

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7642098号

(P7642098)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C S P

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 27 (全553頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-563854(P2023-563854)

(86)(22)出願日 令和4年4月19日(2022.4.19)

(65)公表番号 特表2024-514010(P2024-514010
A)

(43)公表日 令和6年3月27日(2024.3.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2022/025329

(87)国際公開番号 WO2022/225914

(87)国際公開日 令和4年10月27日(2022.10.27)

審査請求日 令和5年10月17日(2023.10.17)

(31)優先権主張番号 63/177,775

(32)優先日 令和3年4月21日(2021.4.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/285,410

(32)優先日 令和3年12月2日(2021.12.2)

最終頁に続く

(73)特許権者 500029420

ギリアード サイエンスーズ, インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
0 4, フォスター シティ, レイクサイ
ド ドライブ 3 3 3

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

最終頁に続く

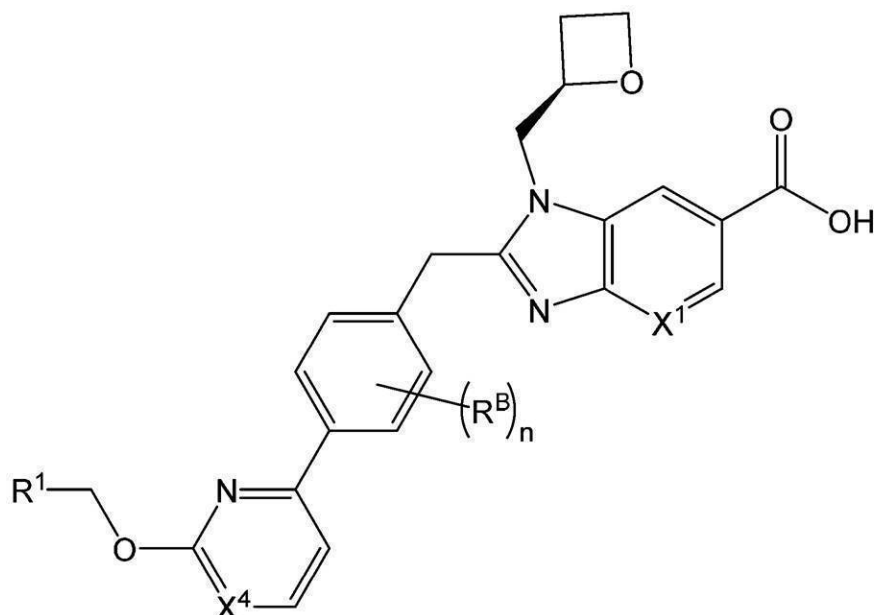
(54)【発明の名称】 カルボキシーベンズイミダゾールG L P - 1 R調節化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I) :

【化 4 4 4】



(I I)

〔式中、

R¹は、1～4個のR⁴で任意選択的に置換されているチアゾリルであり、X¹は、-C(H)=又は-C(R⁸)=であり、X⁴は、-CH=、-C(R⁸)=又はNであり、各R^Bは、独立して、C₁～9アルキル、C₁～8ハロアルキル、又はハロゲンであり、各R⁸は、独立して、ハロゲンであり、

nは、0、1、2、又は3であり、

各R⁴は、独立して、C₁～9アルキル、C₁～8ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルコキシアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ハロゲン、C₃～15シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10アリール、ヘテロアリール、オキソ、-NO₂、-N₃、-CN、-OR^{10a}、-C(O)R^{10a}、-C(O)O-R^{10a}、-C(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})₂(R^{10b})⁺、-N(R^{10a})C(O)-R^{10b}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})、-N(R^{10a})S(O)₂(R^{10b})、-NR^{10a}S(O)₂N(R^{10b})(R^{10c})、-NR^{10a}S(O)₂O(R^{10b})、-OC(O)R^{10a}、-OC(O)OR^{10a}、-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-S-R^{10a}、-S(O)R^{10a}、-S(O)(NH)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{10a})(R^{10b})、-S(O)(NR^{10a})R^{10b}、又は-Si(R^{10a})₃であり、

各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個のR⁵で任意選択的に置換されており、

各R⁵は、独立して、C₁～9アルキル、C₁～8ハロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、C₂～6アルコキシアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～15シクロアルキル、ハロゲン、C₃～15シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10アリール、ヘテロアリール、オキソ、-NO₂、-N₃、-CN、-O-R^{10a}、-C(O)-R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})C(O)R^{10b}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})、-N(R^{10a})S(O)₂(R^{10b})、-NR^{10a}S(O)₂N(R^{10b})(R^{10c})、-NR^{10a}S(O)₂O(R^{10b})、-OC(O)R^{10a}、-OC(O)R^{10a}、-OC(O)OR^{10a}、-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-S-R^{10a}、-S(O)R^{10a}、-S(O)(NH)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{10a})(R^{10b})、-S(O)(NR^{10a})R^{10b}、又は-Si(R^{10a})₃であり、

10

20

30

40

50

O) OR^{10a}、-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-S-R^{10a}、-S(O)R^{10a}、-S(O)(NH)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{10a})(R^{10b})、-S(O)(NR^{10a})R^{10b}、又は-Si(R^{10a})₃であり、

各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1~4個のR⁶で任意選択的に置換されており、

各R⁶は、独立して、C₁~₉アルキル、C₁~₈ハロアルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、ハロゲン、C₃~₁₅シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆~₁₀アリール、ヘテロアリール、オキソ、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、-N₃、-SH、-O(C₁~₉アルキル)、-O(C₁~₈ハロアルキル)、-O(C₂~₆アルケニル)、-O(C₂~₆アルキニル)、-O(C₃~₁₅シクロアルキル)、-O(ヘテロシクリル)、-O(C₆~₁₀アリール)、-O(ヘテロアリール)、-NH(C₁~₉アルキル)、-NH(C₁~₈ハロアルキル)、-NH(C₂~₆アルケニル)、-NH(C₂~₆アルキニル)、-NH(C₃~₁₅シクロアルキル)、-NH(ヘテロシクリル)、-NH(C₆~₁₀アリール)、-NH(ヘテロアリール)、-N(C₁~₉アルキル)₂、-N(C₁~₈ハロアルキル)₂、-N(C₂~₆アルケニル)₂、-N(C₂~₆アルキニル)₂、-N(C₃~₁₅シクロアルキル)₂、-N(ヘテロシクリル)₂、-N(C₆~₁₀アリール)₂、-N(ヘテロアリール)₂、-N(C₁~₉アルキル)(C₁~₈ハロアルキル)、-N(C₁~₉アルキル)(C₂~₆アルケニル)、-N(C₁~₉アルキル)(C₂~₆アルキニル)、-N(C₁~₉アルキル)(C₃~₁₅シクロアルキル)、-N(C₁~₉アルキル)(ヘテロシクリル)、-N(C₁~₉アルキル)(C₆~₁₀アリール)、-N(C₁~₉アルキル)(ヘテロアリール)、-C(O)(C₁~₉アルキル)、-C(O)(C₁~₈ハロアルキル)、-C(O)(C₂~₆アルケニル)、-C(O)(C₂~₆アルキニル)、-C(O)(C₃~₁₅シクロアルキル)、-C(O)(ヘテロシクリル)、-C(O)(C₆~₁₀アリール)、-C(O)(ヘテロアリール)、-C(O)O(C₁~₉アルキル)、-C(O)O(C₁~₈ハロアルキル)、-C(O)O(C₂~₆アルケニル)、-C(O)O(C₂~₆アルキニル)、-C(O)O(C₃~₁₅シクロアルキル)、-C(O)O(ヘテロシクリル)、-C(O)O(C₆~₁₀アリール)、-C(O)O(ヘテロアリール)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~₉アルキル)、-C(O)NH(C₁~₈ハロアルキル)、-C(O)NH(C₂~₆アルケニル)、-C(O)NH(C₂~₆アルキニル)、-C(O)NH(C₃~₁₅シクロアルキル)、-C(O)NH(ヘテロシクリル)、-C(O)NH(C₆~₁₀アリール)、-C(O)NH(ヘテロアリール)、-C(O)N(C₁~₉アルキル)₂、-C(O)N(C₁~₈ハロアルキル)₂、-C(O)N(C₂~₆アルケニル)₂、-C(O)N(C₂~₆アルキニル)₂、-C(O)N(C₃~₁₅シクロアルキル)₂、-C(O)N(ヘテロシクリル)₂、-C(O)N(C₆~₁₀アリール)₂、-C(O)N(ヘテロアリール)₂、-NHC(O)(C₁~₉アルキル)、-NHC(O)(C₁~₈ハロアルキル)、-NHC(O)(C₂~₆アルケニル)、-NHC(O)(C₂~₆アルキニル)、-NHC(O)(C₃~₁₅シクロアルキル)、-NHC(O)(ヘテロシクリル)、-NHC(O)(C₆~₁₀アリール)、-NHC(O)(ヘテロアリール)、-NHC(O)O(C₁~₉アルキル)、-NHC(O)O(C₁~₈ハロアルキル)、-NHC(O)O(C₂~₆アルケニル)、-NHC(O)O(C₂~₆アルキニル)、-NHC(O)O(C₃~₁₅シクロアルキル)、-NHC(O)O(ヘテロシクリル)、-NHC(O)O(C₆~₁₀アリール)、-NHC(O)O(ヘテロアリール)、-NHC(O)NH(C₁~₉アルキル)、-NHC(O)NH(C₁~₈ハロアルキル)、-NHC(O)NH(C₂~₆アルケニル)、-NHC(O)NH(C₂~₆アルキニル)、-NHC(O)NH(C₃~₁₅シクロアルキル)、-NHC(O)NH(ヘテロシクリル)、-NHC(O)NH(C₆~₁₀アリール)、-NHC(O)NH(ヘテロアリール)、-NHS(O)(C₁~₉アルキル)、-N(C₁~₉アルキル)(S(O)(C₁~₉アルキル)、-S(C₁~₉アルキル)、-S(C₁~₈ハロアルキル)、-S(C₂~₆アルケニル)、-S(C₂~₆アルキニル)、-S(C₃~₁₅シクロアルキル)、-S(ヘテロシクリル)、-S(C₆~₁₀アリール)、-

10

20

30

40

50

S (ヘテロアリール)、 $-S(O)N(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ 、 $-S(O)(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1\sim 8\text{ハロアルキル})$ 、 $-S(O)(C_2\sim 6\text{アルケニル})$ 、 $-S(O)(C_2\sim 6\text{アルキニル})$ 、 $-S(O)(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})$ 、 $-S(O)(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-S(O)(C_6\sim 10\text{アリール})$ 、 $-S(O)(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-S(O)_2(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1\sim 8\text{ハロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_2\sim 6\text{アルケニル})$ 、 $-S(O)_2(C_2\sim 6\text{アルキニル})$ 、 $-S(O)_2(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-S(O)_2(C_6\sim 10\text{アリール})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、又は $-S(O)_2N(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ であり、

各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～3個の $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_1\sim 8$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CO_2H 、 $-O(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-O(C_1\sim 8\text{ハロアルキル})$ 、 $-O(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})$ 、 $-O(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-O(\text{アリール})$ 、 $-O(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NH(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_1\sim 8\text{ハロアルキル})$ 、 $-NH(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})$ 、 $-NH(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NH(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-N(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1\sim 8\text{ハロアルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})$ 、 $-NHC(O)(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NHC(O)(\text{アリール})$ 、 $-NHC(O)(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NHC(O)O(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)O(C_1\sim 8\text{ハロアルキル})$ 、 $-NHC(O)O(C_2\sim 6\text{アルキニル})$ 、 $-NHC(O)O(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})$ 、 $-NHC(O)O(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NHC(O)O(\text{アリール})$ 、 $-NHC(O)O(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $S(O)_2(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1\sim 8\text{ハロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_3\sim 15\text{シクロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-S(O)_2(\text{アリール})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_1\sim 9\text{アルキル})$ 、又は $-S(O)_2N(C_1\sim 9\text{アルキル})_2$ で任意選択的に置換されており、

前記アルキル又はヘテロシクリルは、1～4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されており、

各 R^{10a} 、 R^{10b} 、及び R^{10c} は、独立して、H、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、又はヘテロアリールであり、

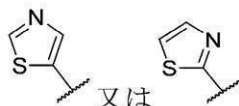
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、各々 $C_1\sim 8$ ハロアルキルで置換されている、

【化445】



である、

請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 が、

10

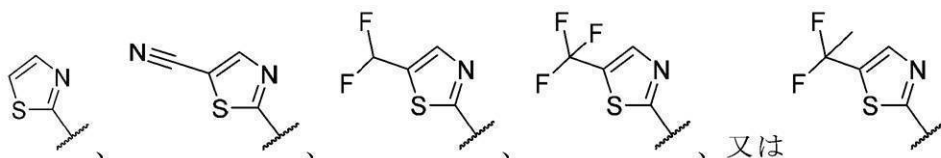
20

30

40

50

【化 4 4 6】



である、

請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R⁸ が、F 又は C₁ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5】

前記化合物が、

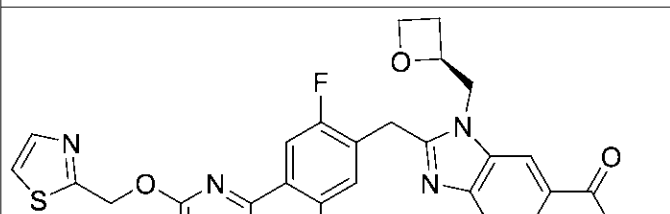
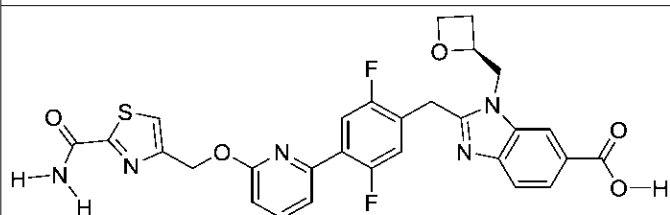
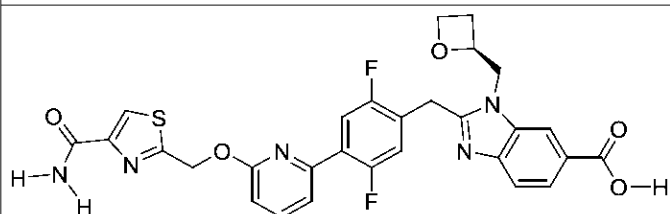
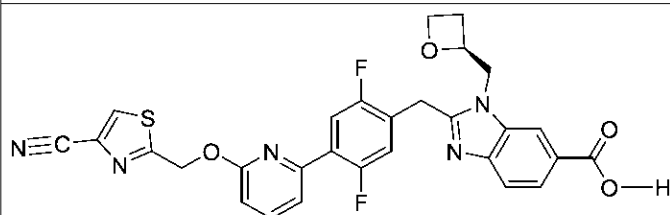
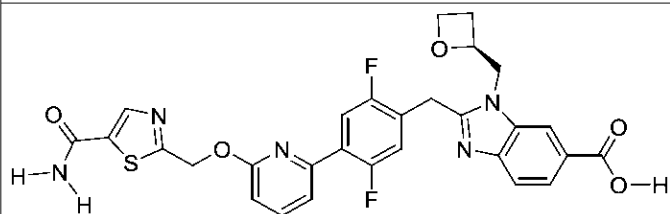
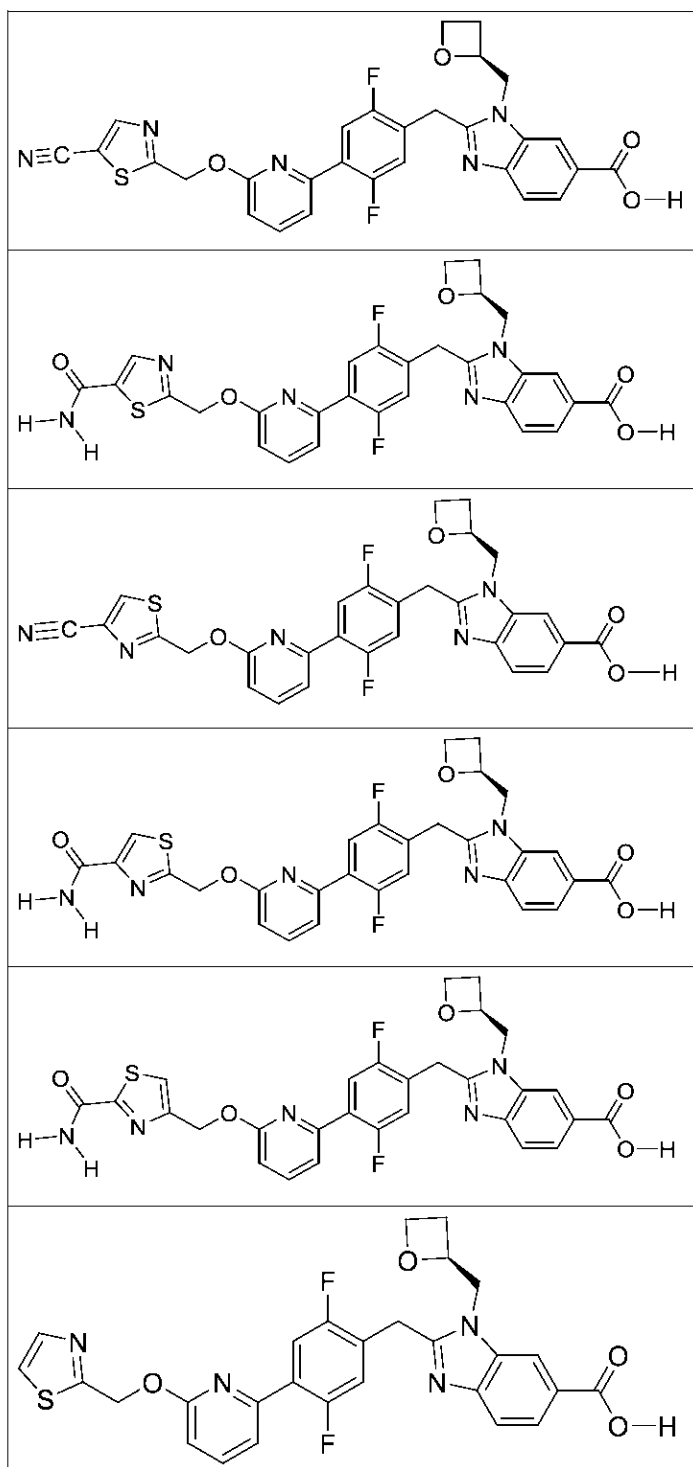
20

30

40

50

【化 5 0 1】



10

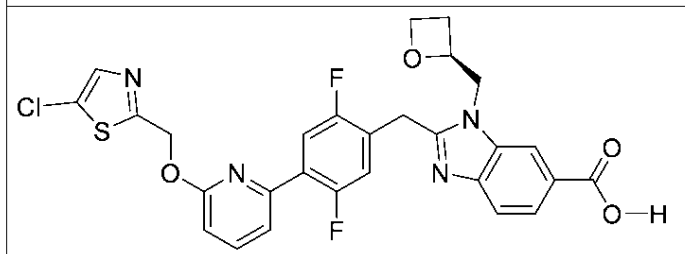
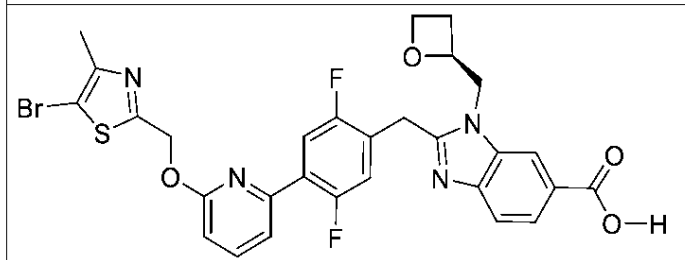
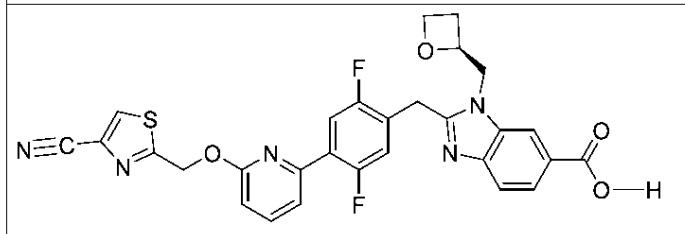
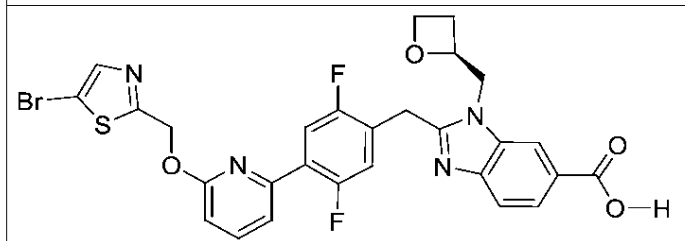
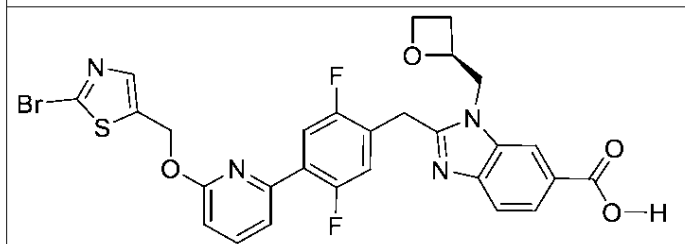
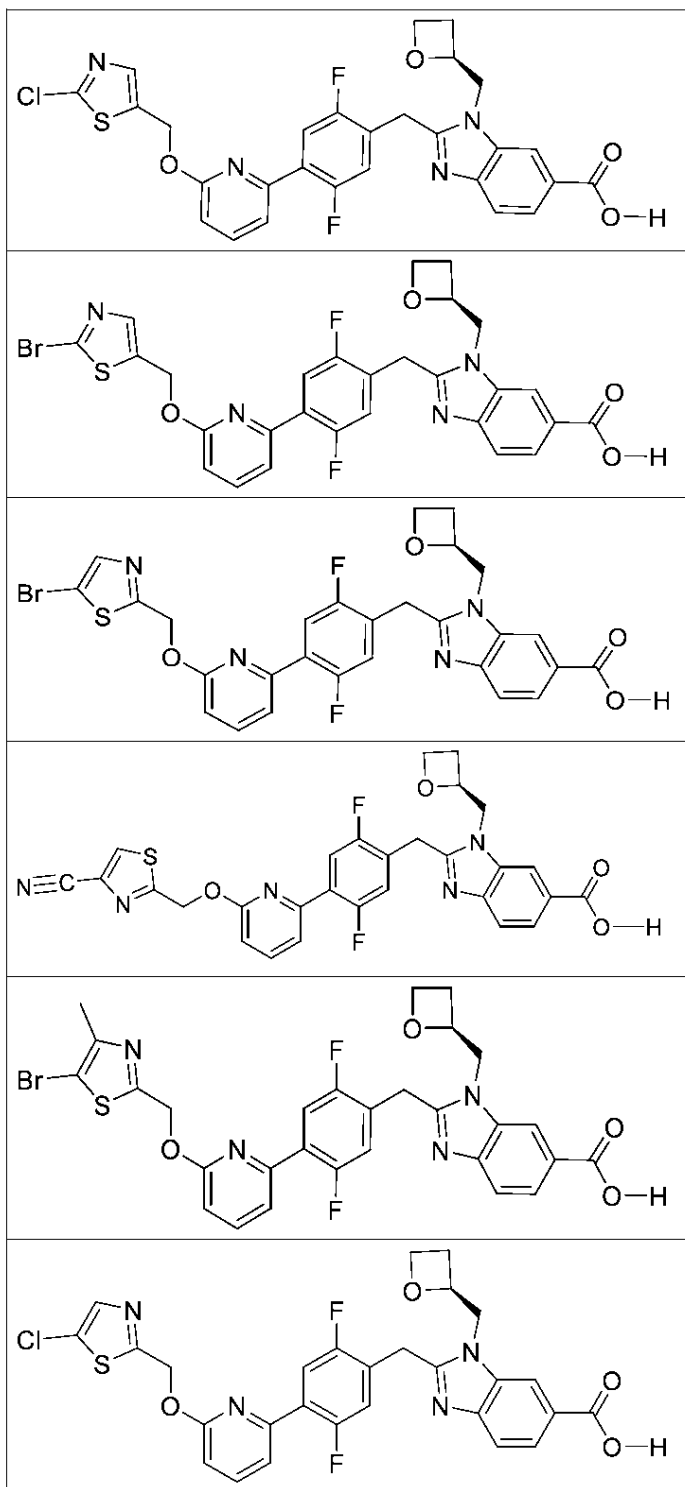
20

30

40

50

【化 5 0 2】



10

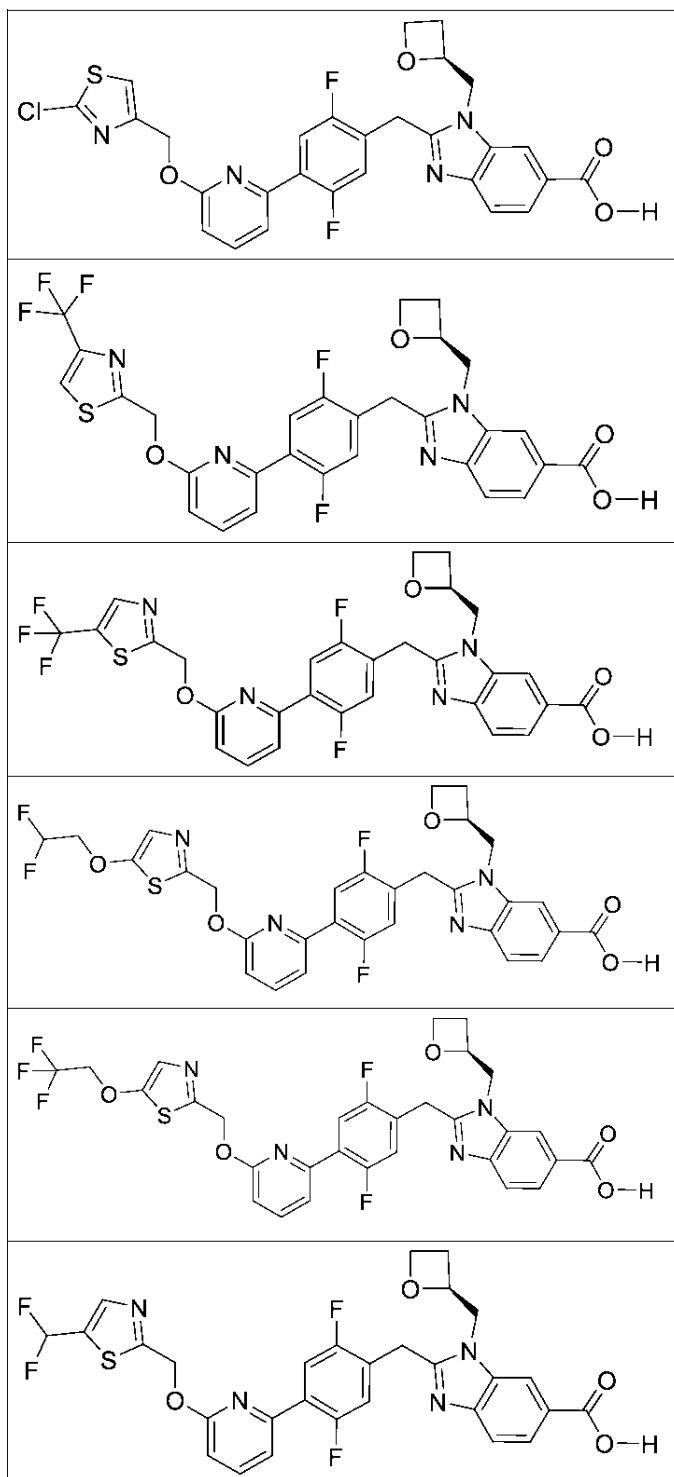
20

30

40

50

【化 5 0 3】



10

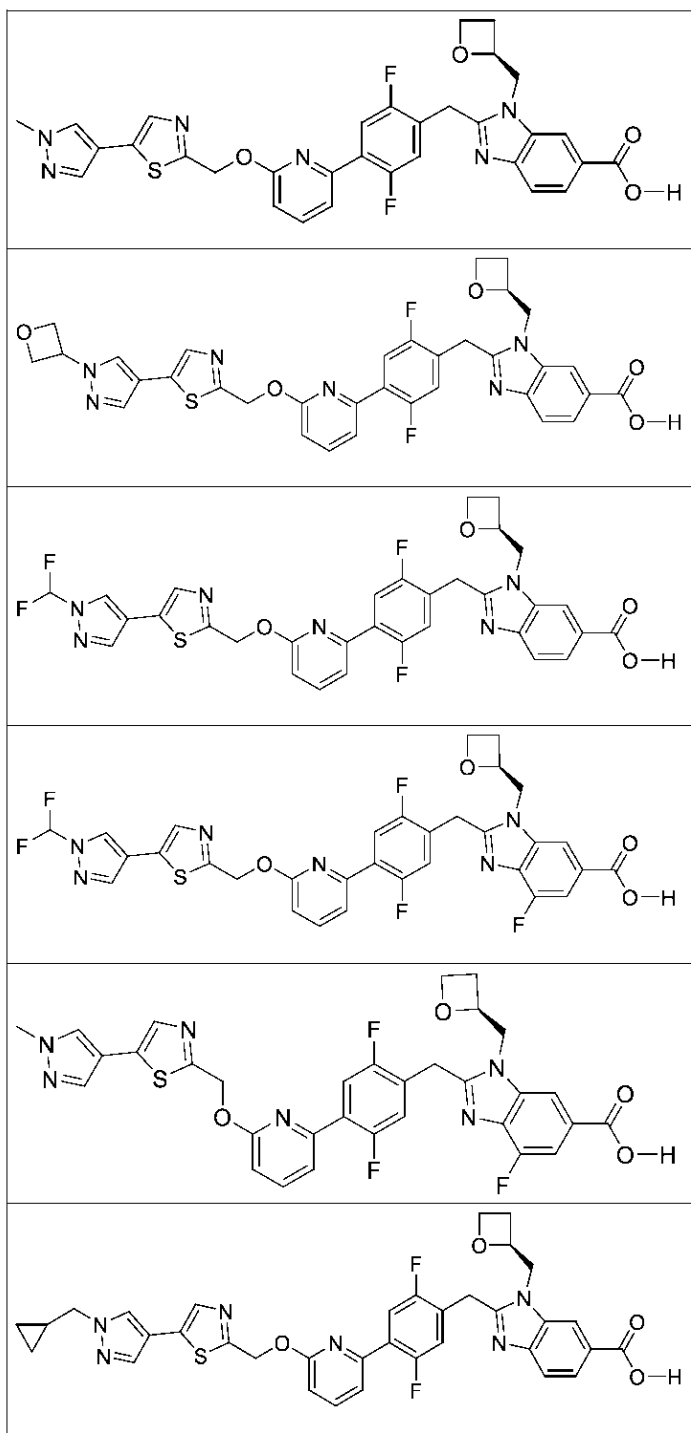
20

30

40

50

【化 5 0 4】



10

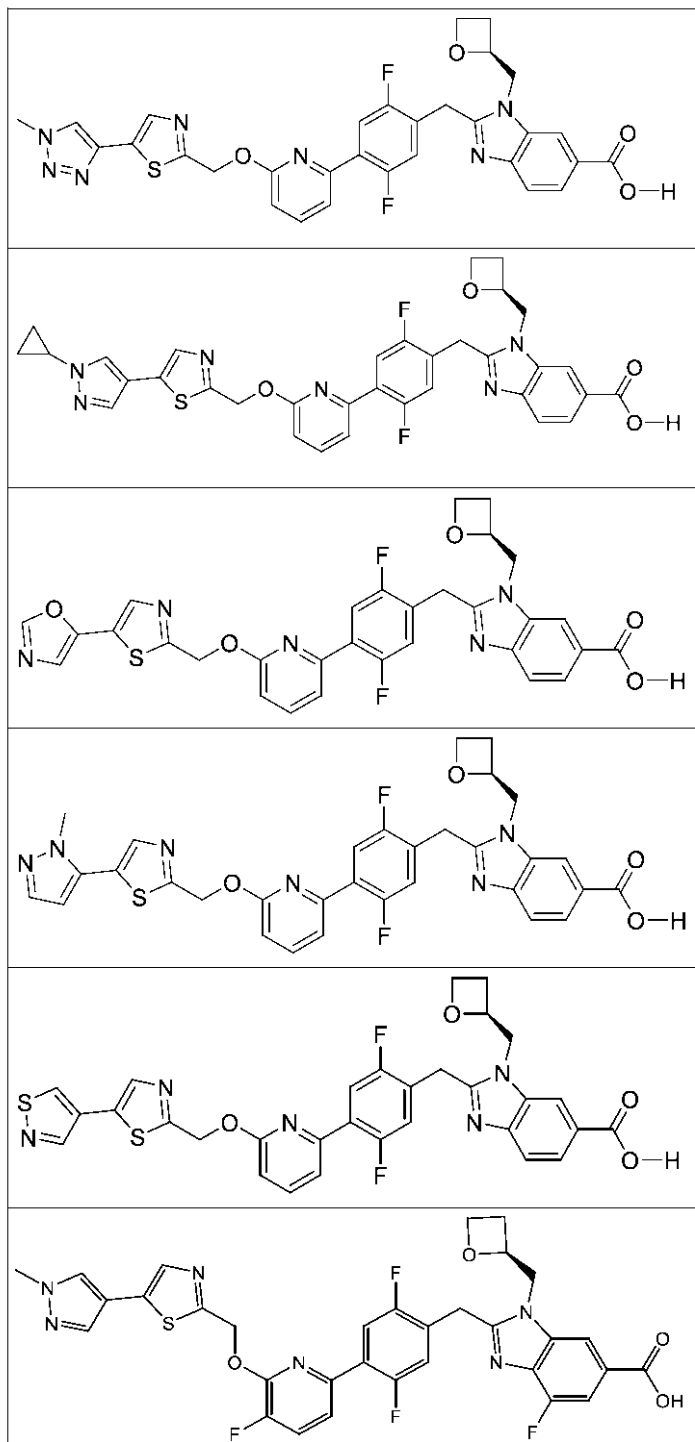
20

30

40

50

【化 5 0 5】



10

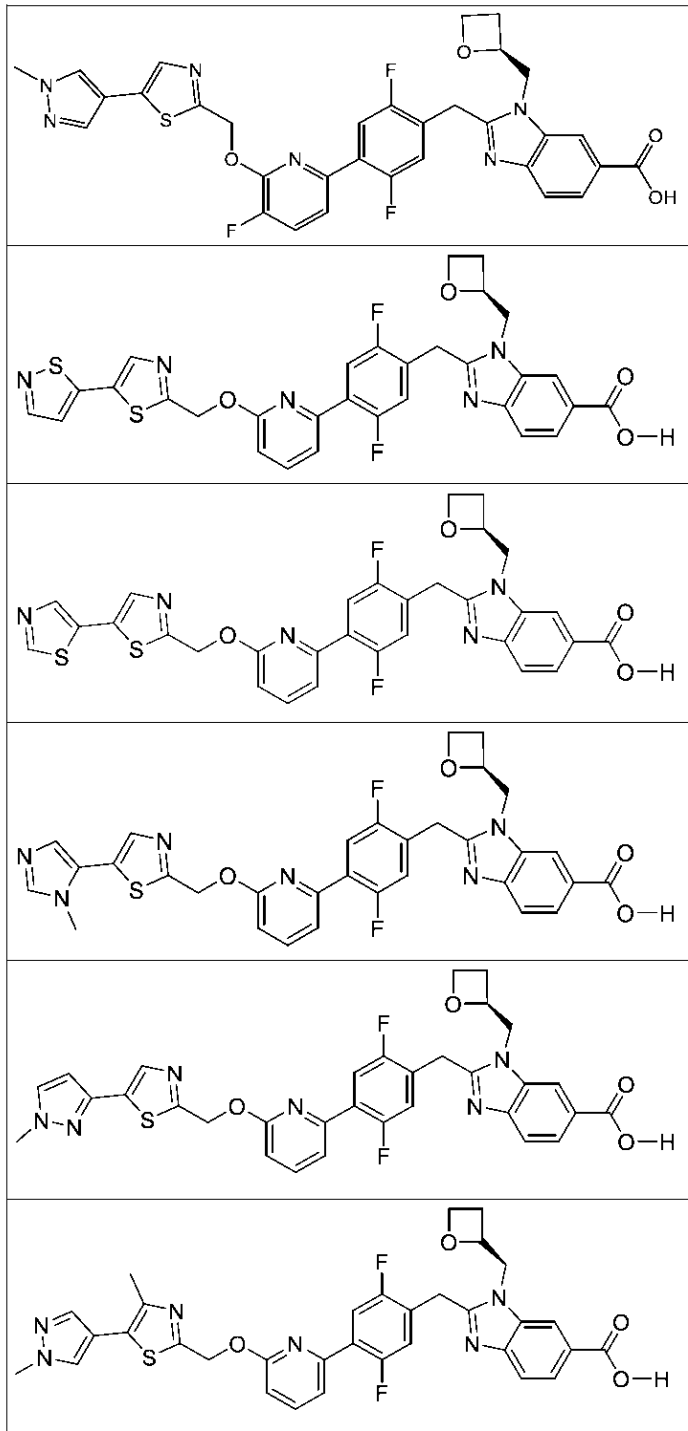
20

30

40

50

【化 5 0 6】



10

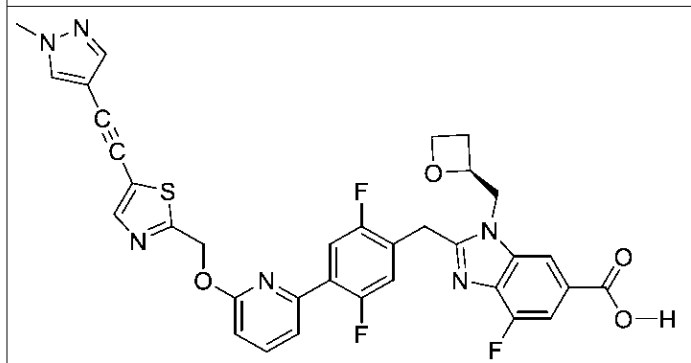
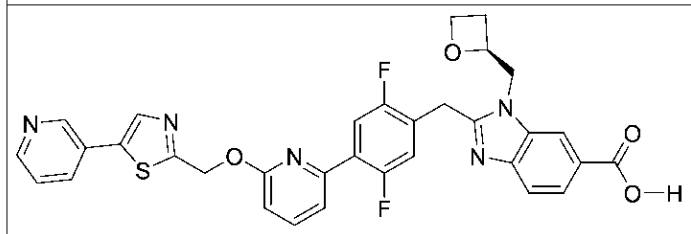
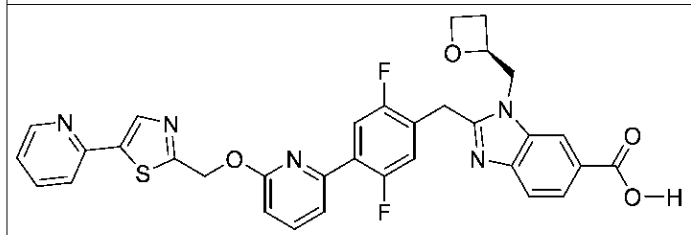
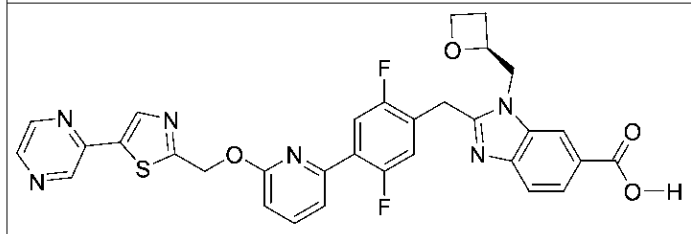
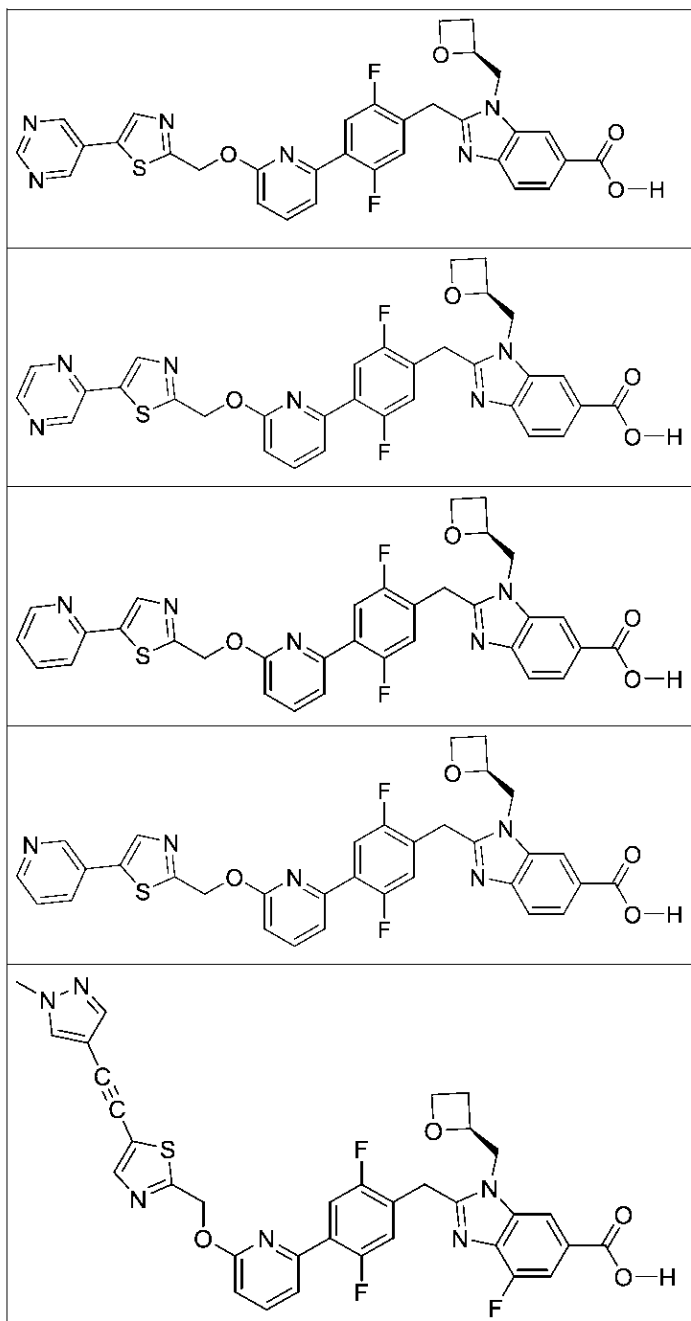
20

30

40

50

【化 5 0 7】



10

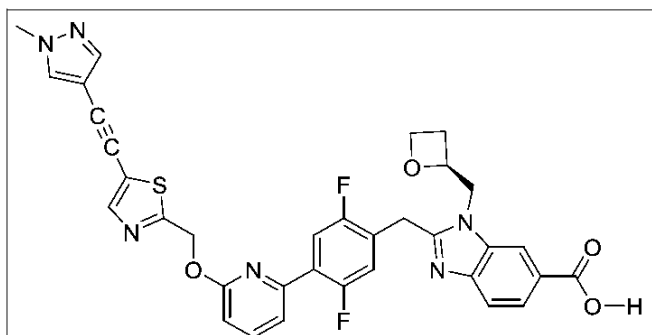
20

30

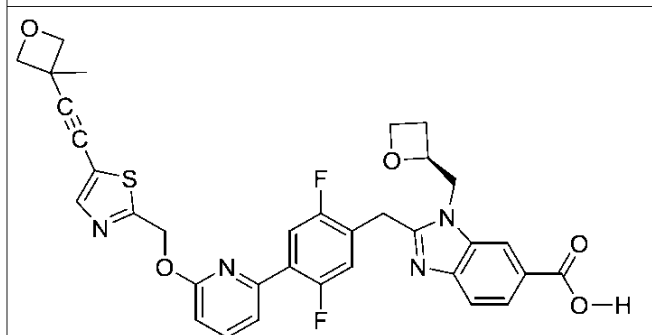
40

50

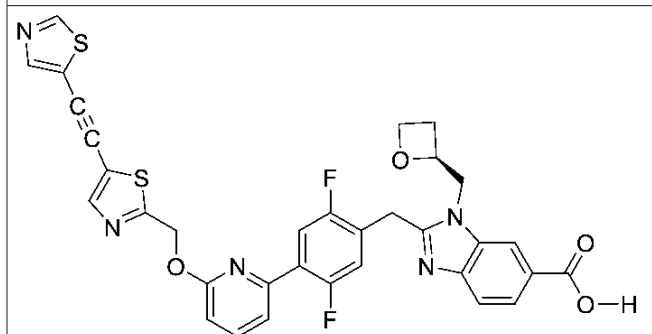
【化 5 0 8】



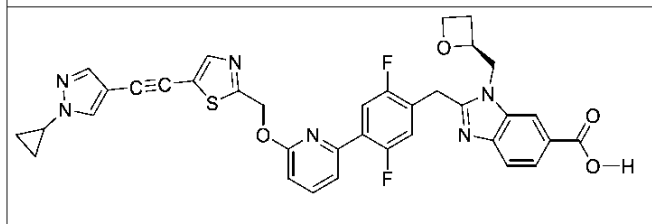
10



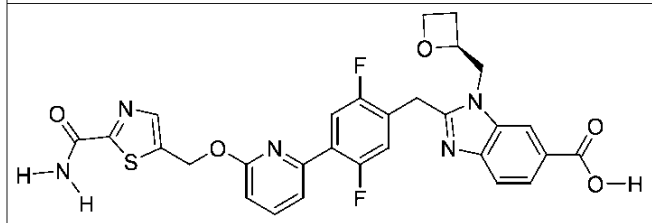
20



30

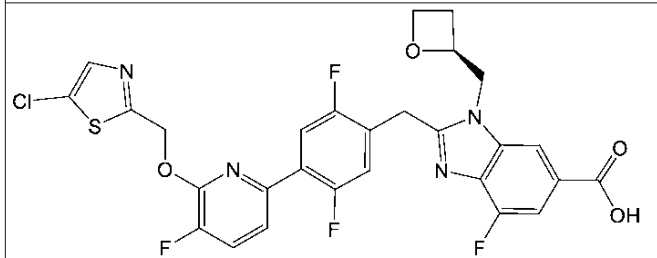
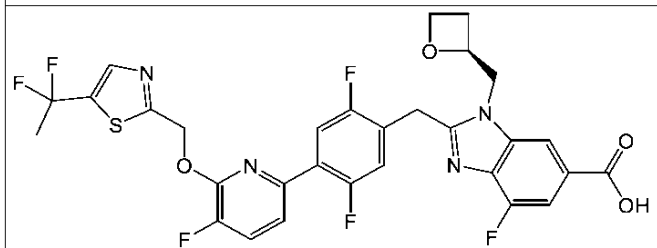
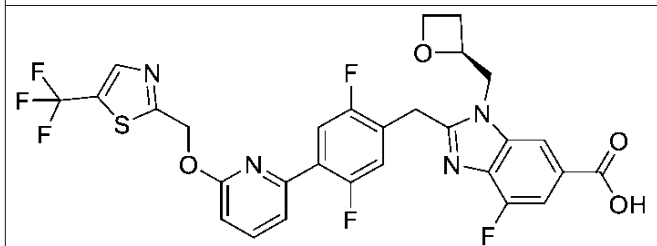
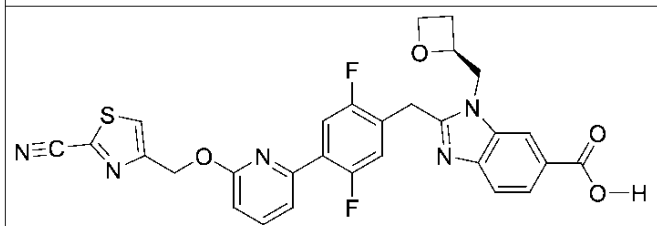
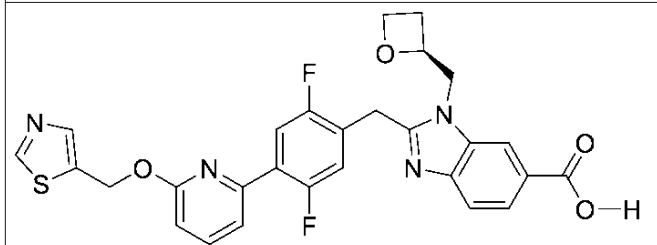
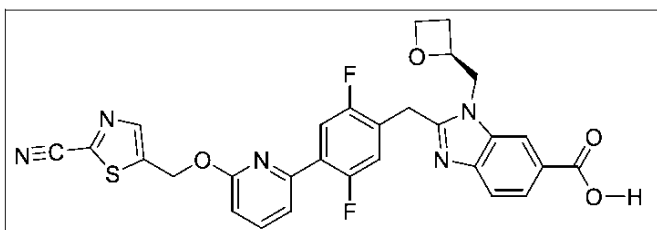


40

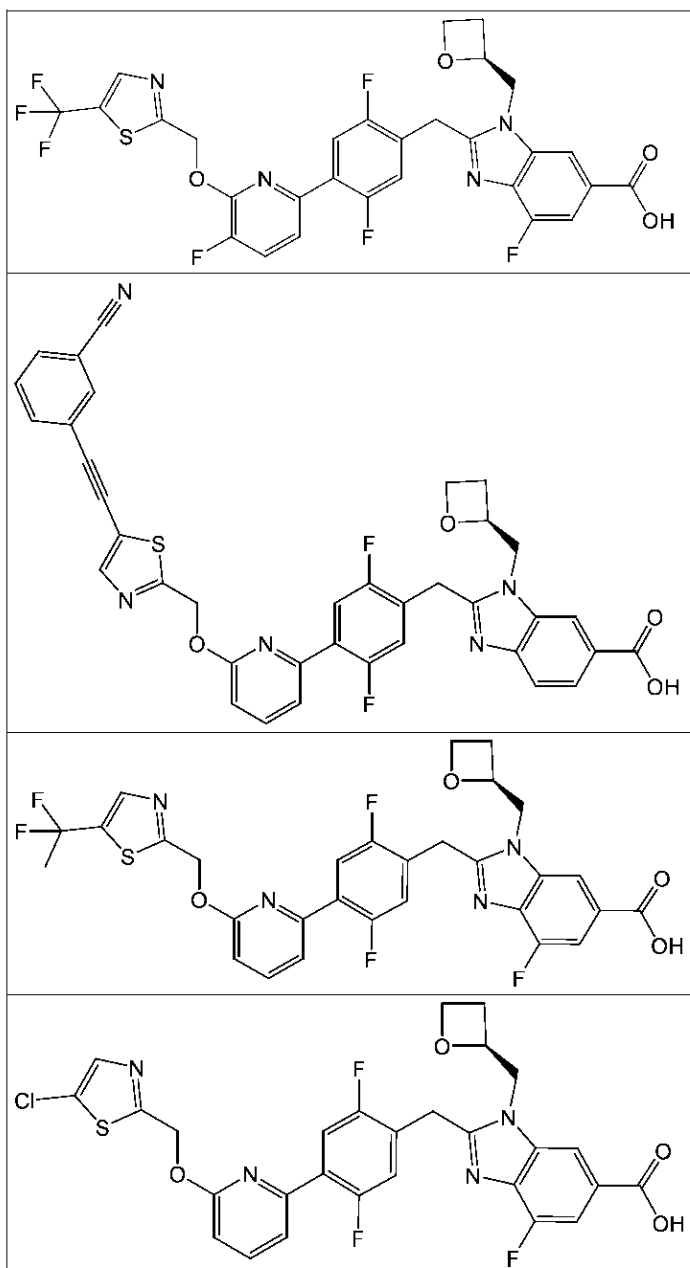


50

10



【化 5 1 0】



10

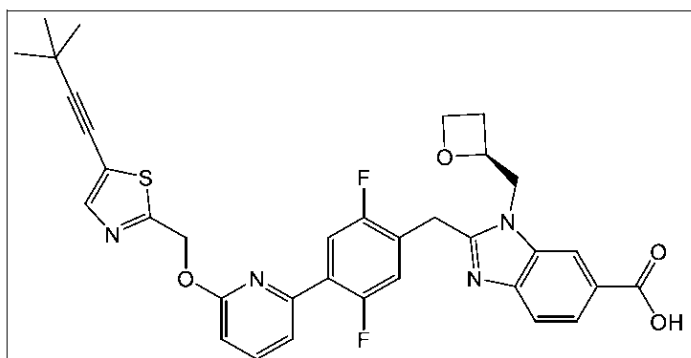
20

30

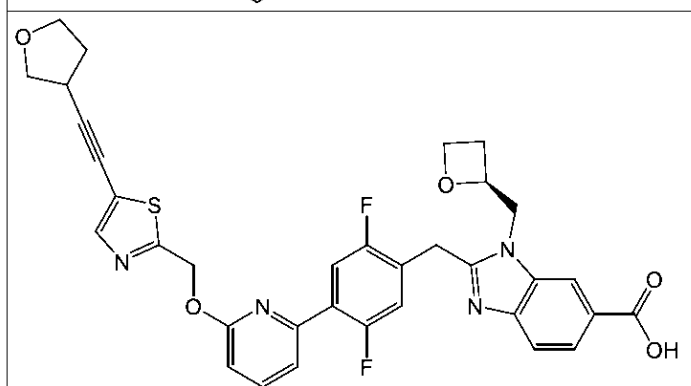
40

50

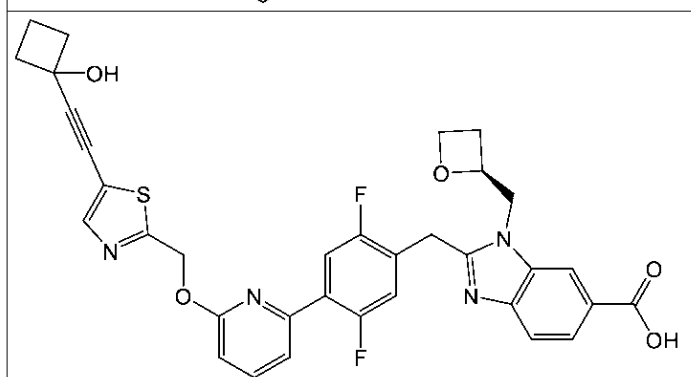
【化 5 1 1】



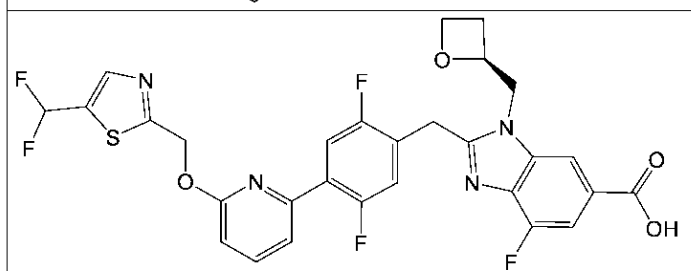
10



20



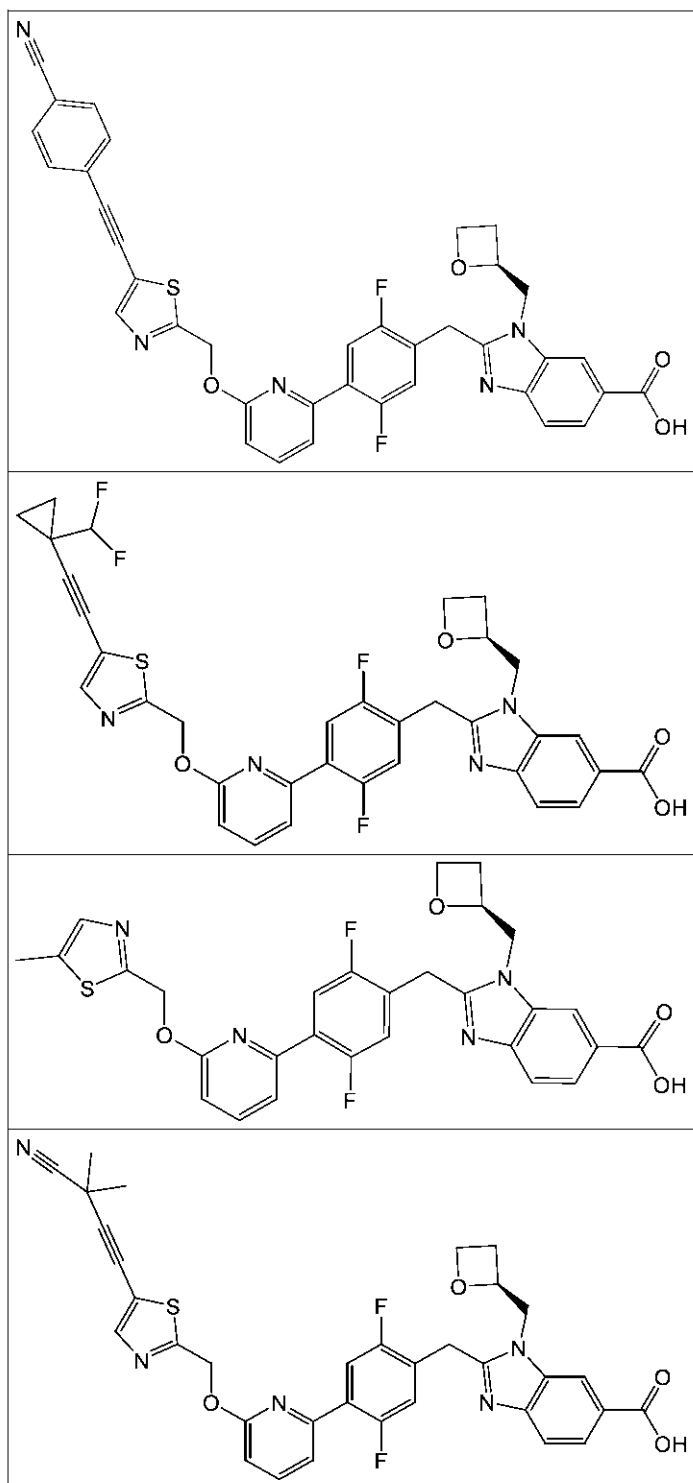
30



40

50

【化 5 1 2】



10

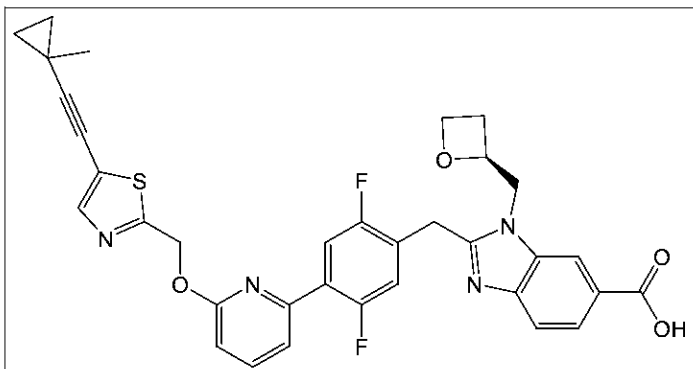
20

30

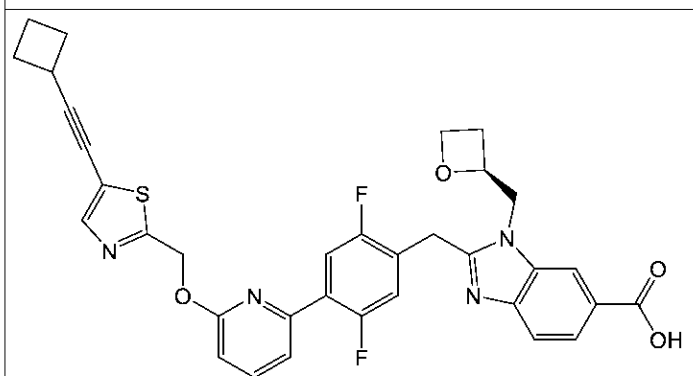
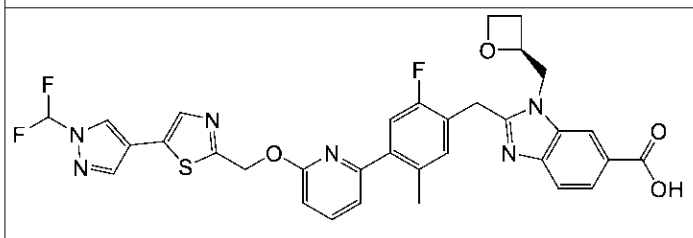
40

50

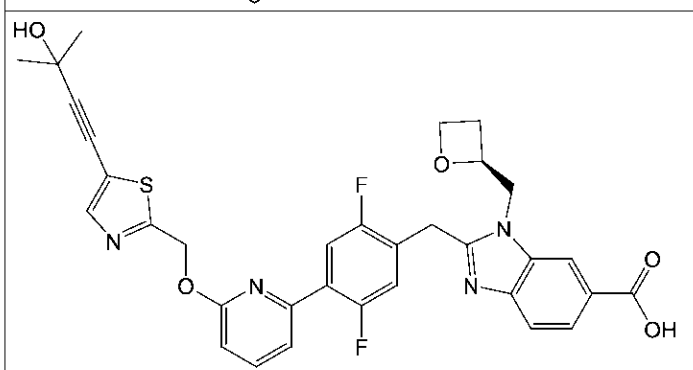
【化 5 1 3】



10



20

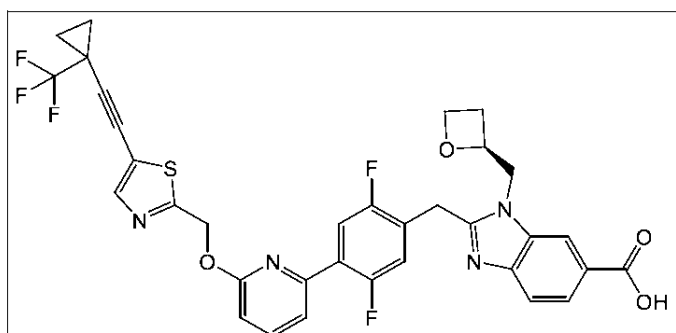


30

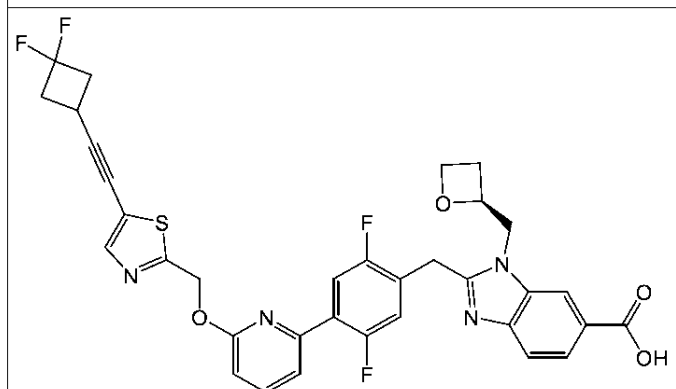
40

50

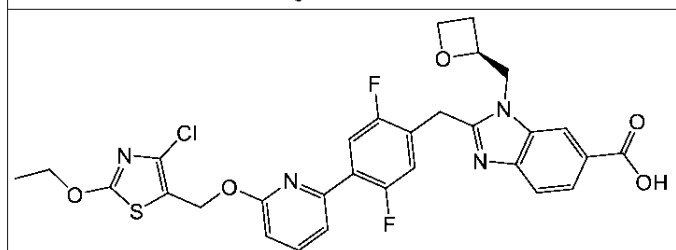
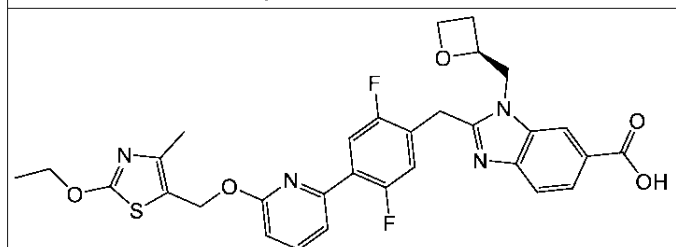
【化 5 1 4】



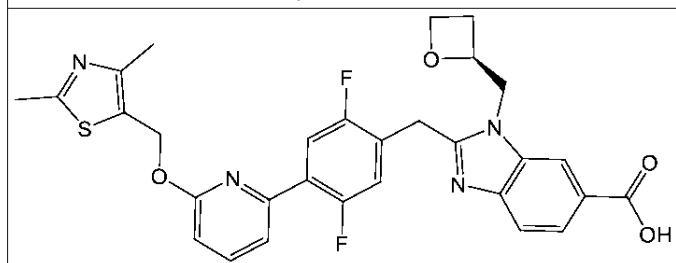
10



20



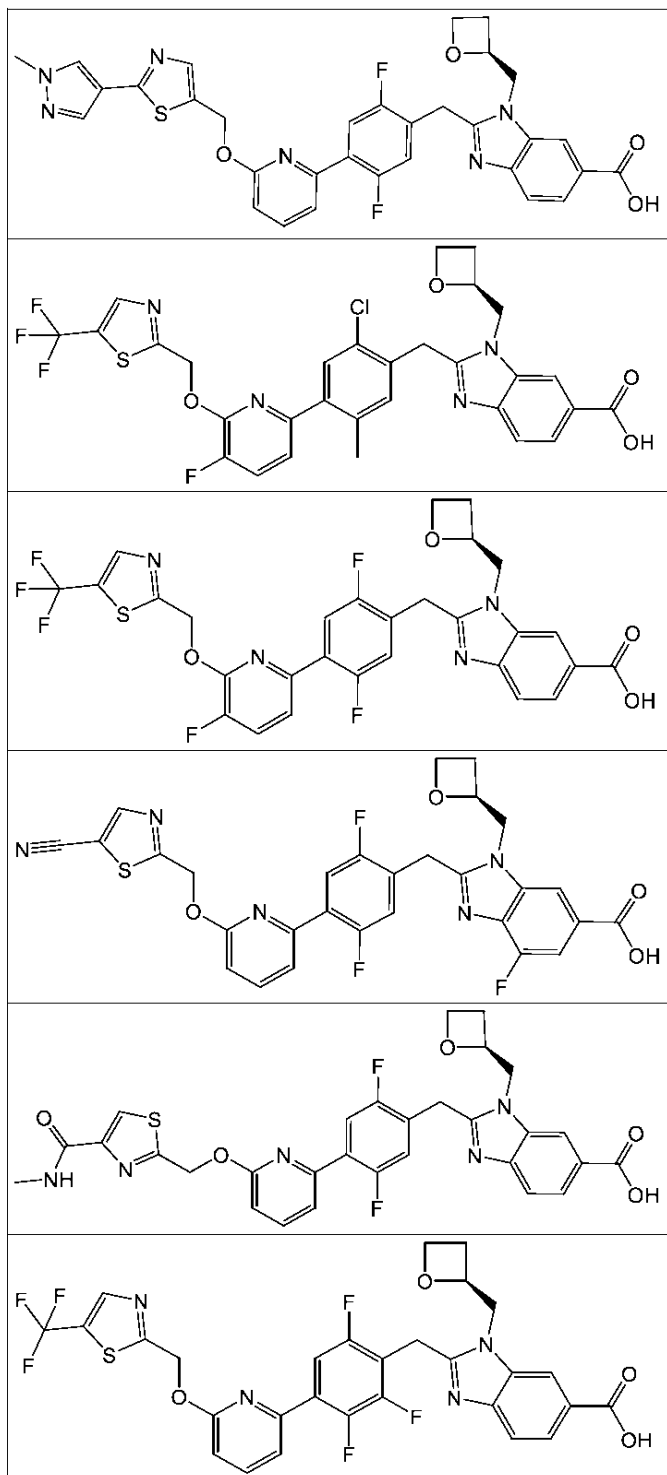
30



40

50

【化 5 1 5】



10

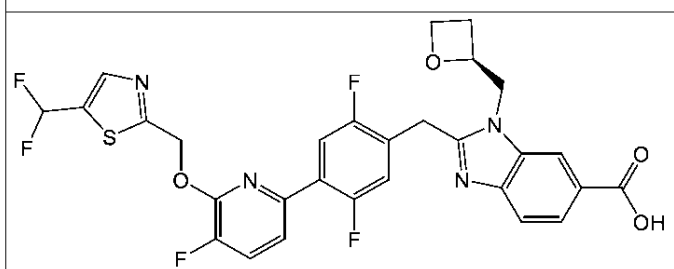
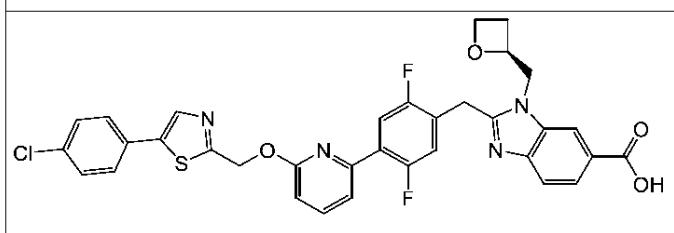
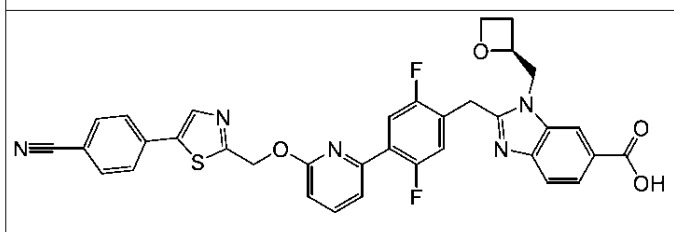
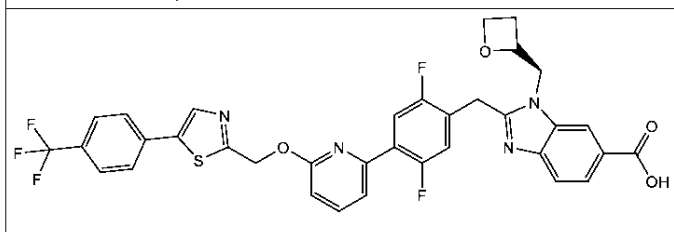
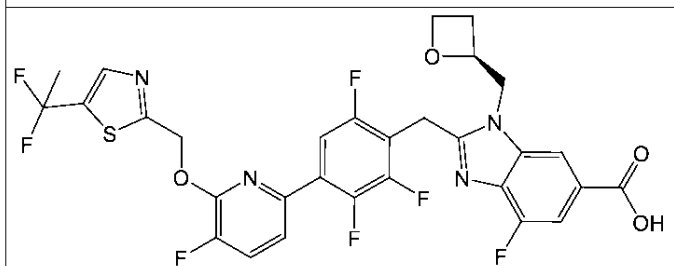
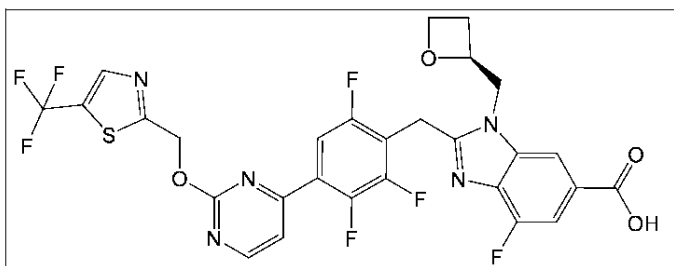
20

30

40

50

【化 5 1 6】



10

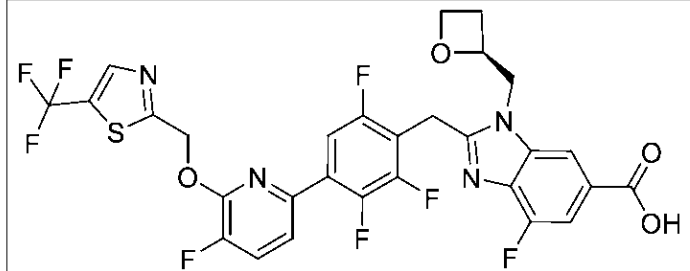
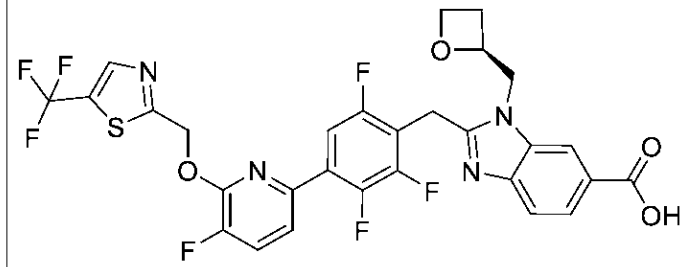
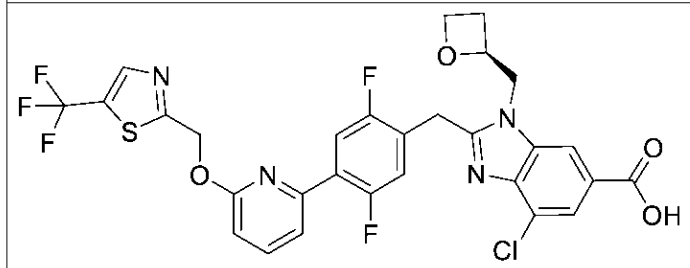
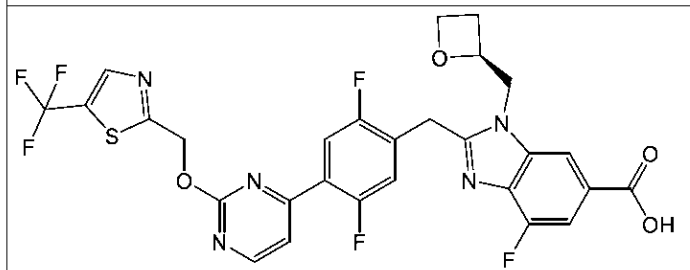
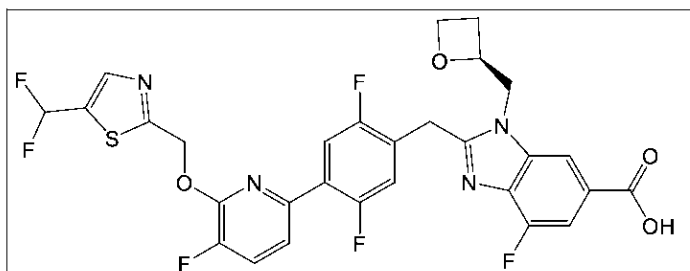
20

30

40

50

【化 5 1 7】



10

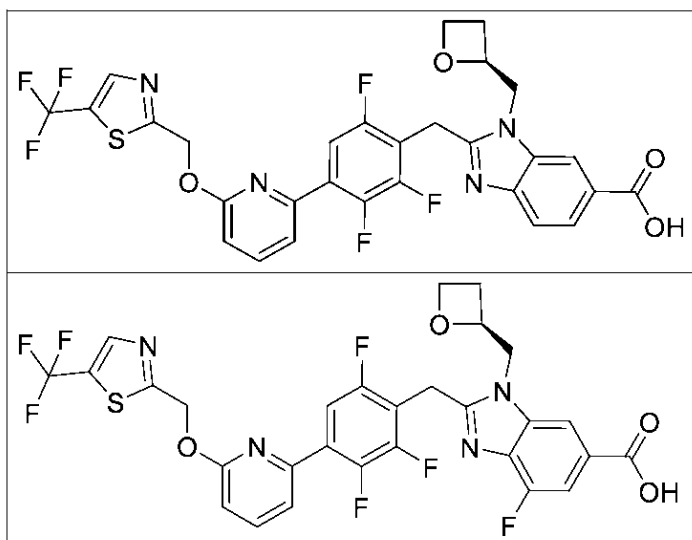
20

30

40

50

【化 5 1 8】



10

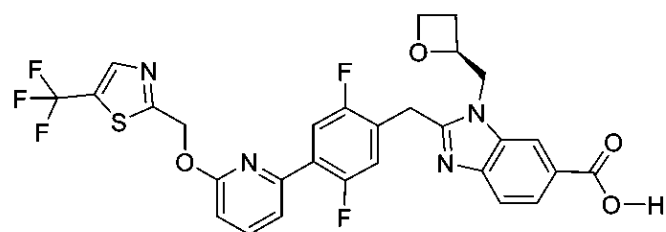
から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記化合物が、構造：

20

【化 5 1 9】



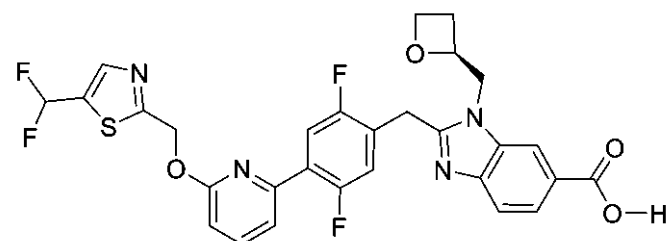
を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 7】

前記化合物が、構造：

【化 5 2 0】



40

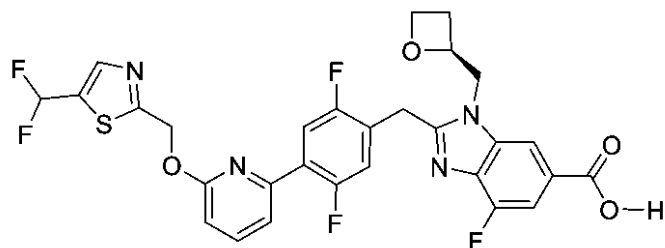
を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記化合物が、構造：

50

【化 5 2 1】



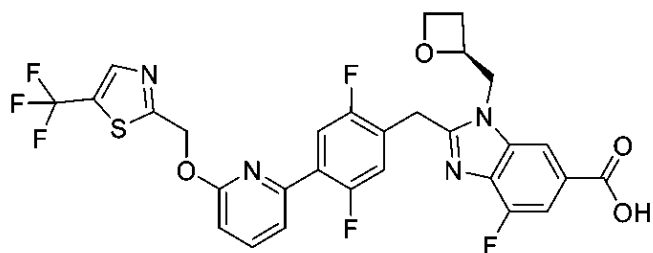
を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

前記化合物が、構造：

【化 5 2 2】



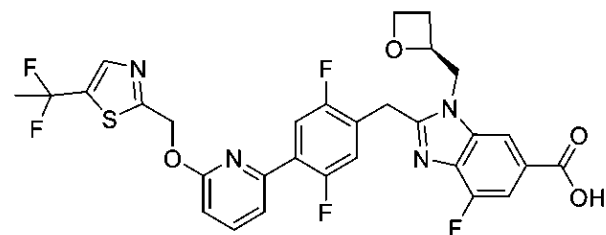
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記化合物が、構造：

【化 5 2 3】



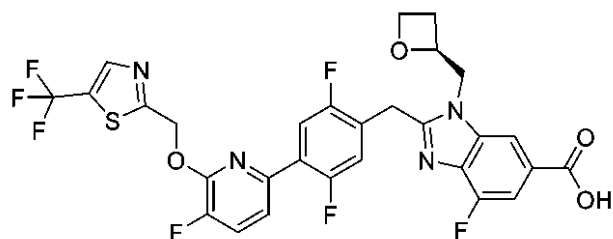
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記化合物が、構造：

【化 5 2 4】



40

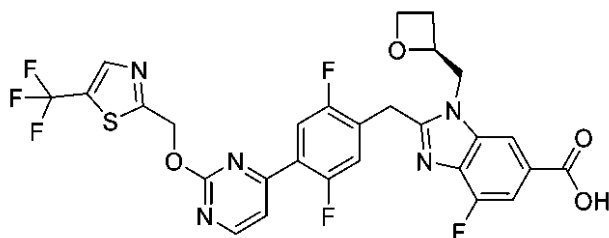
を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

前記化合物が、構造：

50

【化 5 2 5】



を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 3】

薬学的有効量の請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

1 つ以上の追加の治療剤を更に含む、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

グルカゴン様ペプチド 1 受容体 (GLP-1R) 媒介性疾患又は状態の治療に使用するための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

GLP-1R 媒介性疾患又は状態の治療を必要とする対象において、GLP-1R 媒介性疾患又は状態を治療するための組成物であって、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

20

【請求項 1 7】

前記疾患又は状態が、肝疾患を含む、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記疾患又は状態が、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬変、代償性肝線維症、非代償性肝線維症、肝細胞癌、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、又は原発性硬化性胆管炎 (PSC) を含む、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記疾患又は状態が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

30

【請求項 2 0】

前記疾患又は状態が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記疾患又は状態が、代謝性疾患を含む、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記疾患又は状態が、1 型糖尿病、2 型糖尿病、前糖尿病、特発性 1 型糖尿病、潜在性自己免疫性糖尿病、若年発症成人型糖尿病、早発性糖尿病、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肝インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、腎疾患、糖尿病性網膜症、脂肪細胞機能障害、内臓脂肪蓄積、肥満、摂食障害、睡眠時無呼吸症候群、体重増加、糖分渴望、脂質異常症、高インスリン血症、うつ血性心不全、心筋梗塞、脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、肺高血圧症、血管形成術後再狭窄、間欠性跛行症、食後脂質異常症、代謝性アシドーシス、ケトosis、関節炎、左心室肥大、パーキンソン病、末梢動脈疾患、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、狭心症、月経前症候群、血栓症、アテローム性動脈硬化、グルコース代謝障害、血管再狭窄、認知症、又はアルツハイマー病を含む、請求項 1 6 に記載の組成物。

40

【請求項 2 3】

50

前記組成物が、追加の治療剤と組み合わせて投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記追加の治療剤が、ペプチド Y Y 若しくはその類似体、神経ペプチド Y 受容体 2 型 (NPYR2) アゴニスト、NPYR1 アゴニスト、NPYR5 アンタゴニスト、カンナビノイド受容体 1 型 (CB1 R) アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤 (例えば、オルリスタット)、ヒト膵島形成促進性ペプチド (HIP)、メラノコルチン受容体 4 アゴニスト (MC4R) (例えば、セトメラノチド)、メラニン濃縮ホルモン受容体 1 アンタゴニスト、ファルネソイド X 受容体 (FXR) アゴニスト (例えば、オベチコール酸)、アポトーシスシグナル調節キナーゼ (ASK-1) 阻害剤、ゾニサミド、フェンテルミン (単独で若しくはトピラマートと組み合わせて)、ノルエピネフリン／ドーパミン再取り込み阻害剤 (例えば、ブプロプリオン)、オピオイド受容体アンタゴニスト (例えば、ナルトレキソン)、ノルエピネフリン／ドーパミン再取り込み阻害剤及びオピオイド受容体アンタゴニストの組み合わせ (例えば、ブプロプリオン及びナルトレキシソンの組み合わせ)、GDF-15 類似体、シブトラミン、コレシストキニンアゴニスト、アミリン及びその類似体 (例えば、プラムリンチド)、レプチン及びその類似体 (例えば、メトロレプチン)、セロトニン作動薬 (例えば、ロルカセリン)、メチオニンアミノペプチダーゼ 2 (MetAP2) 阻害剤 (例えば、ペロラニブ若しくは ZGN-1061)、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、SGLT2 阻害剤 (例えば、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、若しくはエルツグリフロジン)、SGLTL1 阻害剤、デュアル SGLT2 / SGLT1 阻害剤、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) モジュレーター、AMP 活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) 活性化因子、ピオチン、MAS 受容体モジュレーター、又はグルカゴン受容体アゴニスト (単独で若しくは別の GLP-1 R アゴニスト、例えば、リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、若しくはセマグルチドと組み合わせて)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α) アゴニスト、魚油、アセチル-c o A カルボキシラーゼ (ACC) 阻害剤、TGF β アンタゴニスト、GFRAL アゴニスト、並びに／あるいはそれらの薬学的に許容される塩を含むが、これらに限定されない抗肥満剤を含む、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

GLP-1 R 媒介性疾患又は状態の治療を必要とするヒトにおけるその治療のための医薬品を製造するための方法であって、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、方法。

【請求項 2 6】

GLP-1 R 媒介性疾患又は状態を治療するための医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 2 7】

GLP-1 R 媒介性疾患又は状態の治療を必要とするヒトにおけるその治療に使用するための組成物であって、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) に基づき、2021 年 4 月 21 日に出願された米国仮出願第 63 / 177, 775 号及び 2021 年 12 月 2 日に出願された米国仮出願第 63 / 285, 410 号の利益を主張するものであり、これらは、全ての目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、グルカゴン様ペプチド-1受容体 (glucagon-like peptide-1 receptor、GLP-1R) のアゴニスト又はモジュレーターに結合してそれとして作用し、かつGLP-1Rのアゴニスト又はモジュレーターとして作用する化合物に関する。本開示は、当該化合物による疾患及び／又は状態の治療及び／又は予防のための、化合物の使用に更に関する。

【背景技術】

【0003】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、食事に応答して腸内の腸内分泌細胞から分泌されるペプチドホルモンである。GLP-1は、膵β細胞からの食事誘発性インスリン分泌を直接増強することによって、食事後の血糖の調節において、かつ腸を通る食物の輸送を遅らせることによって、満腹感を促進することにおいて、役割を果たすと考えられている。GLP-1は、細胞膜上に存在するGタンパク質共役型受容体のファミリーに属し、かつ活性化時に二次メッセンジャー環状アデノシンリン酸 (cyclic adenosine monophosphate、cAMP) の蓄積をもたらし得るGLP-1受容体 (GLP-1R) を介した細胞内シグナル伝達を媒介する。非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis、NASH) は、肥満、2型糖尿病、インスリン抵抗性、及び心血管疾患を含むメタボリックシンドロームの特徴に関連し得る。

【0004】

GLP-1Rアゴニストは、糖尿病、肥満、及びNASHに関連して現在調査されている。GLP-1Rアゴニストは、2型糖尿病の管理について承認されているエキセナチド、リラグルチド、及びデュラグルチドなどのペプチドを含む。そのようなペプチドは、主に皮下注射によって投与される。経口GLP-1アゴニストはまた、2型糖尿病の治療のために調査されている。リラグルチド、デュラグルチド、及びエキセナチドなどのいくつかのGLP-1Rアゴニストは、ジペプチジルペプチダーゼ4による急速な分解に耐性があり、内因性GLP-1よりも長い半減期をもたらす。

【0005】

NASH、肥満、及び2型糖尿病を含むが、これらに限定されない代謝性疾患及び関連する疾患の治療における望ましい治療特性、代謝特性、及び／又は容易な投与を伴う、GLP-1Rのアゴニストなどの化合物が依然として必要とされている。

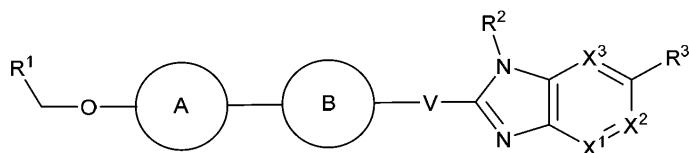
【発明の概要】

【0006】

一実施形態では、本開示は、式 (I) :

【0007】

【化1】



I

【式中、

R¹は、

i) 1~4個のR⁴で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリール、

ii) ヘテロアリール又はアリールに縮合してヘテロアリール環系を形成している5員ヘテロアリールであって、ヘテロアリール環系が1~4個のR⁴で任意選択的に置換されている、5員ヘテロアリール、

iii) 隣接する環原子に結合している2個のR⁴基で置換され、かつ、1個又は2個の更なるR⁴で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであって、隣接する環原子に結合している2個のR⁴基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1~4個のR⁶で任意選択的に各々置換されているC_{5~10}シクロアルキル又はヘテロシクリル

を形成する、5員ヘテロアリール、

i v) C_2 -アルキニルで置換されている6員ヘテロアリール又はフェニルであって、6員ヘテロアリール又はフェニルが、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、 C_2 -アルキニルが、 $-C(CH_3)_2SO_2CH_3$ 、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルで置換されており、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルが、1～4個の R^5 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、

v) $-C(O)NR^aR^b$ で置換されている6員ヘテロアリール又はフェニルであって、ヘテロアリール又はフェニルが1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、あるいは

vi) 6員ヘテロアリール又はフェニルであって、6員ヘテロアリール又はフェニルが、ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、又は複素環で置換され、かつ、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル又は複素環が、各々 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1\sim 6$ アルキル- $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_1\sim 6$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1\sim 6$ アルキル- $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_1\sim 6$ アルキル-ヘテロアリールが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、

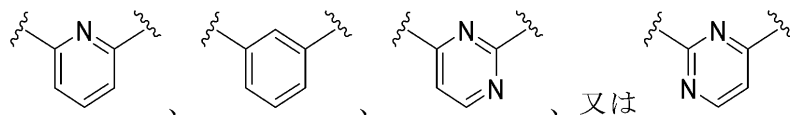
であり、

X^1 、 X^2 、及び X^3 は、各々独立して、 $-C(H)=$ 、又は $-C(R^8)=$ であり、

環Aは、各々独立して $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-CN$ である1～3個の Z^1 基で任意選択的に各々置換されている、

【0008】

【化2】



であり、

環Bは、1～4個の R^4 で任意選択的に各々置換されている $C_6\sim 10$ アリール又はヘテロアリールであり、

Vは、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{6a})-$ 、又は $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ であり、

R^2 は、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、

アルキル、アルキニル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルは、1～4個の Z^1 で任意選択的に各々置換されており、各 Z^1 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2\sim 6$ アルコキシアルキル、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル- CN 、 $-O-C_3\sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロアリールであり、各々が独立して $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、又は $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである1～4個の基で任意選択的に置換されており、

R^3 は、 $-C(O)OR^{3a}$ であり、

R^{3a} は、 H 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $N(R^{9a})C(O)-O-C_1\sim 4$ アルキル- $OP(O)(OR^{9c})_2$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル- $C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $O-C(O)-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $O-C(O)-O-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $O-C(O)-C_1\sim 4$ アルキル- $N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル- $O-C(O)$

$-C_1 \sim 4$ アルキル-OP(O)(OR^{9c})₂、 $-CH_2CH(N(R^{9a})_2)C(O)OR^{9b}$ 、 $-P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-OP(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-OP(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-OP(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、又は $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロシクリルであり、

アルキル又はヘテロシクリルは、1～4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されており、

各 R⁴ は、独立して、C₁～9 アルキル、C₁～8 ハロアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₂～6 アルコキシアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、ハロゲン、C₃～15 シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10 アリール、ヘテロアリール、オキソ、-NO₂、-N₃、-CN、-OR^{10a}、-C(O)R^{10a}、-C(O)O-R^{10a}、-C(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})₂(R^{10b})⁺、-N(R^{10a})C(O)-R^{10b}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})、-N(R^{10a})S(O)₂(R^{10b})、-NR^{10a}S(O)₂N(R^{10b})(R^{10c})、-NR^{10a}S(O)₂O(R^{10b})、-OC(O)R^{10a}、-OC(O)OR^{10a}、-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-S-R^{10a}、-S(O)R^{10a}、-S(O)(NH)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{10a})(R^{10b})、-S(O)(NR^{10a})R^{10b}、又は -Si(R^{10a})₃ であり、

各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R⁵ で任意選択的に置換されており、

各 R⁵ は、独立して、C₁～9 アルキル、C₁～8 ハロアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₂～6 アルコキシアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～15 シクロアルキル、ハロゲン、C₃～15 シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10 アリール、ヘテロアリール、オキソ、-NO₂、-N₃、-CN、-O-R^{10a}、-C(O)-R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})C(O)R^{10b}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})、-N(R^{10a})S(O)₂(R^{10b})、-NR^{10a}S(O)₂N(R^{10b})(R^{10c})、-NR^{10a}S(O)₂O(R^{10b})、

$-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)OR^{10a}$ 、 $-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S-R^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、

$-S(O)(NH)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ 、又は $-Si(R^{10a})_3$ であり、

各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R⁶ で任意選択的に置換されており、

各 R⁶ 及び R⁸ は、独立して、C₁～9 アルキル、C₁～8 ハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、ハロゲン、C₃～15 シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10 アリール、ヘテロアリール、オキソ、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、-N₃、-SH、-O(C₁～9 アルキル)、-O(C₁～8 ハロアルキル)、-O(C₂～6 ア

10

20

30

40

50

ルケニル)、 $-O$ ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-O$ ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-O$ (ヘテロシクリル)、 $-O$ ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-NH$ ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-NH$ ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-NH$ ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-NH$ ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-NH$ ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロシクリル)、 $-NH$ ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル)₂、 $-N$ ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)₂、 $-N$ ($C_{2\sim6}$ アルケニル)₂、 $-N$ ($C_{2\sim6}$ アルキニル)₂、 $-N$ ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)₂、 $-N$ (ヘテロシクリル)₂、 $-N$ ($C_{6\sim10}$ アリール)₂、 $-N$ (ヘテロアリール)₂、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) (ヘテロシクリル)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) (ヘテロアリール)、 $-C$ (O) ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-C$ (O) ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-C$ (O) ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-C$ (O) ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-C$ (O) ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-C$ (O) (ヘテロシクリル)、 $-C$ (O) ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-C$ (O) (ヘテロアリール)、 $-C$ (O) O ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-C$ (O) O ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-C$ (O) O ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-C$ (O) O ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-C$ (O) O ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-C$ (O) O (ヘテロシクリル)、 $-C$ (O) O ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-C$ (O) O (ヘテロアリール)、 $-C$ (O) NH_2 、 $-C$ (O) NH ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-C$ (O) NH ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-C$ (O) NH ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-C$ (O) NH ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-C$ (O) NH ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-C$ (O) NH (ヘテロシクリル)、 $-C$ (O) NH ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-C$ (O) NH (ヘテロアリール)、 $-C$ (O) N ($C_{1\sim9}$ アルキル)₂、 $-C$ (O) N ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)₂、 $-C$ (O) N ($C_{2\sim6}$ アルケニル)₂、 $-C$ (O) N ($C_{2\sim6}$ アルキニル)₂、 $-C$ (O) N ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)₂、 $-C$ (O) N (ヘテロシクリル)₂、 $-C$ (O) N ($C_{6\sim10}$ アリール)₂、 $-C$ (O) N (ヘテロアリール)₂、 $-NHC$ (O) ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-NHC$ (O) ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-NHC$ (O) ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-NHC$ (O) ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-NHC$ (O) ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-NHC$ (O) (ヘテロシクリル)、 $-NHC$ (O) ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-NHC$ (O) (ヘテロアリール)、 $-NHC$ (O) O ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-NHC$ (O) O ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-NHC$ (O) O ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-NHC$ (O) O ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-NHC$ (O) O ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-NHC$ (O) O (ヘテロシクリル)、 $-NHC$ (O) O ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-NHC$ (O) O (ヘテロアリール)、 $-NHC$ (O) NH ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-NHC$ (O) NH ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-NHC$ (O) NH ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-NHC$ (O) NH ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-NHC$ (O) NH ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-NHC$ (O) NH (ヘテロシクリル)、 $-NHC$ (O) NH ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-NHC$ (O) NH (ヘテロアリール)、 $-NHS$ (O) ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-N$ ($C_{1\sim9}$ アルキル) (S (O) ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-S$ ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-S$ ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-S$ ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-S$ ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-S$ ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-S$ (ヘテロシクリル)、 $-S$ ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-S$ (ヘテロアリール)、 $-S$ (O) N ($C_{1\sim9}$ アルキル)₂、 $-S$ (O) ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-S$ (O) ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-S$ (O) ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-S$ (O) ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-S$ (O) ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-S$ (O) (ヘテロシクリル)、 $-S$ (O) ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-S$ (O) (ヘテロアリール)、 $-S$ (O)₂ ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-S$ (O)₂ ($C_{1\sim8}$ ハロアルキル)、 $-S$ (O)₂ ($C_{2\sim6}$ アルケニル)、 $-S$ (O)₂ ($C_{2\sim6}$ アルキニル)、 $-S$ (O)₂ ($C_{3\sim15}$ シクロアルキル)、 $-S$ (O)₂ (ヘテロシクリル)、 $-S$ (O)₂ ($C_{6\sim10}$ アリール)、 $-S$ (O)₂ (ヘテロアリール)、 $-S$ (O) (NH) ($C_{1\sim9}$ アルキル)、 $-S$ (O)₂ NH ($C_{1\sim9}$ アルキル)、又は $-S$ (O)₂ N ($C_{1\sim9}$

10

20

30

40

50

アルキル)₂であり、

各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～3個のC₁～₉アルキル、C₁～₈ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂、CO₂H、-O(C₁～₉アルキル)、-O(C₁～₈ハロアルキル)、-O(C₃～₁₅シクロアルキル)、-O(ヘテロシクリル)、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-NH(C₁～₉アルキル)、-NH(C₁～₈ハロアルキル)、-NH(C₃～₁₅シクロアルキル)、-NH(ヘテロシクリル)、-NH(アリール)、-NH(ヘテロアリール)、-N(C₁～₉アルキル)₂、-N(C₃～₁₅シクロアルキル)₂、-NHC(O)(C₁～₈ハロアルキル)、-NHC(O)(C₃～₁₅シクロアルキル)、-NHC(O)(ヘテロシクリル)、-NHC(O)(アリール)、-NHC(O)(ヘテロアリール)、-NHC(O)O(C₁～₉アルキル)、-NHC(O)O(C₁～₈ハロアルキル)、-NHC(O)O(C₂～₆アルキニル)、-NHC(O)O(C₃～₁₅シクロアルキル)、-NHC(O)O(ヘテロシクリル)、-NHC(O)O(アリール)、-NHC(O)O(ヘテロアリール)、-NHC(O)NH(C₁～₉アルキル)、S(O)₂(C₁～₉アルキル)、-S(O)₂(C₁～₈ハロアルキル)、-S(O)₂(C₃～₁₅シクロアルキル)、-S(O)₂(ヘテロシクリル)、-S(O)₂(アリール)、-S(O)₂(ヘテロアリール)、-S(O)(NH)(C₁～₉アルキル)、-S(O)₂NH(C₁～₉アルキル)、又は-S(O)₂N(C₁～₉アルキル)₂で任意選択的に置換されており、

10

アルキル又はヘテロシクリルは、1～4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されており、

20

R^{6a}は、H、C₁～₆アルキル、C₃～₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、-S(O)₂R^{6a1}、又は-S(O)₂N(R^{6a1})(NR^{6a2})であり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、C₁～₆アルキル、F、又は-CNで任意選択的に各々置換されており、

各R^{6b}及びR^{6c}は、独立して、H、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルコキシアルキル、ハロゲン、C₃～₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C₁～₆アルキル-N(R^{9a})(R^{9b})、-CN、-OR^{6c1}、又は-N(R^{6c2})(R^{6c3})であり、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルは、1～4個のR^{6b1}で任意選択的に各々置換されている、あるいは

30

R^{6b}及びR^{6c}は、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個のR^{6b1}で任意選択的に各々置換されているC₃～₁₀シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、あるいは

R^{6a}又はR^{6c}は、1個のR⁴基及びそれらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個のR¹⁰で任意選択的に各々置換されているC₅～₁₀シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、

各R^{6b1}及びR¹⁰は、独立して、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、C₂～₆アルコキシアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、ハロゲン、C₃～₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～₁₀アリール、ヘテロアリール、オキソ、-OH、-CN、CO₂R^{3e}、-NO₂、又は-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})であり、

40

ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル又はC₁～₆ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各R^{6a1}、R^{6a2}、R^{6c1}、R^{6c2}、及びR^{6c3}は、独立して、H、C₁～₆アルキル、又はC₃～₁₀シクロアルキルであり、

各R^{9a}及びR^{9b}は、独立して、H、C₁～₆アルキル、又はC₁～₆ハロアルキルである、あるいはR^{9a}及びR^{9b}は、一緒に6員ヘテロシクリルを形成し、

各R^{9c}、R^{9d}、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}は、独立して、H、C₁～₉アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₁₅シクロアルキル、ヘテロシクリ

50

ル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、又はヘテロアリールであり、

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

R^a 及び R^b は、独立して、H、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 15}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

任意選択的に、 R^a 及び R^b は、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている5員又は6員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、独立して、H、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 15}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、又はヘテロアリールであり、

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

各 R^{3e} は、独立して、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-N(R^{9a})(R^{9b})、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-C(O)N(R^{9a})(R^{9b})、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-O-C(O)- $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-O-C(O)-O- $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-O-C(O)- $C_{1\sim 4}$ アルキル-N(R^{9a})(R^{9b})、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル- $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $-C_{1\sim 4}$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、ヘテロアリール、 $-P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、又は $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ であり、

アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、各ヘテロアリールは、5～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロシクリルは、3～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロアリールは、5～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有する]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

別の実施形態では、治療有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物が提供される。

【0010】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、表2の化合物の構造を有する。

【0011】

本明細書に記載の化合物の*in vivo*代謝産物もまた、そのような生成物が新規であり、先行技術に基づいて自明でないものに限り開示される。かかる生成物は、例えば、主に酵素プロセスによる投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などにより生じ得る。したがって、代謝産物を得るのに十分な時間、化合物を哺乳動物と接触させることを含むプロセスにより生成される新規かつ自明でない化合物が含まれる

。そのような生成物は、典型的には、放射性標識された（例えば、 ^{14}C 又は ^3H ）化合物を調製し、それを非経口的に検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg ）でラット、マウス、モルモット、サルなどの動物、又はヒトに投与し、代謝が発生するのに十分な時間（典型的には約30秒～30時間）をかけて、尿、血液又は他の生体サンプルからその変換産物を単離することによって同定される。これらの生成物は、標識されているため、容易に単離することができる（他のものは、代謝産物中で生存するエピトープに結合することができる抗体の使用によって単離される）。代謝産物の構造は、従来の方法、例えば、MS又はNMR分析により決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同じ方法で行うことができる。変換産物は、*in vivo*で別途見出されない限り、それ自体のGLP-1R活性を有しない場合であっても、化合物の治療的投与のための診断アッセイにおいて有用であり得る。

10

【0012】

代理胃腸分泌における化合物の安定性を決定するためのレシピ及び方法は既知である。化合物は、本明細書では、 37°C で1時間インキュベーションする際に、保護基の約50モルパーセント未満が、代理腸液又は胃液中で脱保護される場合、胃腸管において安定であると定義される。化合物が胃腸管に対して安定であるからというだけで、それらが*in vivo*で加水分解され得ないという意味ではない。プロドラッグは、典型的には、消化器系で安定であるが、消化管腔、肝臓、肺若しくは他の代謝器官、又は全般的に細胞内で、親薬物に実質的に加水分解され得る。本明細書で使用される場合、プロドラッグは、経口送達に対する生物学的障壁を克服した後、親薬物を効率的に遊離させるように化学的に設計された化合物であると理解される。

20

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】カニクイザルにおける時間の関数としての血漿中濃度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

I. 定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。化学基の前端又は末端にあるダッシュは、親部分への結合点を示す便宜上のものであり、化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、1つ以上のダッシュを伴うか又は伴わずに示され得る。「 $\text{C}_u \sim \text{C}_v$ 」又は「 $\text{C}_u \sim \text{C}_v$ 」などの接頭辞は、以下の基が $u \sim v$ 個の炭素原子を有することを示し、 u 及び v は、整数である。例えば、「 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル」又は「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル」は、アルキル基が1～6個の炭素原子を有することを示す。

30

【0015】

「アルキル」は、一価若しくは二価の直鎖又は分岐飽和炭化水素ラジカルである。例えば、アルキル基は、1～10個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル）又は1～8個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキル）又は1～6個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル）又は1～4個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル）を有し得る。アルキル基の例には、メチル（ Me 、 $-\text{CH}_3$ ）、エチル（ Et 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-プロピル（ $n\text{-Pr}$ 、 $n\text{-プロピル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-プロピル（ $i\text{-Pr}$ 、 $i\text{-プロピル}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、1-ブチル（ $n\text{-Bu}$ 、 $n\text{-ブチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（ $i\text{-Bu}$ 、 $i\text{-ブチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-ブチル（ $s\text{-Bu}$ 、 $s\text{-ブチル}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（ $t\text{-Bu}$ 、 $t\text{-ブチル}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）、1-ペンチル（ $n\text{-ペンチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、2-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-ペンチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、1-ヘキシル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

40

50

CH_2CH_3)、2-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2、3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3、3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、及びオクチル ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$)が含まれるが、これらに限定されない。アルキル基は、非置換又は置換であり得る。

【0016】

「アルコキシ」は、 $-\text{O}-$ アルキル基を指し、アルキルは、上記で定義されたとおりである。例えば、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシは、1～4個の炭素を有する $-\text{O}-$ アルキル基を指す。アルコキシ基は、非置換又は置換であり得る。

【0017】

「アルコシアルキル」は、アルキルが二価であるように、上記で定義されたアルキルに結合したアルコキシ基である。例えば、 $\text{C}_2\sim 6$ アルコシアルキルには、 $-\text{CH}_2-\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-i\text{Pr}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-t\text{Bu}$ が含まれる。アルコシアルキル基は、非置換又は置換であり得る。

【0018】

「ヒドロシアルキル」は、アルキルが二価であるように、上記で定義されたアルキルに結合したヒドロキシ基である。例えば、 $\text{C}_1\sim 6$ ヒドロシアルキルには、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ が含まれる。ヒドロシアルキル基は、非置換又は置換であり得る。

【0019】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する一価若しくは二価の直鎖又は分岐炭化水素ラジカルである。例えば、アルケニル基は、2～8個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_2\sim 8$ アルケニル）又は2～6個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル）又は2～4個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_2\sim 4$ アルケニル）を有し得る。アルケニル基の例には、エテニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、及び $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ が含まれるが、これらに限定されない。アルケニル基は、非置換又は置換であり得る。

【0020】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する一価若しくは二価の直鎖又は分岐炭化水素ラジカルである。例えば、アルキニル基は、2～8個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_2\sim 8$ アルキニル）又は2～6個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル）又は2～4個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_2\sim 4$ アルキニル）を有し得る。アルキニル基の例には、アセチレニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、及び $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ が含まれるが、これらに限定されない。アルキニル基は、非置換又は置換であり得る。

【0021】

「ハロゲン」は、フルオロ ($-\text{F}$)、クロロ ($-\text{Cl}$)、ブロモ ($-\text{Br}$) 及びヨード ($-\text{I}$) を指す。

【0022】

「ハロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキルであり、アルキルの1個以上の水素原子は、独立して、ハロゲンによって置き換えられ、これは、アルキルが二価であるように、同じであり得るか、又は異なり得る。アルキル基及びハロゲンは、上記のもののうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、ハロアルキルは、アルキル部分中の炭素原子の数を定義し、例えば、 $\text{C}_1\sim 4$ ハロアルキルには、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、及び $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (

10

20

30

40

50

C F₂ H) が含まれる。ハロアルキル基は、非置換又は置換であり得る。

【0023】

「ハロアルコキシ」は、本明細書で定義されるアルコキシであり、アルキルオキシ中のアルキルの1個以上の水素原子は、独立して、ハロゲンによって置き換えられ、これは、アルキルが二価であるように、同じであり得るか、又は異なり得る。アルコキシ基及びハロゲンは、上記のもののうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシは、アルキル部分中の炭素原子の数を定義し、例えば、C₁~4ハロアルコキシには、O C F₃、O C H₂ F、O C H₂ C F₃、O C H₂ C H₂ C F₃、O C C l₂ C H₂ C H₂ C H₃、及びO C (C H₃)₂ (C F₂ H) が含まれる。ハロアルコキシ基は、非置換又は置換であり得る。

10

【0024】

「シクロアルキル」は、各事例において環が非芳香族の飽和又は不飽和環である、一価若しくは二価の単一の全炭素環又は全炭素環縮合多環系である。例えば、いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~12個の炭素原子、3~10個の炭素原子、3~8個の炭素原子、3~6個の炭素原子、3~5個の炭素原子、又は3~4個の炭素原子を有する。例示的な単一環シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、及びシクロオクチルが含まれる。シクロアルキルはまた、約7~12個の炭素原子を有する縮合多環系（例えば、2つの環を含む環系）を含む。縮合多環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、又は架橋結合を介して互いに接続することができる。例示的な多環シクロアルキル基には、オクタヒドロペンタレン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター-2-エン、及びスピロ[2.5]オクタンが含まれる。シクロアルキル基は、非置換又は置換であり得る。

20

【0025】

「アルキルシクロアルキル」は、本明細書で定義されるアルキルを指し、アルキルの1個以上の水素原子は、独立して、シクロアルキル基によって置き換えられ、これは、同じであり得るか、又は異なり得る。アルキル基及びシクロアルキル基は、上記のもののうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、アルキル部分及びシクロアルキル部分中の炭素原子の数は、別々に指定され得る（例えば、C₁~6アルキル-C₃~12シクロアルキル）。アルキルシクロアルキル基は、非置換又は置換であり得る。

30

【0026】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、環が芳香族である、一価若しくは二価の単一の全炭素芳香環又は全炭素環縮合多環系を指す。例えば、いくつかの実施形態では、アリール基は、6~20個の炭素原子、6~14個の炭素原子、6~12個の炭素原子、又は6~10個の炭素原子を有する。アリールとしては、フェニルラジカルが挙げられる。アリールはまた、複数の環が芳香族である約9~20個の炭素原子を有する、縮合多環系（例えば、2、3又は4つの環を含む環系）を含む。縮合多環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、又は架橋結合を介して互いに接続することができる。ある特定の原子範囲員アリール（例えば、6~10員アリール）を参照する場合、原子範囲は、アリールの総環原子に対するものであることも理解されたい。例えば、6員アリールは、フェニルを含み、10員アリールは、ナフチルを含むことになる。アリール基の非限定的な例には、フェニル、ナフチル、アントラセニルなどが含まれるが、これらに限定されない。アリール基は、非置換又は置換であり得る。

40

【0027】

「アルキルアリール」は、本明細書で定義されるアルキルを指し、アルキルの1個以上の水素原子は、独立して、アリール基によって置き換えられ、これは、同じであり得るか、又は異なり得る。アルキル基及びアリール基は、アルキルが二価であるように、上記のもののうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、アルキルアリール基は、7~24個の炭素原子、7~16個の炭素原子、7~13個の炭素原子、又は7~11個の

50

炭素原子を有する。炭素原子の数によって定義されるアルキルアリール基は、組み合わされた構成的アルキル基及びアリール基中に存在する炭素原子の総数を指す。例えば、C₇アルキルアリールは、ベンジルを指すが、C₁₁アルキルアリールは、1-メチルナフチル及びn-ペンチルフェニルを含む。いくつかの実施形態では、アルキル部分及びアリール部分中の炭素原子の数は、別々に指定され得る（例えば、C₁~6アルキル-C₆~10アリール）。アルキルアリール基の非限定的な例には、ベンジル、2,2-ジメチルフェニル、n-ペンチルフェニル、1-メチルナフチル、2-エチルナフチルなどが含まれるが、これらに限定されない。アルキルアリール基は、非置換又は置換であり得る。

【0028】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」又は「複素環」又は「ヘテロシクロアルキル」は、環内に少なくとも1個のヘテロ原子（すなわち、酸素、窒素、及び硫黄から選択される少なくとも1つの環状（すなわち、環形状）ヘテロ原子）を有する単一の飽和若しくは部分不飽和非芳香族環又は非芳香族多環系を指す。別段特定されない限り、ヘテロシクリル基は、3~約20個の環状原子、例えば3~12個の環状原子、例えば4~12個の環状原子、4~10個の環状原子、又は3~8個の環状原子、又は3~6個の環状原子、又は3~5個の環状原子、又は4~6個の環状原子、又は4~5個の環状原子を有する。したがって、この用語は、環内に約1~6個の環状炭素原子、並びに酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される約1~3個の環状ヘテロ原子を有する単一の飽和又は部分不飽和環（例えば、3、4、5、6、又は7員環）を含む。縮合多環（例えば、二環式ヘテロシクリル）系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、及び架橋結合を介して互いに接続することができる。複素環には、アゼチジン、アジリジン、イミダゾリジン、モルホリン、オキシラン（エポキシド）、オキセタン、チエタン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、キナクリジン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル、2-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アザスピロ[2.4]ヘプタニル、5-アザスピロ[2.4]ヘプタニルなどが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、非置換又は置換であり得る。

【0029】

「アルキルヘテロシクリル」は、本明細書で定義されるアルキルを指し、アルキルの1個以上の水素原子は、独立して、ヘテロシクリル基によって置き換えられ、これは、同じであり得るか、又は異なり得る。アルキル基及びヘテロシクリル基は、アルキルが二価であるように、上記のもののうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、アルキル部分及びヘテロシクリル部分中の原子の数は、別々に指定され得る（例えば、各々独立してN、O、又はSである1~3個のヘテロ原子を有するC₁~6アルキル-3~12員ヘテロシクリル）。アルキルヘテロシクリル基は、非置換又は置換であり得る。

【0030】

「ヘテロアリール」は、環内に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の芳香環を指し、原子は、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択され、「ヘテロアリール」は、少なくとも1つのかかる芳香環を有する多重縮合環系も包含し、この多重縮合環系は下記で更に説明される。したがって、「ヘテロアリール」は、約1~6個の炭素原子、並びに酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される約1~4個のヘテロ原子の単一の芳香単環を含む。硫黄原子及び窒素原子は、酸化形態で存在してもよく、ただし、環は芳香族である。例示的なヘテロアリール環系としては、限定されるものではないが、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、又はフリルが挙げられる。「ヘテロアリール」はまた、縮合多環系（例えば、2、3又は4つの環を含む環系）を含み、上記で定義されたようなヘ

テロアリール基は、ヘテロアリール（例えば、1，8-ナフチリジニルを形成するため）及びアリール（例えば、ベンゾイミダゾリル又はインダゾリルを形成するため）から選択される1つ以上の環と縮合して、縮合多環系を形成する。したがって、ヘテロアリール（単一の芳香環又は縮合多環系）は、ヘテロアリール環内に約1～20個の炭素原子及び約1～6個のヘテロ原子を有し得る。例えば、テトラゾリルは、環内に1個の炭素原子及び4個の窒素ヘテロ原子を有する。縮合多環系の環は、原子価要件によって許容される場合、縮合、スピロ、又は架橋結合を介して互いに接続することができる。多重縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で連結されていてもよいことを理解されたい。ヘテロアリール又はヘテロアリールの縮合多環系の結合点は、炭素原子及びヘテロ原子を含むヘテロアリール又はヘテロアリール縮合多環系の任意の好適な原子（例えば、窒素）にあり得ることを理解されたい。また、ある特定の原子範囲員ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール）を参照する場合、原子範囲は、ヘテロアリールの総環原子に対するものであり、炭素原子及びヘテロ原子を含むことも理解されたい。縮合多環系の環は、環内に約1～6個の環状炭素原子、並びに酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される約1～3個の環状ヘテロ原子を有する、飽和又は部分不飽和結合を有する複素環式環（例えば、3、4、5、6又は7員環）に縮合したアリール環を含み得ることも理解されたい。例えば、5員ヘテロアリールは、チアゾリルを含み、10員ヘテロアリールは、キノリニルを含む。例示的なヘテロアリールには、ピリジリル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ〔2，3-b〕ピリジニル、キナゾリニル-4（3H）-オン、トリアゾリル、及びテトラゾリルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、非置換又は置換であり得る。

【0031】

「アルキルヘテロアリール」は、本明細書で定義されるアルキルであり、アルキルの1個以上の水素原子は、独立して、ヘテロアリール基によって置き換えられ、これは、アルキルが二価であるように、同じであり得るか、又は異なり得る。アルキル基及びヘテロアリール基は、上記のもののうちのいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、アルキル部分及びヘテロアリール部分中の原子の数は、別々に指定される（例えば、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有するC₁～₆アルキル-5～10員ヘテロアリール）。アルキルヘテロアリール基は、非置換又は置換であり得る。

【0032】

本明細書で使用される場合、「オキソ」は、=Oを指す。

【0033】

本明細書で使用される場合、「置換されている」は、基の1個以上の水素原子が、独立して、示されるような1つ以上の置換基（例えば、1、2、3、若しくは4、又はそれ以上）によって置き換えられていることを指す。

【0034】

「本開示の化合物」は、本明細書に開示される化合物を含み、例えば、本開示の化合物は、実施例の化合物を含む、式（I）の化合物を含む。いくつかの実施形態において、「本開示の化合物」には、式（I）の化合物が含まれる。

【0035】

「薬学的に許容される賦形剤」としては、限定されるものではないが、ヒト又は家畜における使用が許容可能であるとアメリカ食料医薬品局により認められている、任意のアジュバント、担体、賦形剤、グリダント、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、又は乳化剤が挙げられる。

【0036】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」又は「有効量」は、疾患を治療するために

対象に投与された場合、疾患のそのような治療を行うのに十分な化合物の量を含む、所望の生物学的又は医学的応答を誘発するのに有効な量を指す。有効量は、化合物、疾患、及びその重症度、並びに治療される対象の年齢、体重などに応じて変動する。有効量には、量の範囲が含まれ得る。当該技術分野において理解されるように、有効量は、1つ以上の用量であってもよく、すなわち、所望の治療エンドポイントを達成するために単回用量又は複数回用量が必要とされてもよい。1つ以上の治療剤の投与に関連して有効量が検討されてもよく、単一の薬剤が、1つ以上の他の薬剤と併用して、望ましいか、又は有益な結果が達成され得るか、又は達成される場合に、有効量で投与されることが検討され得る。任意の共投与される化合物の好適な用量は、任意選択的に、化合物の併用作用（例えば、相加効果又は相乗効果）に起因して、低下され得る。

10

【0037】

本明細書で使用する場合、「共投与」は、1つ以上の追加の治療剤の単位投与量の投与前又は投与後の、本明細書において開示される化合物の単位投与量の投与、例えば、1つ以上の追加の治療剤の投与の数秒、数分、又は数時間以内の、本明細書において開示される化合物の投与を指す。例えば、いくつかの実施形態では、本開示の化合物の単位用量が最初に投与され、続いて、数秒又は数分以内に、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が投与される。代替的に、他の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が最初に投与され、続いて、数秒又は数分以内に、本開示の化合物の単位用量が投与される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の単位用量が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が投与される。他の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤の単位用量が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、本開示の化合物の単位用量が投与される。本明細書に開示される化合物と1つ以上の追加の治療剤との共投与は、概して、本明細書に開示される化合物と1つ以上の追加の治療剤との、治療有効量の各剤が対象の体内に存在するような、同時投与又は連続投与を指す。

20

【0038】

本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性形態、多形体、及びプロドラッグも提供される。「薬学的に許容される」又は「生理学的に許容される」とは、獣医学的用途又はヒト用医薬品用途に好適な医薬組成物を調製するのに有用である化合物、塩、組成物、剤形、及び他の物質を指す。

30

【0039】

本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として、又は適切な場合には遊離塩基として、調製及び／又は製剤化され得る。薬学的に許容される塩は、遊離塩基の所望の薬理活性を有する化合物の遊離塩基形態の非毒性塩である。これらの塩は、無機若しくは有機酸又は無機若しくは有機塩基から誘導され得る。例えば、塩基性窒素を含有する化合物は、当該化合物を無機酸又は有機酸と接触させることによって、薬学的に許容される塩として調製され得る。薬学的に許容される塩の非限定的な例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、ホスフェート、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、及びマンデル酸塩が挙げられる。他の好適な薬学的に許容される塩のリストは、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wi

40

50

L k i n s , P h i l a d e l p h i a , P a . , 2 0 0 6に見出される。

【0040】

本明細書に開示される化合物の「薬学的に許容される塩」の例にはまた、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム及びN（C₁≡C₄アルキル）₄⁺などの適切な塩基に由来する塩も含まれる。ナトリウム塩又はカリウム塩などの塩基付加塩も挙げられる。

【0041】

炭素原子に結合している1～n個の水素原子が重水素原子又はDにより置き換えられていてもよい、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物も提供され、ここで、nは分子中の水素原子の数である。当該技術分野において既知であるように、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。かかる化合物は、代謝に対する耐性が増強していてもよく、したがって、哺乳動物に投与される場合に、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物の半減期を増加させるのに有用であり得る。例えば、Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5 (12) : 524-527 (1984)を参照されたい。かかる化合物は、当該技術分野において周知の手段により、例えば、1個以上の水素原子が重水素で置き換えられた出発物質を用いることにより合成される。

【0042】

開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、及び¹²⁵Iも挙げられる。¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、及び¹³Nなどの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（Positron Emission Topography、PET）研究において有用であり得る。式（I）の同位体標識化合物は、一般に、以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に既知の従来の技術によって、又は後述の実施例に記載されるものと類似したプロセスによって調製され得る。

【0043】

本明細書に開示される実施形態の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、絶対立体化学に関して、（R）-若しくは（S）-として、又はアミノ酸については（D）-若しくは（L）-として定義され得る鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じさせ得る。本開示は、全てのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ体形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学活性な（+）及び（-）、（R）-及び（S）-、又は（D）-及び（L）-異性体は、キラルシントーン若しくはキラル試薬を使用して調製されても、従来の技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶化を使用して分割されてもよい。個々の鏡像異性体の調製／単離のための従来の技術は、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（high pressure liquid chromatography、HPLC）を使用したラセミ化合物（又は塩若しくは誘導体のラセミ化合物）の分割を含む。本明細書に記載の化合物が、オレフィン性二重結合、又は他の幾何学的不斉中心を含有するとき、かつ別段特定されない限り、これらの化合物は、E及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体形態もまた含まれることが意図される。化合物がそれらのキラル形態で表される場合、実施形態は、特定のジアステレオマー的又は鏡像異性的に濃縮された形態を包含するが、これらに限定されないことが理解される。キラリティが特定されていないが存在する場合、実施形態は、特定のジアステレオマー的若しくは鏡像異性的に濃縮された形態、又はそのような化合物のラセミ若しくはスカレミック混合物のうちのいずれかを対象とすることが理解される。本明細書で使用される場合、「スカレミック混合物」は、1：1以外の比での立体異性体の混合

物である。

【0044】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」は、同じ結合によって結合している同じ原子で構成されているが、互換的ではない、異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体及びこれらの混合物を意図し、その分子が互いに重ね合わせるできない鏡像である2つの立体異性体を指す「鏡像異性体」を含む。

【0045】

本明細書で使用される「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトを指す。いくつかの実施形態では、本開示は、当該化合物の互変異性体を含む。

【0046】

本明細書で使用する場合、「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用の結果を指す。本明細書に記載の化合物の塩の溶媒和物も提供される。本明細書に記載の化合物の水和物も提供される。

【0047】

本明細書で使用される場合、「水和物」は、水の1つ以上の分子と化学的に会合している本開示の化合物を指す。

【0048】

「予防」又は「予防すること」は、疾患又は状態の臨床症状を発症させない、疾患又は状態のあらゆる治療を意味する。いくつかの実施形態では、化合物は、リスクがあるか、又は疾患若しくは状態の家族歴を有する対象（ヒトを含む）に投与され得る。

【0049】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」は、人体への投与の際に、いくつかの化学的経路又は酵素経路により親薬物に変換される、薬物の誘導体を指す。いくつかの実施形態では、プロドラッグは、ヒト体内への投与の際に、いくつかの化学的経路又は酵素経路に従って生物学的に活性な親薬物に変換される、薬物の生物学的に不活性な誘導体である。

【0050】

本明細書で使用する場合、「治療」又は「治療する」又は「治療すること」は、有益な結果又は所望の結果を得るためのアプローチを指す。本開示の目的では、有益な結果又は所望の結果としては、限定されるものではないが、症状の緩和、及び／又は症状の程度の減少、及び／又は疾患若しくは状態に関連する症状の悪化の予防が挙げられる。一実施形態では、「治療」又は「治療する」は、a) 疾患若しくは状態を阻害すること（例えば、疾患若しくは状態から生じる1つ以上の症状を減少させること、及び／又は疾患若しくは状態の程度を減少させること）、b) 疾患又は状態に関連する1つ以上の症状の発症を遅延又は停止すること（例えば、疾患又は状態を安定化させること、疾患又は状態の悪化又は進行を遅延すること）、並びにc) 疾患若しくは状態を緩和すること、例えば、臨床症状の退縮を引き起こすこと、病態を改善すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を向上させること、及び／又は生存期間を延長すること、のうちの1つ以上を含む。本明細書で使用される場合、「リスクがある個体」とは、治療される状態を発症するリスクがある個体を指す。「リスクがある」個体は、検出可能な疾患若しくは状態を有し得るか、又は有しない場合があり、本明細書に記載の方法の治療前に検出可能な疾患を呈し得るか、又は呈しない場合がある。「リスクがある」とは、個体が、1つ以上のいわゆるリスク因子を有することを意味し、リスク因子は、疾患又は状態の発症と相関する測定可能なパラメータであり、当技術分野において既知である。これらのリスク因子のうちの1つ以上を有する個体は、これらのリスク因子のない個体よりも疾患又は状態を発症する確率が高い。

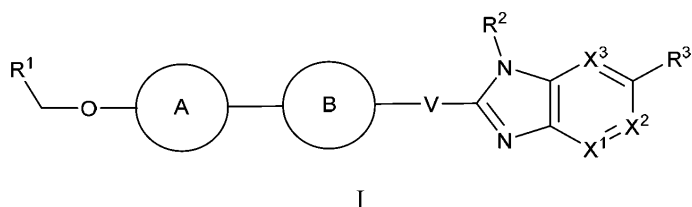
【0051】

II. 化合物

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、式（I）：

【0052】

【化3】



〔式中、

R^1 は、

i) 1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリール、

ii) ヘテロアリール又はアリールに縮合してヘテロアリール環系を形成している5員ヘテロアリールであって、ヘテロアリール環系が1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、5員ヘテロアリール、

iii) 隣接する環原子に結合している2個の R^4 基で置換され、かつ、1個又は2個の更なる R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであって、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている $C_{5\sim 10}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、5員ヘテロアリール、

iv) C_2 -アルキニルで置換されている6員ヘテロアリール又はフェニルであって、6員ヘテロアリール又はフェニルが、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、 C_2 -アルキニルが、 $-C(CH_3)_2SO_2CH_3$ 、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルで置換されており、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルが、1～4個の R^5 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、

v) $-C(O)NR^aR^b$ で置換されている6員ヘテロアリール又はフェニルであって、ヘテロアリール又はフェニルが1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、あるいは

vi) 6員ヘテロアリール又はフェニルであって、6員ヘテロアリール又はフェニルが、ヘテロアリール、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、又は複素環で置換され、かつ、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、ヘテロアリール、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、又は複素環が、各々 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、

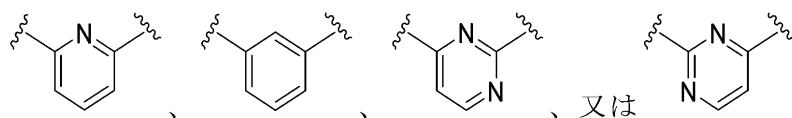
であり、

X^1 、 X^2 、及び X^3 は、各々独立して、 $-C(H)=$ 、又は $-C(R^8)=$ であり、

環Aは、各々独立して $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-CN$ である1～3個の Z^{1a} 基で任意選択的に各々置換されている、

【0053】

【化4】



であり、

環Bは、1～4個の R^4 で任意選択的に各々置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール又はヘテロアリールであり、

Vは、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{6a})-$ 、又は $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ であり、

R^2 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、

アルキル、アルキニル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルは、1～4個の Z^1 で任意選択的に各々置換されており、各 Z^1 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ヒドロキシアルキル、 $C_2\sim 6$ アルコキシアルキル、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル $-CN$ 、 $-O-C_3\sim 6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロアリー

10

ルであり、各々が独立して $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、又は $C_1\sim 6$ ハロアルコキシである1～4個の基によって任意選択で置換されており、

R^3 は、 $-C(O)OR^{3a}$ であり、

R^{3a} は、H、 $C_1\sim 4$ アルキル $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-N(R^{9a})C(O)-O-C_1\sim 4$ アルキル $-OP(O)(OR^{9c})_2$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル $-C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C(O)-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C(O)-O-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C(O)-C_1\sim 4$ アルキル $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C(O)-C_1\sim 4$ アルキル $-OP(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-CH_2CH(N(R^{9a})_2)C(O)OR^{9b}$ 、 $-P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-CH_2OP(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-OP(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-OP(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-OP(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、又は $C_1\sim 6$ アルキル $-$ ヘテロシクリルであり、

20

30

アルキル又はヘテロシクリルは、1～4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されており、

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_1\sim 8$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルコキシアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_3\sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)O-R^{10a}$ 、 $-C(O)-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-N(R^{10a})_2(R^{10b})$ 、 $-N(R^{10a})C(O)-R^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2(R^{10b})$ 、 $-NR^{10a}S(O)_2N(R^{10b})(R^{10c})$ 、 $-NR^{10a}S(O)_2O(R^{10b})$ 、 $-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)OR^{10a}$ 、 $-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S-R^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)(NH)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ 、又は $-Si(R^{10a})_3$ であり、

40

各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^5 で任意選択的に置換されており、

各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_1\sim 8$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 C

50

1~6 ハロアルコキシ、C₂~6 アルコシアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₃~15 シクロアルキル、ハロゲン、C₃~15 シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆~10 アリール、ヘテロアリール、オキソ、-NO₂、-N₃、-CN、-O-R^{10a}、-C(O)-R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})C(O)R^{10b}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})、-N(R^{10a})S(O)₂(R^{10b})、-NR^{10a}S(O)₂N(R^{10b})(R^{10c})、-NR^{10a}S(O)₂O(R^{10b})、

-OC(O)R^{10a}、-OC(O)OR^{10a}、-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-S-R^{10a}、-S(O)R^{10a}、

-S(O)(NH)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{10a})(R^{10b})、-S(O)(NR^{10a})R^{10b}、又は-Si(R^{10a})₃であり、

各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1~4個のR⁶で任意選択的に置換されており、

各R⁶及びR⁸は、独立して、C₁~9 アルキル、C₁~8 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、ハロゲン、C₃~15 シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆~10 アリール、ヘテロアリール、オキソ、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、-N₃、-SH、-O(C₁~9 アルキル)、-O(C₁~8 ハロアルキル)、-O(C₂~6 アルケニル)、-O(C₂~6 アルキニル)、-O(C₃~15 シクロアルキル)、-O(ヘテロシクリル)、-O(C₆~10 アリール)、-O(ヘテロアリール)、-NH(C₁~9 アルキル)、-NH(C₁~8 ハロアルキル)、-NH(C₂~6 アルケニル)、-NH(C₂~6 アルキニル)、-NH(C₃~15 シクロアルキル)、-NH(ヘテロシクリル)、-NH(C₆~10 アリール)、-NH(ヘテロアリール)、-N(C₁~9 アルキル)₂、-N(C₁~8 ハロアルキル)₂、-N(C₂~6 アルケニル)₂、-N(C₂~6 アルキニル)₂、-N(C₃~15 シクロアルキル)₂、-N(ヘテロシクリル)₂、-N(C₆~10 アリール)₂、-N(ヘテロアリール)₂、-N(C₁~9 アルキル)(C₁~8 ハロアルキル)、-N(C₁~9 アルキル)(C₂~6 アルケニル)、-N(C₁~9 アルキル)(C₂~6 アルキニル)、-N(C₁~9 アルキル)(C₃~15 シクロアルキル)、-N(C₁~9 アルキル)(ヘテロシクリル)、-N(C₁~9 アルキル)(C₆~10 アリール)、-N(C₁~9 アルキル)(ヘテロアリール)、-C(O)(C₁~9 アルキル)、-C(O)(C₁~8 ハロアルキル)、-C(O)(C₂~6 アルケニル)、-C(O)(C₂~6 アルキニル)、-C(O)(C₃~15 シクロアルキル)、-C(O)(ヘテロシクリル)、-C(O)(C₆~10 アリール)、-C(O)(ヘテロアリール)、-C(O)O(C₁~9 アルキル)、-C(O)O(C₁~8 ハロアルキル)、-C(O)O(C₂~6 アルケニル)、-C(O)O(C₂~6 アルキニル)、-C(O)O(C₃~15 シクロアルキル)、-C(O)O(ヘテロシクリル)、-C(O)O(C₆~10 アリール)、-C(O)O(ヘテロアリール)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~9 アルキル)、-C(O)NH(C₁~8 ハロアルキル)、-C(O)NH(C₂~6 アルケニル)、-C(O)NH(C₂~6 アルキニル)、-C(O)NH(C₃~15 シクロアルキル)、-C(O)NH(ヘテロシクリル)、-C(O)NH(C₆~10 アリール)、-C(O)NH(ヘテロアリール)、-C(O)N(C₁~9 アルキル)₂、-C(O)N(C₁~8 ハロアルキル)₂、-C(O)N(C₂~6 アルケニル)₂、-C(O)N(C₂~6 アルキニル)₂、-C(O)N(C₃~15 シクロアルキル)₂、-C(O)N(ヘテロシクリル)₂、-C(O)N(C₆~10 アリール)₂、-C(O)N(ヘテロアリール)₂、-NHC(O)(C₁~9 アルキル)、-NHC(O)(C₁~8 ハロアルキル)、-NHC(O)(C₂~6 アルケニル)、-NHC(O)(C₂~6 アルキニル)、-NHC(O)(C₃~15 シクロアルキル)、-NHC(O)(ヘテロシクリル)、-NHC(O)(C₆~10 アリール)、-NHC(O)(ヘテロアリール)、-NHC(O)O(C₁~9 アルキル)、-NHC(O)O(C₁~8 ハロアルキル)、-NHC(O)O(C₂~6 アルケニル)、-NHC(O)O(C₂~6 アルキニル)、-NHC(O)O(C₃~15

10

20

30

40

50

シクロアルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ ($\text{C}_6\sim 10$ アリール)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (ヘテロアリール)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ($\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ($\text{C}_2\sim 6$ アルケニル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ($\text{C}_2\sim 6$ アルキニル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ($\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ($\text{C}_6\sim 10$ アリール)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (ヘテロアリール)、 $-\text{NHS}(\text{O})$ ($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)($\text{S}(\text{O})$ ($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{S}(\text{C}_2\sim 6$ アルケニル)、 $-\text{S}(\text{C}_2\sim 6$ アルキニル)、 $-\text{S}(\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{S}$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{S}(\text{C}_6\sim 10$ アリール)、 $-\text{S}$ (ヘテロアリール)、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)₂、 $-\text{S}(\text{O})$ ($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})$ ($\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{S}(\text{O})$ ($\text{C}_2\sim 6$ アルケニル)、 $-\text{S}(\text{O})$ ($\text{C}_2\sim 6$ アルキニル)、 $-\text{S}(\text{O})$ ($\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{S}(\text{O})$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{S}(\text{O})$ ($\text{C}_6\sim 10$ アリール)、 $-\text{S}(\text{O})$ (ヘテロアリール)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_2\sim 6$ アルケニル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_2\sim 6$ アルキニル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_6\sim 10$ アリール)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (ヘテロアリール)、 $-\text{S}(\text{O})$ (NH)($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ ($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)₂であり、

各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～3個の $\text{C}_1\sim 9$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 CO_2H 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{O}(\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{O}$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{O}$ (アリール)、 $-\text{O}$ (ヘテロアリール)、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{NH}(\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{NH}$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{NH}$ (アリール)、 $-\text{NH}$ (ヘテロアリール)、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)₂、 $-\text{N}(\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)₂、 $-\text{NHC}(\text{O})$ ($\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ ($\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (アリール)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (ヘテロアリール)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_2\sim 6$ アルキニル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (アリール)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (ヘテロアリール)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ ($\text{C}_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (ヘテロシクリル)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (アリール)、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (ヘテロアリール)、 $-\text{S}(\text{O})$ (NH)($\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\sim 9$ アルキル)₂で任意選択的に置換されており、

アルキル又はヘテロシクリルは、1～4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されており、

R^{6a} は、 H 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{6a1}$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{6a1})(\text{NR}^{6a2})$ であり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 F 、又は $-\text{CN}$ で任意選択的に各々置換されており、

各 R^{6b} 及び R^{6c} は、独立して、 H 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルコキシアルキル、ハロゲン、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_1\sim 6$ アルキル $-\text{N}(\text{R}^{9a})(\text{R}^{9b})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{6c1}$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^{6c2})(\text{R}^{6c3})$ であり、

アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルは、1～4個の R^{6b1} で任意選択的に各々置換されている、あるいは

R^{6b} 及び R^{6c} は、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^{6b1}

で任意選択的に各々置換されている $C_3 \sim 10$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、あるいは

R^{6a} 又は R^{6c} は、1 個の R^4 基及びそれらが結合している原子と組み合わせられて、1 ～ 4 個の R^{10} で任意選択的に各々置換されている $C_5 \sim 10$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、

各 R^{6b1} 及び R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルコシアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 CO_2R^{3e} 、 $-NO_2$ 、又は $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ であり、

ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^{6a1} 、 R^{6a2} 、 R^{6c1} 、 R^{6c2} 、及び R^{6c3} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、

各 R^{9a} 及び R^{9b} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は $C_1 \sim 6$ ハロアルキルである、あるいは R^{9a} 及び R^{9b} は、一緒に 6 員ヘテロシクリルを形成し、

各 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、及び R^{10c} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、又はヘテロアリールであり、

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1 ～ 4 個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

R^a 及び R^b は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1 ～ 4 個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

任意選択的に、 R^a 及び R^b は、それらが結合している原子と組み合わせられて、1 ～ 4 個の R^6 で任意選択的に置換されている 5 員又は 6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、又はヘテロアリールであり、

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1 ～ 4 個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

各 R^{3e} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $O-C(O)-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $O-C(O)-O-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $O-C(O)-C_1 \sim 4$ アルキル- $N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル- $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim 4$ アルキル-ヘテロシクリル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロアリール、 $-P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、又は $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ であり、

アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1 ～ 4 個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

各ヘテロアリールは、5 ～ 12 個の環員を有し、かつ、各々独立して N 、 O 、又は S で

10

20

30

40

50

ある1～4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロシクリルは、3～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロアリールは、5～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有する]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0054】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、

i) 1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリール、

ii) ヘテロアリール又はアリールに縮合してヘテロアリール環系を形成している5員ヘテロアリールであって、ヘテロアリール環系が1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、5員ヘテロアリール、あるいは

iii) 隣接する環原子に結合している2個の R^4 基で置換され、かつ、1個又は2個の更なる R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであって、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている C_{5-10} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、5員ヘテロアリール、である。

【0055】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、又は $1\lambda^2$ -チエノ[3, 2-d]ピラゾリル；あるいは、2～4個の R^4 で置換されている5員ヘテロアリールであって、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている C_{5-6} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、ピラゾリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、又は $1\lambda^2$ -チエノ[3, 2-d]ピラゾリル；あるいは、2～4個の R^4 で置換されているピラゾリルであって、隣接するピラゾリル原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている C_{5-6} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、ピラゾリルである。

【0056】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、又はテトラゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されているチアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、又はトリアゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されているピロリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に

10

20

30

40

50

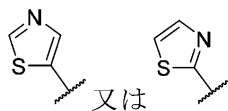
置換されているオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されているトリアゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されているチアゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個又は2個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個又は2個の R^4 で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^4 で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換である。

【0057】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^4 で各々置換されている、

【0058】

【化5】



である。

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0060】

10

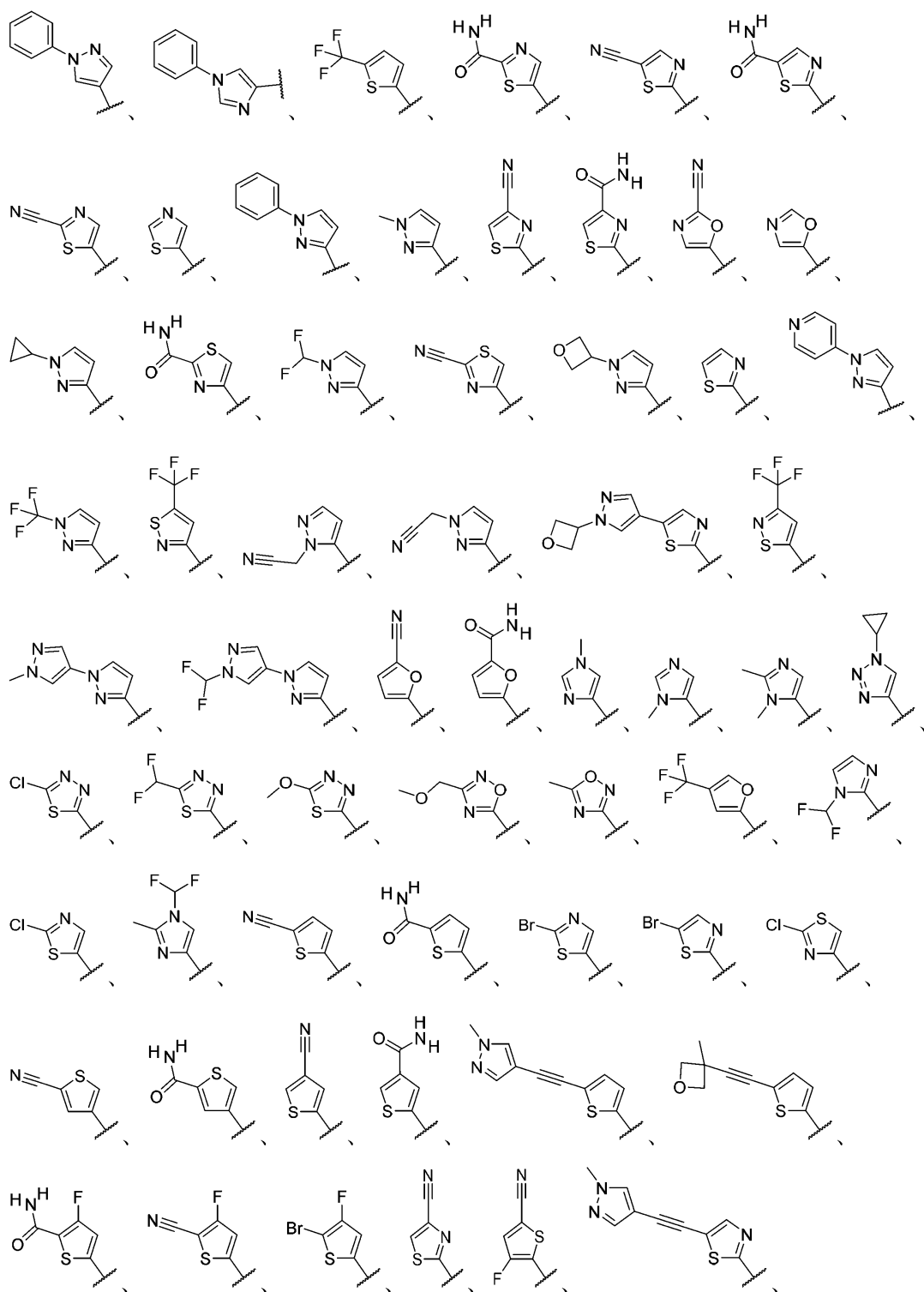
20

30

40

50

【化 6】



10

20

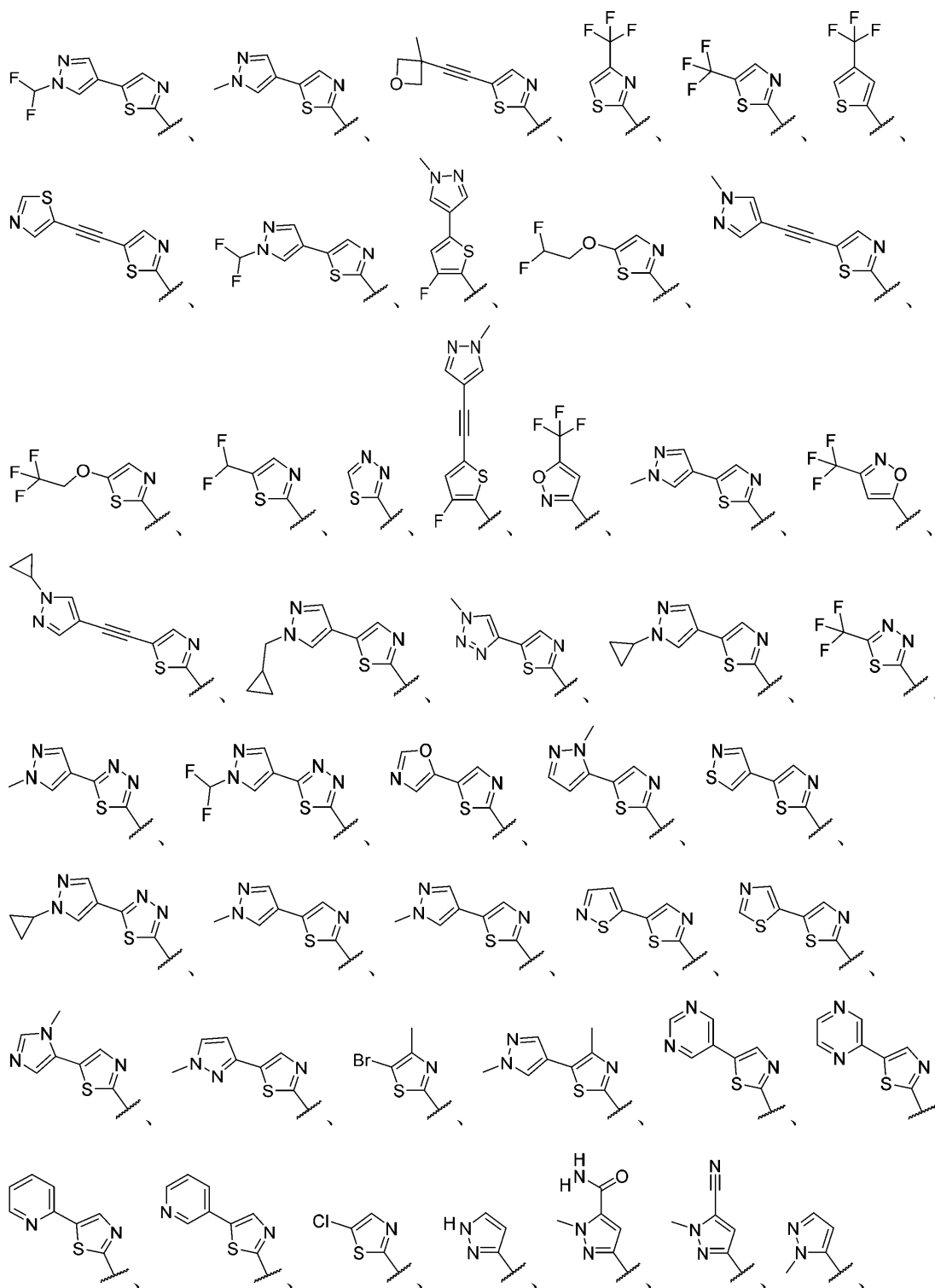
30

40

【0061】

50

【化 7】



【 0 0 6 2 】

10

20

30

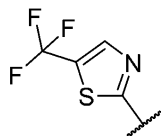
40

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0070】

【化12】



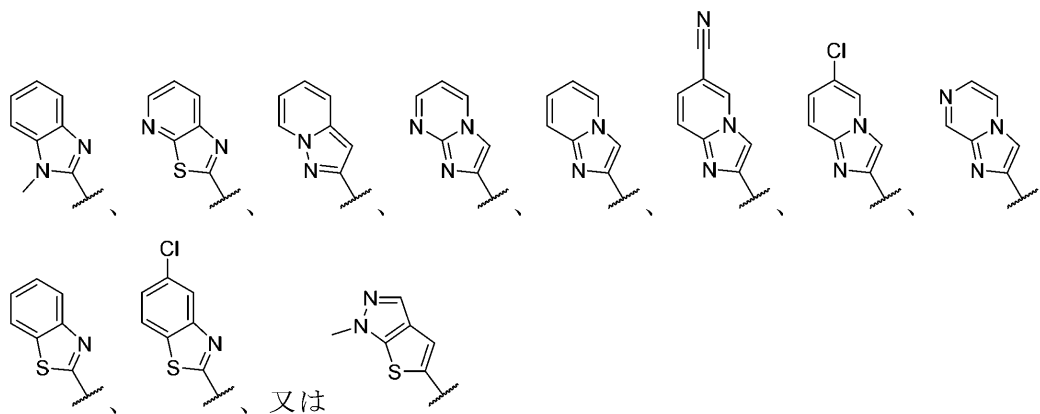
である。

【0071】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ヘテロアリール又はアリールに縮合してヘテロアリール環系を形成している5員ヘテロアリールであり、ヘテロアリール環系が1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、又は $1\lambda^2$ -チエノ[3,2-d]ピラゾリルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個又は2個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1個の R^4 で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0072】

【化13】



である。

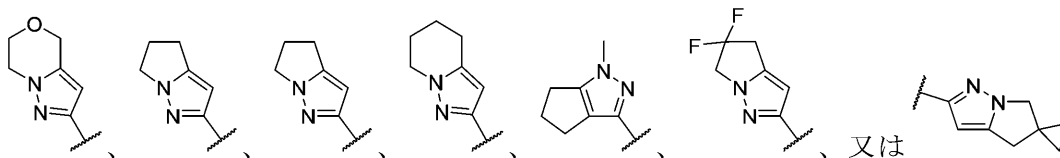
【0073】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基で置換され、かつ、1個又は2個の更なる R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであり、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている $C_5\sim 10$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基で置換され、かつ、1個又は2個の更なる R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであり、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている C_5 又は C_6 シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基で置換され、かつ、1個又は2個の更なる R^4 で任意選択

的に置換されている5員ヘテロアリールであり、隣接する環原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している原子と組み合わせられて、1個又は2個の R^6 で任意選択的に各々置換されている C_5 又は C_6 シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0074】

【化14】



10

である。

【0075】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_2 -アルキニルで置換されている6員ヘテロアリール又はフェニルであり、6員ヘテロアリール又はフェニルが、1~3個の R^4 で任意選択的に置換されており、 C_2 -アルキニルが、 $-C(CH_3)_2SO_2CH_3$ 、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルで置換されており、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルが、1~4個の R^5 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_2 -アルキニルで置換されているピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルが、1~3個の R^4 で任意選択的に置換されており、 C_2 -アルキニルが、 $-C(CH_3)_2SO_2CH_3$ 、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルで置換されており、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルが、1~4個の R^5 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルは、1個又は2個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルは、1個の R^4 で置換されている。いくつかの実施形態では、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルは、非置換である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

20

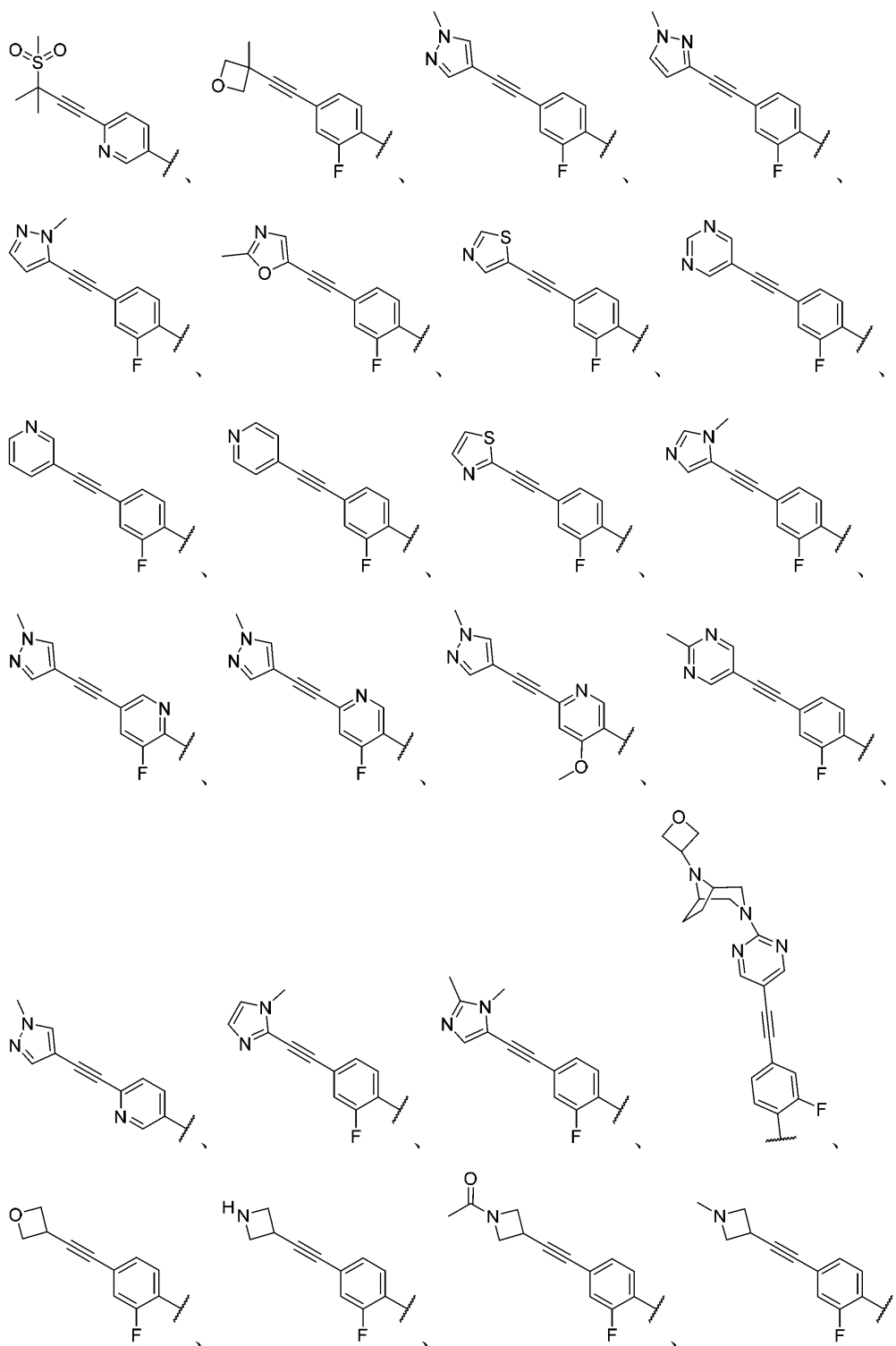
30

【0076】

40

50

【化 1 5】



10

20

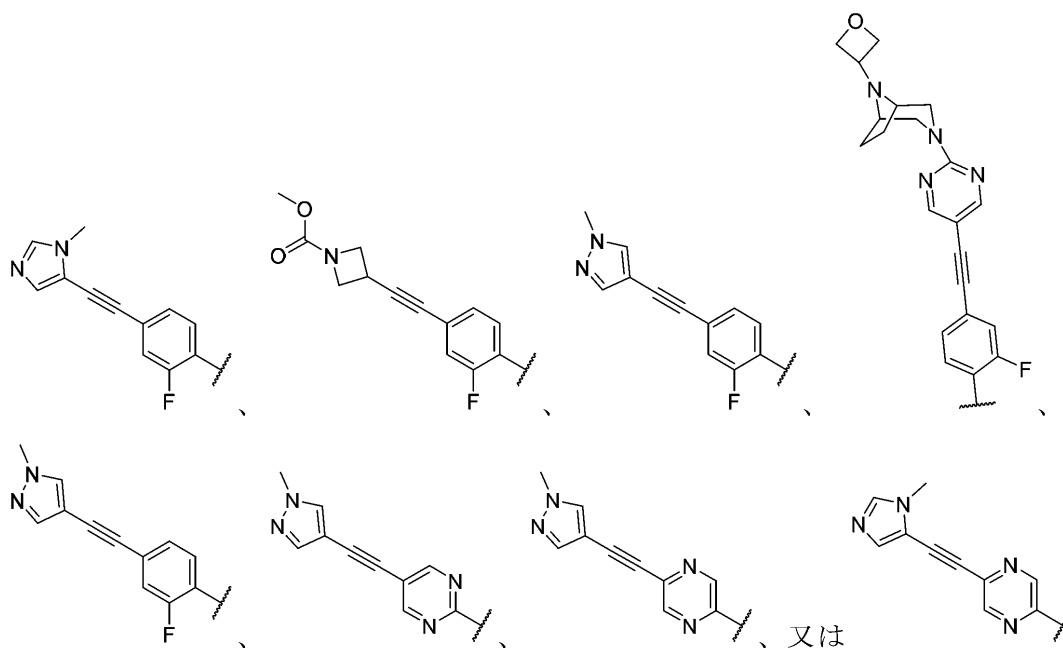
30

40

【0 0 7 7】

50

【化 16】



である。

【0078】

式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^aR^b$ で置換されている 6 員ヘテロアリール又はフェニルであり、ヘテロアリール又はフェニルが、1～4 個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^aR^b$ で置換されているピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルが、1～4 個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態は、 R^1 は、 $-C(O)NR^aR^b$ で置換されているピリジル、ピラジニル、又はフェニルであり、ピリジル、ピラジニル、又はフェニルが、1～4 個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ピリジル、ピラジニル、又はフェニルは、1 個又は 2 個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ピリジル、ピラジニル、又はフェニルは、1 個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ピリジル、ピラジニル、又はフェニルは、非置換である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0079】

10

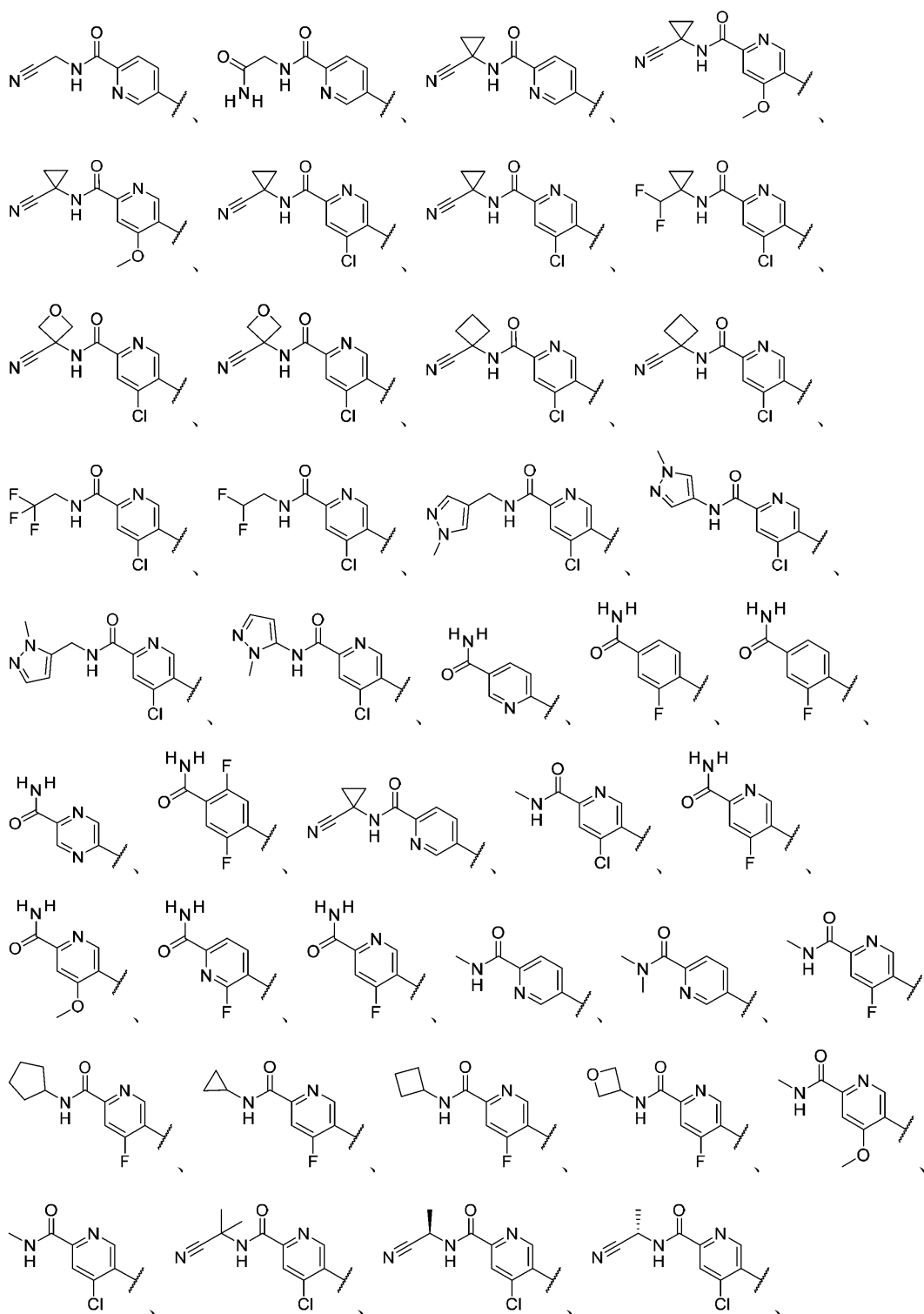
20

30

40

50

【化 17】



10

20

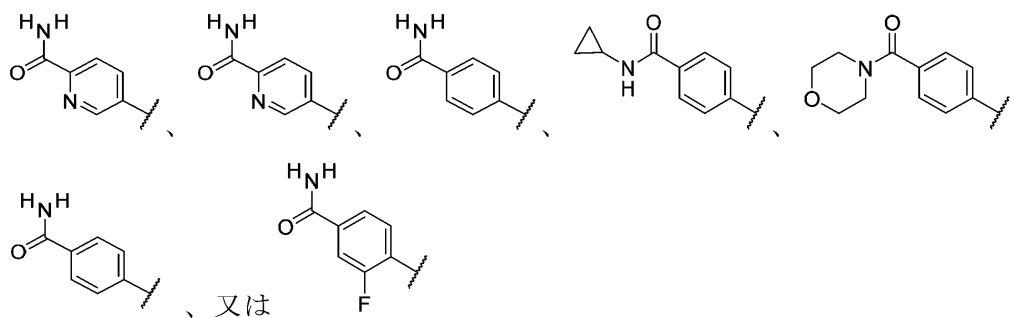
30

40

【0080】

50

【化 18】



である。

【0081】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、6員ヘテロアリール又はフェニルであり、6員ヘテロアリール又はフェニルが、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又は複素環で置換され、かつ、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又は複素環が、各々 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロアリールが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている。

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルが、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又は複素環で置換され、かつ、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又は複素環が、各々 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルで置換されており、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジル又はフェニルであり、ピリジル又はフェニルが、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又は複素環で置換され、かつ、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又は複素環が、各々 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルで置換されており、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルが、ヘテロアリールで置換され、かつ、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、ヘテロアリールが、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルで置換されており、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0083】

10

20

30

40

50

Chemical structures of various substituted benzimidazole and benzotriazole derivatives, including fluorinated and chlorinated variants, and their corresponding salts or isomers.

【 0 0 8 4 】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態では、 X^1 、 X^2 、及び X^3 は、各々独立して、 $-CH=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(Cl)=$ 、 $-C(Br)=$ 、又は $-C(CN)=$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、及び X^3 は、各々独立して、 $-CH=$ 又は $-C(F)=$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、及び X^3 のうちの 2 つは、 $-CH=$ であり、1 つは $-C(F)=$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 は $-C(F)=$ であり、 X^2 及び X^3 は各々 $-CH=$ である。いくつかの実施形態では、 X^2 は $-C(F)=$ であり、 X^1 及び X^3 は各々 $-CH=$ である。いくつかの実施形態で

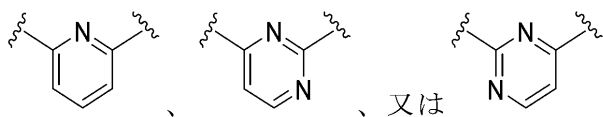
は、 X^1 及び X^2 は各々 $-CH=$ であり、 X^3 は $-C(F)=$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、及び X^3 は、各々 $-CH=$ である。

【0085】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、環 A は、1～3 個の Z^{1a} 基で任意選択的に各々置換されている

【0086】

【化20】



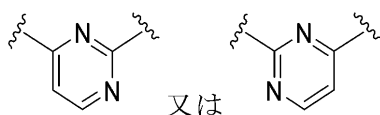
10

である。

いくつかの実施形態では、環 A は、1～3 個の Z^{1a} 基で任意選択的に各々置換されている、

【0087】

【化21】



20

である。

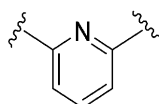
【0088】

いくつかの実施形態では、環 A は、

1～3 個の Z^{1a} 基で任意選択的に置換されている

【0089】

【化22】



30

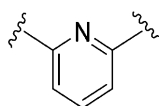
である。

【0090】

いくつかの実施形態において、環 A は、1 個のハロゲンで任意選択的に置換されている

【0091】

【化23】

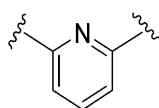


である。いくつかの実施形態において、環 A は、1 個のハロゲンで置換されている

40

【0092】

【化24】



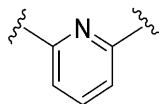
である。いくつかの実施形態では、環 A は、

F 又は Cl で置換されている

【0093】

50

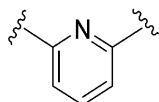
【化 2 5】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、
F で置換されている

【0 0 9 4】

【化 2 6】

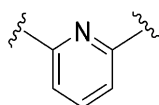


10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
C しで置換されている

【0 0 9 5】

【化 2 7】

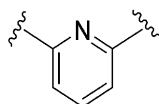


20

である。いくつかの実施形態では、環 A は、非置換の

【0 0 9 6】

【化 2 8】



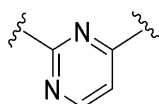
である。

【0 0 9 7】

いくつかの実施形態では、環 A は、
1 個の Z^{1 a} 基で任意選択的に置換されている

【0 0 9 8】

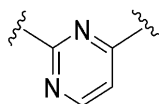
【化 2 9】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、
1 個のハロゲンで任意選択的に置換されている

【0 0 9 9】

【化 3 0】

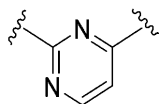


である。いくつかの実施形態では、環 A は、非置換の

【0 1 0 0】

50

【化 3 1】



である。

【0101】

いくつかの実施形態では、環 A は、1 個の Z^{1a} 基で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、環 A は、1 個のハロゲンで任意選択的に置換されている。式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、環 B は、 $C_{6\sim10}$ アリール、又は各々独立して N、O、若しくは S である 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～10 員ヘテロアリールであり、アリール又はヘテロアリールは、1～4 個の R^4 で任意選択的に置換されている。式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、環 B は、各々独立して N、O 又は S である 1～3 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim10}$ アリールであり、アリールは、1～4 個の R^4 で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、環 B は、フェニル、又は各々独立して N、O 若しくは S である 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 B は、フェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は、1～3 個の R^4 で任意選択的に置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は、2 個の R^4 で任意選択的に置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は、3 個の R^4 で任意選択的に置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は、2 個の R^4 で任意選択的に置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は、1 個の R^4 で任意選択的に置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は、2 個の R^4 で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態では、環 B は、2 個の R^4 で置換されている。

【0102】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、V は、 $-O-$ 又は $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ である。いくつかの実施形態では、V は $-O-$ である。いくつかの実施形態では、V は、 $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ である。いくつかの実施形態では、V は、 $-CH_2-$ である。

【0103】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又はヘテロシクリルであり、アルキル又はヘテロシクリルは、1～4 個の Z^1 で任意選択的に各々置換されており、各 Z^1 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim6}$ アルコキシアルキル、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル- CN 、 $-O-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、又はヘテロアリールであり、各々が独立して $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、又は $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシである 1～4 個の基で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル又はヘテロシクリルであり、アルキル又はヘテロシクリルは、1～4 個の Z^1 で任意選択的に各々置換されており、各 Z^1 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、又はヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、各 Z^1 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ヘテロシクリル、又は $C_{3\sim10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、

【0104】

10

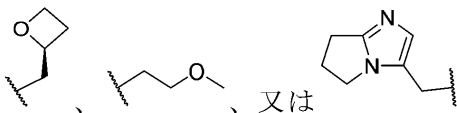
20

30

40

50

【化 3 2】



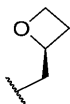
である。

【0105】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、

【0106】

【化 3 3】



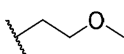
である。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、

【0108】

【化 3 4】



である。

【0109】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)OH$ である。

【0110】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim 9$ アルキル又はハロゲンである。いくつかの実施形態では、各 R^4 は独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、各 R^4 は独立してメチル又はFである。いくつかの実施形態では、各 R^4 はFである。

【0111】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立して、 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルコキシアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、ハロゲン、 $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-O-R^{10a}$ 、 $-C(O)-R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2(R^{10b})$ 、 $-NR^{10a}S(O)_2N(R^{10b})(R^{10c})$ 、 $-NR^{10a}S(O)_2O(R^{10b})$ 、 $-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)OR^{10a}$ 、 $-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S-R^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)(NH)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ 、又は $-Si(R^{10a})_3$ であり、各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1~4個の R^6 で任意選択的に置換されている。

【0112】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各 R^6 又は R^8 は、独立して、 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 C

10

20

30

40

50

2~6 アルキニル、ハロゲン、C₃~15 シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆~10 アリール、ヘテロアリール、オキソ、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、-N₃、-SH、
 -O (C₁~9 アルキル)、-O (C₁~8 ハロアルキル)、-O (C₂~6 アルケニル)、
 -O (C₂~6 アルキニル)、-O (C₃~15 シクロアルキル)、-O (ヘテロシクリル)、
 -O (C₆~10 アリール)、-O (ヘテロアリール)、-NH (C₁~9 アルキル)、
 -NH (C₁~8 ハロアルキル)、-NH (C₂~6 アルケニル)、-NH (C₂~6
 アルキニル)、-NH (C₃~15 シクロアルキル)、-NH (ヘテロシクリル)、-NH
 (C₆~10 アリール)、-NH (ヘテロアリール)、-N (C₁~9 アルキル)₂、-N
 (C₁~8 ハロアルキル)₂、-N (C₂~6 アルケニル)₂、-N (C₂~6 アルキニル)
 2、-N (C₃~15 シクロアルキル)₂、-N (ヘテロシクリル)₂、-N (C₆~10 ア
 リール)₂、-N (ヘテロアリール)₂、-N (C₁~9 アルキル) (C₁~8 ハロアルキ
 ル)、-N (C₁~9 アルキル) (C₂~6 アルケニル)、-N (C₁~9 アルキル) (C₂
 ~6 アルキニル)、-N (C₁~9 アルキル) (C₃~15 シクロアルキル)、-N (C₁~
 9 アルキル) (ヘテロシクリル)、-N (C₁~9 アルキル) (C₆~10 アリール)、-
 N (C₁~9 アルキル) (ヘテロアリール)、-C (O) (C₁~9 アルキル)、-C (O)
 (C₁~8 ハロアルキル)、-C (O) (C₂~6 アルケニル)、-C (O) (C₂~6
 アルキニル)、-C (O) (C₃~15 シクロアルキル)、-C (O) (ヘテロシクリル)
 、-C (O) (C₆~10 アリール)、-C (O) (ヘテロアリール)、-C (O) O (C
 1~9 アルキル)、-C (O) O (C₁~8 ハロアルキル)、-C (O) O (C₂~6 アル
 ケニル)、-C (O) O (C₂~6 アルキニル)、-C (O) O (C₃~15 シクロアルキ
 ル)、-C (O) O (ヘテロシクリル)、-C (O) O (C₆~10 アリール)、-C (O)
 O (ヘテロアリール)、-C (O) NH₂、-C (O) NH (C₁~9 アルキル)、-C
 (O) NH (C₁~8 ハロアルキル)、-C (O) NH (C₂~6 アルケニル)、-C (O)
 NH (C₂~6 アルキニル)、-C (O) NH (C₃~15 シクロアルキル)、-C (O)
 NH (ヘテロシクリル)、-C (O) NH (C₆~10 アリール)、-C (O) NH (ヘ
 テロアリール)、-C (O) N (C₁~9 アルキル)₂、-C (O) N (C₁~8 ハロアル
 キル)₂、-C (O) N (C₂~6 アルケニル)₂、-C (O) N (C₂~6 アルキニル)₂
 、-C (O) N (C₃~15 シクロアルキル)₂、-C (O) N (ヘテロシクリル)₂、-
 C (O) N (C₆~10 アリール)₂、-C (O) N (ヘテロアリール)₂、-NHC (O)
 (C₁~9 アルキル)、-NHC (O) (C₁~8 ハロアルキル)、-NHC (O) (C
 2~6 アルケニル)、-NHC (O) (C₂~6 アルキニル)、-NHC (O) (C₃~15
 シクロアルキル)、-NHC (O) (ヘテロシクリル)、-NHC (O) (C₆~10 アリ
 ール)、-NHC (O) (ヘテロアリール)、-NHC (O) O (C₁~9 アルキル)、-
 NHC (O) O (C₁~8 ハロアルキル)、-NHC (O) O (C₂~6 アルケニル)、-
 NHC (O) O (C₂~6 アルキニル)、-NHC (O) O (C₃~15 シクロアルキル)
 、-NHC (O) O (ヘテロシクリル)、-NHC (O) O (C₆~10 アリール)、-N
 HC (O) O (ヘテロアリール)、-NHC (O) NH (C₁~9 アルキル)、-NHC (O)
 NH (C₁~8 ハロアルキル)、-NHC (O) NH (C₂~6 アルケニル)、-NH
 C (O) NH (C₂~6 アルキニル)、-NHC (O) NH (C₃~15 シクロアルキル)
 、-NHC (O) NH (ヘテロシクリル)、-NHC (O) NH (C₆~10 アリール)、
 -NHC (O) NH (ヘテロアリール)、-NHS (O) (C₁~9 アルキル)、-N (C
 1~9 アルキル) (S (O) (C₁~9 アルキル)、-S (C₁~9 アルキル)、-S (C₁
 ~8 ハロアルキル)、-S (C₂~6 アルケニル)、-S (C₂~6 アルキニル)、-S (C
 3~15 シクロアルキル)、-S (ヘテロシクリル)、-S (C₆~10 アリール)、-
 S (ヘテロアリール)、-S (O) N (C₁~9 アルキル)₂、-S (O) (C₁~9 アル
 キル)、-S (O) (C₁~8 ハロアルキル)、-S (O) (C₂~6 アルケニル)、-S
 (O) (C₂~6 アルキニル)、-S (O) (C₃~15 シクロアルキル)、-S (O) (ヘ
 テロシクリル)、-S (O) (C₆~10 アリール)、-S (O) (ヘテロアリール)、
 -S (O)₂ (C₁~9 アルキル)、-S (O)₂ (C₁~8 ハロアルキル)、-S (O)₂
 (C₂~6 アルケニル)、-S (O)₂ (C₂~6 アルキニル)、-S (O)₂ (C₃~15

10

20

30

40

50

シクロアルキル)、 $-S(O)_2$ (ヘテロシクリル)、 $-S(O)_2$ ($C_{6\sim 10}$ アリール)、 $-S(O)_2$ (ヘテロアリール)、 $-S(O)(NH)$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、 $-S(O)_2NH$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、又は $-S(O)_2N$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)₂であり、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1~3個の $C_{1\sim 9}$ アルキル、 $C_{1\sim 8}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CO_2H 、 $-O$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、 $-O$ ($C_{1\sim 8}$ ハロアルキル)、 $-O$ ($C_{3\sim 15}$ シクロアルキル)、 $-O$ (ヘテロシクリル)、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-NH$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、 $-NH$ ($C_{1\sim 8}$ ハロアルキル)、 $-NH$ ($C_{3\sim 15}$ シクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロシクリル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-N$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)₂、 $-N$ ($C_{3\sim 15}$ シクロアルキル)₂、 $-NHC(O)$ ($C_{1\sim 8}$ ハロアルキル)、 $-NHC(O)$ ($C_{3\sim 15}$ シクロアルキル)、 $-NHC(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)$ (アリール)、 $-NHC(O)$ (ヘテロアリール)、 $-NHC(O)O$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、 $-NHC(O)O$ ($C_{1\sim 8}$ ハロアルキル)、 $-NHC(O)O$ ($C_{2\sim 6}$ アルキニル)、 $-NHC(O)O$ ($C_{3\sim 15}$ シクロアルキル)、 $-NHC(O)O$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)O$ (アリール)、 $-NHC(O)O$ (ヘテロアリール)、 $-NHC(O)NH$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、 $S(O)_2$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、 $-S(O)_2$ ($C_{1\sim 8}$ ハロアルキル)、 $-S(O)_2$ ($C_{3\sim 15}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2$ (ヘテロシクリル)、 $-S(O)_2$ (アリール)、 $-S(O)_2$ (ヘテロアリール)、 $-S(O)(NH)$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、 $-S(O)_2NH$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)、又は $-S(O)_2N$ ($C_{1\sim 9}$ アルキル)₂で任意選択的に置換されており、アルキル又はヘテロシクリルは、1~4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されている。

【0113】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{6a} は、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^{6a1}$ 、又は $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ であり、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、F、又は $-CN$ で任意選択的に各々置換されている。

【0114】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各 R^{6b} 及び R^{6c} は、独立して、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルコキシアルキル、ハロゲン、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{6c1}$ 、又は $-N(R^{6c2})(R^{6c3})$ であり、アルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルは、1~4個の R^{6b1} で任意選択的に各々置換されている。

【0115】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{6b} 及び R^{6c} は、それらが結合している原子と組み合わせられて、1~4個の R^{6b1} で任意選択的に各々置換されている $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する。

【0116】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{6a} 又は R^{6c} は、1個の R^4 基及びそれらが結合している原子と組み合わせられて、1~4個の R^{10} で任意選択的に各々置換されている $C_{5\sim 10}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する。

【0117】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各 R^{6b1} 及び R^{10} は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 CO_2R^{3e} 、 $-NO_2$ 、又は $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ であり、ヘテロシクリル又はヘテロアリールが、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、

C₁～6ハロアルキル、又はC₁～6ハロアルコキシで任意選択的に置換されている。

【0118】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各R^{6a1}、R^{6a2}、R^{6c1}、R^{6c2}、及びR^{6c3}は、独立して、H、C₁～6アルキル又はC₃～10シクロアルキルである。

【0119】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各R^{9a}及びR^{9b}は、独立して、H、C₁～6アルキル、又はC₁～6ハロアルキルである、あるいはR^{9a}及びR^{9b}は、一緒に6員ヘテロシクリルを形成する。

【0120】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各R^{9c}、R^{9d}、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}は、独立して、H、C₁～9アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～15シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個のR⁶で任意選択的に各々置換されている。

【0121】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、独立して、H、C₁～9アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～15シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個のR⁶で任意選択的に各々置換されている。

【0122】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、任意選択的に、R^a及びR^bは、それらが結合している原子と組み合わせられて、1～4個のR⁶で任意選択的に置換されている5員又は6員ヘテロシクリルを形成する。

【0123】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各R^{2a}、R^{2b}、R^{12a}、R^{12b}、及びR^{12c}は、独立して、H、C₁～9アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～15シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個のR⁶で任意選択的に各々置換されている。

【0124】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各R^{3e}は、独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、-C₁～4アルキル-N(R^{9a})(R^{9b})、-C₁～4アルキル-C(O)N(R^{9a})(R^{9b})、-C₁～4アルキル-O-C(O)-C₁～4アルキル、-C₁～4アルキル-O-C(O)-O-C₁～4アルキル、-C₁～4アルキル-O-C(O)-C₁～4アルキル-N(R^{9a})(R^{9b})、-C₁～4アルキル-C₃～8シクロアルキル、-C₁～4アルキル-ヘテロシクリル、C₃～10シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₆～10アリール、ヘテロアリール、-P(O)(OR^{9c})₂、-CH₂P(O)(OR^{9c})₂、-OCH₂P(O)(OR^{9c})₂、-C(O)OCH₂P(O)(OR^{9c})₂、-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-CH₂P(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-C(O)OCH₂P(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-P(O)(N(R^{9c})₂)₂、-CH₂P(O)(N(R^{9c})₂)₂、-C(O)OCH₂P(O)(N(R^{9c})₂)₂、-P(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-CH₂P(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-C(O)OCH₂P(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)、-CH₂P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)、又は-C(O)OCH₂P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)であり、アルキル、アルケニル、シクロアルキル

10

20

30

40

50

、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、各ヘテロアリールは、5～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有し、各ヘテロシクリルは、3～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有する。

【0125】

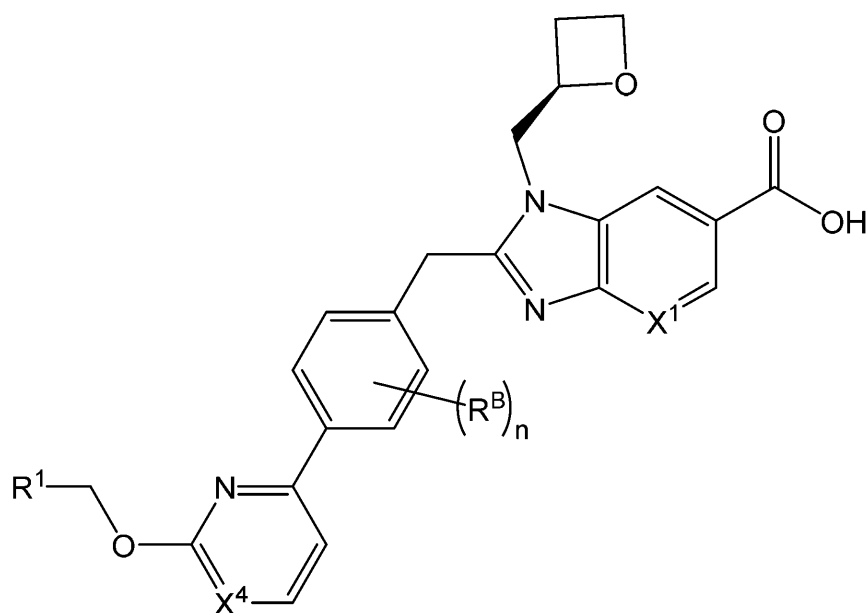
式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、各ヘテロアリールは、5～12個の環員を有し、かつ、各々独立してN、O、又はSである1～4個のヘテロ原子を有する。

【0126】

いくつかの実施形態では、式(II)：

【0127】

【化35】



(II)

[式中、

R^1 は、 R^4 で任意選択的に置換されているチアゾリルであり、

X^1 は、 $-C(H)=$ 又は $-C(R^8)=$ であり、

X^4 は、 $-C(H)=$ 、 $-C(R^8)=$ 又はNであり、

各 R^B は、独立して、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_1\sim 8$ ハロアルキル、又はハロゲンであり、

各 R^8 は、独立して、ハロゲンであり、

n は、0、1、2、又は3である]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0128】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)による化合物である。

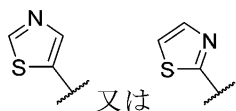
【0129】

式(II)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、

R^1 は、各々 $C_1\sim 8$ ハロアルキルで置換されている、

【0130】

【化36】



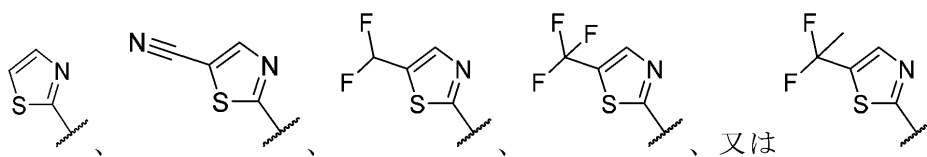
である。

【0131】

式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、

【0132】

【化37】



である。

【0133】

式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^8 は、F又はClである。

【0134】

式（I）若しくは式（II）の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、表2の化合物の構造を有する。

【0135】

本明細書に記載の化合物の *in vivo* 代謝産物もまた、そのような生成物が新規であり、先行技術に基づいて自明でないものに限り開示される。かかる生成物は、例えば、主に酵素プロセスによる投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などにより生じ得る。したがって、代謝産物を得るのに十分な時間、化合物を哺乳動物と接触させることを含むプロセスにより生成される新規かつ自明でない化合物が含まれる。そのような生成物は、典型的には、放射性標識された（例えば、 ^{14}C 又は ^3H ）化合物を調製し、それを非経口的に、検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg ）でラット、マウス、モルモット、サルなどの動物、又はヒトに投与し、代謝が発生するのに十分な時間（典型的には約30秒～30時間）をかけて、尿、血液又は他の生体サンプルからその変換産物を単離することによって同定される。これらの生成物は、標識されているため、容易に単離することができる（他のものは、代謝産物中で生存するエピトープに結合することができる抗体の使用によって単離される）。代謝産物の構造は、従来の方法、例えば、MS又はNMR分析により決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同じ方法で行うことができる。変換産物は、*in vivo*で別途見出されない限り、それ自体のGLP-1R活性を有しない場合であっても、化合物の治療的投与のための診断アッセイにおいて有用であり得る。

【0136】

代理胃腸分泌における化合物の安定性を決定するためのレシピ及び方法は既知である。化合物は、本明細書では、 37°C で1時間インキュベーションする際に、保護基の約50モルパーセント未満が、代理腸液又は胃液中で脱保護される場合、胃腸管において安定であると定義される。化合物が胃腸管に対して安定であるからというだけで、それらが *in vivo*で加水分解され得ないという意味ではない。プロドラッグは、典型的には、消化器系で安定であるが、消化管腔、肝臓、肺若しくは他の代謝器官、又は全般的に細胞内で、親薬物に実質的に加水分解され得る。本明細書で 사용되는場合、プロドラッグは、経口送達に対する生物学的障壁を克服した後、親薬物を効率的に遊離させるように化学的に設計された化合物であると理解される。

【0137】

III. 化合物を調製する方法

本開示の化合物は、当該技術分野で既知の任意の方法によって調製することができる。以下の例示的な一般方法は、本開示の化合物を得るために使用され得る経路を例示する。

【0138】

10

20

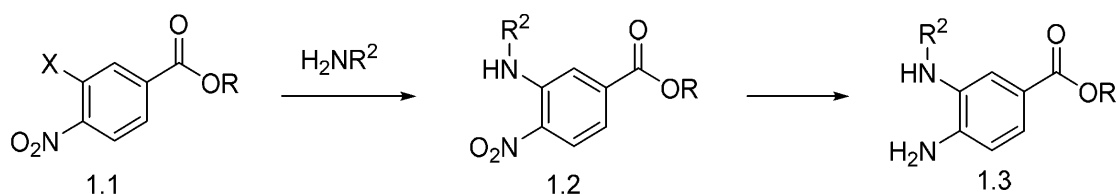
30

40

50

【化 3 8】

スキーム 1



【0139】

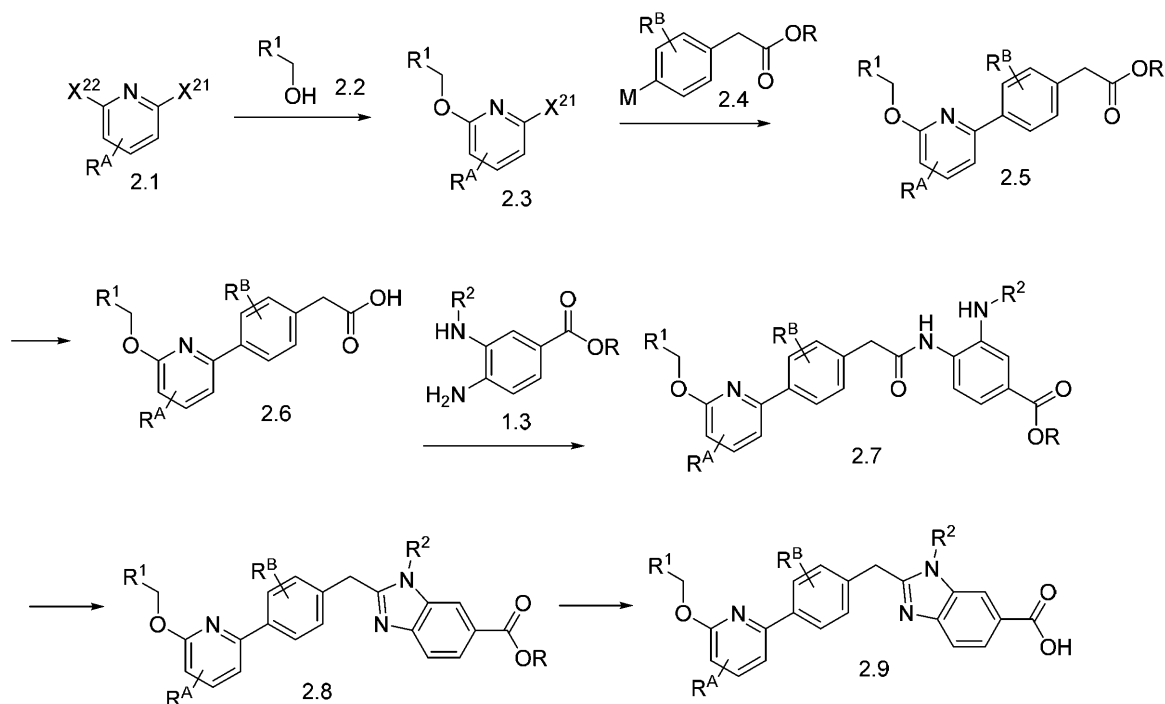
10

中間体 1. 3 は、適切な塩基（例えば、DIPEA、KOtBu など）の存在下で、アミンと中間体 1. 1 [式中、X はハロゲンであり、R はアルキル、アルキルアリール、又はアリールである] を反応させることによって構築され、中間体 1. 2 が得られる。中間体 1. 2 は、適切な還元条件（例えば、 H_2 と Pd/C、Fe と HCl など）を使用して、中間体 1. 3 に変換することができる。

【0140】

【化 3 9】

スキーム 2



20

30

【0141】

40

式 2. 9 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物は、中間体 2. 1 [式中、 X^{21} 及び X^{22} は各々脱離基、例えば Cl 又は Br のようなハロゲンである] を、適切な塩基（例えば DIPEA、KOtBu など）を用いて、又は適切なパラジウム触媒を用いた金属媒介クロスカップリングにより、ヘテロ原子含有中間体 2. 2 [式中、 $\text{Y} = \text{O}$ 、 NH 、又は S] と最初にカップリングさせて、構築することによって、中間体 2. 3 を得ることができる（スキーム 2）。中間体 2. 4 [式中、 $\text{M} = \text{Li}$ 、 MgBr 、 MgCl 、又は MgI であり、市販されているか、又は対応するハロゲン化物の金属化によって得られる] を、適切なパラジウム触媒を用いて中間体 2. 3 と組み合わせて、中間体 2. 5 を得ることができる。標準的な条件（例えば、 LiOH 、 Li イピリジンなど）を用いて酸中間体 2. 6 に変換した後、標準的なアミド結合形成条件（例えば、HATU を用いた DIPEA など）を用いて中間体 1. 3 を加え、中間体 2. 7 を得ることができ、次いで、酸触媒（

50

例えば、HCl、AcOHなど）の影響下で、対応するベンゾイミダゾール中間体2.8に変換される。この中間体は、標準的なエステル加水分解条件（例えば、LiOH、LiI及びピリジンなど）を用いて式（I）の化合物に変換することができる。

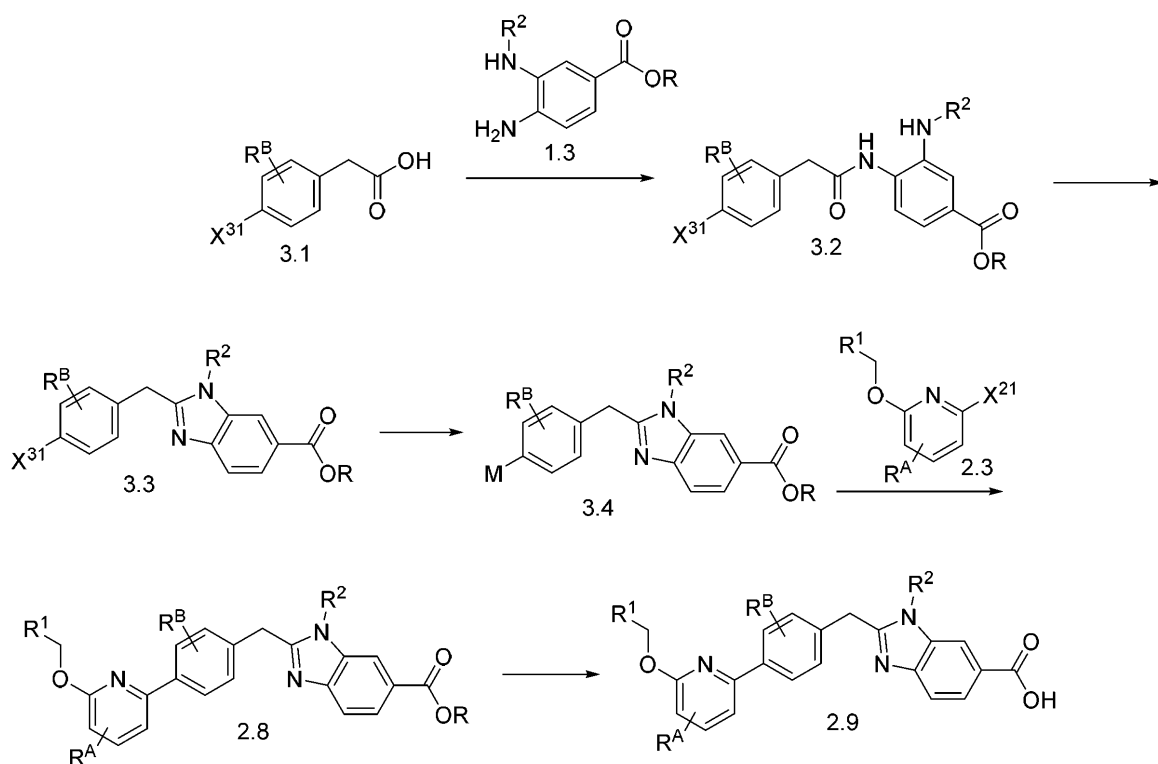
【0142】

上記のスキーム2は、ジハロピリジンとして中間体2.1を用いて説明されているが、任意のジハロゲン化A環出発物質を使用して、式（I）の類似化合物を得ることができる。

【0143】

【化40】

スキーム3



【0144】

いくつかの実施形態において、式2.9の化合物の構造を有する式（I）の化合物は、標準的なアミド結合形成条件下、例えばDIPEAとHATUなどにおいて、中間体3.1 [式中、X³¹はCl、Br、又はIである] と中間体1.3 [式中、R=アルキル、アルキルアリール、又はアリールである] との組み合わせによって最初に構築することができる（スキーム3）。適切な酸触媒（例えば、HCl、AcOHなど）で処理することにより、中間体3.3を得ることができる。-X³¹の-Mへのハロゲン金属交換は、適切な試薬（例えば、iPrMgBrなど）を使用して、又は適切なパラジウム触媒及び金属源（例えば、B₂Pin₂、Bu₆Sn₂など）を使用する遷移金属カップリングを使用して達成することができ、中間体2.8が得られ、これは、標準的なエステル加水分解条件（例えばLiOH、LiI及びピリジンなど）を使用して式（I）の化合物に変換することができる。

【0145】

10

20

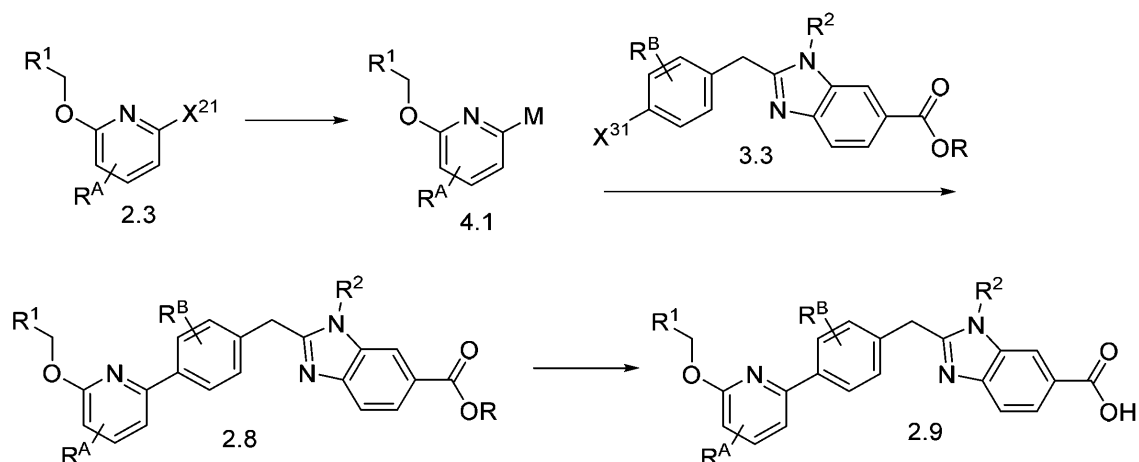
30

40

50

【化 4 1】

スキーム 4



10

【0146】

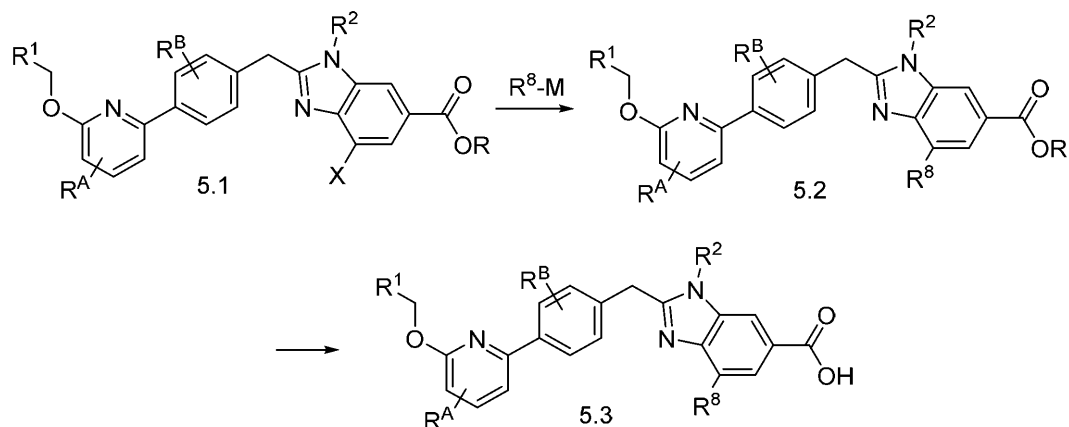
いくつかの実施形態において、式 2.9 の化合物は、適切なパラジウム触媒及び金属源、例えば B_2Pin_2 、 Bu_6Sn_2 などを使用して、中間体 2.3 の金属化変形中間体 4.1 への最初の変換によって形成することができる（スキーム 4）。中間体 4.1 を適切なパラジウム触媒を使用して中間体 3.3 にカップリングさせて、中間体 2.8 を得ることができ、次いでこれを、標準的なエステル加水分解条件、例えば $LiOH$ 、 LiI 及びピリジンなどを使用して式 (I) の化合物に変換することができる。

20

【0147】

【化 4 2】

スキーム 5



30

【0148】

最初に、好適なカップリングパートナー及びパラジウム触媒を使用して、中間体 5.1 のハロゲン-X [式中、X は Cl 、 Br 、又は I である] に最初に結合をさせて、中間体 5.2 を得て、その中間体 5.2 を、標準的なエステル加水分解条件（例えば、 $LiOH$ 、 LiI 、及びピリジンなど）を使用して、式 5.3 の化合物に変換させることによって、式 5.3 の化合物の構造を有する式 (I-A-1) 及び／又は式 (I) の化合物を構築することができる（スキーム 5）。

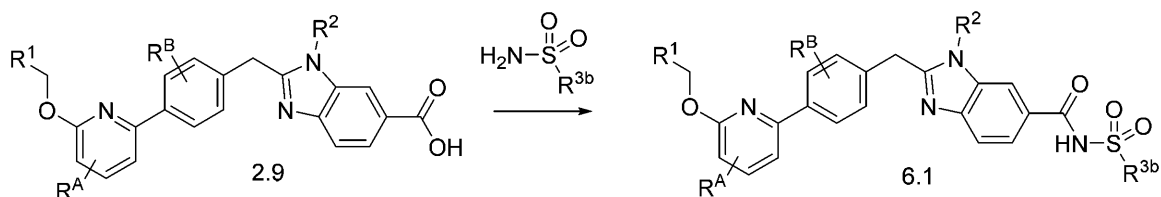
40

【0149】

50

【化 4 3】

スキーム 6



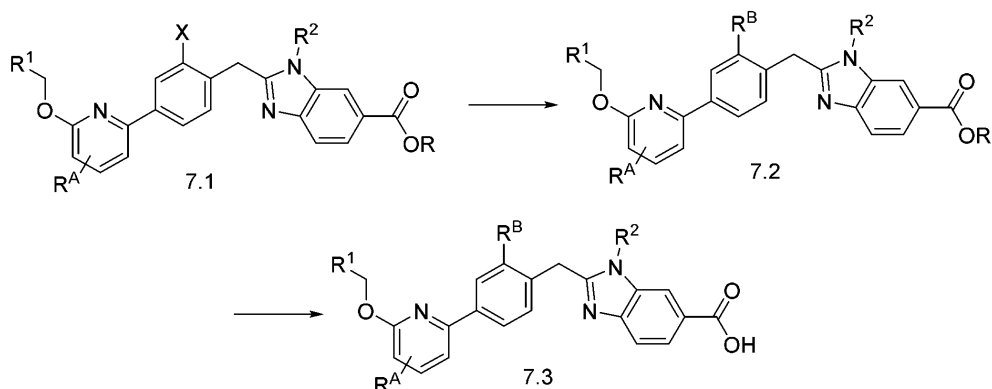
【0150】

適切なカップリング条件下（例えば、EDCI及びDMAPなど）で中間体 2.9 をスルホンアミドと反応させることによって、式 6.1 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物を得ることができる（スキーム 6）。

【0151】

【化 4 4】

スキーム 7



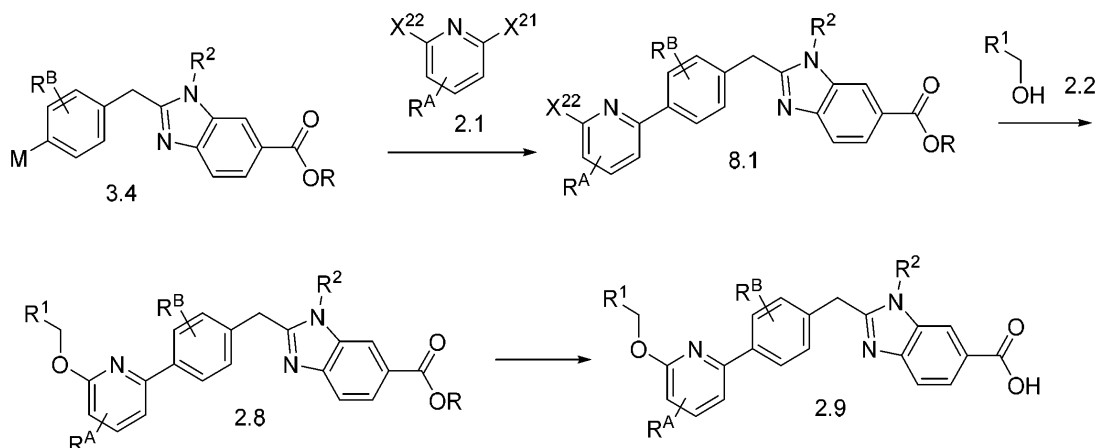
【0152】

最初に、好適なカップリングパートナー及びパラジウム触媒を使用して、中間体 7.1 のハロゲン-Xに最初に結合をさせて、中間体 7.2 を得て、その中間体 7.2 を、標準的なエステル加水分解条件（例えば、 $LiOH$ 、 LiI 、及びピリジンなど）を使用して、式 7.3 の化合物に変換させることによって、式 7.3 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物を構築することができる（スキーム 7）。

【0153】

【化 4 5】

スキーム 8



10

20

30

40

50

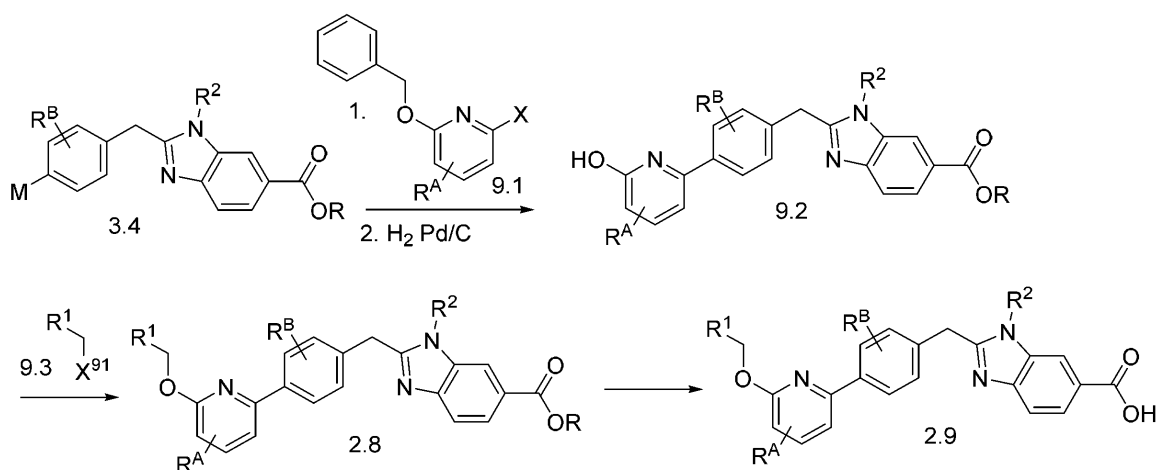
【0154】

適切な遷移金属触媒（例えば、パラジウムなど）を使用して、中間体 3.4 と中間体 2.1 との最初のクロスカップリングを介して、式 2.9 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物を構築することができる（スキーム 8）。次に、これを、適切な塩基（例えば、DIPEA、KOtBu など）を使用するか、又は適切なパラジウム触媒を使用する金属媒介クロスカップリングを通じて、中間体 2.2 [式中、Y=O、N 又は S] を含むヘテロ原子とカップリングさせて、中間体 2.8 を得ることができる。標準的なエステル加水分解条件（例えば、LiOH、LiI 及びピリジンなど）を用いて、中間体 2.8 を、式 2.9 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物に変換することができる。

【0155】

【化 46】

スキーム 9



【0156】

適切な遷移金属触媒（例えば、パラジウムなど）を使用して、中間体 3.4 と中間体 9.1 との最初のクロスカップリングを介して、式 2.9 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物を構築することができる（スキーム 9）。次いで、ベンジルエーテルを、H₂ 及び適切な触媒（Pd/C など）を使用する還元によって除去して、中間体 9.2 を得ることができる。次いで、適切な塩基（K₂CO₃、Cs₂CO₃、Ag₂CO₃ など）、中間体 9.3 [式中、X⁹¹ は、-Cl、-Br、I 又は -OTs であり得る] によって表される適切な求電子試薬を使用して、中間体 9.2 をアルキル化することができる。標準的なエステル加水分解条件（例えば、LiOH、LiI 及びピリジンなど）を用いて、中間体 2.8 を、式 2.9 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物に変換することができる。

【0157】

10

20

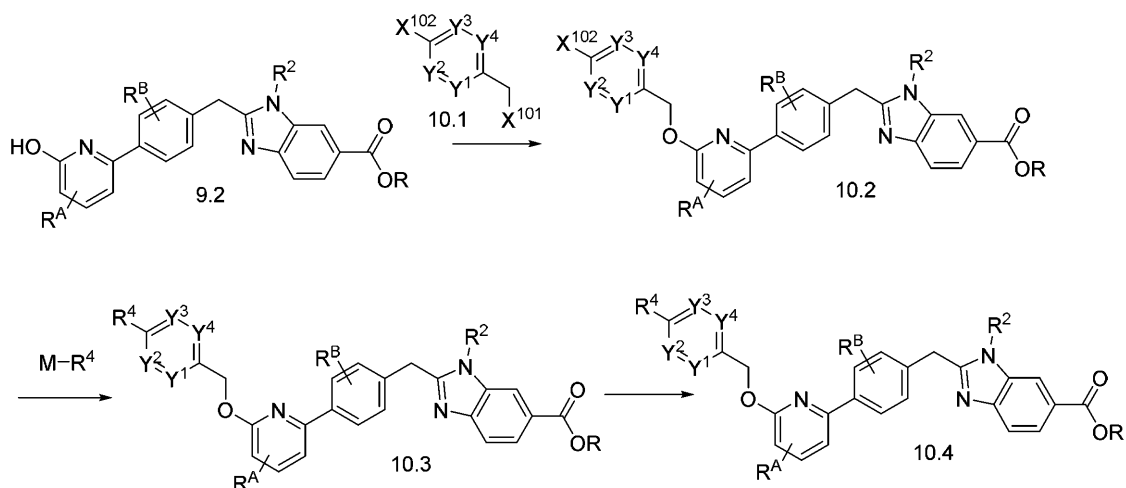
30

40

50

【化 4 7】

スキーム 1 0



【0158】

適切な塩基 (K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Ag_2CO_3 など) を使用して、中間体 9.2 をタイプ 10.1 の中間体 [式中、 X^{101} 及び X^{102} は、各々独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OTs$ 、又は $-OTf$ であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、各々独立して、 $-CH=$ 又は $-N=$ である] と最初にアルキル化することによって、式 10.4 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物を構築することができる。次いで、中間体 10.2 は、適切な遷移金属触媒 (例えば、パラジウムなど) を使用して中間体 10.3 に変換される。標準的なエステル加水分解条件 (例えば、 $LiOH$ 、 LiI 及びピリジンなど) を用いて、中間体 10.3 を、式 10.4 の化合物の構造を有する式 (I) の化合物に変換することができる。

【0159】

IV. 医薬製剤

いくつかの実施形態において、本開示は、本開示の化合物 (例えば、式 (I) の化合物)、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0160】

本開示のいくつかの実施形態において、医薬組成物は、以下に更に十分に記載されるように、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び 1 つ以上の追加の治療剤を含む。

【0161】

本明細書に開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、通常の慣例に従って選択され得る 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤を用いて調製することができる。錠剤は、滑剤、充填剤、結合剤などを含む賦形剤を含有してもよい。水性組成物は、無菌形態で調製され得、経口投与以外による送達が目図される場合、一般に等張であってもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009 に記載されているものなどの賦形剤を含有し得る。賦形剤は、アスコルビン酸及び他の酸化防止剤、EDTA などのキレート剤、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などの炭水化物を含むことができる。いくつかの実施形態では、組成物は、固体経口剤形を含む固体剤形として提供される。

【0162】

組成物は、経口投与を含む、様々な投与経路に適したものを含む。組成物は単位剤形で提示されてもよく、薬学分野において公知の方法のいずれかによって調製されてもよい。

。そのような方法は、活性成分（例えば、本開示の化合物、又はその薬学的塩）を1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と会合させる工程を含む。組成物は、活性成分を液体賦形剤又は細かく分割された固体賦形剤又はその両方と、均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて製品を成形することによって調製され得る。技術及び製剤は、一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006に見られる。

【0163】

経口投与に適した本明細書に記載の組成物は、各々が所定量の活性成分を含有するカプセル、サシェ、又は錠剤を含むが、これらに限定されない別個の単位（単位剤形）として提示され得る。一実施形態では、本開示の医薬組成物は、錠剤である。

10

【0164】

本明細書に開示の医薬組成物は、本明細書に開示の1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤及び任意選択的に他の治療剤と共に含む。活性成分を含有する医薬組成物は、意図される投与方法に適切な任意の形態であってもよい。例えば、経口使用に使用される場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、エマルジョン、ハード若しくはソフトカプセル、シロップ、又はエリキシル剤を調製することができる。経口使用を目的とする組成物は、医薬組成物の製造のための当該技術分野に公知の任意の方法に従って調製されてもよく、そのような組成物は、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤を含む1つ以上の賦形剤を含有してもよい。錠剤の製造に適切な非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；セルロース、微結晶セルロース、デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤；並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤であってもよい。錠剤は、コーティングされていない場合があるか、又は胃腸管内での崩壊及び吸着を遅延させ、それによって長期間にわたって持続的作用を提供するためのマイクロカプセル化を含む既知の技術によってコーティングされ得る。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質は、単独で、又はワックスと共に用いられ得る。

20

30

【0165】

剤形を生成するために不活性成分と組み合わせられ得る活性成分の量は、意図される治療対象及び投与様式に応じて変動し得る。例えば、いくつかの実施形態では、ヒトへの経口投与のための剤形は、適切かつ好都合な量の薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化された、約1～1000mgの活性物質を含有し得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、全組成物の約5～約95%（重量：重量）まで変化し得る。

【0166】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を一変形態で含む組成物は、活性成分が代謝される速度に影響を及ぼす薬剤を含有しない。したがって、一態様では、本開示の化合物を含む組成物は、本開示の化合物、あるいは本開示の化合物と別々に、連続的に又は同時に投与される任意の他の活性成分の代謝に影響を及ぼす（例えば、遅延、阻害、又は阻止させる）薬剤を含まないことが理解される。一態様では、本明細書に詳述される方法、キット、製造品などのいずれも、本開示の化合物、あるいは本開示の化合物と別々に、連続的に又は同時に投与されるあらゆる他の活性成分の代謝に影響を及ぼす（例えば、遅延、阻害、又は阻止させる）薬剤を含まないことも理解される。

40

【0167】

いくつかの実施形態では、上記の医薬組成物は、ヒト又は動物における使用のためのものである。

50

【0168】

本開示は更に、例えば、活性成分を薬学的に許容される、治療不活性有機及び／又は無機担体若しくは賦形剤に結合することによって、あるいはそれと混合することによって、当該技術分野で既知の従来の方法によって調製することができる薬学的に許容される組成物の単一の活性成分として投与するための本開示の化合物を含む。

【0169】

一態様では、既知の薬物における他の活性成分との相乗効果を有する第2若しくは他の活性成分としての本開示の化合物の使用、又は本開示の化合物の、そのような薬物との共投与が、本明細書に提供される。

【0170】

本開示の化合物はまた、プロドラッグの形態又は *in vivo* で活性成分を放出する他の好適に修飾された形態で使用され得る。

【0171】

V. 投与経路

本開示の化合物（本明細書では活性成分とも称される）は、治療される状態に適切な任意の経路によって投与することができる。好適な経路には、経口、直腸、鼻、局所（頬側及び舌下を含む）、経皮、膺及び非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、腫瘍内、髄腔内及び硬膜外を含む）などが含まれる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態によって変化し得ることが理解されよう。本明細書に開示されるある特定の化合物の利点は、それらが経口的に生物学的に利用可能であり、経口投与され得ることである。

【0172】

本開示の化合物は、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月以上など、所望の期間又は持続時間にわたって、有効な投与計画に従って個体に投与され得る。一変形態では、化合物は、個体の寿命の期間にわたって毎日又は断続的なスケジュールで投与される。

【0173】

本開示の化合物の投与量又は投与頻度は、投与医師の判断に基づいて、治療の過程にわたって調整され得る。

【0174】

化合物は、有効量で個体（例えば、ヒト）に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、1日1回投与される。

【0175】

化合物は、経口又は非経口（例えば、静脈内）投与などの任意の有用な経路及び手段により投与され得る。化合物の治療有効量は、1日当たり約0.00001mg/kg体重～1日当たり約10mg/kg体重、例えば、1日当たり約0.0001mg/kg体重～1日当たり約10mg/kg体重、又は例えば1日当たり約0.001mg/kg体重～1日当たり約1mg/kg体重、又は例えば1日当たり約0.01mg/kg体重～1日当たり約1mg/kg体重、又は例えば1日当たり約0.05mg/kg体重～1日当たり約0.5mg/kg体重、又は例えば1日当たり約0.3mg～約30mg、又は例えば1日当たり約30mg～約300mgであり得る。

【0176】

本開示の化合物は、本開示の化合物の任意の投与量（例えば、1mg～1000mgの化合物）で1つ以上の追加の治療剤と組み合わせることができる。治療上有効量としては、1用量当たり約1mg～1用量当たり約1000mg、例えば、1用量当たり約50mg～1用量当たり約500mg、又は例えば、1用量当たり約100mg～1用量当たり約400mg、又は例えば、1用量当たり約150mg～1用量当たり約350mg、又は例えば、1用量当たり約200mg～1用量当たり約300mgが挙げられ得る。本開示の化合物の他の治療有効量は、1用量当たり約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、又は約500mgである。本開示の化合物の他の治療有効量は、1用量当た

10

20

30

40

50

り約100mg、又は1用量当たり約125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450、又は約500mgである。単一用量は、毎時間、毎日、又は毎週投与され得る。例えば、単一用量は、1、2、3、4、6、8、12、16時間毎に1回、又は24時間毎に1回投与することができる。単一用量はまた、1、2、3、4、5、6日毎に1回、又は7日毎に1回投与することもできる。単一用量はまた、1、2、3週間毎に1回、又は4週間毎に1回投与することもできる。いくつかの実施形態では、単一用量は、1週間毎に1回投与され得る。単一用量は、毎月1回投与することもできる。

【0177】

本開示の化合物、又はその鏡像異性体若しくは薬学的に許容される塩、あるいは上記のうちのいずれかを含有する医薬組成物を含むキットもまた、本開示に含まれる。一実施形態では、キットは、使用説明書を更に含む。一態様では、キットは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、若しくは重水素化類似体と、本明細書に記載の疾患又は状態などの兆候の治療における化合物の使用のためのラベル及び／又は説明書と、を含む。一実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上（例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、1つ若しくは2つ、又は1つ～3つ、又は1つ～4つ）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

【0178】

本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、若しくは重水素化類似体を好適な容器内に含む、製造品もまた本明細書で提供される。容器は、バイアル、広口瓶、アンプル、充填済み注射器、及び点滴用バッグであり得る。

【0179】

VI. 併用療法

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、治療有効量の1つ以上（例えば、1、2、3、4つ、1若しくは2つ、1～3つ、又は1～4つ）の追加の治療剤と組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、アポトーシスシグナル調節キナーゼ（apoptotic signal-regulating kinase、ASK-1）阻害剤、ファルネソイドX受容体（farnesoid X receptor、FXR）アゴニスト、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ（peroxisome proliferator-activated receptor alpha、PPAR α ）アゴニスト、魚油、アセチル-CoAカルボキシラーゼ（acetyl-coA carboxylase、ACC）阻害剤、TGF β アンタゴニスト、LPAアンタゴニスト、SGLT2阻害剤、Tp12阻害剤、又はGLP-1アゴニストのこれらの組み合わせを含む。

【0180】

本開示の化合物の有効性によって増強されたその有効性から利点を得ながら、その成分の用量を調節してその副作用を低減することができるので、組み合わせの利点は、その成分についての有効性の増強及び／又は副作用の低減であり得る。

【0181】

いくつかの実施形態では、治療剤又は治療剤の組み合わせは、ACE阻害剤、2-アシलगリセロールO-アシルトランスフェラーゼ2（2-Acylglycerol O-acyltransferase 2、DGAT2）阻害剤、アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害剤、アセチルCoAカルボキシラーゼ阻害剤、アドレナリン作動性受容体アゴニスト、アルストレーム症候群タンパク質1（Alstrom syndrome protein 1、ALMS1）／PKCアルファタンパク質相互作用阻害剤、アベリン受容体アゴニスト、ジアシलगリセロールOアシルトランスフェラーゼ2阻害剤、アデノシンA3受容体アゴニスト、アデノシンA3受容体アンタゴニスト、アディポネクチン受容体アゴニスト、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2刺激剤、AKTタンパク質キナーゼ阻害剤、AMP活性化タンパク質キナーゼ（AMP-activated protein kinase、AMPK）、AMPキナーゼ活性化剤、ATPクエン酸リアーゼ阻害

剤、AMP 活性化タンパク質キナーゼ刺激剤、内皮型一酸化窒素合成酵素刺激剤、NAD 依存性デアセチラーゼサチュイン-1 刺激剤、アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト、アンドロゲン受容体アゴニスト、アミリン受容体アゴニスト、アンジオテンシンⅡ AT-1 受容体アンタゴニスト、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送阻害剤、オートファジータンパク質モジュレーター、オートタキシン阻害剤、Axl チロシンキナーゼ受容体阻害剤、Bax タンパク質刺激剤、β カテニン阻害剤、生物活性脂質、カルシトニンアゴニスト、カンナビノイド受容体モジュレーター、カスパーゼ阻害剤、カスパーゼ-3 刺激剤、カテプシン阻害剤、カベオリン1 阻害剤、CCR 受容体アンタゴニスト、CCL26 遺伝子阻害剤、CCR2 ケモカインアンタゴニスト、CCR2 ケモカインアンタゴニスト、アンジオテンシンⅡ AT-1 受容体アンタゴニスト、CCR3 ケモカインアンタゴニスト、CCR5 ケモカインアンタゴニスト、CD3 アンタゴニスト、CDGS H 鉄硫黄ドメインタンパク質モジュレーター、キチナーゼ阻害剤、クロリドチャネル刺激剤、キトリオシダーゼ1 阻害剤、CNR1 阻害剤、結合組織増殖因子リガンド阻害剤、COT プロテインキナーゼ阻害剤、サイクリンD1 阻害剤、シトクロムP450 7A1 阻害剤、シトクロムP450 レダクターゼ阻害剤、DGAT1/2 阻害剤、ジアシルグリセロール O アシルトランスフェラーゼ1 阻害剤 (Diacylglycerol O acyltransferase 1 inhibitor、DGAT1)、シトクロムP450 2E1 阻害剤 (Cytochrome P450 2E1 inhibitor、CYP2E1)、CXCR3 ケモカインアンタゴニスト、CXCR4 ケモカインアンタゴニスト、ジヒドロセラミドδ4 デサチュラーゼ阻害剤、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼⅠV 阻害剤、エンドシアリンモジュレーター、エオタキシンリガンド阻害剤、細胞外マトリックスタンパク質モジュレーター、ファルネソイドX 受容体アゴニスト、脂肪酸シンターゼ阻害剤、FGF1 受容体アゴニスト、線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast growth factor、FGF-15、FGF-19、FGF-21) リガンド、線維芽細胞活性化タンパク質阻害剤、遊離脂肪酸受容体1 アゴニスト、ガレクチン-3 阻害剤、GDNF ファミリー受容体α 様アゴニスト、グルカゴン受容体アゴニスト、グルカゴン様ペプチド1 アゴニスト、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、グルコース6-リン酸塩1-デヒドロゲナーゼ阻害剤、G-タンパク質共役型胆汁酸受容体1 アゴニスト、G-タンパク質共役型受容体-119 アゴニスト、G-タンパク質共役型受容体84 アンタゴニスト、ヘッジホッグ (Hedgehog、Hh) モジュレーター、C型肝炎ウイルスNS3 プロテアーゼ阻害剤、肝細胞核因子4α モジュレーター (Hepatocyte nuclear factor 4 alpha modulator、HNF4A)、肝細胞増殖因子モジュレーター、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、STAT-3 モジュレーター、HMG CoA レダクターゼ阻害剤、HSD17B13 遺伝子阻害剤、5-HT 2a 受容体アンタゴニスト、ヒドロラーゼ阻害剤、低酸素誘導性因子-2α 阻害剤、IL-10 アゴニスト、IL-17 アンタゴニスト、IL-22 アゴニスト、回腸胆汁酸ナトリウム共輸送体阻害剤、インスリン増感剤、インスリンリガンドアゴニスト、インスリン受容体アゴニスト、インテグリンモジュレーター、インテグリンアンタゴニスト、インテグリンα-V/β-1 アンタゴニスト、インテグリンα-V/β-6 アンタゴニスト、インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4、IRAK4) 阻害剤、IL-6 受容体アゴニスト、インターロイキン17 リガンド阻害剤、Jak2 チロシンキナーゼ阻害剤、Jun N末端キナーゼ-1 阻害剤、Kelch様EC H関連タンパク質1 モジュレーター、ケトヘキソキナーゼ (Ketoheksokinase、KHK) 阻害剤、Klotho β 刺激剤、ロイコトリエンA4 ヒドロラーゼ阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、肝臓X 受容体、LPL 遺伝子刺激剤、リソホスファチデート-1 受容体アンタゴニスト、リシルオキシダーゼホモログ2 阻害剤、LXR インバースアゴニスト、マクロファージマンノース受容体1 モジュレーター、マトリックスメタロプロテイナーゼ (Matrix metalloproteinase、MMP) 阻害剤、MEKK-5 タンパク質キナーゼ阻害剤、MCH 受容体-1 アンタゴニスト、膜銅アミノキシダーゼ (VAP-1) 阻害剤、メチオニンアミノペプチダーゼ-2 阻害剤、メチルCpG 結合タンパク質2 モジュレーター、マイクロRNA-132 (MicroRNA-132、mi

10

20

30

40

50

R-132) アンタゴニスト、マイクロRNA-21 (MicroRNA-21、miR-21) 阻害剤、ミトコンドリア脱共役剤、混合系統キナーゼ-3 阻害剤、運動精子ドメインタンパク質2 阻害剤、ミエリン塩基性タンパク質刺激剤、NACHT LRR PYDドメインタンパク質3 (NACHT LRR PYD domain protein 3、NLRP3) 阻害剤、NAD依存性デアセチラーゼサーチュイン刺激剤、NADPHオキシダーゼ阻害剤 (NADPH oxidase inhibitor、NOX)、NFE2L2 遺伝子阻害剤、ニコチン酸受容体1 アゴニスト、オピオイド受容体μアンタゴニスト、P2Y13 プリン受容体刺激剤、核赤血球系2 関連因子2 刺激剤、核受容体モジュレーター、転写調節因子の核輸送、P2X7 プリン受容体モジュレーター、PACAP I型受容体アゴニスト、PDE3 阻害剤、PDE4 阻害剤、PDE5 阻害剤、PDGF受容体βモジュレーター、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ刺激剤、ホスホリパーゼC 阻害剤、リン酸ジエステルヒドロラーゼ阻害剤、PPARαアゴニスト、PPARδアゴニスト、PPARγアゴニスト、ペプチジルプロリルシーストランスイソメラーゼA 阻害剤、PNPLA3 遺伝子阻害剤、PPARγモジュレーター、プロテアーゼ活性化受容体-2 アンタゴニスト、タンパク質キナーゼモジュレーター、タンパク質NOVホモログモジュレーター、PTGS2 遺伝子阻害剤、レニン阻害剤、レジスチン/CAP1 (adenylyl cyclase associated protein 1、アデニリルシクラーゼ関連タンパク質1) 相互作用阻害剤、Rho関連タンパク質キナーゼ阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤、S-ニトロソグルタチオンレダクターゼ (S-nitrosoglutathione reductase、GSNOR) 酵素阻害剤、ナトリウムグルコース輸送体-2 阻害剤、スフィンゴ脂質δ4デサチュラーゼDES1 阻害剤、SREBP転写因子阻害剤、STAT-1 阻害剤、ステアロイルCoAデサチュラーゼ-1 阻害剤、STK25 阻害剤、サイトカインシグナル伝達-1 刺激剤の抑制剤、サイトカインシグナル伝達-3 刺激剤の抑制剤、味覚受容体2型アゴニスト、テロメラーゼ刺激剤、TERT遺伝子モジュレーター、TGFβ (TGFβ1) リガンド阻害剤、TNFアンタゴニスト、トランスフォーミング増殖因子β (Transforming growth factor β、TGF-β)、トランスフォーミング増殖因子β活性化キナーゼ1 (Transforming growth factor β activated Kinase 1、TAK1)、甲状腺ホルモン受容体βアゴニスト、TLR-4アンタゴニスト、トランスグルタミナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ受容体モジュレーター、GPCRモジュレーター、核ホルモン受容体モジュレーター、TLR-9アンタゴニスト、VDRアゴニスト、ビタミンD3受容体モジュレーター、WNTモジュレーター、YAP/TAZモジュレーター又はゾヌリン阻害剤、及びこれらの組み合わせである。

【0182】

1つ以上の追加の治療剤の非限定的な例には、以下が含まれる。

- エナラプリルなどの、ACE 阻害剤、
- ADX-629などのアセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ阻害剤、
- NDI-010976 (フィルソコスタット)、DRM-01、ゲムカベン、GS-834356、PF-05175157、QLT-091382、PF-05221304などのアセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害剤、
- PF-07055341などのアセチルCoAカルボキシラーゼ/ジアシルグリセロールOアシルトランスフェラーゼ2 阻害剤、
- CF-102 (ナモデノソン)、CF-101 (ピクリデノソン)、CF-502、CGS21680などの、アデノシン受容体アゴニスト、
- FM-101などの、アデノシンA3受容体アンタゴニスト、
- ADP-355、ADP-399、ALY668-SRなどのアディポネクチン受容体アゴニスト、
- ブロモクリプチン、フェンテルミン、VI-0521などのアドレナリン作動性受容体アンタゴニスト
- FP-045などのアルデヒドデヒドロゲナーゼ2 刺激剤、
- KBP-042、KBP-089などのアミリン/カルシトニン受容体アゴニスト、
- C-455、PXL-770、O-304などのAMP活性化プロテインキナーゼ刺激

10

20

30

40

50

剤、

－ベムペド酸（ETC-1002、ESP-55016）などのAMPキナーゼ活性化剤／ATPクエン酸リアーゼ阻害剤、

－NS-0200（ロイシン＋メトホルミン＋シルデナフィル）などのAMP活性化プロテインキナーゼ／内皮型一酸化窒素シンターゼ／NAD依存性デアセチラーゼサーチュイン-1刺激剤、

－LPCN-1144、LPCN-1148、テストステロンプロドラッグなどのアンドロゲン受容体アゴニスト、

－イルベサルタンなどのアンジオテンシンII AT-1受容体アンタゴニスト、ブパノルセンなどのアンジオポエチン関連タンパク質-3阻害剤（IONIS-ANGPTL3-LRx）、

－CB-5064、MBT-2などのアペリン受容体アゴニスト、

－A-3907などの頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送阻害剤、

－A-2906、GM-90194などのオートファジータンパク質モジュレーター、

－FP10.47、PAT-505、PAT-048、GLPG-1690、X-165、PF-8380、TJC-0265、TJC-0316、AM-063、BBT-877などのオートタキシン（エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ2（ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2、NPP2又はENPP2））阻害剤、

－ベムセンチニブなどのAxlチロシンキナーゼ受容体阻害剤（BGB-324、R-428）、

－CBL-514などのBaxタンパク質刺激剤、

－DS-102などの生物活性脂質、

－ナマシズマブ（nimacimab）、GWP-42004、REV-200、CRB-4001、INV-101、SCN-002などのカンナビノイド受容体モジュレーター、

－エムリカサンなどのカスパーゼ阻害剤、

－VBY-376などの全カテプシンB阻害剤、

－VBY-825などの全カテプシン阻害剤、

－プログルミドなどのCCK受容体アンタゴニスト、

－モセジピモド、KDDF-201410-10などのCCL26遺伝子阻害剤

－BMS-687681、セニクリビロック、マラビロック、CCX-872、レロンリマブ、WXSH-0213などのCCR2／CCR5ケモカインアンタゴニスト、

－LJC-242（トロピフェクサー＋セニクリビロック）などのCCR2／CCR5ケモカインアンタゴニスト及びFXRアゴニスト、

－プロパゲルマニウムなどのCCR2ケモカインアンタゴニスト、

－DMX-200、DMX-250などのCCR2ケモカイン／アンジオテンシンII AT-1受容体アンタゴニスト、

－ベルチリムマブなどのCCR3ケモカインアンタゴニスト、

－NI-0401（フォルルマブ）などのCD3アンタゴニスト、

－EYP-002などのCDGSH鉄硫黄ドメインタンパク質モジュレーター、

－OATD-01などのキチナーゼ阻害剤、

－OAT-2068などのキトトリオンダーゼ1阻害剤、

－コビプロストン及びルビプロストンなどのクロリドチャンネル刺激剤、

－PF-05006739などのカゼインキナーゼ-1（Casein kinase-1、CK1）δ／ε阻害剤、

－PBI-4050などの結合組織増殖因子リガンド阻害剤、

－GS-4875、GS-5290などのCOTプロテインキナーゼ阻害剤、

－AD-214などのCXCR4ケモカインアンタゴニスト、

－SNP-630などのシトクロムP450レダクターゼ阻害剤、

10

20

30

40

50

-IONIS-DGAT2Rx、PF-06865571などのジグリセリドアシルトランスフェラーゼ2 (Diglyceride acyltransferase 2、DGAT2) 阻害剤、
 -GSK-3008356などのジグリセリドアシルトランスフェラーゼ1 (Diglyceride acyltransferase 1、DGAT1) 阻害剤、
 -SNP-610などのジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1 (DGAT1) / シトクロムP450 2E1阻害剤 (Cytochrome P450 2E1 inhibitors、CYP2E1)、
 -ビドフルジムスなどのジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、
 -リナグリプチン、エボグリプチンなどのジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、
 -ベルチリムマブ、CM-101などのエオタキシンリガンド阻害剤、
 -CNX-024などの細胞外マトリックスタンパク質モジュレーター、
 -AGN-242266、AGN-242256、ASC-42、EDP-297 (EP-024297)、RDX-023、BWL-200、AKN-083、EDP-305、GNF-5120、シロフェキソールトロメタミン (GS-9674)、HPG-1860、IOT-022、LMB-763、オベチコール酸、Px-102、Px-103、M790、M780、M450、M-480、MET-409、MET-642、PX20606、SYHA-1805、ボナフェキソール (EYP-001)、TERN-101、TC-100、INT-2228、TQA-3526、ZG-5266、HPD-001、アレンドロネートなどのファルネソイドX受容体 (FXR) アゴニスト、
 -INT-767などのファルネソイドX受容体 (FXR) / Gタンパク質共役型胆汁酸受容体1 (TGR5) アゴニスト、
 -TVB-2640、FT8225などの脂肪酸シンターゼ阻害剤、
 -アルダフェルミン (NGM-282) などの線維芽細胞増殖因子19 (Fibroblast growth factor 19、rhFGF19) / シトクロムP450 (cytochrome P450、CYP) 7A1阻害剤、
 -AP-025、BMS-986171、B-1654、BIO89-100、BOS-580、ペグベルフェルミン (BMS-986036)、B-1344、NN-9499などの線維芽細胞増殖因子21 (Fibroblast growth factor 21、FGF-21) リガンドモジュレーター、
 -YH-25723 (YH-25724; YH-22241)、エフルキシフェルミン (AKR-001) などの線維芽細胞増殖因子21 (FGF-21) / グルカゴン様ペプチド1 (glucagon like peptide 1、GLP-1) アゴニスト、
 -BFKB-8488A (RG-7992) などのFGF受容体アゴニスト / Klotho β 刺激剤、
 -SCO-267などの遊離脂肪酸受容体1アゴニスト、
 -ベラペクチン (GR-MD-02)、GB-1107 (Gal-300)、GB-1211 (Gal-400)、IMT-001などのガレクチン-3阻害剤、
 -NGM-395などの、GDNFファミリー受容体 α 様アゴニスト、
 -ALT-801、AC-3174、リラグルチド、コタデュチド (MED1-0382)、SAR-425899、LY-3305677、HM-15211、YH-25723、YH-GLP1、RPC-8844、PB-718、PF-06882961、セマグルチドなどのグルカゴン様ペプチド1 (Glucagon-like peptide 1、GLP1R) アゴニスト、
 -グルカゴン様ペプチド1アゴニスト、オキシントモジュリンリガンド、エフィノペグデュチドなどのグルカゴン受容体アゴニスト、
 -チルゼパチド (LY-3298176) などの、胃抑制ポリペプチド / グルカゴン様ペプチド-1 (Gastric inhibitory polypeptide/Glucagon-like peptide-1、GIP / GLP-1) 受容体コアゴニスト、
 -DD-01などのPEG化長時間作用型グルカゴン様ペプチド-1 / グルカゴン (PEGylated long-acting glucagon-like peptide-1/glucagon、GLP-1R / GCGR

10

20

30

40

50

) 受容体デュアルアゴニスト、

－B I－4 5 6 9 0 6、N N－6 1 7 7などのグルカゴン／G L P 1受容体アゴニスト、
－C O R T－1 1 8 3 3 5（ミリコリラント）などのグルココルチコイド受容体アンタゴニスト、

－S T 0 0 1などのグルコース6－リン酸1－デヒドロゲナーゼ阻害剤、

－ドルザグリアチン、シノグリアチン（R O－5 3 0 5 5 5 2）などのグルコキナーゼ刺激剤

－R D X－0 0 9、I N T－7 7 7、H Y－2 0 9などのGタンパク質共役型胆汁酸受容体1（T G R 5）アゴニスト、

－P B I－4 5 4 7などのGタンパク質共役型受容体8 4アンタゴニスト、

－D A－1 2 4 1などのGタンパク質共役型受容体－1 1 9アゴニスト、

－N D－L 0 2－s 0 2 0 1などの熱ショックタンパク質4 7（Heat shock protein 47、H S P 4 7）阻害剤、

－オキシ－2 1 0などの、ヘッジホッグタンパク質T G F β リガンド阻害剤、

－S F X－0 1などの、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤／S T A T－3モジュレーター、

－アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンなどのH M G C o Aレダクターゼ阻害剤、

－A L N－H S D、A R O－H S DなどのH S D 1 7 B 1 3遺伝子阻害剤、

－A B D－Xなどのヒドロラーゼ阻害剤、

－P T－2 5 6 7などの低酸素誘導性因子－2 α 阻害剤、

－p e g－イロデカキンなどのI L－1 0アゴニスト、

－オデビキシバット（A－4 2 5 0）、ポリキシバットカリウムエタノラート水和物（S H P－2 6 2）、G S K 2 3 3 0 6 7 2、C J－1 4 1 9 9、エロビキシバット（A－3 3 0 9）などの回腸ナトリウム胆汁酸共輸送体阻害剤、

－K B P－0 4 2、アゼミグリタゾンカリウム（M S D C－0 6 0 2 K）、I O N－2 2 4、M S D C－5 5 1 4、P x－1 0 2、R G－1 2 5（A Z D 4 0 7 6）、トリミドン、

V V P－1 0 0 X、C B－4 2 1 1、E T I－1 0 1などのインスリン増感剤、

－O R M D－0 8 0 1などのインスリンリガンド／d sインスリン受容体アゴニスト、

－I D L－2 9 6 5などのインテグリンアンタゴニスト、

－K M－2 7 0 2などのI L－6受容体アゴニスト、

－P L N－7 4 8 0 9などのインテグリン α －V／ β －6及び α －V／ β －1デュアル阻害剤、

－ネタキマブなどの、インターロイキン1 7リガンド阻害剤、

－バリシチニブなどの、J a k 1／2チロシンキナーゼ阻害剤、

－C C－9 0 0 0 1などの、J u n N末端キナーゼ－1阻害剤、

－ α －シクロデキストリン安定化スルフォラファンなどのK e l c h様E C H関連タンパク質1モジュレーター、

－P F－0 6 8 3 5 9 1 9、L Y－3 4 7 8 0 4 5、L Y－3 5 2 2 3 4 8などのケトヘキソキナーゼ（K H K）阻害剤、

－M K－3 6 5 5（N G M－3 1 3）などの β K l o t h o（K L B）－F G F 1 cアゴニスト、

－L Y S－0 0 6などのロイコトリエンA 4ヒドロラーゼ阻害剤、

－チペルカスト（M N－0 0 1）、エペロイトン（D S－1 0 2、（A F－1 0 2）などの5－リポキシゲナーゼ阻害剤、

－C A T－2 0 0 3などのリポタンパク質リパーゼ阻害剤、

－アリポジーンティパルボベクなどのL P L遺伝子刺激剤、

－P X－6 6 5、P X－L 6 0 3、P X－L 4 9 3、B M S－8 5 2 9 2 7、T－0 9 0 1 3 1 7、G W－3 9 6 5、S R－9 2 3 8などの肝臓X受容体（Liver X receptor、L X R）阻害剤、

－B M T－0 5 3 0 1 1、U D－0 0 9（C P－2 0 9 0）、A R－4 7 9、I T M N－

10

20

30

40

50

10534、BMS-986020、KI-16198などのリゾホスファチジン酸-1受容体アンタゴニスト、
 -シムツズマブ、PXS-5382A (PXS-5338)などのリシルオキシダーゼホモログ2阻害剤、
 -チルマノセプト-Cy3 (テクネチウムTc 99mチルマノセプト)などのマクロファージマンノース受容体1モジュレーター、
 -ALS-L1023などのマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、
 -TERN-201、TT-01025などの膜銅アミノキシダーゼ (VAP-1) 阻害剤、
 -CJ-16871、CS-17919、セロンセルチブ (GS-4997)、SRT-015、GS-444217、GST-HG-151、TERN-301などのMEKK-5タンパク質キナーゼ (ASK-1) 阻害剤、
 -CSTI-100 (ALB-127158)などのMCH受容体-1アンタゴニスト、
 -PXS-4728A (BI-1467335)などのセミカルバジド感受性アミノキシダーゼ/血管接着タンパク質-1 (Semicarbazide-Sensitive Amine Oxidase/Vascular Adhesion Protein-1、SSAO/VAP-1) 阻害剤、
 -ZGN-1061、ZGN-839、ZN-1345などのメチオニンアミノペプチダーゼ-2阻害剤、
 -メルカプタミンなどのメチルCpG結合タンパク質2モジュレーター、
 -MT-3995 (アパラレノン)などの鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト (Mineralocorticoid receptor antagonists、MCRA)、
 -2,4-ジニトロフェノール、HU6、Mitoo-99-0053などのミトコンドリア脱共役剤、
 -URMC-099-Cなどの混合系統キナーゼ-3阻害剤、
 -VB-601などの運動精子ドメインタンパク質2阻害剤、
 -オレソキシムなどのミエリン塩基性タンパク質刺激剤、
 -PF-06667272、AZM-198などのミエロペルオキシダーゼ阻害剤、
 -GKT-831、GenKyotex、APX-311、セタナキシブなどのNADPHオキシダーゼ阻害剤、
 -ARI-3037MOなどのニコチン酸受容体1アゴニスト、
 -KDDF-201406-03、NBC-6、IFM-514、JT-194 (JT-349)などのNACHT LRR PYDドメインタンパク質3 (NACHT LRR PYD domain protein 3、NLRP3) 阻害剤、
 -GerP-amiR-144などの、NFE2L2遺伝子阻害剤、
 -AMTX-100などの転写因子モジュレーターの核輸送、
 -DUR-928 (DV-928)などの核受容体モジュレーター、
 -メチルナルトレキソンなどのオピオイド受容体μアンタゴニスト、
 -SGM-1019などのP2X7プリン受容体モジュレーター、
 -CER-209などのP2Y13プリン受容体刺激剤、
 -チペルカスト (MN-001)などのPDE 3/4阻害剤、
 -シルデナフィル、MSTM-102などのPDE 5阻害剤、
 -BOT-191、BOT-509などのPDGF受容体βモジュレーター、
 -CRV-431 (CPI-432-32)、NVP-018、NV-556 (NVP-025)などのペプチジル-プロリルシーストランスイソメラーゼ阻害剤、
 -HepaStemなどのフェニルアラニンヒドロキシラーゼ刺激剤、
 -ZSP-1601などのリン酸ジエステル加水分解酵素阻害剤、
 -AZD-2693などのPNPLA3遺伝子阻害剤、
 -チグリタザール、エラフィブラノール (GFT-505)、セラデルパルリジン (MBX-8025)、重水素化ピオグリタゾンR-鏡像異性体、ピオグリタゾン、PXL-065 (DRX-065)、サログリタザール、ラニフィブラノール (IVA-337)、C

10

20

30

40

50

HS-131、ペマフィブラート (K-877)、ZG-0588、ZSP-0678、
 ZSYM-008；
 -PZ-235などのプロテアーゼ活性化受容体-2アンタゴニスト、
 -CNX-014などのタンパク質キナーゼモジュレーター、
 -BLR-200などのタンパク質NOVホモログモジュレーター、
 -STP-705、STP-707などのPTGS2遺伝子阻害剤、
 -PRO-20などのレニン阻害剤、
 -DWJ-211などの、レジスチン／CAP1 (アデニリルシクラーゼ関連タンパク質
 1) 相互作用阻害剤、
 -ABX-464などのRevタンパク質モジュレーター、
 -REDX-10178 (REDX-10325)、KD-025、RXC-007、T
 DI-01などのRho関連プロテインキナーゼ (Rho associated protein kinase
 、ROCK) 阻害剤、
 -リファキシミンなどのRNAポリメラーゼ阻害剤、
 -SL-891などの、Sニトロソグルタチオンレダクターゼ (GSNOR) 酵素阻害剤、
 -イブラグリフロジン、エタボン酸レモグリフロジン、エルツグリフロジン、ダパグリフ
 ロジン、トホグリフロジン、ソタグリフロジンなどのナトリウムグルコース輸送体-2 (S
 odium glucose transporter-2、SGLT2) 阻害剤、
 -リコグリフロジンビス (プロリネート) (LIK-066) などのナトリウムグルコー
 ス輸送体-1/2 (Sodium glucose transporter-1/2、SGLT1/2) 阻害剤、
 -CAT-2003、HPN-01、MDV-4463などのSREBP転写因子阻害剤、
 -アラムコールなどのステアロイルCoAデサチュラーゼ-1阻害剤、
 -ARD-101などの味覚受容体2型アゴニスト、
 -ALG-009、ASC-41、CNPT-101101、CNPT-101207、
 CS-27186、KY-41111、レスメチロム (MGL-3196)、MGL-3
 745、TERN-501、VK-2809、HP-515などの甲状腺ホルモン受容体
 βアゴニスト、
 -VB-201 (CI-201) などのTLR-2/TLR-4アンタゴニスト、
 -JKB-121、JKB-122、ナルトレキソンなどのTLR-4アンタゴニスト、
 -CNX-025、GFE-2137 (転用ニタゾキサニド) などのチロシンキナーゼ受
 容体モジュレーター、
 -GNKS-356、AVO-101などのTLR-9アンタゴニスト；
 -ALF-421などの、TNFアンタゴニスト、
 -CNX-023などのGPCRモジュレーター、
 -Px-102などの核ホルモン受容体モジュレーター、
 -CK-15などのVDRアゴニスト、
 -ACQT-1127などのキサンチンオキシダーゼ阻害剤、
 -RLBN-1001、RLBN-1127などの、キサンチンオキシダーゼ／尿酸アニ
 オン交換体1 (Urate anion exchanger 1、URAT1) 阻害剤、あるいは
 -酢酸ララゾチド (INN-202) などの、ゾヌリン阻害剤。

【0183】

特定の具体的な実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、A-4250、AC-31
 74、アセチルサリチル酸、AK-20、アリポジーンティパルボベク、AMX-342
 、AN-3015、抗CXCR3抗体、抗TAGE抗体、アラムコール、ARI-303
 7MO、ASP-8232、AXA-1125、ベルチリムマブ、無水ベタイン、BI-
 1467335、BMS-986036、BMS-986171、BMT-053011
 、BOT-191、BTT-1023、ブデソニド、BX-003、CAT-2003、
 セニクリピロク、CBW-511、CER-209、CF-102、CGS21680、
 CNX-014、CNX-023、CNX-024、CNX-025、コビプロストン、
 コレセベラム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、ダパグリフロジン、D

10

20

30

40

50

CR-LIV1、重水素化ピオグリタゾンR-鏡像異性体、2,4-ジニトロフェノール、DRX-065、DS-102、DUR-928、エダラボン(TTYP-01)、EDP-305、エラフィブラノール(GFT-505)、エムリカサン、エナブラリル、エルツグリフロジン、エボグリプチン、F-351、フルアステロン(ST-002)、FT-4101、GDD-3898、GH-509、GKT-831、GNF-5120、GRI-0621、GR-MD-02、GS-300、GS-4997、GS-9674、GS-4875、GS-5290、HEC-96719、HTD-1801、HS-10356、HSG-4112、HST-202、HST-201、HU-6、ヒドロクロチアジド、イコサブテート(PRC-4016)、イコサペント酸エチルエステル、IMM-124-E、INT-767、INV-240、ION-455、IONIS-DGAT2Rx、イブラグリフロジン、イルベサルタ、プロパゲルマニウム、IVA-337、J2H-1702、JKB-121、KB-GE-001、KBLP-004、KBLP-009、KBP-042、KD-025、M790、M780、M450、メトホルミン、シルデナフィル、LB-700、LC-280126、リナグリプチン、リラグルチド、(LJN-452)トロピフェクサー、LM-011、LM-002(CVI-LM-002)、LMB-763、LYN-100、MB-N-008、MBX-8025、MDV-4463、メルカプタミン、MGL-3196、MGL-3745、MP-301、MSDC-0602K、ナマシズマブ、NC-101、NDI-010976、ND-L02-s0201(BMS-986263)、NGM-282、NGM-313、NGM-386、NGM-395、NP-011、NP-135、NP-160、ノルウルソデオキシコール酸、NV-422、NVP-022、O-304、オベチコール酸(obeticholic acid、OCA)、25HC3S、オレソキシム、PAT-505、PAT-048、peg-イロデカキン、ピオグリタゾン、ピルフェニドン、PRI-724、PX20606、Px-102、PX-L603、PX-L493、PXS-4728A、PZ-235、PZH-2109、RCYM-001、RDX-009、レモグリフロジンエタポン酸塩、RG-125(AZD4076)、RP-005、RPI-500、S-723595、サログリタザール、SBP-301、セマグルチド、SH-2442、SHC-028、SHC-023、シムツズマブ、ソリスロマイシン、ソタグリフロジン、スタチン(アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン)、TCM-606F、TEV-45478、TQA-3526、TQA-3563、チペルカスト(MN-001)、TLY-012、TRX-318、TVB-2640、TXR-611、TXR-612、TS-20004、UD-009、UN-03、ウルソデオキシコール酸、VBY-376、VBY-825、VK-2809、ビスモデギブ、ポリキシバットエタノール酸カリウム水和物(SHP-626)、VVP-100X、WAV-301、WNT-974、WXSH-0038、WXSH-0078、XEN-103、XR-117、XTYW-003、XW-003、XW-004、XZP-5610、ZGN-839、ZG-5216、ZSYM-008、又はZYSM-007から選択される。

[0184]

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ペプチドYY若しくはその類似体、神経ペプチドY受容体2型(neuropeptide Y receptor type 2、NPYR2)アゴニスト、NPYR1アゴニスト、NPYR5アンタゴニスト、カンナビノイド受容体1型(cannabinoid receptor type 1、CB1R)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤(例えば、オルリスタット)、ヒト膵島形成促進性ペプチド(human proislet peptide、HIP)、メラノコルチン受容体4アゴニスト(melanocortin-4 receptor、MC4R)(例えば、セトメラノチド)、メラニン濃縮ホルモン受容体1アンタゴニスト、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト(例えば、オベチコール酸)、アポトーシスシグナル調節キナーゼ(ASK-1)阻害剤、ゾニサミド、フェンテルミン(単独で若しくはトピラマートと組み合わせて)、ノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤(例えば、ブプロプリオン)、オピオイド受容体アンタゴニスト(例えば、ナルトレキソン)、ノル

10

20

30

40

50

エピネフリン／ドーパミン再取り込み阻害剤及びオピオイド受容体アンタゴニストの組み合わせ（例えば、ブプロピオン及びナルトレキソンの組み合わせ）、G D F - 1 5 類似体、シブトラミン、コレシストキニンアゴニスト、アミリン及びその類似体（例えば、プラムリンチド）、レプチン及びその類似体（例えば、メトロレプチン）、セロトニン作動薬（例えば、ロルカセリン）、メチオニンアミノペプチダーゼ 2（methionine aminopeptidase 2、M e t A P 2）阻害剤（例えば、ベロラニブ若しくは Z G N - 1 0 6 1）、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、S G L T 2 阻害剤（例えば、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、若しくはエルツグリフロジン）、S G L T L 1 阻害剤、デュアル S G L T 2 / S G L T 1 阻害剤、線維芽細胞増殖因子受容体（fibroblast growth factor receptor、F G F R）モジュレーター、AMP 活性化タンパク質キナーゼ（AMP K）活性化因子、ビオチン、M A S 受容体モジュレーター、又はグルカゴン受容体アゴニスト（単独で若しくは別の G L P - 1 R アゴニスト、例えば、リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、若しくはセマグルチドと組み合わせて）、チアゾリジンジオン（thiazolidinedione、T Z D）などのインスリン増感剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α （peroxisome proliferator-activated receptor alpha、P P A R α ）アゴニスト、魚油、アセチル - c o A カルボキシラーゼ（acetyl-coA carboxylase、A C C）阻害剤、トランスフォーミング増殖因子（transforming growth factor beta、T G F β ）アンタゴニスト、G D N F ファミリー受容体 α 様（GDNF family receptor alpha like、G F R A L）アゴニスト、メラノコルチン - 4 受容体（melanocortin-4 receptor、M C 4 R）アゴニストを含むがこれらに限定されない（具体的な名前の薬剤の薬学的に許容される塩並びに当該薬剤及び塩の薬学的に許容される塩を含む）抗肥満剤から選択される 1 つ以上の治療剤と組み合わせられる。

【 0 1 8 5 】

V I I . 治療方法

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、G L P - 1 R 媒介性疾患又は状態を治療及び／又は予防する方法において有用である。いくつかの実施形態では、G L P - 1 R 媒介性疾患又は状態を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、薬学的有効量の本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、例えば、有利な薬物動態特性、肝臓取り込み特性などの物理化学的特性、及び／又は胆汁酸塩排出ポンプ（B S E P）阻害特性を含む、望ましい特性を有する。一実施形態では、本開示の化合物は、長期曝露及び／又はより高い経口バイオアベイラビリティなどの望ましい薬物動態特性を有する。一実施形態では、本開示の化合物は、トランスポーター媒介性肝臓取り込みの低下などの望ましい肝臓取り込み特性を有する。一実施形態において、本開示の化合物は、望ましい B S E P 阻害を実証する。

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、肝臓疾患又は関連する疾患若しくは状態、例えば、肝臓線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease、N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、肝硬変、補償された肝臓線維症、分解性肝臓線維症、肝細胞癌、原発性胆汁硬化症（Primary Biliary Cirrhosis、P B C）、又は原発性硬化性胆管炎（Primary Sclerosing Cholangitis、P S C）を含む。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、糖尿病、肥満、又は心臓代謝性疾患などの代謝性疾患又は関連する疾患若しくは状態を含む。

【 0 1 8 7 】

G L P - 1 R アゴニストは現在、例えば糖尿病を含む、ある特定の障害及び状態に関連して調査されている。D P P 4 耐性であり、内因性 G L P - 1 よりも長い半減期を有する G L P - 1 類似体は、体重減少及び改善されたインスリン作用に関連することが報告されている。糖尿病の治療に関連して承認されたペプチド G L P - 1 R アゴニストであるリラ

グルチドは、NASH対象における結果の好ましい改善を示すことが報告されている。

【0188】

いくつかの実施形態では、本開示は、肝臓疾患又は代謝性疾患などの、GLP-1Rによって媒介される疾患又は状態の予防及び／又は治療のための薬剤の調製における式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。いくつかの実施形態では、本開示は、肝臓疾患又は代謝性疾患などの、GLP-1Rによって媒介される疾患又は状態の予防及び／又は治療のための薬剤の調製における式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。例えば、いくつかの実施形態は、慢性肝内若しくはある形態の肝外胆汁うっ滞性状態、肝線維症、急性肝内胆汁うっ滞性状態、不適切な胆汁組成から生じる閉塞性若しくは慢性の炎症性疾患、食事脂肪及び脂溶性食事ビタミンの取り込みの低減を伴う胃腸状態、炎症性腸疾患、脂質及びリポタンパク質障害、II型糖尿病並びにI型及びII型糖尿病の臨床合併症、強制的な脂質及び具体的にはトリグリセリドの蓄積並びにそれに続く線維症促進経路の活性化による器官の慢性脂肪性及び線維性変性から生じる状態及び疾患、肥満及びメタボリックシンドローム（脂質異常、糖尿病及び異常に高い体格指数（body-mass index）の複合状態）、急性心筋梗塞、急性脳卒中、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化症の終点として生じる血栓症、細胞内細菌若しくは寄生原虫による持続感染、非悪性過剰増殖性障害、例えば結腸腺癌及び肝細胞癌、脂肪肝及び関連シンドローム、慢性肝疾患若しくは外科的肝切除の結果としての肝不全若しくは肝機能障害、B型肝炎感染、C型肝炎感染及び／若しくはアルコール誘発性硬変若しくはウイルス媒介形態の肝炎と関連付けられる胆汁うっ滞性及び線維性効果、I型糖尿病、前糖尿病、特発性1型糖尿病、潜在性自己免疫性糖尿病、成人発症型糖尿病、若年性早期発症型糖尿病、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖症、インスリン抵抗性、肝インスリン抵抗性、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、腎疾患、糖尿病性網膜症、脂肪細胞機能不全、内臓脂肪堆積、肥満、摂食障害、睡眠時無呼吸、体重増加、糖渴望、脂質異常症、高インスリン血症、うっ血性心不全、心筋梗塞、脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、外傷性脳傷害、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、食後脂質異常症、代謝性アシドーシス、ケトosis、関節炎、左室肥大、パーキンソン病、末梢動脈疾患、黄斑変性、白内障、糸球体硬化症、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、狭心症、月経前症候群、血栓症、アテローム性動脈硬化症、糖代謝異常、又は血管再狭窄の治療及び／又は予防のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、あるいはそれらの使用を提供する。

【0189】

いくつかの実施形態では、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を治療及び／又は予防する方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0190】

本開示はまた、慢性閉塞性アテローム性動脈硬化症の終点として生じる、急性心筋梗塞、急性脳卒中、又は血栓症などの心血管障害の予防及び後外傷治療のための、式(I)による化合物、又は当該化合物を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、心血管障害を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式(I)の化合物を投与することを含む。

【0191】

本開示は更に、血清トリグリセリド、血糖のGLP-1Rによる低下及びインスリン感受性の増加及びGLP-1Rによる体重減少を克服することができる、肥満及びメタボリックシンドロームなどの関連障害（脂質異常症、糖尿病及び異常に高い体格指数の複合状態）の治療及び／又は予防のための化合物、又は医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、代謝性疾患を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式(I)の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、代謝性疾患を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式(I)の化合物を投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0192】

更なる実施形態では、本開示の化合物、又は医薬組成物は、Ⅰ型糖尿病及びⅠⅠ型糖尿病の臨床合併症を予防及び／又は治療することにおいて有用である。そのような合併症の例には、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、又は末梢動脈閉塞性疾患（Peripheral Arterial Occlusive Disease、P A O D）が含まれる。糖尿病の他の臨床合併症もまた、本開示に包含される。いくつかの実施形態では、Ⅰ型糖尿病及びⅠⅠ型糖尿病の合併症を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、Ⅰ型糖尿病及びⅠⅠ型糖尿病の合併症を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む。

10

【0193】

更に、強制的な脂質及び／又はトリグリセリドの蓄積並びにその後の線維症促進経路の活性化による器官の慢性脂肪及び線維性変性から生じる状態及び疾患もまた、本開示の化合物、又は医薬組成物を投与することによって予防及び／又は治療され得る。そのような状態及び疾患には、肝臓内のN A S H及び慢性胆汁うっ滞状態、腎臓における糸球体硬化症及び糖尿病性腎症、眼における黄斑変性及び糖尿病性網膜症、並びに脳におけるアルツハイマー病などの神経変性疾患、又は末梢神経系における神経障害が含まれ得る。いくつかの実施形態では、強制的な脂質及び／又はトリグリセリドの蓄積並びにその後の線維症促進経路の活性化による器官の慢性脂肪及び線維性変性から生じる状態及び疾患を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、強制的な脂質及び／又はトリグリセリドの蓄積並びにその後の線維症促進経路の活性化による器官の慢性脂肪及び線維性変性から生じる状態及び疾患を治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、N A S Hを治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、N A S Hを治療及び／又は予防するための方法は、その治療及び／又は予防を必要とする対象に、式（Ⅰ）の化合物を投与することを含む。

20

【0194】

本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、本明細書に記載のG L P－1 R媒介性疾患又は状態の治療に使用するための医薬組成物が、本明細書で更に提供される。

30

【0195】

本開示はまた、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含むG L P－1 R媒介性疾患又は状態を治療する際の医薬品の製造のための使用について記載する。本明細書で言及される医薬品は、本開示による化合物と薬学的に許容される担体との組み合わせを含む従来のプロセスによって調製され得る。

【0196】

G L P－1 R媒介性疾患又は状態の治療のための本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩も開示される。G L P－1 R媒介性疾患又は状態の予防のための本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩も開示される。

40

V I I I . 実施例

【実施例】

【0197】

開示された化合物を合成するのに有用な、一般的に既知である化学合成スキーム及び条件を提供する多くの一般的な参考文献が利用可能である（例えば、S m i t h , M a r c h ' s A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y : R e a c t i o n s , M e c h a n i s m s , a n d S t r u c t u r e , 7 t h e d i t i o n , W i l e y - I n t e r s c i e n c e , 2 0 1 3を参照されたい）。

【0198】

本明細書に記載の化合物は、高速液体クロマトグラフィー（H P L C）、分取薄層クロ

50

マトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー、及びイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー手段を含む、当該技術分野で既知の手段のうちのいずれかによって精製することができる。順相及び逆相並びにイオン性樹脂など任意の好適な固定相を使用することができる。例えば、開示された化合物は、シリカゲル及び／又はアルミナクロマトグラフィーを介して精製することができる。例えば、Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979、及びThin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969を参照されたい。

10

【0199】

対象化合物の調製のためのプロセスのうちのいずれかの間、関係する分子のうちのいずれかに感受性又は反応性の基を保護することが望ましい場合がある。これは、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis,」 4th ed., Wiley, New York 2006などの標準的な研究に記載されている従来の保護基によって達成され得る。保護基は、当該技術分野から既知の方法を使用して、都合のよい後続段階で除去され得る。

【0200】

ここで、実施形態の方法において有用な例示的な化学物質を、本明細書のそれらの全般的な調製のための例示的な合成スキーム及び以下の特定の実施例を参照することによって説明する。熟練者であれば、本明細書の様々な化合物を得るために、最終的に所望される置換基が、必要に応じて保護を伴うか又は伴わずに反応スキームを介して担持されるように、出発材料を好適に選択して、所望の生成物を得ることができることを認識するであろう。代替的に、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを介して担持され、所望の置換基と適切に置き換えられ得る好適な基を用いることが望ましい場合がある。更に、当業者は、以下のスキームに示される変換が、ペンダント基の機能性と適合性のある任意の順序で実施され得ることを認識するであろう。一般スキームに示される反応の各々は、使用される有機溶媒の約0℃から還流温度までの温度で実行することができる。

20

【0201】

本明細書で提供される実施例は、本明細書に開示の化合物の合成、並びに化合物を調製するために使用する中間体について説明する。本明細書に記載の個々の工程を組み合わせることができることを理解されたい。また、化合物の別個のバッチを組み合わせ、次いで次の合成工程に持ち越すことができることを理解されたい。

30

【0202】

以下の実施例の説明において、特定の実施形態を記載する。これらの実施形態は、当業者が本開示のある特定の実施形態を実施することを可能にするために十分に詳細に記載する。他の実施形態を利用することができ、本開示の範囲から逸脱することなく、論理的変更及び他の変更を行うことができる。実施形態はまた、対象化合物、又はその薬学的に許容される塩を調製するのに有用なプロセス及び中間体を対象とする。したがって、以下の説明は、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

40

【0203】

いくつかの実施形態では、本開示は、一般に、所望の生成物として特定の鏡像異性体又はジアステレオマーを提供するが、鏡像異性体又はジアステレオマーの立体化学は、全ての場合において決定されなかった。鏡像異性体又はジアステレオマーにおける特定の立体中心の立体化学が決定されない場合、化合物が実質的に鏡像異性的に又はジアステレオマー的に純粋であり得る場合であっても、その特定の立体中心に立体化学を示すことなく、化合物が引き出される。

【0204】

本開示の化合物の代表的な合成は、以下のスキーム及び以下の実施例に記載されている。

50

【0205】

実施例に詳述される化合物は、以下に記載される一般的な合成方法に従って合成された。化合物は、特に指示がない限り、ChemDrawバージョン18.1.0.535 (PerkinElmer Informatics, Inc.) を使用して命名された。

【0206】

略語

特定の略語及び頭字語が、実験の詳細を説明する際に使用される。これらのほとんどは当業者により理解されるが、表1は、これらの略語及び頭字語のうちの多数のリストを含む。

【0207】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 略語及び頭字語のリスト

略語	意味
Ac	アセテート
AcOH	酢酸
ACN	アセトニトリル
AmPhos	ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン
Aq.	水性／水溶液
Bn	ベンジル
Bpin	(ピナコラート)ボロン
B ₂ Pin ₂	ビス(ピナコラート)ジボロン
Bu	ブチル
Bz	ベンゾイル
BzCl	塩化ベンゾイル
cataCXium(登録商標)A Pd G3	メシレート[(ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)
CAN	硝酸セリウムアンモニウム
CDI	1, 1'-カルボニルジイミダゾール
DBA	ジベンザルアセトン
DBU	1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DCE	ジクロロエタン
DEA	ジエチルアミン
Deoxofluor	ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1, 1'-フェロセンジイル-ビス(ジフェニルホスフィン)
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩
ES/MS	エレクトロスプレー質量分析
Et	エチル
FBS	ウシ胎児血清
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
IPA	イソプロパノール
JohnPhos	(2-ビフェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン
KOtBu	カリウムtert-ブトキシド
LC	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
MCPBA	メタクロロ過安息香酸

【0 2 0 8】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

略語	意味
Me	メチル
m/z	質量電荷比
MS又はms	質量スペクトル
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
OTs	トシレート、p-トルエンスルホネート
OTf	トリフレート、トリフルオロメタンスルホネート
Pd Rockphos G3	[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3-メトキシ-6-メチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート
Ph	フェニル
Ph ₃ P	トリフェニルホスフィン
ピン	ピナコール
PO	口で/経口
Pyr	ピリジン
RBF	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
RT/rt	室温
SFC	超臨界流体クロマトグラフィ
tBuXPhos Pd G3	[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
Ts	4-トルエンスルホニル
XPhos Pd G2	クロロ(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-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)
δ	残留溶媒ピークを参照した百万分率
δ	残留溶媒ピークを参照した百万分率

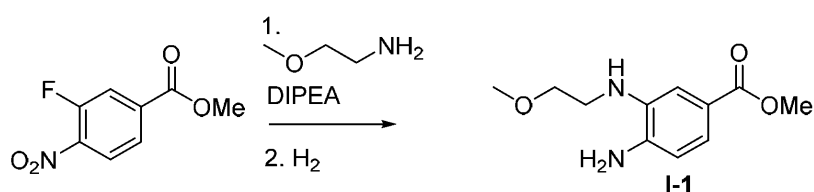
【0209】

A. 中間体の合成

中間体 I-1 の調製

【0210】

【化 48】



【0211】

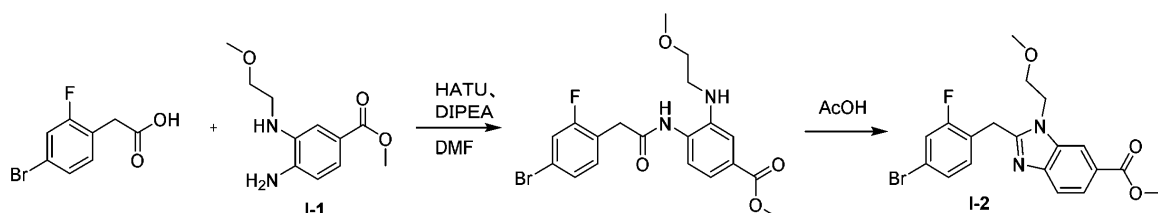
メチル 4-アミノ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート (I-1) : THF (400 mL) 中のメチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (50.0 g、251 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (70.0 mL、402 mmol) 及び 2-メトキシエチルアミン (34.9 mL、402 mmol) を添加した。得られた溶液を 55℃ に 6 時間加熱した。完了時に溶媒を除去し、得られた残渣を EtOAc (150 mL) に取り込み、ブライン (30 mL) で洗浄し、濃縮し、更に精製することなく次に進めた。次いで、メチル 3-(2-メトキシエチルアミノ)-4-ニトロベンゾエート (20.0 g、78.7 mmol) を EtOAc : EtOH (1 : 1、140 mL) に溶解し、その後、10% パラジウム炭素 (5.02 g、4.72 mmol) を次いで添加した。得られた懸濁液を水素バルーン下、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄し、濃縮して、更に精製することなく所望の化合物を得た。ES/MS : 225.2 (M+H⁺)。

【0212】

中間体 I-2 の調製

【0213】

【化49】



【0214】

メチル 4-{[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセチル]アミノ}-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート : DMF (20.0 mL) 中の 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸 (1.00 g、4.29 mmol) の溶液に、メチル 4-アミノ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート (1.18 g、5.28 mmol) 及び O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1.96 g、5.15 mmol)、続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.74 mL、21.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc に取り込み、水 (1 回) 及びブライン (1 回) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。完全に変換したと想定して、粗残渣を更に精製することなく次に進めた。ES/MS m/z : 441.2 (M+H⁺)。

【0215】

メチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-2) : 前の工程からの粗生成物、メチル 4-{[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセチル]アミノ}-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート (1.89 g、4.29 mmol) を AcOH (40.0 mL) に溶解し、反応混合物を 60℃ に 2 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を DCM に取り込み、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離させ、水層を DCM (2 回) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0~100% の EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た。ES/MS m/z : 421.9 (M+H⁺)。

【0216】

中間体 I-3 の調製

【0217】

10

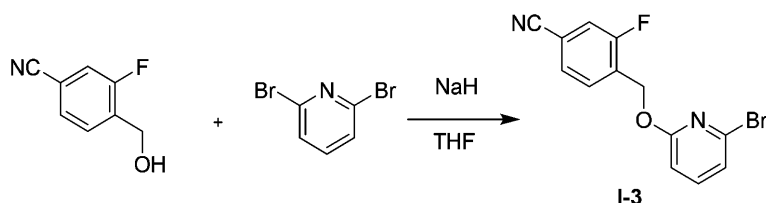
20

30

40

50

【化50】



【0218】

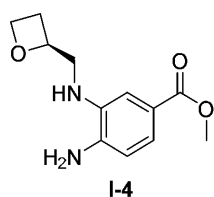
4-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-3-フルオロ-ベンゾニトリル (I-3) : 乾燥させた100mLのRBFに、3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(2g、13.2mmol)を添加した。物質を、窒素雰囲気下、0℃で乾燥THF(20mL)に溶解した。水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散液、0.507g、13.2mmol)を一度に添加し、混合物を、N₂下、0℃で30分間撹拌した。その後、2,6-ジブロモピリジン(3.13g、13.2mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をEtOAc(100mL)及び水(20mL)で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン)によって精製して、中間体I-6を得た。ES/MS: 307.058 (M+H⁺) ; ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.72-7.63 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, J=9.2, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.2, 0.7 Hz, 1H), 5.50 (t, J=0.9 Hz, 2H)。

【0219】

中間体I-4の調製

【0220】

【化51】



【0221】

メチル(S)-4-アミノ-3-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエート (I-4) : 中間体I-1の手順に従って、(S)-オキセタン-2-イルメタンアミンを2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル(S)-4-アミノ-3-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS: 237.2 (M+H⁺)。

【0222】

中間体I-5の調製

【0223】

10

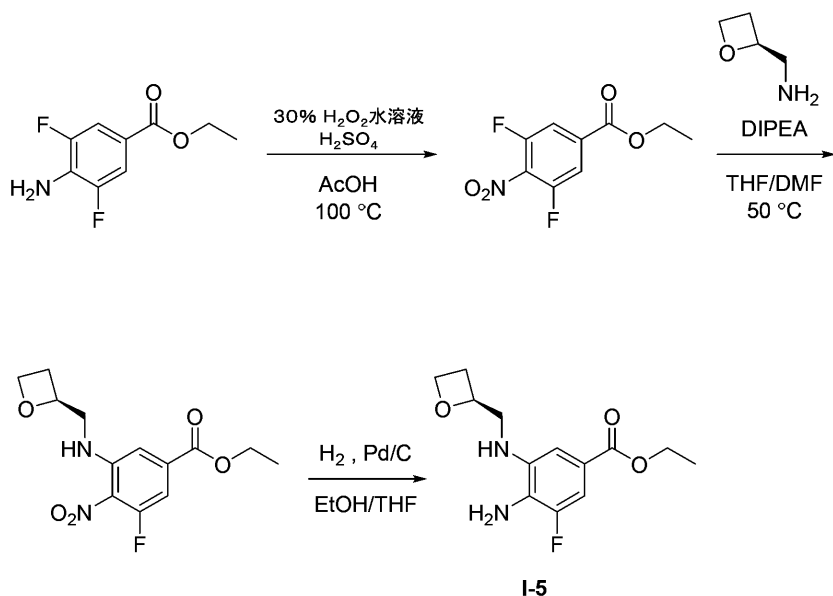
20

30

40

50

【化 5 2】



10

【0 2 2 4】

エチル 3, 5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエート：エチル 4-アミノ-3, 5-ジフルオロベンゾエート（5. 00 g、24. 9 mmol）を酢酸（50. 0 mL）に取り込み、硫酸（12. 1 M、2. 05 mL、24. 9 mmol）及び過酸化水素（30% 水溶液、46. 7 mL、74. 6 mmol）を順次に添加した。混合物を 100 °C に 1 時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、次いで、回転させながら 300 mL の氷水にゆっくりと注ぎ入れた。次いで、混合物を EtOAc（200 mL）で希釈し、分液漏斗に移し、有機相を回収した。水相を EtOAc（2 × 100 mL）で抽出し、合わせた有機物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン勾配）によって精製して、生成物を得た。

20

【0 2 2 5】

エチル (S)-3-フルオロ-4-ニトロ-5-((オキシタン-2-イルメチル) アミノ) ベンゾエート：エチル 3, 5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエート（2. 50 g、10. 8 mmol）及び (S)-オキシタン-2-イルメタンアミン（989 mg、11. 4 mmol）を、テトラヒドロフラン（12. 0 mL）及び N, N-ジメチルホルムアミド（6. 0 mL）に取り込み、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（9. 42 mL、54. 1 mmol）を添加した。混合物を 50 °C に 16 時間加熱した。この時間に続いて、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（溶離液：0 ~ 25% の EtOAc／ヘキサン）によって精製して、生成物を得た。ES/MS：299. 2 (M + H⁺)。

30

【0 2 2 6】

エチル (S)-4-アミノ-3-フルオロ-5-((オキシタン-2-イルメチル) アミノ) ベンゾエート (I-5)：エチル (S)-3-フルオロ-4-ニトロ-5-((オキシタン-2-イルメチル) アミノ) ベンゾエート（2. 20 g、7. 38 mmol）を、エタノール（10 mL）及びテトラヒドロフラン（5 mL）に取り込み、混合物に窒素を 5 分間注入した。その後、パラジウム炭素（10 重量% 充填、785 mg、0. 74 mmol）を添加し、スパージ (sparging) を 5 分間続けた。次いで、この溶液を通して水素を 1 分間バブリングし、次いで混合物をバルーン水素雰囲気下で 21 時間設定した。この時間に続いて、反応を停止させ、混合物をセライトによって濾過した。フィルターを EtOAc（2 × 20 mL）及びメタノール（2 × 10 mL）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、エチル (S)-4-アミノ-3-フルオロ-5-((オキシタン-2-イルメチル) アミノ) ベンゾエート (I-5) を得た。ES/MS：269. 2 (M + H⁺)；¹

40

50

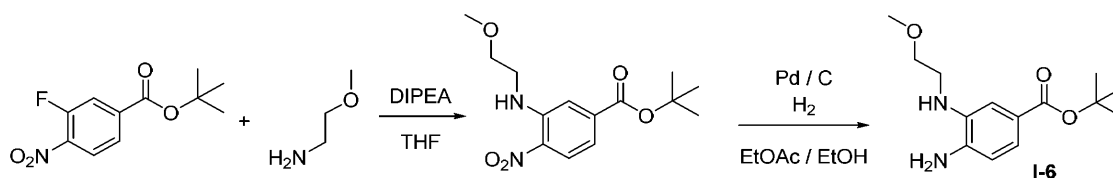
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム) δ 7.44–7.30 (m, 2H), 5.13 (qd, J=7.1, 3.4 Hz, 1H), 4.72 (ddd, J=8.7, 7.4, 6.0 Hz, 1H), 4.62 (dt, J=9.1, 6.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.58–3.30 (m, 2H), 2.76 (ddd, J=11.4, 8.0, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (ddt, J=11.3, 9.0, 7.1 Hz, 1H), 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0227】

中間体 I-6 の調製

【0228】

【化53】



【0229】

tert-ブチル 3-((2-メトキシエチル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート：500 mL の RBF に、tert-ブチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (10 g、41.5 mmol) を添加した。物質を THF (150 mL) に溶解し、2-メトキシエタンアミン (7.2 mL、82.9 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (21.7 mL、124 mmol) を添加した。混合物を 50℃ で一晩攪拌した。その後、混合物を濃縮して、THF の大部分を除去し、粗物質を EtOAc (400 mL) に溶解した。有機物を 50% の NH₄Cl (2×100 mL) 及びブライン (1×50 mL) で洗浄した。その後、有機物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を更に精製することなく次に進めた。ES/MS: 297.1 (M+H⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.21 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=5.8, 4.8 Hz, 2H), 3.57 (q, J=5.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

【0230】

tert-ブチル 4-アミノ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾエート (I-6) : 1 L の RBF に、tert-ブチル 3-((2-メトキシエチル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (13 g、43.9 mmol)、エタノール (100 mL)、及び EtOAc (50 mL) を添加した。全ての物質が溶解するまで混合物を攪拌し、超音波処理した。混合物を通して窒素を 5 分間バブリングし、次いでパラジウム炭素 (10 重量%、2.33 g、2.19 mmol) を添加した。混合物を通して水素を 5 分間バブリングし、混合物を水素バルーン下で一晩攪拌した。その後、フラスコを通して窒素を 10 分間バブリングし、次いで混合物をセライトを通して濾過して触媒を除去した。濾液を減圧下で濃縮し、更に精製することなく使用した。ES/MS: 267.2 (M+H⁺)。

【0231】

中間体 I-7 の調製

【0232】

10

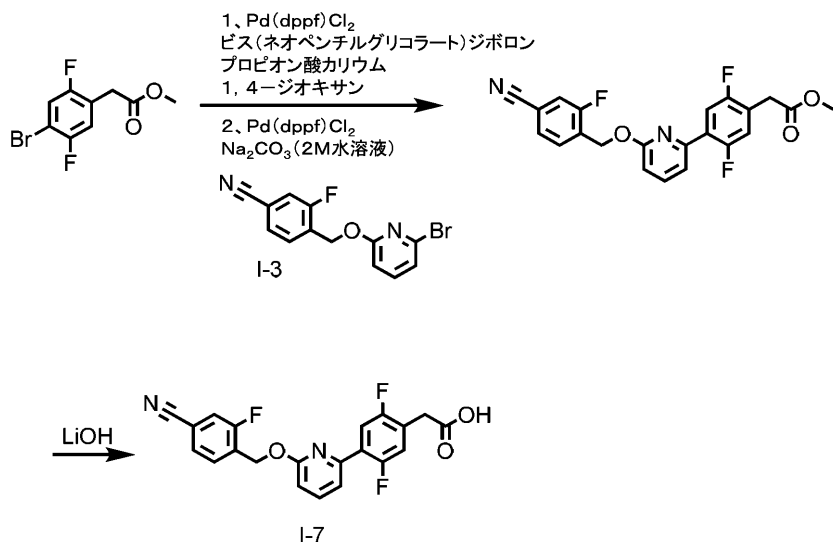
20

30

40

50

【化 5 4】



10

【0 2 3 3】

メチル 2- (4- (6- ((4-シアノ-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロフェニル) アセテート: ジオキサン (50 mL) 中のメチル 2- (4-ブromo-2, 5-ジフルオロフェニル) アセテート (10.5 g、39.6 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコール) ジボロン (17.9 g、79.2 mmol)、[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) ; PdCl₂ (2.94 g、3.96 mmol)、及びプロピオン酸カリウム (15.6 g、139 mmol) の懸濁液を、Ar で 20 分間脱気した。混合物を密封し、100 °C で 2 時間加熱した。炭酸ナトリウム (2.0 M、39.6 mL、79.2 mmol) を添加し、混合物を室温で 10 分間撹拌した。[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) ; PdCl₂ (dppf) (1.47 g、1.98 mmol) 及び I-3 (14 g、45.6 mmol) を添加し、混合物を Ar で 10 分間脱気し、次いで密封し、100 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、クロマトグラフして (溶離液: EtOAc / ヘキサン)、標題生成物を得た。ES / MS: 413.2 (M + H⁺)。

20

30

【0 2 3 4】

2- (4- (6- ((4-シアノ-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 (I-7)。CH₃CN (50 mL) 中のメチル 2- (4- (6- ((4-シアノ-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロフェニル) アセテート (12.5 g、30.3 mmol) 及び水酸化リチウム (0.2 M、19.7 mL、39.4 mmol) の溶液を、50 °C で 2 時間加熱した。混合物を 1 N の塩酸塩で pH = 6 ~ 7 に酸性化した。物質を破碎し、フィルター漏斗で濾過した。固体を水で洗浄し、一晚乾燥させて生成物を得た。ES / MS: 399.2 (M + H⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.73 (d, J = 1.2 Hz, 2H)。

40

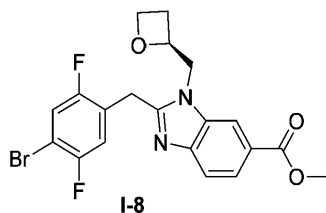
【0 2 3 5】

中間体 I-8 の調製

【0 2 3 6】

50

【化 5 5】



【0 2 3 7】

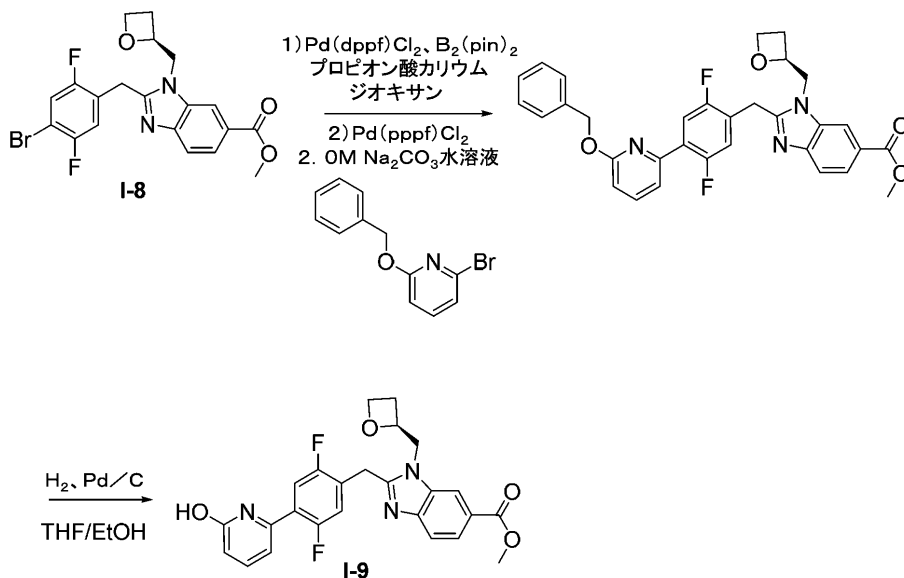
メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 8) : 中間体 I - 2 の手順に従って、I - 4 を I - 1 の代わりに用いて、2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。E S / M S : 4 5 1 . 0、4 5 3 . 0 (M + H⁺)。

【0 2 3 8】

中間体 I - 9 の調製

【0 2 3 9】

【化 5 6】



【0 2 4 0】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート : メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 8) (4 5 0 mg、0 . 9 9 7 mmol)、Pd (d p p f) C l₂ (7 4 . 0 mg、0 . 1 0 0 mmol)、プロピオン酸カリウム (3 3 6 mg、2 . 9 9 mmol)、及びビス (ピナコラート) ジボロン (3 0 4 mg、2 . 9 9 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (4 . 0 0 mL) に取り込み、混合物をアルゴンで 5 分間スパージした。次いで、混合物を 1 1 0 °C に 1 時間加熱した。この時間に続いて、中間ボロン酸エステルへの完全な変換が観察された。混合物を室温に冷却し、炭酸ナトリウム水溶液 (2 . 0 M、0 . 9 9 7 mL、1 . 9 9 mmol) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次いで 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - ブロモピリジン (2 9 0 mg、1 . 1 0 mmol) 及び Pd (d p p f) C l₂ (3 7 . 0 mg、0 . 0 5 0 mmol) を添加し、混合物

を90℃に1時間加熱した。次いで、混合物を順相カラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc/CH₂Cl₂ 勾配）を用いて精製のためにSiO₂に直接充填し、所望の生成物を得た。ES/MS：556.2 (M+H⁺)。

【0241】

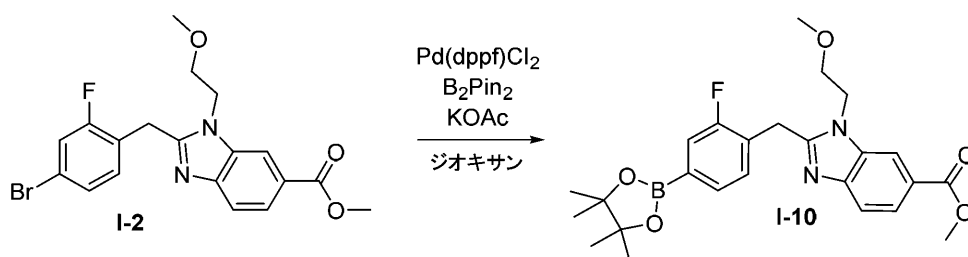
メチル (S)-2-((2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-9)：メチル (S)-2-(4-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (426.0 mg、0.767 mmol) をエタノール (6.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (3.0 mL) に取り込み、溶液を窒素で5分間スパージした。Pd/C (408 mg、0.383 mmol) を添加し、懸濁液を通して更に5分間、窒素をバブリングした。次いで、反応物をバルーン水素雰囲気下で設定する前に、溶液を通して5分間、水素をバブリングした。混合物を室温で30分間攪拌した。この時間に続いて、懸濁液をセライトを通して濾過し、EtOAc (3×10 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、メチル (S)-2-((2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-9) を得た。ES/MS：466.2 (M+H⁺)。

【0242】

中間体 I-10 の調製

【0243】

【化57】



【0244】

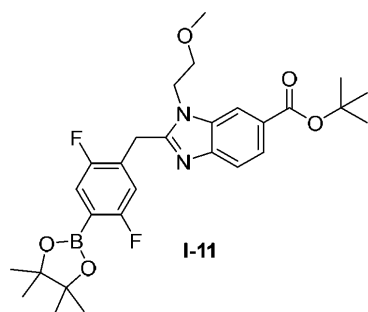
バイアルに、メチル 2-[[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-10)：バイアルに、メチル 2-[[4-ブromo-2-フルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-2) (200 mg、0.475 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (145 mg、0.570 mmol)、(1,1'-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) (33.6 mg、0.0475 mmol) 及び酢酸カリウム (0.140 g、1.42 mmol) を加えた。次に、1,4-ジオキサン (4.80 mL) を加え、混合物を100℃に24時間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、DCMで溶出し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0~100% EtOAc）によって精製して、メチル 2-[[2-フルオロ-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]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-10) を得た。ES/MS m/z：469.4 (M+H⁺)。

【0245】

中間体 I-11 の調製

【0246】

【化58】



【0247】

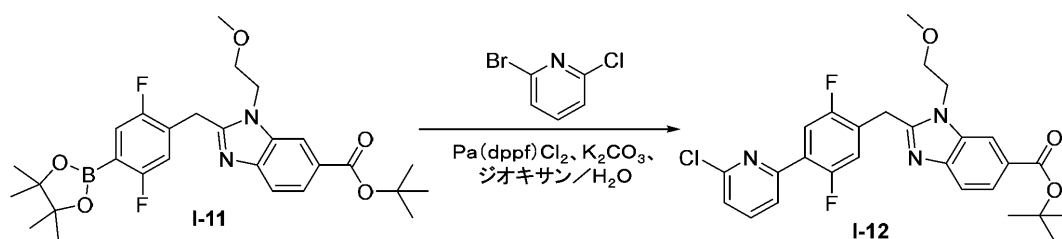
tert-ブチル 2- (2, 5-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-11) : 中間体 I-10 について記載した方法で、2- (4-ブromo-2, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸を 2- (4-ブromo-2-フルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、tert-ブチル 4-アミノ-3- ((2-メトキシエチル) アミノ) ベンゾエート (I-6) をメチル 4-アミノ-3- (2-メトキシエチルアミノ) ベンゾエートの代わりに用いて、tert-ブチル 2- (2, 5-ジフルオロ-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) ベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 529.3 (M+H⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ 8.13 (s, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.3, 4.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.65 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.31 (s, 12H)。

【0248】

中間体 I-12 の調製

【0249】

【化59】



【0250】

Tert-ブチル 2- [[4- (6-クロロピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロフェニル] メチル] -3- (2-メトキシエチル) -1, 3-ベンゾジアゾール-5-カルボキシレート (I-12) : Tert-ブチル 2- [[2, 5-ジフルオロ-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] メチル] -3- (2-メトキシエチル) -1, 3-ベンゾジアゾール-5-カルボキシレート (I-11) (30.0 g、56.7 mmol、1.00 当量) 及び 2-ブromo-6-クロロピリジン (14.2 g、73.8 mmol、1.30 当量) を、1, 4-ジオキサン (600 mL) 及び H₂O (60 mL) に溶解した。溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (4.15 g、5.68 mmol、0.1 当量) 及び K₂CO₃ (15.7 g、114 mmol、2.0 当量) を添加した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で 90℃ に一晩加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

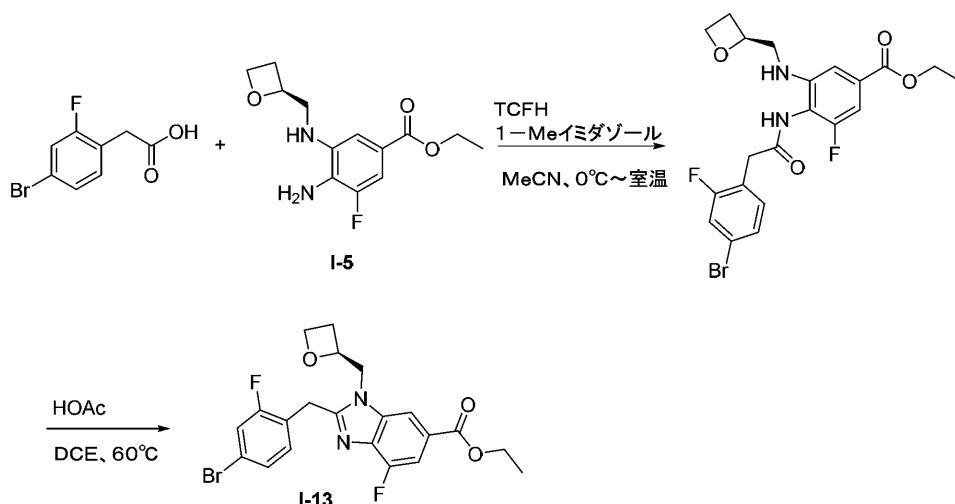
よって精製し、石油エーテル／EtOAc（2／1）で溶出し、tert-ブチル 2-〔4-（6-クロロピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロフェニル〕メチル-3-（2-メトキシエチル）-1,3-ベンゾジアゾール-5-カルボキシレート（I-12）を得た。ES/MS：513.8（M+H⁺）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d⁶）δ 8.14（s, 1H）, 8.02（t, J=7.9 Hz, 1H）, 7.87（d, J=7.7 Hz, 1H）, 7.78-7.69（m, 2H）, 7.59（d, J=8.2 Hz, 2H）, 7.41（dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H）, 4.58（t, J=5.1 Hz, 2H）, 4.44（s, 2H）, 3.68（t, J=5.1 Hz, 2H）, 3.22（s, 3H）, 1.58（s, 9H）。

【0251】

中間体 I-13 の調製

【0252】

【化60】



【0253】

エチル（S）-4-（2-（4-ブromo-2-フルオロフェニル）アセトアミド）-3-フルオロ-5-（（オキシタン-2-イルメチル）アミノ）ベンゾエート：MeCN（9.0 mL）中のI-5（500 mg、1.86 mmol）及び2-（4-ブromo-2-フルオロフェニル）酢酸（521 mg、2.24 mmol）の溶液を0℃に冷却し、1-メチルイミダゾール（765 mg、0.74 mL、9.32 mmol）を添加し、続いてN,N,N',N'-テトラメチルクロロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（732 mg、2.61 mmol）を加えた。混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。粗混合物を真空中で濃縮し、次いで水とEtOAcとに分配した。有機層を単離し、追加の分量の水及び次いでブラインで洗浄した。単離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濾過により単離し、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して、エチル（S）-4-（2-（4-ブromo-2-フルオロフェニル）アセトアミド）-3-フルオロ-5-（（オキシタン-2-イルメチル）アミノ）ベンゾエートを得た。ES/MS：483.0, 485.0 [M+H]⁺。

【0254】

エチル（S）-2-（4-ブromo-2-フルオロベンジル）-4-フルオロ-1-（（オキシタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-13）：DCE（12.0 mL）中のエチル（S）-4-（2-（4-ブromo-2-フルオロフェニル）アセトアミド）-3-フルオロ-5-（（オキシタン-2-イルメチル）アミノ）ベンゾエート（530 mg、1.10 mmol）の溶液に、酢酸（1.88 mL、32.9 mmol）を加えた。混合物を60℃に12時間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。有機層を単離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濾過によって単離し、真空中で濃縮し、シリカゲルカラム

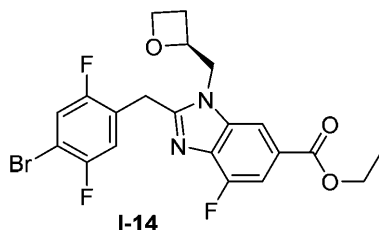
クロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）によって精製して、エチル（S）-2-（4-ブromo-2-フルオロベンジル）-4-フルオロ-1-（オキシタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-13）を得た。ES/MS：465.0，467.0 [M+H]⁺。

【0255】

中間体 I-14 の調製

【0256】

【化61】



10

【0257】

エチル（S）-2-（4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル）-4-フルオロ-1-（オキシタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-14）：中間体 I-13 について記載した方法で、2-（4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル）酢酸を2-（4-ブromo-2-フルオロフェニル）酢酸の代わりに用いて、エチル（S）-2-（4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル）-4-フルオロ-1-（オキシタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS：483.0，485.0 (M+H⁺)。

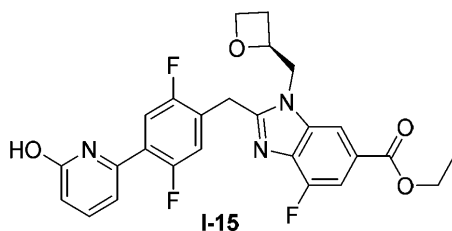
20

【0258】

中間体 I-15 の調製

【0259】

【化62】



30

【0260】

エチル（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-ヒドロキシピリジン-2-イル）ベンジル）-4-フルオロ-1-（オキシタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-15）：中間体 I-9 について記載した方法で、I-14 を I-8 の代わりに用いて、エチル（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-ヒドロキシピリジン-2-イル）ベンジル）-4-フルオロ-1-（オキシタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS：498.2 (M+H⁺)。

40

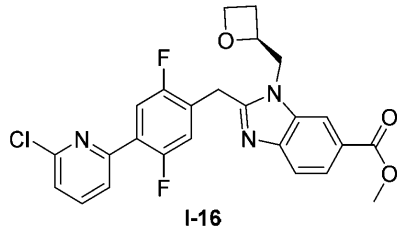
【0261】

中間体 I-16 の調製

【0262】

50

【化 6 3】



【 0 2 6 3】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1 6) : 中間体 I - 1 2 について記載した方法で、I - 4 を I - 6 の代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 484 . 0 (M + H ⁺) 。

10

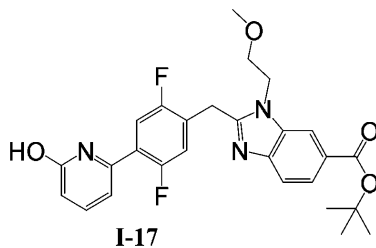
【 0 2 6 4】

中間体 1 7 の調製

【 0 2 6 5】

【化 6 4】

20



【 0 2 6 6】

tert - ブチル 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1 7) : 中間体 I - 9 について記載した方法で、tert - ブチル 2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体 I - 2 について記載した方法で、2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて調製) を代わりに用いて、I - 6 を I - 1 の代わりに用いて、tert - ブチル 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 496 . 9 (M + H ⁺) 。

30

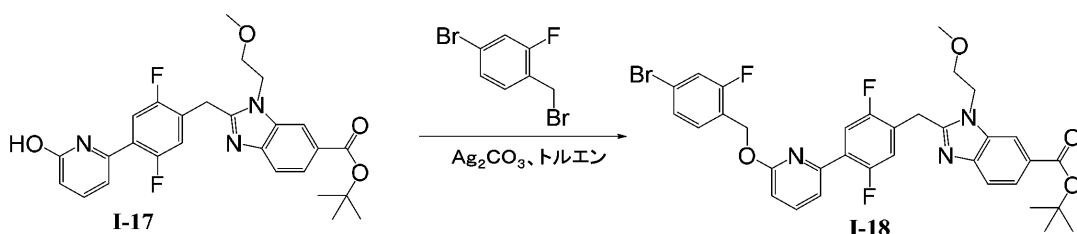
【 0 2 6 7】

中間体 I - 1 8 の調製

【 0 2 6 8】

【化 6 5】

40



50

【0269】

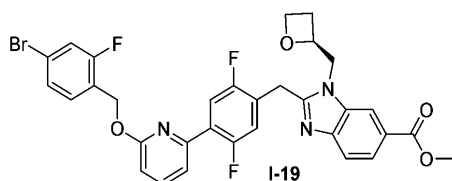
tert-ブチル 2- (4- (6- ((4-ブromo-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-18) : トルエン (5 mL) 中の tert-ブチル 2- [[2, 5-ジフルオロ-4- (6-ヒドロキシ-2-ピリジル) フェニル] メチル] -3- (2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-17) (500 mg、1.0 mmol) の溶液に、4-ブromo-1- (ブromoメチル) -2-フルオロベンゼン (406 mg、1.5 mmol) 及び炭酸銀 (835 mg、3 mmol) を加えた。溶液を 70 °C にて 8 時間攪拌し、冷却して濾過した。溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) で精製して、tert-ブチル 2- (4- (6- ((4-ブromo-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-18) を得た: ES / MS: 683.2、684.1 (M + H⁺)。

【0270】

中間体 I-19 の調製

【0271】

【化66】



【0272】

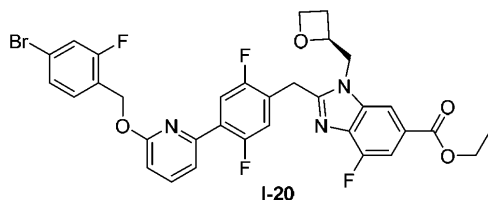
メチル (S) -2- (4- (6- ((4-ブromo-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (オキシタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-19) : 中間体 I-18 について記載した方法で、I-9 を I-17 の代わりに用いて、メチル (S) -2- (4- (6- ((4-ブromo-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (オキシタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES / MS: 652.3 (M + H⁺)。

【0273】

中間体 I-20 の調製

【0274】

【化67】



【0275】

エチル (S) -2- (4- (6- ((4-ブromo-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -4-フルオロ-1- (オキシタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-20) : 中間体 I-18 について記載した方法で、I-15 を I-17 の代わりに用いて、エチル (S) -2- (4- (6- ((4-ブromo-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -4-フルオロ-1- (オキシタン-

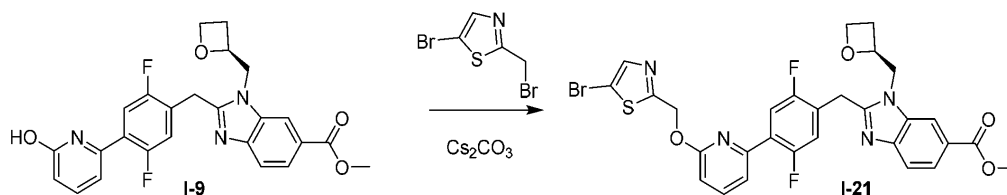
2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 684.2 (M+H⁺)。

【0276】

中間体 I-21 の調製

【0277】

【化68】



10

【0278】

メチル(S)-2-(4-(6-(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-21): アセトニトリル(15 mL)中のメチル(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-9)(500 mg、1.07 mmol)の溶液に、炭酸セシウム(560 mg、1.72 mmol)及び5-ブromo-2-(ブromoメチル)チアゾール(290 mg、1.13 mmol)を加え、得られた混合物を50℃にて1時間攪拌した。完了時に、粗反応混合物をセライトに通して濾過し、DCMですすいだ。濾液を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン)によって精製して、メチル(S)-2-(4-(6-(5-ブromoチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-21)を得た。ES/MS: 643.0 (M+H⁺)。

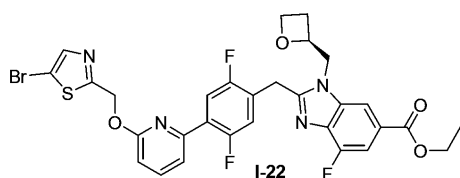
20

【0279】

中間体 I-22 の調製

【0280】

【化69】



30

【0281】

エチル(S)-2-(4-(6-(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-22): 中間体 I-21 について記載した方法で、I-15をI-17の代わりに用いて、エチル(S)-2-(4-(6-(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 673.0 (M+H⁺)。

40

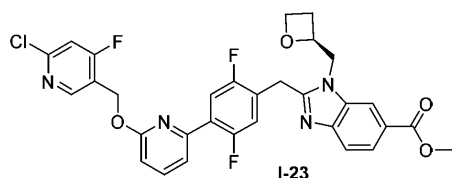
【0282】

中間体 I-23 の調製

【0283】

50

【化 7 0】



【 0 2 8 4】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - クロロ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (E - 2 3) : 中間体 E - 1 9 について記載した方法で、5 - (ブロモメチル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロピリジンを 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ - ベンゼンの代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - クロロ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 609 . 2 (M + H ⁺) 。

10

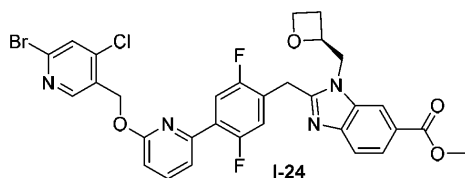
【 0 2 8 5】

中間体 E - 2 4 の調製

【 0 2 8 6】

20

【化 7 1】



【 0 2 8 7】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - ブロモ - 4 - クロロピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (E - 2 4) : 中間体 E - 1 9 について記載した方法で、2 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル) - 4 - クロロピリジンを 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロ - ベンゼンの代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - ブロモ - 4 - クロロピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 654 . 0 , 656 . 0 (M + H ⁺) 。

30

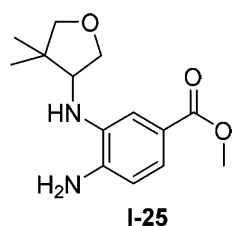
【 0 2 8 8】

中間体 E - 2 5 の調製

【 0 2 8 9】

40

【化 7 2】



【 0 2 9 0】

メチル 4 - アミノ - 3 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ

50

）ベンゾエート（I-25）：中間体I-1について記載した方法で、（±）-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミンを2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、以下の変更を加えて、メチル4-アミノ-3-（（4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ベンゾエートを調製した：2-メチルテトラヒドロフラン（40 mL）中のメチル3-フルオロ-4-ニトロ-ベンゾエート（3.94 g、19.8 mmol）及び4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩（3.00 g、19.8 mmol）の溶液に、DIPEA（17.2 mL、98.9 mmol）をアルゴン下で加えた。得られた溶液を80℃にて3日間還流した。混合物を真空中で濃縮し、EtOAcと水に分配した。水相を更にEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をアルゴン下でEtOH（52 mL）及びテトラヒドロフラン（26 mL）に再溶解し、次いで10%パラジウム炭素（2.1 g、1.98 mmol）に再溶解した。混合物をアルゴンと真空との間で循環させ、次いで水素雰囲気下に置き、室温で18時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン勾配）により精製して、メチル4-アミノ-3-（（4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ベンゾエート（中間体I-25）を得た。ES/MS：265.2（M+H⁺）。

10

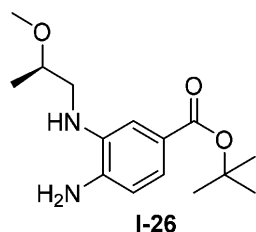
【0291】

中間体I-26の調製

【0292】

20

【化73】



【0293】

tert-ブチル（R）-4-アミノ-3-（（2-メトキシプロピル）アミノ）ベンゾエート（I-26）：中間体I-6について記載した方法で、（R）-2-メトキシプロパン-1-アミンを2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル（R）-4-アミノ-3-（（2-メトキシプロピル）アミノ）ベンゾエートを調製した。ES/MS：281.1（M+H⁺）。

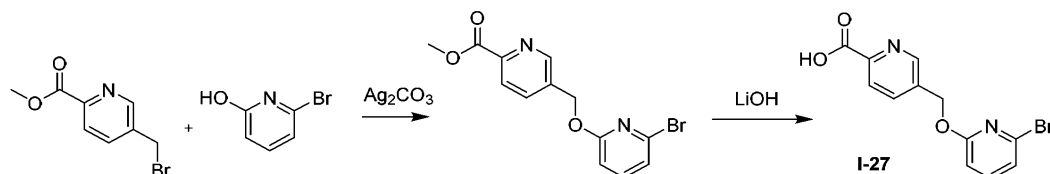
30

【0294】

中間体I-27の調製

【0295】

【化74】



40

【0296】

メチル5-（（（6-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ピコリネート：アセトニトリル（100 mL）中の6-ブロモピリジン-2-オール（3.00 g、17 mmol）の溶液に、炭酸銀（10.2 g、37 mmol）及びメチル5-（ブロモメチル）ピリジン-2-カルボキシレート（5.00 g、22 mmol）を添加し、得られた混合物を60℃に3時間加熱した。完了時に、反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮

50

し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。ES／MS：325.2（M+H⁺）。

【0297】

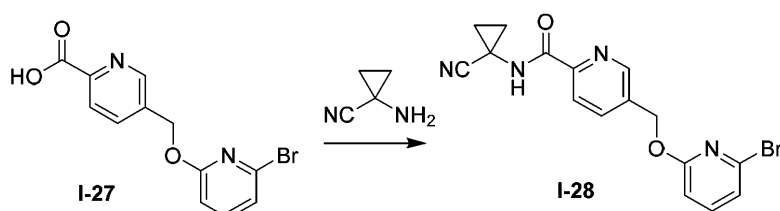
5-（（（6-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ピコリン酸 I-27）：アセトニトリル（75 mL）中のメチル 5-（（（6-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ピコリネート（5.57 g、17 mmol）の溶液に、水（25 mL）中の溶液として水酸化リチウム（2.17 g、51.7 mmol）を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。pHを1 NのHClで約6に調整し、その後、反応混合物をEtOAc（200 mL）で希釈し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、更に精製することなく5-（（（6-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ピコリン酸（I-27）を得た。ES／MS：309.1（M+H⁺）。

【0298】

中間体 I-28 の調製

【0299】

【化75】



【0300】

5-（（（6-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）メチル）-N-（1-シアノシクロプロピル）ピコリンアミド（I-28）：DMF（80 mL）中の5-（（（6-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ピコリン酸（I-27）（5.32 g、17 mmol）の溶液に、1-アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩（3.14 g、26 mmol）、HATU（9.62 g、25 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（12 mL、69 mmol）を順次加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。完了時に、混合物の内容物をEtOAc（250 mL）で希釈し、水（2×50 mL）、ブライン（1×40 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、更に精製することなく5-（（（6-ブロモピリジン-2-イル）オキシ）メチル）-N-（1-シアノシクロプロピル）ピコリンアミド（I-28）を得た。ES／MS：375.1（M+H⁺）。

【0301】

中間体 I-28 について記載したのと同様の方法で、以下の中間体を合成した

【0302】

10

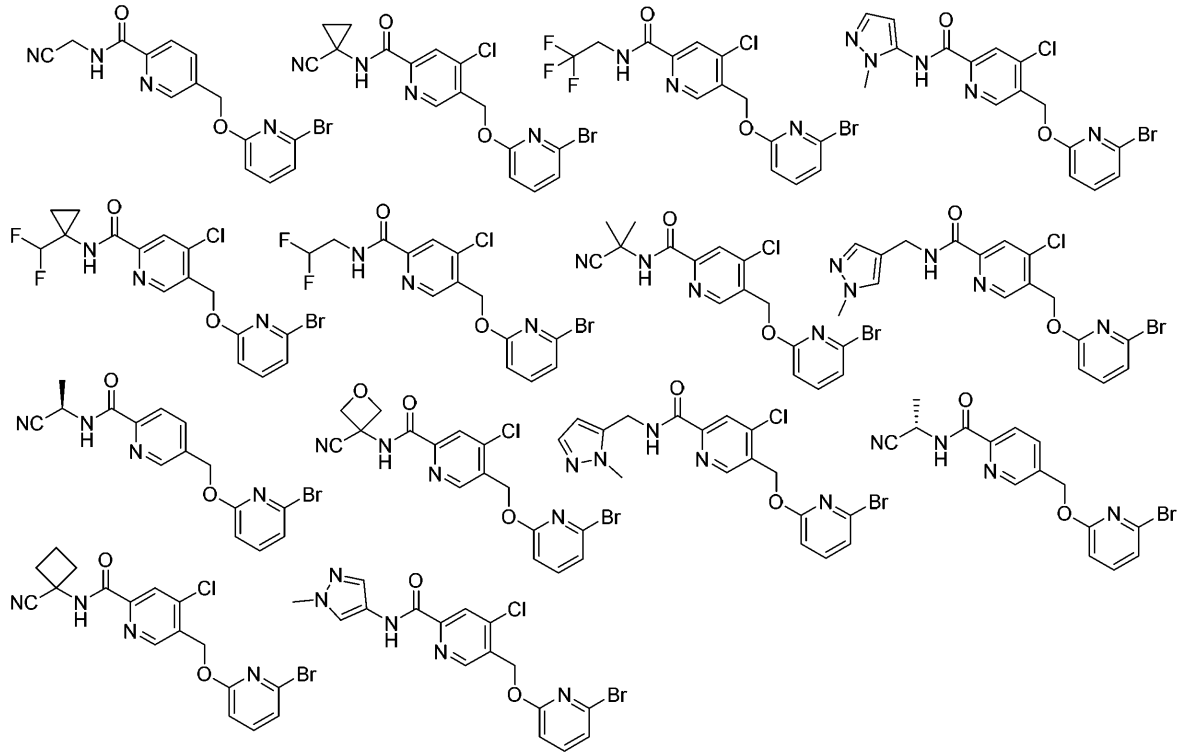
20

30

40

50

【化 7 6】



10

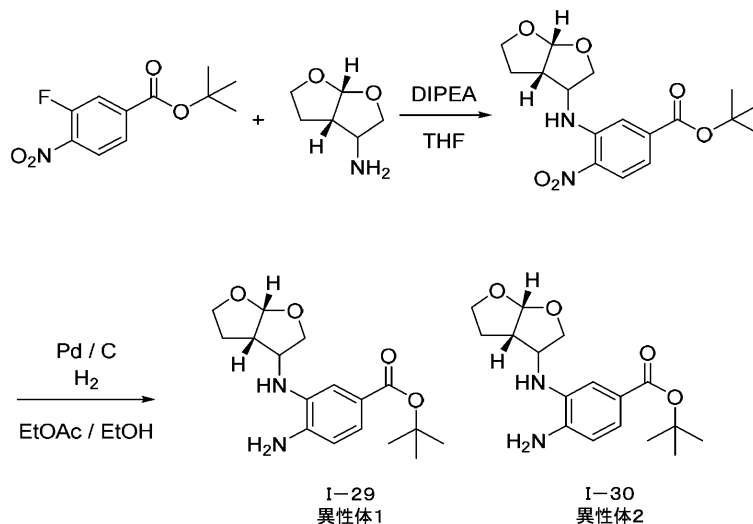
20

【 0 3 0 3】

中間体 I-29 及び I-30 の調製

【 0 3 0 4】

【化 7 7】



30

40

【 0 3 0 5】

tert-ブチル 4-アミノ-3-((3aS,6aR)-ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート (I-29 及び I-30) :

tert-ブチル 3-((3aS,6aR)-ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート : NMP (4 mL) 中の tert-ブチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (0.150 g、0.622 mmol)、(3aS,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-4-アミン (0.0984 g、0.762 mmol)、及び N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (0.325 mL、1.87 mmol) の溶液を 90℃

50

にて一晩加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、5%のLiCl及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）によって精製して、tert-ブチル3-（（（3aS, 6aR）-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル）アミノ）-4-ニトロベンゾエートを2つの化合物の分離不可能な混合物として得た。ES/MS：351.0（M+H⁺）。

【0306】

tert-ブチル4-アミノ-3-（（（3aS, 6aR）-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル）アミノ）ベンゾエート（I-29及びI-30）：EtOH（15mL）中のtert-ブチル3-[[（3aS, 6aR）-2, 3, 3a, 4, 5, 6a-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-4-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート（156mg、0.445mmol）の溶液を、混合物をアルゴンと真空との間で循環させることによって3回脱気した。Pd/C（10.0%、47.4mg、0.0445mmol）を溶液に添加し、次いで、混合物をアルゴンと真空との間で循環させることによって溶液を1回脱気し、水素バルーンを用いて室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトプラグで濾過し、EtOAcですすいだ。濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：30～40%EtOAc／ヘキサン）によって精製して、tert-ブチル4-アミノ-3-（（（3aS, 6aR）-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル）アミノ）ベンゾエートの2つの異なる異性体（I-29及びI-30）を得た。

【0307】

異性体1（極性が低く、最初に溶出）、I-29

ES/MS：321.0（M+H⁺）。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 7.45（dd，J=8.1，1.8Hz，1H），7.37（d，J=1.8Hz，1H），6.74（d，J=8.1Hz，1H），5.87（d，J=5.1Hz，1H），4.32-4.06（m，2H），4.05-3.81（m，2H），3.66（t，J=8.7Hz，1H），3.24（tt，J=8.7，4.2Hz，1H），2.03-1.90（m，1H），1.90-1.79（m，1H），1.60（s，9H）。

【0308】

異性体2（より極性が高く、2番目に溶出）、I-30

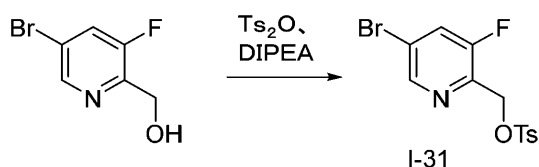
ES/MS：321.0（M+H⁺）。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 7.45（dd，J=8.1，1.8Hz，1H），7.38（d，J=1.8Hz，1H），6.75（d，J=8.0Hz，1H），5.87（d，J=5.1Hz，1H），4.34-4.05（m，2H），4.02-3.82（m，2H），3.67（t，J=8.6Hz，1H），3.24（tt，J=8.6，4.2Hz，1H），2.02-1.81（m，2H），1.60（s，9H）。

【0309】

中間体I-31の調製

【0310】

【化78】



【0311】

（5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル4-メチルベンゼンスルホネート（I-31）：（5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル）メタノール（200mg、0.97mmol）、p-トルエンスルホン酸無水物（350mg、1.1mmol）

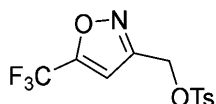
)、ジイソプロピルエチルアミン (0.34 mL、1.9 mmol)、及び DCM (10 mL) を合わせ、周囲温度で 16 時間攪拌した。完了時に、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (I-31) を得、これを更に精製することなく使用した。

【0312】

以下の中間体を、中間体 I-31 について述べたのと同様の方法で調製した。

【0313】

【化79】



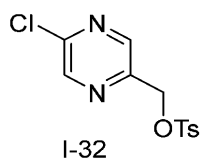
10

【0314】

中間体 I-32 の調製

【0315】

【化80】



20

【0316】

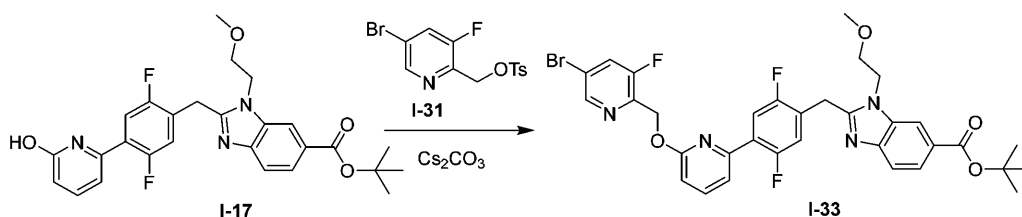
(5-クロロピラジン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (I-32) : 中間体 I-31 について記載した方法で、(5-クロロピラジン-2-イル) メタノールを (5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル) メタノールの代わりに用いて、(5-クロロピラジン-2-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネートを調製した。

【0317】

中間体 I-33 の調製

【0318】

【化81】



30

【0319】

tert-ブチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)メトキシ]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-33) : アセトニトリル 15 mL 中の tert-ブチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-17) (400 mg、0.80 mmol) 及び (5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (I-31) (350 mg、0.97 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (400 mg、1.20 mmol) を加えた。次いで、溶液を 50℃ に 30 分間加熱した。溶液を室温まで冷却し、濾過し、次いで濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) によって精製して、tert-ブチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモ

40

50

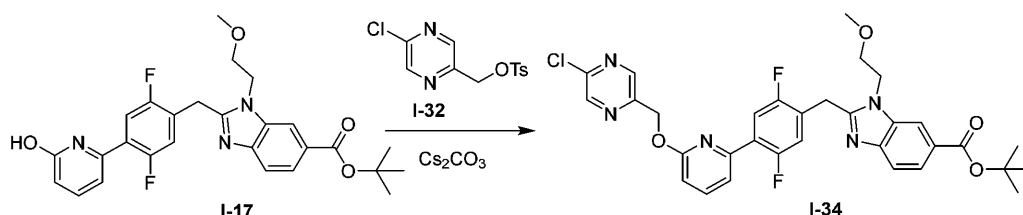
－3－フルオロ－2－ピリジル）メトキシ]－2－ピリジル]－2，5－ジフルオロフェニル]メチル]－3－（2－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－5－カルボキシレート（I-33）：生成物を得た。ES/MS：686.0（M+H⁺）。

【0320】

中間体I-34の調製

【0321】

【化82】



10

【0322】

tert-ブチル2-[[4-[6-[(5-クロロピラジン-2-イル)メトキシ]－2－ピリジル]－2，5－ジフルオロフェニル]メチル]－3－（2－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－5－カルボキシレート（I-34）：中間体I-33について記載した方法で、I-31をI-32の代わりに用いて、tert-ブチル2-[[4-[6-[(5-クロロピラジン-2-イル)メトキシ]－2－ピリジル]－2，5－ジフルオロフェニル]メチル]－3－（2－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－5－カルボキシレートを調製した。ES/MS：566.0（M+H⁺）。

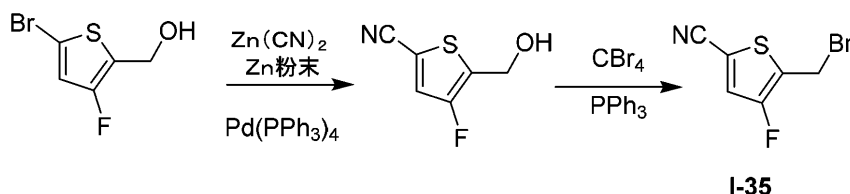
20

【0323】

中間体I-35の調製

【0324】

【化83】



30

【0325】

4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-カルボニトリル：DMF（10 mL）中の（5-ブロモ-3-フルオロ-2-チエニル）メタノール（220 mg、1.04 mmol）、シアン化亜鉛（182 mg、1.55 mmol）、亜鉛粉末（3 mg、0.05 mmol）、及びPd（PPh₃）₄（300 mg、0.26 mmol）を、アルゴンを1分間バブリングすることによって脱気し、密封し、100℃に20時間加熱した。完了時に、混合物の内容物をH₂O（10 mL）に注ぎ、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（5 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して、4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-カルボニトリルを得た。ES/MS：158.2 [M+1]。

40

【0326】

5-(ブロモメチル)-4-フルオロチオフェン-2-カルボニトリル（I-35）：四臭化炭素（111 mg、0.34 mmol）を、DCM（3 mL）中の4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-カルボニトリル（48 mg、0.31 mmol）、トリフェニルホスフィン（88 mg、0.34 mmol）を含む溶液に室温で加えた。混合物を30分間室温で攪拌した。完了時に、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）によって精製して、5-(ブロモメチル)

50

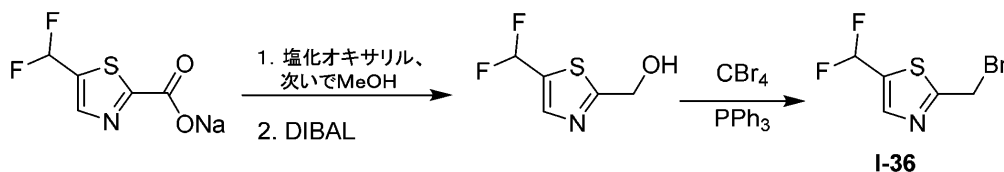
) -4-フルオロチアフェン-2-カルボニトリル (I-35) を得た。ES/MS : 221.2 [M+1]。

【0327】

中間体 I-36 の調製

【0328】

【化84】



10

【0329】

【5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル】メタノール: DCM (5 mL) 中の【5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-カルボニル】オキシナトリウム (200 mg、1.08 mmol) の溶液に、室温で、塩化オキサリル (DCM 中 2.0 M、0.65 mL、1.3 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、MeOH (1 mL) を添加し、混合物を更に30分間攪拌した後、H₂O (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をTHF (5 mL) に再溶解し、0℃に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (DCM 中 1.0 M、3.3 mL、3.3 mmol) を加え、混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。完了時に、反応物を2 M の NaOH (0.4 mL)、H₂O (0.4 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で希釈した。次いで、混合物をセライトのプラグを通して濾過した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。ES/MS : 166.2 [M+1]。

20

【0330】

2-(ブロモメチル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール (I-36) : DCM (3 mL) 中の【5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル】メタノール (88 mg、0.53 mmol)、トリフェニルホスフィン (150 mg、0.56 mmol) に、室温で四臭化炭素 (190 mg、0.56 mmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。完了時に、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) によって精製して、I-36 を得た。ES/MS : 229.2 [M+1]。

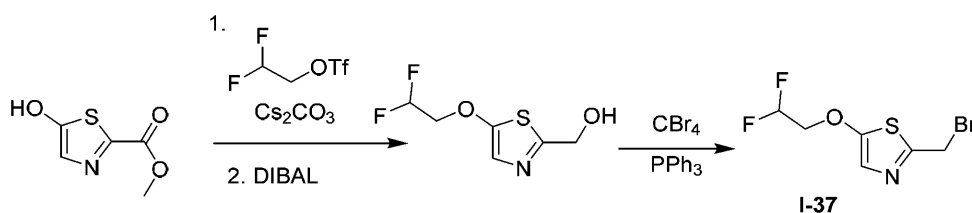
30

【0331】

中間体 I-37 の調製

【0332】

【化85】



40

【0333】

【5-(2,2-ジフルオロエトキシ)チアゾール-2-イル】メタノール: MeCN (5 mL) 中のメチル5-ヒドロキシチアゾール-2-カルボキシレート (200 mg、1.3 mmol)、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (300

50

mg、1.4 mmol) 及び炭酸セシウム (610 mg、1.9 mmol) の懸濁液を室温で16時間攪拌した。完了時に、混合物をセライトのプラグを通して濾過し、濃縮した。残渣をTHF (5 mL) に再溶解し、0 °Cに冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (DCM中1.0 M、2.8 mL、2.8 mmol) を加え、混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。完了時に、反応物を2 MのNaOH (0.4 mL)、H₂O (0.4 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で希釈した。次いで、混合物をセライトのプラグを通して濾過した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。

【0334】

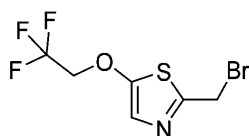
2-(ブロモメチル)-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)チアゾール (I-37) : DCM (5 mL) 中の [5-(2,2-ジフルオロエトキシ)チアゾール-2-イル]メタノール (91 mg、0.47 mmol)、トリフェニルホスフィン (125 mg、0.48 mmol) に、四臭化炭素 (160 mg、0.48 mmol) を室温で加えた。混合物を30分間室温で攪拌した。完了時に、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) によって精製して、I-37を得た。ES/MS: 258.2 [M+1]。

【0335】

中間体 I-38 の調製

【0336】

【化86】



I-38

【0337】

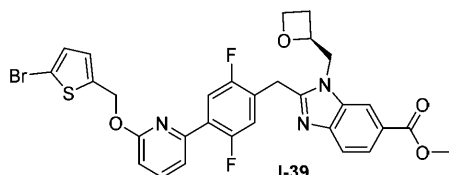
2-(ブロモメチル)-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チアゾール (I-38) : 中間体 I-37 について記載した方法で、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに用いて、2-(ブロモメチル)-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チアゾールを調製した。ES/MS: 277.2 [M+1]。

【0338】

中間体 I-39 の調製

【0339】

【化87】



I-39

【0340】

メチル (S)-2-(4-(6-((5-ブロモチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-39) : 中間体 I-19 について記載した方法で、5-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-フルオロピリジンを2-ブロモ-5-(ブロモメチル)チオフェンの代わりに用いて、メチル (S)-2-(4-(6-((5-ブロモチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル

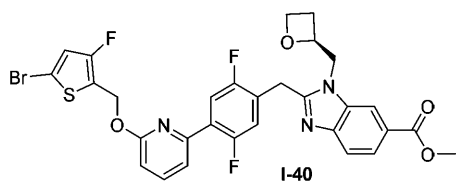
)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 642.0 (M+H⁺)。

【0341】

中間体 I-40 の調製

【0342】

【化88】



10

【0343】

メチル(5)-2-(4-(6-(5-ブロモ-3-フルオロチオフエン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-40): 中間体 I-19 について記載した方法で、5-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-フルオロピリジンを5-ブロモ-2-(ブロモメチル)-3-フルオロチオフエンの代わりに用いて、メチル(5)-2-(4-(6-(5-ブロモ-3-フルオロチオフエン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 660.0 (M+H⁺)。

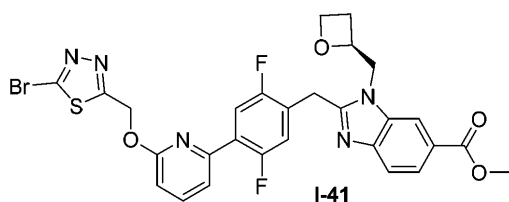
20

【0344】

中間体 I-41 の調製

【0345】

【化89】



30

【0346】

メチル2-[[4-[6-[(5-ブロモ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2, 5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-41): 中間体 I-19 について記載した方法で、5-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-フルオロピリジンを2-ブロモ-5-(ブロモメチル)-1, 3, 4-チアジアゾールの代わりに用いて、メチル2-[[4-[6-[(5-ブロモ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2, 5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 660.0 (M+H⁺)。

40

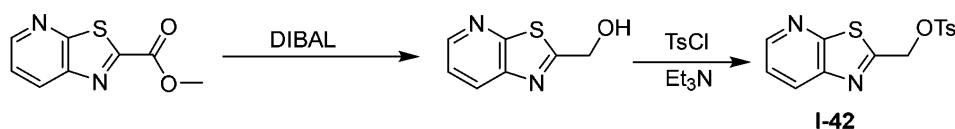
【0347】

中間体 I-42 の調製

【0348】

50

【化90】



【0349】

チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルメタノール：THF (5 mL) 中のメチルチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-カルボキシレート (100 mg、0.52 mmol) を0℃に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (DCM中1.0 M、1.5 mL、1.5 mmol) を加え、混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。完了時に、反応物を2 MのNaOH (0.4 mL)、H₂O (0.4 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で希釈した。次いで、混合物をセライトのプラグを通して濾過した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc / ヘキサン) で精製して、標題の生成物を得た。ES / MS : 167.2 [M+1]。

10

【0350】

チアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネート (I-42) : DCM (5 mL) 中のチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イルメタノール (40 mg、0.24 mmol)、トリエチルアミン (0.07 mL、0.5 mmol) の溶液に、トルエン-4-スルホニルクロリド (46 mg、0.24 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。完了時に、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc / ヘキサン) で精製して標題生成物を得た。ES / MS : 321.2 [M+1]。

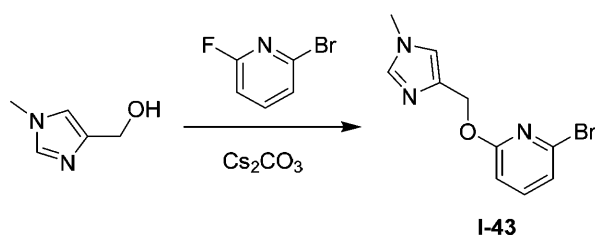
20

【0351】

中間体 I-43 の調製

【0352】

【化91】



30

【0353】

2-ブロモ-6-[(1-メチルイミダゾール-4-イル)メトキシ]ピリジン (I-43) : アセトニトリル 2.0 mL 中の2-ブロモ-6-フルオロピリジン (90.7 mg、0.52 mmol) 及び (1-メチルイミダゾール-4-イル)メタノール (75.1 mg、0.67 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (338 mg、1.04 mmol) を加えた。その後、溶液を50℃に30分間加熱した。溶液を室温まで冷却し、濾過し、濃縮した。粗物質を順相クロマトグラフィー (1~12% DCM / MeOH) により精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、標題生成物を得た。ES / MS m/z : 268.0, 270.2 (M+H⁺)。

40

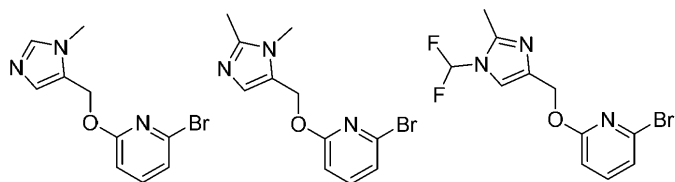
【0354】

以下の中間体を、中間体 I-43 について述べた方法で合成した。

【0355】

50

【化 9 2】



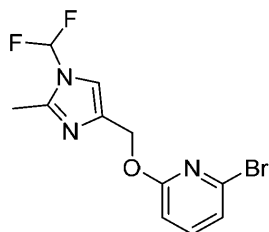
【 0 3 5 6 】

中間体 I-44 の調製

【 0 3 5 7 】

10

【化 9 3】



I-44

【 0 3 5 8 】

20

2-ブロモ-6-[[1-(ジフルオロメチル)-2-メチルイミダゾール-4-イル]メトキシ]ピリジン (I-44) : 中間体 I-43 について記載した方法で、[1-(ジフルオロメチル)-2-メチルイミダゾール-4-イル]メタノールを(1-メチルイミダゾール-4-イル)メタノールの代わりに用いて、この中間体を調製した。ES / MS m/z : 318.2 (M+H⁺)。

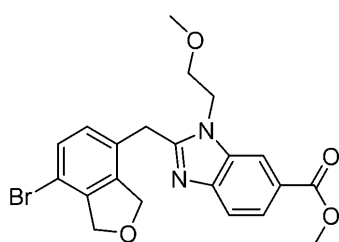
【 0 3 5 9 】

中間体 I-45 の調製

【 0 3 6 0 】

【化 9 4】

30



I-45

【 0 3 6 1 】

40

メチル 2-[(7-ブロモ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-45) : 中間体 I-13 について記載した方法で、2-(7-ブロモ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)酢酸を(2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、この中間体を調製した。ES / MS m/z : 447.1 (M+H⁺)。

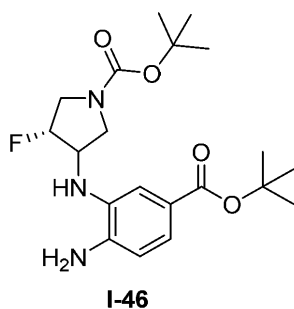
【 0 3 6 2 】

中間体 I-46 の調製

【 0 3 6 3 】

50

【化 9 5】



【0364】

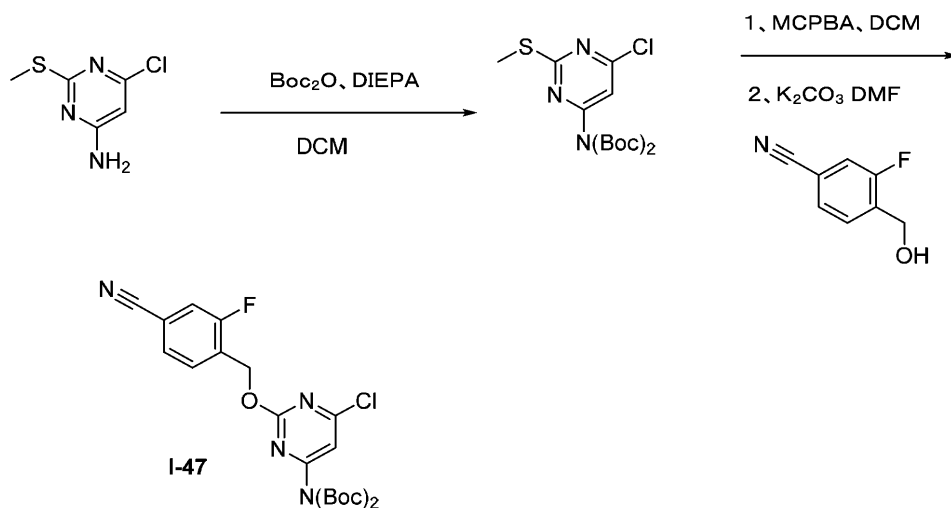
tert-ブチル (3R, 4R) - 3 - (2-アミノ-5-メトキシカルボニル-アニリノ) - 4-フルオロ-ピロリジン-1-カルボキシレート (I-46) : 中間体 I-6 について記載した方法で、tert-ブチル (3R, 4R) - 3-アミノ-4-フルオロ-ピロリジン-1-カルボキシレートを 2-メトキシエタンアミンの代わりに用いて、この中間体を調製した。ES/MS m/z : 418.4 (M+Na⁺)。

【0365】

中間体 I-47 の調製

【0366】

【化 9 6】



【0367】

tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル) カルバメート : 20 mL の DCM 中のメチルスルファニル-ピリミジン-4-アミン (1 g、5.7 mmol)、tert-ブトキシカルボニル tert-ブチルカーボネート (2.61 g、12 mmol)、エチルジイソプロピルアミン (3 mL、17.1 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (140 mg、1.14 mmol) の溶液を一晩攪拌した。混合物を H₂O 及びブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% EtOAc) で精製し、標題化合物を得た : ES/MS m/z : 375.2 (M+H⁺)。

【0368】

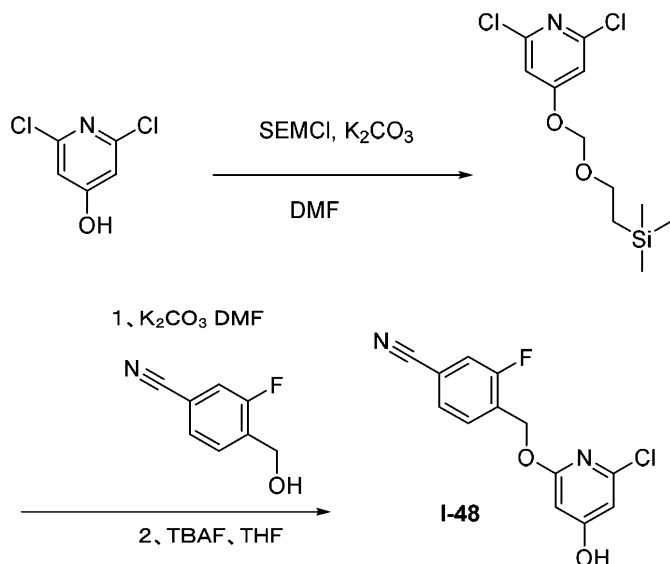
tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-[6-クロロ-2-[(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)メトキシ]ピリミジン-4-イル] カルバメート (I-47) : DCM 5 mL 中の tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル) カルバメート (0.5 g、1.33 mmol) 及び 3-クロロペルオキシ安息香酸 (0.6 g、2.7 mmol)

し、77%)の溶液を一晩攪拌した。混合物をH₂O及びブラインで洗浄した。溶媒を除去し、得られた残渣を真空中で乾燥させた。粗生成物を3mLのDMFに溶解した。この溶液に3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(220mg、1.46mmol)及び炭酸カリウム(366mg、2.65mmol)を加え、室温で2時間静置した。2時間後、得られた溶液をEtOAc(50mL)で希釈し、H₂Oで洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%EtOAc)で精製し、標題化合物を得た：ES/MS m/z：479.1(M+H+)。

中間体I-48の調製

【0369】

【化97】



【0370】

2-[(2,6-ジクロロ-4-ピリジル)オキシメトキシ]エチルトリメチルシラン：THF(10mL)中の2,6-ジクロロピリジン-4-オール(1g、6.1mmol)及び2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン(1.07g、6.4mmol)の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(6.4mL、6.4mmol)を加え、一晩攪拌した。溶液をH₂O及びブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%EtOAc)により精製して、標題化合物を得た：ES/MS m/z：294.1(M+H+)。

【0371】

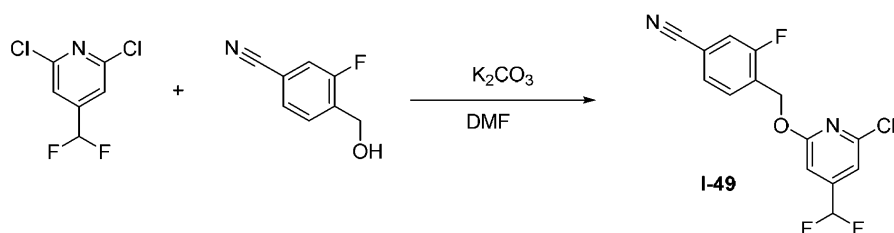
4-[(6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-ピリジル)オキシメチル]-3-フルオロベンゾニトリル(I-48)：2-[(2,6-ジクロロ-4-ピリジル)オキシメトキシ]エチルトリメチルシラン(1.0g、3.4mmol)をDMF 5mLに溶解した溶液に、3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(0.77g、5.1mmol)及び炭酸カリウム(0.94g、6.8mmol)を加えた。溶液を120℃に6時間加熱した。完了時に、溶液をEtOAc(50mL)で希釈し、H₂Oで洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物を2mLのTHFに溶解した。得られた溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(4.0mL、4mmol)を加えた。混合物を3時間攪拌した。溶媒を除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80%EtOAc)で精製して標題化合物を得た：ES/MS m/z：279.2(M+H+)。

【0372】

中間体I-49の調製

【0373】

【化98】



【0374】

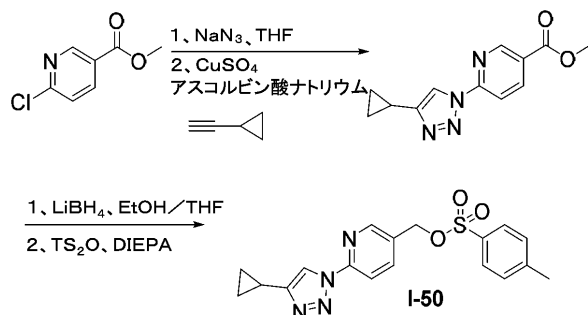
4-[[6-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシメチル]-3-フルオロベンズナイトリル (I-49) : 2,6-ジクロロ-4-(ジフルオロメチル)ピリジン (927mg、4.68mmol) を DMF 10mL に溶解した溶液に、3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンズナイトリル (708mg、4.68mmol) 及び炭酸カリウム (971mg、7mmol) を加えた。それを一晩 60℃ に加熱し、EtOAc (50mL) で希釈し、水で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。溶媒を除去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~60% EtOAc) で精製して標題化合物を得た：ES/MS m/z : 313.1 (M+H+)。

【0375】

中間体 I-50 の調製

【0376】

【化99】



【0377】

メチル 6-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキシレート : THF 中のメチル 6-クロロピリジン-3-カルボキシレート (300mg、1.75mmol) 及びアジ化ナトリウム (227mg、3.5mmol) の懸濁液を 60℃ に 5 時間加熱した。完了時に、混合物を EtOAc で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (20mL) 及びブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣に、tert-ブタノール (5mL) 中のエチニルシクロプロパン (145mg、2.2mmol) を加えた。得られた混合物に、アスコルビン酸ナトリウム (0.19mmol、38mg) の水 (2.5mL) 溶液及び硫酸銅五水和物 (0.19mmol、48mg) の H₂O (2.5mL) 溶液を順次加えた。反応混合物を室温条件で 18 時間攪拌した。完了時に、混合物を 5mL の 1M NH₄OH 水溶液で希釈し、EtOAc (2×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% EtOAc) によって精製して、標題化合物を得た：ES/MS m/z : 245.2 (M+H+)。

【0378】

[6-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)-3-ピリジル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (I-50) : 2mL の THF 中のメチル 6-(4-シクロプ

10

20

30

40

50

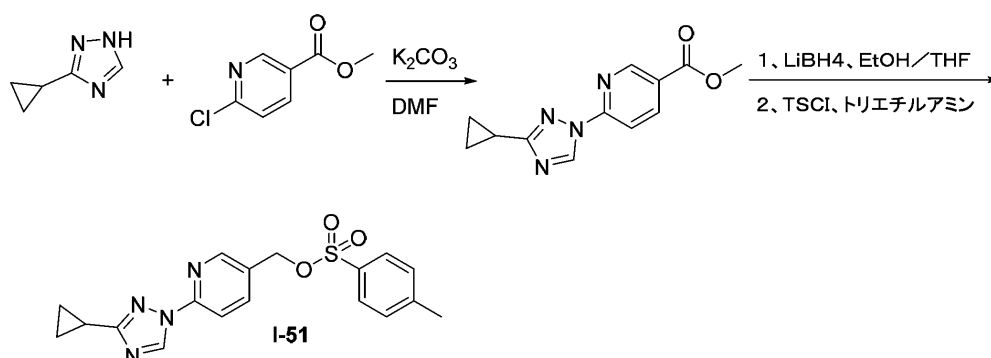
ロピルトリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキシレート(300mg、1.23mmol)の溶液に、0.92mLのTHF中の2Nの水素化ホウ素リチウムを加えた。得られた溶液を8時間攪拌し、50mLのEtOAcで希釈し、H₂O及びブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を5mLのDCMに溶解した。次に、p-トリルスルホンル4-メチルベンゼンスルホネート(365mg、1.12mmol)及びエチルジイソプロピルアミン(0.37mL、2.13mmol)を溶液に加えた。混合物を一晩攪拌した。完了時に、得られた溶液を20mLのDCMで希釈し、H₂O及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%EtOAc)で精製し、標題化合物を得た：ES/MS m/z：371.2(M+H+)。

【0379】

中間体I-51の調製

【0380】

【化100】



【0381】

メチル6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキシレート：THF中のメチル6-クロロピリジン-3-カルボキシレート(300mg、1.75mmol)、3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール(191mg、1.75mmol)及び炭酸カリウム(483mg、3.5mmol)の懸濁液を8時間還流加熱した。その後、溶液をEtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(20mL)及びブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%EtOAc)で精製し、標題化合物を得た：ES/MS m/z：245.2(M+H+)。

【0382】

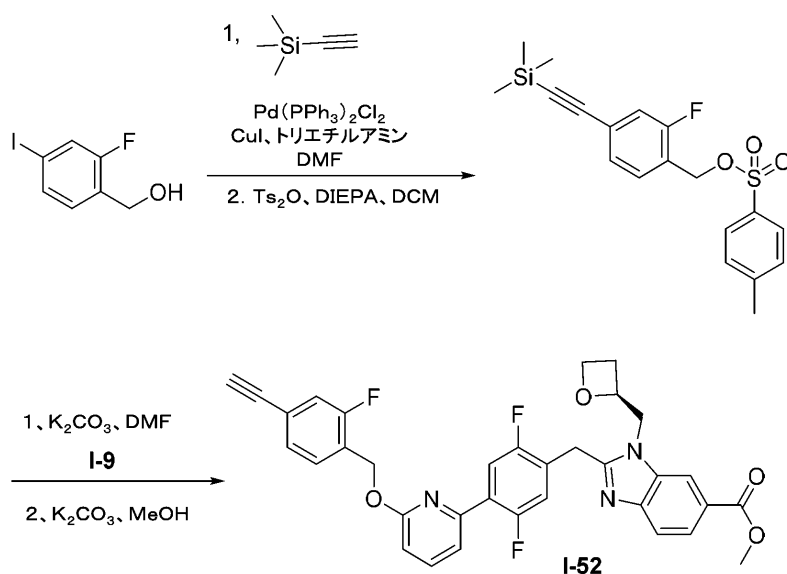
[6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ピリジル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(I-51)：2mLのTHF中のメチル6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-カルボキシレート(300mg、1.23mmol)の溶液に、THF中の2Nの水素化ホウ素リチウム0.92mLを加えた。溶液を一晩攪拌し、50mLのEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を5mLのDCMに溶解し、4-メチルベンゼンスルホンクロリド(241mg、1.26mmol)及びトリエチルアミン(0.34mL、2.4mmol)を溶液に加えた。混合物を一晩攪拌し、20mLのDCMで希釈し、次いで、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%EtOAc)で精製し、I-51を得た：ES/MS m/z：371.1(M+H+)。

【0383】

中間体 I-52 の調製

【0384】

【化101】



10

【0385】

【2-フルオロ-4-(2-トリメチルシリルエチニル)フェニル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート：(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)メタノール(2g、7.94mmol)、エチニル(トリメチル)シラン(1.17g、11.9mmol)、ヨウ化銅(75.6mg、0.4mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(280mg、0.4mmol)及びトリエチルアミン(3.3mL、23.8mmol)をTHF(15mL)に懸濁した。混合物を窒素で脱気し、周囲温度で16時間攪拌した。この後、混合物をセライトを通して濾過し、20mLのDCMで3回洗浄した。溶媒を除去し、得られた粗生成物を真空乾燥した。次に、粗生成物を20mLのDCMに溶解し、続いてp-トリルスルホン4-メチルベンゼンスルホネート(2.58g、7.92mmol)及びエチルジイソプロピルアミン(2.76mL、15.8mmol)を溶液に加えた。混合物を5時間攪拌し、LC/MSで確認した。その後、混合物を20mLのDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%EtOAc)で精製し、標題化合物を得た：ES/MS m/z：377.1(M+H+)。

20

30

【0386】

メチル2-[[4-[6-[(4-エチニル-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-52)：炭酸カリウム(742mg、5.37mmol)を、メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(500mg、1.07mmol)及び[2-フルオロ-4-(2-トリメチルシリルエチニル)フェニル]メチル4-メチルベンゼンスルホネート(420mg、1.12mmol)をDMF(5mL)中の溶液に加え、3時間攪拌した。その後、50mLの水を溶液に加え、水相をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をMeOH(20mL)に溶解し、炭酸カリウム(51.6mg、0.37mmol)を溶液に加えた。2時間後、溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~80%EtOAc)で精製し、I-52を得た。ES/MS m/z：598.2(M+H

40

50

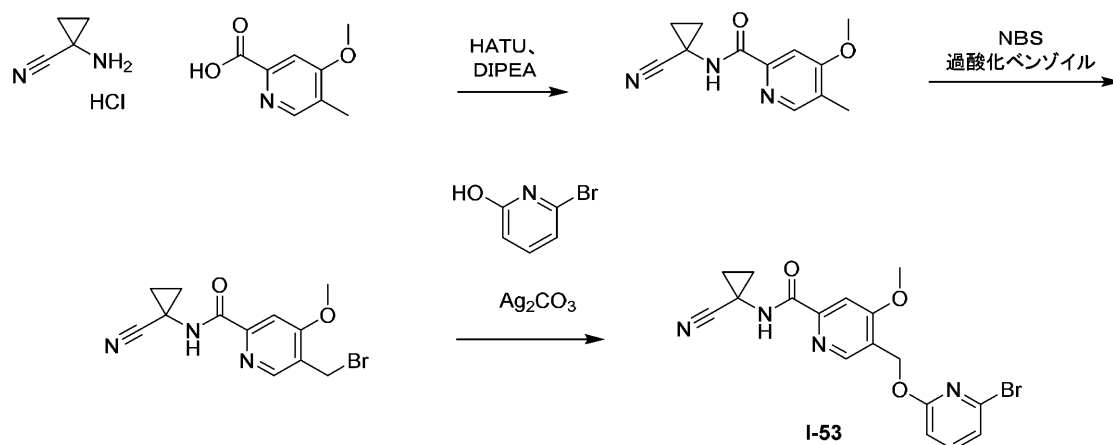
+)。

【0387】

中間体 I-53 の調製

【0388】

【化102】



10

【0389】

N-(1-シアノシクロプロピル)-4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド：N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.14 mL、12.3 mmol) を、4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-カルボン酸；塩酸塩 (500 mg、2.46 mmol)、1-アミノシクロプロパンカルボニトリル；塩酸塩 (349 mg、2.95 mmol)、及び O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1373 mg、3.61 mmol) の DMF (10 mL) 中の溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物を EtOAc で希釈し、5% LiCl、飽和 NaHCO₃、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。

20

【0390】

5-(プロモメチル)-N-(1-シアノシクロプロピル)-4-メトキシピリジン-2-カルボキサミド：CCl₄ (10 mL) 中の N-(1-シアノシクロプロピル)-4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-カルボキサミド (400 mg、1.73 mmol) の懸濁液に、N-ブロモスクシンイミド (403 mg、2.26 mmol) を加え、続いて過酸化ベンゾイル (45.1 mg、0.186 mmol) を加えた。得られた溶液を 90℃ にて 1 時間加熱した。完了時に、混合物を室温まで冷却し、5 mL のヘキサンで希釈し、懸濁液を濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製して標題化合物を得た。ES/MS：310、312 (M+H⁺)。

30

【0391】

5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-N-(1-シアノシクロプロピル)-4-メトキシピリジン-2-カルボキサミド (中間体 I-53)：CH₃CN (5 mL) 中の 5-(プロモメチル)-N-(1-シアノシクロプロピル)-4-メトキシピリジン-2-カルボキサミド (112 mg、0.36 mmol)、6-ブロモピリジン-2-オール (50 mg、0.29 mmol) 及び炭酸銀 (169 mg、0.61 mmol) の懸濁液を 50℃ にて一晩加熱した。完了時に、混合物を EtOAc で希釈し、セライトフリット上でブラインを濾過した。反応混合物を分配し、有機相をブラインでもう 1 回洗浄した。生成した粗生成物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製して I-53 を得た。ES/MS：403、405 (M+H⁺)。

40

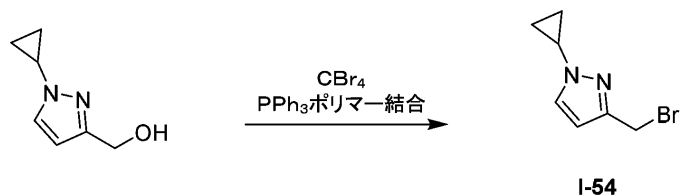
50

【0392】

中間体 I-54 の調製

【0393】

【化103】



10

【0394】

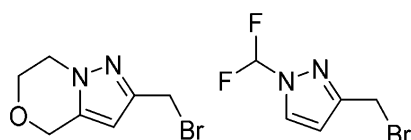
3-(ブロモメチル)-1-シクロプロピルピラゾール (I-54) : 四臭化炭素 (0.541 g、0.00163 mol) を、DCM (10 mL) 中の (1-シクロプロピルピラゾール-3-イル) メタノール (0.188 g、1.36 mmol) 及び (4-ジフェニルホスファニルフェニルポリマー結合) (78.7%、0.542 g、0.00163 mol) の溶液に 0℃ にて加えた。混合物を徐々に室温まで温め、一晚攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を DCM で希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) で精製して I-54 を得た。ES/MS: 201.2、203.2 (M+H⁺)。

【0395】

以下の中間体を、中間体 I-54 について記載した方法で調製した

【0396】

【化104】



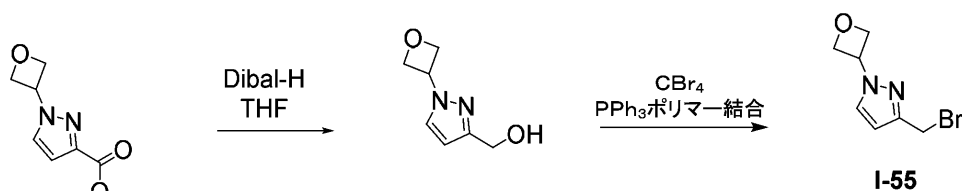
20

【0397】

中間体 I-55 の調製

【0398】

【化105】



30

【0399】

[1-(オキシタン-3-イル)ピラゾール-3-イル] メタノール : 水素化ジイソブチルアルミニウム (DCM 中 1000 mmol/L、2.40 mL、2.40 mmol) を、THF (5 mL) 中のメチル 1-(オキシタン-3-イル)ピラゾール-3-カルボキシレート (175 mg、0.961 mmol) の溶液に 0℃ にて加え、1 時間攪拌した。この後、混合物を 5 mL の Et₂O で希釈し、0℃ に冷却した。完了時に、0.100 mL の水、0.100 mL の 15% NaOH、0.240 mL の水を加えた。溶液を室温まで温め、15 分間攪拌した。この後、MgSO₄ を加え、溶液を更に 15 分間攪拌し、濾過して標題生成物を得、これを更に精製することなく次の工程に用いた。ES/MS: 155.2 (M+H⁺)。

40

【0400】

3-(ブロモメチル)-1-(オキシタン-3-イル)ピラゾール (I-55) : 四臭

50

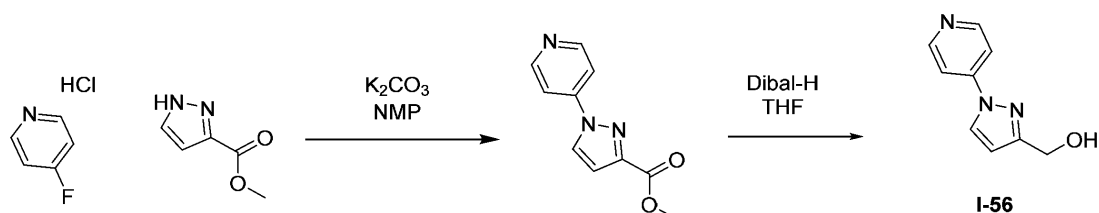
化炭素（0.281 g、0.000848 mol）を、DCM（10 mL）中の[1-（オキセタン-3-イル）ピラゾール-3-イル]メタノール（0.109 g、0.707 mmol）及び（4-ジフェニルホスファニルフェニルポリマー結合）（78.7%、0.282 g、0.000848 mol）の溶液に、0℃にて加えた。混合物を徐々に室温まで温め、一晚攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液をDCMで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：Et₂O／ヘキサン）で精製してI-55を得た。ES/MS：217.2、219.2（M+H⁺）。

【0401】

中間体I-56の調製

【0402】

【化106】



【0403】

メチル1-（4-ピリジル）ピラゾール-3-カルボキシレート：40 mL 反応バイアル中で、メチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（472 mg、3.74 mmol）、4-フルオロピリジン；塩酸塩（500 mg、3.74 mmol）、及び炭酸カリウム（1358 mg、9.83 mmol）のNMP（10 mL）中の混合物をを120℃にて48時間加熱した。この後、混合物をEtOAcで希釈し、5% LiCl（2×）及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して標題化合物を得た。ES/MS：204.2（M+H⁺）。

【0404】

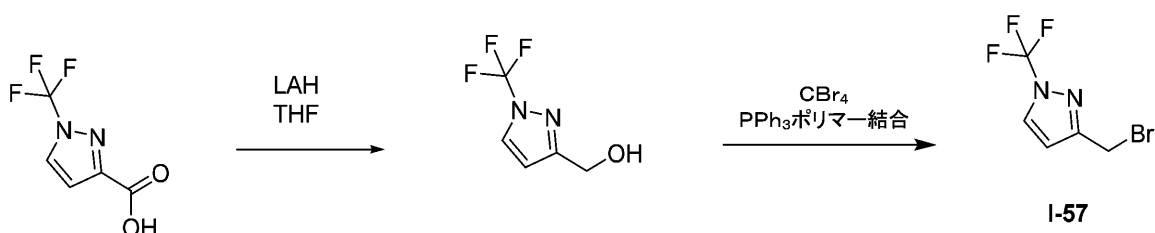
[1-（4-ピリジル）ピラゾール-3-イル]メタノール（I-56）：THF（5 mL）中のメチル1-（4-ピリジル）ピラゾール-3-カルボキシレート（106 mg、0.520 mmol）の溶液に、0℃にて、水素化ジイソブチルアルミニウム（DCM中1.0 M、1.30 mL、1.30 mmol）を加えた。溶液を1時間攪拌した。この時間の後、混合物を5 mLのEt₂Oで希釈し、0℃に冷却した。冷却完了時に、0.05 mLの水、0.05 mLの15% NaOH、0.130 mLの水を溶液に加えた。その後、溶液を室温まで温め、15分間攪拌した後、MgSO₄を加えた。溶液を更に15分間攪拌し、次いで濾過した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製し、I-56を得た。ES/MS：176.2（M+H⁺）。

【0405】

中間体I-57の調製

【0406】

【化107】



【0407】

【1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メタノール：THF (10 mL) 中の1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-カルボン酸 (321 mg、1.78 mmol) の溶液に、0℃にて、水素化アルミニウムリチウム (THF中2.0 M) (2.00 mmol/L、980 mL、1.96 mmol) を加えた。溶液を徐々に室温まで温め、1時間攪拌した。この後、溶液をEt₂Oで希釈し、0℃まで冷却した。冷却完了時に、0.075 mLの水、0.075 mLの15% NaOH水溶液、及び0.225 mLの水を溶液に加え、室温まで温め、更に15分間攪拌した。更に15分間攪拌した後、MgSO₄を加え、溶液を更に15分間攪拌し、濾過して標題生成物を得、これを更に精製することなく次の工程に用いた。ES/MS：167.2 (M+H⁺)。

【0408】

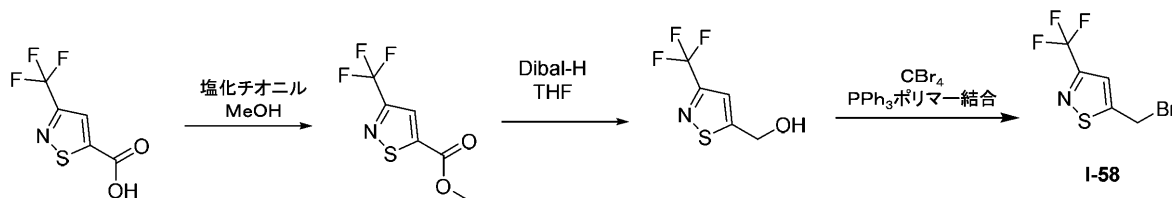
3-(ブロモメチル)-1-(トリフルオロメチル)ピラゾール (I-57)：四臭化炭素 (0.465 g、0.00140 mol) を、DCM (10 mL) 中の【1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メタノール (0.194 g、1.17 mmol) 及び(4-ジフェニルホスファニルフェニルポリマー結合) (78.7%、0.465 g、0.00140 mol) の溶液に0℃にて加えた。混合物を徐々に室温まで温め、一晚攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液をDCMで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：Et₂O/ヘキサン) で精製してI-57を得た。ES/MS：230.2 (M+H⁺)。

【0409】

中間体I-58の調製

【0410】

【化108】



【0411】

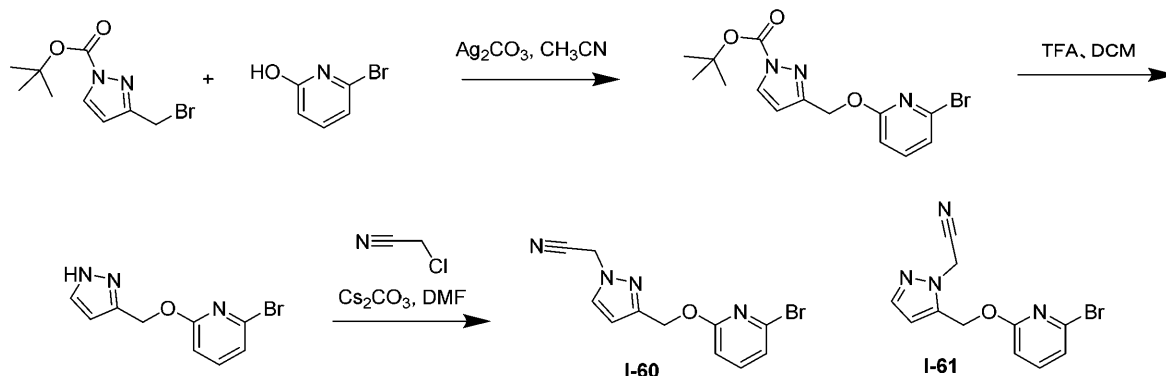
メチル3-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボキシレート：0℃のMeOH (3 mL) 中の3-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボン酸 (303 mg、1.54 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.125 mL、1.69 mmol) を加えた。得られた溶液を徐々に室温まで温め、一晚攪拌した。この後、更に塩化チオニル (0.125 mL、1.69 mmol) を加え、9時間攪拌した。完了時に、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製して標題化合物を得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.01 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0412】

【3-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-イル]メタノール：0℃にてTHF (5 mL) 中のメチル3-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボキシレート (136 mg、0.644 mmol) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (DCM中1.0 M、1.61 mL、1.61 mmol) を加えた。得られた溶液を3時間攪拌した。この時間の完了時に、混合物を5 mLのEt₂Oで希釈し、0℃に冷却した。混合物を冷却した後、0.064 mLの水、0.064 mLの15% NaOH、及び0.161 mLの水を加え、溶液を室温まで温め、15分間攪拌した。この後、MgSO₄を加え、溶液を更に15分間攪拌した後、濾過した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製し、標題化合物を得た。ES/MS：184.2 (M+H⁺)。

【0413】

【化 1 1 0】



10

【0 4 2 0】

tert-ブチル 3-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-カルボキシレート: CH_3CN (15 mL) 中の tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾール-1-カルボキシレート (946 mg、3.6 mmol)、6-ブロモピリジン-2-オール (500 mg、2.9 mmol) 及び炭酸銀 (1694 mg、6.1 mmol) の懸濁液を 50°C にて 15 時間加熱した。この後、更に 335 mg の 6-ブロモピリジン-2-オール 及び 5 mL の CH_3CN を加え、溶液を 50°C にて 5 時間加熱した。完了時に、500 mg の 6-ブロモピリジン-2-オール を加え、加熱を 2 時間再開した。この後、混合物を EtOAc 及びブラインで希釈した。混合物をセライトのプラグ上で濾過した。反応混合物を分配し、有機相をブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) で精製して標題化合物を得た。ES/MS: 298、300 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0 4 2 1】

2-ブロモ-6-(1H-ピラゾール-3-イルメトキシ)ピリジン: DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 3-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-カルボキシレート (456 mg、1.3 mmol) 及び TFA (0.49 mL、6.4 mmol) の溶液を一晩室温で攪拌した。この後、溶液を DCM で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、更に精製することなく次の工程に移した。ES/MS: 254、256 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

30

【0 4 2 2】

2-[3-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-イル]アセトニトリル (I-60) 及び 2-[5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-イル]アセトニトリル (I-61): DMF (3 mL) 中の 2-ブロモ-6-(1H-ピラゾール-3-イルメトキシ)ピリジン (0.115 g、0.453 mmol) 及び炭酸セシウム (0.177 g、0.543 mmol) の懸濁液に、2-クロロアセトニトリル (0.0314 mL、0.498 mmol) を加えた。溶液を一晩室温で攪拌した。この後、溶液を 40°C に 2 時間温め、次に EtOAc で希釈し、5% LiCl (2×) 及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) で精製して、I-60 及び I-61 を得た。

40

【0 4 2 3】

2-[3-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-イル]アセトニトリル (I-60): ES/MS: 293.2、295.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=8.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=7.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=8.2, 0.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.10 (s, 2H)。

【0 4 2 4】

50

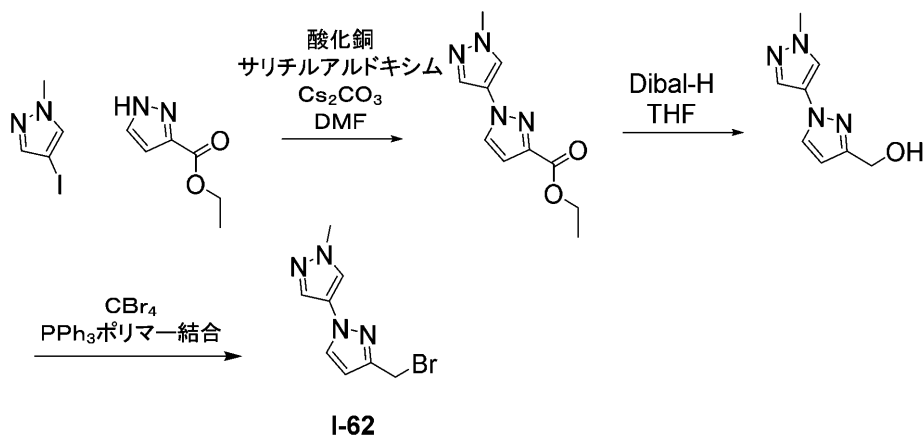
2-[5-[(6-ブromo-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-イル]アセトニトリル (I-61): ES/MS: 293.2, 295.0 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.35 (s, 2H)。

【0425】

中間体 I-62 の調製

【0426】

【化111】



【0427】

エチル 1-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾール-3-カルボキシレート: 40 mL の反応バイアル中で、DMF (20 mL) 中のエチル 1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (1000 mg, 7.14 mmol)、4-ヨード-1-メチルピラゾール (1484 mg, 7.14 mmol)、炭酸セシウム (5812 mg, 17.8 mmol)、酸化銅 (I) (60.0 mg, 0.419 mmol) 及びサリチルアルドキシム (120 mg, 0.875 mmol) の混合物を 110°C にて 48 時間加熱した。この後、混合物を EtOAc で希釈し、5% LiCl、飽和炭酸水素ナトリウム、及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。ES/MS: 221.2 ($M+H^+$)。

【0428】

[1-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾール-3-イル]メタノール: THF (6 mL) 中のエチル 1-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾール-3-カルボキシレート (287 mg, 1.30 mmol) の溶液に、0°C にて、水素化ジイソブチルアルミニウム (DCM 中 1.0 M, 3.26 mL, 3.26 mmol) を加えた。溶液を徐々に室温まで温めながら 1 時間攪拌した。この後、溶液を Et₂O で希釈し、0°C まで冷却した。冷却完了時に、0.130 mL の水、0.130 mL の 15% NaOH 水溶液、及び 0.326 mL の水を溶液に加え、得られた溶液を室温まで温めた。温めた後、溶液を 15 分間攪拌した後、MgSO₄ を加え、更に 15 分間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して標題化合物を得た。ES/MS: 179.2 ($M+H^+$)。

【0429】

3-(ブロモメチル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾール (I-62): DCM (10 mL) 中の [1-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピラゾール-3-イル]メタノール (136 mg, 0.762 mmol) 及び (4-ジフェニルホスファニルフェニルポリマー結合) (78.7%, 303 mg, 0.914 mmol) の溶液に、0°C にて、四臭化炭素 (303 mg, 0.914 mmol) を加えた。混合物を徐々

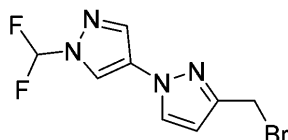
に室温まで温め、一晚攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾液をDCMで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：Et₂O／ヘキサン）で精製してI-62を得た。ES/MS：241.2、243.2（M+H⁺）。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.71（s，1H），7.69（d，J=0.8 Hz，1H），7.61（d，J=2.4 Hz，1H），6.47（d，J=2.4 Hz，1H），4.56（s，2H），3.96（s，3H）。

【0430】

以下の中間体を、中間体I-62について記載したのと同様の方法で調製した

【0431】

【化112】

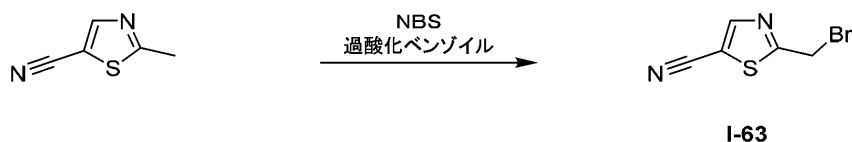


【0432】

中間体I-63の調製

【0433】

【化113】



【0434】

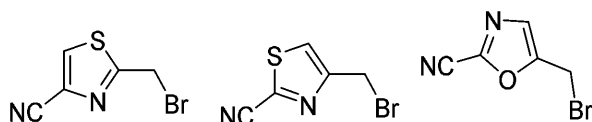
2-(ブロモメチル)チアゾール-5-カルボニトリル（I-63）：CCl₄（8 mL）中の2-メチルチアゾール-5-カルボニトリル（200 mg、1.61 mmol）の溶液に、N-ブロモスクシンイミド（375 mg、2.11 mmol）を加え、続いて過酸化ベンゾイル（42.0 mg、0.173 mmol）を加えた。溶液を90℃にて9時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、5 mLのヘキサンを加えた。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製してI-63を得た。ES/MS：203.0、205.2（M+H⁺）。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 8.23（s，1H），4.74（s，2H）。

【0435】

以下の中間体を、中間体I-63について記載した方法で調製した

【0436】

【化114】



【0437】

中間体I-64の調製

【0438】

10

20

30

40

50

を氷浴で冷却し、3 M の NaOH で中和した。溶液を EtOAc (3 ×) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮して、(5, 5-ジフルオロ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾール-2-イル) メタノール (I-65-1) を得た。

【0445】

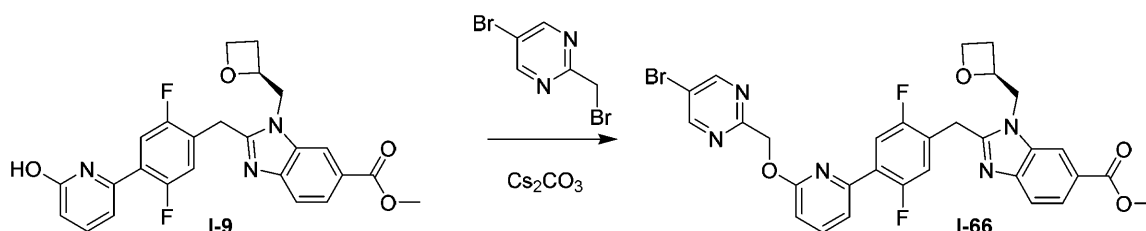
2-(ブロモメチル)-5, 5-ジフルオロ-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾール (I-65) : 中間体 I-64 について記載した方法で、中間体 I-65-1 を用いて、標題化合物を調製した。ES/MS m/z 237 (M+H⁺)。

【0446】

中間体 I-66 の調製

【0447】

【化118】



【0448】

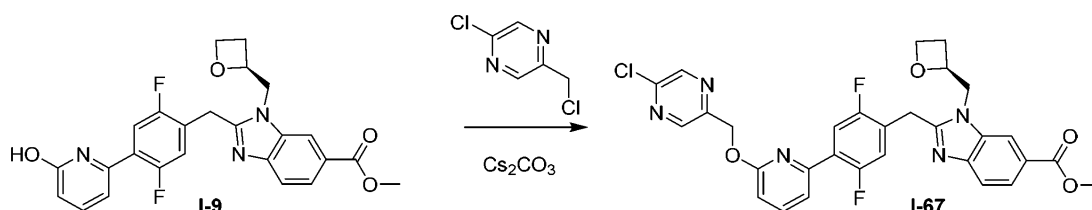
メチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモピリミジン-2-イル) メトキシ]-2-ピリジル]-2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-66) : メチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモピリミジン-2-イル) メトキシ]-2-ピリジル]-2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを、中間体 I-21 について記載した方法で調製して、I-66 を得た。ES/MS : 637.4 (M+H⁺)。

【0449】

中間体 I-67 の調製

【0450】

【化119】



【0451】

メチル 2-[[4-[6-[(5-クロロピラジン-2-イル) メトキシ]-2-ピリジル]-2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-67) : メチル 2-[[4-[6-[(5-クロロピラジン-2-イル) メトキシ]-2-ピリジル]-2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを、中間体 I-21 について記載した方法で調製して、I-67 を得た。ES/MS : 593 (M+H⁺)。

【0452】

中間体 I-68 の調製

【0453】

10

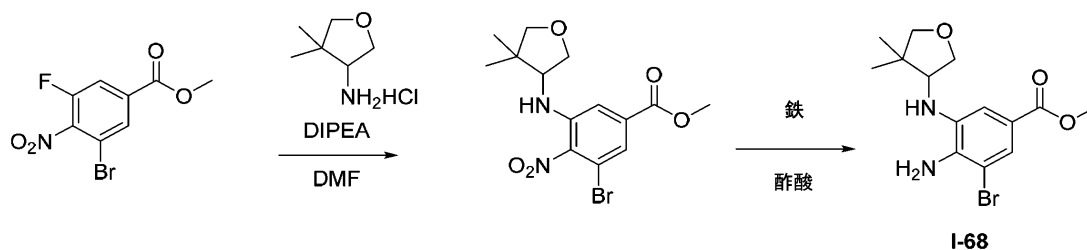
20

30

40

50

【化 1 2 0】



【0 4 5 4】

メチル 3-ブromo-5-[(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ-4-ニトロベンゾエート：メチル 3-ブromo-5-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (0.5 g、1.8 mmol) を、DMF (10 mL) を含有する 100 mL 丸底フラスコで溶解し、次に 4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩 (0.46 g、3 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.63 mL、3.6 mmol) を溶液に加えた。混合物を 50℃で一晩攪拌した。その後、混合物を濃縮して THF の大部分を除去し、粗物質を EtOAc (40 mL) に溶解した。有機物を 50% NH₄Cl (2×10 mL) 及びブライン (1×50 mL) で洗浄した。その後、有機物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を更に精製することなく次に進めた：ES/MS：374.2 (M+H+)。

【0 4 5 5】

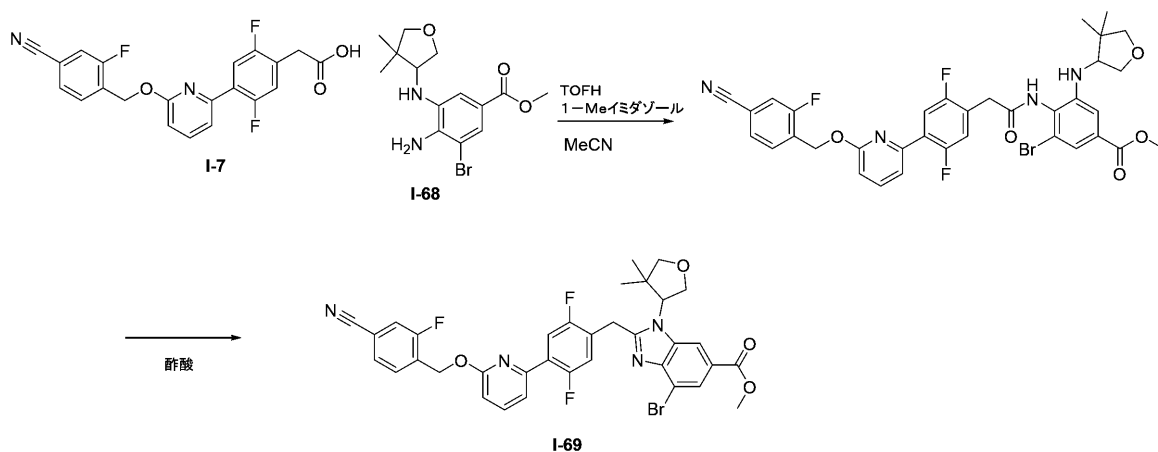
メチル 4-アミノ-3-ブromo-5-[(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] ベンゾエート (I-68)：100 mL 丸底フラスコに、メチル 3-ブromo-5-[(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ-4-ニトロベンゾエート (0.58 g、1.6 mmol)、鉄 (0.43 g、7.8 mmol) 及び酢酸 (10 mL) を加えた。混合物を攪拌し、100℃にて 1 時間加熱した後、混合物をセライトで濾過して触媒を除去した。濾液を減圧下で濃縮して I-68 を得、これを更に精製せずに使用した：ES/MS：344.2 (M+H+)。

【0 4 5 6】

中間体 I-69 の調製

【0 4 5 7】

【化 1 2 1】



【0 4 5 8】

メチル 3-ブromo-4-[[2-[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル) メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル] アセチル] アミノ]-5-[(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] ベンゾエート：MeCN (5 mL) 中の I-68 (200 mg、0.58 mmol) 及び I-7 (180 m

g、0.45 mmol)の0℃に冷却した溶液に、1-メチルイミダゾール(239 mg、0.23 mL、2.9 mmol)を添加し、続いてN, N, N', N'-テトラメチルクロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(204 mg、0.73 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。30分の完了時に、粗混合物を真空中で濃縮し、水とEtOAcで分配した。有機層を単離し、追加の分量の水及び次いでブラインで洗浄した。単離した有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濾過で単離し、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン)で精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 724.4 [M+H]⁺。

[0459]

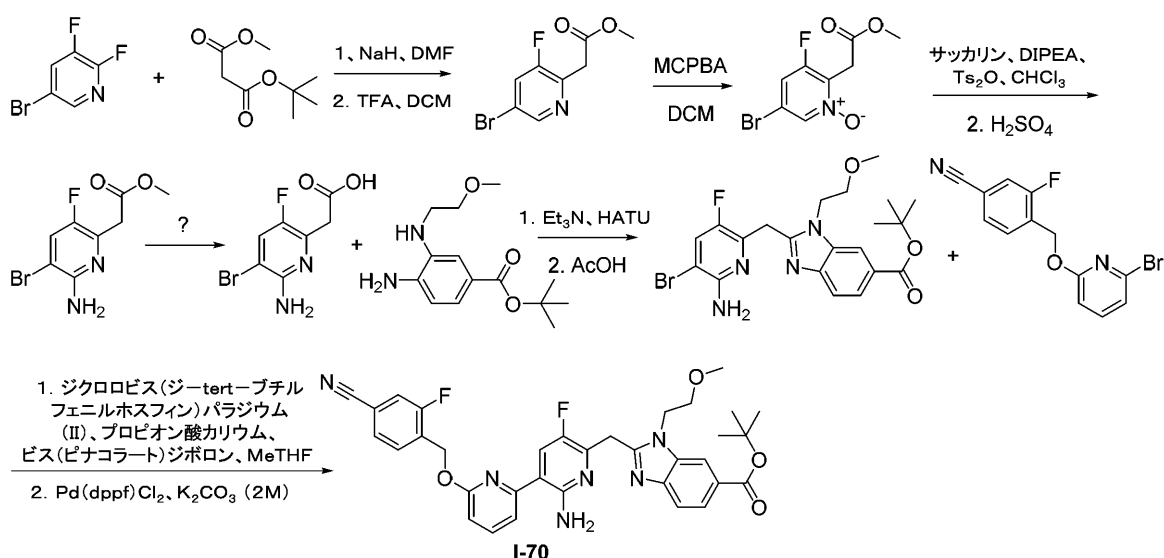
メチル7-ブromo-2-[[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-69): メチル3-ブromo-4-[[2-[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]アセチル]アミノ]-5-[(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]ベンゾエート(100 mg、0.14 mmol)の酢酸(2 mL)中溶液を80℃に5日間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。有機層を単離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空濾過で単離し、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン)で精製してI-69を得た。ES/MS: 706.5 [M+H]⁺。

[0460]

中間体I-70の調製

[0461]

[化122]



[0462]

メチル2-(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)アセテート: DMF(20 mL)中のNaH(鉱油中60%、1.3 g、34 mmol)の懸濁液に、マロン酸tert-ブチルメチルを5℃にて滴下し、懸濁液を5分間攪拌した。次に、5-ブromo-2,3-ジフルオロピリジンを滴下し、得られた懸濁液を60℃に温め、その温度で一晩攪拌した。この後、NH₄Clを加え、混合物をエーテルで抽出した。有機相をブラインですすぎ、濃縮した。残渣をDCM(10 mL)に再溶解した。次にTFA(10 mL)を加え、得られた溶液を40℃に温め、5時間攪拌した。完了時に、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製して標題生成物を得た: ES/MS: 248.2 (M+H⁺)。

【0463】

5-ブロモ-3-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピリジン1-オキシド：MCPBA (3.51 g、16 mmol) を、DCM (30 mL) 中のメチル2-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)アセテート (2.68 g、11 mmol) の溶液に0℃にて加え、得られた溶液を室温まで放置して温め、一晚攪拌した。次に、混合物をヘキサン (20 mL) で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製し、標題生成物を得た：ES/MS：265.2 (M+H⁺)。

【0464】

メチル2-(6-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)アセテート：クロロホルム (5 mL) 中の5-ブロモ-3-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピリジン-1-オキシド (1.24 g、4.7 mmol)、サッカリン (6.3 g、34 mmol) 及びDIPEA (6.5 mL、38 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸無水物 (1.5 g) を1.5時間かけて加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。この後、追加量のp-トルエンスルホン酸無水物 (1.3 g) を加え、1時間攪拌した。1時間後、更に追加量のp-トルエンスルホン酸無水物 (2.0 g) を加え、週末にかけて攪拌した。反応物をNa₂CO₃でクエンチし、濾過した。相を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機物を10%クエン酸で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製した。得られた生成物を2MのH₂SO₄ (4 mL) に懸濁し、90℃にて18時間攪拌した後、還流するまで温め、24時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液をCHCl₃で洗浄した。水相をNaOHでpH約7まで塩基性化し、濾過した。濾液をpH約5まで酸性化し、CHCl₃ (3×) で抽出した。有機物を乾燥し、濃縮して標題生成物を得た：ES/MS：249.0 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.59 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.80 (d, J=2.2 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -137.76 (d, J=7.5 Hz)。

【0465】

2-(6-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)酢酸：中間体I-7 (工程2) について記載した方法で、メチル2-(6-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)アセテートをメチル2-(4-(6-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)アセテートの代わりに用いて、標題中間体を調製した。

【0466】

tert-ブチル2-((6-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート：中間体I-2について記載した方法で、2-(6-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)酢酸を2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、かつ、tert-ブチル4-アミノ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾエートをメチル4-アミノ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエートの代わりに用いて、標題化合物を調製した。ES/MS：481.1 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.57-4.39 (m, 4H), 3.70 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)。

【0467】

tert-ブチル2-((2'-アミノ-6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-5'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)メチル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-70

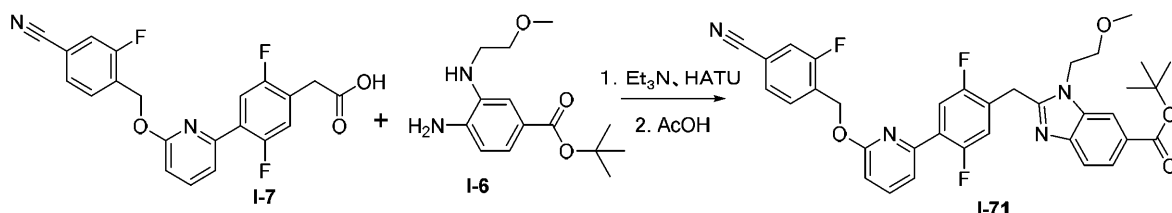
）：中間体 I-7 について記載した方法で、工程 1 において、ジクロロビス（*tert*-ブチルフェニルホスフィン）パラジウム（II）を Pd(dppf)Cl₂ の代わりに用いて、*tert*-ブチル 2-（（6-アミノ-5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-1-（2-メトキシエチル）-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-6）を用いて、I-70 を調製した。ES/MS：627.5（M+H⁺）。

【0468】

中間体 I-71 の調製

【0469】

【化123】



【0470】

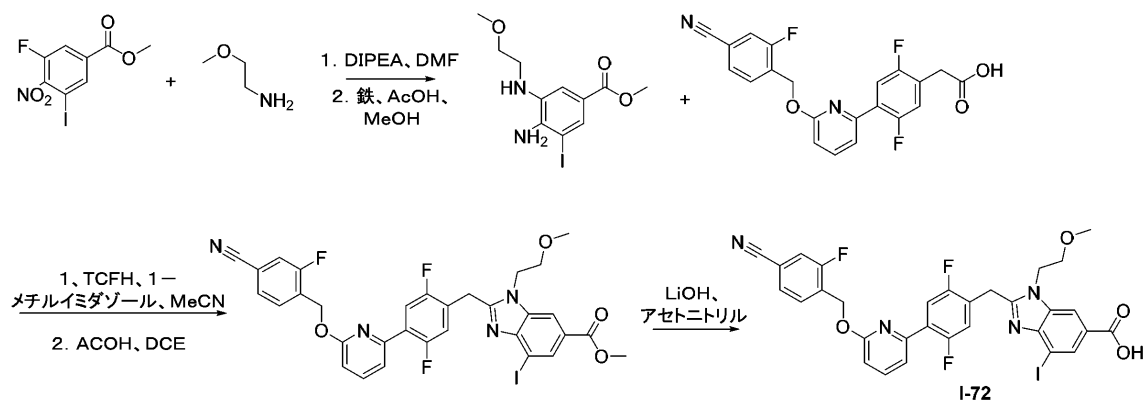
tert-ブチル 2-（4-（6-（（4-シアノ-2-フルオロベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）-2，5-ジフルオロベンジル）-1-（2-メトキシエチル）-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-71）：中間体 I-2 について記載した方法で、中間体 I-6 及び中間体 I-7 を用いて、標題化合物を調製した。ES/MS：629.5（M+H⁺）。

【0471】

中間体 I-72 の調製

【0472】

【化124】



【0473】

メチル 4-アミノ-3-ヨード-5-（（2-メトキシエチル）アミノ）ベンゾエート：中間体 I-1 について記載した方法で、標題化合物を調製した。鉄（603 mg、10.8 mmol）、酢酸（12.0 mL、1.8 mmol）、及び粗メチル 3-ヨード-5-（2-メトキシエチルアミノ）-4-ニトロベンゾエート（821 mg、2.16 mmol）をメタノール（5.0 mL）中、還流で 1 時間攪拌することにより還元を行った。混合物を DCM で希釈し、濾過し、有機物を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を採取した。

【0474】

メチル 2-（4-（6-（（4-シアノ-2-フルオロベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）-2，5-ジフルオロベンジル）-4-ヨード-1-（2-メトキシエチル）-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート：メチル 4-アミノ-3-ヨ

10

20

30

40

50

ードー５－（（２－メトキシエチル）アミノ）ベンゾエート及び中間体Ⅰ－７を用いて、中間体Ⅰ－１３について記載したのと同様の方法で標題化合物を調製した。

【０４７５】

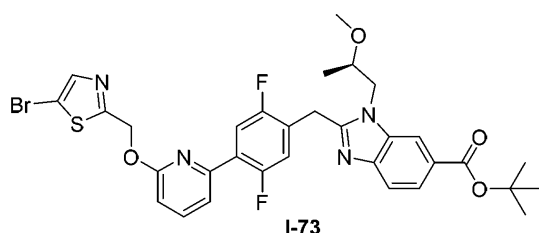
２－[[４－[６－[(４－シアノ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]－２，５－ジフルオロフェニル]メチル]－７－ヨード－３－（２－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－５－カルボン酸（Ⅰ－７２）：８ｍＬ反応バイアルにおいて、ＴＨＦ／水（２：１、３ｍＬ）中のメチル２－[[４－[６－[(４－シアノ－２－フルオロフェニル)メトキシ]－２－ピリジル]－２，５－ジフルオロフェニル]メチル]－７－ヨード－３－（２－メトキシエチル）ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（１０５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び水酸化リチウム・一水和物（２５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液を７０℃にて完了（１５分）まで加熱した。反応完了後、無水トリフルオロ酢酸（０．３ｍＬ）を加え、溶液をＲＰ－ＨＰＬＣ（溶離液：ＭｅＣＮ／Ｈ₂O）によって直接精製して、Ⅰ－７２を得た。ＥＳ／ＭＳ：６９９．１。

【０４７６】

中間体Ⅰ－７３の調製

【０４７７】

【化１２５】



【０４７８】

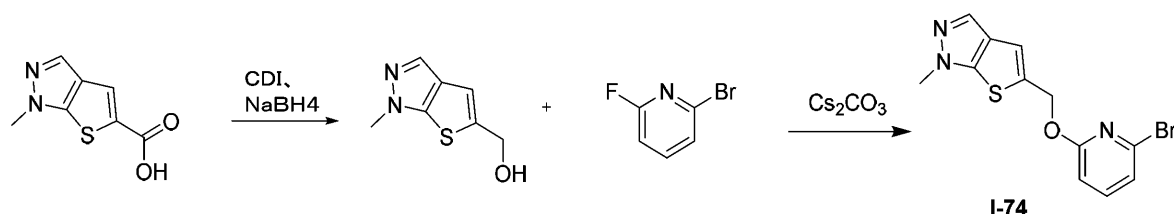
tert-ブチル（R）－２－（４－（６－（（５－ブロモチアゾール－２－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－２，５－ジフルオロベンジル）－１－（２－メトキシプロピル）－１H－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボキシレート（Ⅰ－７３）：中間体Ⅰ－２１について記載した方法で、Ⅰ－２６をⅠ－４の代わりに用いて、tert-ブチル（R）－２－（４－（６－（（５－ブロモチアゾール－２－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－２，５－ジフルオロベンジル）－１－（２－メトキシプロピル）－１H－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボキシレートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：６８６．８（M＋H⁺）。

【０４７９】

中間体Ⅰ－７４の調製：

【０４８０】

【化１２６】



【０４８１】

（１－メチルチエノ[２，３－c]ピラゾール－５－イル）メタノール：ＴＨＦ（６ｍＬ）中の１－メチルチエノ[２，３－c]ピラゾール－５－カルボン酸（１４０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の溶液にＣＤＩ（２４９ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）を加え、得られたスラリーを周囲温度で２時間攪拌した。この後、NaBH₄（１４５ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、混合物を一晩攪拌した。完了時に、MeOHを加え（２ｍＬ）、粗

混合物を直接濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）により精製して、所望の生成物を得た。ES／MS：169.1（M+H⁺）。

【0482】

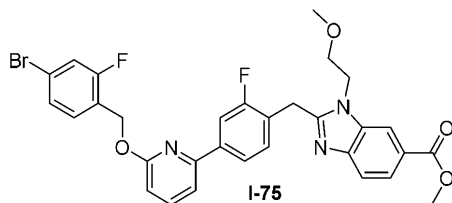
5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-1-メチルチエノ[2,3-c]ピラゾール（I-74）：アセトニトリル（2 mL）中の2-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン（122 mg、0.69 mmol）の溶液に、（1-メチルチエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル）メタノール（106 mg、0.63 mmol）及び炭酸セシウム（411 mg、1.26 mmol）を加え、得られた混合物を80℃にて2時間撹拌した。完了時に、反応混合物をEtOAc（25 mL）で希釈し、水（5 mL）及びブライン（5 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製してI-74を得た。ES／MS：326.1（M+H⁺）。

【0483】

中間体I-75の調製

【0484】

【化127】



【0485】

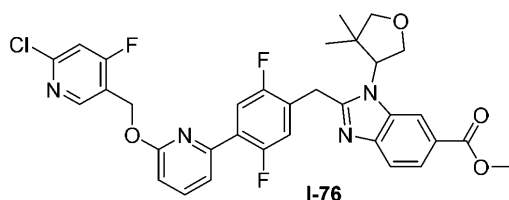
メチル2-(4-(6-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-75）：中間体I-19について記載した方法で、I-2をI-96の代わりに用いて、メチル2-(4-(6-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES／MS：623.3（M+H⁺）。

【0486】

中間体I-76の調製

【0487】

【化128】



【0488】

メチル2-(4-(6-(6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-76）：中間体I-23について記載した方法で、I-25をI-4の代わりに用いて、メチル2-(4-(6-(6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレ

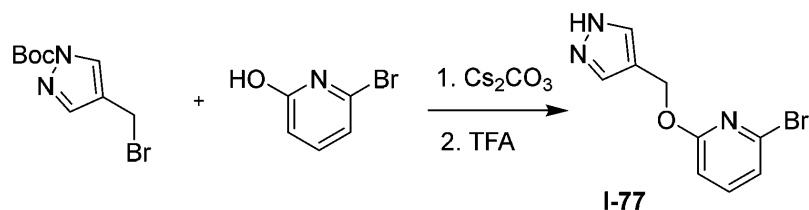
ートを調製した。E S / M S : 638.0 (M + H⁺)。

【0489】

中間体 I-77 の調製

【0490】

【化129】



10

【0491】

2-ブロモ-6-(1H-ピラゾール-3-イルメトキシ)ピリジン (I-77) : アセトニトリル (4 mL) 中の 6-ブロモピリジン-2-オール (180 mg、1.0 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (482 mg、1.5 mmol) 及び tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾール-1-カルボキシレート (378 mg、1.4 mmol) を加えた後、反応混合物を 65℃ に 30 分間加熱した。完了時に、反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を得た。このようにして得られた tert-ブチル 3-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-カルボキシレート (343 mg、0.97 mmol) を DCM (4.4 mL) 及び TFA (1.1 mL) に溶解し、周囲温度で 2 時間攪拌した。完了時に、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、ガス発生がなくなるまで飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して I-77 を得て、それを更に精製することなく使用した。E S / M S : 254.2、256.2 (M + H⁺)。

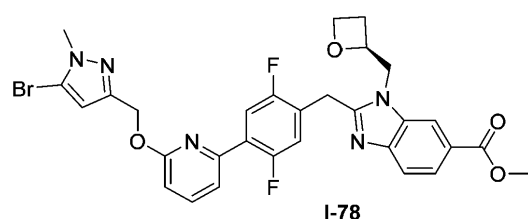
20

【0492】

中間体 I-78 の調製

【0493】

【化130】



30

【0494】

メチル (S)-2-(4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-78) : 中間体 I-21 について記載した方法で、5-ブロモ-3-(ブロモメチル)-1-メチル-1H-ピラゾールを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル (S)-2-(4-(6-(5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。E S / M S : 638.0、640.0 (M + H⁺)。

40

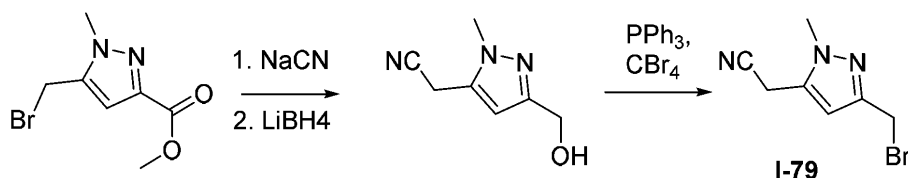
【0495】

中間体 I-79 の調製

【0496】

50

【化 1 3 1】



【0 4 9 7】

2-〔5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-ピラゾール-3-イル〕アセトニトリル：DMF（9.5 mL）及び水（1.2 mL）中のメチル5-(ブROMOMETHYL)-1-メチル-ピラゾール-3-カルボキシレート（750 mg、3.22 mmol）の溶液に、シアン化ナトリウム（241 mg、4.83 mmol）を加え、得られた混合物を室温で3.5時間撹拌した。完了時に、反応混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、水（10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して所望の生成物を得た。このようにして得られたメチル5-(シアノメチル)-1-メチル-ピラゾール-3-カルボキシレート（328 mg、1.83 mmol）をTHF（10 mL）に溶解し、水素化ホウ素リチウム（THF中2.0 M、1.83 mL、3.66 mmol）を0℃にて加えた。反応混合物を室温まで放置して温め、6時間撹拌し、その時点で水素化ホウ素リチウム（THF中2.0 M、1.83 mL、3.66 mmol）を追加し、混合物を2時間撹拌した。完了時に、水（5 mL）を加えて反応物をクエンチし、EtOAc（50 mL）で希釈し、層を分離した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して所望の生成物を得た。

【0 4 9 8】

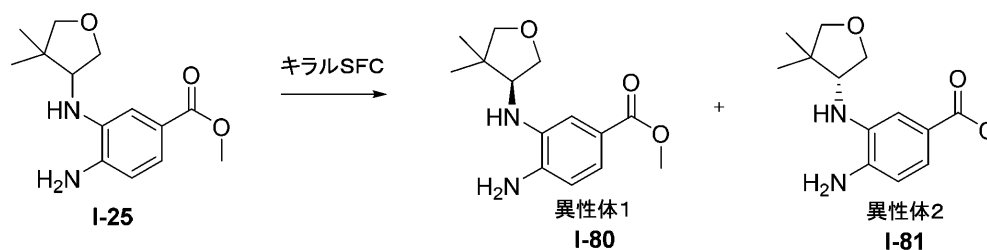
2-〔5-(ブROMOMETHYL)-2-メチル-ピラゾール-3-イル〕アセトニトリル（I-79）：2-〔5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-ピラゾール-3-イル〕アセトニトリル（100 mg、0.662 mmol）をジクロロメタン（2.65 mL）に取り込み、トリフェニルホスフィン（0.208 g、0.794 mmol）を加え、次いで四臭化炭素（0.263 g、0.794 mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌し、その時点で水（5 mL）を加えて反応物をクエンチし、EtOAc（25 mL）で希釈し、層を分離した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製してI-79を得た。ES/MS：214.0、216.0（M+H⁺）。

【0 4 9 9】

中間体I-80及びI-81の調製（方法1）

【0 5 0 0】

【化 1 3 2】



【0 5 0 1】

メチル4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート（I-80、I-81）：メチル4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエートを2つの立体異性体の混合物とし

て、キラルSFC（SFC IBカラム、EtOH共溶媒）で分離し、2つの異なる立体異性体を得た。

【0502】

メチル（S）-4-アミノ-3-（（4，4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ベンゾエート異性体1（I-80）：キラルSFC（4.6 x 100 mm 5 μm IBカラム、CO₂中10% EtOH）により、2つの立体異性体のうち先に溶出したものとして単離した。ES/MS：265.2（M+H⁺）。

【0503】

メチル（R）-4-アミノ-3-（（4，4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ベンゾエート、異性体2（I-81）：キラルSFC（4.6 x 100 mm 5 μm IBカラム、CO₂中10% EtOH）により、2つの異性体のうち後に溶出したものとして単離した。ES/MS：265.2（M+H⁺）。

【0504】

中間体I-80の調製（方法2）

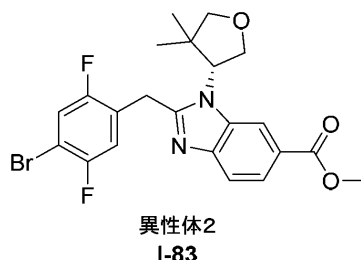
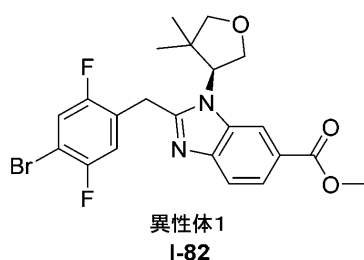
メチル4-アミノ-3-[[（3S）-4，4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート異性体2（I-80）：EtOAc（380 mL）中のメチル3-[[（3S）-4，4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート（中間体I-100、17.8 g、60.5 mmol）の溶液を、アルゴン、次いで真空で3回脱気した。パラジウム炭素（10.0%、6.07 g、5.70 mmol）を加えた。混合物をアルゴン、次いで真空で3回脱気し、完了するまで水素雰囲気下、室温で撹拌した。懸濁液をセライトプラグ上で濾過し、EtOAcですすいだ。混合物を濃縮し、メチル4-アミノ-3-[[（3S）-4，4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエートを得、これを更に精製せずに次の工程に進めた。ES/MS：265.0（M+H⁺）。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.49（dd，J=8.0，1.8 Hz，1H），7.35（d，J=1.8 Hz，1H），6.73（d，J=8.1 Hz，1H），4.36（dd，J=9.1，6.4 Hz，1H），3.89（s，3H），3.76（t，J=5.9 Hz，1H），3.72-3.63（m，2H），3.63-3.59（m，1H），1.22（s，3H），1.15（s，3H）。

【0505】

中間体I-82及びI-83の調製（方法1）

【0506】

【化133】



【0507】

メチル2-（4-ブromo-2，5-ジフルオロベンジル）-1-（4，4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（I-82、I-83）：中間体I-8について記載した方法で、I-80（中間体I-82の場合）及びI-81（中間体I-83の場合）をI-4の代わりに用いて、I-82及びI-83を別々に調製した。

【0508】

メチル（S）-2-（4-ブromo-2，5-ジフルオロベンジル）-1-（4，4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボ

キシレート異性体 1 (I-82) : ES/MS : 479.0、481.0 (M+H⁺)。
【0509】

メチル(R)-2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート異性体 2 (I-83) : ES/MS : 479.0、481.0 (M+H⁺)。
【0510】

中間体 I-82 の調製 (方法 2) :

メチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (中間体 I-82) : DMF (20 mL) 及び CH₃CN (20 mL) 中の 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸 (3301 mg、13.2 mmol)、メチル 4-アミノ-3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (中間体 I-80、3.16 g、12.0 mmol)、及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (6360 mg、16.7 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (10.2 mL、58.4 mmol) を加えた。溶液を一晩室温で攪拌した。次に、混合物に 0.2 当量の 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸 (600 mg、2.39 mmol) 及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (930 mg、2.39 mmol) を加え、生成物に完全に変換するまで攪拌を続けた。粗反応混合物を 200 mL の EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl (200 mL)、5% LiCl (100 mL)、飽和 NaHCO₃ (100 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、メチル 4-[[2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエートを得た。

【0511】

AcOH (60 mL) 中のメチル 4-[[2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (5.96 g、12.0 mmol) の溶液を、マイクロ波反応器中で 180 °C に 90 分間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、メチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (中間体 I-82) を得た。ES/MS : 478.6、480.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 11.1, 7.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

【0512】

中間体 I-84 の調製

【0513】

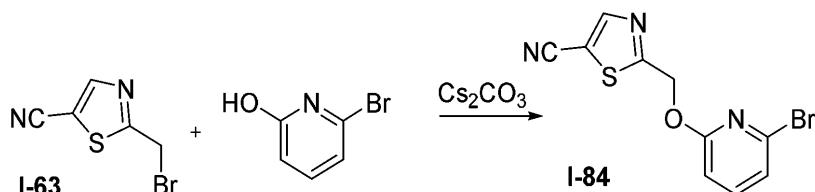
10

20

30

40

【化 1 3 4】



【 0 5 1 4 】

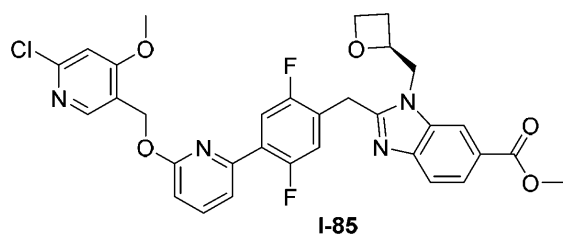
2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]チアゾール-5-カルボニトリル (I-84) : アセトニトリル (10 mL) 中の 6-ブロモピリジン-2-オール (500 mg、2.9 mmol) の溶液に、2-(ブロモメチル)チアゾール-5-カルボニトリル (I-63) (584 mg、2.9 mmol) 及び炭酸セシウム (1.34 g、4.1 mmol) を加え、得られた混合物を 65℃ にて 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して I-84 を得た。ES/MS: 296.0、298.0 (M+H⁺)。

【 0 5 1 5 】

中間体 I-85 の調製

【 0 5 1 6 】

【化 1 3 5】



【 0 5 1 7 】

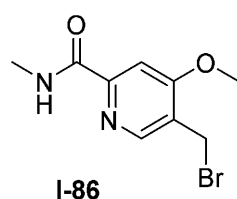
メチル 2-[[4-[6-[(6-クロロ-4-メトキシ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-85) : 中間体 I-23 について記載した方法で、5-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-メトキシピリジンを 5-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-フルオロピリジンの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(6-クロロ-4-メトキシ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 621.2 (M+H⁺)。

【 0 5 1 8 】

中間体 I-86 の調製

【 0 5 1 9 】

【化 1 3 6】



【 0 5 2 0 】

5-(プロモメチル)-4-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (I-86) : 中間体 I-53 について記載した方法で、メチルアミン HCl を 1-アミノシクロブタン-

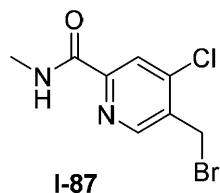
1-カルボニトリルの代わりに用いて、5-(ブロモメチル)-4-メトキシ-N-メチルピコリンアミドを調製した。ES/MS: 259.2, 261.2 ($M+H^+$)。

【0521】

中間体 I-87 の調製

【0522】

【化137】



10

【0523】

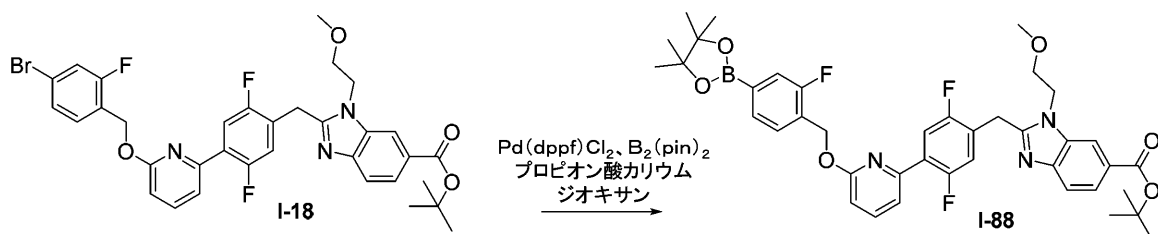
5-(ブロモメチル)-4-クロロ-N-メチルピコリンアミド (I-87): 中間体 I-53 について記載した方法で、メチルアミン HCl を 1-アミノシクロプロパン-1-カルボニトリルの代わりに用いて、4-クロロ-5-メチルピコリン酸を 4-メトキシ-5-メチルピコリン酸の代わりに用いて、5-(ブロモメチル)-4-クロロ-N-メチルピコリンアミドを調製した。ES/MS: 263.0, 265.0 ($M+H^+$)。

【0524】

中間体 I-88 の調製

【0525】

【化138】



20

【0526】

tert-ブチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-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]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-88): 1,4-ジオキサン (20 mL) 中の tert-ブチル 2-[[4-[6-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (300 mg, 0.44 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (179 mg, 0.70 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.044 mmol) 及びプロピオン酸カリウム (148 mg, 1.3 mmol) を加えた。反応混合物にアルゴンを 1 分間バブリングした後、反応容器を密閉し、マイクロ波反応器で 110 °C に 45 分間加熱した。完了時に、反応混合物を直接濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して I-88 を得た。ES/MS: 730.8 ($M+H^+$)。

30

【0527】

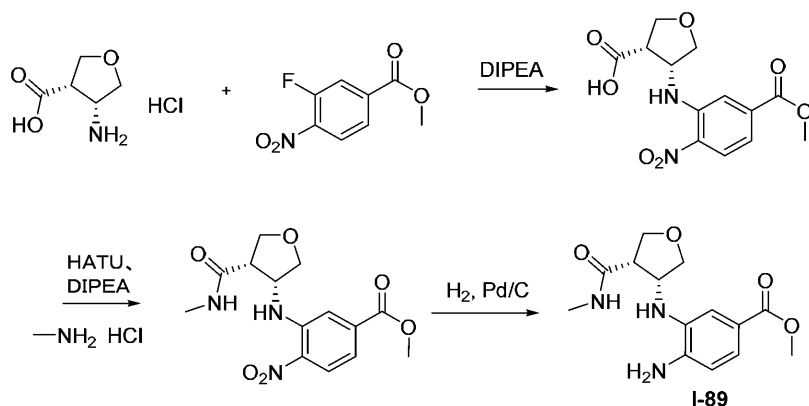
中間体 I-89 の調製

【0528】

40

50

【化 1 3 9】



10

【0 5 2 9】

(3S, 4R)-4-(5-メトキシカルボニル-2-ニトロアニリノ)テトラヒドロフラン-3-カルボン酸：メチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (700 mg、3.52 mmol) 及び (3S, 4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-カルボン酸；塩酸塩 (648 mg、17.6 mmol) の DMF (2.5 mL) 及び THF (5 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (3.1 mL、17.6 mmol) を加え、得られた溶液を 70℃ に 3 日間加熱した。完了時に、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の生成物を得、これを更に精製することなく使用した。ES/MS: 311.2 (M+H⁺)。

20

【0 5 3 0】

メチル3-[[(3R, 4S)-4-(メチルカルバモイル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート：(3S, 4R)-4-(5-メトキシカルボニル-2-ニトロアニリノ)テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (370 mg、0.00119 mol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.192 g、0.00125 mol)、及びメチルアミン (THF 中 2000 mmol/L、1.19 mL、0.00239 mol) をテトラヒドロフラン (8.00 mL) に取り込み、トリエチルアミン (0.151 g、0.00149 mol) を加え、続いて1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.251 g、0.00131 mol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。完了時に、混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得、これを更に精製することなく使用した。ES/MS: 324.2 (M+H⁺)。

30

【0 5 3 1】

メチル4-アミノ-3-[[(3R, 4S)-4-(メチルカルバモイル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-89)：EtOH (2 mL) 及び THF (1 mL) 中のメチル3-[[(3R, 4S)-4-(メチルカルバモイル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート (168 mg、0.52 mmol) の溶液に、パラジウム炭素 (10%、111 mg、0.10 mmol) を加えた。反応混合物を H₂ ガスでパージし、1 気圧の H₂ 下で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、粗残渣 I-89 を更に精製することなく使用した。ES/MS: 294.2 (M+H⁺)。

40

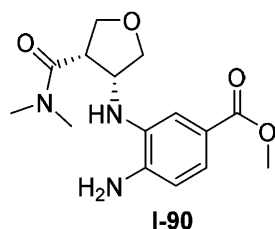
【0 5 3 2】

中間体 I-90 の調製

【0 5 3 3】

50

【化 1 4 0】



【0 5 3 4】

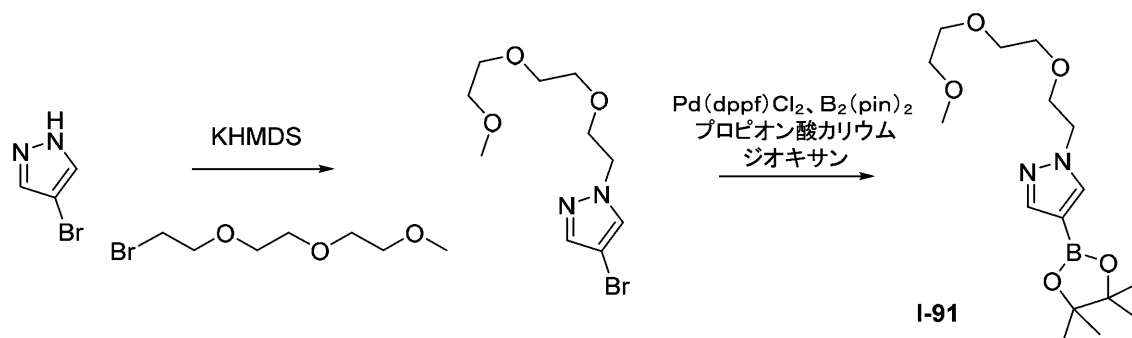
メチル 4-アミノ-3-((3R,4S)-4-(ジメチルカルバモイル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート (I-90) : 中間体 I-89 について記載した方法で、ジメチルアミンをメチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-((3R,4S)-4-(ジメチルカルバモイル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS : 308.2 (M+H⁺)。

【0 5 3 5】

中間体 I-91 の調製

【0 5 3 6】

【化 1 4 1】



【0 5 3 7】

4-ブromo-1-[2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル]ピラゾール : 2-Meテトラヒドロフラン (2 mL) 中の 4-ブromo-1H-ピラゾール (100 mg、0.68 mmol) の溶液に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (204 mg、1.0 mmol) 及び 1-[2-(2-ブromoエトキシ)エトキシ]-2-メトキシエタン (309 mg、1.4 mmol) を加え、50℃に2時間加熱した。完了時に、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得、これを更に精製することなく使用した。ES/MS : 293.3 (M+H⁺)。

【0 5 3 8】

1-[2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (I-91) : 中間体 I-88 について記載した方法で、4-ブromo-1-[2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル]ピラゾールを 1-[2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール (I-91) に変換した。ES/MS : 341.1 (M+H⁺)。

【0 5 3 9】

中間体 I-92 の調製

【0 5 4 0】

10

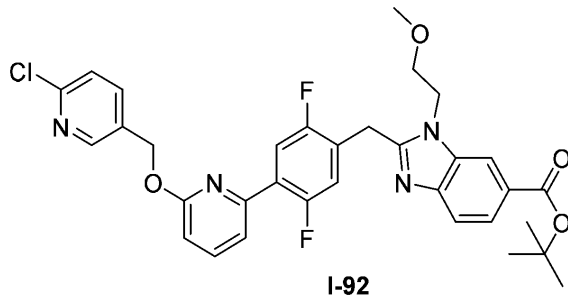
20

30

40

50

【化 1 4 2】



【0 5 4 1】

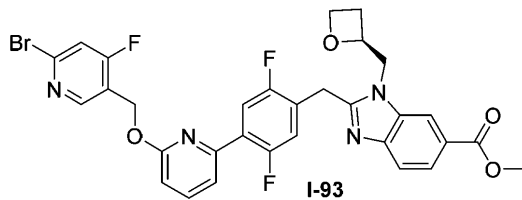
tert-ブチル 2- (4- (6- ((6-クロロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6- (I-92) : 中間体 I-18 について記載した方法で、5- (ブロモメチル) -2-クロロピリジンを 4-ブロモ-1- (ブロモメチル) -2-フルオロ-ベンゼンの代わりに用いて、tert-ブチル 2- (4- (6- ((6-クロロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-を調製した。ES/MS : 621.2 (M+H⁺)。

【0 5 4 2】

中間体 I-93 の調製

【0 5 4 3】

【化 1 4 3】



【0 5 4 4】

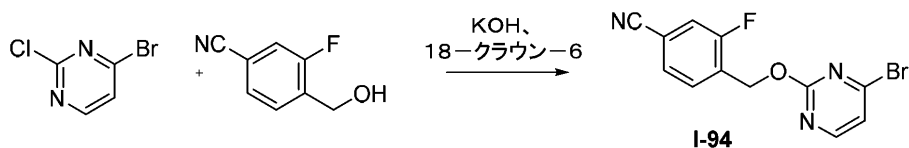
メチル (S) -2- (4- (6- ((6-ブロモ-4-フルオロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-93) : 中間体 I-19 について記載した方法で、2-ブロモ-5- (ブロモメチル) -4-フルオロピリジンを 4-ブロモ-1- (ブロモメチル) -2-フルオロ-ベンゼンの代わりに用いて、メチル (S) -2- (4- (6- ((6-ブロモ-4-フルオロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 654.0、656.0 (M+H⁺)。

【0 5 4 5】

中間体 I-94 の調製

【0 5 4 6】

【化 1 4 4】



【0 5 4 7】

4- [(4-ブロモピリミジン-2-イル) オキシメチル] -3-フルオロ-ベンゾニ

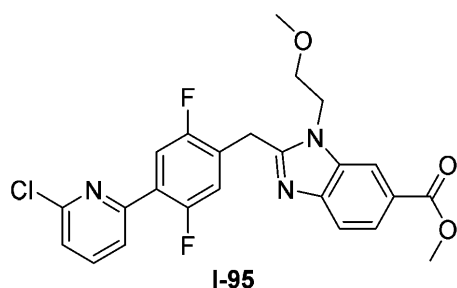
トリル (I-94) : 4-ブromo-2-クロロピリジン (1.7 g、8.8 mmol)、3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル (1.46 g、9.7 mmol)、水酸化カリウム (542 mg、9.7 mmol)、18-クラウン-6 (116 mg、0.44 mmol)、及びトルエン (20 mL) を合わせ、110℃に2時間加熱した。完了時に、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (25 mL) で洗浄し、ブライン (25 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、I-94 を得た。ES/MS: 309.2 (M+H⁺)。

【0548】

中間体 I-95 の調製

【0549】

【化145】



【0550】

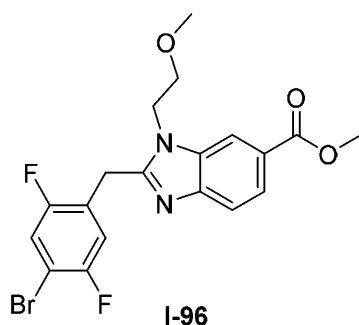
メチル 2-(4-(6-クロロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-95) : 中間体 I-12 について記載した方法で、I-1 を I-6 の代わりに用いて、メチル (S)-2-(4-(6-クロロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 472.8 (M+H⁺)。

【0551】

中間体 I-96 の調製

【0552】

【化146】



【0553】

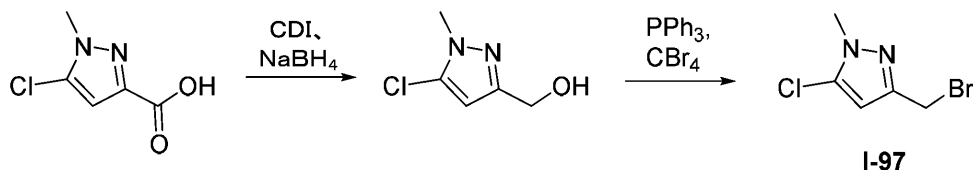
メチル 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-96)。中間体 I-2 について記載した方法で、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-(2,5-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 439.8 (M+H⁺)。

【0554】

中間体 I-97 の調製：

【0555】

【化147】



10

【0556】

(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル) メタノール：5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸 (700 mg、4.36 mmol) を THF (20.0 mL) に取り込み、1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.41 g、8.72 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。完了時に、混合物を0℃に冷却し、水 (3.30 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (0.825 g、21.8 mmol) の溶液をゆっくりと加え、その後、混合物を40分間かけて室温まで放置して温めた。完了時に、メタノール (5 mL) を加え、反応混合物を直接濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc / ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。

【0557】

20

3-(ブロモメチル)-5-クロロ-1-メチル-ピラゾール (I-97)：(5-クロロ-1-メチル-ピラゾール-3-イル) メタノール (550 mg、3.75 mmol) を DCM (25.0 mL) に取り込み、(4-ジフェニルホスファニルフェニル) ポリマー結合 (78.7%、1.50 g、0.00450 mol) を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、四臭化炭素 (1.49 g、0.00450 mol) を一度に加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。完了時に、混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc / ヘキサン) で精製して I-97 を得た。ES/MS：209.0、211.0 (M+H⁺)。

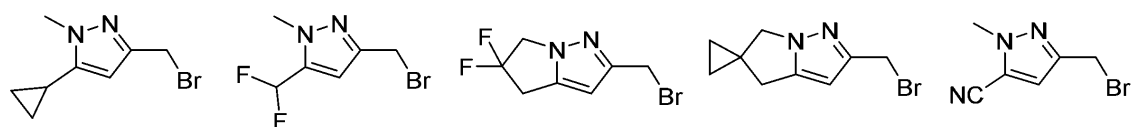
【0558】

以下の中間体を、中間体 I-97 について記載した方法で調製した

30

【0559】

【化148】

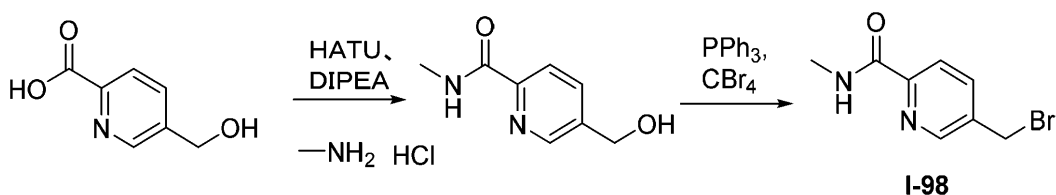


【0560】

中間体 I-98 の調製

【0561】

【化149】



40

【0562】

5-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド：5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-カルボン酸 (400 mg、2.61 mmol)、メタンアミン塩酸塩 (194 mg、2.87 mmol)、及び o-(7-アザベンゾトリアゾール

50

－1－イル）－N，N，N'，N'－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（1192mg、3.14mmol）をDMF（5.00mL）に取り込み、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（2.27mL、13.1mmol）を加えた後、反応混合物を30分間攪拌した。完了時に、反応混合物をEtOAc（50mL）で希釈し、水（10mL）で洗浄し、ブライン（10mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：MeOH／EtOAc／ヘキサン）で精製して、所望の生成物を得た。ES／MS：167.2（M+H⁺）。

【0563】

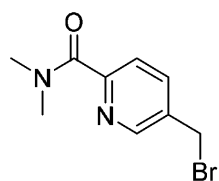
5－（プロモメチル）－N－メチル－ピリジン－2－カルボキサミド（I－98）：5－（ヒドロキシメチル）－N－メチル－ピリジン－2－カルボキサミド（106mg、0.638mmol）及びトリフェニルホスフィン（0.167g、0.638mmol）をジクロロメタン（2.60mL）に取り込み、四臭化炭素（0.212g、0.638mmol）を加えた。反応混合物を15分間攪拌した。完了時に、反応混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して、I－98を得た。ES／MS：229.0（M+H⁺）。

【0564】

以下の中間体を、中間体I－98について記載した方法で調製した

【0565】

【化150】

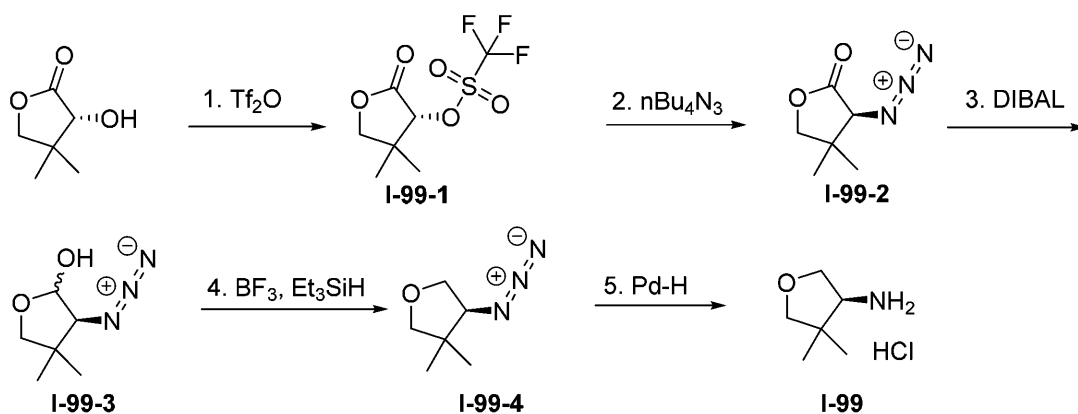


【0566】

中間体I－99の調製

【0567】

【化151】



【0568】

（R）－4，4－ジメチル－2－オキソテトラヒドロフラン－3－イルトリフルオロメタンスルホネート（I－99－1）：丸底フラスコに（D）－（－）－パントラクトン（4.20g、32.3mmol、1.0当量）を入れた。無水ジクロロメタン（20mL）及びピリジン（3.39mL、42.0mmol、1.30当量）を加え、得られた溶液を－78℃に冷却した。ジクロロメタン（100mL）中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物（5.96mL、35.4mmol、1.10当量）の溶液を、－78℃にて攪拌しながら、添加漏斗を介して反応混合物にゆっくりと加えた。添加後、混合物を攪拌しながら－78℃にて30分間維持した後、冷却浴を除去した。混合物を室温で更に3時

間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をエチルエーテル（200 mL）に溶解し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）、及びブライン（100 mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、(R)-4,4-ジメチル-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 5.10 (s, 1 H), 4.13 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.07 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H)。

【0569】

(S)-3-アジド-4,4-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オン (I-99-2) : 丸底フラスコにテトラブチルアンモニウムアジド (10.5 g、36.8 mmol、1.15 当量) を入れた。無水トルエン (50 mL) を加え、得られた溶液を 0℃ に冷却した。トルエン (50 mL) 中の (R)-4,4-ジメチル-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート (8.40 g、32 mmol、1.0 当量) の溶液を、0℃ にてゆっくりと添加漏斗を介して加えた。混合物を 0℃ にて 30 分間維持した後、冷却浴を取り外し、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をエチルエーテル (200 mL) で希釈し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、(S)-3-アジド-4,4-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オンを得た。粗物質を精製することなく次の工程に直ちに進めた。

【0570】

3-アジド-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-2-オール (I-99-3) : 3-アジド-4,4-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オン (4.16 g、26.8 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に取り、-78℃ に冷却した後、水素化ジソブチルアルミニウム (トルエン中 1.0 M) (32.2 mL、32.2 mmol、1.2 当量) を同じ温度でゆっくりと加えた。混合物を -78℃ にて 2 時間、出発物質がなくなるまで攪拌した。酒石酸ナトリウムカリウムの飽和溶液 (100 mL) を加えて反応物をクエンチした。混合物をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、3-アジド-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-2-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.58–5.29 (m, 1 H), 3.93–3.76 (m, 2 H), 3.66–3.50 (m, 2 H), 1.19–1.08 (m, 6 H)。

【0571】

4-アジド-3,3-ジメチルテトラヒドロフラン (I-99-4) : 3-アジド-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-2-オールをジクロロメタン (80 mL) に取り、-78℃ に冷却し、BF₃·Et₂O (3.6 mL、28.7 mmol、1.5 当量) をゆっくりと添加し、続いてトリエチルシラン (6.1 mL、2.0 mmol) を同じ温度で加えた。混合物を 0℃ にて 4 時間、出発物質がなくなるまで攪拌した。その後、水 (100 mL) を反応混合物に加えた。得られた相を分離し、水相をジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製し、(S)-4-アジド-3,3-ジメチルテトラヒドロフランを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.17 (dd, J = 6.1, 9.8 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J = 3.9, 9.8 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 3.9, 6.1 Hz, 1 H), 3.58–3.50 (m, 2 H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 6 H)。

【0572】

4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン (I-99) : 酢酸エチル (50 mL) に溶解した 4-アジド-3,3-ジメチルテトラヒドロフラン (1.89 g、13.4 mmol) に 10%パラジウム炭素 (2.14 g、2.0 mmol、0.15 当量) を加えた。混合物を 1 気圧の水素下、室温で 16 時間攪拌した後、セライトのプラグを通し

10

20

30

40

50

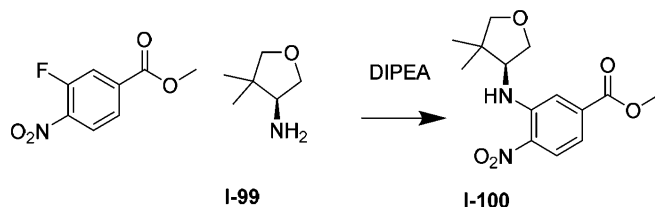
て濾過した。溶液をメタノール（5.0 mL）中4 MのHClで酸性化した後、真空中で濃縮して、（S）-4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミンを塩酸塩として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 4.09–4.05（m, 1H）, 3.72–3.68（m, 1H）, 3.59–3.56（m, 1H）, 3.44–3.42（m, 1H）, 3.35（m, 1H）, 1.07（s, 6H）。

【0573】

中間体I-100の調製

【0574】

【化152】



【0575】

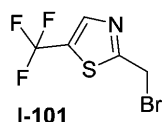
メチル3-[[（3S）-4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ]-4-ニトロベンゾエート（I-100）：THF（100 mL）及びDMF（50 mL）中のメチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート（15.0 g、75.3 mmol）及び（3S）-4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩（中間体I-99、12.6 g、82.9 mmol）の懸濁液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（65.6 mL、377 mmol）を加えた。得られた溶液を80℃にて一晩加熱した。粗反応混合物をEtOAc（300 mL）で希釈し、5% LiCl（250 mL）及びブライン（250 mL）で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製し、メチル3-[[（3S）-4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ]-4-ニトロベンゾエートを得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.24（d, $J=8.8$ Hz, 2H）, 7.57（d, $J=1.6$ Hz, 1H）, 7.27（dd, $J=8.9, 1.7$ Hz, 1H）, 4.41（dd, $J=9.2, 6.8$ Hz, 1H）, 4.02（s, 1H）, 3.97（s, 3H）, 3.76–3.64（m, 3H）, 1.26（s, 3H）, 1.18（s, 3H）。ES/MS：295.0（M+H⁺）。

【0576】

中間体I-101の調製

【0577】

【化153】



【0578】

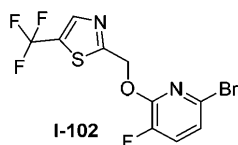
2-（ブロモメチル）-5-（トリフルオロメチル）チアゾール（I-101）。アルゴン下、[5-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル]メタノール（100 mg、0.546 mmol）にDCM（5.5 mL）を加えた。混合物を0℃まで冷却した。次にトリフェニルホスフィン（150 mg、0.573 mmol）を加え、続いて四臭化炭素（190 mg、0.573 mmol）を加えた。冷却浴を取り外し、混合物を20℃にて30分間攪拌した。混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中EtOAc勾配）により直接精製して、2-（ブロモメチル）-5-（トリフルオロメチル）チアゾール（中間体I-101）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.04（d, $J=1.2$ Hz, 1H）, 4.72（s, 2H）。

【0579】

中間体 I-102 の調製

【0580】

【化154】



【0581】

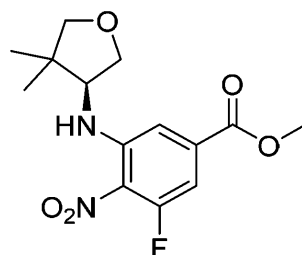
2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾール(中間体 I-102)。6-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン(3.00 g、14.3 mmol)をアセトニトリル(20.0 mL)に取り込み、次に[5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メタノール(1.52 mL、14.7 mmol)及び炭酸セシウム(9.29 g、28.5 mmol)を加えた。LCMSにより判定して全ての出発物質が消費されるまで、混合物を60℃に加熱した。混合物を濾過してCs₂CO₃を除去し、EtOAcで洗浄し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc勾配)により、2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾール(中間体 I-102)を得た。ES/MS m/z: 358 (M+H⁺)。

【0582】

中間体 I-103 の調製

【0583】

【化155】



I-103

【0584】

メチル(S)-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-5-フルオロ-4-ニトロベンゾエート(中間体 I-103): テトラヒドロフラン(12.5 mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(6.0 mL)中のメチル3,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエート(2.21 g、10.2 mmol)及び(S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩(中間体 I-99、1.70 g、11.2 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.86 mL、50.9 mmol)を加えた。混合物を70℃にて一晩攪拌した後、室温まで冷却した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次の工程に進めた。ES/MS m/z: 313.3 (M+H⁺)。

【0585】

中間体 I-104 の調製

【0586】

10

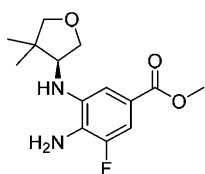
20

30

40

50

【化 1 5 6】



I-104

【0 5 8 7】

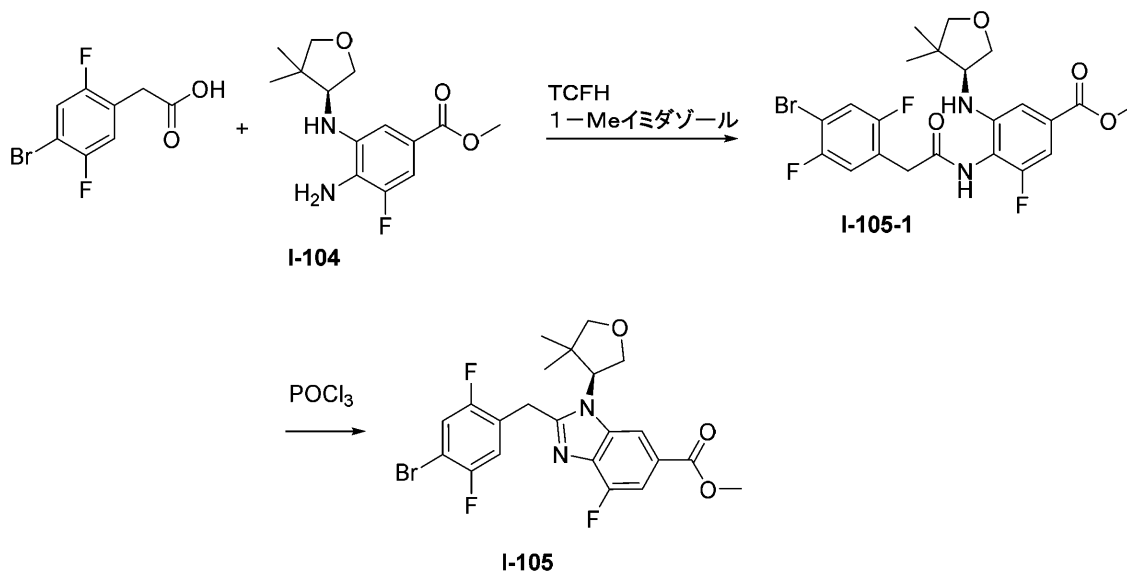
メチル (S) - 4 - アミノ - 3 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾエート (中間体 I - 1 0 4) : メチル (S) - 3 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (中間体 I - 1 0 3 、 2 . 8 8 g 、 1 0 . 2 m m o l) を E t O A c に溶解し、アルゴン下に置いた。この混合物に 1 0 % パラジウム / 炭素 (1 . 0 8 g 、 1 . 0 2 m m o l) を加え、次いで混合物を水素ガス下に置いた。混合物を一晩攪拌し、次いで混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン勾配) による精製により、メチル (S) - 4 - アミノ - 3 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾエート (中間体 I - 1 0 4) を得た。E S / M S m / z : 2 8 3 . 2 (M + H) ⁺

【0 5 8 8】

中間体 I - 1 0 5 の調製

【0 5 8 9】

【化 1 5 7】



【0 5 9 0】

メチル (S) - 4 - (2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) アセトアミド) - 3 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾエート (I - 1 0 5 - 1) : M e C N (1 0 . 0 m L) 中のメチル (S) - 4 - アミノ - 3 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾエート (中間体 I - 1 0 4 、 2 0 0 0 m g 、 7 . 0 8 m m o l) 及び 2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸 (1 8 6 7 m g 、 7 . 4 4 m m o l) の溶液に、0 ° C に冷却した後、1 - メチylimidazole (2 . 9 1 g 、 2 . 8 2 m L 、 3 5 . 4 m m o l) を添加し、続いて N , N , N ' , N ' - テトラメチルククロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (2 . 3 9 g 、 8 . 5 0 m m o l) を加えた。反応混合物

を室温まで温め、30分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、メチル(S)-4-(2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド)-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾエート(I-105-1)を得、これを更に精製することなく次の工程に進めた。

【0591】

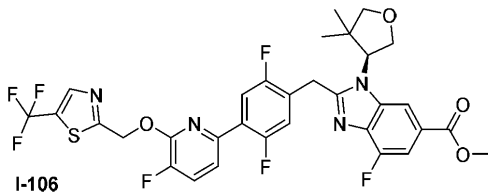
メチル2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(中間体I-105): 21mLの1,2-ジクロロエタン中のメチル(S)-4-(2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド)-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾエート(I-105-1、2.2g、4.3mmol)に、三塩化ホスホリル(2.6g、17mmol、1.6mL)を加えた。溶液を80℃に24時間加熱した後、室温まで冷却した。水20mLのアリコートを加えて1時間攪拌した後、水酸化ナトリウム水溶液(26mL、51mmol、2M)を加えた。混合物をDCMで希釈し、層を分離し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン勾配)による精製により、メチル2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(中間体I-105)を得た。ES/MS m/z: 497.0 (M+H)⁺。

【0592】

中間体I-106の調製。

【0593】

【化158】



【0594】

メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[5-フルオロ-6-[5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(中間体I-106)。バイアルに、メチル(S)-2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(中間体I-105、50mg、0.101mmol)、[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)(7.6mg、0.010mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(28mg、0.111mmol)及びプロピオン酸カリウム(34mg、0.302mmol)に続いて、1,4-ジオキサン(1.5mL)を滴下した。溶液にアルゴンを3分間バブリングした後、混合物を120℃に60分間加熱した。混合物に炭酸ナトリウム水溶液(2.00M、0.10mL、0.20mmol)、[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)(3.8mg、0.050mmol)、及び2-[(6-ブromo-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾール(中間体I-102、40mg、0.111mmol)を加えた。アルゴンを溶液に3分間バブリングし、混合物を110℃に60分間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、DCMで溶出し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/Hex勾配)で精製し、メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[5-フルオロ-6-[5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2

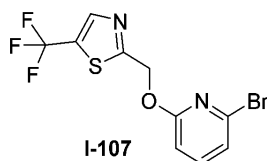
ーピリジル] フェニル] メチル] - 3 - [(3 S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル] - 7 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (中間体 I - 106) を得た。ES / MS m/z : 694.2 ($M+H^+$) 。

【0595】

中間体 I - 107 の調製

【0596】

【化159】



10

【0597】

2 - [(6 - ブロモ - 2 - ピリジル) オキシメチル] - 5 - (トリフルオロメチル) チアゾール (I - 107) : 丸底フラスコに、[5 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メタノール (570 mg、3.1 mmol、1.1 当量)、2 - ブロモ - 6 - フルオロピリジン (500 mg、2.8 mmol、1.0 当量)、及び炭酸セシウム (1.3 g、4.0 mmol、1.4 当量) を入れた。無水アセトニトリル (10 mL) を加え、得られた混合物を還流するまで加熱し、12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をセライトのプラグを通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン勾配) で精製し、標題化合物を得た。ES / MS m/z : 339.8 ($M+H^+$) 。

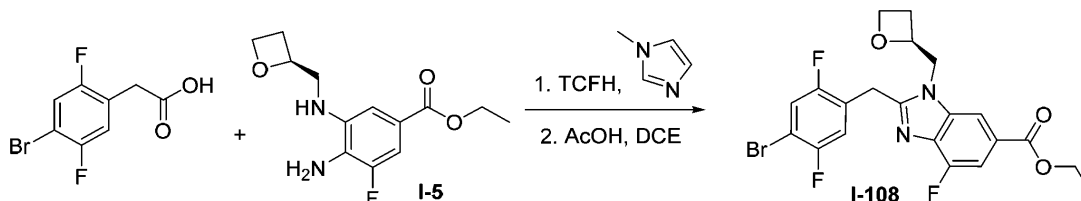
20

【0598】

中間体 I - 108 の調製

【0599】

【化160】



30

【0600】

エチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体 I - 108) 。丸底フラスコに、2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) 酢酸 (3.37 g、13.4 mmol、1.2 当量)、エチル 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - [[(2 S) - オキセタン - 2 - イル] メチルアミノ] ベンゾエート (中間体 I - 5、3.00 g、11.2 mmol、1.0 当量)、及び 1 - メチルイミダゾール (2.7 mL、33 mmol、3.0 当量) を入れた。無水アセトニトリル (40 mL) を加え、混合物を 0 °C に冷却した。TCFH (3.76 g、13.4 mmol、1.2 当量) をゆっくり加え、混合物を室温まで温め、2 時間攪拌した後、EtOAc (100 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。層を分離し、合わせた有機抽出物を飽和 NH_4Cl 水溶液、(100 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、及びブライン (50 mL) でそれぞれ洗浄した。得られた溶液を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗残渣をジクロロエタン (60 mL) に溶解し、続いて酢酸 (10 mL) を加えた。混合物を 60 °C に加熱し、48 時間攪拌した。室温まで冷却した後、溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン勾配) により精製して、エチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 4

40

50

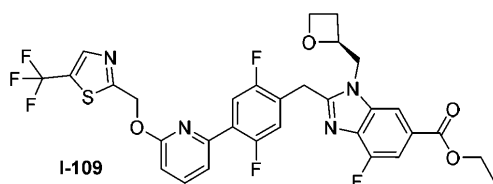
ーフルオロ－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボキシレート（中間体Ⅰ－１０８）を得た。ES/MS m/z : 483.6 ($M+H$)⁺。

【０６０１】

中間体Ⅰ－１０９の調製

【０６０２】

【化１６１】



10

【０６０３】

エチル（S）－２－（２，５－ジフルオロ－４－（６－（（５－（トリフルオロメチル）チアゾール－２－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）ベンジル）－４－フルオロ－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボキシレート（中間体Ⅰ－１０９）：２５ｍＬマイクロ波バイアルに、メチル２－〔（４－ブromo－２，５－ジフルオロフェニル）メチル〕－３－〔（３S）－４，４－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル〕ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（中間体Ⅰ－１０８、１．３ｇ、２．７０mmol、１．０当量）、PdCl₂（dppf）₂（３００mg、０．４００mmol、０．１５当量）、プロピオン酸カリウム（９００mg、８．０７mmol、３．０当量）、及びB₂Pi n₂（８２０mg、３．２３mol、１．２当量）を加えた。無水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を加え、得られた混合物をアルゴンで２分間パージした。混合物を密封し、マイクロ波で１２０℃まで加熱し、１時間攪拌した。室温まで冷却した後、２－〔（６－ブromo－２－ピリジル）オキシメチル〕－５－（トリフルオロメチル）チアゾール（中間体Ⅰ－１０７、１１００mg、３．２３mmol、１．２当量）、PdCl₂（dppf）₂（１００mg、０．１３４mmol、０．０５当量）、２MのNa₂CO₃水溶液（３．４mL、６．７２mmol、２．５当量）をそれぞれ加えた。得られた混合物をアルゴン下で１００℃まで加熱し、３時間攪拌した後、室温まで冷却し、セライト及びMgSO₄のプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン勾配）で精製して、エチル（S）－２－（２，５－ジフルオロ－４－（６－（（５－（トリフルオロメチル）チアゾール－２－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）ベンジル）－４－フルオロ－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボキシレート（中間体Ⅰ－１０９）を得た。ES/MS m/z : 662.6 ($M+H$)⁺。

20

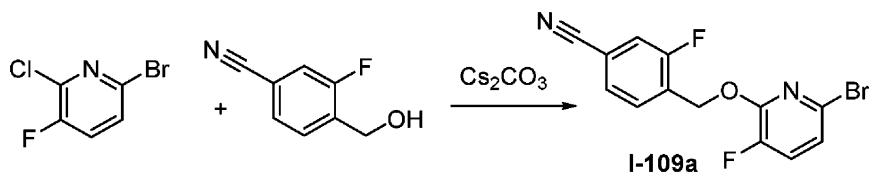
30

【０６０４】

中間体Ⅰ－１０９aの調製

【０６０５】

【化１６２】



40

【０６０６】

４－〔（６－ブromo－３－フルオロ－２－ピリジル）オキシメチル〕－３－フルオロベンズニトリル（中間体Ⅰ－１０９a）：アセトニトリル（４０mL）中の６－ブromo－２－クロロ－３－フルオロピリジン（４．９０g、２３．３mmol）及び３－フルオ

50

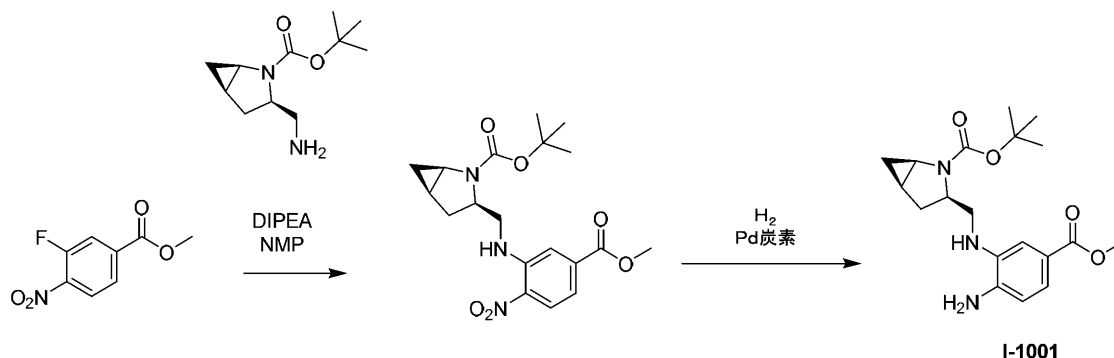
ロー４－（ヒドロキシメチル）ベンゾニトリル（３．８７ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（１５．２ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃にて一晩撹拌した後、室温まで冷却した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中ＥｔＯＡｃ勾配）による精製により、４－〔（６－ブロモ－３－フルオロ－２－ピリジル）オキシメチル］－３－フルオロ－ベンゾニトリル（中間体Ⅰ－１０９ａ）を得た。ＥＳ／ＭＳ m/z ：３２６．１（ $M+H$ ）⁺。

【０６０７】

中間体Ⅰ－１００１の調製

【０６０８】

【化１６３】



【０６０９】

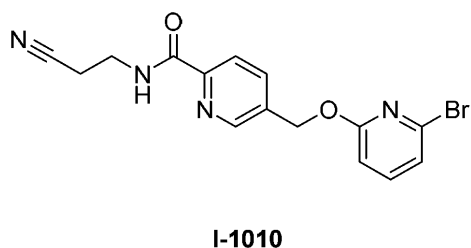
中間体Ⅰ－１について記載した方法で、tert-ブチル（１Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－３－（アミノメチル）－２－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２－カルボキシレート（２－メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル（１Ｒ，３Ｒ，５Ｒ）－３－〔（２－アミノ－５－メトキシカルボニル－アニリノ）メチル］－２－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２－カルボキシレート）を調製した。ＥＳ／ＭＳ：３６２．２（ $M+H$ ）⁺。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－*d*） δ ７．３９（*d*， $J=8.1$ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（*s*，１Ｈ），６．６３（*d*， $J=8.1$ Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（*t*， $J=11.0$ Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（*s*，３Ｈ），３．６４（*d*， $J=7.3$ Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．０９（*m*，１Ｈ），３．００（*t*， $J=11.0$ Ｈｚ，１Ｈ），２．５６（*q*， $J=11.7$ Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．７０（*m*，１Ｈ），１．５３（*s*，１０Ｈ），０．８１（*q*， $J=7.1$ Ｈｚ，１Ｈ），０．５７（*d*， $J=5.7$ Ｈｚ，１Ｈ）。

【０６１０】

中間体Ⅰ－１０１０の調製

【０６１１】

【化１６４】



【０６１２】

中間体Ⅰ－２８について記載した方法で、３－アミノプロパンニトリルを１－アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩の代わりに用いて、５－〔（６－ブロモ－２－ピリジル）オキシメチル］－*N*－（２－シアノエチル）ピリジン－２－カルボキサミドを調製し

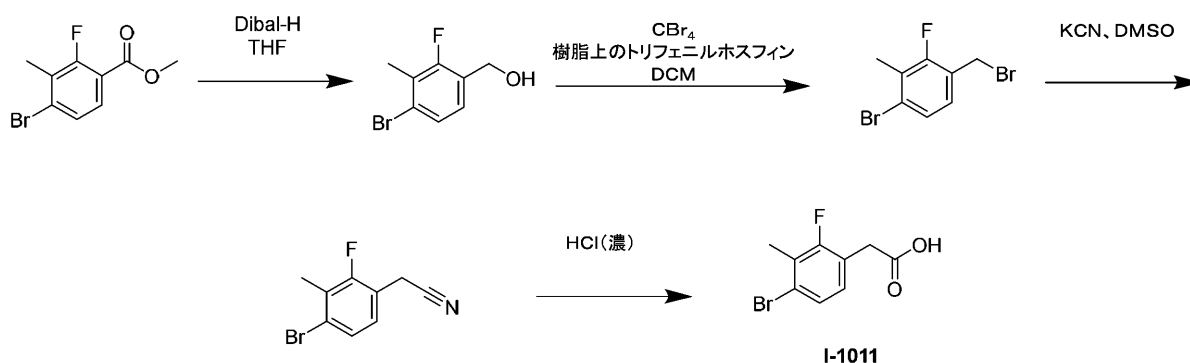
た。ES/MS: 361.0、363.0 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.78 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.5 Hz, 2H)。

【0613】

中間体 I-1011 の調製

【0614】

【化165】



【0615】

(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)メタノール: THF (10 mL) 中のメチル 4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルベンゾエート (500 mg、2.02 mmol) の溶液に、0℃にて、水素化ジイソブチルアルミニウム (1000 mmol/L、5.06 mL、5.06 mmol) を加えた。混合物を1時間攪拌した。反応物を25 mLのEt₂Oで希釈し、0℃に冷却した。0.200 mLの水及び0.200 mLの15% NaOHを加え、更に0.500 mLの水を加えた。混合物を室温まで温め、15分間攪拌した。これにMgSO₄を加え、混合物を15分間攪拌した後、濾過し、Et₂Oですすぎ、粗残渣を得、これをクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.37 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.36 (d, J=2.5 Hz, 3H)。

【0616】

1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-3-フルオロ-2-メチルベンゼン: 0℃のDCM (10 mL) 中の(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)メタノール (358 mg、1.63 mmol) 及び(4-ジフェニルホスファニルフェニル)ポリマー結合 (78.7%、651 mg、1.966 mmol) の溶液に、四臭化炭素 (650 mg、1.96 mmol) を加えた。混合物を一晩かけて徐々に室温まで温めた。懸濁液を濾過し、DCMで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.35 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J=1.2 Hz, 2H), 2.37 (d, J=2.5 Hz, 3H)。

【0617】

2-(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)アセトニトリル: DMSO (6 mL) 中の1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-3-フルオロ-2-メチルベンゼン (299 mg、1.06 mmol) の溶液に、室温で、シアン化カリウム (138 mg、2.12 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、10% Na₂CO₃で洗浄した。その後、有機層をブラインで洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロ

10

20

30

40

50

口ホルム-d) δ 7.41 (dd, $J=8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=1.0$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J=2.6$ Hz, 3H)。

【0618】

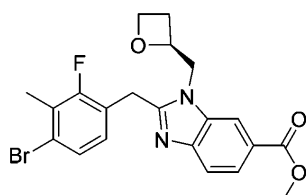
2-(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)酢酸 (I-1011) : 濃 HCl (2 mL) 中の 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル) アセトニトリル (164 mg, 0.717 mmol) の溶液を 100 で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、6 NaOH (4 mL) で慎重に中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.35 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J=2.5$ Hz, 3H)。

【0619】

中間体 I-1012 の調製

【0620】

【化166】



I-1012

【0621】

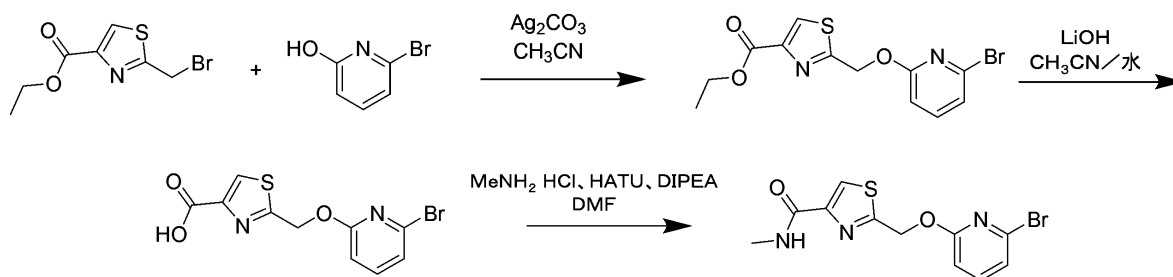
中間体 I-2 について記載した方法で、I-4 を I-1 の代わりに用いて、2-(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)酢酸 (I-1011) を 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート を調製した。ES/MS: 447.0、449.0 (M+H⁺)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.14 (qd, $J=6.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.72-4.51 (m, 1H), 4.51-4.27 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 2.73 (dtd, $J=11.4, 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.35 (d, $J=2.6$ Hz, 3H)。

【0622】

中間体 I-1017 の調製

【0623】

【化167】



I-1017

【0624】

エチル 2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]チアゾール-4-カルボキシレート: CH_3CN (15 mL) 中のエチル 2-(ブロモメチル)チアゾール-4-カルボキシレート (500 mg、2.0 mmol)、6-ブロモピリジン-2-オール (350 mg、2.0 mmol) 及び炭酸銀 (1186 mg、4.3 mmol) の懸濁液を 50°C にて一晩加熱した。反応物を EtOAc 及びブラインで希釈した。混合物をセライトフリットで濾過した。層を分配し、有機層をブラインでもう一度洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 343、345 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.5, 0.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.2, 0.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.46 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0625】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]チアゾール-4-カルボン酸: CH_3CN (3 mL) 及び水 (1 mL) 中のエチル 2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]チアゾール-4-カルボキシレート (114 mg、0.332 mmol) 及び水酸化リチウム・一水和物 (43.3 mg、1.03 mmol) の溶液を調製した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈した。混合物を 1 N の HCl (1.05 mL) で pH 約 6 に調整した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、所望の生成物を得た。ES/MS: 315、317 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.40 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.71-7.57 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J=1.0 Hz, 2H)。

【0626】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド (I-1017): 2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]チアゾール-4-カルボン酸 (47.7 mg、0.151 mmol)、メタンアミン; 塩酸塩 (26.0 mg、0.385 mmol)、及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (84.6 mg、0.223 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.105 mL、0.605 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、5% LiCl、飽和 NaHCO₃、及びブラインで洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。MR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.13 (s, 1H)、7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.34 (s, 1H)、7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H)、5.64 (s, 2H)、3.04 (d, J=5.0 Hz, 3H)。

【0627】

中間体 I-1018 の調製

【0628】

10

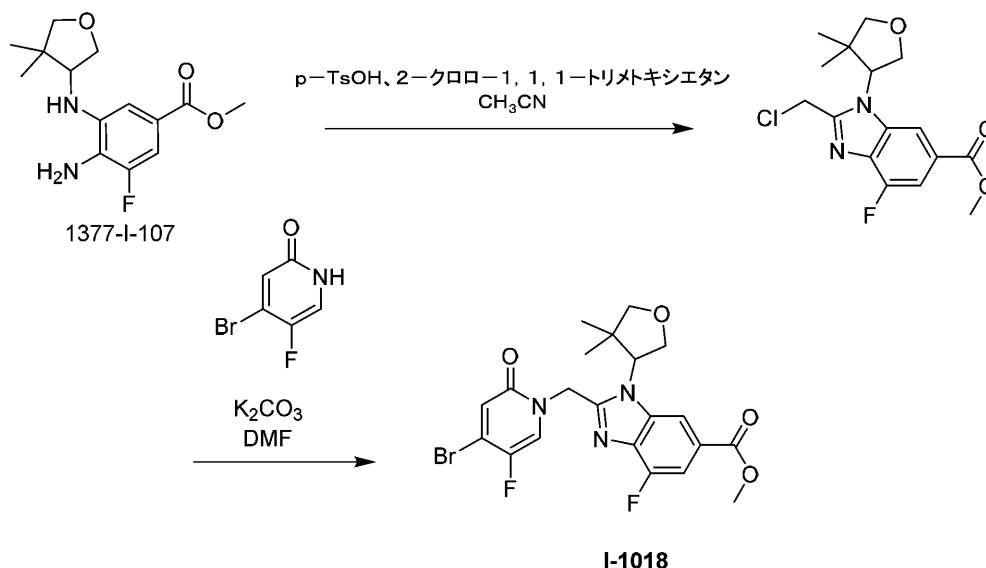
20

30

40

50

【化 1 6 8】



【0 6 2 9】

メチル 2- (クロロメチル) -3- (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) -7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: CH_3CN (20 mL) 中のメチル 4-アミノ-3- [(4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] -5-フルオロベンゾエート (I-104) (1.13 g、4.00 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.0345 g、0.200 mmol) 及び 2-クロロ-1, 1, 1-トリメトキシエタン (0.547 mL、5.20 mmol) を加えた。混合物を 60℃ にて一晩加熱した。これに 2-クロロ-1, 1, 1-トリメトキシエタン (0.547 mL、5.20 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.0345 g、0.200 mmol) を加え、混合物を 60℃ にて 3 時間加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。ES/MS: 341.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.41 (s, 1H), 7.71 (dd, J=10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J=12.6 Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 2H), 4.61 (dd, J=11.2, 1.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=11.2, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J=1.2 Hz, 4H), 3.83 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

【0 6 3 0】

メチル 2- [(4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-1-ピリジル) メチル] -3- (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) -7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1018): 4-ブロモ-5-フルオロ-1H-ピリジン-2-オン (115 mg、0.599 mmol)、メチル 2- (クロロメチル) -3- (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) -7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (205 mg、0.602 mmol)、及び炭酸カリウム (414 mg、3.00 mmol) の DMF (3 mL) 中懸濁液を 60℃ にて 24 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。この混合物を EtOAc で希釈し、5% の LiCl 及びブラインで洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。キラル-SFC 分離 (SFC IG カラム、EtOH 共溶媒) に供したところ、2 つの異なる立体異性体 that 得られた。ES/MS: 497、499 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.45 (s, 1H), 7.82 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=10.8, 1.2 Hz, 1

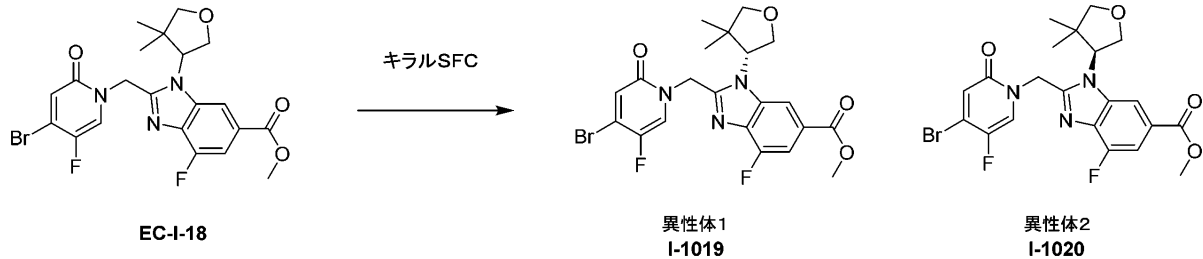
H), 6.93 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.69–4.36 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90–3.72 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

【0631】

中間体 I-1019 及び I-1020 の調製

【0632】

【化169】



【0633】

メチル 2-[(4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-1-ピリジル)メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7-フルオロ-ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを経キラル-SFC 分離 (SFC IG カラム、EtOH 共溶媒) に供したところ、2つの異なる立体異性体が得られた。

【0634】

メチル 2-[(4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-1-ピリジル)メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7-フルオロ-ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1019 異性体 1) : RT 2.46 分。ES/MS : 496、498 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.82 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=10.8, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.68–4.45 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93–3.77 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

【0635】

メチル 2-[(4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソ-1-ピリジル)メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7-フルオロ-ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1020 異性体 2) : RT 5.88 分。ES/MS : 496、498 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.82 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=10.8, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J=14.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J=6.5 Hz, 1H), 5.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.68–4.45 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93–3.77 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

【0636】

中間体 I-1023 の調製

【0637】

10

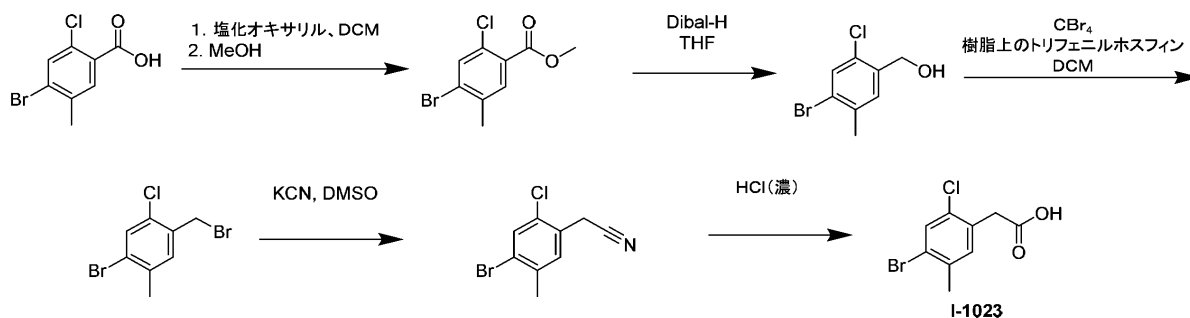
20

30

40

50

【化170】



10

【0638】

DCM (10 mL) 中の4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル安息香酸 (996 mg、3.99 mmol) の溶液に、0℃にて、二塩化オキサリル (2000 mmol/L、2.40 mL、4.79 mmol) 及びDMF (5滴) を加えた。混合物を1時間攪拌した。完了時に、10 mLのMeOHを加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H)。

20

【0639】

(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル) メタノール: 0℃のTHF (15 mL) 中のメチル4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルベンゾエート (931 mg、3.53 mmol) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1000 mmol/L、8.83 mL、8.83 mmol) を添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。完了時に、混合物を25 mLのEt₂Oで希釈し、0℃に冷却した。その後、0.350 mLの水、0.350 mLの15% NaOHを加え、更に0.900 mLの水を加えた。得られた混合物を室温まで温め、15分間攪拌した。次に、MgSO₄を加え、15分間攪拌した。次に、混合物を濾過し、Et₂Oですすぎ、粗残渣を得、これをクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.41 (d, J = 1.3 Hz, 4H)。

30

【0640】

1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-5-クロロ-2-メチルベンゼン: (4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル) メタノール (639 mg、2.71 mmol) 及び(4-ジフェニルホスファニルフェニル) ポリマー結合 (78.7%、1081 mg、3.26 mmol) のDCM (10 mL) 中の溶液に0℃で、四臭化炭素 (1080 mg、3.26 mmol) を加えた。混合物を一晩かけて徐々に室温まで温めた。懸濁液を濾過し、DCMで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

40

【0641】

2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル) アセトニトリル: DMSO (12 mL) 中の1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-5-クロロ-2-メチルベンゼン (721 mg、2.42 mmol) の溶液に、室温で、シアン化カリウム (315 mg、4.83 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、10% Na₂CO₃で洗浄した。有機抽出物をブラインでもう一度洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.52-7.33 (m, 1H), 3.78

50

(s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

【0642】

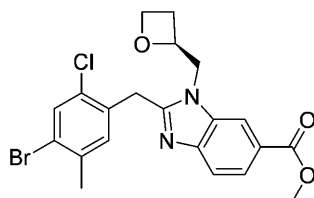
2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸(I-1023): 2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)アセトニトリル(179mg、0.732mmol)の濃HCl(5mL)溶液を100℃にて一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、6NのNaOH(10mL)で慎重に中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、所望の生成物を得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.59 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【0643】

中間体I-1024の調製

【0644】

【化171】



I-1024

【0645】

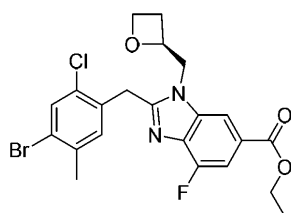
メチル2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-1024): 中間体I-2について記載した方法で、I-4をI-1の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸(I-1023)を2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 463、465 (M+H⁺)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.13 (dd, J=7.1, 2.9Hz, 1H), 4.77-4.59 (m, 1H), 4.59-4.23 (m, 5H), 3.97 (d, J=1.0Hz, 3H), 2.74 (ddt, J=14.1, 11.7, 6.6Hz, 1H), 2.52-2.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

【0646】

中間体I-1026の調製

【0647】

【化172】



I-1026

【0648】

エチル4-[[2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)アセチル]アミノ]-3-フルオロ-5-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベン

ゾエート：0℃のCH₃CN（19mL）中の2-（4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル）酢酸（501mg、1.90mmol）及びエチル4-アミノ-3-フルオロ-5-[[（2S）-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベンゾエート（510mg、1.90mmol）の溶液に、1-メチルイミダゾール（0.758mL、9.50mmol）を加え、続いてTCFH（640mg、2.28mmol）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、1NのNaOH、及びブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、以下の次の工程に進めた。ES/MS：513、515（M+H⁺）。

【0649】

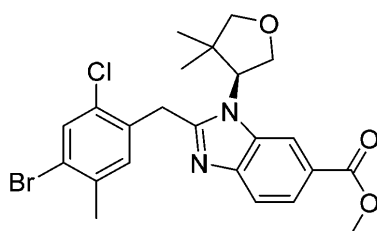
エチル2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル)メチル]-7-フルオロ-3-[[（2S）-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート（I-1026）：DCE（15mL）中のエチル4-[[2-（4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル）アセチル]アミノ]-3-フルオロ-5-[[（2S）-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベンゾエート（977mg、1.90mmol）及び酢酸（3426mg、57.0mmol）の溶液を60℃にて一晩加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃（4.78g）で慎重に中和した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー（溶離液：EtOAc/ヘキサン）で精製すると、所望の生成物が得られた。ES/MS：495、497（M+H⁺）。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 7.94（d，J=1.3Hz，1H），7.69（dd，J=11.0，1.3Hz，1H），7.62（s，1H），7.12（s，1H），5.08（qd，J=6.9，2.8Hz，1H），4.74-4.59（m，1H），4.59-4.24（m，8H），2.73（dtd，J=11.4，8.1，6.1Hz，1H），2.39（ddt，J=11.5，9.0，7.2Hz，1H），2.29（s，3H），1.44（t，J=7.2Hz，3H）。

【0650】

中間体I-1030の調製

【0651】

【化173】



I-1030

【0652】

メチル2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート（I-1030）：中間体I-2について記載した方法で、I-80をI-1の代わりに用いて、かつ、2-（4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル）酢酸（I-1023）を2-（4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル）酢酸の代わりに用いて、メチル2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS：490.6、492.6（M+H⁺）。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 8.56（s，1H），8.02（dd，J=8.5，1.4Hz，1H），7.80（d，J=8.5Hz，1H），7.64（s，1H），7.06（s，1H），4.60-4.47（m，2H），4.45-

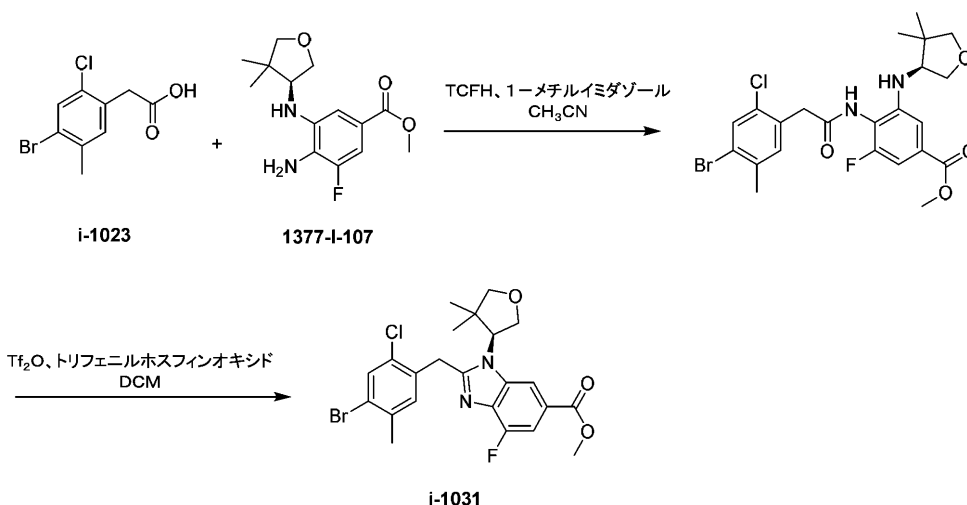
4.26 (m, 3H), 3.95 (d, $J=10.4$ Hz, 5H), 3.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

【0653】

中間体 I-1031 の調製

【0654】

【化174】



【0655】

メチル 4-[[2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-5-フルオロベンゾエート: 0℃のCH₃CN (7 mL) 中の 2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸 (399 mg, 1.51 mmol) 及びメチル 4-アミノ-3-[[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-5-フルオロベンゾエート (427 mg, 1.51 mmol) の溶液に、1-メチルイミダゾール (0.603 mL, 7.56 mmol) を添加し、続いて TCFH (509 mg, 1.82 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl、1N の NaOH、及びブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、精製することなく以下の次の工程に進めた。ES/MS: 527、529 (M+H+)。

【0656】

メチル 2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1031): メチル 4-[[2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-5-フルオロベンゾエート (798 mg, 1.51 mmol) 及びトリフェニルホスフィンオキシド (1262 mg, 4.54 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に、0℃にて、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1000 mmol/L, 2.27 mL, 2.27 mmol) を加えた。混合物を徐々に室温まで温め、1時間攪拌した。完了時に、混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 508.6、510.6 (M+H+)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.38 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=10.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 4.41 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J=11.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)

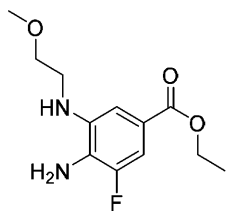
, 3.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

【0657】

中間体 I-1032 の調製

【0658】

【化175】



I-1032

【0659】

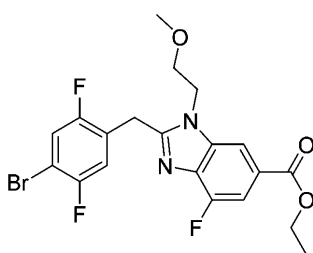
エチル (S) - 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - ((オキセタン - 2 - イルメチル) アミノ) ベンゾエート (I-1032) : 中間体 I-1 について記載した方法で、エチル 3, 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゾエートをメチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエートの代わりに用いて、エチル (S) - 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - ((オキセタン - 2 - イルメチル) アミノ) ベンゾエートを調製した。ES/MS : 257.2 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.32 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 5.6, 4.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 5.6, 4.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0660】

中間体 I-1033 の調製

【0661】

【化176】



I-1033

【0662】

エチル 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I-1033) : 中間体 I-2 について記載した方法で、エチル 4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ベンゾエート (I-1032) を I-1 の代わりに用いて、かつ、2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、エチル 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES/MS : 471.0, 473.0 (M+H+), 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H)

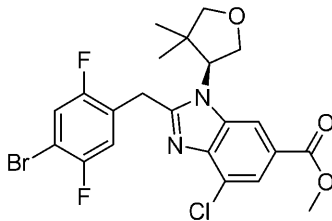
, 4.44 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37–4.29 (m, 2H), 3.66 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0663】

中間体 I-1037 の調製

【0664】

【化177】



I-1037

【0665】

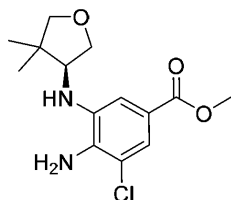
メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-7-クロロ-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1037) : 中間体 I-1031 について記載した方法で、2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸の代わりに用いて、かつ、メチル 4-アミノ-3-クロロ-5-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート I-1038 をメチル 4-アミノ-3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-5-フルオロベンゾエートの代わりに用いて、メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-7-クロロ-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 513.0、514.9 (M+H+)。
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.7, 5.6$ Hz, 1H), 7.23–7.07 (m, 1H), 4.61–4.40 (m, 3H), 4.40–4.29 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.63 (s, 3H)。

【0666】

中間体 I-1038 の調製

【0667】

【化178】



I-1038

【0668】

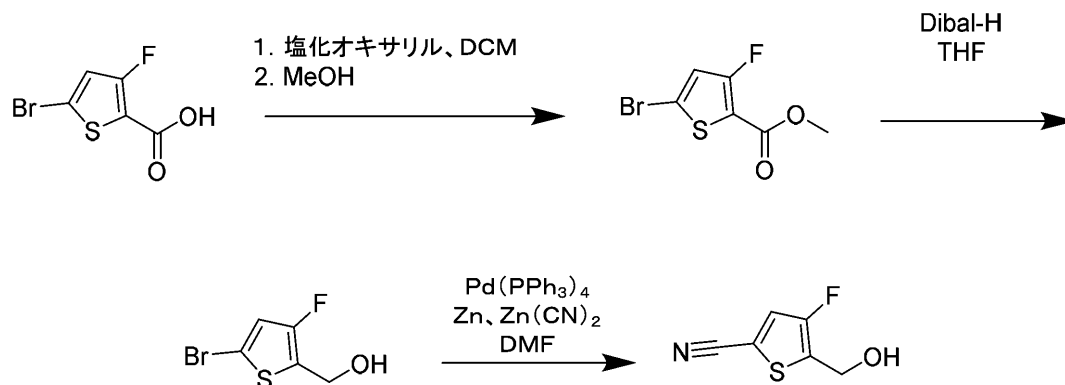
メチル 4-アミノ-3-クロロ-5-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1038) : 中間体 I-68 について記載した方法で、メチル 3-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロベンゾエートをメチル 3-ブロモ-5-フルオロ-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-クロロ-5-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ア

【 0 6 6 9 】

中間体 I-1039 の調製

【 0 6 7 0 】

【化 1 7 9】



I-1039

【 0 6 7 1 】

メチル 5-ブロモ-3-フルオロ-チオフェン-2-カルボキシレート：0℃のDCM（20 mL）中の5-ブロモ-3-フルオロ-チオフェン-2-カルボン酸（1000 mg、4.44 mmol）の懸濁液に、二塩化オキサリル（2000 mmol/L、2.67 mL、5.33 mmol）及び10滴のDMFを加えた。次いで、混合物を1時間攪拌した。完了時に、10 mLのMeOHを添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固し、クロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して所望の生成物を得た。1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d）δ 6.91（s, 1H），3.89（s, 3H）。

【 0 6 7 2 】

(5-ブromo-3-フルオロ-2-チエニル)メタノール：THF (15 mL) 中のメチル5-ブromo-3-フルオロ-チオフェン-2-カルボキシレート (907 mg、3.79 mmol) の溶液に、0℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1000 mmol/L、9.48 mL、9.48 mmol) を加えた。混合物を徐々に室温まで温め、1時間攪拌した。次に、混合物を25 mLのEt₂Oで希釈し、0℃まで冷却した。その後、0.380 mLの水、0.380 mLの15% NaOHを加え、更に0.948 mLの水を加えた。得られた混合物を室温まで温め、15分間攪拌した。次に、MgSO₄を加え、得られた混合物を15分間攪拌した。完了時に、混合物を濾過し、Et₂Oですすぎ、粗残渣を得て、これをクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.81 (s, 1H), 4.77-4.55 (m, 2H)。

【 0 6 7 3 】

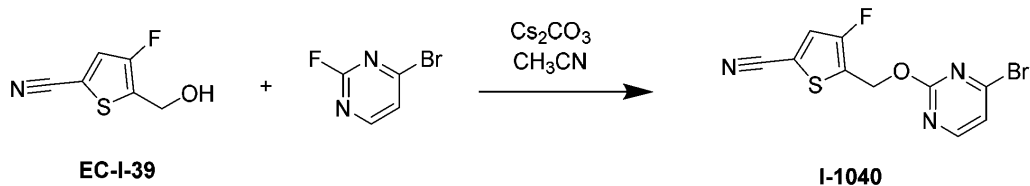
4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-カルボニトリル (I-1039) : (5-ブromo-3-フルオロ-2-チエニル)メタノール (300 mg、1.42 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (O) (411 mg、0.355 mmol)、シアン化亜鉛 (334 mg、2.84 mmol) 及び亜鉛粉末 (4.65 mg、0.0711 mmol) の DMF (3.5 mL) 中懸濁液をアルゴンで脱気し、100℃にて16時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.31 (m, 1H), 4.89 (s, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.96。

【0674】

中間体 I-1040 の調製

【0675】

【化180】



10

【0676】

5-[(4-ブロモピリミジン-2-イル)オキシメチル]-4-フルオロ-チオフェン-2-カルボニトリル (I-1040) : CH₃CN (5 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-ピリミジン (40.0 mg、0.226 mmol)、4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-カルボニトリル (37.3 mg、0.237 mmol) 及び炭酸セシウム (147 mg、0.452 mmol) の溶液を 50℃ にて一晩加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固し、クロマトグラフィーで精製した ES/MS : 314、316 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.35 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 5.57 (d, J=1.0 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) δ -127.05。

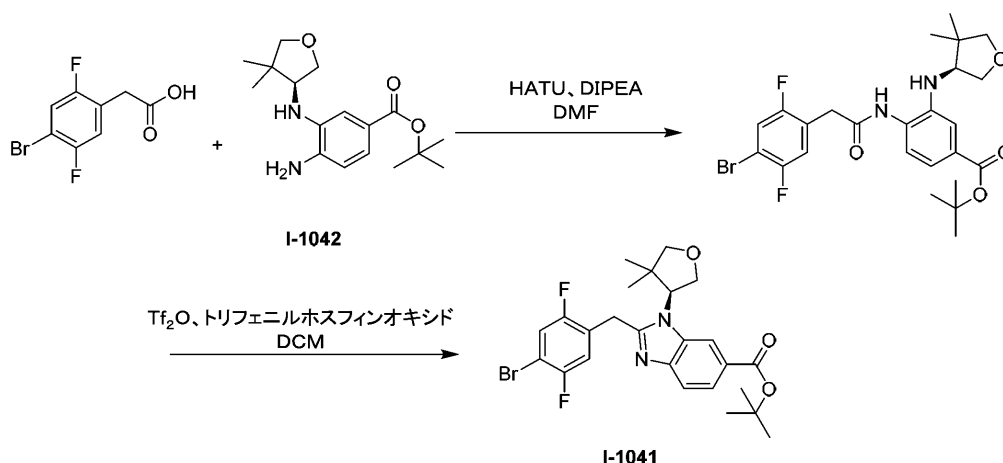
20

【0677】

中間体 I-1041 の調製

【0678】

【化181】



30

【0679】

tert-ブチル 4-[[2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート : DMF (10 mL) 中の 2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸 (575 mg、2.29 mmol)、tert-ブチル 4-アミノ-3-[[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (696 mg、2.27 mmol)、及び o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (1292 mg、3.40 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.22 mL、6.98 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。次に、混合物を EtOAc で希釈し、5% LiCl、飽和 NaHCO₃、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、精製することなく以下の次の工程に進めた。ES/MS : 539

40

50

、541 (M+H)。

【0680】

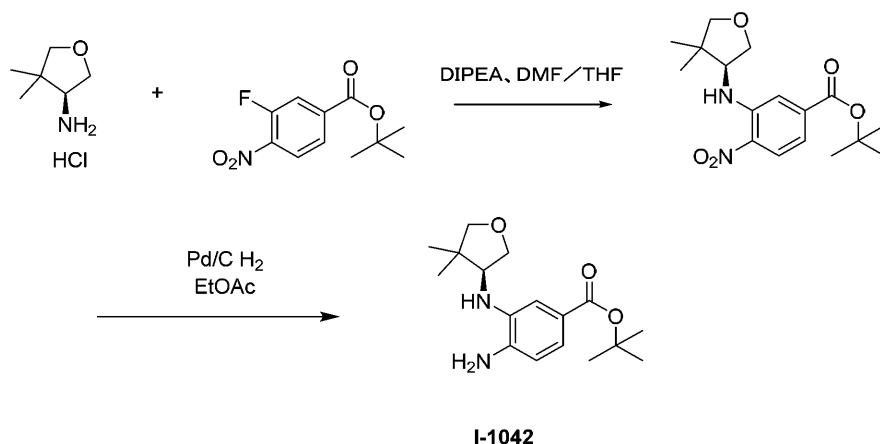
tert-ブチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1041): 0℃のDCM (20 mL) 中のtert-ブチル 4-[[2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-5-フルオロベンゾエート (1236 mg、2.22 mmol) 及びトリフェニルホスフィンオキシド、99% (1851 mg、6.65 mmol) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.559 mL、3.33 mmol) を加えた。次いで、混合物を室温まで徐々に温め、1時間攪拌した。完了時に、混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 521、523 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (s, 1H), 7.97 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.59 (t, J=8.9 Hz, 2H), 4.47-4.25 (m, 3H), 3.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

【0681】

中間体 I-1042 の調製

【0682】

【化182】



【0683】

tert-ブチル 3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート: tert-ブチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (3.50 g、14.5 mmol)、(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン; 塩酸塩 (2.50 g、16.5 mmol) 及び (3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン; 塩酸塩 (2.50 g、16.5 mmol) のTHF (30 mL) 及びDMF (15 mL) 懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (12.6 mL、72.5 mmol) を加えた。溶液を80℃にて18時間加熱した。粗反応混合物をEtOAc (300 mL) で希釈し、5%LiCl (250 mL) 及びブライン (250 mL) で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 337.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.21 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.41 (

dd, $J=9.2, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.00 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 3.81–3.59 (m, 3H), 1.63 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

【0684】

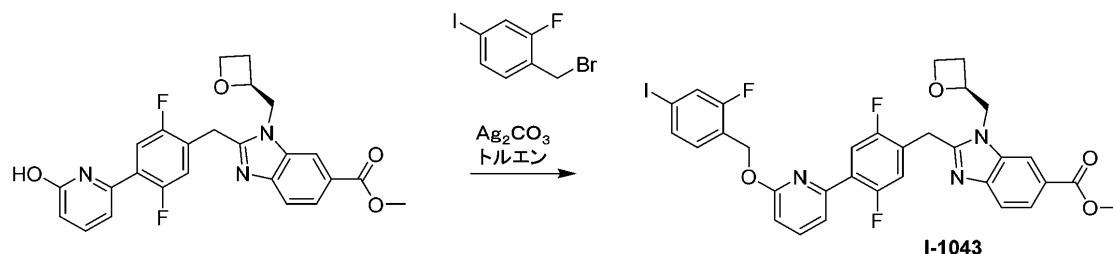
tert-ブチル 4-アミノ-3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1042): EtOAc (86 mL) 中の tert-ブチル 3-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ]-4-ニトロベンゾエート (4.35 g、12.9 mmol) の溶液を、混合物をアルゴンと真空との間で3回循環させることによって脱気した。次に、パラジウム炭素 (10.0%、1.38 g、1.29 mmol) を加え、アルゴンと真空の間で混合物を循環させて脱気した。次に、混合物を水素バルーンを用いて室温で24時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物を得た。ES/MS (m/z): 307.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 (d, $J=16.5\text{ Hz}$, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.33 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 3.82–3.54 (m, 4H), 1.60 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 2H)。

【0685】

中間体 I-1043 の調製

【0686】

【化183】



【0687】

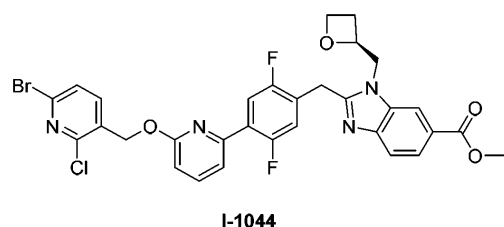
メチル (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-ヨードベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (中間体 I-1043): トルエン (5 mL) 中のメチル (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル) ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (250 mg、0.54 mmol)、1-(ブromoメチル)-2-フルオロ-4-ヨードベンゼン (203 mg、0.65 mmol)、及び炭酸銀 (370 mg、1.3 mmol) のスラリーを70℃にて1時間加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮し、精製した (24 g GOLD、Hex 中0~100% EtOAc)。ES/MS: 700.1 (M+H⁺)。

【0688】

中間体 I-1044 の調製

【0689】

【化184】



10

20

30

40

50

【0690】

メチル(S)-2-(4-(6-((6-ブromo-2-クロロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-1044): 中間体I-18について記載した方法で、6-ブromo-3-(ブromoメチル)-2-クロロピリジンを4-ブromo-1-(ブromoメチル)-2-フルオロベンゼンの代わりに用いて、かつ、メチル(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-9)をtert-ブチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-17)の代わりに用いて、メチル(S)-2-(4-(6-((6-ブromo-2-クロロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 671.1 (M+H⁺)。

10

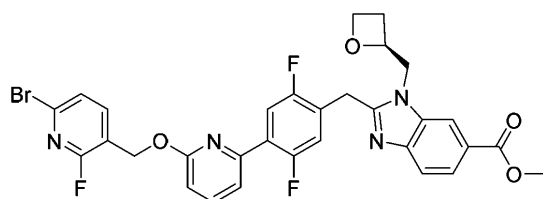
【0691】

中間体I-1045の調製

【0692】

【化185】

20



I-1045

【0693】

メチル(S)-2-(4-(6-((6-ブromo-2-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-1045): 中間体I-18について記載した方法で、6-ブromo-3-(ブromoメチル)-2-フルオロピリジンを4-ブromo-1-(ブromoメチル)-2-フルオロベンゼンの代わりに用いて、かつ、メチル(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-9)をtert-ブチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-17)の代わりに用いて、メチル(S)-2-(4-(6-((6-ブromo-2-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 653.2 (M+H⁺)。

30

40

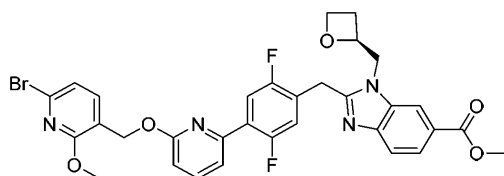
【0694】

中間体I-1046の調製

【0695】

50

【化 1 8 6】



I-1046

【0 6 9 6】

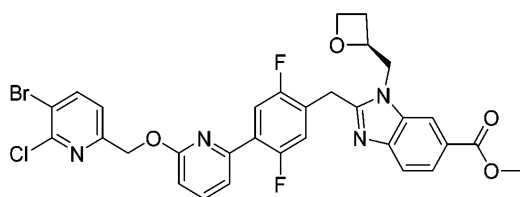
メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル)
メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン -
2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1 0
4 6) : 中間体 I - 1 8 について記載した方法で、6 - ブロモ - 3 - (クロロメチル) -
2 - メトキシピリジンを 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロベンゼンの代
わりに用いて、かつ、メチル (S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシ
ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ
[d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 9) を *tert* - ブチル 2 - [[2 ,
5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) フェニル] メチル] - 3 - (2
- メトキシエチル) ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (I - 1 7) の代わりに
用いて、メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル)
メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセ
タン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調
製した。E S / M S : 6 6 5 . 2 (M + H ⁺) 。

【0 6 9 7】

中間体 I - 1 0 4 7 の調製

【0 6 9 8】

【化 1 8 7】



I-1047

【0 6 9 9】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) メ
トキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2
- イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1 0 4
7) : 中間体 I - 2 1 について記載した方法で、3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - (クロロ
メチル) ピリジンを 5 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) チアゾールの代わりに用いて、メ
チル (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メト
キシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2
- イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。E
S / M S : 6 7 1 . 1 (M + H ⁺) 。

【0 7 0 0】

中間体 I - 1 0 4 8 の調製

【0 7 0 1】

10

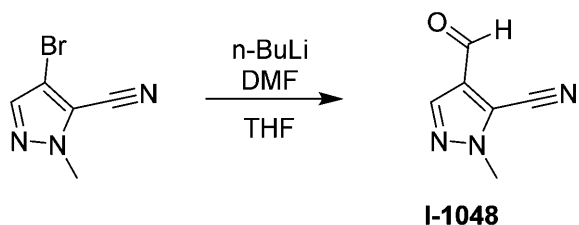
20

30

40

50

【化188】



【0702】

4-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (I-1048) : $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 0.645 mL, 1.61 mmol) を THF (12 mL) 中の 4-ブロモ-2-メチル-ピラゾール-3-カルボニトリル (250 mg, 1.34 mmol) の溶液に -78°C にて滴下した。次に溶液を 15 分間攪拌した。次に DMF (0.21 mL, 2.69 mmol) を滴下し、20 分間攪拌した。完了時に、混合物を飽和 NH_4Cl 及び水でクエンチし、室温まで温めた。所望の生成物を EtOAc で抽出し (2×)、有機をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、精製した (ISCO 12 g, Hex 中 0~80% EtOAc)。

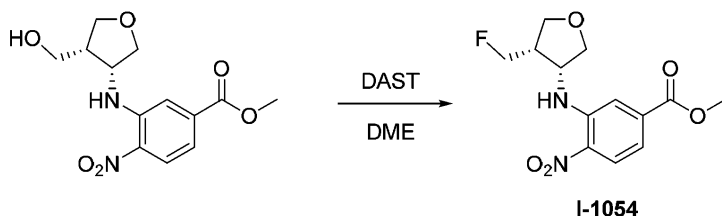
10

【0703】

中間体 I-1054 の調製

【0704】

【化189】



20

【0705】

メチル 3-((シス-4-(フルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート : 1,2-ジメトキシエタン (4 mL) 中のメチル 3-((シス-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (100 mg, 0.338 mmol) の溶液に、 -50°C にて、1,2-ジメトキシエタン (2 mL) 中の DAST (0.054 mL, 0.41 mmol) を加えた。反応物を -50°C にて 10 分間攪拌し、次いで室温まで温め、更に 4 時間攪拌した。次に、冷飽和 NaHCO_3 (20 mL) を混合物に加えた。生成物を EtOAc で抽出した (3×)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、DMSO に再溶解し、精製した (RP HPLC, H_2O 中 0~100% ACN)。ES/MS: 299.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

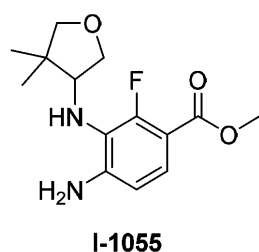
30

【0706】

中間体 I-1055 の調製

【0707】

【化190】



40

50

【0708】

メチル 4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-2-フルオロベンゾエート：中間体 I-1055 について記載した方法で、メチル 2,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエートをメチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、かつ、4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-2-フルオロベンゾエート (I-1055) を調製した。ES/MS: 283.0 (M+H⁺)。

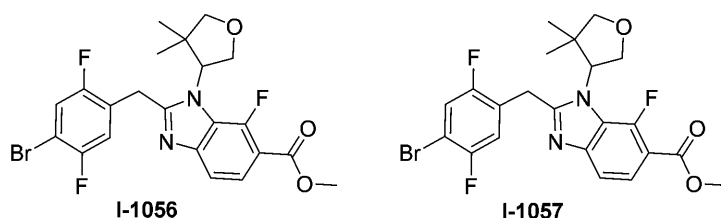
【0709】

中間体 I-1056 (ピーク 1) 及び I-1057 (ピーク 2) の調製

10

【0710】

【化191】



【0711】

20

メチル 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート：中間体 I-13 について記載した方法で、メチル 4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-2-フルオロベンゾエートをエチル(S)-4-アミノ-3-フルオロ-5-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエートの代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製し、キラル SFC により 2つのエナンチオマー (ピーク 1、I-1056) 及び (ピーク 2、I-1057) を分離した。ES/MS: 497.0 (M+H⁺)。

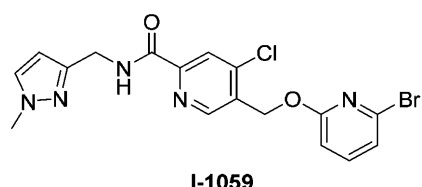
30

【0712】

中間体 I-1059 の調製

【0713】

【化192】



40

【0714】

5-((6-ブromoピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-クロロ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピコリンアミド：中間体 I-1273 について記載した方法で、(1-メチルピラゾール-3-イル)メタンアミンをメチルアミン塩酸塩の代わりに用いて、5-((6-ブromoピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-クロロ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピコリンアミドを調製した。ES/MS: 437.9 (M+H⁺)。

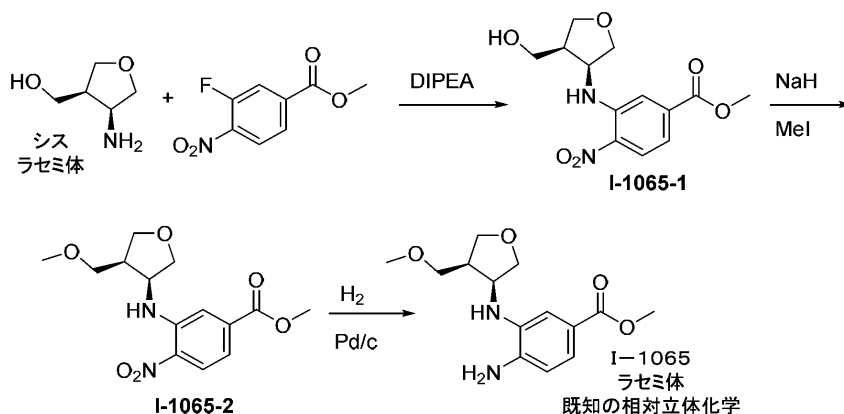
【0715】

50

中間体 I-1065 の調製

【0716】

【化193】



10

【0717】

メチル 4-アミノ-3-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエート I-1065-1-1) : メチル 3-フルオロ-4-ニトロ-ベンゾエート (120 mg、0.603 mmol)、ラセミ体シス 4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル]メタノール (77.7 mg、0.66 mmol) の THF (4 mL) 及び DMF (2 mL) 中懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.525 mL、3.01 mmol) を加えた。溶液を 80℃ にて 18 時間加熱した。完了時に、粗混合物を EtOAc で希釈し、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製し、標題化合物を得た。ES/MS: 297.2 (M+H⁺)。

20

【0718】

メチル 3-[[4-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロ-ベンゾエート I-1065-2) : メチル 3-[[4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロ-ベンゾエート (75 mg、0.253 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液に、NaH (24.2 mg、0.633 mmol、60% 分散液) を 0℃ にて加えた。この溶液にヨウ化メチル (35.9 mg、0.253 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。次に、溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液と EtOAc で分配し、水層を EtOAc で 5 回抽出し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製し、標題化合物を得た。ES/MS: 311.2 (M+H⁺)。

30

【0719】

メチル 4-アミノ-3-[[4-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1065、ラセミ体、相対立体化学は既知) : EtOAc (5 mL) 中のメチル 3-[[4-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロ-ベンゾエート (80 mg、0.258 mmol) の溶液を、アルゴンと真空との間で 3 回循環させることによって脱気した。次に、パラジウム炭素 (10.0%、27.4 mg、0.258 mmol) を混合物に加え、混合物を Ar/vac で脱気し、水素のバルーンを用いて室温で 24 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。ES/MS: 281.2 (M+H⁺)。

40

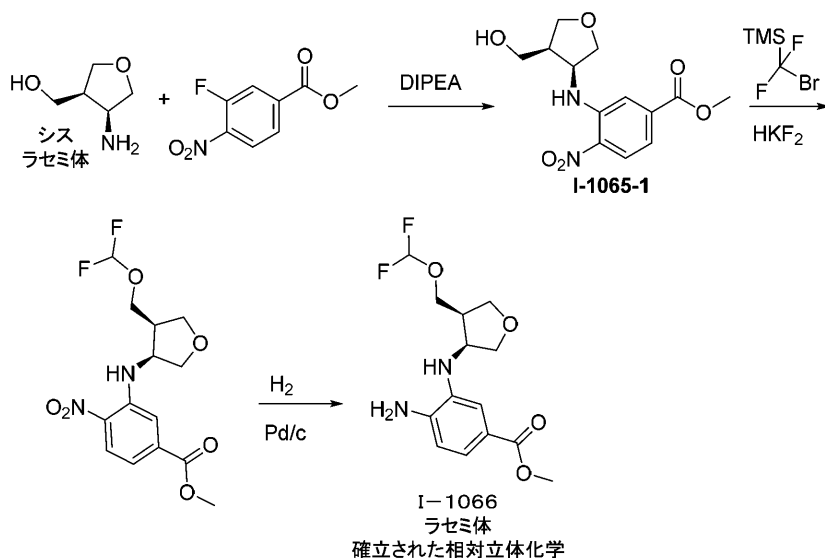
【0720】

中間体 I-1066 の調製

【0721】

50

【化 194】



10

【0722】

メチル 4-アミノ-3-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ]ベンゾエートシス、相対立体化学は公知：THF (4 mL) 及び DMF (2 mL) 中のメチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (120 mg、0.603 mmol)、4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル]メタノール (77.7 mg、0.66 mmol) の懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.525 mL、3.01 mmol) を加えた。得られた溶液を 80℃ にて 18 時間加熱した。粗混合物を EtOAc で希釈し、5% LiCl 及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を得た。ES/MS：297.2 (M+H⁺)

20

【0723】

メチル 3-[[4-(ジフルオロメトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート：DCM (2 mL) 及び水 (2 mL) 中のメチル 3-[[4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート (75 mg、0.253 mmol) の溶液に、トリメチル(プロモジフルオロメチル)シラン (308 mg、1.52 mmol、0.237 mL) 及びフッ化水素カリウム (356、4.56 mmol) を加えた。溶液を室温で一晩激しく攪拌した。その後、溶液を水と DCM で分配し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を得た。ES/MS：347.6 (M+H⁺)

30

【0724】

メチル 4-アミノ-3-[[4-(ジフルオロメトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1066)：EtOAc (5 mL) 中のメチル 3-[[4-(ジフルオロメトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート (88 mg、0.254 mmol) の溶液を、アルゴンと真空との間で混合物を 3 回循環させることによって脱気した。次に、パラジウム炭素 (10.0%、27.0 mg、0.254 mmol) を加え、混合物をアルゴンと真空の間で循環させて脱気し、水素のバルーンを用いて室温で 24 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して所望の生成物を得た。ES/MS：317.2 (M+H⁺)

40

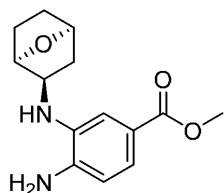
【0725】

中間体 I-1067 の調製

【0726】

50

【化 1 9 5】



I-1067

【0 7 2 7】

メチル 4-アミノ-3-[[(1R, 2R, 4S)-7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1067) : 中間体 I-1 について記載した方法で、(1R, 2R, 4S)-7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-アミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[[(1R, 2R, 4S)-7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1067) を調製した。ES/MS : 263.5 (M+H⁺)。

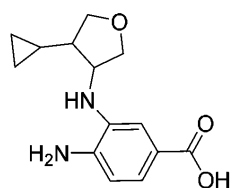
10

【0 7 2 8】

中間体 I-1068 の調製

【0 7 2 9】

【化 1 9 6】



I-1068

20

【0 7 3 0】

2-[[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(4-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (I-1068) : 中間体 I-72 について記載した方法で、4-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートをメチル 3-フルオロ-5-ヨード-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[(4-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]ベンゾエート (I-1068) を 4 つの異なる立体異性体の混合物として調製した。ES/MS : 624.6 (M+H⁺)。

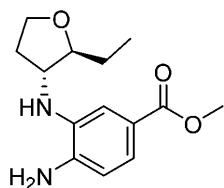
30

【0 7 3 1】

中間体 I-1069 の調製

【0 7 3 2】

【化 1 9 7】



I-1069

40

【0 7 3 3】

メチル 4-アミノ-3-[[(2S, 3R)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1069) :

50

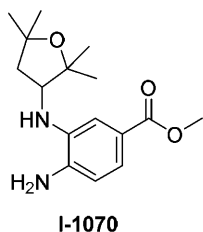
中間体 I-1 について記載した方法で、(2S, 3R)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-アミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[[(2S, 3R)-2-エチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1069) を調製した。ES/MS: 265.2 (M+H⁺)。

【0734】

中間体 I-1070 の調製

【0735】

【化198】



10

【0736】

メチル 4-アミノ-3-[(2, 2, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] ベンゾエート (I-1070) : 中間体 I-1 について記載した方法で、2, 2, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロフラン-3-アミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[(2, 2, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] ベンゾエート (I-1070) を調製した。ES/MS: 293.2 (M+H⁺)。

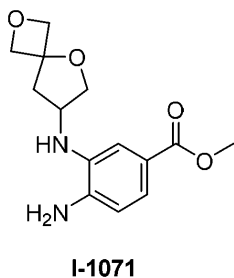
20

【0737】

中間体 I-1071 の調製

【0738】

【化199】



30

【0739】

メチル 4-アミノ-3-(2, 5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-7-イルアミノ) ベンゾエート (I-1071) : 中間体 I-1 について記載した方法で、2, 5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-7-アミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-(2, 5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-7-イルアミノ) ベンゾエート (I-1071) を調製した。ES/MS: 279.2 (M+H⁺)。

40

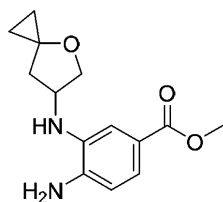
【0740】

中間体 I-1072 の調製

【0741】

50

【化 2 0 0】



I-1072

【0 7 4 2】

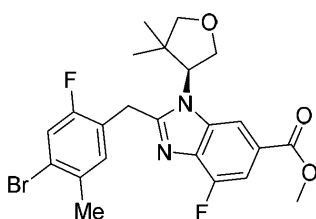
メチル 4-アミノ-3-(4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イルアミノ)ベンゾエート (I-1072) : 中間体 I-1 について記載した方法で、4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-アミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-(4-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イルアミノ)ベンゾエート (I-1072) を調製した。ES/MS : 263.2 (M+H⁺)。

【0 7 4 3】

中間体 I-1075 の調製

【0 7 4 4】

【化 2 0 1】



I-1075

【0 7 4 5】

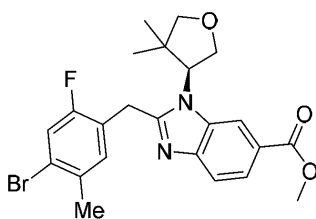
メチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1075) : I-103 について記載した方法で、2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)酢酸の代わりに用いて、本化合物を調製した。ES/MS : 493.1, 495.0 (M+H⁺)。

【0 7 4 6】

中間体 I-1076 の調製

【0 7 4 7】

【化 2 0 2】



I-1076

【0 7 4 8】

メチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-3- [

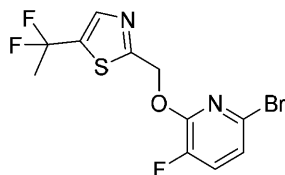
〔(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1076) : I-2 について記載した方法で、2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸を2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)酢酸で置き換えて、かつ、I-1 を I-80 で置き換えて、本化合物を調製した。ES/MS : 492.6、494.6 (M+H+)。

〔0749〕

中間体 I-1078 の調製

〔0750〕

〔化203〕



I-1078

〔0751〕

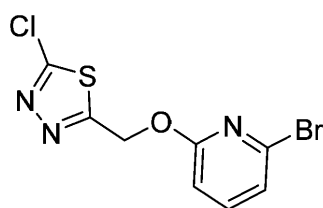
2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール (I-1078) : 中間体 I-1034 について記載した方法で、2-(ブロモメチル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾールを6-(ブロモメチル)-1-メチルベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-オールを6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール (I-1078) を調製した。ES/MS : 351.2、353.2 (M+H+)。

〔0752〕

中間体 I-1079 の調製

〔0753〕

〔化204〕



I-1079

〔0754〕

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-クロロ-1,3,4-チアジアゾール (I-1079) : 中間体 I-1040 について記載した方法で、(5-クロロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノールを6-(ブロモメチル)-1-メチルベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、2-ブロモ-6-フルオロピリジンを4-ブロモ-2-フルオロピリミジンの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-クロロ-1,3,4-チアジアゾール (I-1079) を調製した。ES/MS : 308.0、310.0 (M+H+)。

〔0755〕

中間体 I-1080 の調製

〔0756〕

10

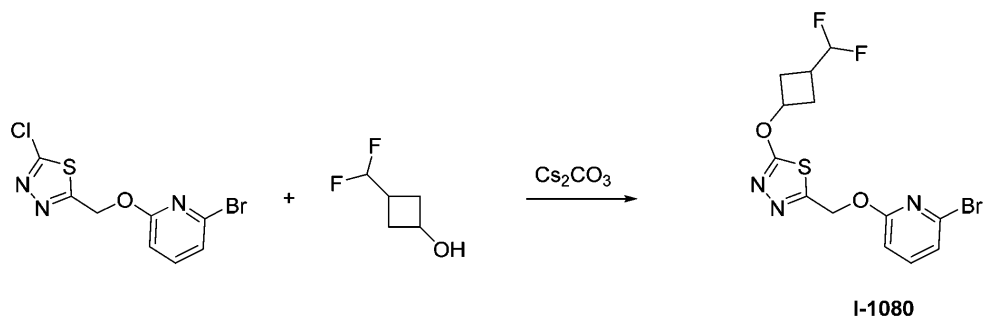
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

【0 7 5 7】

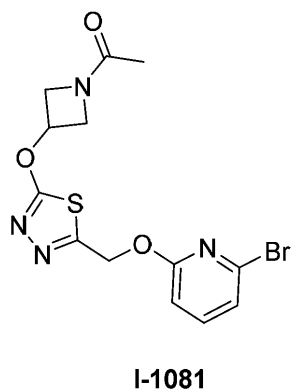
2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-[3-(ジフルオロメチル)シクロブトキシ]-1,3,4-チアジアゾール(I-1080): 2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-クロロ-1,3,4-チアジアゾール(45.0 mg、0.15 mmol)、3-(ジフルオロメチル)シクロブタノール(27.0 mg、0.22 mmol)、及び炭酸セシウム(95.7 mg、0.294 mmol)をアセトニトリル4 mLに加え、得られた混合物を50℃に4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濾過、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して生成物を得た。ES/MS: 392.0、394.0 (M+H+)。

【0 7 5 8】

中間体I-1081の調製

【0 7 5 9】

【化 2 0 6】



30

【0 7 6 0】

1-[3-[[5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]オキシ]アゼチジン-1-イル]エテノン(I-1081): I-1080について記載した方法で、3-(ジフルオロメチル)シクロブタノールを1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エテノンで置き換えて、1-[3-[[5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]オキシ]アゼチジン-1-イル]エテノン(I-1081)を作製した。ES/MS: 385.0、387.0 (M+H+)。

40

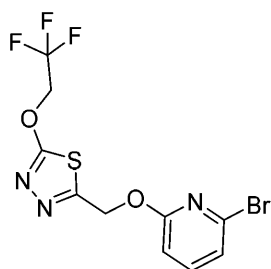
【0 7 6 1】

中間体I-1082の調製

【0 7 6 2】

50

【化 2 0 7】



I-1082

10

【 0 7 6 3】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール(I-1082):

I-1080について記載した方法で、3-(ジフルオロメチル)シクロブタノールを2,2,2-トリフルオロエタノールで置き換えて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール(I-1082)を調製した。ES/MS: 370.0、372.0 (M+H+)。

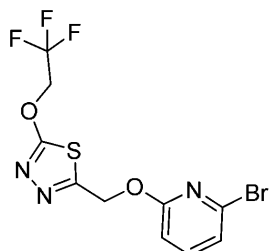
【 0 7 6 4】

中間体 I-1083 の調製

20

【 0 7 6 5】

【化 2 0 8】



I-1083

30

【 0 7 6 6】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール(I-1083):

I-1080について記載した方法で、3-(ジフルオロメチル)シクロブタノールを2,2-ジフルオロエタノールで置き換えて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール(I-1083)を調製した。ES/MS: 352.0、354.0 (M+H+)。

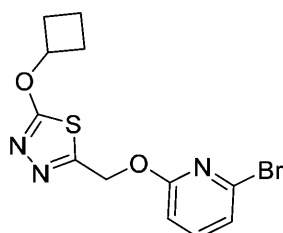
【 0 7 6 7】

中間体 I-1084 の調製

40

【 0 7 6 8】

【化 2 0 9】



I-1084

50

【0769】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(シクロブトキシ)-1,3,4-チアジアゾール(I-1084)：

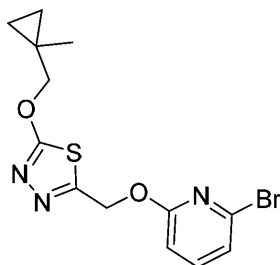
I-1080について記載した方法で、3-(ジフルオロメチル)シクロブタノールをシクロブタノールで置き換えて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(シクロブトキシ)-1,3,4-チアジアゾール(I-1084)を調製した。ES/MS：344.0、346.0(M+H+)。

【0770】

中間体I-1085の調製

【0771】

【化210】



I-1085

【0772】

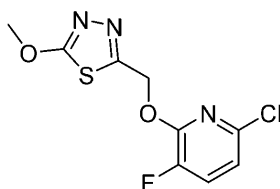
2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]-1,3,4-チアジアゾール(I-1085)：I-1080について記載した方法で、3-(ジフルオロメチル)シクロブタノールを(1-メチルシクロプロピル)メタノールで置き換えて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]-1,3,4-チアジアゾール(I-1085)を調製した。ES/MS：356.0、358.0(M+H+)。

【0773】

中間体I-1089の調製

【0774】

【化211】



I-1089

【0775】

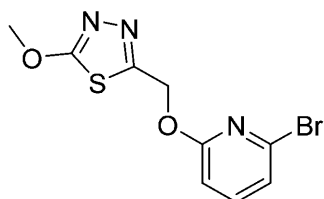
2-((6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール(I-1089)：中間体I-1034について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾールを6-(ブロモメチル)-1-メチル-ベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、6-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-オールを6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-((6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール(I-1089)を調製した。ES/MS：275.2、277.2(M+H+)。

【 0 7 7 6 】

中間体 I-1090 の調製

【 0 7 7 7 】

【 化 2 1 2 】



10

I-1090

【 0 7 7 8 】

2-((6-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール (I-1090) : 中間体 I-1034 について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾールを 6-(プロモメチル)-1-メチル-ベンゾトリアゾールの代わりに用いて、2-((6-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール (I-1090) を調製した。ES/MS : 302.2、304.2 (M+H+)。

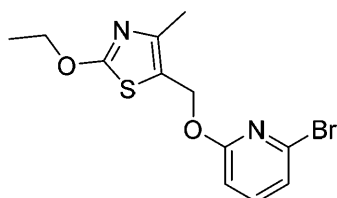
20

【 0 7 7 9 】

中間体 I-1093 の調製

【 0 7 8 0 】

【 化 2 1 3 】



30

I-1093

【 0 7 8 1 】

5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-2-エトキシ-4-メチル-チアジアゾール (I-1093) : 中間体 I-1040 について記載した方法で、(2-エトキシ-4-メチル-チアジアゾール-5-イル)メタノールを 6-(プロモメチル)-1-メチル-ベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、2-ブロモ-6-フルオロ-ピリジンを 4-ブロモ-2-フルオロ-ピリミジンの代わりに用いて、5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-2-エトキシ-4-メチル-チアジアゾール (I-1093) を調製した。ES/MS : 327.0、329.0 (M+H+)。

40

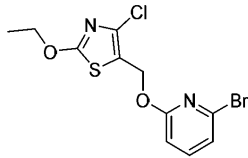
【 0 7 8 2 】

中間体 I-1094 の調製

【 0 7 8 3 】

50

【化 2 1 4】



I-1094

【0 7 8 4】

5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-クロロ-2-エトキシチアゾール (I-1094) : 中間体 I-1040 について記載した方法で、(4-クロロ-2-エトキシチアゾール-5-イル)メタノールを6-(ブロモメチル)-1-メチルベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、2-ブロモ-6-フルオロ-ピリジンを4-ブロモ-2-フルオロ-ピリミジンの代わりに用いて、5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-クロロ-2-エトキシチアゾール (I-1094) を調製した。ES/MS : 349.0、351.0 (M+H+)。

10

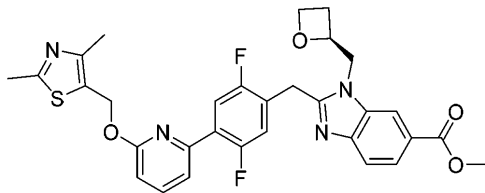
【0 7 8 5】

中間体 I-1095 の調製

【0 7 8 6】

【化 2 1 5】

20



I-1095

【0 7 8 7】

メチル 2-[[4-[[6-[(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1095) : 中間体 I-1269 について記載した方法で、メチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートをエチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートの代わりに用いて、かつ、5-(クロロメチル)-2,4-ジメチルチアゾールを5-ブロモ-2-(クロロメチル)-3-フルオロ-ピリジンの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[[6-[(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1095) を調製した。ES/MS : 591.2 (M+H+)。

30

【0 7 8 8】

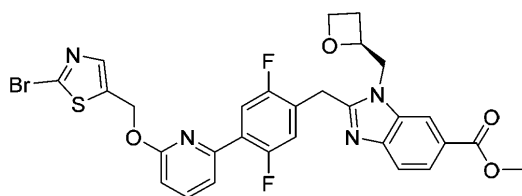
中間体 I-1096 の調製

【0 7 8 9】

40

50

【化 2 1 6】



I-1096

【0 7 9 0】

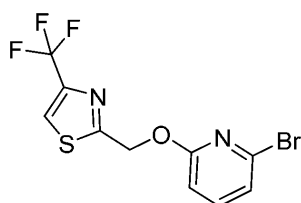
メチル 2-[[4-[6-[(2-ブロモチアゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1096) : 中間体 I-21 について記載した方法で、2-ブロモ-5-(ブロモメチル)チアゾールを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(2-ブロモチアゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1096) を調製した。ES/MS: 641.0、643.0 (M+H+)。

【0 7 9 1】

中間体 I-1097 の調製

【0 7 9 2】

【化 2 1 7】



I-1097

【0 7 9 3】

2-((6-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール (I-1097) : 中間体 I-1040 について記載した方法で、(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メタノールを 6-(ブロモメチル)-1-メチル-ベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、2-ブロモ-6-フルオロピリジンを 4-ブロモ-2-フルオロピリミジンの代わりに用いて、2-((6-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール (I-1097) を調製した。ES/MS: 337.0、340.0 (M+H+)。

【0 7 9 4】

中間体 I-1101 の調製

【0 7 9 5】

10

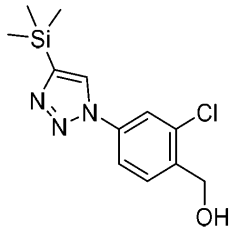
20

30

40

50

【化 2 1 8】



I-1101

10

【0 7 9 6】

(2-クロロ-4-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)メタノール (I-1101) : I-50 について記載した方法で、メチル 6-クロロピリジン-3-カルボキシレートをメチル 2-クロロ-4-フルオロベンゾエートで置き換えて、かつ、エチニルシクロプロパンをエチニル(トリメチル)シランで置き換えて、(2-クロロ-4-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)メタノール (I-1101) を調製した。ES/MS : 282.0 (M+H+)。

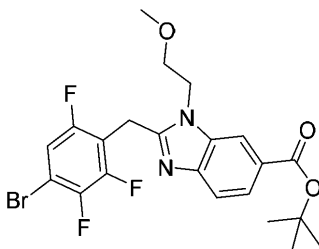
【0 7 9 7】

中間体 I-1103 の調製

20

【0 7 9 8】

【化 2 1 9】



I-1103

30

【0 7 9 9】

tert-ブチル 2-[(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1103) : I-2 について記載した方法で、2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロフェニル)酢酸で置き換えて、かつ、I-1 を I-6 で置き換えて、tert-ブチル 2-[(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1103) を調製した。ES/MS : 500.0、502.0 (M+H+)。

40

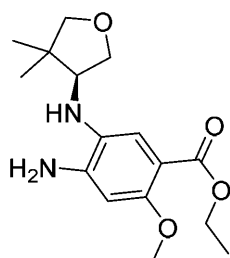
【0 8 0 0】

中間体 I-1104 の調製

【0 8 0 1】

50

【化 2 2 0】



I-1104

10

【0 8 0 2】

エチル 4-アミノ-5-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ]-2-メトキシベンゾエート (I-1104) : I-1 について記載した方法で、メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートをメチル 5-フルオロ-2-メトキシ-4-ニトロベンゾエートで置き換えて、かつ、2-メトキシエチルアミンを (3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン; 塩酸塩で置き換えて、エチル 4-アミノ-5-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ]-2-メトキシベンゾエート (I-1104) を調製した。ES/MS : 309 . 0 (M+H+)。

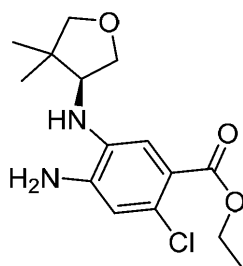
20

【0 8 0 3】

中間体 I-1105 の調製

【0 8 0 4】

【化 2 2 1】



I-1105

30

【0 8 0 5】

エチル 4-アミノ-2-クロロ-5-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1105) : I-1 について記載した方法で、メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートをエチル 2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロベンゾエートで置き換えて、かつ、2-メトキシエチルアミンを (3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン; 塩酸塩で置き換えて、エチル 4-アミノ-2-クロロ-5-[[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1105) を調製した。ES/MS : 313 . 0 (M+H+)。

40

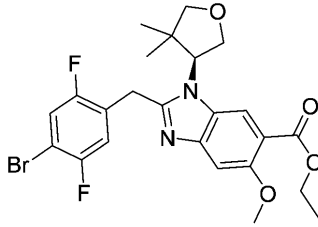
【0 8 0 6】

中間体 I-1106 の調製

【0 8 0 7】

50

【化 2 2 2】



I-1106

【0 8 0 8】

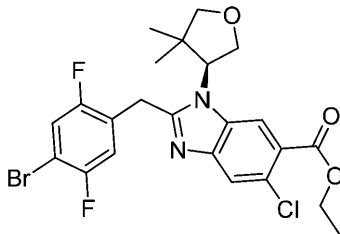
メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-6-メトキシベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1106) : I-2 について記載した方法で、2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸で置き換えて、かつ、I-1 を I-1104 で置き換えて、メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-6-メトキシベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1106) を調製した。ES/MS : 510.0 (M+H+)。

【0 8 0 9】

中間体 I-1107 の調製

【0 8 1 0】

【化 2 2 3】



I-1107

【0 8 1 1】

エチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-クロロ-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1107) : I-2 について記載した方法で、2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸で置き換えて、かつ、I-1 を I-1105 で置き換えて、エチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-クロロ-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1107) を調製した。ES/MS : 528.0 (M+H+)。

【0 8 1 2】

中間体 I-1110 の調製

【0 8 1 3】

10

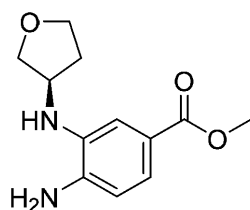
20

30

40

50

【化 2 2 4】



I-1110

【0 8 1 4】

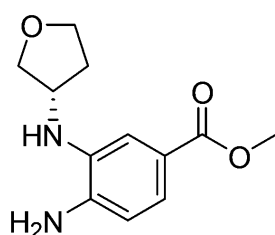
メチル (R) - 4 - アミノ - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ベンゾエート (I - 1 1 1 0) : 中間体 I - 1 について記載した方法で、4 - メチルベンゼンスルホン酸 ; (3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンを 2 - メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル (R) - 4 - アミノ - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ベンゾエート (I - 1 1 1 0) を調製した。E S / M S : 2 3 7 . 2 (M + H +)。

【0 8 1 5】

中間体 I - 1 1 1 1 の調製

【0 8 1 6】

【化 2 2 5】



I-1111

【0 8 1 7】

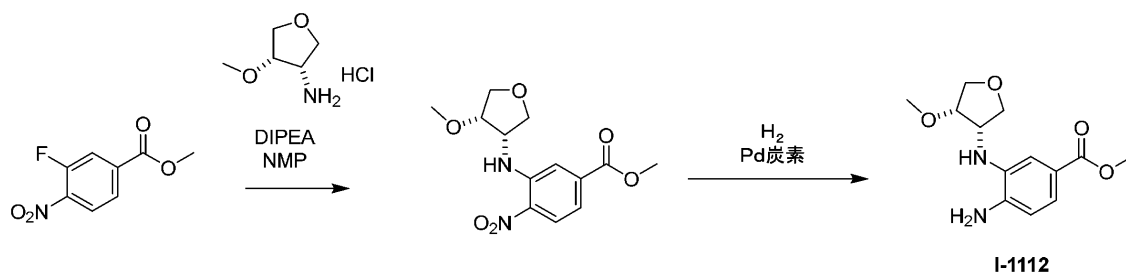
メチル (S) - 4 - アミノ - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ベンゾエート (I - 1 1 1 1) : 中間体 I - 1 について記載した方法で、4 - メチルベンゼンスルホン酸 ; (3 S) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンを 2 - メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル (S) - 4 - アミノ - 3 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ベンゾエート (I - 1 1 1 1) を調製した。E S / M S : 2 3 7 . 1 (M + H +)。

【0 8 1 8】

中間体 I - 1 1 1 2 の調製

【0 8 1 9】

【化 2 2 6】



I-1112

【0 8 2 0】

メチル 4 - アミノ - 3 - ((シス - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ベンゾエート (I - 1 1 1 2) :

中間体 I - 1 について記載した方法で、シス - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 3 -

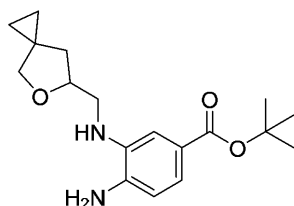
アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-((シス-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS: 367.2 (M+H+)

【0821】

中間体 I-1113 の調製

【0822】

【化227】



I-1113

10

【0823】

tert-ブチル 3-((5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)メチル)アミノ)-4-アミノベンゾエート (I-1113):

中間体 I-6 について記載した方法で、(5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)メタンアミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル 3-((5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)メチル)アミノ)-4-アミノベンゾエートを調製した。ES/MS: 319.0 (M+H+)

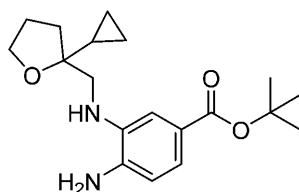
20

【0824】

中間体 I-1114 の調製

【0825】

【化228】



I-1114

30

【0826】

tert-ブチル 4-アミノ-3-((2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾエート (I-1114): 中間体 I-6 について記載した方法で、(2-シクロプロピルテトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル 3-((5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)メチル)アミノ)-4-アミノベンゾエートを調製した。ES/MS: 333.3 (M+H+)

40

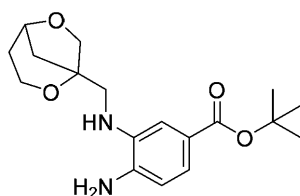
【0827】

中間体 I-1115 の調製

【0828】

50

【化 2 2 9】



I-1115

【0 8 2 9】

10

tert-ブチル 3-((2,6-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-4-アミノベンゾエート (I-1115) : 中間体 I-6 について記載した方法で、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン-1-イルメタンアミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル 3-((2,6-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン-1-イル)メチル)アミノ)-4-アミノベンゾエートを調製した。ES/MS : 335.2 (M+H+)

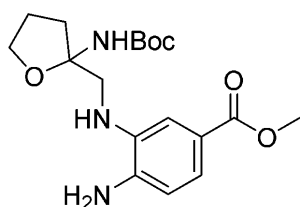
【0 8 3 0】

中間体 I-1116 の調製

【0 8 3 1】

【化 2 3 0】

20



I-1116

【0 8 3 2】

30

メチル 4-アミノ-3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾエート (I-1116) : 中間体 I-1 について記載した方法で、tert-ブチル (2-(アミノメチル)テトラヒドロフラン-2-イル)カルバメート塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS : 333.3 (M+H+)

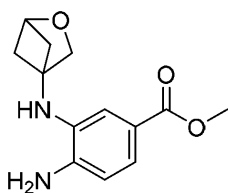
【0 8 3 3】

中間体 I-1117 の調製

【0 8 3 4】

【化 2 3 1】

40



I-1117

【0 8 3 5】

メチル 4-アミノ-3-(2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-イルアミ

50

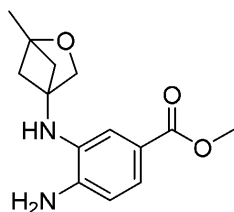
ノ) ベンゾエート (I-1117) : 中間体 I-1 について記載した方法で、2-オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-(2-オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イルアミノ) ベンゾエートを調製した。ES/MS : 249.2 (M+H+)

【0836】

中間体 I-1118 の調製

【0837】

【化232】



I-1118

【0838】

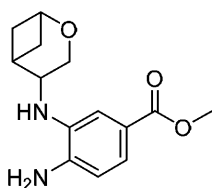
メチル 4-アミノ-3-[(1-メチル-2-オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) アミノ] ベンゾエート (I-1118) : 中間体 I-1 について記載した方法で、1-メチル-2-オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[(1-メチル-2-オキサビシクロ [2.1.1] ヘキサン-4-イル) アミノ] ベンゾエートを調製した。ES/MS : 249.2 (M+H+)

【0839】

中間体 I-1119 の調製

【0840】

【化233】



I-1119

【0841】

メチル 4-アミノ-3-(2-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタン-4-イルアミノ) ベンゾエート (I-1119) : 中間体 I-1 について記載した方法で、2-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタン-4-アミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-(2-オキサビシクロ [3.1.1] ヘプタン-4-イルアミノ) ベンゾエートを調製した。ES/MS : 263.2 (M+H+)

【0842】

中間体 I-1120 の調製

【0843】

10

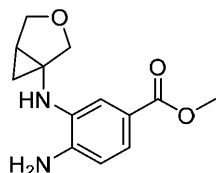
20

30

40

50

【化 2 3 4】



I-1120

【0 8 4 4】

メチル 4-アミノ-3-〔(3-オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-1-イルアミノ)ベンゾエート (I-1120) : 中間体 I-1 について記載した方法で、3-オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-1-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-〔(3-オキサビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-1-イルアミノ)ベンゾエート〕を調製した。ES/MS : 249.2 (M+H+)

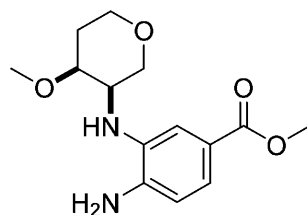
10

【0 8 4 5】

中間体 I-1121 の調製

【0 8 4 6】

【化 2 3 5】



I-1121

20

【0 8 4 7】

メチル 4-アミノ-3-〔[シス-4-メトキシテトラヒドロピラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1121) : 中間体 I-1 について記載した方法で、シス-4-メトキシテトラヒドロピラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-〔[シス-4-メトキシテトラヒドロピラン-3-イル]アミノ]ベンゾエートを調製した。ES/MS : 281.1 (M+H+)

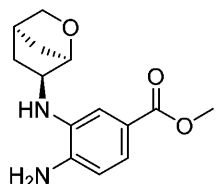
30

【0 8 4 8】

中間体 I-1122 の調製

【0 8 4 9】

【化 2 3 6】



I-1122

40

【0 8 5 0】

メチル 4-アミノ-3-〔[(1r, 4r, 6s)-2-オキサビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-6-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1122) : 中間体 I-1 について記載した方法で、(1r, 4r, 6s)-2-オキサビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-6-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-〔[(1r, 4r, 6s)-2-オキサビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-6-イル]アミノ]ベンゾエートを調製した。ES/MS : 263.2 (M+H+)

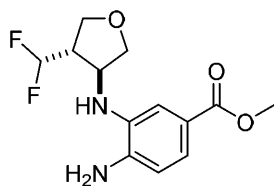
50

【 0 8 5 1 】

中間体 I-1123 の調製

【 0 8 5 2 】

【 化 2 3 7 】



I-1123

10

【 0 8 5 3 】

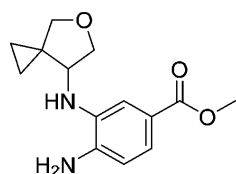
メチル 4-アミノ-3-[[トランス-4-(ジフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1123) : 中間体 I-1 について記載した方法で、トランス-4-(ジフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[[トランス-4-(ジフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエートを調製した。ES/MS : 287.2 (M+H+)

【 0 8 5 4 】

中間体 I-1124 の調製

【 0 8 5 5 】

【 化 2 3 8 】



I-1124

20

【 0 8 5 6 】

メチル 4-アミノ-3-(5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-7-イルアミノ)ベンゾエート (I-1124) : 中間体 I-69 について記載した方法で、5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン塩酸塩を 4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩の代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-(5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-7-イルアミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS : 263.2 (M+H+)

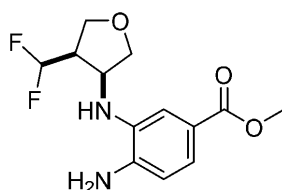
30

【 0 8 5 7 】

中間体 I-1125 の調製

【 0 8 5 8 】

【 化 2 3 9 】



I-1125

40

【 0 8 5 9 】

メチル 4-アミノ-3-[[シス-4-(ジフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3

50

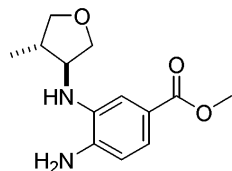
－イル] アミノ] ベンゾエート (I-1125) : 中間体 I-1 について記載した方法で、シス-4-(ジフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[[トランス-4-(ジフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエートを調製した。ES/MS : 287.2 (M+H+)

【0860】

中間体 I-1126 の調製

【0861】

【化240】



I-1126

【0862】

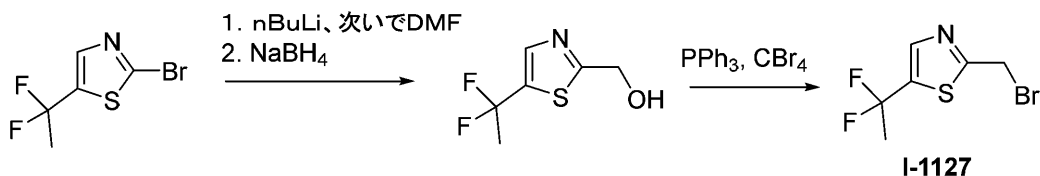
メチル 4-アミノ-3-[[トランス-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1126) : 中間体 I-1 について記載した方法で、トランス-4-メチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[[トランス-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエートを調製した。ES/MS : 251.2 (M+H+)

【0863】

中間体 I-1127 の調製

【0864】

【化241】



I-1127

【0865】

[5-(1,1-ジフルオロエチル) チアゾール-2-イル] メタノール : THF (15 mL) 中の 2-ブロモ-5-(1,1-ジフルオロエチル) チアゾール (1.0 g, 4.4 mmol) を -78°C に冷却し、nBuLi (2.2 M, 2.5 mL, 5.5 mmol) を滴下した。混合物を -78°C にて 30 分間攪拌した後、DMF (1 mL) を加え、得られた混合物をゆっくりと室温まで温めた。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で希釈し、層を分離した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DCM/MeOH (1:1, 15 mL) に溶解し、NaBH₄ (0.17 mg, 4.4 mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、飽和水溶液でクエンチし、DCM で希釈した。層を分離し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : EtOAc/ヘキサン) で精製すると、所望の生成物が得られた。ES/MS : 180.2 (M+H+)

【0866】

2-(プロモメチル)-5-(1,1-ジフルオロエチル) チアゾール (I-1127) : DCM (10 mL) 中の [5-(1,1-ジフルオロエチル) チアゾール-2-イル] メタノール (540 mg, 3.0 mmol) を 0°C に冷却し、トリフェニルホスフィン (870 mg, 3.33 mmol) 及び CBr₄ (1.1 g, 3.33 mmol) をそれ

10

20

30

40

50

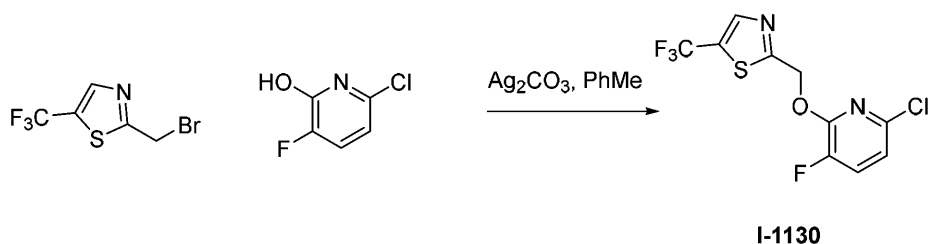
それ加えた。混合物を室温まで温め、2時間攪拌した後、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製すると、所望の生成物が得られた。ES／MS：244.0（M+H+）

【0867】

中間体 I-1130 の調製

【0868】

【化242】



10

【0869】

2-[(6-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾール：2-[(6-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾール（I-1130）：中間体 I-1129 について記載した方法で、2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)チアゾールを2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに用いて、かつ、6-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-オールを6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-[(6-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾールを調製した。ES／MS：313.1（M+H+）

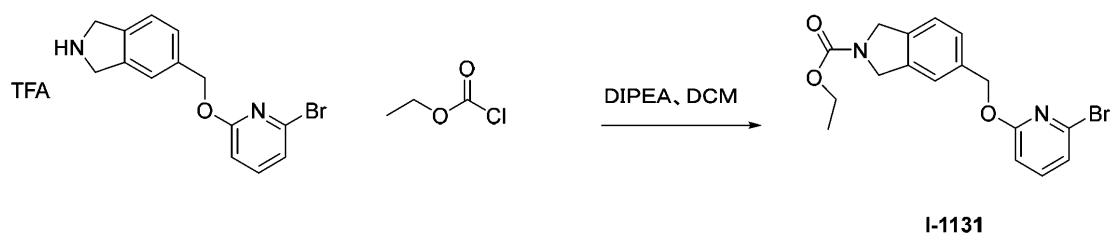
20

【0870】

中間体 I-1131 の調製

【0871】

【化243】



30

【0872】

エチル 5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]イソインドリン-2-カルボキシレート（I-1131）：DCM中の5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]イソインドリン；2,2,2-トリフルオロ酢酸（60mg、0.14mmol）に、DIPEA（0.075mL、0.43mmol）及びクロロギ酸エチル（0.016mL、0.17mmol）をそれぞれ室温に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製すると、所望の生成物が得られた。ES／MS：379.0（M+H+）

40

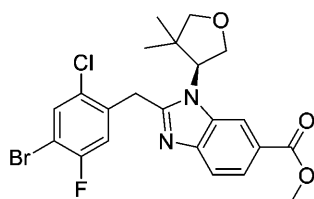
【0873】

中間体 I-1132 の調製

【0874】

50

【化 2 4 4】



I-1132

【0 8 7 5】

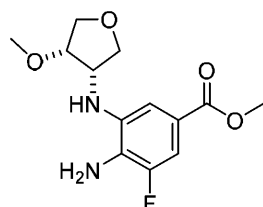
メチル 2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1132) : 中間体 I-2 について記載した方法で、メチル 4-アミノ-3-[(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]ベンゾエート I-80 をメチル 4-アミノ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-フェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 497.3 (M+H+)。

【0 8 7 6】

中間体 I-1133 の調製

【0 8 7 7】

【化 2 4 5】



I-1133

【0 8 7 8】

メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[(シス-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]ベンゾエート (I-1133) : 中間体 I-1 について記載した方法で、トランス-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、メチル 3,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエートをメチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[(シス-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ]ベンゾエートを調製した。ES/MS : 285.2 (M+H+)

【0 8 7 9】

中間体 I-1134 の調製

【0 8 8 0】

10

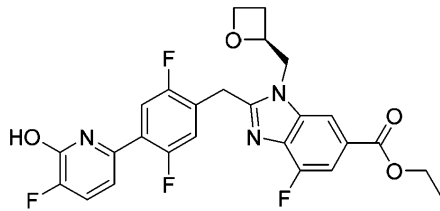
20

30

40

50

【化 2 4 6】



I-1134

【0 8 8 1】

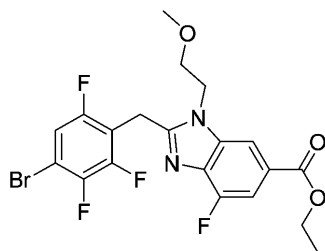
エチル 2-[[2, 5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1134) : 中間体 I-9 について記載した方法で、I-14 を I-8 の代わりに用いて、かつ、2-ベンジルオキシ-6-ブロモ-3-フルオロ-ピリジンを 2-ベンジルオキシ-6-ブロモピリジンの代わりに用いて、エチル 2-[[2, 5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES / MS : 516.1 (M+H+)。

【0 8 8 2】

中間体 I-1135 の調製

【0 8 8 3】

【化 2 4 7】



I-1135

【0 8 8 4】

エチル 2-(4-ブロモ-2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1135) : I-2 について記載した方法で、エチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-(2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾエート I-1032 をメチル 4-アミノ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2, 5, 6-トリフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、エチル 2-(4-ブロモ-2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES / MS : 490.2。M+H+)。

【0 8 8 5】

中間体 I-1136 の調製

【0 8 8 6】

10

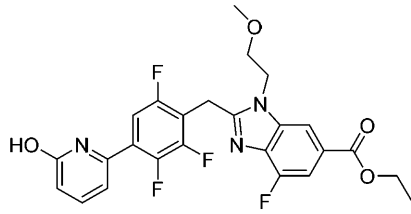
20

30

40

50

【化 2 4 8】



I-1136

【 0 8 8 7】

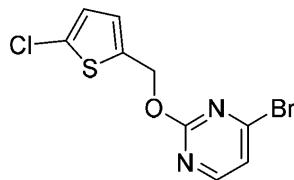
エチル 7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)-2-[[2,3,6-トリフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1136) : 中間体 I-9 について記載した方法で、エチル 2-(4-ブromo-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート I-1135 を I-8 の代わりに用いて、エチル 7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)-2-[[2,3,6-トリフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 504.1 (M+H+)

【 0 8 8 8】

中間体 I-1137 の調製

【 0 8 8 9】

【化 2 4 9】



I-1137

【 0 8 9 0】

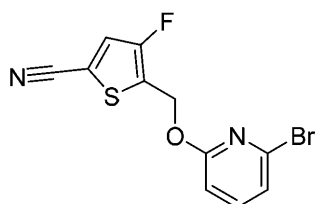
4-ブromo-2-[(5-クロロ-2-チエニル)メトキシ]ピリミジン (I-1137) : 中間体 I-43 について記載した方法で、(5-クロロ-2-チエニル)メタノールを (1-メチルイミダゾール-4-イル)メタノールの代わりに用いて、かつ、4-ブromo-2-フルオロピリミジンを 2-ブromo-6-フルオロピリジンの代わりに用いて、4-ブromo-2-[(5-クロロ-2-チエニル)メトキシ]ピリミジンを調製した。ES/MS : 307.0 (M+H+)

【 0 8 9 1】

中間体 I-1138 の調製

【 0 8 9 2】

【化 2 5 0】



I-1138

【0893】

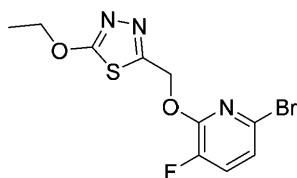
5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-フルオロ-チオフェン-2-カルボニトリル(I-1138): 中間体I-43について記載した方法で、4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-カルボニトリルを(1-メチルイミダゾール-4-イル)メタノールの代わりに用いて、5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-フルオロ-チオフェン-2-カルボニトリルを調製した。ES/MS: 313.1 (M+H+)

【0894】

中間体I-1139の調製

【0895】

【化251】



I-1139

【0896】

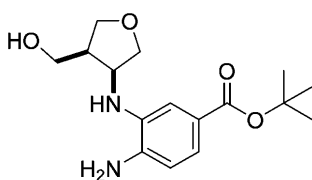
2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール(I-1139): 中間体I-1129について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに用いて、かつ、6-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-オールを6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを調製した。ES/MS: 335.0 (M+H+)

【0897】

中間体I-1140の調製

【0898】

【化252】



I-1140

【0899】

tert-ブチル4-アミノ-3-((シス-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート(I-1140): 中間体I-6について記載した方法で、(シス-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)メタノールを2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル4-アミノ-3-((シス-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS: 339.2 (M+H+)

【0900】

中間体I-1141の調製

【0901】

10

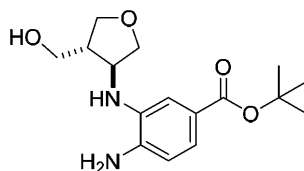
20

30

40

50

【化 2 5 3】



I-1141

【0 9 0 2】

tert-ブチル 4-アミノ-3-((トランス-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート (I-1141) : 中間体 I-6 について記載した方法で、(トランス-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)メタノールを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル 4-アミノ-3-((トランス-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS : 339.2 (M+H+)

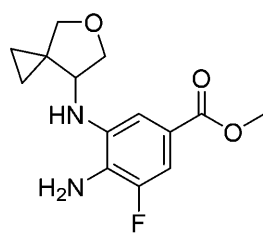
10

【0 9 0 3】

中間体 I-1142 の調製

【0 9 0 4】

【化 2 5 4】



I-1142

20

【0 9 0 5】

メチル 3-((5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)アミノ)-4-アミノ-5-フルオロベンゾエート (I-1142) : 中間体 I-1 について記載した方法で、5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、メチル 3,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエートをメチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル 3-((5-オキサスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)アミノ)-4-アミノ-5-フルオロベンゾエートを調製した。ES/MS : 281.2 (M+H+)

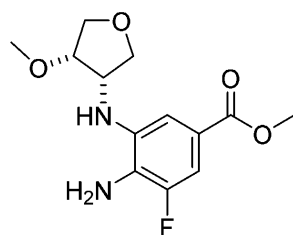
30

【0 9 0 6】

中間体 I-1144 の調製

【0 9 0 7】

【化 2 5 5】



I-1144

40

【0 9 0 8】

メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-((シス-4-メトキシテトラヒドロフラン-

50

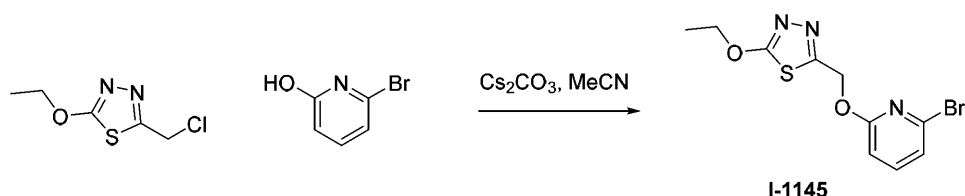
3-イル) アミノ) ベンゾエート (I-1144) : 中間体 I-1 について記載した方法で、5-オキサスピロ [2.4] ヘプタン-7-アミン塩酸塩を2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、メチル3,5-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゾエートをメチル3-フルオロ-4-ニトロ-ベンゾエートの代わりに用いて、メチル4-アミノ-3-フルオロ-5-((シス-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) ベンゾエートを調製した。ES/MS : 281.2 (M+H+)

【0909】

中間体 I-1145 の調製

【0910】

【化256】



【0911】

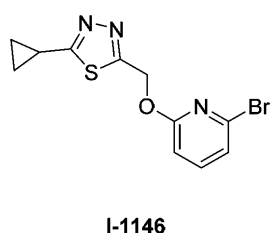
2-[(6-ブロモ-2-ピリジル) オキシメチル] -5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール (I-1145) : MeCN (7 mL) 中の2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール (113 mg、0.63 mmol)、6-ブロモピリジン-2-オール (100 mg、0.58 mmol) 及び炭酸セシウム (300 mg、0.92 mmol) を60℃にて2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、セライトプラグを通して濾過した。得られた溶液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : EtOAc / ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。ES/MS : 316.8 (M+H+)。

【0912】

中間体 I-1146 の調製

【0913】

【化257】



【0914】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル) オキシメチル] -5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール (I-1146) : 中間体 I-1145 について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾールを2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル) オキシメチル] -5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾールを調製した。ES/MS : 312.8 (M+H+)

【0915】

中間体 I-1147 の調製

【0916】

10

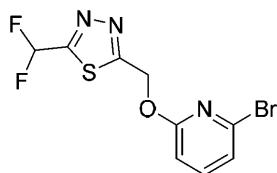
20

30

40

50

【化 2 5 8】



I-1147

【0 9 1 7】

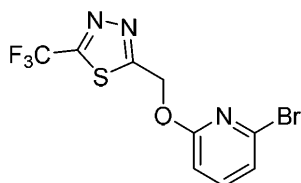
2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (I-1147) : 中間体 I-1145 について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを調製した。ES/MS : 322.8 (M+H+)

【0 9 1 8】

中間体 I-1148 の調製

【0 9 1 9】

【化 2 5 9】



I-1148

【0 9 2 0】

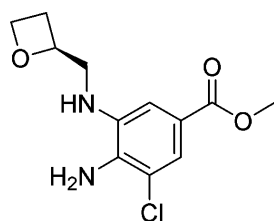
2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (I-1148) : 中間体 I-1145 について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを調製した。ES/MS : 341.8 (M+H+)

【0 9 2 1】

中間体 I-1149 の調製

【0 9 2 2】

【化 2 6 0】



I-1149

【0 9 2 3】

メチル (S)-4-アミノ-3-クロロ-5-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエート (I-1149) : 中間体 1378-I-68 について記載した方法で

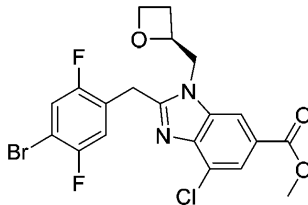
、(S)-オキセタン-2-イルメタンアミンを2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、メチル3-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロベンゾエートをメチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル(S)-4-アミノ-3-クロロ-5-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS: 271.0 (M+H+)

【0924】

中間体I-1150の調製

【0925】

【化261】



I-1150

【0926】

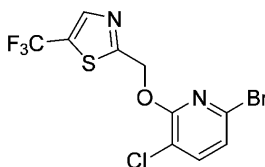
メチル(S)-2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-4-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-1150): 中間体I-2について記載した方法で、メチル(S)-4-アミノ-3-クロロ-5-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエートI-1149をメチル4-アミノ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエートI-1の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル(S)-2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-4-クロロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 504.9 (M+H+)

【0927】

中間体I-1151の調製

【0928】

【化262】



I-1151

【0929】

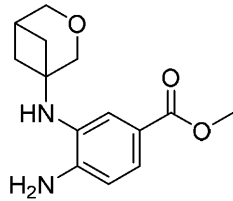
2-[(6-ブromo-3-クロロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾール(I-1151): 中間体I-1129について記載した方法で、2-(ブromoメチル)-5-(トリフルオロメチル)チアゾールを2-(ブromoメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに用いて、かつ、6-ブromo-3-クロロ-ピリジン-2-オールを6-ブromoピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-[(6-ブromo-3-クロロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(トリフルオロメチル)チアゾールを調製した。ES/MS: 374.8 (M+H+)

【0930】

中間体I-1152の調製

【0931】

【化 2 6 3】



I-1152

【0 9 3 2】

10

メチル 4-ニトロ-3-(3-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イルアミノ)ベンゾエート (I-1152) :

中間体 I-1 について記載した方法で、3-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-ニトロ-3-(3-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イルアミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS : 293.0 (M+H+)。

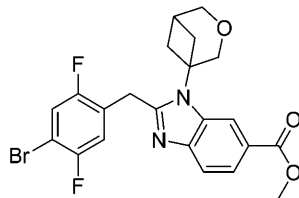
【0 9 3 3】

中間体 I-1153 の調製

【0 9 3 4】

【化 2 6 4】

20



I-1153

【0 9 3 5】

30

メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-(3-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1153) : 中間体 I-2 について記載した方法で、メチル 4-ニトロ-3-(3-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イルアミノ)ベンゾエート I-1152 をメチル 4-アミノ-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-(3-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 477.0 (M+H+)。

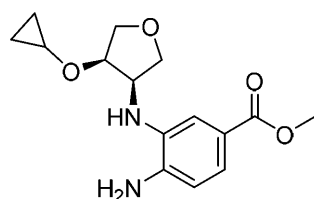
【0 9 3 6】

40

中間体 I-1155 の調製

【0 9 3 7】

【化 2 6 5】



I-1155

50

【0938】

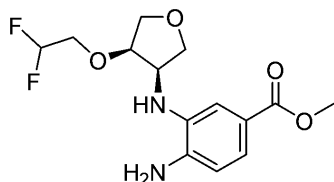
メチル 4-アミノ-3-[[シス-4-(シクロプロポキシ)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1155) : 中間体 I-68 について記載した方法で、シス-4-(シクロプロポキシ)テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-[[シス-4-(シクロプロポキシ)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエートを調製した。ES/MS : 293.0 (M+H+)

【0939】

中間体 I-1156 の調製

【0940】

【化266】



I-1156

【0941】

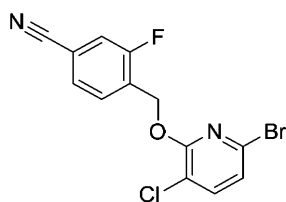
メチル 3-[[シス-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエート (I-1156) : 中間体 I-1 について記載した方法で、シス-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 3-[[シス-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]-4-ニトロベンゾエートを調製した。ES/MS : 317.2 (M+H+)。

【0942】

中間体 I-1159 の調製

【0943】

【化267】



I-1159

【0944】

4-[(6-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジル)オキシメチル]-3-フルオロベンズニトリル (I-1159) : 中間体 I-1129 について記載した方法で、4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンズニトリルを 2-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに用いて、かつ、6-ブロモ-3-クロロ-ピリジン-2-オールを 6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、4-[(6-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジル)オキシメチル]-3-フルオロベンズニトリルを調製した。ES/MS : 342.0 (M+H+)

【0945】

中間体 I-1160 の調製

【0946】

10

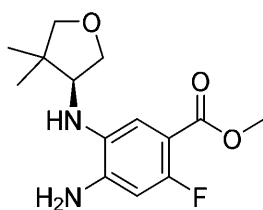
20

30

40

50

【化 2 6 8】



I-1160

【0 9 4 7】

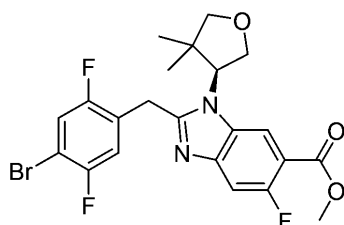
メチル (S) - 4 - アミノ - 5 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロベンゾエート (I - 1 1 6 0) : 中間体 I - 1 について記載した方法で、(S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - アミン塩酸塩を 2 - メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、メチル 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゾエートをメチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル (S) - 4 - アミノ - 5 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロベンゾエートを調製した。ES / MS : 2 8 3 . 2 (M + H +)

【0 9 4 8】

中間体 I - 1 1 6 1 の調製

【0 9 4 9】

【化 2 6 9】



I-1161

【0 9 5 0】

メチル 2 - [(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3 S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (I - 1 1 6 1) : 中間体 I - 2 について記載した方法で、メチル (S) - 4 - アミノ - 5 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロベンゾエート I - 1 1 6 0 をメチル 4 - アミノ - 3 - (2 - メトキシエチルアミノ) ベンゾエート I - 1 の代わりに用いて、かつ、2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル 2 - [(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 3 - [(3 S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル] - 6 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 4 9 8 . 0 (M + H +) 。

【0 9 5 1】

中間体 I - 1 1 6 2 の調製

【0 9 5 2】

10

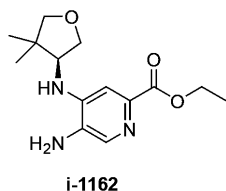
20

30

40

50

【化 2 7 0】



【0 9 5 3】

エチル (S) - 5 - アミノ - 4 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピコリネート (I - 1 1 6 2) :

10

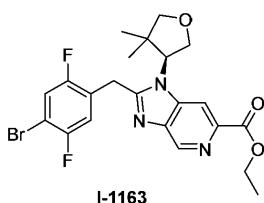
中間体 I - 1 について記載した方法で、(S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - アミン塩酸塩を 2 - メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、エチル 4 - クロロ - 5 - ニトロピコリネートをメチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエートの代わりに用いて、エチル (S) - 5 - アミノ - 4 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピコリネートを調製した。ES / MS : 2 8 0 . 0 (M + H +)

【0 9 5 4】

中間体 I - 1 1 6 3 の調製

【0 9 5 5】

【化 2 7 1】



20

【0 9 5 6】

エチル 2 - [(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 - [(3 S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル] イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキシレート (I - 1 1 6 3) : 中間体 I - 2 について記載した方法で、エチル (S) - 5 - アミノ - 4 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピコリネート I - 1 1 6 2 をメチル 4 - アミノ - 3 - (2 - メトキシエチルアミノ) ベンゾエート I - 1 の代わりに用いて、かつ、2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、エチル 2 - [(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 - [(3 S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル] イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 4 9 5 . 0 (M + H +) 。

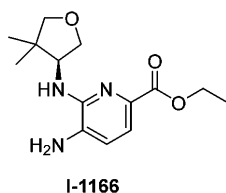
30

【0 9 5 7】

中間体 I - 1 1 6 6 の調製

【0 9 5 8】

【化 2 7 2】



40

【0 9 5 9】

エチル (S) - 5 - アミノ - 6 - ((4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピコリネート (I - 1 1 6 6) :

中間体 I - 1 について記載した方法で、(S) - 4 , 4 - ジメチルテトラヒドロフラン

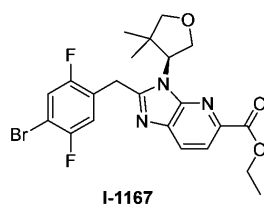
50

－３－アミン塩酸塩を２－メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、エチル６－クロロ－５－ニトロピコリネートをメチル３－フルオロ－４－ニトロベンゾエートの代わりに用いて、エチル（Ｓ）－５－アミノ－６－（（４，４－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピコリネートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：２８０．０（Ｍ＋Ｈ＋）

中間体Ｉ－１１６７の調製

【０９６０】

【化２７３】



10

【０９６１】

エチル２－〔（４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－フェニル）メチル〕－３－〔（３Ｓ）－４，４－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル〕イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボキシレート（Ｉ－１１６７）：中間体Ｉ－２について記載した方法で、エチル（Ｓ）－５－アミノ－６－（（４，４－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピコリネートＩ－１１６６をメチル４－アミノ－３－（２－メトキシエチルアミノ）ベンゾエートＩ－１の代わりに用いて、かつ、２－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－フェニル）酢酸を２－（４－ブロモ－２－フルオロ－フェニル）酢酸の代わりに用いて、エチル２－〔（４－ブロモ－２，５－ジフルオロ－フェニル）メチル〕－３－〔（３Ｓ）－４，４－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル〕イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボキシレートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：４９５．０（Ｍ＋Ｈ＋）。

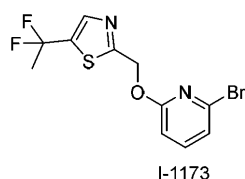
20

【０９６２】

中間体Ｉ－１１７３の調製

【０９６３】

【化２７４】



30

【０９６４】

２－（（（６－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－５－（１，１－ジフルオロエチル）チアゾール（Ｉ－１１７３）：中間体Ｉ－１１２９について記載した方法で、２－（ブロモメチル）－５－（１，１－ジフルオロエチル）チアゾールを２－（ブロモメチル）－３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジンの代わりに用いて、２－（（（６－ブロモピリジン－２－イル）オキシ）メチル）－５－（１，１－ジフルオロエチル）チアゾールを調製した。ＥＳ／ＭＳ：３３５．０（Ｍ＋Ｈ＋）

40

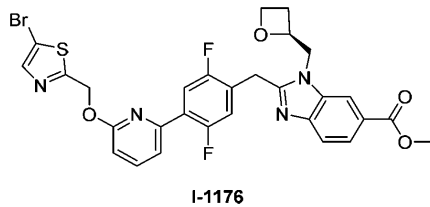
【０９６５】

中間体Ｉ－１１７６の調製

【０９６６】

50

【化 2 7 5】



【0 9 6 7】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - ブロモチアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1 1 7 6) : 中間体 I - 1 0 9 6 について記載した方法で、5 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) チアゾールを 2 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル) チアゾールの代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - ブロモチアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 6 4 1 . 2 (M + H +)

10

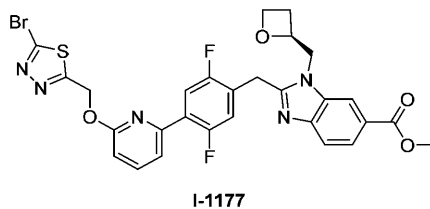
【0 9 6 8】

中間体 I - 1 1 7 7 の調製

20

【0 9 6 9】

【化 2 7 6】



【0 9 7 0】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - ブロモ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1 1 7 7) : 中間体 I - 1 0 9 6 について記載した方法で、2 - ブロモ - 5 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾールを 2 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル) チアゾールの代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - ブロモ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 6 4 2 . 1 (M + H +)

30

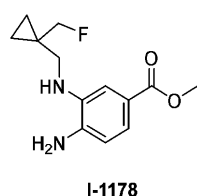
【0 9 7 1】

中間体 I - 1 1 7 8 の調製

40

【0 9 7 2】

【化 2 7 7】



【0 9 7 3】

50

メチル 4-アミノ-3-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエート (I-1178) :

中間体 I-1 について記載した方法で、(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メタンアミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエートを調製した。

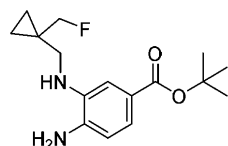
ES/MS : 253.2 (M+H+).

【0974】

中間体 I-1179 の調製

【0975】

【化278】



I-1179

【0976】

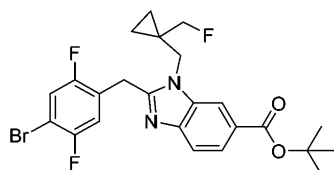
tert-ブチル 4-アミノ-3-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエート (I-1179) : 中間体 I-6 について記載した方法で、(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メタンアミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル 4-アミノ-3-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエートを調製した。ES/MS : 295.2 (M+H+).

【0977】

中間体 I-1180 の調製

【0978】

【化279】



I-1180

【0979】

tert-ブチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1180) : 中間体 I-2 について記載した方法で、I-1179 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、tert-ブチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 509, 511 (M+H+).

【0980】

中間体 I-1076 の調製

【0981】

10

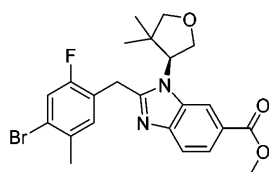
20

30

40

50

【化 280】



I-1076

【0982】

メチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1076) : 中間体 I-2 について記載した方法で、I-80 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル)酢酸 I-1277 を 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 475、477 (M+H+)。

10

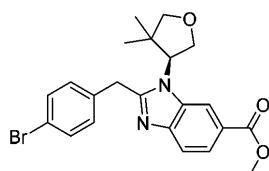
【0983】

中間体 I-1182 の調製

【0984】

20

【化 281】



I-1182

【0985】

メチル 2-[(4-ブロモフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1182) : 中間体 I-2 について記載した方法で、I-80 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-[(4-ブロモフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 443、445 (M+H+)。

30

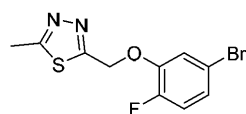
【0986】

中間体 I-1183 の調製

【0987】

【化 282】

40



I-1183

【0988】

2-[(5-ブロモ-2-フルオロ-フェノキシ)メチル]-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール (I-1183) : 中間体 I-84 について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを 2-(ブロモメチル)チ

50

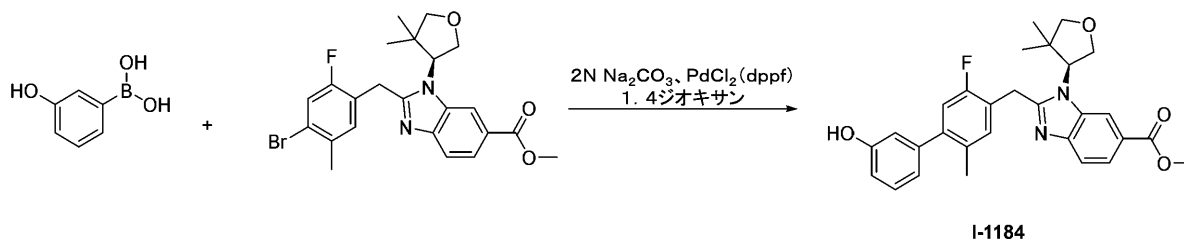
アゾール-5-カルボニトリル (I-63) の代わりに用いて、かつ、5-ブロモ-2-フルオロフェノールを6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-[(5-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを調製した。ES/MS: 333、335 (M+H+)。

【0989】

中間体 I-1184 の調製

【0990】

【化283】



【0991】

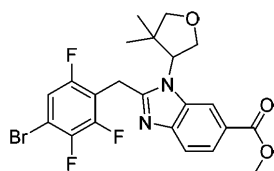
メチル3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-2-[[2-フルオロ-4-(3-ヒドロキシフェニル)-5-メチルフェニル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1184): メチル2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (130 mg、0.273 mmol) (I-1076)、(3-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (75.4 mg、0.547 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II); PdCl₂(dppf) (20.3 mg、0.0273 mmol)、炭酸ナトリウム (2000 mmol/L、0.273 mL、0.547 mmol) の懸濁液を脱気した。混合物を100℃にて1時間加熱した。次に、混合物をEtOAc及び水で希釈した。有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 489.1 (M+H+)

【0992】

中間体 I-1185 の調製

【0993】

【化284】



I-1185

【0994】

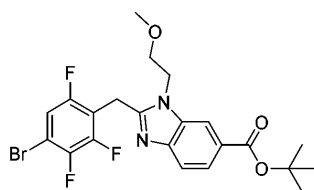
メチル2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1185): 中間体 I-2 について記載した方法で、I-25 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロフェニル)酢酸を2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 497、499 (M+H+)。

【0995】

中間体 I-1186 の調製

【0996】

【化285】



I-1186

10

【0997】

tert-ブチル 2- (4-ブromo-2, 3, 6-トリフルオロベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1186) : 中間体 I-2 について記載した方法で、I-6 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2- (4-ブromo-2, 3, 6-トリフルオロフェニル) 酢酸を 2- (4-ブromo-2-フルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、tert-ブチル 2- (4-ブromo-2, 3, 6-トリフルオロベンジル) -1- (2-メトキシエチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 499、501 (M+H)。

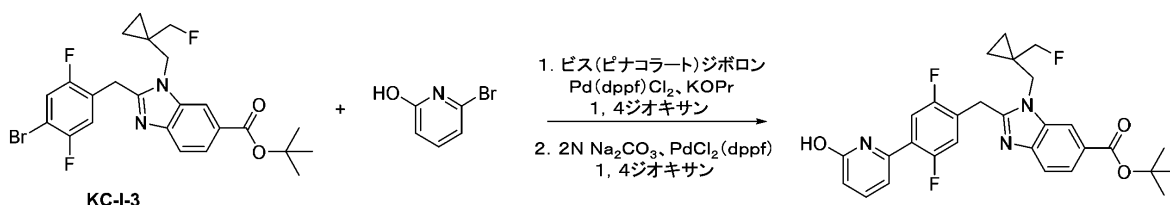
【0998】

20

中間体 I-1187 の調製

【0999】

【化286】



KC-1-3

I-1187

30

【1000】

tert-ブチル 2- (2, 5-ジフルオロ-4- (6-ヒドロキシピリジン-2-イル) ベンジル) -1- ((1- (フルオロメチル) シクロプロピル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1187) : tert-ブチル 2- [(4-ブromo-2, 5-ジフルオロフェニル) メチル] -3- [[1- (フルオロメチル) シクロプロピル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (500 mg、0.98 mmol)、[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) ; PdCl₂ (dppf) (72.8 mg、0.098 mmol)、プロピオン酸カリウム (330 mg、2.94 mmol)、及びビス (ピナコラート) ジボロン (324 mg、1.28 mmol) の懸濁液を脱気し、次いで 110℃ にて 2 時間加熱した。完了時に、炭酸ナトリウム (2000 mmol/L、0.98 mL、1.96 mmol)、6-ブromopiridin-2-オール 256 mg、1.47 mmol、及び [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) ; PdCl₂ (dppf) (30.4 mg、0.04 mmol) を加え、得られた混合物を脱気した。混合物を 100℃ にて 1 時間加熱した。次に、混合物を EtOAc 及び水で希釈した。有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た。ES/MS : 523.7 (M+H)

40

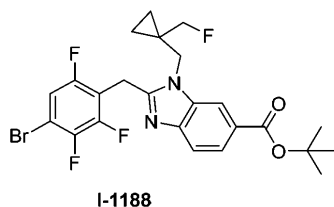
【1001】

中間体 I-1188 の調製

50

【1002】

【化287】



【1003】

10

tert-ブチル 2-[(4-ブromo-2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-3-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1188): 中間体 I-2 について記載した方法で、I-1179 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,3,6-トリフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、tert-ブチル 2-[(4-ブromo-2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-3-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 527、529 (M+H+)

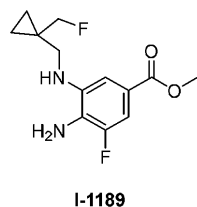
【1004】

中間体 I-1189 の調製

20

【1005】

【化288】



【1006】

30

メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチルアミノ]ベンゾエート (I-1189): 中間体 I-1 について記載した方法で、(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メタンアミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、メチル 3,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエートを メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチルアミノ]ベンゾエートを調製した。ES/MS: 270.2 (M+H+)

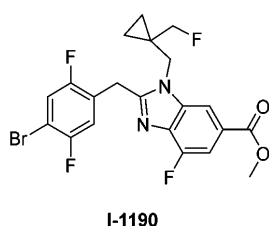
【1007】

中間体 I-1190 の調製

【1008】

40

【化289】



【1009】

メチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-7-フルオロ

50

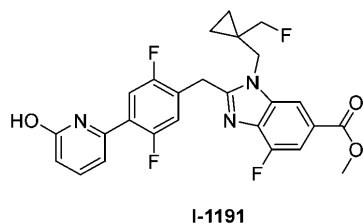
－３－〔〔１－（フルオロメチル）シクロプロピル〕メチル〕ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（Ｉ－１１９０）：中間体Ｉ－１１３について記載した方法で、Ｉ－１１８９をＩ－５の代わりに用いて、かつ、２－（４－ブromo－２，５－ジフルオロフェニル）酢酸を２－（４－ブromo－２－フルオロフェニル）酢酸の代わりに用いて、メチル２－〔（４－ブromo－２，５－ジフルオロフェニル）メチル〕－７－フルオロ－３－〔〔１－（フルオロメチル）シクロプロピル〕メチル〕ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：４８５、４８７（Ｍ＋Ｈ＋）。

【１０１０】

中間体Ｉ－１１９１の調製

【１０１１】

【化２９０】



【１０１２】

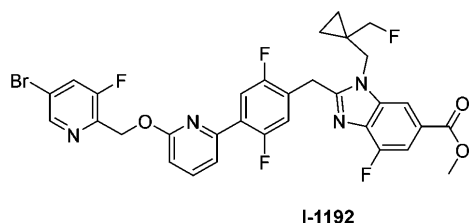
メチル２－〔〔２，５－ジフルオロ－４－（６－ヒドロキシ－２－ピリジル）フェニル〕メチル〕－７－フルオロ－３－〔〔１－（フルオロメチル）シクロプロピル〕メチル〕ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（Ｉ－１１９１）：中間体Ｉ－１１８７について記載した方法で、Ｉ－１１９０をＩ－１１８０の代わりに用いて、メチル２－〔〔２，５－ジフルオロ－４－（６－ヒドロキシ－２－ピリジル）フェニル〕メチル〕－７－フルオロ－３－〔〔１－（フルオロメチル）シクロプロピル〕メチル〕ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：４９９、５０１（Ｍ＋Ｈ＋）。

【１０１３】

中間体Ｉ－１１９２の調製

【１０１４】

【化２９１】



【１０１５】

メチル２－〔〔４－〔６－〔（５－ブromo－３－フルオロ－２－ピリジル）メトキシ〕－２－ピリジル〕－２，５－ジフルオロフェニル〕メチル〕－７－フルオロ－３－〔〔１－（フルオロメチル）シクロプロピル〕メチル〕ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（Ｉ－１１９２）：中間体Ｉ－２１について記載した方法で、Ｉ－１１９１をＩ－９の代わりに用いて、かつ、５－ブromo－２－（クロロメチル）－３－フルオロピリジン５－ブromo－２－（ブromoメチル）チアゾールの代わりに用いて、メチル２－〔〔４－〔６－〔（５－ブromo－３－フルオロ－２－ピリジル）メトキシ〕－２－ピリジル〕－２，５－ジフルオロフェニル〕メチル〕－７－フルオロ－３－〔〔１－（フルオロメチル）シクロプロピル〕メチル〕ベンズイミダゾール－５－カルボキシレートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：６８７、６８９（Ｍ＋Ｈ＋）。

【１０１６】

中間体Ｉ－１１９３の調製

10

20

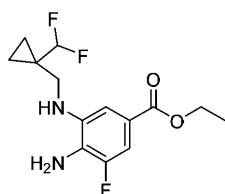
30

40

50

【 1 0 1 7 】

【 化 2 9 2 】



I-1193

【 1 0 1 8 】

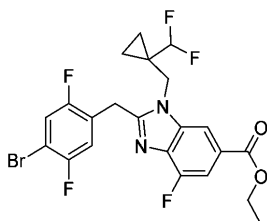
エチル 3 - [[1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル] メチルアミノ] - 5 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゾエート (I - 1 1 9 3) : 中間体 I - 1 について記載した方法で、 [1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル] メタンアミンを 2 - メトキシエチルアミンの代わりに用いて、かつ、エチル 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゾエートをメチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエートの代わりに用いて、エチル 3 - [[1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル] メチルアミノ] - 5 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゾエートを調製した。E S / M S : 3 0 2 . 2 (M + H +) 。

【 1 0 1 9 】

中間体 I - 1 1 9 4 の調製

【 1 0 2 0 】

【 化 2 9 3 】



I-1194

【 1 0 2 1 】

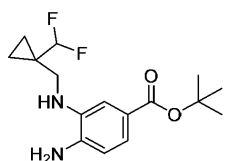
エチル 2 - [(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) メチル] - 3 - [[1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル] メチル] - 7 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (I - 1 1 9 4) : 中間体 I - 1 3 について記載した方法で、I - 1 1 9 3 を I - 5 の代わりに用いて、かつ、2 - (4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) 酢酸の代わりに用いて、エチル 2 - [(4 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) メチル] - 3 - [[1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル] メチル] - 7 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレートを調製した。E S / M S : 5 1 7 . 1 , 5 1 9 (M + H +) 。

【 1 0 2 2 】

中間体 I - 1 1 9 5 の調製

【 1 0 2 3 】

【 化 2 9 4 】



I-1195

【 1 0 2 4 】

t e r t - ブチル 4 - アミノ - 3 - ((1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル)

10

20

30

40

50

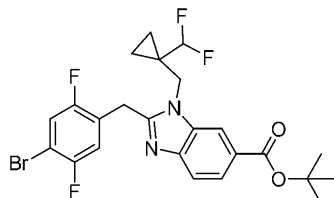
メチル) アミノ) ベンゾエート (I-1195) : 中間体 I-6 について記載した方法で、(1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) メタンアミンを 2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、tert-ブチル 4-アミノ-3-((1-(ジフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) ベンゾエートを調製した。ES/MS : 295.2 (M+H+)。

【1025】

中間体 I-1196 の調製

【1026】

【化295】



I-1196

【1027】

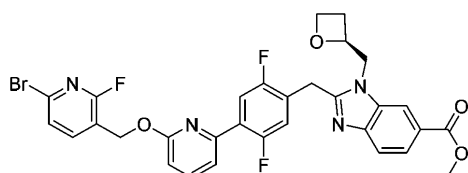
tert-ブチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1196) : 中間体 I-2 について記載した方法で、I-1195 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、tert-ブチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[[1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 527、529 (M+H+)。

【1028】

中間体 I-1197 の調製

【1029】

【化296】



I-1197

【1030】

メチル 2-[[4-[6-[(6-ブromo-2-フルオロ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1197) : 中間体 I-21 について記載した方法で、6-ブromo-3-(ブromoメチル)-2-フルオロピリジンを 5-ブromo-2-(ブromoメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(6-ブromo-2-フルオロ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 653、655 (M+H+)。

【1031】

中間体 I-1198 の調製

【1032】

10

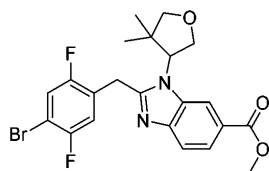
20

30

40

50

【化 2 9 7】



I-1198

【1 0 3 3】

メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1198) : 中間体 I-2 について記載した方法で、I-25 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 479、481 (M+H+)。

10

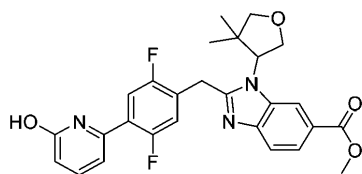
【1 0 3 4】

中間体 I-1199 の調製

【1 0 3 5】

20

【化 2 9 8】



I-1199

【1 0 3 6】

メチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1199) : 中間体 I-1187 について記載した方法で、I-1198 を I-1180 の代わりに用いて、メチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 493、495 (M+H+)。

30

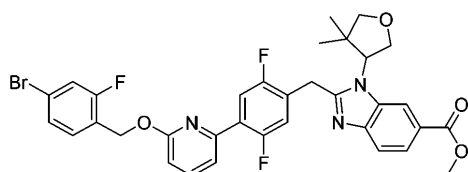
【1 0 3 7】

中間体 I-1200 の調製

【1 0 3 8】

【化 2 9 9】

40



I-1200

【1 0 3 9】

メチル 2-[[4-[6-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(4,4-ジメチルテ

50

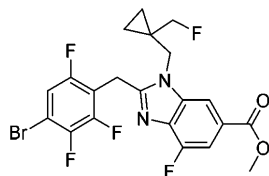
ラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1200) : 中間体 I-21 について記載した方法で、I-1199 を I-9 の代わりに用いて、かつ、4-ブロモ-1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼンを 5-ブロモ-2-(プロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 680、682 (M+H+)。

【1040】

中間体 I-1201 の調製

【1041】

【化300】



I-1201

【1042】

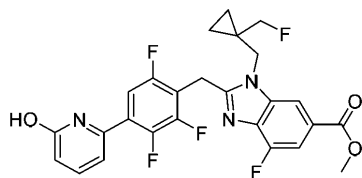
メチル 2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1201) : 中間体 I-13 について記載した方法で、I-1189 を I-5 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル 2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 485、487 (M+H+)。

【1043】

中間体 I-1202 の調製

【1044】

【化301】



I-1202

【1045】

メチル 7-フルオロ-3-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチル]-2-[[2,3,6-トリフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1202) : 中間体 I-1187 について記載した方法で、I-1201 を I-1180 の代わりに用いて、メチル 7-フルオロ-3-[[1-(フルオロメチル)シクロプロピル]メチル]-2-[[2,3,6-トリフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 517、519 (M+H+)。

【1046】

中間体 I-1203 の調製

【1047】

10

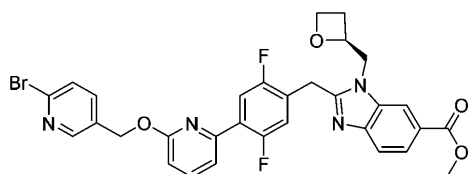
20

30

40

50

【化 3 0 2】



I-1203

【1 0 4 8】

メチル 2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1203) : 中間体 I-21 について記載した方法で、2-ブロモ-5-(プロモメチル)ピリジンを 5-ブロモ-2-(プロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 635、637 (M+H+)。

10

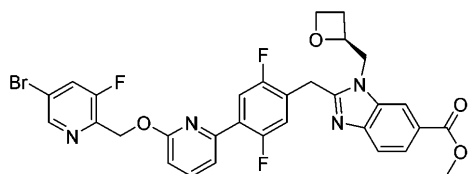
【1 0 4 9】

中間体 I-1204 の調製

【1 0 5 0】

20

【化 3 0 3】



I-1204

【1 0 5 1】

メチル 2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1204) : 中間体 I-21 について記載した方法で、I-31 を 5-ブロモ-2-(プロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 653、655 (M+H+)。

30

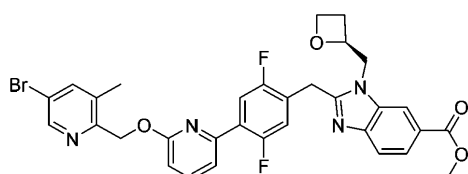
【1 0 5 2】

中間体 I-1205 の調製

【1 0 5 3】

40

【化 3 0 4】



I-1205

【1 0 5 4】

メチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジル)メトキシ]-

50

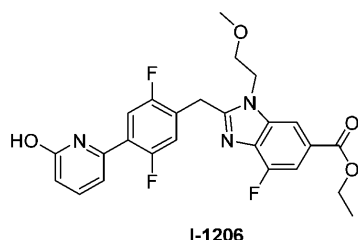
2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1205) : 中間体 I-21 について記載した方法で、5-ブロモ-2-(クロロメチル)-3-メチル-ピリジンを5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル2-[[[4-[6-[(5-ブロモ-3-メチル-2-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 649、651 (M+H+)。

【1055】

中間体 I-1206 の調製

【1056】

【化305】



【1057】

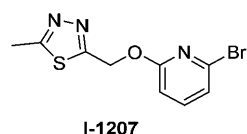
エチル2-[[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1206) : 中間体 I-1187 について記載した方法で、I-1033をI-1180の代わりに用いて、エチル2-[[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 485、487 (M+H+)。

【1058】

中間体 I-1207 の調製

【1059】

【化306】



【1060】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール (I-1207) : 中間体 I-1034 について記載した方法で、2-(クロロメチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールを6-(ブロモメチル)-1-メチル-ベンゾトリアゾールの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールを調製した。ES/MS : 286、288 (M+H+)。

【1061】

中間体 I-1208 の調製

【1062】

10

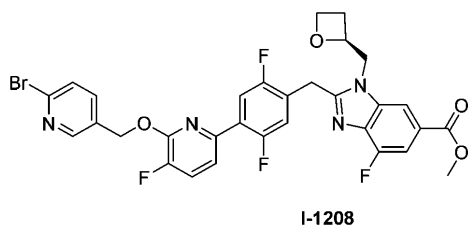
20

30

40

50

【化 3 0 7】



【1 0 6 3】

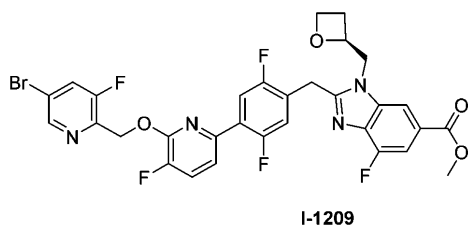
エチル 2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-5-フルオロ-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1208) : 中間体 I-21 について記載した方法で、エチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを I-9 の代わりに用いて、かつ、2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジンを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、エチル 2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-5-フルオロ-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 686、687 (M+H+)。

【1 0 6 4】

中間体 I-1209 の調製

【1 0 6 5】

【化 3 0 8】



【1 0 6 6】

エチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)メトキシ]-5-フルオロ-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1209) : 中間体 I-21 について記載した方法で、エチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを I-9 の代わりに用いて、かつ、5-ブロモ-2-(クロロメチル)-3-フルオロピリジンを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、エチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)メトキシ]-5-フルオロ-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 703、705 (M+H+)。

【1 0 6 7】

中間体 I-1210 の調製

【1 0 6 8】

10

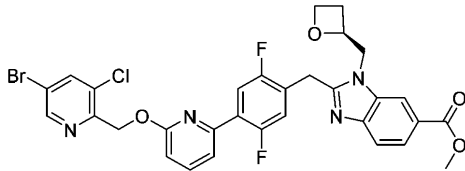
20

30

40

50

【化 3 0 9】



I-1210

【1 0 6 9】

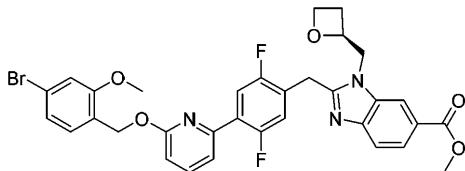
メチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1210) : 中間体 I-21 について記載した方法で、5-ブロモ-3-クロロ-2-(クロロメチル)ピリジンを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモ-3-クロロ-2-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 670、672 (M+H+)。

【1 0 7 0】

中間体 I-1211 の調製

【1 0 7 1】

【化 3 1 0】



I-1211

【1 0 7 2】

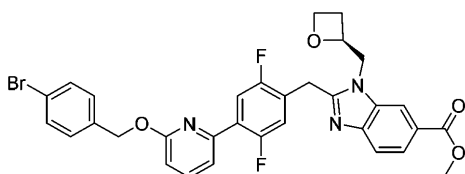
メチル 2-[[4-[6-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1211) : 中間体 I-21 について記載した方法で、4-ブロモ-1-(ブロモメチル)-2-メトキシベンゼンを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 664、666 (M+H+)。

【1 0 7 3】

中間体 I-1212 の調製

【1 0 7 4】

【化 3 1 1】



I-1212

10

20

30

40

50

【1075】

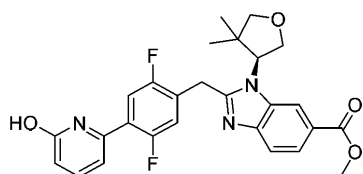
メチル 2-[[4-[6-[(4-ブロモフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1212) : 中間体 I-21 について記載した方法で、1-ブロモ-4-(ブロモメチル)ベンゼンを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル 2-[[4-[6-[(4-ブロモフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 634、636 (M+H+)。

【1076】

中間体 I-1219 の調製

【1077】

【化312】



I-1219

【1078】

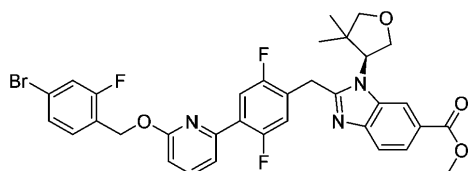
メチル (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1219) : 中間体 I-1187 について記載した方法で、I-82 を I-1180 の代わりに用いて、メチル (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 493、495 (M+H+)。

【1079】

中間体 I-1220 の調製

【1080】

【化313】



I-1220

【1081】

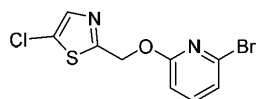
メチル (S)-2-(4-(6-((4-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1220) : 中間体 I-21 について記載した方法で、I-1219 を I-9 の代わりに用いて、かつ、4-ブロモ-1-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンを 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)チアゾールの代わりに用いて、メチル (S)-2-(4-(6-((4-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 680、682 (M+H+)。

【1082】

中間体 I-1223 の調製

【1083】

【化314】



I-1223

【1084】

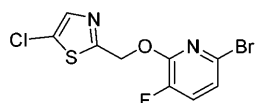
2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-クロロ-チアゾール (I-1223) : 中間体 I-84 について記載した方法で、5-クロロ-2-(クロロメチル)チアゾールを2-(ブロモメチル)チアゾール-5-カルボニトリルの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-クロロ-チアゾールを調製した。ES/MS : 305 (M+H+)。

【1085】

中間体 I-1224 の調製

【1086】

【化315】



I-1224

【1087】

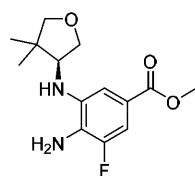
2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-クロロ-チアゾール (I-1224) : 中間体 I-84 について記載した方法で、5-クロロ-2-(クロロメチル)チアゾールを2-(ブロモメチル)チアゾール-5-カルボニトリルの代わりに用いて、及び6-ブロモ-3-フルオロ-ピリジン-2-オールを6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-[(6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-クロロ-チアゾールを調製した。ES/MS : 323 (M+H+)。

【1088】

中間体 I-1226 の調製

【1089】

【化316】



I-1226

【1090】

メチル (S)-4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾエート : I-5 について記載した方法で、(3S)-4,4'-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を(S)-オキセタン-2-イルメタンアミンの代わりに用いて、メチル (S)-4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-5-フルオロベンゾエートを調製した。ES/MS : 338.5 (M+Na+)。

【1091】

10

20

30

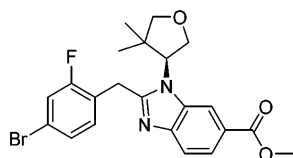
40

50

中間体 I-1229 の調製

【1092】

【化317】



I-1229

10

【1093】

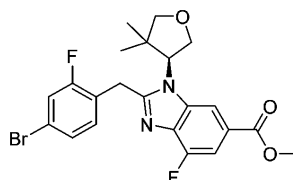
メチル (S)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1229) : I-1041 について記載した方法で、中間体 I-80 を I-1042 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル) 酢酸を 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル (S)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 469.8 (M+H⁺) 。

【1094】

中間体 I-1230 の調製

【1095】

【化318】



I-1230

20

【1096】

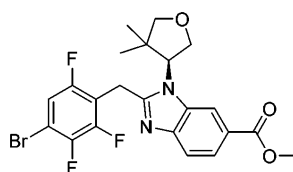
メチル (S)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1230) : I-2 について記載した方法で、I-1226 を I-1042 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル) 酢酸を 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル (S)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 479.6 (M+H⁺) ；

【1097】

中間体 I-1231 の調製

【1098】

【化319】



I-1231

30

40

50

【1099】

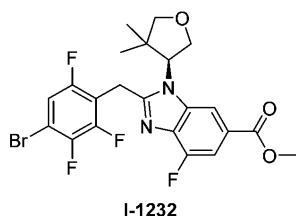
メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート : I - 1041 について記載した方法で、I - 80 を I - 1042 の代わりに用いて、かつ、2 - (4 - ブロモ - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 498.0 (M + H⁺) ;

【1100】

中間体 I - 1232 の調製

【1101】

【化320】



【1102】

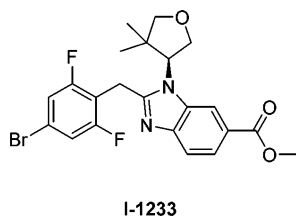
メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート : I - 2 について記載した方法で、I - 1226 を I - 1042 の代わりに用いて、かつ、2 - (4 - ブロモ - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 515.7 (M + H⁺) ;

【1103】

中間体 I - 1233 の調製

【1104】

【化321】



【1105】

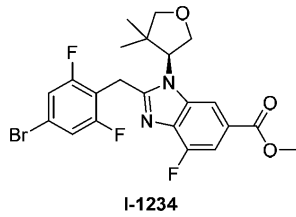
メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート : I - 1041 について記載した方法で、I - 80 を I - 1042 の代わりに用いて、かつ、2 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4 - ブロモ - 2, 5 - ジフルオロフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES / MS : 479.9 (M + H⁺) ;

【1106】

中間体 I-1234 の調製

【1107】

【化322】



10

【1108】

メチル (S)-2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート: I-2 について記載した方法で、I-1226 を I-1042 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,6-トリフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、メチル (S)-2-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 497.6 (M+H⁺);

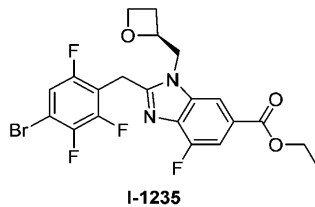
【1109】

20

中間体 I-1235 の調製

【1110】

【化323】



30

【1111】

エチル (S)-2-(4-ブromo-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート: I-2 について記載した方法で、I-5 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,3,6-トリフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、エチル (S)-2-(4-ブromo-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS: 501.3 (M+H⁺);

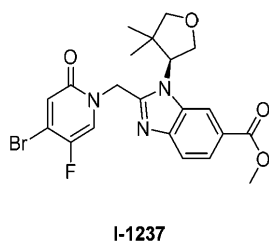
【1112】

40

中間体 I-1237 の調製

【1113】

【化324】



50

【1114】

メチル (S) - 2 - ((4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) メチル) - 1 - (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート：I-1018 について記載した方法で、I-80 を I-104 の代わりに用いて、メチル (S) - 2 - ((4-ブロモ-5-フルオロ-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) メチル) - 1 - (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS：322.5 (M+H+)。

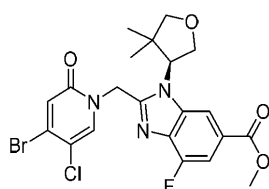
【1115】

中間体 I-1238 の調製

10

【1116】

【化325】



I-1238

【1117】

20

メチル (S) - 2 - ((4-ブロモ-5-クロロ-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) メチル) - 1 - (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) - 4-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート：I-1018 について記載した方法で、I-1226 を I-104 の代わりに用いて、かつ、4-クロロ-5-フルオロ-1H-ピリジン-2-オンを 4-ブロモ-5-フルオロ-1H-ピリジン-2-オンの代わりに用いて、メチル (S) - 2 - ((4-ブロモ-5-クロロ-2-オキソピリジン-1 (2H) -イル) メチル) - 1 - (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) - 4-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS：514.4 (M+H+)。

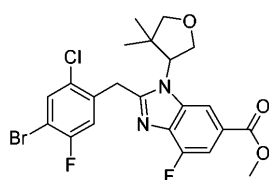
【1118】

30

中間体 I-1239 の調製

【1119】

【化326】



I-1239

【1120】

40

メチル 2 - (4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 1 - (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) - 4-フルオロ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート：I-1031 について記載した方法で、メチル 4-アミノ-3 - [(4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ] - 5-フルオロ-ベンゾエート I-104 をエチル 4-アミノ-3-フルオロ-5 - [[(2S) - オキセタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾエートの代わりに用いて、かつ、2 - (4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロフェニル) 酢酸を 2 - (4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル) 酢酸の代わりに用いて、メチル 2 - (4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロベンジル) - 1 - (4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル) - 4-フルオ

50

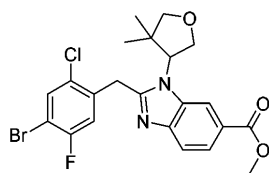
ロー１Ｈ-ベンゾ[d]イミダゾール-６-カルボキシレートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：５１３．８（Ｍ＋Ｈ＋）。

【１１２１】

中間体Ⅰ-１２４０の調製

【１１２２】

【化３２７】



I-1240

10

【１１２３】

メチル２-（４-ブromo-２-クロロ-５-フルオロベンジル）-１-（４，４-ジメチルテトラヒドロフラン-３-イル）-１Ｈ-ベンゾ[d]イミダゾール-６-カルボキシレート：Ⅰ-１０３１について記載した方法で、メチル４-アミノ-３-〔（４，４-ジメチルテトラヒドロフラン-３-イル）アミノ〕-ベンゾエートⅠ-１０４をエチル４-アミノ-３-フルオロ-５-〔〔（２Ｓ）-オキセタン-２-イル〕メチルアミノ〕ベンゾエートの代わりに用いて、かつ、２-（４-ブromo-２-クロロ-５-フルオロフェニル）酢酸を２-（４-ブromo-２-クロロ-５-メチルフェニル）酢酸の代わりに用いて、メチル２-（４-ブromo-２-クロロ-５-フルオロベンジル）-１-（４，４-ジメチルテトラヒドロフラン-３-イル）-１Ｈ-ベンゾ[d]イミダゾール-６-カルボキシレートを調製した。ＥＳ／ＭＳ：４９４．６（Ｍ＋Ｈ＋）。

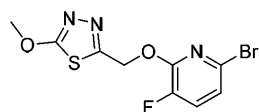
20

【１１２４】

中間体Ⅰ-１２４４の調製

【１１２５】

【化３２８】



I-1244

30

【１１２６】

２-（（（６-ブromo-３-フルオロピリジン-２-イル）オキシ）メチル）-５-メトキシ-１，３，４-チアジアゾール：中間体Ⅰ-１０３４について記載した方法で、２-（クロロメチル）-５-メトキシ-１，３，４-チアジアゾールを６-（ブromoメチル）-１-メチルベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、６-ブromo-３-フルオロピリジン-２-オールを６-ブromoピリジン-２-オールの代わりに用いて、２-（（（６-ブromo-３-フルオロピリジン-２-イル）オキシ）メチル）-５-メトキシ-１，３，４-チアジアゾールを調製した。ＥＳ／ＭＳ：３２０．７（Ｍ＋Ｈ＋）。

40

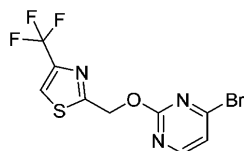
【１１２７】

中間体Ⅰ-１２４５の調製

【１１２８】

50

【化 3 2 9】



I-1245

【1 1 2 9】

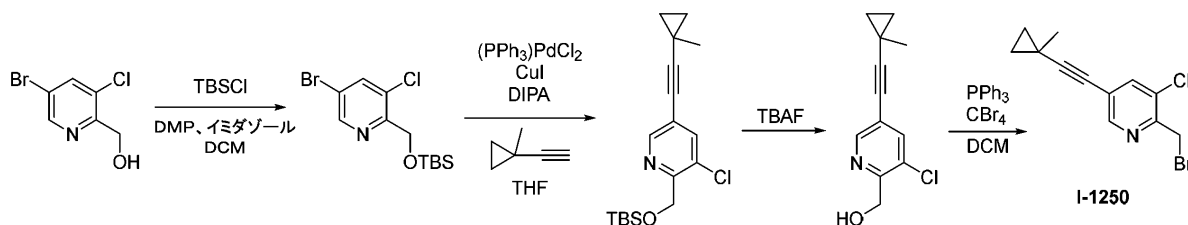
2-((4-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール：中間体 I-1034 について記載した方法で、2-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを 6-(ブロモメチル)-1-メチルベンゾトリアゾールの代わりに用いて、かつ、6-ブロモ-3-フルオロピリミジン-2-オールを 6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、2-((4-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを調製した。ES/M S: 340.1 (M+H+).

【1 1 3 0】

中間体 I-1250 の調製

【1 1 3 1】

【化 3 3 0】



【1 1 3 2】

5-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-クロロピリジン：DCM (15 mL) 中の 5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル)メタノール (500 mg、2.25 mmol)、tert-ブチルクロロジメチルシラン (508 mg、3.37 mmol)、イミダゾール (459 mg、6.74 mmol) 及び 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (55 mg、0.45 mmol) の懸濁液を 25℃ にて 16 時間攪拌した。その後、混合物を DCM で希釈し、ブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。ES/M Z: 336.7 (M+H+).

【1 1 3 3】

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-クロロ-5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)ピリジン：5-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-クロロピリジン (250 mg、0.742 mmol)、1-エチニル-1-メチルシクロプロパン (178 mg、2.23 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (104 mg、0.15 mmol)、ヨウ化第一銅 (28 mg、0.15 mmol) 及びジイソプロピルアミン (2.15 mL、14.8 mmol) の THF (2 mL) 中の懸濁液に、アルゴンを 5 分間スパージし、次いで 80℃ で 2 時間加熱した。次に、混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。ES/M Z: 336.7 (M+H+).

【1 1 3 4】

(3-クロロ-5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)ピリジン-2-イル)

メタノール：THF（2 mL）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（1.11 mL、1.11 mmol）中の2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-3-クロロ-5-（（1-メチルシクロプロピル）エチニル）ピリジンの懸濁液を、25℃にて16時間攪拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して、所望の生成物を得た。ES／MZ：222.6（M+H+）。

【1135】

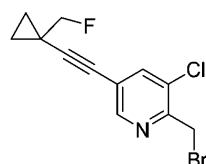
2-（プロモメチル）-3-クロロ-5-（（1-メチルシクロプロピル）エチニル）ピリジン（I-1250）：DCM（3 mL）中の（3-クロロ-5-（（1-メチルシクロプロピル）エチニル）ピリジン-2-イル）メタノール（165 mg、0.742 mmol）、四臭化炭素（295 mg、0.90 mmol）及びトリフェニルホスフィンオキシド（234 mg、0.90 mmol）の懸濁液を25℃にて16時間攪拌し、混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄した。その後、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製して、所望の生成物を得た。ES／MZ：285.9（M+H+）。

【1136】

中間体I-1251の調製

【1137】

【化331】



I-1251

【1138】

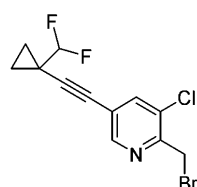
2-（プロモメチル）-3-クロロ-5-（（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）ピリジン：中間体I-1250について記載した方法で、1-エチニル-1-（フルオロメチル）シクロプロパンを1-エチニル-1-メチル-シクロプロパンの代わりに用いて、2-（プロモメチル）-3-クロロ-5-（（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）ピリジンを調製した。ES／MZ：302.6（M+H+）。

【1139】

中間体I-1252の調製

【1140】

【化332】



I-1252

【1141】

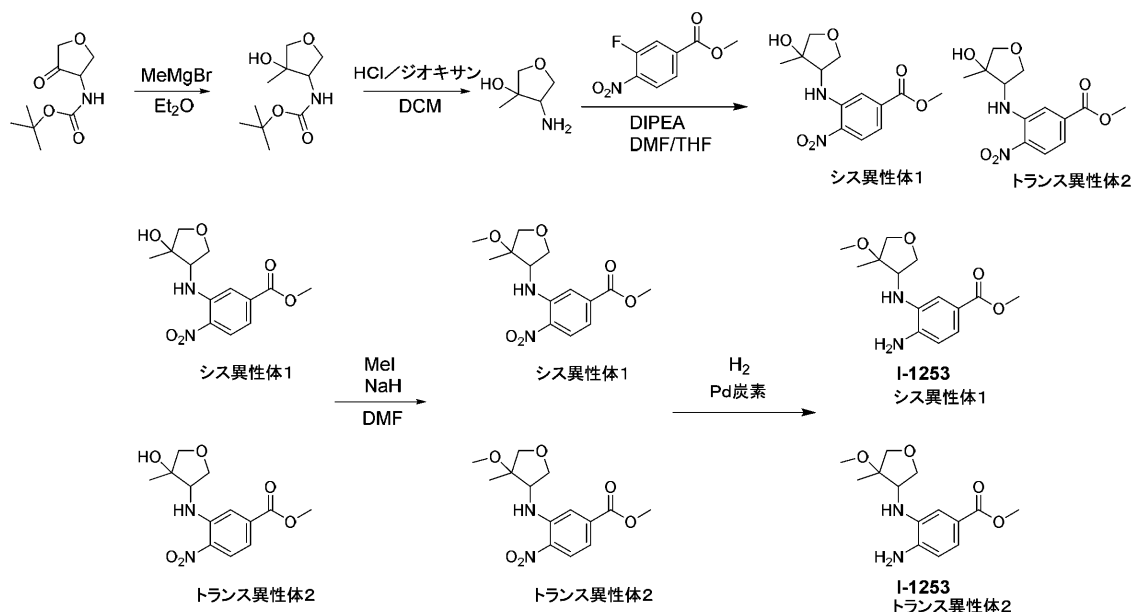
2-（プロモメチル）-3-クロロ-5-（（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）ピリジン：中間体I-1250について記載した方法で、1-エチニル-1-（ジフルオロメチル）シクロプロパンを1-エチニル-1-メチル-シクロプロパンの代わりに用いて、2-（プロモメチル）-3-クロロ-5-（（1-（ジフルオロメチル）シクロプロピル）エチニル）ピリジンを調製した。ES／MZ：320.6（M+H+）。

【1142】

中間体I-1253シス異性体1及びI-1253トランス異性体2の調製

【1143】

【化333】



10

20

【1144】

tert-ブチル(4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)カルバメート：ジエチルエーテル(212.5mL)中のtert-ブチル(4-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)カルバメート(500mg、2.5mmol)の懸濁液を0℃に冷却し、臭化メチルマグネシウム(2.48mL、3.0分のジエチルエーテル、7.45mmol)をゆっくり加えた。混合物を25℃まで放置して温め、16時間攪拌した。次に、混合物をジエチルエーテルで希釈し、ブラインで洗浄した。その後、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、更に精製することなく使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.02(s, 1H), 4.68(d, J=8.1Hz, 1H), 4.32-4.24(m, 1H), 4.21-4.13(m, 1H), 4.06-3.91(m, 1H), 3.85-3.72(m, 2H), 3.62-3.46(m, 1H), 1.47(d, J=3.5Hz, 12H), 1.38(s, 2H)。

30

【1145】

4-アミノ-3-メチルテトラヒドロフラン-3-オール：DCM(5.00mL)中のtert-ブチル(4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)カルバメート(491mg、2.26mmol)及び塩酸(1.25mL、ジオキサン中4.0M、5.00mmol)の懸濁液を一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、更に精製することなく使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.95(ddt, J=7.8, 3.8, 2.0Hz, 1H), 3.77(tq, J=7.2, 5.3, 3.7Hz, 2H), 3.72-3.60(m, 2H), 3.55(dd, J=9.4, 2.0Hz, 2H), 3.52-3.41(m, 2H), 3.38(t, J=1.8Hz, 0H), 3.33-3.23(m, 2H), 3.09(t, J=6.2Hz, 2H), 1.20(t, J=1.8Hz, 5H), 1.17(d, J=2.0Hz, 4H), 1.02-0.92(m, 6H)。

40

【1146】

メチル3-((4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート：THF(4mL)及びDMF(2mL)中の4-アミノ-3-メチルテトラヒドロフラン-3-オール(424mg、2.76mmol)、メチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート(500mg、2.51mmol)及びN-

50

ジイソプロピルエチルアミン (2.19 mL、1.26 mmol) の懸濁液を、82℃にて16時間攪拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を得た。ES/MZ: 297.1 (M+H⁺)。異性体1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (ddt, J=7.8, 3.8, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (tq, J=7.2, 5.3, 3.7 Hz, 2H), 3.72–3.60 (m, 2H), 3.55 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 2H), 3.52–3.41 (m, 2H), 3.38 (t, J=1.8 Hz, 0H), 3.33–3.23 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J=1.8 Hz, 5H), 1.17 (d, J=2.0 Hz, 4H), 1.02–0.92 (m, 6H)。異性体2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=9.6, 6.3 Hz, 1H), 4.24 (q, J=7.0, 6.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=9.6, 4.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H)。

【1147】

メチル3-((4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート: DMF (1.00 mL) 中のメチル3-((4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (144 mg、0.49 mmol)、水素化ナトリウム (20.5 mg、0.54 mmol) 及びヨードメタン (33 µL、0.54 mmol) の懸濁液を0℃にて15分間攪拌し、次いで25℃に温め、16時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。EZ/MS: 311.3 (M+H⁺)。

【1148】

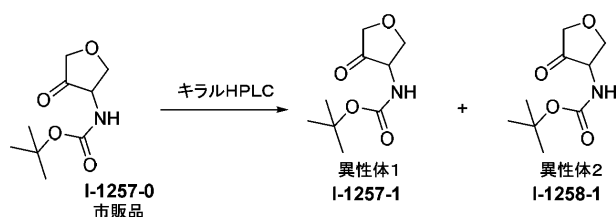
メチル4-アミノ-3-((4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート: エタノール (5.0 mL) 中のメチル3-((4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (133 mg、0.43 mmol) 及びパラジウム炭素 (10%担持、45.5 mg、0.43 mmol) の懸濁液を、水素下に25℃にて5時間置いた。次に、混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。その後、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、更に精製することなく使用した。EZ/MS: 281.1 (M+H⁺)

【1149】

中間体I-1257シス異性体1の調製

【1150】

【化334】

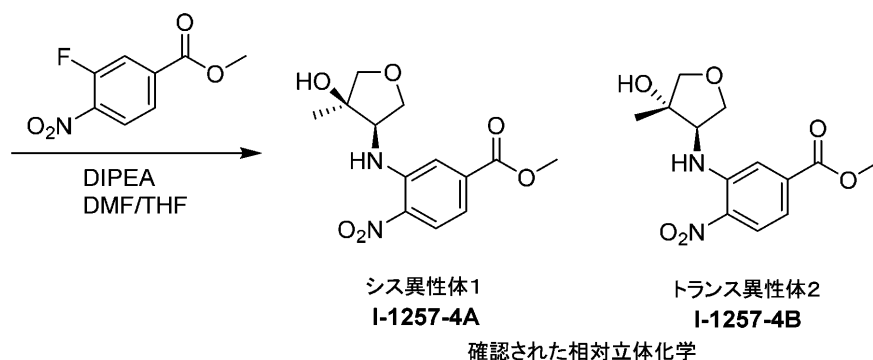
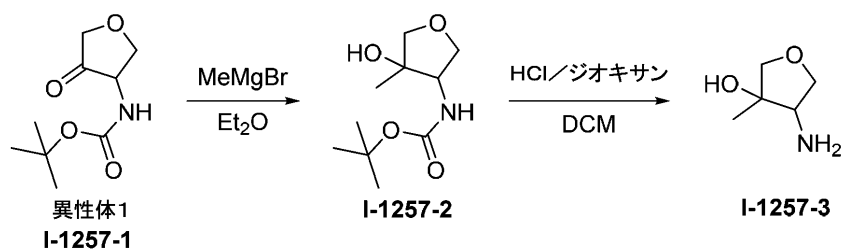


【1151】

tert-ブチル(4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)カルバメート (異性体1 I-1257、異性体2 I-1258-1): ラセミ体I-1257-0を分取キラルHPLC (Chiralpak IHカラム、ヘキサン/iPrOH溶離液) により取得し、2つの異なる立体異性体 (先に溶出する異性体としてI-1257-1、後に溶出する異性体としてI-1258-1) を得た。

【1152】

【化335】



10

【1153】

tert-ブチル（4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）カルバメート（I-1257-2）：ジエチルエーテル（212.5 mL）中のtert-ブチル（4-オキソテトラヒドロフラン-3-イル）カルバメート（500 mg、2.5 mmol）（ピーク1 I-1257-1）の混合物を0℃に冷却し、次に臭化メチルマグネシウム（2.48 mL、ジエチルエーテル中3.0 M、7.45 mmol）をゆっくり加えた。混合物を25℃まで放置して温め、16時間攪拌した。次いで、混合物をジエチルエーテルで希釈し、ブラインで洗浄した。その後、混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して標題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 5.02（s, 1H）, 4.68（d, J=8.1 Hz, 1H）, 4.32–4.24（m, 1H）, 4.21–4.13（m, 1H）, 4.06–3.91（m, 1H）, 3.85–3.72（m, 2H）, 3.62–3.46（m, 1H）, 1.47（d, J=3.5 Hz, 12H）, 1.38（s, 2H）。

30

【1154】

4-アミノ-3-メチルテトラヒドロフラン-3-オール（I-1257-3）：DCM（5.00 mL）中のtert-ブチル（4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）カルバメート（491 mg、2.26 mmol）（I-1257-2）及び塩酸（1.25 mL、ジオキサン中4.0 M、5.00 mmol）の懸濁液を一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して標題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 3.95（ddt, J=7.8, 3.8, 2.0 Hz, 1H）, 3.77（tq, J=7.2, 5.3, 3.7 Hz, 2H）, 3.72–3.60（m, 2H）, 3.55（dd, J=9.4, 2.0 Hz, 2H）, 3.52–3.41（m, 2H）, 3.38（t, J=1.8 Hz, 0H）, 3.33–3.23（m, 2H）, 3.09（t, J=6.2 Hz, 2H）, 1.20（t, J=1.8 Hz, 5H）, 1.17（d, J=2.0 Hz, 4H）, 1.02–0.92（m, 6H）。

40

【1155】

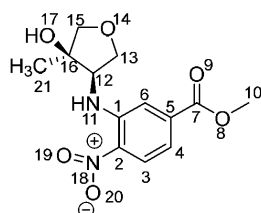
メチル3-（（4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）-4-ニトロベンゾエート（シス異性体ピーク1、I-1257-4A、確立された相対立体化学）：THF（4 mL）及びDMF（2 mL）中の4-アミノ-3-メチルテトラ

50

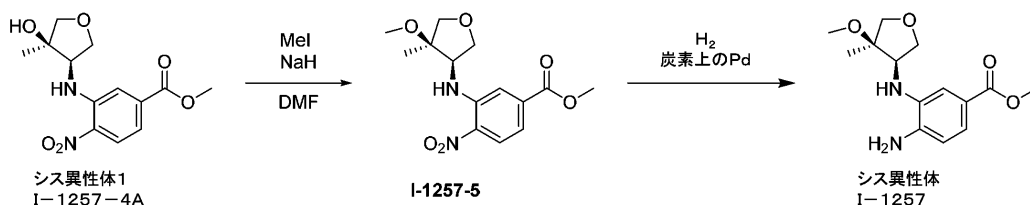
ヒドロフラン-3-オール (424 mg、2.76 mmol) (I-1257-3)、メチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (500 mg、2.51 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.19 mL、1.26 mmol) の懸濁液を、82℃にて16時間攪拌した。次に、混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) により精製し、シス (I-1257-4A、異性体1、2つのジアステレオマーのうち先に溶出したもの) 及びトランス (I-1257-4B、異性体2、2つのジアステレオマーのうち後に溶出したもの) の両方の異性体を得た。ES/MZ: 297.1 (M+H⁺)。異性体1, I-1257-4A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (ddt, J=7.8, 3.8, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (tq, J=7.2, 5.3, 3.7 Hz, 2H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.55 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.38 (t, J=1.8 Hz, 0H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J=1.8 Hz, 5H), 1.17 (d, J=2.0 Hz, 4H), 1.02-0.92 (m, 6H)。二次元NOESY NMRにより、O17-OHからN11-NHへのNOE相関及びC12-CHからC21-CH₃へのNOE相関が同定され、I-1257-4Aの相対立体化学をシスジアステレオマーとして確認した。異性体2, I-1257-4B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=9.6, 6.3 Hz, 1H), 4.24 (q, J=7.0, 6.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=9.6, 4.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H)。

【1156】

【化336】



シス異性体ピーク1
シス-I-1257-4A



【1157】

メチル3-((シス-4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (シス異性体ピーク1、I-1257-5、確立された相対立体化学): DMF (1.00 mL) 中のメチル3-((4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (144 mg、0.49 mmol) (シス異性体ピーク1、I-1257-4A)、水素化ナトリウム (20.5 mg、0.54 mmol) 及びヨードメタン (33 µL、0.54 mmol) の混合物を0℃にて15分間攪拌し、次いで25℃まで温め、16時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、標題化合物を得た。ES/MS: 311.3 (M+H⁺)。

【1158】

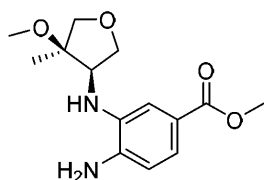
メチル4-アミノ-3-((4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート(シス異性体ピーク1、I-1257、確立された相対立体化学)：エタノール(5.0 mL)中のメチル3-((4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート(133 mg、0.43 mmol)(シス異性体ピーク1、I-1257-5)及び10%パラジウム炭素(45.5 mg、0.043 mmol)の混合物を、水素下に25℃にて5時間置いた。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、標題化合物を得た。ES/MS：281.1 (M+H+)

【1159】

中間体I-1258シス異性体2の調製：

【1160】

【化337】



シス異性体
I-1258

【1161】

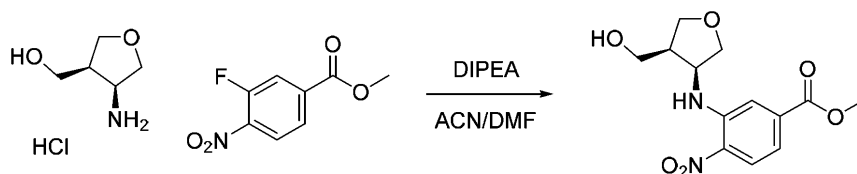
メチル4-アミノ-3-((4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート(シス-異性体2、I-1258、確立された相対立体化学)：シス異性体ピーク1 I-1257について記載した方法で、中間体異性体2 I-1258-1を異性体1 I-1257-1の代わりに用いて、メチル4-アミノ-3-((4-メトキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート(シス-異性体2、I-1258、確立された相対立体化学)を調製した。

【1162】

中間体I-1266の調製

【1163】

【化338】



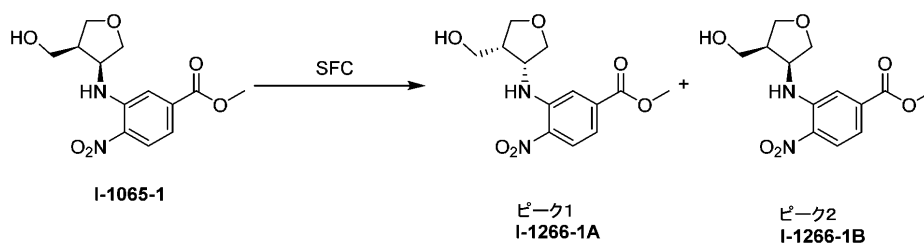
I-1065-1

【1164】

メチルrac-シス-4-アミノ-3-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)ベンゾエート(I-1065-1)：THF(4 mL)及びDMF(2 mL)中のメチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート(120 mg、0.603 mmol)、ラセミ体シス-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル]メタノール(77.7 mg、0.66 mmol)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.525 mL、3.01 mmol)を加えた。混合物を80℃にて18時間加熱した。粗混合物をEtOAcで希釈し、5%LiCl及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：EtOAc/ヘキサン)で精製し、標題化合物を得た。ES/MS：297.2 (M+H+)

【1165】

【化 3 3 9】



【1 1 6 6】

メチル 3-((3S,4S)-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (ピーク1-I-1266-1A、ピーク2-I-1266-1B、確立された相対立体化学) : メチル 3-((3R,4R)-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (ピーク1-I-1266-1A、ピーク2-I-1266-1B) を、I-1065-1 の分取キラル SFC (Daicel Chiralpak AD-H カラム、EtOH/CO₂ 溶離液) によって得て、2 つの別個の立体異性体を得た。

【1 1 6 7】

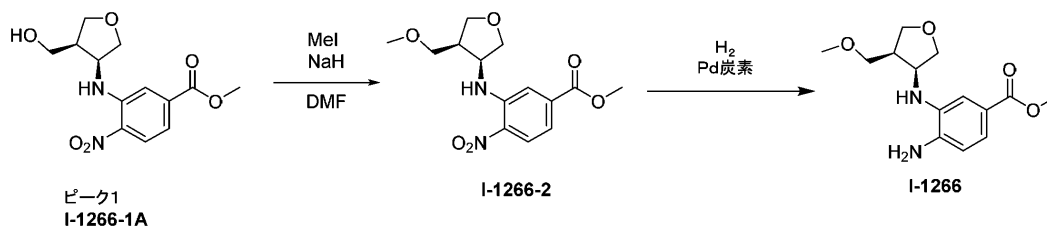
メチル 3-((3R,4R)-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (ピーク1、I-1266-1A) : 2 つの立体異性体のうち先に溶出したもの。

【1 1 6 8】

メチル 3-((3S,4S)-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (ピーク2、I-1266-1B) : 2 つの立体異性体のうち後に溶出したもの。

【1 1 6 9】

【化 3 4 0】



【1 1 7 0】

メチル 3-((3S,4S)-4-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (I-1266-2) : DMF (4 mL) 中のメチル 3-((3S,4S)-4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (I-1266-1A) (75 mg、0.253 mmol) の混合物に、NaH (24.2 mg、0.633 mmol、60% 分散液) を 0 °C にて加えた。この混合物にヨウ化メチル (35.9 mg、0.253 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液と EtOAc で分配した。水層を EtOAc で 5 回抽出した後、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製し、標題化合物を得た。ES/MS: 311.2 (M+H⁺)

【1 1 7 1】

メチル 4-アミノ-3-((3S,4S)-4-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート (I-1266、確立された相対立体化学) : EtOAc (5 mL) 中のメチル 3-((3S,4S)-4-(メトキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (I-1266-2) (80 mg、0.258 mmol) の混合物を、アルゴン、次いで真空のサイクルで 3 回脱気

10

20

30

40

50

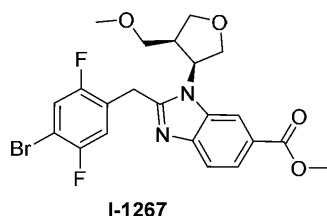
した。パラジウム炭素（１０．０％、２７．４ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をアルゴン、次いで真空のサイクルで脱気し、水素のバルーンを用いて室温で２４時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。ＥＳ／ＭＳ：２８０．１（Ｍ＋Ｈ⁺）。

【１１７２】

中間体Ⅰ－１２６７の調製

【１１７３】

【化３４１】



10

【１１７４】

メチル２－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロベンジル）－１－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－カルボキシレート：Ⅰ－８２について記載の方法で、メチル４－アミノ－３－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ベンゾエートをⅠ－８０の代わりに用いて、メチル２－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロベンジル）－１－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－カルボキシレートを調製した。

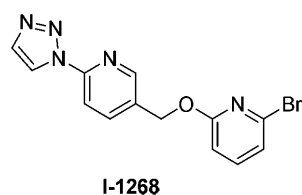
20

【１１７５】

中間体Ⅰ－１２６８の調製

【１１７６】

【化３４２】



30

【１１７７】

２－ブロモ－６－〔〔６－（トリアゾール－１－イル）－３－ピリジル〕メトキシ〕ピリジン（Ⅰ－１２６８）：Ⅰ－８４について記載した方法で、５－（ブロモメチル）－２－（トリアゾール－１－イル）ピリジンを２－（ブロモメチル）チアゾール－５－カルボニトリルの代わりに用いて、２－ブロモ－６－〔〔６－（トリアゾール－１－イル）－３－ピリジル〕メトキシ〕ピリジンを調製した。ＥＳ／ＭＳ：３３２、３３４（Ｍ＋Ｈ⁺）。

【１１７８】

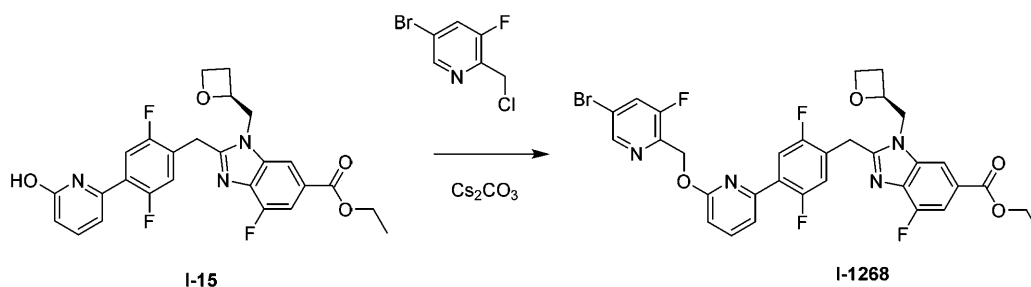
中間体Ⅰ－１２６９の調製

【１１７９】

40

50

【化 3 4 3】



10

【1 1 8 0】

エチル 2-[[4-[6-[(5-ブromo-3-フルオロ-2-ピリジル)メトキシ]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート I-1269]: エチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (300 mg、0.603 mmol)、5-ブromo-2-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン (162 mg、0.724 mmol)、及び炭酸セシウム (491 mg、1.51 mmol) の CH₃CN 中懸濁液を 70℃ にて 1 時間加熱した。次に、混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 686.0 (M+H⁺)。

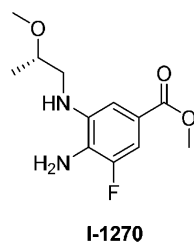
20

【1 1 8 1】

中間体 I-1270 の調製

【1 1 8 2】

【化 3 4 4】



30

【1 1 8 3】

メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[[(2S)-2-メトキシプロピル]アミノ]ベンゾエート (I-1270): I-5 について記載した方法で、(S)-2-メトキシプロパン-1-アミンを (S)-オキセタン-2-イルメタンアミンの代わりに用いて、かつ、メチル 3,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエートをエチル 3,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエートの代わりに用いて、メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[[(2S)-2-メトキシプロピル]アミノ]ベンゾエートを調製した。ES/MS: 257.1 (M+H⁺)。

40

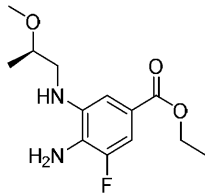
【1 1 8 4】

中間体 I-1271 の調製

【1 1 8 5】

50

【化 3 4 5】



I-1271

【1 1 8 6】

エチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[(2R)-2-メトキシプロピル] アミノ] ベンゾエート (I-1271) : I-5 について記載した方法で、(R)-2-メトキシプロパン-1-アミンを (S)-オキセタン-2-イルメタンアミンの代わりに用いて、エチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[(2R)-2-メトキシプロピル] アミノ] ベンゾエートを調製した。ES/MS : 271.2 (M+H⁺)。

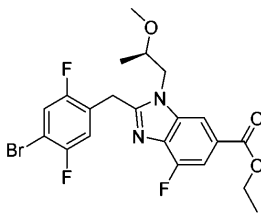
10

【1 1 8 7】

中間体 I-1272 の調製

【1 1 8 8】

【化 3 4 6】



I-1272

20

【1 1 8 9】

エチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-7-フルオロ-3-[(2R)-2-メトキシプロピル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1272) : I-2 について記載した方法で、エチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[(2R)-2-メトキシプロピル] アミノ] (I-1271) を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)酢酸の代わりに用いて、エチル 2-[(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-7-フルオロ-3-[(2R)-2-メトキシプロピル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS : 485、487 (M+H⁺)。

30

【1 1 9 0】

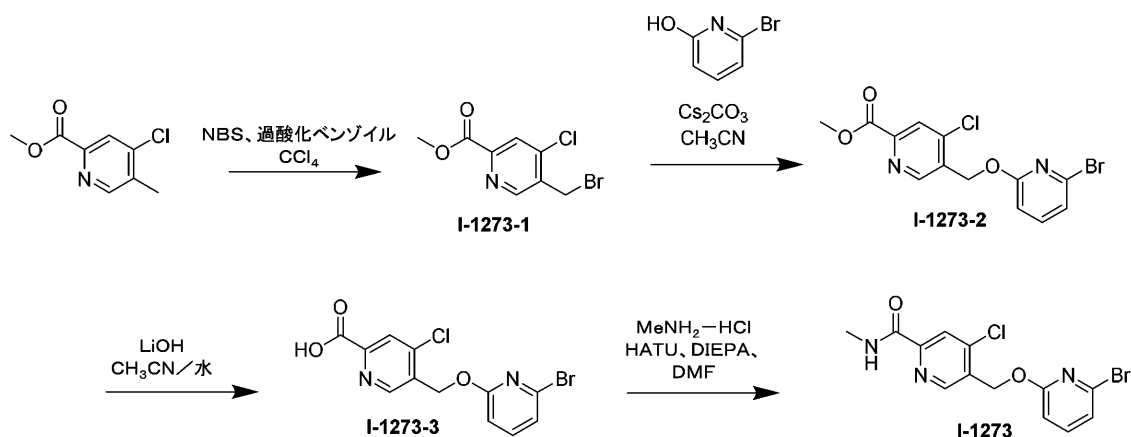
中間体 I-1273 の調製

【1 1 9 1】

40

50

【化 3 4 7】



10

【1192】

メチル5-(ブロモメチル)-4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (I-1273-1) : メチル4-クロロ-5-メチルピリジン-2-カルボキシレート (1.00 g、5.39 mmol) を四塩化炭素 (10.0 mL) に取り込み、次いでN-ブロモスクシンイミド (1255 mg、7.05 mmol) を加え、次いで過酸化ベンゾイル (140 mg、0.580 mmol) を加えた。次に、混合物を90℃に45分間加熱した。完了時に、混合物を真空中で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 264、266 (M+H+)。

20

【1193】

メチル5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (I-1273-2) : 6-ブロモピリジン-2-オール (600 mg、3.4 mmol)、メチル5-(ブロモメチル)-4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (1003 mg、3.8 mmol)、及び炭酸セシウム (1685 mg、5.2 mmol) をアセトニトリル (12 mL) に取り込み、反応物を65℃に1時間加熱した。次に、混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た。ES/MS: 357、359 (M+H+)。

30

【1194】

5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-クロロピリジン-2-カルボン酸 (I-1273-3) : メチル5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (1.17 g、3.27 mmol) をCH₃CN (15.0 mL) 及び水 (5.00 mL) に取り込んだ。次に、水酸化リチウム・一水和物 (408 mg、9.72 mmol) を混合物に加え、室温で1時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、1NのHClでpH約6に酸性化した。沈殿物が形成され、その沈殿物を収集し、H₂O及びEt₂Oで洗浄した。残った物質をEtOAc中に抽出した (MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した)。合わせた固体を精製することなく次の反応に使用した。ES/MS: 343、345 (M+H+)。

40

【1195】

5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (I-1273) : 5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-4-クロロピリジン-2-カルボン酸 (600 mg、1.75 mmol)、メタンアミン; 塩酸塩 (236 mg、3.49 mmol)、及びo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (976 mg、2.57 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.22 mL、6.99 mmol) を加えた。混合物を室温で10分間撹拌した。次に、混合物をEtOAc及び水で分配した。有機抽出物をMg

50

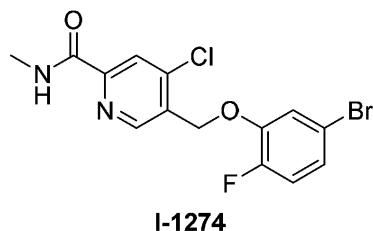
SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の生成物を得た。ES/MS：356、358 (M+H⁺)。

【1196】

中間体 I-1274 の調製

【1197】

【化348】



10

【1198】

メチル 5-[(5-ブロモ-2-フルオロ-フェノキシ)メチル]-4-クロロ-ピリジン-2-カルボキシレート (I-1274)：I-1273 について記載したのと同様の方法で、工程 2 において、5-ブロモ-2-フルオロ-フェノールを 6-ブromoピリジン-2-オールの代わりに用いて、メチル 5-[(5-ブロモ-2-フルオロ-フェノキシ)メチル]-4-クロロ-ピリジン-2-カルボキシレートを調製した。ES/MS：374、376 (M+H⁺)。

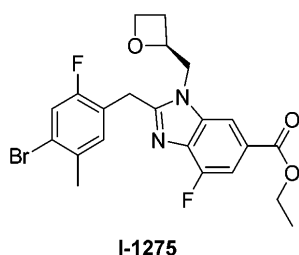
20

【1199】

中間体 I-1275 の調製

【1200】

【化349】



30

【1201】

エチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル)メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1275)：I-2 について記載したのと同様の方法で、I-5 を I-1 の代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル)酢酸 I-1277 を 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)酢酸の代わりに用いて、エチル 2-[(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル)メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES/MS：479、481 (M+H⁺)。

40

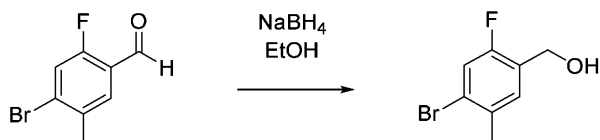
【1202】

中間体 I-1276 の調製

【1203】

50

【化 3 5 0】



I-1276

【1 2 0 4】

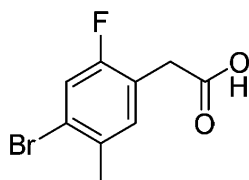
(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル) メタノール (I-1276) : EtOH (115 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-ベンズアルデヒド (5.0 g、23.0 mmol) の溶液に、0℃で、水素化ホウ素ナトリウム (436 mg、11.5 mmol) を一度に加えた。混合物をアルゴンの不活性雰囲気下に置き、室温まで放置して温め、2時間攪拌した。その後、混合物を飽和 NaHCO₃ ナトリウム (2×30 mL) でクエンチし、EtOAc (2×30 mL) で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -122.82。

【1 2 0 5】

中間体 I-1277 の調製

【1 2 0 6】

【化 3 5 1】



I-1277

【1 2 0 7】

2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル) 酢酸 (I-1277) : I-1023 について記載した方法で、工程 3 において、(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル) メタノール I-1276 を (4-ブロモ-2-クロロ-5-メチル-フェニル) メタノールの代わりに用いて、2-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチル-フェニル) 酢酸を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -119.92。

【1 2 0 8】

中間体 I-1278 の調製

【1 2 0 9】

10

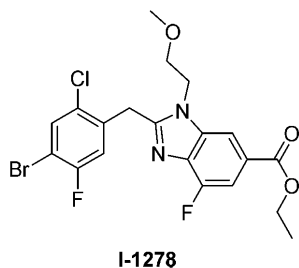
20

30

40

50

【化 3 5 2】



【1 2 1 0】

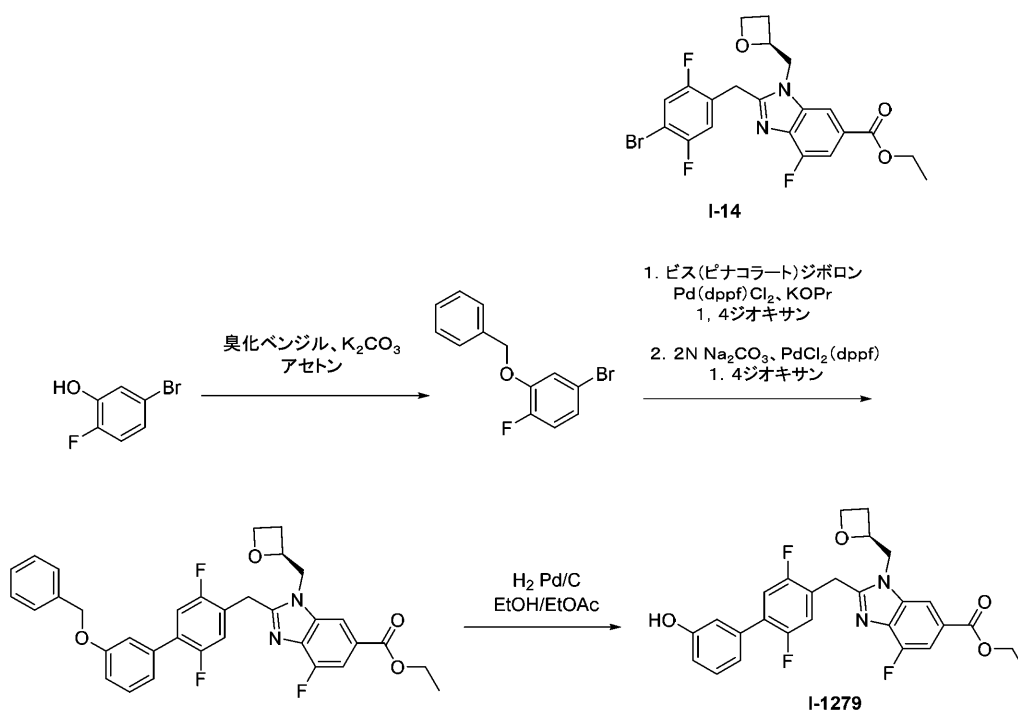
エチル 2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロフェニル)メチル]-7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1278) : I-26 について記載した方法で、エチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[(2-メトキシエチル)アミノ]ベンゾエート I-1032 をエチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベンゾエートの代わりに用いて、かつ、2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロフェニル)酢酸を 2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸の代わりに用いて、エチル 2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロフェニル)メチル]-7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。E S / M S : 488、489 (M + H⁺)。

【1 2 1 1】

中間体 I-1279 の調製

【1 2 1 2】

【化 3 5 3】



【1 2 1 3】

2-ベンジルオキシ-4-ブロモ-1-フルオロベンゼン : アセトン (30 mL) 中の 5-ブロモ-2-フルオロフェノール (5.00 g、0.0262 mol)、臭化ベンジル、試薬グレード、98% (3.74 mL、0.0314 mol)、及び炭酸カリウム (7.96 g、0.0576 mol) の懸濁液を 70℃ にて 1 時間加熱した。混合物を EtOAc 及び水で分配した。有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液 : EtOAc / ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。

【1214】

エチル 2-[[4-(3-ベンジルオキシ-4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：エチル 2-[[4-(3-ベンジルオキシ-4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (500mg、1.03mmol) (I-14)、[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)；PdCl₂(dppf) (76.7mg、0.103mmol)、プロピオン酸カリウム (348mg、3.10mmol) 及びビス(ピナコラート)ジボロン (394mg、1.55mmol) の懸濁液を脱気し、次いで 110℃ にて 2 時間加熱した。次に、炭酸ナトリウム (2000mmol/L、1.03mL、2.07mmol)、2-ベンジルオキシ-4-ブromo-1-フルオロ-ベンゼン (320mg、1.14mmol)、及び [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)；PdCl₂(dppf) (38.4mg、0.0517mmol) を加えた。次に混合物を脱気した。混合物を 100℃ にて 1 時間加熱した。完了時に、混合物を EtOAc 及び水で希釈した。有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) により精製して、所望の生成物を得た。ES/MS：606.1 (M+H⁺)。

【1215】

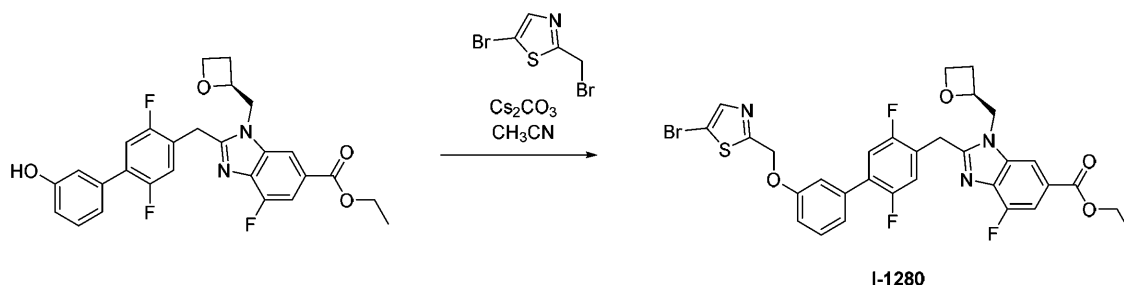
エチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1279)：エチル 2-[[4-(3-ベンジルオキシ-4-フルオロ-フェニル)-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (626mg、1.04mmol) 及びパラジウム炭素 10 重量% (5.00%、2204mg、1.04mmol) の懸濁液を、混合物をアルゴンと真空との間で 3 回循環させることによって脱気した。次に、混合物を水素バルーンを用いて 2 時間室温で攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して所望の生成物を得た。ES/MS：515.6 (M+H⁺)

【1216】

中間体 I-1280 の調製

【1217】

【化354】



【1218】

エチル 2-[[4-[3-[(5-ブromothiazol-2-イル)メトキシ]-4-フルオロ-フェニル]-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1280)：CH₃CN 中の 5-ブromo-2-(ブromoメチル)チアゾール (40.0mg、0.156mmol)、エチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェニル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (80.0mg、0.156mmol) 及び炭酸セシウム (152mg、0.467mmol)

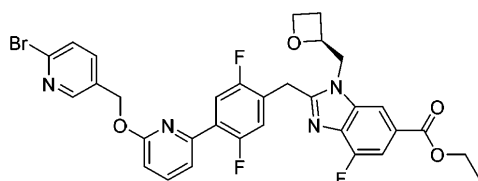
）の懸濁液を60℃にて1時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。ES／MS：692.3（M+H+）

【1219】

中間体I-1281の調製

【1220】

【化355】



I-1281

【1221】

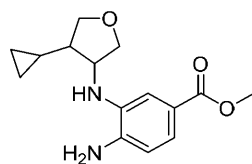
エチル2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート（I-1281）：中間体I-1269について記載した方法で、2-ブロモ-5-（ブロモメチル）ピリジンを5-ブロモ-2-（クロロメチル）-3-フルオロピリジンの代わりに用いて、エチル2-[[4-[6-[(6-ブロモ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレートを調製した。ES／MS：667、669（M+H+）。

【1222】

中間体I-1285の調製

【1223】

【化356】



I-1285

【1224】

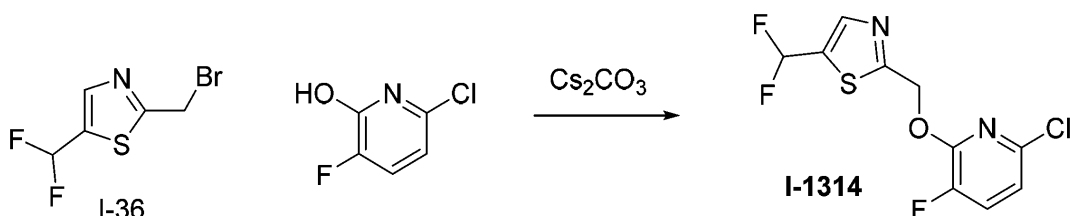
メチル4-アミノ-3-（（4-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ベンゾエート（I-1285）：I-69について記載した方法で、4-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を2-メトキシエチルアミンの代わりに用いて、メチル4-アミノ-3-（（4-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）ベンゾエートを調製した。ES／MS：277.2（M+H+）。

【1225】

中間体I-1314の調製

【1226】

【化357】



I-1314

10

20

30

40

50

【1227】

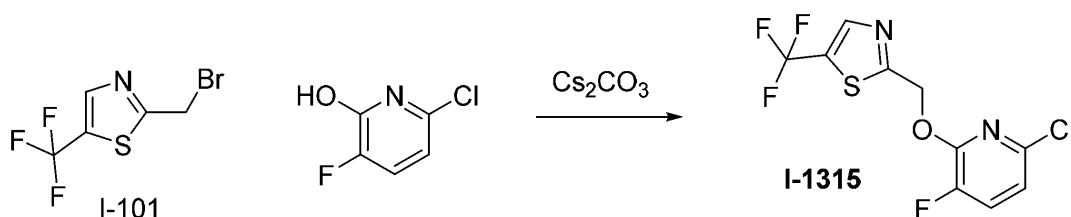
2-((6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール(I-1314): アルゴン下の6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-オール(20mg、1.0当量)を含有するバイアルに、Cs₂CO₃(66mg、1.5当量)を加えた。次に、MeCN(1.3mL)を添加し、続いて2-(ブロモメチル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール(I-36)を加えた。混合物をアルゴン下で密閉し、金属加熱ブロック内で90℃にて90分間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中のEtOAc)により標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.94(t, J=2.3Hz, 1H), 7.38(dd, J=9.0, 8.2Hz, 1H), 6.96(dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 6.90(t, J=55.3Hz, 1H), 5.73(s, 2H)。ES/MS m/z: 294.9(M+H⁺)。

【1228】

中間体I-1315の調製

【1229】

【化358】



【1230】

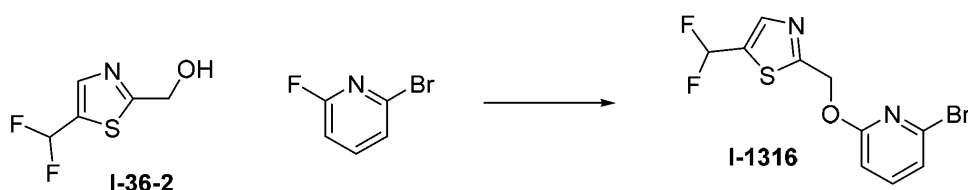
2-((4-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)チアゾール(I-1315): アルゴン下、6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-オール(20mg、1.0当量)にCs₂CO₃(66mg、1.5当量)を加え、続いてMeCN(1.3mL)を加えた後、2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)チアゾール(I-101)を加えた。混合物をアルゴン下で密閉し、金属加熱ブロック内で90℃にて30分間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中のEtOAc)により標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.09(d, J=1.3Hz, 1H), 7.40(dd, J=9.0, 8.2Hz, 1H), 6.98(dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 5.74(s, 2H)。ES/MS m/z: 313.0(M+H⁺)。

【1231】

中間体I-1316の調製

【1232】

【化359】



【1233】

2-((4-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール(I-1317): アセトニトリル(150mL)中の(5-(ジフル

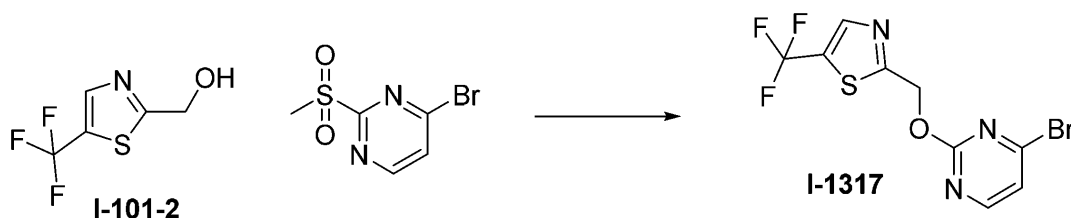
オロメチル)チアゾール-2-イル)メタノール (I-36の調製からのI-36-2、4.0 g、1.0当量)に、2-ブロモ-6-フルオロピリジン (4.69 g、1.1当量)及び炭酸セシウム (11.8 g、1.5当量)を加えた。混合物を60℃にて3時間、又はLCMSによって完了が確認されるまで攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8 Hz, 1H), 6.90 (t, J=5.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H)。ES/MS m/z: 322.8 (M+H⁺)。

【1234】

中間体I-1317の調製

【1235】

【化360】



【1236】

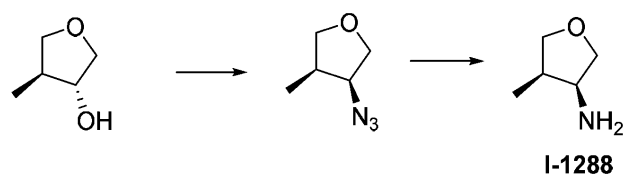
2-((4-ブロモピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(ジフルオロメチル)チアゾール (I-1317): THF (4 mL)中の5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メタノール (中間体101の調製からのI-101-2、212 mg、1.1当量)に、0℃にて、カリウムtert-ブトキシド (THF中1 M、1.05 mL、1.0当量)を加えた。混合物を0℃にて5分間攪拌した後、-80℃に予冷したTHF (4 mL)中の4-ブロモ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン (250 mg、1.0当量)の混合物に滴下した。次いで、得られた混合物を-80℃にて90分間攪拌した。完了時に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて混合物をクエンチした。次に、混合物を室温まで放置して温め、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液で分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.34 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 5.74 (s, 2H)。ES/MS m/z: 339.9 (M+H⁺)。

【1237】

中間体I-1288の調製

【1238】

【化361】



【1239】

ラセミ体 (3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-アミン (I-1288): 0℃に予冷したTHF (15 mL)中のラセミ体 (3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-オール (320 mg、1.0当量)、トリフェニルホスフィン (985 mg、1.2当量)、ジイソプロピルエチルアミン (0.56 mL、1.02当量)の

混合物に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（0.74 mL、1.2 当量）を加えた。その後、混合物を 0℃ にて 15 分間撹拌した。完了時に、ジフェニルホスホリルアジド（0.81 mL、1.2 当量）を加えた。混合物を 3 時間撹拌しながら 20℃ まで放置して温め、0℃ まで冷却した。THF（6 mL）中の溶液としての追加のトリフェニルホスフィン（1.06 g、1.3 当量）を混合物に添加し、混合物を 20℃ にて 2.5 時間撹拌させた。完了時に、水（1.5 mL）を加え、混合物を 65℃ にて 18 時間撹拌した（操作上の注意：著しいガスの発生が観察された）。混合物を冷却し、酢酸エチルと 1 N NaOH 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインの混合物で分配した。水相を EtOAc で更に 2 回抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに粗製のまま次へ進めた。ES/MS m/z : 101.9 (M+H⁺)。

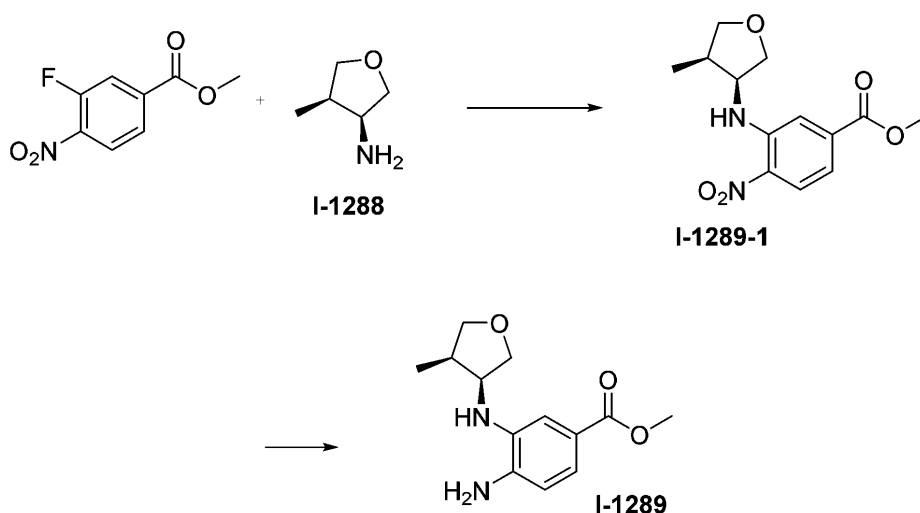
10

【1240】

中間体 I-1289 の調製

【1241】

【化362】



20

【1242】

ラセミ体メチル 3-[[(3R, 4S) -4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] -4-ニトロベンゾエート (I-1289-1) : 粗製ラセミ体 (3R, 4S) -4-メチルテトラヒドロフラン-3-アミン (I-1288、317 mg、1.0 当量) に、メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (687 mg、1.1 当量)、THF (8.8 mL)、DMF (4.4 mL)、及びジイソプロピルエチルアミン (2.73 mL、5.0 当量) を加えた。混合物を 80℃ にて 16 時間、又は LCMS によって反応が完了したと判定されるまで撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液、続いてブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。

30

【1243】

ラセミ体メチル 4-アミノ-3-[[(3R, 4S) -4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1289) : 粗製ラセミ体メチル 3-[[(3R, 4S) -4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] -4-ニトロベンゾエート (I-1289-1、878 mg、1.0 当量)、10% パラジウム炭素 (333 mg、0.10 当量) 及びエタノール (60 mL) の混合物を、水素雰囲気下で 6 時間、又は LCMS によって反応が完了したと判定されるまで撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) で精製して標題化合物を得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 3H), 3.85 (

40

50

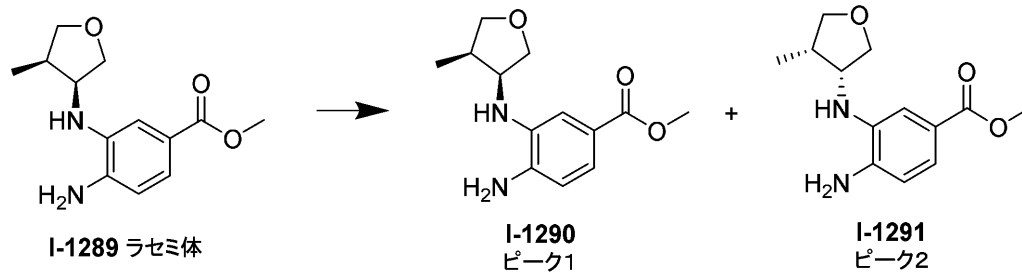
s, 3 H), 3.68 (h, $J=3.8$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J=8.5, 7.2$ Hz, 1 H), 2.66–2.54 (m, 1 H), 1.01 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H)。ES/MS m/z : 251.0 ($M+H^+$)。

【1244】

中間体 I-1290、I-1291 の調製：

【1245】

【化363】



【1246】

メチル 4-アミノ-3-[[(3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1290)、メチル 4-アミノ-3-[[(3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1291)：ラセミ体 I-1289 を分取キラル SFC (IG、20% MeOH) によって精製して、メチル 4-アミノ-3-[[(3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1290) を先に溶出する異性体 (ピーク1) として、及びメチル 4-アミノ-3-[[(3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1291) を後に溶出する異性体 (ピーク2) として得た。

【1247】

メチル 4-アミノ-3-[[(3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1290)：ES/MS m/z : 251.0 ($M+H^+$)。

【1248】

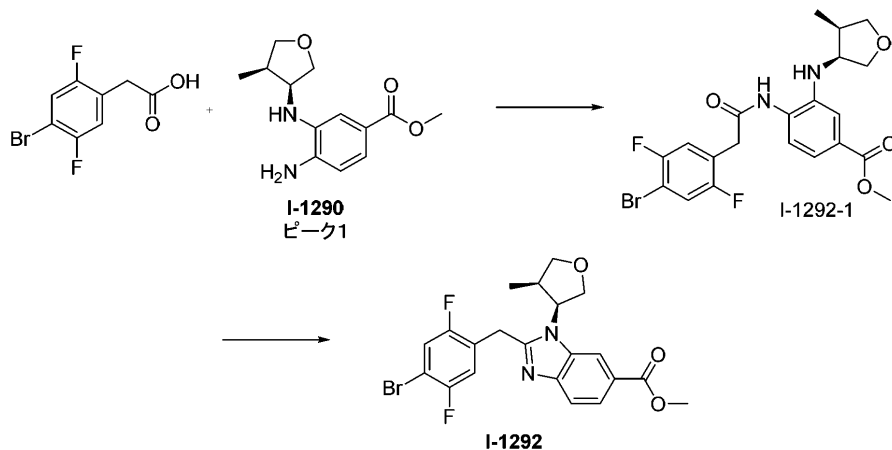
メチル 4-アミノ-3-[[(3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] ベンゾエート (I-1291)：ES/MS m/z : 251.0 ($M+H^+$)。

【1249】

中間体 I-1292 の調製

【1250】

【化364】



10

20

30

40

50

【1251】

メチル 4-[[2-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[[(3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1292-1) : メチル 4-アミノ-3-[[[(3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1290, 57mg, 1.0当量)、2-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)酢酸 (63mg, 1.1当量)、クロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (77mg, 1.2当量)、1-メチylimidazole (94mg, 5.0当量) 及びアセトニトリル (2.3mL) の混合物を 20℃にて 1 時間攪拌した。次いで、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄した。次に、混合物を NaHCO₃ 水溶液で飽和させ、次いでブラインで飽和させた。次いで、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次に進めた。ES/MS m/z : 483.2 (M+H⁺)。

【1252】

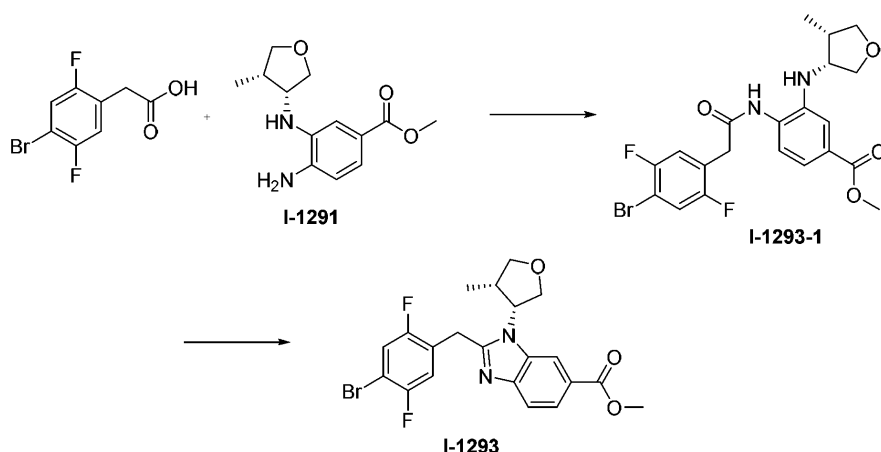
メチル 2-[(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1292) : メチル 4-[[2-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[[[(3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]ベンゾエート (I-1292-1, 110mg, 1.0当量)、氷酢酸 (0.91mL) 及び 1, 2-ジクロロエタン (4.6mL) の混合物を 80~95℃にて 48 時間、又は LCMS によって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物を EtOAc で希釈した。次に、混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、固体 NaHCO₃ を一括添加した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 465.2 (M+H⁺)。

【1253】

中間体 I-1293 の調製

【1254】

【化365】



【1255】

メチル 2-[(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1293) : 中間体 I-1292 と同様の方法で、中間体 I-1291 を中間体 I-1290 の代わりに用いて、標題化合物を調製した。ES/MS m/z : 465.2 (M+H⁺)。

【1256】

中間体 I-1306 の調製

10

20

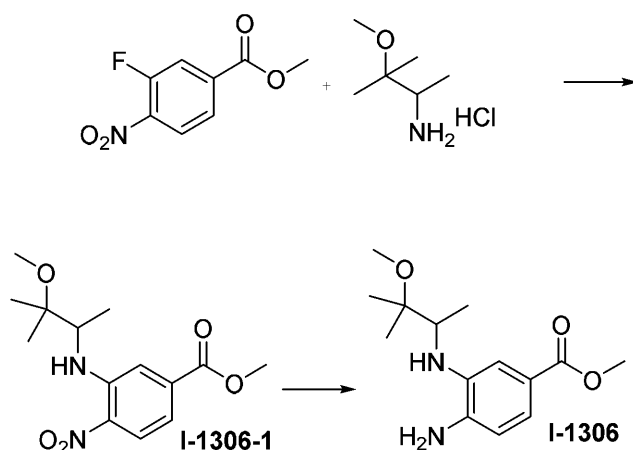
30

40

50

【1257】

【化366】



10

【1258】

ラセミ体メチル3-[(2-メトキシ-1,2-ジメチルプロピル)アミノ]-4-ニトロベンゾエート (I-1306-1) : ラセミ体3-メトキシ-3-メチルブタン-2-アミン塩酸塩 (251 mg、1.05当量) に、メチル3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (310 mg、1.0当量)、THF (2.0 mL)、DMF (1.0 mL)、及びジイソプロピルエチルアミン (1.36 mL、5.0当量) を加えた。その後、混合物を80℃にて20時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液、次にブラインで洗浄した。次に混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 296.9 (M+H)⁺。

20

【1259】

ラセミ体メチル4-アミノ-3-((3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)アミノ)ベンゾエート (I-1306) : 粗製ラセミ体メチル3-[(2-メトキシ-1,2-ジメチルプロピル)アミノ]-4-ニトロベンゾエート (I-1306-1、461 mg、1.0当量)、10%パラジウム炭素 (83 mg、0.10当量) 及びエタノール (16 mL) の混合物を、水素雰囲気下で16時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) で精製して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.34-7.26 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.16 (d, J=6.5 Hz, 3H)。ES/MS m/z : 266.9 (M+H)⁺。

30

【1260】

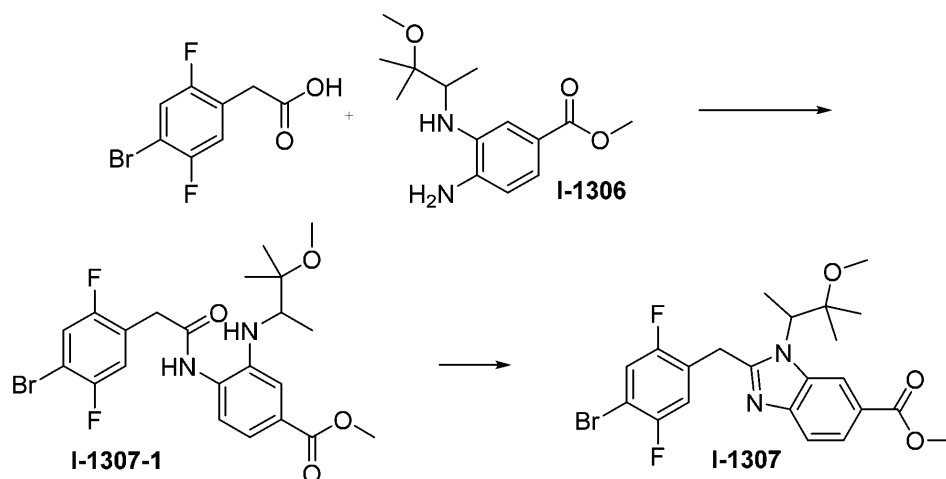
中間体I-1307の調製

【1261】

40

50

【化 3 6 7】



10

【1 2 6 2】

ラセミ体メチル 4-[[2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[(2-メトキシ-1,2-ジメチルプロピル)アミノ]ベンゾエート (I-1307-1) : ラセミ体メチル 4-アミノ-3-[(3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)アミノ]ベンゾエート (I-1306, 440 mg, 1.00 当量)、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸 (435 mg, 1.05 当量)、クロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (487 mg, 1.05 当量)、1-メチルイミダゾール (678 mg, 5.0 当量) 及びアセトニトリル (8.1 mL) の混合物を、20℃にて1時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液、次に飽和NaHCO₃水溶液、次いでブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次に進めた。ES/MS m/z : 499.0 (M+H⁺)。

20

【1 2 6 3】

ラセミ体メチル 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(3-メトキシ-3-メチルブタン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1307) : ラセミ体メチル 4-[[2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[(2-メトキシ-1,2-ジメチルプロピル)アミノ]ベンゾエート (I-1307-1, 825 mg, 1.0 当量)、氷酢酸 (3.3 mL) 及び1,2-ジクロロエタン (8.3 mL) の混合物を、80~95℃にて96時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、固体NaHCO₃を一括添加した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.56-8.50 (m, 1H), 7.91 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.6, 6.3 Hz, 1H), 4.39-4.22 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。ES/MS m/z : 481.2 (M+H⁺)。

30

40

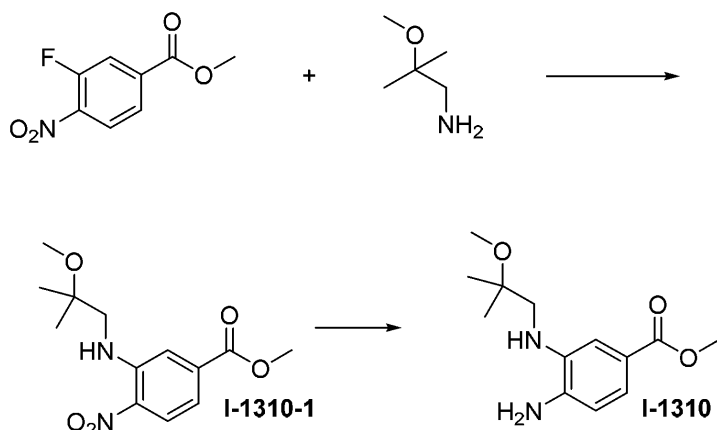
【1 2 6 4】

中間体 I-1310 の調製 :

【1 2 6 5】

50

【化 3 6 8】



10

【1 2 6 6】

メチル 3-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-4-ニトロベンゾエート I-1310-1: 2-メトキシ-2-メチルプロパン-1-アミン (285 mg、1.1 当量) に、メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (500 mg、1.0 当量)、2-メチルテトラヒドロフラン (3.4 mL)、DMF (1.7 mL)、及びジイソプロピルエチルアミン (2.2 mL、5.0 当量) を加えた。その後、混合物を 80℃ にて 16 時間、又は LCMS によって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。完了時に、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液、次いでブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。ES/MS m/z: 282.8 (M+H)⁺。

20

【1 2 6 7】

メチル 4-アミノ-3-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]ベンゾエート (I-1310): 粗製メチル 3-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]-4-ニトロベンゾエート (I-13010-1、555 mg、1.0 当量)、10% パラジウム炭素 (105 mg、0.10 当量) 及びエタノール (20 mL) の混合物を、水素雰囲気下で 16 時間、又は LCMS によって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) で精製して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 1.31 (s, 6H)。ES/MS m/z: 252.9 (M+H)⁺。

30

【1 2 6 8】

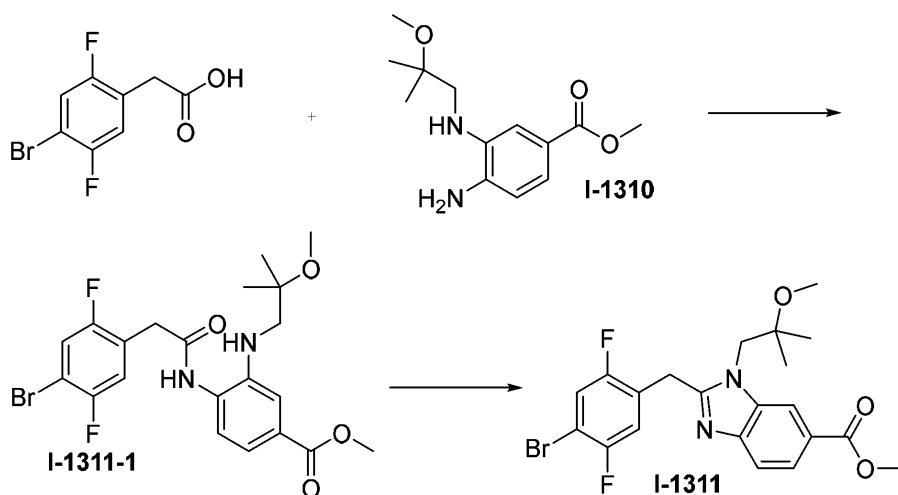
中間体 I-1311 の調製

【1 2 6 9】

40

50

【化 3 6 9】



10

【1 2 7 0】

メチル 4-[[2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]ベンゾエート (I-1311-1) : メチル 4-アミノ-3-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]ベンゾエート (I-1310, 655 mg, 1.00 当量)、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸 (684 mg, 1.05 当量)、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (765 mg, 1.05 当量)、1-メチルイミダゾール (1066 mg, 5.0 当量) 及びアセトニトリル (13 mL) の混合物を、20℃にて2.5時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、次に飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、最後にブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次に進めた。ES/MS m/z : 485.0 (M+H⁺)。

20

【1 2 7 1】

メチル 2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1311) : メチル 4-[[2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセチル]アミノ]-3-[(2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ]ベンゾエート (I-1311-1, 1260 mg, 1.0 当量)、氷酢酸 (5.3 mL) 及び1,2-ジクロロエタン (13 mL) の混合物を、80℃にて16時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、固体NaHCO₃を一括添加した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)。ES/MS m/z : 467.2 (M+H⁺)。

30

40

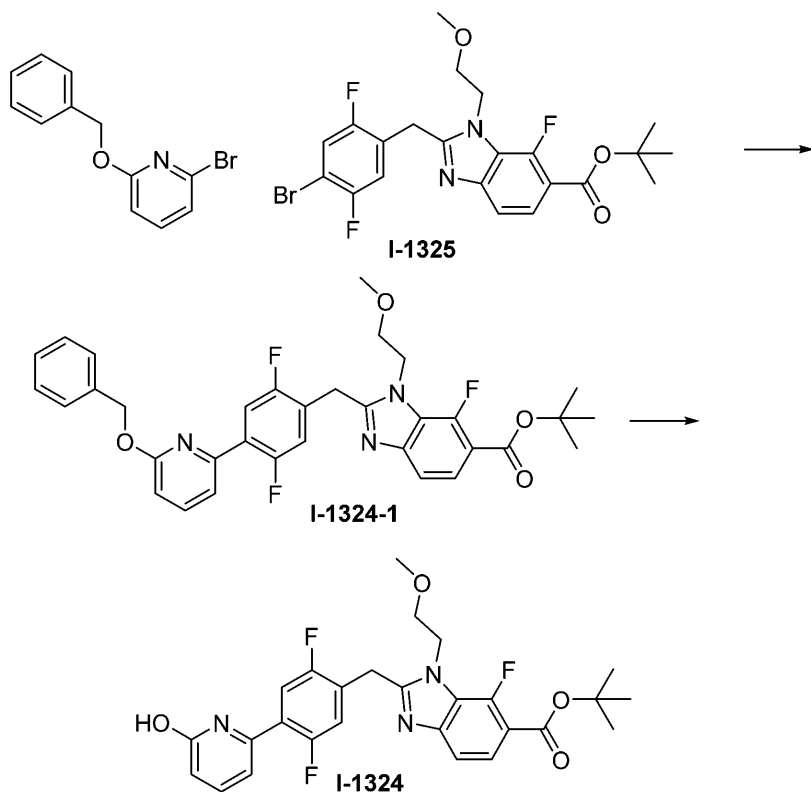
【1 2 7 2】

中間体 I-1324 の調製

【1 2 7 3】

50

【化 3 7 0】



10

20

【1 2 7 4】

tert-ブチル 2-(4-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1324-1) : 1,4-ジオキサン (2.0 mL) 中の tert-ブチル 2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンジル)-7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (49 mg、0.965 当量)、PdCl₂(dppf) (11.4 mg、0.15 当量)、プロピオン酸カリウム (34 mg、3.0 当量)、及びビス(ピナコラート)ジボロン (34 mg、1.3 当量) の混合物を、アルゴンで 1 分間パージした。次いで、混合物を密閉し、100℃で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、2-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジン (27 mg、1.1 当量)、PdCl₂(dppf) (5.7 mg、0.075 当量)、2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (0.10 mL、2.0 当量) をそれぞれ加えた。得られた混合物をアルゴン下で 90℃に加熱し、LCMS でモニタリングしながら 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン勾配) により精製して、標題化合物を得た。

30

【1 2 7 5】

tert-ブチル 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1324) : tert-ブチル 2-(4-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1324-1、40 mg、1.0 当量)、10%パラジウム炭素 (10 mg、0.14 当量)、及びエタノール (3.0 mL) の混合物を水素雰囲気下、3 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 514.7 (M+H⁺)。

40

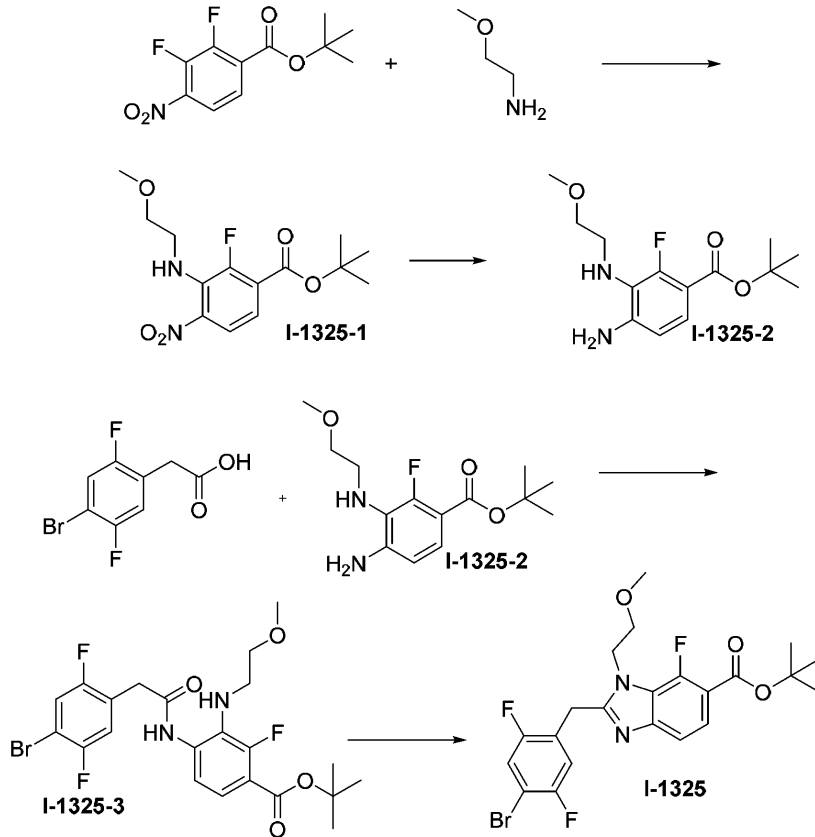
【1 2 7 6】

50

中間体 I-1325 の調製

【1277】

【化371】



【1278】

tert-ブチル 2-フルオロ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (I-1325-1) : 2-メトキシエタナミン (191 mg、1.1 当量) を含有するバイアルに、tert-ブチル 2,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゾエート (600 mg、1.0 当量)、THF (10 mL)、及びジイソプロピルエチルアミン (2.0 mL、5.0 当量) を加えた。混合物を 60℃ にて 16 時間攪拌し、LCMS をモニタリングした。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液、次いでブラインで洗浄した。次に、混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次に進めた。

【1279】

tert-ブチル 4-アミノ-2-フルオロ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾエート (I-1325-2) : 粗 tert-ブチル 2-フルオロ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (I-1325-1、560 mg、1.0 当量)、10%パラジウム炭素 (190 mg、0.10 当量) 及びエタノール (15 mL) の混合物を、LCMS をモニタリングしながら、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) で精製して標題化合物を得た。

【1280】

tert-ブチル 4-(2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド)-2-フルオロ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾエート (I-1325-3) : tert-ブチル 4-アミノ-2-フルオロ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾエート (I-1325-2、250 mg、1.00 当量)、2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸 (318 mg、1.44 当量)、クロロ-N,N,N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (300 m

g、1.22当量)、1-メチルイミダゾール(360mg、5.0当量)及びアセトニトリル(8mL)の混合物を、LCMSでモニタリングしながら20℃にて2時間撹拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、次いで1NのHClで洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次に進めた。

【1281】

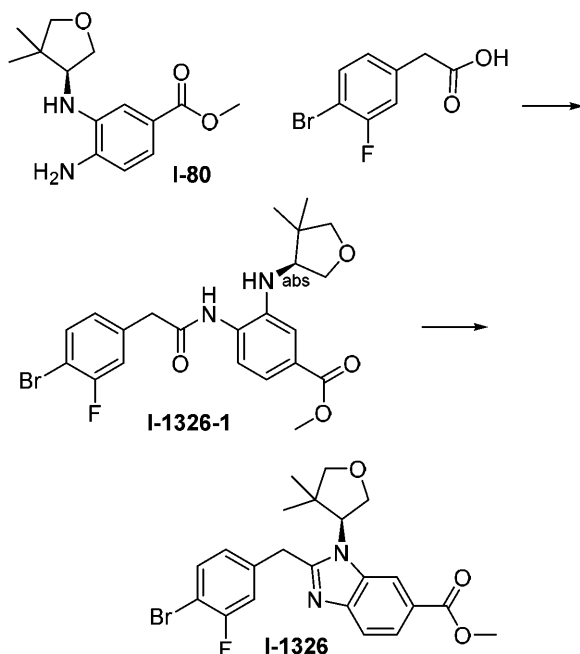
tert-ブチル2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロベンジル)-7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-1325): tert-ブチル4-(2-(4-ブromo-2,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド)-2-フルオロ-3-((2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾエート(I-1325-3, 331mg、1.0当量)、氷酢酸(0.38mL)及び1,2-ジクロロエタン(5mL)の混合物を、60℃にて4時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。1H NMR(400MHz, クロロホルム-d)
 δ 7.86 (dd, J=8.6, 6.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.3, 6.4 Hz, 1H), 4.62-4.40 (m, 4H), 3.78 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)。

【1282】

中間体I-1326の調製

【1283】

【化372】



【1284】

メチル(S)-4-(2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)アセトアミド)-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート(I-1326-1): メチル(S)-4-アミノ-3-((4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ベンゾエート(I-80, 200mg、1.0当量)、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)酢酸(83mg、1.1当量)、クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(265mg、1.25当量)、1-メチルイミダゾール(311mg、5.0当量)及びアセトニトリル(3.0mL)の混合物を、LCMSでモニタリングしながら20℃にて2時間撹拌した。

次いで、混合物をEtOAcで希釈し、次いで、1NのHClで洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次に進めた。

【1285】

メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1326) : メチル (S) - 4 - (2 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) アセトアミド) - 3 - ((4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ベンゾエート (I - 1326 - 1、250mg、1.0当量) 及び氷酢酸 (0.2mL) の混合物を、180℃にて2時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、固体NaHCO₃を一括添加した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 462.9 (M+H⁺)。

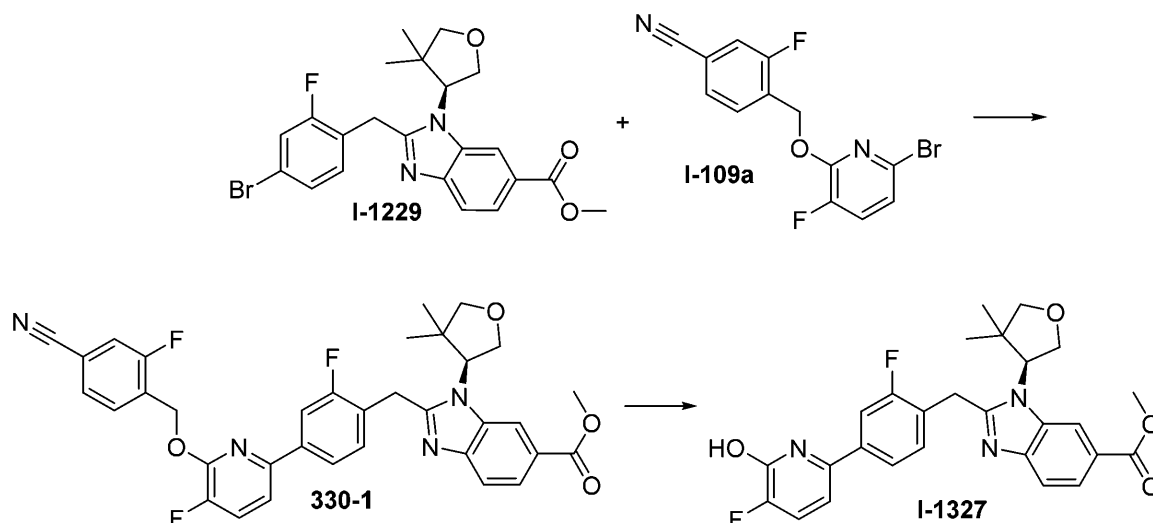
10

【1286】

中間体 I - 1327 の調製

【1287】

【化373】



20

30

【1288】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) オキシ) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (330-1) : メチル (S) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体 I - 1229、800mg、1.67mmol、1.0当量)、PdCl₂(dppf) (186mg、0.25mmol、0.15当量)、プロピオン酸カリウム (560mg、5.01mmol、3.0当量)、及びビス (ピナコラート) ジボロン (510mg、2.00mmol、1.2当量) を、1, 4 - ジオキサン (10mL) と混合し、得られた混合物をアルゴンで2分間パージした。混合物を密封し、マイクロ波で120℃に加熱した。次いで、混合物を1時間攪拌した。室温まで冷却した後、4 - [(6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) オキシメチル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (中間体 I - 109a、580mg、1.84mmol、1.1当量)、PdCl₂(dppf) (62mg、0.0834mmol、0.05当量)、2MのNa₂CO₃水溶液 (2.0mL、4.17mmol、2.5当量) をそれぞれ加えた。得られた混合物をアルゴン下で100℃まで加熱し、3時間攪拌した後、室温まで冷却

40

50

した。冷却したら、混合物をセライト及び MgSO_4 のプラグを通して濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 EtOAc ／ヘキサン勾配）で精製して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 627.7 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【1289】

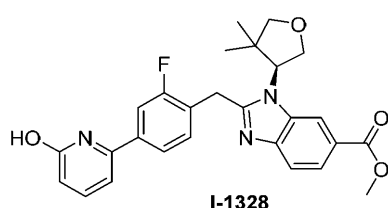
メチル (S) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I - 1327) : ジオキサン中 4 M の HCl 溶液 (8.0 mL、10 当量) 中のメチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) オキシ) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体 330 - 1、200 mg、1.0 当量) の混合物を、80 °C にて一晩加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブライン、飽和 NaHCO_3 水溶液、及び水で洗浄した。有機相を乾燥し、真空中で濃縮し、分取逆相 HPLC (CH_3CN ／水、0.1% TFA) で精製して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 494.7 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【1290】

中間体 I - 1328 の調製

【1291】

【化374】



【1292】

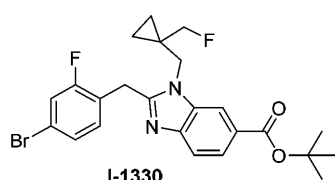
メチル (S) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体 I - 1328) : 中間体 I - 1327 と同様の方法で、メチル (S) - 1 - (4, 4 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。ES/MS m/z : 476.6 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【1293】

中間体 I - 1330 の調製

【1294】

【化375】



【1295】

tert - ブチル 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - ((1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (中間体 I - 1330) : 中間体 I - 2 について記載した方法で、中間体 I - 1196 及び 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸を用いて、tert - ブチル 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - ((1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した

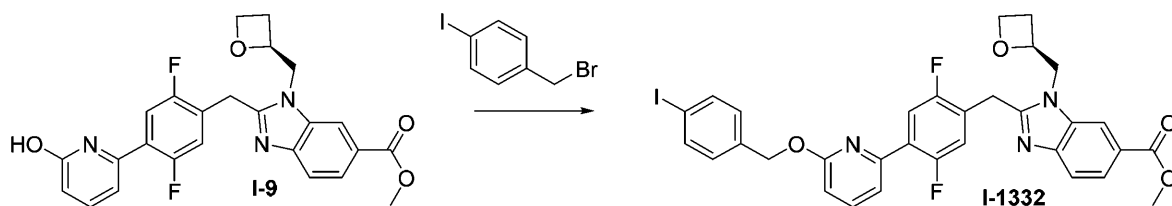
。E S / M S m/z : 509.7 (M+H)⁺。

【1296】

中間体 I-1332 の調製

【1297】

【化376】



10

【1298】

メチル (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((4 - ヨードベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I-1332) : メチル (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I-9, 157 mg, 1.0 当量)、1 - (ブロモメチル) - 4 - ヨードベンゼン (100 mg, 1.0 当量)、炭酸セシウム (150 mg, 1.4 当量) 及びアセトニトリル (3.0 mL) の混合物を、50℃にて1.5時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) で標題化合物を得た。E S / M S m/z : 683.2 (M+H)⁺。

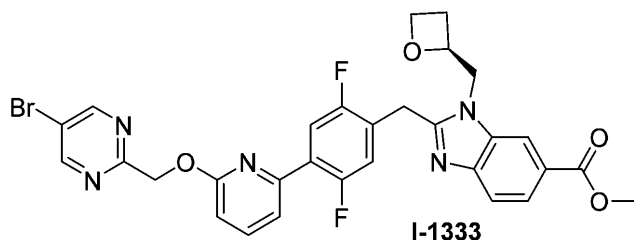
20

【1299】

中間体 I-1333 の調製 :

【1300】

【化377】



30

【1301】

メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I-1333) : 中間体 I-1332 の調製について記載した方法で、中間体 I-9 を用いて、メチル (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを調製した。E S / M S m/z : 638 (M+H)⁺。

40

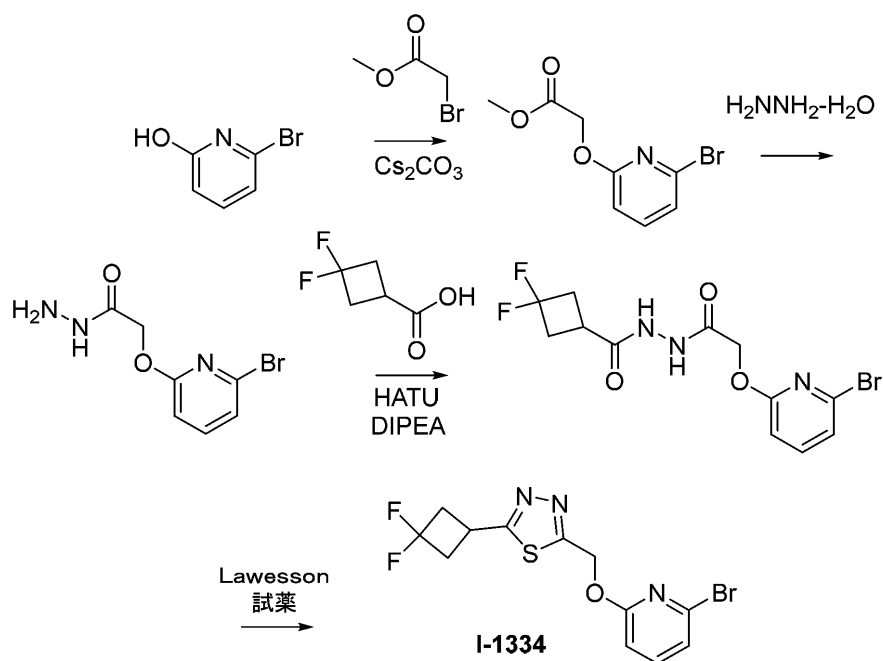
【1302】

中間体 I-1334 の調製 :

【1303】

50

【化 3 7 8】



10

【1 3 0 4】

メチル 2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]アセテート：6-ブロモピリジン-2-オール (1000 mg、1.0 当量)、メチル 2-ブロモアセテート (0.65 mL、1.2 当量)、炭酸セシウム (3.75 g、2.0 当量)、及びアセトニトリル (10 mL) の混合物を、LCMS によって反応が完了したと判定されるまで 70℃にて攪拌した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより標題化合物を得た。ES/MS m/z : 246.3 ($M+H^+$)。

20

【1 3 0 5】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]アセトヒドラジド：メチル 2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]アセテート (100 mg、1.0 当量)、ヒドラジン水和物 (100 μ L、5.0 当量) 及びエタノール (2 mL) の混合物を 50℃にて一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で分配した。有機相を乾燥、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 247.9 ($M+H^+$)。

30

【1 3 0 6】

N'-[2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]アセチル]-3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-カルボヒドラジド：3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (72 mg、1.3 当量)、2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]アセトヒドラジド (100 mg、1.0 当量)、HATU (189 mg、1.3 当量)、ジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL、3.0 当量) 及び DMF (2 mL) の混合物を、LCMS によって反応が完了したと判定されるまで 20℃にて攪拌した。水層を後処理し、次いでシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。ES/MS m/z : 364.0 (M^+)。

40

【1 3 0 7】

2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,3,4-チアジアゾール (I-1334)：N'-[2-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシ]アセチル]-3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-カルボヒドラジド (60 mg、1.0 当量)、Lawesson 試薬 (80 mg、1.2 当量)、及び THF の混合物を、LCMS によって反応が完了したと判定されるまで 70℃にて攪拌した。得られた混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。ES/MS m/z : 364.0 ($M+H^+$)。

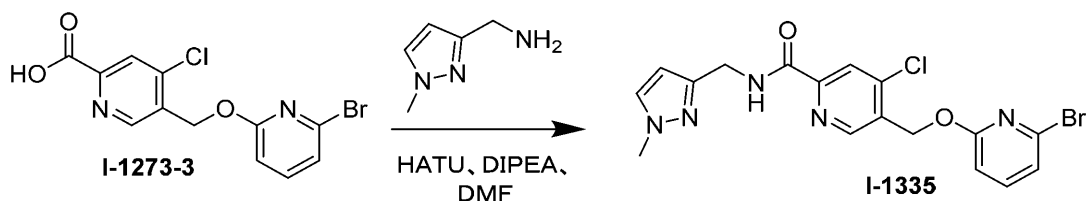
【1 3 0 8】

50

中間体 I-1335 の調製

【1309】

【化379】



【1310】

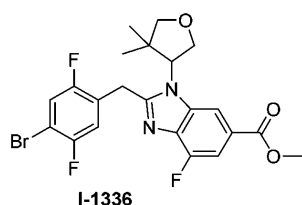
5-((6-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-クロロ-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピコリンアミド (I-1335) : DMF (2 mL) 中の中間体 I-1273-3 (中間体 I-1273 から、50 mg、1.0 当量)、(1-メチルピラゾール-3-イル)メタンアミン (24 mg、1.5 当量)、HATU (83 mg、1.5 当量)、ジイソプロピルエチルアミン (60 μ L、2.5 当量) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、10% LiCl で洗浄した。次に、飽和 NaHCO₃ 水溶液とブラインの混合物を加えた。次いで、混合物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) で標題化合物を得た。ES/MS m/z : 435.9 (M + H⁺)。

【1311】

中間体 I-1336 の調製

【1312】

【化380】



【1313】

メチル 2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1336) : I-105 について記載した方法で、4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩を (S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩の代わりに用いて、メチル 2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1336) を調製した。ES/MS : 338.5 (M + Na⁺)。

【1314】

中間体 I-1337 の調製

【1315】

10

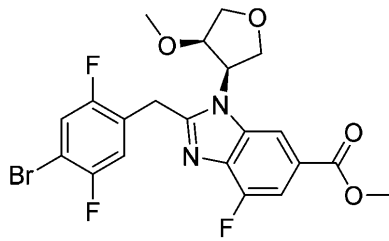
20

30

40

50

【化 3 8 1】



I-1337 (ラセミ体トランス)

【1 3 1 6】

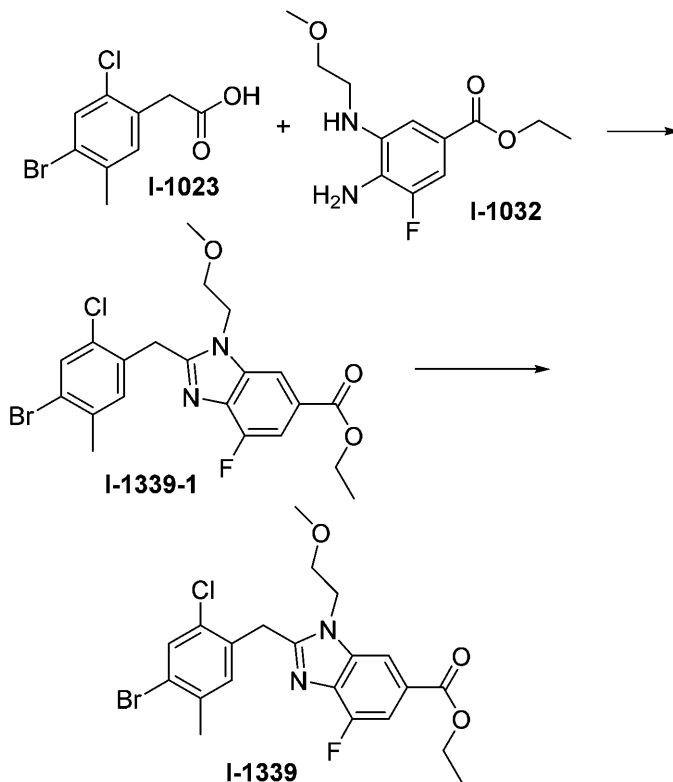
ラセミ体メチル 2- (4-ブromo-2, 5-ジフルオロベンジル) -4-フルオロ-1- ((3 R, 4 R) -4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (中間体 I-1337) : 中間体 I-1326 の調製について記載した方法で、中間体 I-1133 を用いて、ラセミ体メチル 2- (4-ブromo-2, 5-ジフルオロベンジル) -4-フルオロ-1- ((3 R, 4 R) -4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。E S / M S : 499.0 (M+H⁺)。

【1 3 1 7】

中間体 I-1339 の調製

【1 3 1 8】

【化 3 8 2】



【1 3 1 9】

エチル 2- (4-ブromo-2-クロロ-5-メチルベンジル) -4-フルオロ-1- (2-メトキシエチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1339-1) : エチル 4-アミノ-3-フルオロ-5- (2-メトキシエチルアミノ) ベンゾエート (I-1032、73 mg、1.0 当量)、2- (4-ブromo-2-クロロ-5-メチルフェニル) 酢酸 (I-1023、90 mg、1.2 当量)、クロロ-N, N, N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (100 mg、1.25 当量)、1-メチルイミダゾール (70 mg、3.0 当量) 及び DMF (5

．0 mL) の混合物を、LCMSでモニタリングしながら20℃にて5時間攪拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈した。次に、混合物を水で、次いでブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得、これを更に精製せずに次に進めた。

【1320】

エチル2-[(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルフェニル)メチル]-7-フルオロ-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-1339)：粗エチル2-(4-ブロモ-2-クロロ-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(I-1339-1、143mg、1.0当量)及び氷酢酸(5.0mL)の混合物を還流で20時間、又はLCMSによって反応が完了したと判定されるまで攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製して標題化合物を得た。ES/MS m/z：483.3 (M+H⁺)。

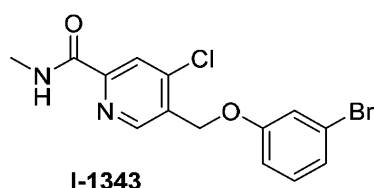
10

【1321】

中間体I-1343の調製：

【1322】

【化383】



20

【1323】

5-[(3-ブロモフェノキシ)メチル]-4-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(I-1343)：中間体I-1273について記載した方法で、工程2において、3-ブロモフェノールを6-ブロモピリジン-2-オールの代わりに用いて、5-[(3-ブロモフェノキシ)メチル]-4-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドを調製した。ES/MS：355、357 (M+H⁺)。

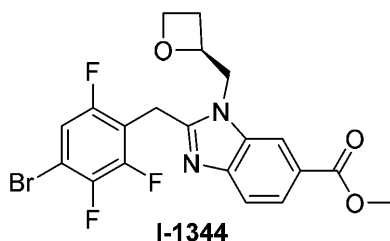
【1324】

30

中間体I-1344の調製：

【1325】

【化384】



40

【1326】

メチル4-[[2-[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2-フルオロフェニル]アセチル]アミノ]-3-(2-メトキシエチルアミノ)ベンゾエート(I-1344)：中間体I-2について記載した方法で、中間体I-4及び2-(4-ブロモ-2,3,6-トリフルオロフェニル)酢酸を用いて、標題化合物を調製した。ES/MS m/z：469.0 (M+H⁺)。

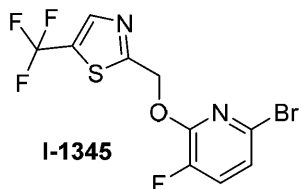
【1327】

中間体I-1345の調製：

【1328】

50

【化 3 8 5】



【1 3 2 9】

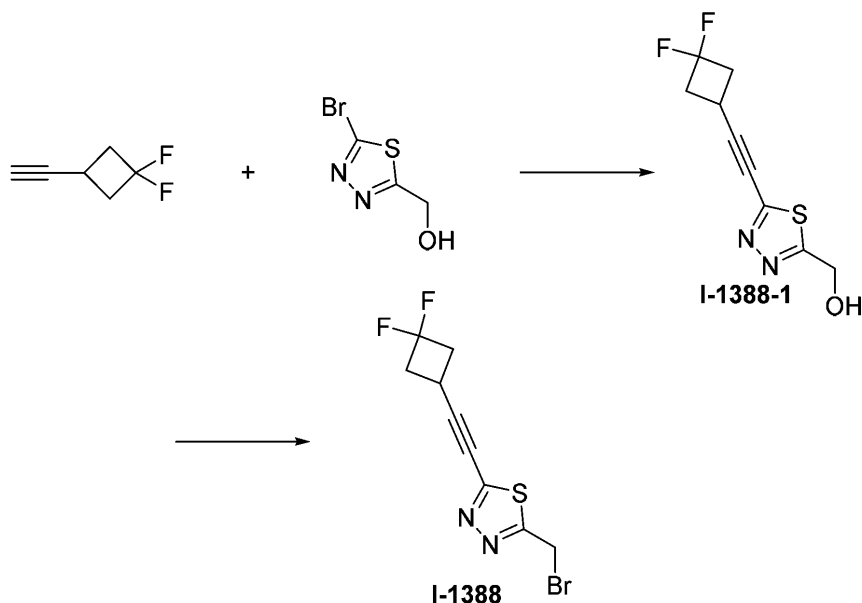
2-((6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)チアゾール：中間体 I-1034 について記載した方法で、2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)チアゾールを 6-(ブロモメチル)-1-メチルベンゾトリアゾールの代わりに用いて、2-((6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)チアゾールを調製した。ES/MS m/z: 356.6 (M+H⁺)。

【1 3 3 0】

中間体 I-1388 の調製：

【1 3 3 1】

【化 3 8 6】



【1 3 3 2】

[5-[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)エチニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール I-1388-1)：3-エチニル-1,1-ジフルオロシクロブタン (74.4 mg、5.0 当量)、(5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メタノール (25 mg、1.0 当量)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (45 mg、0.50 当量)、ヨウ化銅 (I) (12.2 mg、0.50 当量)、ジイソプロピルアミン (0.37 mL、2.0 当量)、及び THF (1.6 mL) の混合物をアルゴンでバブリングすることにより脱気し、次いで 105℃ にて 3 時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し、得られた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で標題化合物を得た。ES/MS m/z: 231.2 (M+H⁺)。

【1 3 3 3】

2-(ブロモメチル)-5-[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)エチニル]-1,3,4-チアジアゾール (I-1388)：5-[2-(3,3-ジフルオロシクロ

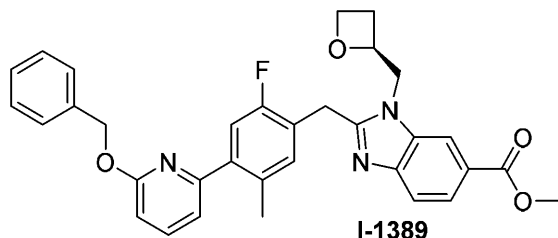
ブチル) エチニル] - 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] メタノール (8.2 mg、1.0 当量)、トリフェニルホスフィン (11.2 mg、1.2 当量)、四臭化炭素 (14.2 mg、1.2 当量) 及び DCM (5 mL) の混合物を 20℃ にて 20 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製し、標題化合物を得た。ES/MS m/z : 293.1 ($M+H^+$)。

【1334】

中間体 I-1389 の調製

【1335】

【化387】



【1336】

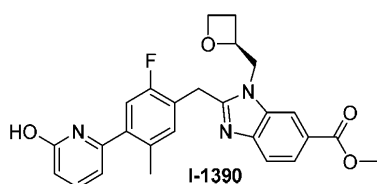
メチル (S)-2-(4-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1389) : 中間体 I-7 と同様の方法で、中間体 I-1276 及び 2-(ベンジルオキシ)-6-ブロモピリジンを用いて、メチル (S)-2-(4-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートを調製した。ES/MS m/z : 552.2 ($M+H^+$)。

【1337】

中間体 I-1390 の調製

【1338】

【化388】



【1339】

メチル (S)-2-(2-フルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1390) : メチル 2-[[4-(6-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (中間体 I-1389、150 mg、1.0 当量)、10% Pd 炭素 (49.8 mg、0.2 当量)、酢酸エチル及びエタノールの混合物を、水素雰囲気下、20℃ にて 10 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して標題化合物を得た。ES/MS m/z : 462.2 ($M+H^+$)。

【1340】

中間体 I-1391 の調製

【1341】

10

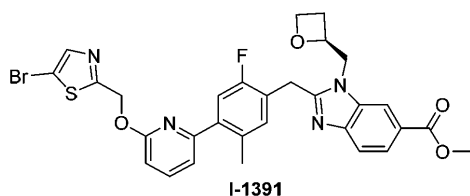
20

30

40

50

【化 3 8 9】



【1 3 4 2】

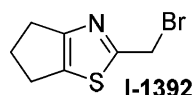
メチル 2-[[4-[[6-[(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2-フルオロ-5-メチルフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-1391) : メチル (S)-2-(2-フルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I-1390, 34 mg, 1.0 当量)、5-ブロモ-2-(プロモメチル)チアゾール (19.9 mg, 1.05 当量)、炭酸セシウム (38 mg, 1.6 当量) 及びトルエンの混合物を 50℃ にて 40 分間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。ES/MS m/z : 638.0 (M+H⁺)。

【1 3 4 3】

中間体 I-1392 の調製

【1 3 4 4】

【化 3 9 0】



【1 3 4 5】

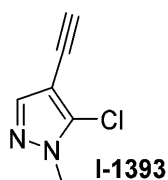
2-(プロモメチル)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール (I-1392) : 5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イルメタノール (112 mg, 1.0 当量)、トリフェニルホスフィン (199 mg, 1.05 当量)、四臭化炭素 (251 mg, 1.05 当量) 及び DCM (8 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。ES/MS m/z : 218.2 (M+H⁺)。

【1 3 4 6】

中間体 I-1393 の調製

【1 3 4 7】

【化 3 9 1】



【1 3 4 8】

5-クロロ-4-エチニル-1-メチルピラゾール (I-1393) : 予め 0℃ に冷却した 5-クロロ-1-メチルピラゾール-4-カルバルデヒド (145 mg, 1.0 当量) 及びジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (大平-ベストマン試剤, 480 mg, 2.5 当量) 及び MeOH (20 mL) の混合物に、炭酸セシウム (977 mg, 3.0 当量) を加えた。混合物を室温まで放置して温め、一晚攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサ

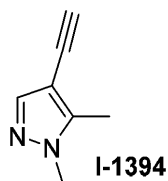
ン)で精製し、標題化合物を得た。

【1349】

中間体 I-1394 の調製

【1350】

【化392】



10

【1351】

A s d f 4-エチニル-1,5-ジメチル-ピラゾール (I-1394) : 中間体 I-1393 について記載した方法で、1,5-ジメチルピラゾール-4-カルバルデヒドを用いて、A s d f 4-エチニル-1,5-ジメチル-ピラゾール (I-1394) を調製した。

【1352】

B. 化合物実施例

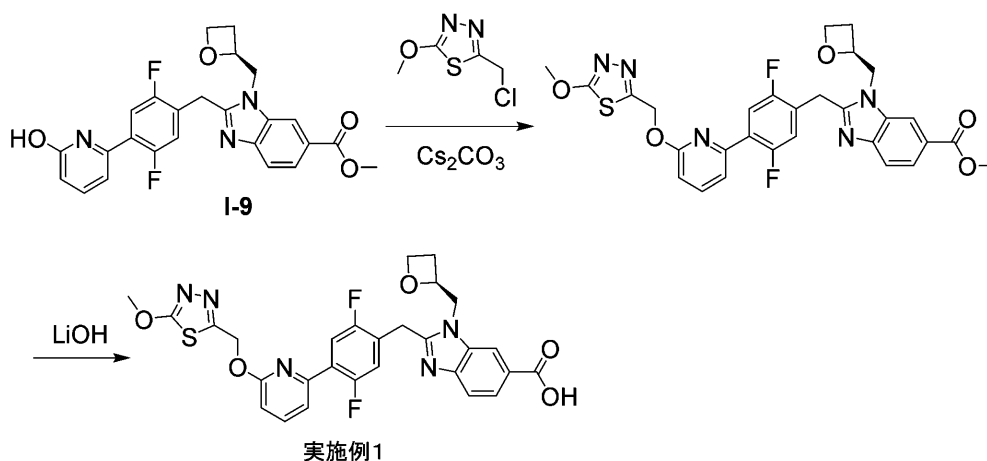
実施例1 : 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

20

【1353】

【化393】

手順1 :



30

【1354】

メチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート : 1 mL のアセトニトリル中のメチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-ヒドロキシ-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (60.0 mg、0.13 mmol) 及び 2-(クロロメチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール (23.5 mg、0.14 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (67 mg、0.21 mmol) を加えた。その後、溶液を 50℃ に 30 分間加熱した。完了時に、溶液を室温まで冷却し、濾過し、濃縮した。粗物質を順相クロマトグラフィー (1~12% DCM/MeOH) により精製した。生成物を含む画分を合わせて濃縮し、標題生成物を得た。ES/MS m/z : 594.0 (M+H⁺)。

40

50

【1355】

2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例1): 3 mLのアセトニトリル中のメチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(36.0 mg、0.06 mmol)の溶液に、1 mLの水及びLiOH水溶液(0.04 mL、0.09 mmol、2 M)を加えた。次いで、溶液を室温で一晩攪拌した。翌日、一滴のTFAを添加し、次いで、1 mLのDMF中に濃縮した。粗物質を、0.1% TFAを加えた10~58% ACN/水の逆相クロマトグラフィーで精製した。生成物を含む画分を合わせ、EtOAcで希釈し、HPLC溶媒1 mL当たり1 mgの炭酸水素ナトリウムを加えた。水層を分離し、有機層を水、ブラインで2回洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して実施例1を得た。ES/MS m/z: 580.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.72 (dq, J=11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H)。

【1356】

実施例2: (S)-2-(4-(6-((5-シアノチアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-シアノチアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.20 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 5.20 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1H), 4.68-4.39 (m, 6H), 2.83-2.66 (m, 1H), 2.61-2.38 (m, 1H)。

【1357】

実施例3: (S)-2-(4-(6-((5-カルバモイルチアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-カルバモイルチアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J=3.0 Hz, 2H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=9.6, 6.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.18 (dd, J=11.6, 5.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.19 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.80-4.35 (m, 7H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.50 (

q, J = 9.8, 8.6 Hz, 1H)。

【1358】

実施例4：(S)-2-(4-(6-(4-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91-7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.20 (qd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.39 (m, 6H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.50 (ddt, J = 11.4, 9.2, 7.2 Hz, 1H)。

10

【1359】

実施例5：(S)-2-(4-(6-(4-カルバモイルチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-カルバモイルチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.92-7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.19 (qd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.38 (m, 6H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.49 (ddt, J = 11.4, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

20

30

【1360】

実施例6：(S)-2-(4-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.19 (tt, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 4.78-4.29 (m, 7H), 3.66-3.52 (m, 1H), 2.95-2.71 (m, 1H), 2.61-2.39 (m, 1H), 1.17-0.93 (m, 4H)。

40

【1361】

実施例7：(S)-2-(4-(6-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジ

50

フルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) - 2, 5-ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.20 (dd, J=7.4, 2.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.78-4.39 (m, 6H), 4.17-4.02 (m, 4H), 2.80 (dtd, J=11.5, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.50 (ddt, J=11.4, 9.1, 7.1 Hz, 1H)。

【1362】

実施例8: (S) - 2 - (4 - (6 - ((2-カルバモイルチアゾール-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) - 2, 5-ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((2-カルバモイルチアゾール-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) - 2, 5-ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=10.7, 6.4 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J=0.9 Hz, 2H), 5.20 (tt, J=7.1, 3.7 Hz, 1H), 4.80-4.37 (m, 7H), 2.91-2.71 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 1H)。

【1363】

実施例9: (S) - 2 - (4 - (6 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) - 2, 5-ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) - 2, 5-ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.94 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J=59.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.20 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.80-4.30 (m, 7H), 2.81 (dtd, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.50 (ddt, J=11.5, 9.2, 7.2 Hz, 1H)。

【1364】

実施例10: (S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4 - (6 - ((1 - (オキセタン-3-イル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.63-5.53 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.19 (dt, J=7.1, 3.5 Hz, 1H), 5.11-4.98 (m, 5H), 4.78-4.30 (m, 7H), 2.80 (ddd, J=10.4, 5.6, 2.6 Hz, 1H), 2.50 (ddt, J=9.2, 7.4, 1.9 Hz, 1H)。

【1365】

実施例11: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(チアゾール-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(チアゾール-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.92-7.78 (m, 4H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.19 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.79-4.37 (m, 8H), 2.87-2.67 (m, 1H), 2.49 (dq, J=11.2, 7.6 Hz, 1H)。

【1366】

実施例12: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.19 (tt, J=7.1, 3.5 Hz, 1H), 4.77-4.32 (m, 7H), 2.80 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.50 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

【1367】

実施例13: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d

10

20

30

40

50

, $J=1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz , 1H), 7.87 (d, $J=1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=10.8$, 6.4 Hz , 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=7.4$, 1.5 Hz , 1H), 7.17 (dd, $J=11.5$, 6.0 Hz , 1H), 6.95 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.20 (qd, $J=7.1$, 2.6 Hz , 1H), 4.73 (dd, $J=15.7$, 7.0 Hz , 1H), 4.68–4.40 (m, 6H), 2.80 (dtd, $J=11.4$, 8.1 , 6.1 Hz , 1H), 2.59–2.43 (m, 1H)。

【1368】

実施例14: (S)-2-(4-(6-((5-シアノフラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-シアノフラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.96–7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz , 1H), 7.66–7.49 (m, 3H), 7.40 (dd, $J=11.5$, 6.0 Hz , 1H), 6.96 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.08 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.76 (dd, $J=15.6$, 7.1 Hz , 1H), 4.70–4.41 (m, 4H), 4.36 (dt, $J=9.0$, 5.9 Hz , 1H), 2.82–2.64 (m, 1H), 2.46–2.29 (m, 1H)。

【1369】

実施例15: (S)-2-(4-(6-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 8.26 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=10.5$, 6.5 Hz , 1H), 7.79 (dd, $J=8.4$, 1.5 Hz , 1H), 7.66–7.54 (m, 3H), 7.46–7.35 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.07 (qd, $J=7.0$, 2.7 Hz , 1H), 4.76 (dd, $J=15.6$, 7.0 Hz , 1H), 4.62 (dd, $J=15.6$, 2.8 Hz , 1H), 4.58–4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, $J=9.0$, 5.9 Hz , 1H), 2.73 (ddd, $J=11.4$, 8.3 , 6.3 Hz , 1H), 2.39 (ddt, $J=11.2$, 9.1 , 7.0 Hz , 1H)。

【1370】

実施例16: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.98–7.90 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66–7.54 (m, 3H), 7.37 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.07 (qd, J=6.9, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J=17.1 Hz, 4H), 4.43 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.78–2.65 (m, 1H), 2.39 (ddt, J=11.3, 9.0, 7.0 Hz, 1H)。

【1371】

実施例17: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.00–7.87 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.13–5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.72 (dq, J=11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.46–2.31 (m, 1H)。

【1372】

実施例18: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.47 (p, J=1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.95–7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.58–4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.39 (ddt, J=11.1, 9.0, 6.9 Hz, 1H)。

【1373】

実施例19: (S)-2-(4-(6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.00–7.84 (m, 3H), 7

10

20

30

40

50

. 83-7.76 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.55 (dd, J=7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.73 (dtd, J=11.3, 8.2, 6.3 Hz, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H)。

【1374】

実施例20：(S)-2-(4-(6-((2-クロロチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((2-クロロチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.01-7.87 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.42 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.39 (s, 1H)。

【1375】

実施例21：(S)-2-(4-(6-((2-ブロモチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((2-ブロモチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.08 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.8, 2.7 Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 3H), 4.37 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H)。

【1376】

実施例22：(S)-2-(4-(6-((5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.83 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8

. 2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.08 (dt, J=9.3, 4.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.63-4.44 (m, 3H), 4.37 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H)。

【1377】

実施例23：(S)-2-(4-(6-(4-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91-7.75 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.20 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.39 (m, 6H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.50 (ddt, J=11.4, 9.2, 7.2 Hz, 1H)。

【1378】

実施例24：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.92 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.60 (dd, J=4.8, 3.7 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.83-2.63 (m, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 9.0, 7.1 Hz, 1H)。

【1379】

実施例25：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (td, J=5.8, 5.4, 2.9 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=1

5.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.39 (q, J=10.0, 8.6 Hz, 1H)。

【1380】

実施例26: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.61 (dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.74 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.26-5.12 (m, 1H), 4.65 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.62-4.34 (m, 5H), 2.74 (dt, J=14.7, 6.9 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J=15.5, 10.4, 7.2 Hz, 1H)。

【1381】

実施例27: (S)-2-(4-(6-(5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.07 (tt, J=7.3, 4.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.40 (dt, J=11.3, 8.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。

【1382】

実施例28: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.57 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.21 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=10.9, 6.3 Hz, 1H), 7.89-7.73 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.36 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=8.9, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.88 (td, J=6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.26 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.86-4.76

(m, 3H), 4.76–4.65 (m, 1H), 4.54 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.73–2.50 (m, 1H)。

【1383】

実施例29：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.16 (dd, J=6.8, 1.8 Hz, 1H), 8.98 (dd, J=4.4, 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=10.6, 6.3 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=6.8, 4.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.26 (tt, J=7.4, 3.8 Hz, 1H), 5.00–4.92 (m, 1H), 4.84–4.64 (m, 4H), 4.52 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J=14.1, 9.7, 6.9 Hz, 1H), 2.69–2.46 (m, 1H)。

【1384】

実施例30：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (dt, J=6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05–7.84 (m, 4H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (td, J=6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.81 (d, J=0.8 Hz, 2H), 5.26 (qd, J=7.4, 2.5 Hz, 1H), 4.99–4.91 (m, 1H), 4.85–4.61 (m, 4H), 4.51 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J=11.6, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

【1385】

実施例31：(S)-2-(4-(6-(6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.24 (t, J=1.3 Hz, 1H), 8.58 (t, J=1.0 Hz, 1H), 8.29–8.12 (m, 2H), 7.97 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84–7.77 (m, 2H), 7.74 (dd, J=9.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.39

(d d, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.80-5.68 (m, 2H), 5.26 (t d, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (d d, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 3H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.54 (d t, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.99-2.80 (m, 1H), 2.59 (d d t, J=11.6, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

【1386】

実施例32: (S)-2-(4-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.99 (d d, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d d, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.63 (d d, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d d, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.83-5.71 (m, 2H), 5.26 (q d, J=7.3, 2.4 Hz, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.84-4.62 (m, 4H), 4.52 (d t, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.87 (d t d, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.57 (d d t, J=11.5, 9.0, 7.2 Hz, 1H)。

【1387】

実施例33: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.09 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d d, J=4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 8.08-7.92 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 2H), 7.61 (d d, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.27 (t d, J=7.3, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (d d, J=15.4, 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.71 (t d, J=8.2, 6.2 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.56 (d t, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.59 (d d t, J=11.7, 9.2, 7.2 Hz, 1H)。

【1388】

実施例34: (S)-2-(4-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.46 (t, J=0.9 Hz, 1H), 8.15 (d d, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d d, J=10.8, 6

10

20

30

40

50

. 8 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.51 (ddd, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.88 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.80-4.61 (m, 4H), 4.50 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.66-2.45 (m, 1H)。

【1389】

実施例35: (S)-2-(4-(6-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=9.7, 5.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.85 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.77-4.57 (m, 4H), 4.50 (dt, J=9.3, 6.0 Hz, 1H), 2.94-2.76 (m, 1H), 2.64-2.46 (m, 1H)。

【1390】

実施例36: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J=1.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.72 (dddd, J=14.2, 11.2, 6.5, 4.1 Hz, 1H), 2.40 (ddt, J=11.2, 9.0, 7.0 Hz, 1H)。

【1391】

実施例37: (S)-2-(4-(6-(5-(シアノメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(シアノメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H)

), 7.90–7.75 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58–4.45 (m, 2H), 4.45 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.79–2.67 (m, 1H), 2.46–2.35 (m, 1H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=10.6, 6.3 Hz, 1H), 7.91–7.80 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.42 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.14–5.05 (m, 1H), 4.81 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.72–4.63 (m, 1H), 4.64–4.46 (m, 3H), 4.38 (dt, J=8.9, 5.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.80–2.69 (m, 1H), 2.46–2.34 (m, 1H).

【1392】

実施例38: (S)-2-(4-(6-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=10.6, 6.4 Hz, 1H), 7.90–7.76 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.08 (qd, J=6.9, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.7 Hz, 1H), 4.58–4.45 (m, 2H), 4.45 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.72 (dtd, J=11.2, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J=11.2, 9.1, 5.5 Hz, 1H).

【1393】

実施例39: (S)-2-(4-(6-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.20 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.78–4.40 (m, 6H), 3.88 (s

, 3 H), 2.80 (d t d, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 2.49 (d d t, J=11.6, 9.3, 7.2 Hz, 1 H), 1.83 (t t, J=8.4, 5.0 Hz, 1 H), 1.06-0.93 (m, 2 H), 0.72-0.58 (m, 2 H)。

【1394】

実施例40: (S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1 H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.89 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.83-7.72 (m, 2 H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.51 (d d, J=7.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.38 (d d, J=11.5, 6.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.08 (q d, J=7.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.75 (d d, J=15.6, 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (d d, J=15.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.57-4.44 (m, 3 H), 4.44-4.30 (m, 3 H), 2.72 (d t d, J=11.3, 8.2, 6.3 Hz, 1 H), 2.47-2.35 (m, 1 H)。

【1395】

実施例41: (S)-2-(4-(6-(6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)-4-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)-4-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1 H), 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.99 (d d, J=8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.86-7.75 (m, 3 H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.54 (d d, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.18 (d d, J=11.5, 6.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.19 (t t, J=7.1, 3.5 Hz, 1 H), 4.73 (d d, J=15.7, 6.9 Hz, 1 H), 4.68-4.39 (m, 5 H), 4.07 (s, 3 H), 2.80 (d t d, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 2.49 (d d t, J=11.5, 9.2, 7.2 Hz, 1 H), 1.68-1.52 (m, 2 H), 1.44-1.36 (m, 2 H)。

【1396】

実施例42: (S)-2-(4-(6-(6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)-4-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)-4-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1 H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.86-7.70 (m, 3 H), 7.65 (d d, J=11.2, 1.

10

20

30

40

50

2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.15 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=15.7, 7.1 Hz, 1H), 4.66-4.47 (m, 5H), 4.43 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.78 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.56-2.33 (m, 1H), 1.76-1.48 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 2H)。

【1397】

実施例43: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84-8.72 (m, 2H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.14-8.02 (m, 2H), 7.97-7.86 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 9.0, 7.0 Hz, 1H)。

【1398】

実施例44: (S)-2-(4-(6-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.2, 4.2 Hz, 2H), 7.52 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.07 (tt, J=7.1, 3.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.72 (dq, J=12.1, 8.4 Hz, 1H), 2.48-2.30 (m, 1H)。

【1399】

実施例45: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手

順1に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (q, J=4.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.92-7.76 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.40 (ddt, J=11.2, 8.8, 6.9 Hz, 1H)。
【1400】

10

実施例46: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順1に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J=19.7 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.77 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H)。

20

【1401】

実施例259: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(3'-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

30

手順1に記載の方法で、中間体I-1184及び2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(3'-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 617.3 (M+H⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12-6.92 (m, 4H), 5.40 (s, 2H), 4.93 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.56 (q, J=7.4 Hz, 3H), 4.52-4.41 (m, 3H), 3.96 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

40

【1402】

実施例297: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

50

手順1に記載の方法で、中間体I-1134及び2-(クロロメチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 600.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.86 (dd, J=10.6, 6.4 Hz, 1H), 7.75-7.57 (m, 3H), 7.21 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.69-4.39 (m, 5H), 2.76 (s, 4H), 2.65-2.41 (m, 1H)。

10

【1403】

実施例298: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(メトキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び2-(クロロメチル)-5-(メトキシメチル)-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(メトキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 594.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.26 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 4H), 4.77-4.65 (m, 2H), 4.54 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.87 (dtd, J=11.6, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 2.58 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

20

30

【1404】

実施例299: (S)-2-(4-(6-((5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び2-(クロロメチル)-5-エチル-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-2-(4-(6-((5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 578.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.26 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, J=15.6, 7.5 Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 3H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.54 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.12 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.58 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1H), 1.38 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

40

50

【1405】

実施例307：(S)-2-(4-(6-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び2-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-2-(4-(6-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 590.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.27 (qd, J=7.5, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 3H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.55 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.88 (dtd, J=11.6, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.59 (ddt, J=11.7, 9.1, 7.2 Hz, 1H), 2.45 (tt, J=8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.33-1.19 (m, 2H), 1.07 (dt, J=7.2, 4.5 Hz, 2H)。

【1406】

実施例308：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び2-(クロロメチル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 564.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.41 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.27 (dt, J=7.4, 3.7 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.74 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.55 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.59 (ddt, J=11.6, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

【1407】

実施例309：(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順32に記載の方法で、中間体I-1127及びI-1134を用いて、(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 468.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22-8.10 (m, 2H), 7.91 (dd, J=1

10

20

30

40

50

0.2, 8.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.51 (dd, J=11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.72 (dt, J=16.1, 7.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=18.9, 8.9 Hz, 1H), 2.13 (t, J=18.7 Hz, 3H)。

【1408】

実施例310: (S)-2-(4-(6-((5-シアノ-3-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-1127及びI-1134を用いて、(S)-2-(4-(6-((5-シアノ-3-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 468.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (ddd, J=18.4, 10.3, 7.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.07 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.52 (q, J=16.7 Hz, 3H), 4.43-4.29 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.37 (dd, J=19.7, 9.7 Hz, 1H)。

【1409】

実施例311: (S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-1134及び5-クロロ-2-(クロロメチル)チアゾールを用いて、(S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 620.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.51 (dd, J=11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.51 (q, J=16.9 Hz, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.39 (q, J=9.3, 8.3 Hz, 1H)。

【1410】

実施例312: (S)-2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオ

ロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を調製した。ES/MS m/z : 612.3 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.01-7.89 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=11.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.07 (tt, $J=7.0, 3.7$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J=15.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.61-4.43 (m, 5H), 4.36 (dt, $J=9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.71 (ddt, $J=13.6, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【1411】

実施例314: (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-15及び5 - クロロ - 2 - (クロロメチル) チオフエンを用いて、(S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を調製した。ES/MS m/z : 600.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=10.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=11.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=11.6, 6.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.80 (dd, $J=15.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.53 (q, $J=17.0$ Hz, 3H), 4.36 (dt, $J=8.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H)。

【1412】

実施例317: (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び5 - クロロ - 2 - (クロロメチル) チオフエンを用いて、(S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を調製した。ES/MS m/z : 582.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=10.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=11.6, 6.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.13-5.01 (m, 1H), 4.76 (dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.60-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H)。

【1413】

実施例318: (S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) チアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) -

4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-1127及びI-15を用いて、(S)-2-(4-(6-(5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 631.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22-8.08 (m, 2H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=11.4, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.07 (td, J=8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.39 (q, J=10.1, 8.7 Hz, 1H), 2.12 (t, J=18.7 Hz, 3H)。

【1414】

実施例319: (S)-2-(4-(6-(5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-15及び5-クロロ-2-(クロロメチル)チアゾールを用いて、(S)-2-(4-(6-(5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 601.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.96-7.83 (m, 3H), 7.59 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=11.5, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.60-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.38 (ddt, J=16.5, 13.3, 4.9 Hz, 1H)。

【1415】

実施例324: (S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-15及びI-36を用いて、(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 617.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (t, J=2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.6, 6.4 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.57-7.23 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.07 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H)。

【1416】

実施例327: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-メチルチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び2-(クロロメチル)5-メチルチアゾールを用いて、(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-メチルチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z : 563.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.6, 6.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.07 (qd, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.6, 7.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=15.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 4H)。

10

【1417】

実施例332: (S)-2-(4-(6-((5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及びI-1392を用いて、(S)-2-(4-(6-((5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z : 589.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.6, 6.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.19-4.93 (m, 1H), 4.76 (dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J=15.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.47-2.29 (m, 3H)。

20

30

【1418】

実施例354: (S)-2-(4-(6-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び5-(クロロメチル)-2,4-ジメチルチアゾールを用いて、(S)-2-(4-(6-((2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z : 577.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=10.5, 6.4$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.08 (qd, $J=7.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=15.5, 7.$

40

50

0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.59-4.47 (m, 1H), 4.46 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.36 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J=11.5, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)。

【1419】

実施例374: (S)-2-(4-(6-(6-カルバモイルピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-9及び2-(ブロモメチル)-6-シアノピリジンを用いて、(S)-2-(4-(6-(6-カルバモイルピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 586.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.82 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.56 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.29-5.09 (m, 1H), 4.71 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1H), 4.67-4.37 (m, 5H), 2.86-2.63 (m, 1H), 2.49 (t, J=9.8 Hz, 1H)。

【1420】

実施例389: (S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((2,4',5-トリフルオロ-3'-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-1279及び2-(クロロメチル)-5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((2,4',5-トリフルオロ-3'-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 615.7 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H)。

【1421】

実施例397: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-1327及び2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 622.8 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.89

(s, 1H), 8.18 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.11–7.90 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.74–7.62 (m, 2H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.12 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=25.0, 2.1 Hz, 2H), 4.61–4.45 (m, 3H), 3.99 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.45 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

【1422】

実施例401：(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

手順1に記載の方法で、中間体I-1328及び2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを用いて、(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を調製した。ES/MS m/z: 590.4 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.92 (s, 1H), 8.21 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.11–7.97 (m, 2H), 7.93–7.76 (m, 2H), 7.72–7.50 (m, 2H), 6.91 (dd, J=8.2, 5.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.15 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.80–4.71 (m, 2H), 4.64 (dd, J=11.7, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=11.7, 6.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.08–3.93 (m, 1H), 3.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

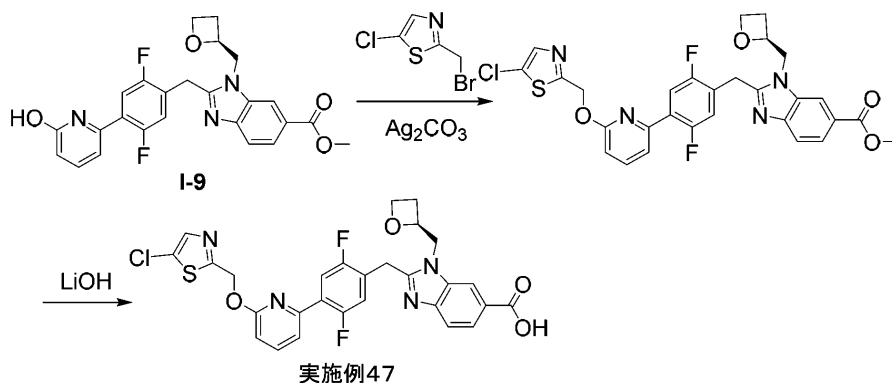
【1423】

実施例47：(S)-2-(4-(6-(5-クロロチアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【1424】

【化394】

手順2



【1425】

メチル(S)-2-(4-(6-(5-クロロチアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート：トルエン(2 mL)中のメチル(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

－6－カルボキシレート（50 mg、0.11 mmol）の溶液に、2－（ブロモメチル）－5－クロロチアゾール（69 mg、0.32 mmol）及び炭酸銀（89 mg、0.32 mmol）を加えた。得られた混合物を80℃にて16時間攪拌した。完了時に、反応混合物をセライトで濾過し、フィルタをEtOAc（10 mL）で洗浄し、濾液を濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：EtOAc／ヘキサン）で精製し、標題生成物を得た。ES/MS：597.1（M+H⁺）。

【1426】

（S）－2－（4－（6－（（5－クロロチアゾール－2－イル）メトキシ）ピリジン－2－イル）－2，5－ジフルオロベンジル）－1－（オキセタン－2－イルメチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸（実施例47）：メチル（S）－2－（4－（6－（（5－クロロチアゾール－2－イル）メトキシ）ピリジン－2－イル）－2，5－ジフルオロベンジル）－1－（オキセタン－2－イルメチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボキシレート（76 mg、0.13 mmol）をアセトニトリル（0.8 mL）に取り込み、これに水酸化リチウム水溶液（1.0 M，0.38 mL、0.38 mmol）を加えた。混合物を100℃に4分間加熱した後、室温まで冷却し、5%クエン酸水溶液でpH約5まで希釈した。混合物をEtOAc（2×5 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質をRP-HPLC（溶離液：0.1% TFAを含むMeCN／水勾配）で精製し、EtOAc（50 mL）で希釈し、水（5×20 mL）で洗浄した。合わせた有機抽出物をブライン（15 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、実施例47を遊離塩基形態として得た。ES/MS：583.3（M+H⁺）；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.26（d，J=1.5 Hz，1H），7.97－7.83（m，3H），7.79（dd，J=8.4，1.5 Hz，1H），7.65－7.55（m，2H），7.40（dd，J=11.6，6.0 Hz，1H），7.01（d，J=8.2 Hz，1H），5.73（s，2H），5.07（qd，J=7.0，2.7 Hz，1H），4.76（dd，J=15.6，7.1 Hz，1H），4.63（dd，J=15.6，2.8 Hz，1H），4.58－4.42（m，3H），4.36（dt，J=9.0，5.9 Hz，1H），2.83－2.64（m，1H），2.47－2.32（m，1H）。

【1427】

実施例48：（S）－2－（2，5－ジフルオロ－4－（6－（（1－メチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）メトキシ）ピリジン－2－イル）ベンジル）－1－（オキセタン－2－イルメチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸（S）－2－（2，5－ジフルオロ－4－（6－（（1－メチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）メトキシ）ピリジン－2－イル）ベンジル）－1－（オキセタン－2－イルメチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.31（s，1H），7.98（dd，J=8.5，1.5 Hz，1H），7.87（t，J=7.9 Hz，1H），7.76（d，J=7.8 Hz，1H），7.72（d，J=8.0 Hz，1H），7.64（d，J=8.5 Hz，1H），7.60（dd，J=10.4，6.3 Hz，1H），7.57（dd，J=7.5，1.5 Hz，1H），7.55－7.44（m，2H），7.17（dd，J=11.3，6.0 Hz，1H），7.04（d，J=8.2 Hz，1H），5.90（s，2H），5.19（qd，J=7.2，2.5 Hz，1H），4.73（dd，J=15.7，6.9 Hz，1H），4.67－4.54（m，3H），4.51（s，1H），4.46－4.38（m，1H），4.07（s，3H），2.78（dtd，J=11.5，8.1，6.0 Hz，1H），2.48（ddt，J=11.5，9.3，7.1 Hz，1H）。

【1428】

実施例49：（S）－2－（4－（6－（（5－クロロ－1，3，4－チアジアゾール－2－イル）メトキシ）ピリジン－2－イル）－2，5－ジフルオロベンジル）－1－（

オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-クロロ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02-7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.07 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H)。

【1429】

実施例50: (S)-2-(4-(6-(2-クロロチアゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(2-クロロチアゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.09 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=15.5, 7.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.38 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.41 (ddt, J=11.2, 8.9, 6.9 Hz, 1H)。

【1430】

実施例51: (S)-2-(4-(6-(5-ブロモ-4-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-ブロモ-4-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H)。

【1431】

実施例52: (S)-2-(4-(6-(5-シアノ-3-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-シアノ-3-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-

イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (dd, J=10.6, 6.6 Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.43 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.72 (dtd, J=11.2, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 9.0, 6.9 Hz, 1H)。

【1432】

実施例53: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.1, 2.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H)。

【1433】

実施例54: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.72 (dtd, J=10.8, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.3, 9.0, 7.0 Hz, 1H)。

【1434】

実施例55: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2

10

20

30

40

50

ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.30–8.18 (m, 2H), 7.95 (dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.90 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.59–4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.72 (dtd, J=11.0, 8.1, 6.2Hz, 1H), 2.48–2.30 (m, 1H)。

10

【1435】

実施例56：(S)ー2ー(4ー(6ー((5ー(2, 2ージフルオロエトキシ)チアゾールー2ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ー2, 5ージフルオロベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸

(S)ー2ー(4ー(6ー((5ー(2, 2ージフルオロエトキシ)チアゾールー2ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ー2, 5ージフルオロベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.94 (dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.29 (tt, J=54.6, 3.3Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.57–4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 4.16 (td, J=16.0, 3.3Hz, 2H), 2.72 (dtd, J=11.3, 8.3, 6.4Hz, 1H), 2.44–2.28 (m, 1H)。

20

【1436】

実施例57：(S)ー2ー(2, 5ージフルオロー4ー(6ー((5ー(2, 2, 2ートリフルオロエトキシ)チアゾールー2ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸

(S)ー2ー(2, 5ージフルオロー4ー(6ー((5ー(2, 2, 2ートリフルオロエトキシ)チアゾールー2ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.98–7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.08 (dd, J=8.1, 5.5Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.71–4.58 (m, 3H), 4.58–4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.81–2.69 (m, 1H), 2.40 (q, J=10.2, 8.8Hz, 1H)。

30

40

【1437】

実施例58：(S)ー2ー(4ー(6ー((5ー(ジフルオロメチル)チアゾールー2ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ー2, 5ージフルオロベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸

50

(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.17 (t, J=2.4 Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.57-7.22 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.81-2.63 (m, 1H), 2.40 (ddd, J=10.4, 8.4, 5.2 Hz, 1H)。

【1438】

実施例59: (S)-2-(4-(6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.9, 5.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H)。

【1439】

実施例60: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.59 (dd, J=10.8, 8.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.72 (ddt, J=13.8, 10.7, 5.3 Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H)。

【1440】

実施例61: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法

10

20

30

40

50

で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.04–7.89 (m, 2H), 7.78 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=3.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.21 (qd, $J=7.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.78–4.32 (m, 7H), 2.80 (dtd, $J=11.5, 8.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.50 (ddt, $J=11.5, 9.0, 7.1$ Hz, 1H)。

【1441】

実施例62: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.87–7.68 (m, 4H), 7.58 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H), 7.28–7.09 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.26 (qd, $J=7.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.87–4.64 (m, 4H), 4.54 (dt, $J=9.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.98–2.76 (m, 1H), 2.68–2.41 (m, 1H)。

【1442】

実施例63: (S)-2-(4-(6-(5-シクロプロピルオキサゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-シクロプロピルオキサゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.57 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.87–7.69 (m, 2H), 7.60 (dd, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=11.3, 6.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.26 (qd, $J=7.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.85–4.64 (m, 4H), 4.55 (dt, $J=9.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.87 (dtd, $J=14.1, 8.1, 6.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.58 (ddt, $J=9.1, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 1.95 (td, $J=8.5, 4.2$ Hz, 1H), 0.94 (dt, $J=8.5, 3.3$ Hz, 2H), 0.81–0.65 (m, 2H)。

【1443】

実施例64: (S)-2-(4-(6-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

10

20

30

40

50

(S)-2-(4-(6-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.68 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.18 (t, J=3.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.26 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 4H), 4.64-4.48 (m, 4H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.67-2.45 (m, 1H)。

【1444】

実施例65: (S)-2-(4-(6-((5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.79 (dt, J=7.9, 3.6 Hz, 2H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.39 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.27 (dt, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.90-4.77 (m, 3H), 4.70 (td, J=8.0, 6.4 Hz, 1H), 4.56 (dt, J=9.3, 6.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.89 (q, J=7.0 Hz, 3H), 2.61 (h, J=7.3 Hz, 3H)。

【1445】

実施例66: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.90-7.67 (m, 3H), 7.65-7.47 (m, 1H), 7.38 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.35-5.17 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 3H), 4.86-4.78 (m, 3H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.63-4.47 (m, 1H), 3.04-2.74 (m, 1H), 2.59 (s, 1H)。

【1446】

実施例67: (S)-2-(4-(6-((5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル

) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.27 (qd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 3H), 4.55 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.46 (m, 1H), 2.35 - 2.04 (m, 2H), & n b s p ; 1.17 (dt, J = 7.2, 3.4 Hz, 2H), 1.07 (p, J = 4.6 Hz, 2H).

【1447】

実施例68: (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - メトキシ - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - メトキシ - 1 - メチル - 1H-ピラゾール - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 - 8.53 (m, 1H), 8.23 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.80 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (qd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.87 - 4.65 (m, 4H), 4.55 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.88 (ddt, J = 10.2, 5.5, 2.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 1H)。

【1448】

実施例69: (S) - 2 - (4 - (6 - ((5, 6 - ジヒドロ - 4H-ピロロ [1, 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((5, 6 - ジヒドロ - 4H-ピロロ [1, 2 - b] ピラゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.08 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 4.81 - 4.52 (m, 5H), 4.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.76 (ddt, J = 11.5, 8.2, 6.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.47 (ddt, J = 11.6, 9.2, 7.1 Hz, 1H)。

【1449】

実施例 70: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順 2 に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.62 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.2, 6.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.28 (qd, J=7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=15.4, 7.6 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 3H), 4.71 (ddd, J=8.5, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 4.56 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.89 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.81 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.60 (ddt, J=11.6, 9.2, 7.2 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H)。

【1450】

実施例 71: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順 2 に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=10.9, 6.3 Hz, 1H), 7.89-7.66 (m, 2H), 7.57 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.26 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.87-4.63 (m, 4H), 4.54 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.87 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.67-2.45 (m, 1H)。

【1451】

実施例 72: (S)-2-(4-(6-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順 2 に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.28 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H),

5.02 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.87-4.76 (m, 2H), 4.71 (ddd, J=8.4, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 4.56 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.98-2.77 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

【1452】

実施例73: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.87-7.71 (m, 2H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.26 (qd, J=7.5, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.88-4.64 (m, 4H), 4.55 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=7.9, 6.3 Hz, 2H), 2.64-2.42 (m, 5H)。

【1453】

実施例74: (S)-2-(4-(6-(5,5-ジフルオロ-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5,5-ジフルオロ-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.63-8.52 (m, 1H), 8.21 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.86-7.69 (m, 2H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.27 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.87-4.66 (m, 4H), 4.63-4.46 (m, 3H), 3.53 (td, J=13.9, 0.8 Hz, 2H), 2.88 (dtd, J=11.6, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.58 (ddt, J=11.5, 9.2, 7.2 Hz, 1H)。

【1454】

実施例75: (S)-2-(4-(6-(4',6'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[1,2-b]ピラゾール]-2'-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4',6'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,5'-ピロロ[1,2-b]ピラゾール]-2'-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.21 (

10

20

30

40

50

dd, $J=8.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=10.8, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.85–7.69 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=7.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=11.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.27 (td, $J=7.3, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.08–4.98 (m, 1H), 4.92–4.77 (m, 3H), 4.70 (td, $J=8.1, 6.1\text{ Hz}$, 1H), 4.55 (dt, $J=9.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.97–2.76 (m, 3H), 2.58 (ddt, $J=11.6, 9.2, 7.1\text{ Hz}$, 1H), 0.95–0.68 (m, 4H)。

【1455】

実施例76：(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (d, $J=1.3\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=8.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=10.8, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.87–7.67 (m, 3H), 7.55 (dd, $J=7.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=11.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.26 (qd, $J=7.4, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.05–4.96 (m, 1H), 4.90–4.66 (m, 4H), 4.55 (dt, $J=9.3, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 4.16 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.99–2.76 (m, 1H), 2.70–2.47 (m, 1H), 1.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)。

【1456】

実施例77：(S)-2-(4-(6-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (d, $J=1.3\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=8.6, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J=10.8, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 7.91–7.67 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=7.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.46–7.29 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.27 (qd, $J=7.5, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.02 (dd, $J=15.5, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.90–4.76 (m, 3H), 4.71 (td, $J=8.1, 6.1\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (dt, $J=9.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.89 (ddt, $J=11.5, 8.2, 6.1\text{ Hz}$, 1H), 2.59 (ddt, $J=11.6, 9.1, 7.1\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (s, 3H)。

【1457】

実施例78：(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順2に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (d

10

20

30

40

50

, J=1.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.86–7.73 (m, 2H), 7.69 (d, J=12.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.26 (qd, J=7.4, 2.4 Hz, 1H), 5.00–4.94 (m, 1H), 4.79–4.65 (m, 3H), 4.61–4.44 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (ddd, J=10.3, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 2.67–2.43 (m, 1H)。

【1458】

実施例379: (S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1250及びI-15を用いて、手順2に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 673.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.74–7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.18 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.73–4.38 (m, 7H), 2.78 (p, J=7.5 Hz, 1H), 2.55–2.43 (m, 1H)。

【1459】

実施例380: (S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1251及びI-15を用いて、手順2に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 691.9 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.76–7.61 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=11.5, 5.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.77–4.25 (m, 7H), 2.78 (t, J=9.4 Hz, 1H), 2.48 (p, J=8.0 Hz, 1H)。

【1460】

実施例381: (S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-((1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-((1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1252及びI-15を用いて

10

20

30

40

50

、手順2に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 709.3 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.96–7.78 (m, 2H), 7.65 (dd, $J=10.6, 6.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=11.6, 6.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.76–4.27 (m, 5H)。

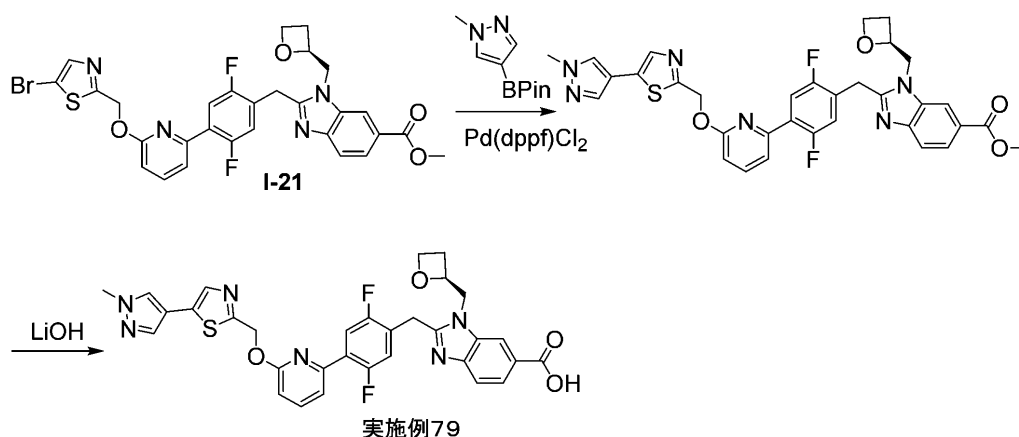
【1461】

実施例79: 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1462】

【化395】

手順3



【1463】

メチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: 1,4-ジオキサン (1.5 mL) 中のメチル 2-[[4-[6-[(5-ブromoチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート I-21 (50 mg, 0.078 mmol)、(1-メチルピラゾール-4-イル)ボロン酸 (12 mg, 0.10 mmol)、及びビス(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) (12 mg, 0.0016 mmol) の懸濁液に、炭酸ナトリウム水溶液 (0.13 mL, 0.2 mmol) を加えた。得られた溶液をアルゴンバブリングで1分間脱気し、密閉して100℃に2時間加熱した。完了時に、混合物を水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して、標題生成物を得た。ES/MS: 643.2 [$M+1$]。

【1464】

2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例79): メチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]

ー3ー [[(2S) - オキセタンー2 - イル] メチル] ベンズイミダゾールー5 - カルボキシレート (35 mg, 0.055 mmol) をアセトニトリル (0.4 mL) に取り込み、続いて水酸化リチウム (0.3 M, 0.55 mL, 0.16 mmol) を加えた。混合物を100℃に4分間加熱した後、室温まで冷却し、5%クエン酸水溶液でpH約5まで希釈した。混合物をEtOAc (2×5 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質をRP-HPLC (溶離液: 0.1% TFAを含むMeCN/水勾配) で精製し、EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (5×20 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、実施例79を遊離塩基形態として得た。ES/MS: 629.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (dtd, J=11.2, 8.1, 6.3 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.3, 9.1, 7.0 Hz, 1H)。

【1465】

実施例80: (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - (1 - (オキセタンー3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタンー2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - (1 - (オキセタンー3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) チアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタンー2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.56 (p, J=6.8 Hz, 1H), 5.19 (td, J=7.4, 4.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J=6.9 Hz, 5H), 4.73 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.40 (m, 6H), 2.89-2.69 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 1H)。

【1466】

実施例81: (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((3 - (トリフルオロメチル) イソチアゾール - 5 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタンー2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((3 - (トリフルオロメチル) イソチアゾール - 5 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタンー2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.32 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=10.6, 6.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.27-5.12 (

10

20

30

40

50

m, 1H), 4.74 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1H), 4.69-4.39 (m, 5H), 2.94-2.71 (m, 1H), 2.60-2.38 (m, 1H)。

【1467】

実施例82: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1'-メチル-1'-H-[1,4'-ビピラゾール]-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1'-メチル-1'-H-[1,4'-ビピラゾール]-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.05-7.94 (m, 3H), 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.20 (qd, J=7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.83-4.34 (m, 7H), 3.91 (s, 3H), 2.96-2.63 (m, 1H), 2.63-2.32 (m, 1H)。

【1468】

実施例83: (S)-2-(4-(6-(1'-(ジフルオロメチル)-1'-H-[1,4'-ビピラゾール]-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(1'-(ジフルオロメチル)-1'-H-[1,4'-ビピラゾール]-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.78 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=59.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.19 (tt, J=7.1, 3.6 Hz, 1H), 4.79-4.33 (m, 7H), 2.80 (dtd, J=11.3, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 2.49 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

【1469】

実施例84: (S)-2-(4-(6-(5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.74 (d, J=44.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.1

10

20

30

40

50

, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (dtd, J=11.3, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.6, 9.3, 7.1 Hz, 1H)。【1470】

実施例85: (S)-2-(4-(6-(5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98-7.64 (m, 4H), 7.58 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.06 (dt, J=9.5, 4.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=15.6, 6.8 Hz, 1H), 4.61-4.38 (m, 4H), 4.34 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H)。

【1471】

実施例86: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (dd, J=10.6, 6.5 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.72 (ddt, J=14.4, 11.4, 7.1 Hz, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H)。

【1472】

実施例87: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7

. 96–7. 86 (m, 3H), 7. 75 (s, 1H), 7. 58 (dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 51 (dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 41 (dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 01 (d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 75 (s, 2H), 5. 08 (dd, J=8. 2, 5. 7Hz, 1H), 4. 79 (dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 65 (dd, J=15. 7, 2. 8Hz, 1H), 4. 58–4. 40 (m, 3H), 4. 35 (dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 83 (s, 3H), 2. 76–2. 65 (m, 1H), 2. 47–2. 31 (m, 1H)。

【1473】

実施例88：(S)–2–(4–(6–((5–(1–(シクロプロピルメチル)–1H–ピラゾール–4–イル)チアゾール–2–イル)メトキシ)ピリジン–2–イル)–2, 5–ジフルオロベンジル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸

(S)–2–(4–(6–((5–(1–(シクロプロピルメチル)–1H–ピラゾール–4–イル)チアゾール–2–イル)メトキシ)ピリジン–2–イル)–2, 5–ジフルオロベンジル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO–d6) δ 8. 26 (d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 14 (s, 1H), 7. 91 (q, J=7. 3, 6. 8Hz, 3H), 7. 83–7. 73 (m, 2H), 7. 59 (dd, J=10. 7, 7. 3Hz, 2H), 7. 39 (dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 01 (d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 76 (s, 2H), 5. 14–4. 99 (m, 1H), 4. 75 (dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62 (dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58–4. 41 (m, 3H), 4. 35 (dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 95 (d, J=7. 2Hz, 2H), 2. 88–2. 61 (m, 1H), 2. 46–2. 28 (m, 1H), 1. 24 (td, J=8. 1, 7. 6, 4. 1Hz, 1H), 0. 58–0. 45 (m, 2H), 0. 36 (dt, J=6. 3, 4. 4Hz, 2H)。

【1474】

実施例89：(S)–2–(2, 5–ジフルオロ–4–(6–((5–(1–メチル–1H–1, 2, 3–トリアゾール–4–イル)チアゾール–2–イル)メトキシ)ピリジン–2–イル)ベンジル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸

(S)–2–(2, 5–ジフルオロ–4–(6–((5–(1–メチル–1H–1, 2, 3–トリアゾール–4–イル)チアゾール–2–イル)メトキシ)ピリジン–2–イル)ベンジル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO–d6) δ 8. 26 (d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 23 (s, 1H), 8. 05 (s, 1H), 7. 94 (t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 89 (dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 79 (dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 63–7. 54 (m, 2H), 7. 40 (dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 04 (d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 86 (s, 2H), 5. 07 (d, J=7. 4Hz, 1H), 4. 76 (dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 68–4. 57 (m, 1H), 4. 56–4. 39 (m, 3H), 4. 35 (dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 11 (s, 3H), 2. 78–2. 62 (m, 1H), 2. 40 (q, J=10. 2, 8. 9Hz, 1H)。

【1475】

実施例90：(S)–2–(4–(6–((5–(1–シクロプロピル–1H–ピラゾール–4–イル)チアゾール–2–イル)メトキシ)ピリジン–2–イル)–2, 5–ジフルオロベンジル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.72 (tt, J=7.4, 3.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=16.2, 8.5 Hz, 1H), 2.40 (q, J=10.3, 8.7 Hz, 1H), 1.05 (dq, J=6.0, 3.9 Hz, 2H), 1.02-0.92 (m, 2H)。

【1476】

実施例91: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.57-4.39 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.40 (q, J=10.1, 8.6 Hz, 1H)。

【1477】

実施例92: (S)-2-(4-(6-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.07-7.69 (m, 4H), 7.60 (td, J=5.6, 5.2, 2.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.78-2.62 (m, 1H), 2.38 (ddt, J=17.1, 9.2, 4.3 Hz, 1H)。

【1478】

実施例93：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(オキサゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(オキサゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.08 (dd, J=9.6, 6.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.40 (q, J=10.6, 9.2 Hz, 1H)。

10

【1479】

実施例94：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

20

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.06 (dd, J=8.1, 5.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (dt, J=11.5, 7.8 Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H)。

30

【1480】

実施例95：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(イソチアゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

40

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(イソチアゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.07 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.72 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=

50

19.4, 10.0 Hz, 1H)。

【1481】

実施例96：(S)-2-(4-(6-((5-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.80 (tt, J=7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.81-2.63 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 1.10 (q, J=4.0 Hz, 2H), 1.04-0.94 (m, 2H)。

【1482】

実施例97：(R)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(R)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.02 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.49-4.32 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1483】

実施例98：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, J=11.4, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (d

d, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.15-4.97 (m, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.59-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 1H)。

【1484】

実施例99：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 (ddt, J=14.0, 11.3, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 8.9, 7.0 Hz, 1H)。

【1485】

実施例100：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(イソチアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(イソチアゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.39 (ddd, J=17.9, 12.2, 8.3 Hz, 1H)。

【1486】

実施例101：(S)-2-(4-(6-(5,5'-ビチアゾール)-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5,5'-ビチアゾール)-2-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 2

10

20

30

40

50

H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (td, J=6.3, 5.7, 3.1 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.74 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.56-4.39 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H)。

【1487】

実施例102: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.07 (dd, J=7.2, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H)。

【1488】

実施例103: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.1, 6.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.15-4.99 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H)。

【1489】

実施例104: (R)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(R)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-

10

20

30

40

50

6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95–7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.38 (dd, $J=11.7, 6.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.07 (td, $J=7.3, 4.7$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=15.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.56–4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.80–2.64 (m, 1H), 2.42 (s, 4H)。

【1490】

実施例105: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(ピリジン-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(ピリジン-5-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.42 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=10.7, 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=11.1, 6.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.22 (qd, $J=7.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J=15.6, 7.4$ Hz, 1H), 4.72–4.60 (m, 3H), 4.51 (dt, $J=9.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.85 (dtd, $J=11.5, 8.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.62–2.47 (m, 1H)。

【1491】

実施例106: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(ピラジン-2-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(ピラジン-2-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.05 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=2.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=10.7, 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.22 (q, $J=6.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=15.5, 7.4$ Hz, 1H), 4.74–4.60 (m, 4H), 4.51 (dt, $J=9.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.98–2.75 (m, 1H), 2.53 (dq, $J=11.3, 7.4$ Hz, 1H)。

【1492】

実施例107: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2

10

20

30

40

50

ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.96 (dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.75 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.34 (dt, J=13.0, 6.8Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.01-4.89 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 3H), 4.67 (dd, J=13.2, 6.5Hz, 1H), 4.51 (dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.71-2.50 (m, 1H)。

10

【1493】

実施例108: (S)ー2ー(2, 5ージフルオロー4ー(6ー((5ー(ピリジンー3ーイル)チアゾールー2ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸

(S)ー2ー(2, 5ージフルオロー4ー(6ー((5ー(ピリジンー3ーイル)チアゾールー2ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.66-8.59 (m, 1H), 8.56 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.29 (dt, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.97 (dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (td, J=8.1, 7.5, 3.3Hz, 2H), 7.37 (dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.25 (td, J=7.2, 2.3Hz, 1H), 4.97 (dd, J=15.5, 7.5Hz, 1H), 4.86-4.62 (m, 4H), 4.53 (dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.67-2.48 (m, 1H)。

20

【1494】

実施例109: (S)ー2ー(4ー(6ー((1', 2ージメチルー1'H, 2Hー[3, 4'ービピラゾール]ー5ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ー2, 5ージフルオロベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸

(S)ー2ー(4ー(6ー((1', 2ージメチルー1'H, 2Hー[3, 4'ービピラゾール]ー5ーイル)メトキシ)ピリジンー2ーイル)ー2, 5ージフルオロベンジル)ー1ー(オキセタンー2ーイルメチル)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーカルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.38 (dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.6Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.61 (dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 9.0, 6.9Hz, 1H)。

30

40

【1495】

実施例110: (S)ー2ー(4ー(6ー((1'ー(ジフルオロメチル)ー2ーメチル

50

－1' H, 2 H－[3, 4'－ピラゾール]－5－イル) メトキシ) ピリジン－2－イル)
)－2, 5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1 H－ベン
 ゾ [d] イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－2－(4－(6－((1'－(ジフルオロメチル)－2－メチル－1' H, 2 H
 －[3, 4'－ピラゾール]－5－イル) メトキシ) ピリジン－2－イル)－2, 5－ジ
 フルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1 H－ベンゾ [d] イミダ
 ザール－6－カルボン酸を、手順3に記載の方法で調製した。1 H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.24–8.14 (m, 2H), 8.04–7.92 (m, 1H), 7.90–7.75 (m, 3H), 7.59–7.47
 (m, 2H), 7.38 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.08 (qd,
 J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.45 (m, 2
 H), 4.44 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.79–2.67 (m, 1H), 2.40 (dq,
 J=11.1, 7.3 Hz, 1H)。

[1496]

実施例331: (S)－2－(4－(6－((5－(1－(ジフルオロメチル)－1 H
 －ピラゾール－4－イル) チアゾール－2－イル) メトキシ) ピリジン－2－イル)－2
 －フルオロ－5－メチルベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1 H－ベン
 ゾ [d] イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－2－(4－(6－((5－(1－(ジフルオロメチル)－1 H－ピラゾール－
 4－イル) チアゾール－2－イル) メトキシ) ピリジン－2－イル)－2－フルオロ－5
 －メチルベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1 H－ベンゾ [d] イミダ
 ザール－6－カルボン酸を、中間体I-1391及び1－(ジフルオロメチル)－4－(
 4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル) ピラゾール
 を用いて、手順3に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 661.2 (M+H⁺)。1 H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01–7.66 (m,
 3H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35–7.21 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.05 (d, J=5.
 8 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.54–4.28 (m, 4H), 2.77–2.69 (m,
 1H), 2.40 (q, J=10.3, 8.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

[1497]

実施例355: (S)－2－(2, 5－ジフルオロ－4－(6－((2－(1－メチル
 －1 H－ピラゾール－4－イル) チアゾール－5－イル) メトキシ) ピリジン－2－イル)
)ベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール
 －6－カルボン酸

(S)－2－(2, 5－ジフルオロ－4－(6－((2－(1－メチル－1 H－ピラゾ
 ール－4－イル) チアゾール－5－イル) メトキシ) ピリジン－2－イル)ベンジル)－
 1－(オキセタン－2－イルメチル)－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－6－カルボン
 酸を、中間体I-1096及び(1－メチルピラゾール－4－イル) ボロン酸を用いて、
 手順3に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 629.2 (M+H⁺)。1 H NMR (400 MHz,
 DMSO) δ 8.26 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.93–7.85 (m, 1H), 7.86 (s, 2H),
 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=17.7, 7.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H),
 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J=15.8 Hz, 3H), 5.08 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz

10

20

30

40

50

, 1 H), 4.63 (d, J=13.4 Hz, 1 H), 4.59–4.41 (m, 3 H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.72 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 2.40 (q, J=8.7 Hz, 1 H), 1.36–1.22 (m, 3 H)。

【1498】

実施例382: (R)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(R)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-21及び4,4,5,5-テトラメチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、手順3に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 693.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J=16.9 Hz, 2 H), 7.96 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.93–7.86 (m, 1 H), 7.86–7.78 (m, 3 H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.82 (s, 2 H), 5.21 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1 H), 4.74–4.53 (m, 4 H), 4.51 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.48–4.36 (m, 1 H), 2.78 (dt, J=16.1, 7.7 Hz, 1 H), 2.50 (q, J=9.5, 8.7 Hz, 1 H)。

【1499】

実施例383: (S)-2-(4-(6-(5-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-21及び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)ベンゾニトリルを用いて、手順3に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 650.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.96 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.92–7.74 (m, 6 H), 7.59 (dd, J=13.8, 7.9 Hz, 2 H), 7.14 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.82 (s, 2 H), 5.30–5.10 (m, 1 H), 4.77–4.36 (m, 7 H), 2.78 (dq, J=14.5, 7.6 Hz, 1 H), 2.60–2.42 (m, 1 H)。

【1500】

実施例384: (S)-2-(4-(6-(5-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-21及び2-(4-クロロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、手順3に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 659.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 1 H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=10.8, 6.4

H z, 1 H), 7.85 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.69–7.57 (m, 4 H), 7.50–7.34 (m, 2 H), 7.18 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.19 (td, J=7.9, 5.3 Hz, 1 H), 4.78–4.34 (m, 7 H), 2.77 (dt, J=11.4, 7.1 Hz, 1 H), 2.49 (dq, J=11.0, 7.3 Hz, 1 H)。

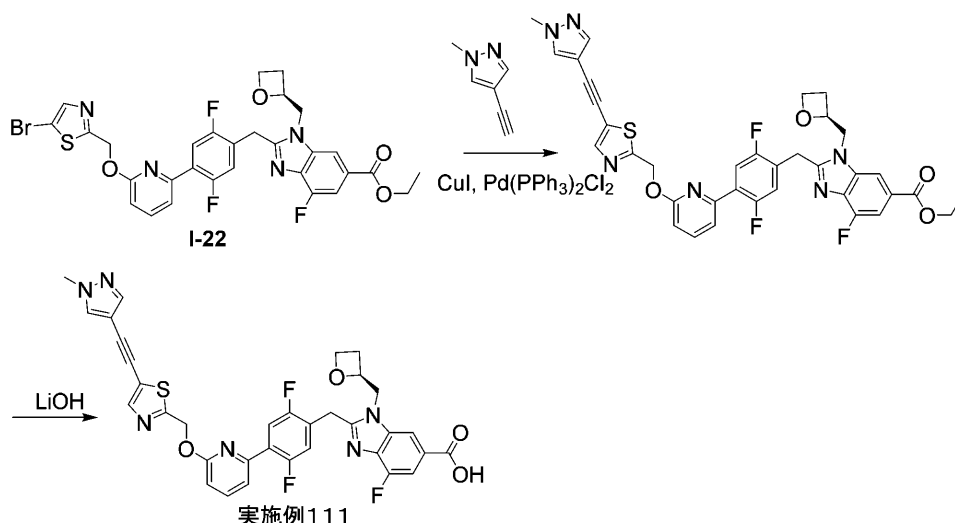
【1501】

実施例111：2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[6-[[5-[2-(1-メチルピラゾール-4-イル)エチニル]チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1502】

【化396】

手順4



【1503】

エチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[6-[[5-[2-(1-メチルピラゾール-4-イル)エチニル]チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：エチル 2-[[4-[[6-[[5-ブロモチアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート I-22 (60 mg、0.089 mmol)、4-エチニル-1-メチルピラゾール (66 mg、0.62 mmol)、ヨウ化第一銅 (8.5 mg、0.0045 mmol)、及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (31 mg、0.0045 mmol) の DMF (1.6 mL) 懸濁液に、ジイソプロピルアミン (0.26 mL、1.8 mmol) を加えた。得られた溶液をアルゴンバブリングで1分間脱気し、密封して100℃に3時間加熱した。完了時に、混合物を水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。ES/MS：699.0 [M+1]。

【1504】

2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[6-[[5-[2-(1-メチルピラゾール-4-イル)エチニル]チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダ

ゾール-5-カルボン酸（実施例111）：エチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-[[5-[2-(1-メチルピラゾール-4-イル)エチニル]チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート（43mg、0.062mmol）をアセトニトリル（0.8mL）に取り込み、次に水酸化リチウム水溶液（1.0M、0.19mL、0.19mmol）を加えた。混合物を100℃に4分間加熱した後、室温まで冷却し、5%クエン酸水溶液でpH約5まで希釈した。混合物をEtOAc（2×5mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質をRP-HPLC（溶離液：0.1%TFAを含むMeCN／水勾配）で精製し、EtOAc（50mL）で希釈し、水（5×20mL）で洗浄した。合わせた有機抽出物をブライン（15mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して、実施例111を遊離塩基形態として得た。ES/MS：671.0（M+H⁺）；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.15（d，J=1.3Hz，1H），8.10（s，1H），8.02（s，1H），7.96-7.83（m，2H），7.71（s，1H），7.59（dd，J=7.5，1.6Hz，1H），7.50（dd，J=11.4，1.3Hz，1H），7.41（dd，J=11.6，6.1Hz，1H），7.02（d，J=8.2Hz，1H），5.79（s，2H），5.07（qd，J=7.0，2.7Hz，1H），4.79（dd，J=15.6，7.1Hz，1H），4.65（dd，J=15.5，2.8Hz，1H），4.56-4.45（m，3H），4.35（dt，J=9.0，5.9Hz，1H），3.85（s，3H），2.71（dtd，J=11.0，8.1，6.1Hz，1H），2.38（ddd，J=14.4，9.8，8.3，4.3Hz，1H）。

【1505】

実施例112：（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（5-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル）チオフェン-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（5-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル）チオフェン-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順4に記載の方法で調製した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.26（d，J=1.5Hz，1H），8.07（s，1H），7.97（dd，J=10.5，6.5Hz，1H），7.89（t，J=7.9Hz，1H），7.78（dd，J=8.4，1.6Hz，1H），7.68（s，1H），7.63-7.52（m，2H），7.41（dd，J=11.6，6.0Hz，1H），7.22（q，J=3.7Hz，2H），6.92（d，J=8.3Hz，1H），5.66（s，2H），5.07（qd，J=7.1，2.7Hz，1H），4.76（dd，J=15.6，7.1Hz，1H），4.63（dd，J=15.5，2.8Hz，1H），4.57-4.41（m，3H），4.35（dt，J=9.0，5.9Hz，1H），3.84（s，3H），2.80-2.65（m，1H），2.45-2.30（m，1H）。

【1506】

実施例113：（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（5-（（3-メチルオキセタン-3-イル）エチニル）チオフェン-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（5-（（3-メチルオキセタン-3-イル）エチニル）チオフェン-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順4に記載の方法で調製した。¹H NMR（400MHz，DMSO-d

10

20

30

40

50

6) δ 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=10.5$, 6.5 Hz, 1H), 7.89 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=7.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=11.6$, 6.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.14–5.00 (m, 1H), 4.76 (dd, $J=15.6$, 7.0 Hz, 1H), 4.70 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.63 (dd, $J=15.6$, 2.8 Hz, 1H), 4.59–4.43 (m, 3H), 4.40 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.36 (dt, $J=9.1$, 5.9 Hz, 1H), 2.78–2.66 (m, 1H), 2.44–2.32 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。

【1507】

実施例114: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順4に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96–7.90 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=10.5$, 6.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4$, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=7.9$, 2.0 Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=11.6$, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.07 (qd, $J=7.0$, 2.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.6$, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=15.6$, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, $J=9.0$, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (dtd, $J=11.1$, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.45–2.35 (m, 1H)。

【1508】

実施例115: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順4に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=10.5$, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=11.6$, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.07 (qd, $J=7.0$, 2.7 Hz, 1H), 4.80–4.68 (m, 3H), 4.62 (dd, $J=15.6$, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.39 (m, 5H), 4.35 (dt, $J=9.0$, 5.9 Hz, 1H), 2.72 (dq, $J=10.7$, 7.5 Hz, 1H), 2.45–2.32 (m, 1H), 1.61 (s, 3H)。

【1509】

実施例116: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(チアゾール-5-イルエチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル

) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(5-(チアゾール-5-イルエチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順4に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 9.0, 7.0 Hz, 1H)。

【1510】

実施例117: (S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順4に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.17-5.00 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.7, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.2, 2.7 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 6.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (dd, J=16.7, 8.2 Hz, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H)。

【1511】

実施例118: (S) - 2 - (4-(6-(5-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (4-(6-(5-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順4に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 2.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.07 (tt, J=6.9, 3.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H)。

, 1 H), 3.76 (tt, J=7.4, 3.9 Hz, 1 H), 2.80–2.65 (m, 1 H), 2.43–2.33 (m, 1 H), 1.15–1.02 (m, 2 H), 1.02–0.93 (m, 2 H)。

【1512】

実施例316: (S)-2-(4-(6-((5-((3-シアノフェニル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-((3-シアノフェニル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び3-エチニルベンゾニトリルを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 674.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 7.98–7.83 (m, 4 H), 7.77 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.83 (s, 2 H), 5.07 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=15.9, 7.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 4.55–4.40 (m, 3 H), 4.40–4.27 (m, 1 H), 2.77–2.70 (m, 1 H), 2.42–2.31 (m, 1 H)。

【1513】

実施例320: (S)-2-(4-(6-((5-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体1176及び3,3-ジメチルブタ-1-インを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 629.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1 H), 7.92 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.89–7.82 (m, 2 H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.62–7.50 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.07 (dd, J=7.3, 2.7 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=15.6, 6.9 Hz, 1 H), 4.60 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 4.56–4.40 (m, 3 H), 4.35 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1 H), 2.78–2.63 (m, 1 H), 2.44–2.30 (m, 1 H), 1.26 (s, 9 H)。

【1514】

実施例321: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1177及び1-エチニル-1-メチルシクロプロパンを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 628.2 (M+H⁺)

)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.97–7.85 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64–7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.13–5.00 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.45–2.30 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (q, J=4.2 Hz, 2H), 0.86 (q, J=4.2 Hz, 2H)。

【1515】

実施例322: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び3-エチニルテトラヒドロフランを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 643.2 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.96–7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.0, 6.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.07 (tt, J=7.0, 3.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.93 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.80 (td, J=8.1, 5.9 Hz, 1H), 3.77–3.67 (m, 1H), 3.57 (dd, J=8.1, 6.5 Hz, 1H), 3.30–3.27 (m, 1H), 2.80–2.66 (m, 1H), 2.40 (tt, J=8.8, 5.3 Hz, 1H), 2.23 (ddt, J=16.1, 8.2, 6.0 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J=11.9, 7.6, 6.0 Hz, 1H)。

【1516】

実施例323: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び1-エチニルシクロブタノールを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 643.2 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=10.6, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 2.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.80–

10

20

30

40

50

2.64 (m, 1H), 2.44–2.28 (m, 3H), 2.19 (qd, J=9.2, 2.6 Hz, 2H), 1.86–1.63 (m, 2H)。

【1517】

実施例325: (S)-2-(4-(6-(5-(4-シアノフェニル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(4-シアノフェニル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び4-エチニルベンゾニトリルを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 674.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98–7.89 (m, 3H), 7.86 (dd, J=10.6, 6.5 Hz, 1H), 7.80–7.69 (m, 3H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.7, 6.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.06 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.57–4.39 (m, 3H), 4.39–4.25 (m, 1H), 2.72 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.44–2.32 (m, 1H)。

【1518】

実施例326: (S)-2-(4-(6-(5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び1-(ジフルオロメチル)-1-エチニルシクロプロパンを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 663.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 7.38 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.99–5.59 (m, 3H), 5.11–5.01 (m, 1H), 4.74 (dd, J=15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.57–4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.73 (q, J=7.7 Hz, 1H), 2.40 (q, J=9.4, 8.5 Hz, 1H), 1.23 (dt, J=5.9, 2.8 Hz, 4H)。

【1519】

実施例328: (S)-2-(4-(6-(5-(3-シアノ-3-メチルブター-1-イン-1-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(3-シアノ-3-メチルブター-1-イン-1-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び2,2-ジメチルブター-3-インニトリルを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 640.2 (M+H⁺)。1H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.84 (dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.70 (s, 6H)。。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.99-7.78 (m, 4H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.07 (dt, J=8.4, 4.3Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.5, 7.1Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.4, 2.8Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 3H), 4.37 (dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.72 (dq, J=12.3, 8.9, 8.3Hz, 1H), 2.48-2.34 (m, 1H), 1.39 (s, 6H)。

【1520】

実施例329: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチルシクロプロピル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び1-エチニル-1-メチルシクロプロパンを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 627.2 (M+H⁺)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.92 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.9, 7.4Hz, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.14-5.00 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.4, 2.7Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.95 (q, J=4.0Hz, 2H), 0.76 (q, J=4.1Hz, 2H)。

【1521】

実施例330: (S)-2-(4-(6-((5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)エチニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)エチニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1177及びI-1388を用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 664.0 (M+H⁺)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.99-7.83 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (dd, J=11.6, 6.3Hz, 1H), 7.0

10

20

30

40

50

2 (dd, J=8.3, 4.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J=4.2 Hz, 2H), 5.07 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=15.4, 7.2 Hz, 1H), 4.62-4.38 (m, 4H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.06 (ddd, J=22.9, 13.3, 9.4 Hz, 2H), 2.92-2.65 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 1H)。溶媒と重複する1つのシグナル。

【1522】

実施例333: (S)-2-(4-(6-((5-(シクロブチルエチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(シクロブチルエチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及びエチニルシクロブタンを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 627.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.28 (qt, J=8.4, 2.9 Hz, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 2H), 溶媒と重複する1つのシグナル。

【1523】

実施例334: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イン-1-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イン-1-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1176及び2-メチル-2-ブター-3-イン-2-オールを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 631.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.86 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.07 (tt, J=7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.56-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.43 (s, 6H)。

【1524】

実施例335: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エチニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

－6－カルボン酸を、中間体Ⅰ－1176及び1－エチニル－1－（トリフルオロメチル）シクロプロパンを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 681.0 ($M+H^+$)。1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=10.5$, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=11.6$, 6.1 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.07 (tt, $J=6.9$, 4.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.5$, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=15.6$, 2.8 Hz, 1H), 4.58–4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, $J=9.0$, 5.9 Hz, 1H), 2.80–2.64 (m, 1H), 2.40 (dt, $J=10.7$, 7.9 Hz, 1H), 1.51–1.33 (m, 4H)。

【1525】

実施例336：(S)－2－(4－(6－((5－((3,3－ジフルオロシクロブチル)エチニル)チアゾール－2－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－2－(4－(6－((5－((3,3－ジフルオロシクロブチル)エチニル)チアゾール－2－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体Ⅰ－1176及び3－エチニル－1,1－ジフルオロシクロブタンを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 663.1 ($M+H^+$)。1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=10.6$, 6.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.4$, 1.5 Hz, 1H), 7.64–7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=11.6$, 6.0 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.08 (dd, $J=8.3$, 5.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.6$, 7.0 Hz, 1H), 4.69–4.58 (m, 1H), 4.56–4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, $J=9.0$, 6.0 Hz, 1H), 3.01 (dddd, $J=14.4$, 13.0, 10.6, 9.0 Hz, 2H), 2.77–2.64 (m, 3H), 2.40 (q, $J=10.0$, 8.7 Hz, 1H)。

【1526】

実施例438：(S)－2－(4－(6－((6－((1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)ピリジン－3－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－2－(4－(6－((6－((1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)ピリジン－3－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体Ⅰ－1203及び4－エチニル－1H－ピラゾールを用いて、手順4に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 633.4 ($M+H^+$)。1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.69–8.61 (m, 1H), 8.27 (dd, $J=1.5$, 0.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=8.1$, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.85–7.78 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71–7.63 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=8.0$, 0.9 Hz, 1H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=11.4$, 6.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.3$, 0.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.18 (tt, $J=7.0$, 3.5 Hz, 1H), 4.74–4.49 (m, 5H), 4.49–4.39 (m, 1H),

2.87-2.72 (m, 1H), 2.48 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

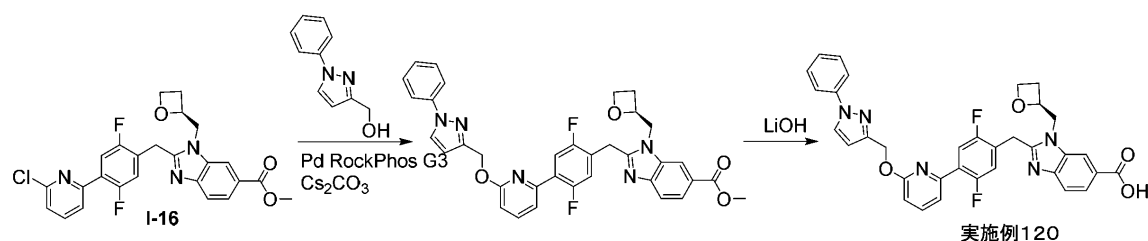
【1527】

実施例120：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【1528】

【化397】

手順5



【1529】

メチル(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート：トルエン(1.5 mL)中のメチル2-[[4-(6-クロロ-2-ピリジル)-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(30.0 mg、0.0620 mmol)、(1-フェニルピラゾール-3-イル)メタノール(16.2 mg、0.0930 mmol)、Pd RockPhos G3(7.00 mg、0.00835 mmol)及び炭酸セシウム(60.6 mg、0.186 mmol)の懸濁液をArで5分間脱気し、次いで100℃にて一晩加熱した。この後、混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー(溶離液：EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。ES/MS：622.2 (M+H⁺)。

【1530】

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(実施例120)：40 mL反応バイアル中のCH₃CN(3 mL)中のメチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[(1-フェニルピラゾール-3-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(13.0 mg、0.0209 mmol)及び水酸化リチウム・一水和物(300 mmol/L、0.209 mL、0.0627 mmol)の懸濁液を、100℃にて6分間加熱した。完了時に、追加の水酸化リチウム・一水和物溶液(0.300 mL、0.209 mL、0.06275 mmol)を添加し、続いて反応が完了するまで(20分間)混合物を加熱した。完了時に、反応混合物をEtOAc及びブラインで希釈した。次に0.130 mLの1 Mクエン酸を反応混合物に加えた。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をRP-HPLC(溶離液：MeCN/H₂O)によって精製した。得られた生成物画分をEtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して実施例120を得た。ES/MS：608.2 (M+H⁺)；¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.82-7.73 (m, 3H), 7

． 6 7 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.60 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.19 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.69-4.47 (m, 4H), 4.44 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.86-2.65 (m, 1H), 2.49 (ddt, J=11.5, 9.2, 7.1 Hz, 1H)。

【1531】

実施例121：2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

10

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97-7.76 (m, 6H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.9 Hz, 3H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.60 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.44 (d, J=10.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.22 (d, J=2.8 Hz, 3H)。

20

【1532】

実施例122：2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=10.4, 6.5 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.45-7.26 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.59 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.69 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H)。

30

【1533】

実施例123：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸：

40

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.02-7.90 (m, 2H), 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dt, J=3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.21 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1H)

50

, 4.68-4.48 (m, 4H), 4.45 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.80 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.61-2.41 (m, 1H)。

【1534】

実施例124: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.20 (tt, J=7.1, 3.5 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.69-4.40 (m, 5H), 3.91 (s, 2H), 2.81 (dtd, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.50 (ddt, J=11.4, 9.1, 7.2 Hz, 1H)。

【1535】

実施例125: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.68-8.55 (m, 2H), 8.44 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.79 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.19 (tt, J=7.1, 3.7 Hz, 1H), 4.76-4.30 (m, 6H), 2.92-2.69 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 1H)。

【1536】

実施例126: (S)-2-(4-(6-(5-シアノチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-シアノチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 3H), 7.85 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.82 (dd, J=15.5, 7.2 Hz, 1H), 4.68 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.6

4-4.47 (m, 3H), 4.38 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H)。

【1537】

実施例127: (S)-2-(4-(6-(5-カルバモイルチオフエン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-カルバモイルチオフエン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.16-5.00 (m, 1H), 4.81 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.60-4.46 (m, 3H), 4.38 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H)。

【1538】

実施例128: (S)-2-(4-(6-(5-シアノチオフエン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-シアノチオフエン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39-8.28 (m, 1H), 8.10 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.65 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.09 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=15.4, 2.8 Hz, 1H), 4.64-4.46 (m, 3H), 4.38 (dt, J=8.8, 5.8 Hz, 1H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H)。

【1539】

実施例129: (S)-2-(4-(6-(5-カルバモイルチオフエン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-カルバモイルチオフエン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 4H), 7.78 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.5, 5.1 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.60-4.43 (m, 3H), 4.37 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H)。

【1540】

実施例 130: (S)-2-(4-(6-((4-シアノチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-シアノチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.56 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.13-5.02 (m, 1H), 4.79 (dd, J=15.5, 7.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.60-4.43 (m, 3H), 4.37 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H)。

【1541】

実施例 131: (S)-2-(4-(6-((4-カルバモイルチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-カルバモイルチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順5に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.42 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.08 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.4, 7.2 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 3H), 4.37 (dt, J=8.9, 5.8 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H)。

【1542】

実施例 266: 2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1187 及び 2-(クロロメチル)-5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾールを用いて、手順5に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 610.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.19 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.74 (d, J=1.8 Hz, 4H), 4.53 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.24 (d, J=48.7 Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, J=5.3 Hz, 2H), 0.90 (d, J=5.4 Hz, 2H)。

【1543】

実施例269：2-（4-（6-（（5-クロロチアゾール-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-（4-（6-（（5-クロロチアゾール-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（（1-（フルオロメチル）シクロプロピル）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1187及びI-1188を用いて、手順5に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 614.3 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.37 (dd, $J=11.3, 6.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.75 (d, $J=1.7$ Hz, 4H), 4.24 (d, $J=48.7$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J=5.4$ Hz, 2H)。

10

【1544】

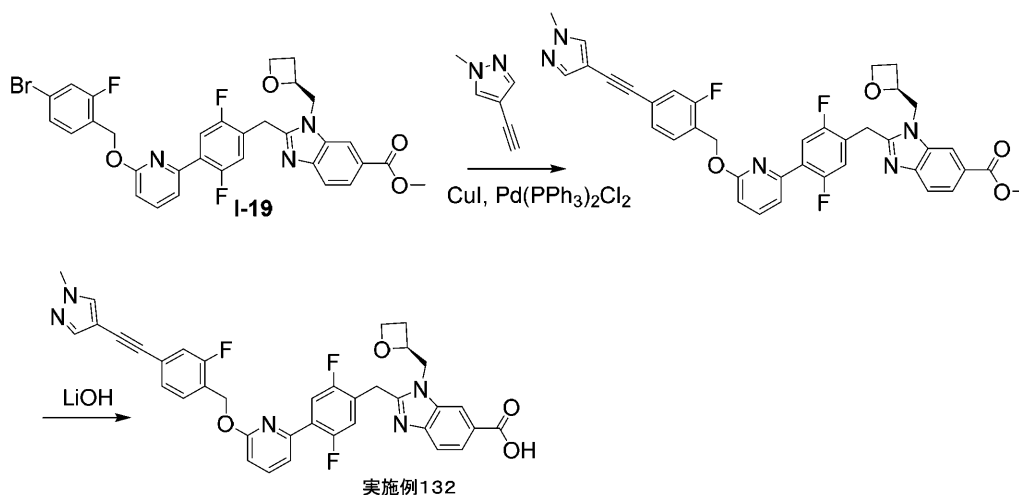
実施例132：(S)-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-（（2-フルオロ-4-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル）ベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

20

【1545】

【化398】

手順6



30

【1546】

メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[6-[[2-フルオロ-4-[[2-（1-メチルピラゾール-4-イル）エチニル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[（2S）-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：メチル2-[[4-[[6-[[（4-ブromo-2-フルオロフェニル）メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[（2S）-オキセタン]-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート（50 mg、0.077 mmol）、4-エチニル-1-メチル-ピラゾール（82 mg、0.77 mmol）、ヨウ化銅（3 mg、0.16 mmol）、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（11.3 mg、0.016 mmol）及びジイソプロピルアミン（0.11 mL、0.8 mmol）をTHF（0.5 mL）に懸濁した。反応混合物を窒素で脱気した。その後、反応混合物を80℃に1.5時間加熱した。完了時に

40

50

、溶媒を除去し、粗生成物を1 mLのDMFに溶解した。混合物を濾過し、RP-HPLC（溶離液：水／MeCN 0.1% TFA）で精製して所望の生成物を得た。ES/MS：678.3（M+H+）。

【1547】

（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（2-フルオロ-4-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル）ベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（実施例132）：メチル2-[[2，5-ジフルオロ-4-[[6-[[2-フルオロ-4-[[2-（1-メチルピラゾール-4-イル）エチニル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[（2S）-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート（30 mg、0.044 mmol）に、1 mLのACN及び0.4 mLの1 N水酸化リチウムを加えた。混合物を80℃に45分間加熱した。完了時に、濾液をRP-HPLC（溶離液：水／MeCN*0.1% TFA）で精製し、実施例132を得た。ES/MS：664.3（M+H+）。¹⁰
¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.55（d，J=12.7 Hz，1H），8.19（d，J=12.9 Hz，1H），7.95-7.86（m，1H），7.86-7.70（m，3H），7.66-7.57（m，1H），7.52（dt，J=12.7，7.3 Hz，2H），7.36（d，J=11.6 Hz，1H），7.25（dd，J=16.6，9.5 Hz，2H），6.98-6.78（m，1H），5.68-5.45（m，2H），5.23（s，1H），4.95（t，J=10.3 Hz，1H），4.75-4.61（m，1H），4.52（d，J=7.5 Hz，1H），4.01-3.82（m，3H），3.32（p，J=1.7 Hz，3H），2.84（s，1H），2.55（s，1H）。²⁰

【1548】

実施例133：（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（2-フルオロ-4-（（3-メチルオキセタン-3-イル）エチニル）ベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（2-フルオロ-4-（（3-メチルオキセタン-3-イル）エチニル）ベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.59-8.50（m，1H），8.21（dd，J=8.6，1.5 Hz，1H），7.90（dd，J=10.8，6.3 Hz，1H），7.86-7.73（m，2H），7.57（dd，J=7.3，1.6 Hz，1H），7.51（t，J=7.8 Hz，1H），7.36（dd，J=11.2，6.0 Hz，1H），7.29-7.14（m，2H），6.92（d，J=8.3 Hz，1H），5.55（s，2H），5.38-5.21（m，1H），4.98（dd，J=15.6，7.5 Hz，1H），4.86（s，1H），4.85-4.63（m，4H），4.63-4.43（m，3H），2.96-2.82（m，1H），2.58（dq，J=11.5，7.3 Hz，1H），1.70（s，4H）。³⁰

【1549】

実施例134：（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（2-フルオロ-4-（（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）エチニル）ベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

（S）-2-（2，5-ジフルオロ-4-（6-（（2-フルオロ-4-（（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）エチニル）ベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。¹H NMR（400 MHz，メタ

10

20

30

40

50

ノール-d 4) δ 8.57 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.54 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.49 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.26 (tt, $J=7.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=15.5, 7.6$ Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 2H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.54 (dt, $J=9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.58 (tt, $J=11.5, 7.2$ Hz, 1H)。

10

【1550】

実施例135: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d 4) δ 8.56 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.51 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.98 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.79 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.54 (dt, $J=9.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.76-2.47 (m, 1H)。

20

【1551】

実施例136: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((2-メチルオキサゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((2-メチルオキサゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d 4) δ 8.57 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.93-7.73 (m, 3H), 7.59 (dd, $J=8.7, 6.8$ Hz, 2H), 7.42-7.26 (m, 4H), 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.26 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.76-4.61 (m, 1H), 4.54 (dt, $J=9.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H)。

30

【1552】

実施例137: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(チアゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル

40

50

) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(チアゾール-5-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19-8.08 (m, 2H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 2H), 7.43-7.24 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.52 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.81-4.63 (m, 5H), 4.51 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.84 (q, J=9.2, 8.1 Hz, 1H), 2.67-2.44 (m, 1H)。

【1553】

実施例138: (S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(ピリミジン-5-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, J=11.3, 6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.26 (q, J=7.5, 6.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 3H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.53 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.87 (dt, J=16.6, 7.9 Hz, 1H), 2.66-2.43 (m, 1H)。

【1554】

実施例139: (S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(ピリジン-3-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.81-8.74 (m, 1H), 8.62-8.54 (m, 2H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dt, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.71-7.54 (m, 3H), 7.48-7.34 (m, 3H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.34-5.20 (m, 1H), 4.99 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.54 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.58 (tt, J=11.5, 7.3 Hz, 1H)。

【1555】

実施例 140: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(ピリジン-4-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.77-8.67 (m, 2H), 8.53 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.92-7.79 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.35-5.16 (m, 1H), 4.94 (dd, J=15.5, 7.4 Hz, 1H), 4.86-4.63 (m, 4H), 4.53 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.57 (ddd, J=11.6, 9.0, 5.5 Hz, 1H)。

【1556】

実施例 141: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(チアゾール-2-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(チアゾール-2-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.37 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.26 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.85-4.76 (m, 3H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.54 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.69-2.48 (m, 1H)。

【1557】

実施例 142: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93-7.78 (m, 3H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.32 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.25 (qd, J=7.3, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (d

, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), $4.83 - 4.62 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $4.51 \text{ (dt, } J = 9.1, 6.0 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.99 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $2.99 - 2.78 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $2.65 - 2.44 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$ 。

【1558】

実施例143: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 8.46 (t, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.90-7.70 (m, 4 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61-7.54 (m, 1 H), 7.36 (dd, $J = 11.3, 6.1 \text{ Hz}$, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H), 5.64 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 2 H), 5.27 (q, $J = 7.0, 6.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.99 (dd, $J = 15.5, 7.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.86-4.64 (m, 4 H), 4.54 (dt, $J = 9.2, 5.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 2.98-2.80 (m, 1 H), 2.69-2.50 (m, 1 H)。

【1559】

実施例144: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.70 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.60 (t, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 8.23 (dd, $J = 8.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1 H), 8.00-7.89 (m, 2 H), 7.89-7.76 (m, 2 H), 7.75-7.70 (m, 1 H), 7.59 (dd, $J = 7.5, 1.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.48-7.34 (m, 2 H), 6.94 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.36-5.22 (m, 1 H), 5.02 (dd, $J = 15.5, 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.85-4.76 (m, 1 H), 4.76-4.66 (m, 1 H), 4.55 (dt, $J = 9.1, 6.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.98-3.89 (m, 5 H), 2.96-2.81 (m, 1 H), 2.59 (dq, $J = 11.5, 7.4 \text{ Hz}$, 1 H)。

【1560】

実施例145: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.59 (s, 1 H), 8.47 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1 H), 8.15-8.05 (m, 2 H), 7.91-7.83 (m, 2 H), 7.8

3-7.79 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.33 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.25 (qd, J=7.2, 2.5 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.80-4.62 (m, 4H), 4.50 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.56 (tt, J=11.3, 7.2 Hz, 1H)。

【1561】

実施例146: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((2-メチルピリジン-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((2-メチルピリジン-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.78 (s, 2H), 8.36 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.19 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.3 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.50 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.52 (dq, J=11.0, 7.3 Hz, 1H)。

【1562】

実施例147: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((6-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.14 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.19 (td, J=7.5, 5.1 Hz, 1H), 4.75-4.53 (m, 4H), 4.51 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.86-2.72 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 1H)。

【1563】

実施例148: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル

10

20

30

40

50

) ベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順 6 に記載の方法で調製した。1 H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 5.9, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.25 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.83 - 4.64 (m, 4H), 4.52 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 2.57 (ddt, J = 9.0, 6.9, 2.0 Hz, 1H)。

10

【1564】

実施例 149: (S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - ((1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 2 - フルオロベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - ((1, 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) エチニル) - 2 - フルオロベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順 6 に記載の方法で調製した。1 H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.71 - 7.58 (m, 3H), 7.53 (ddd, J = 7.8, 4.3, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.08 (qd, J = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.42 (m, 4H), 4.37 (dt, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.80 - 2.66 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (ddt, J = 11.1, 8.7, 6.9 Hz, 1H)。

20

【1565】

実施例 150: 2 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - ((2 - フルオロ - 4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

2 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - ((2 - フルオロ - 4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順 6 に記載の方法で調製した。1 H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.65 (s, 2H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 4H), 7.71 - 7.56 (m, 3H), 7.50 - 7.32 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.80 (q, J = 8.5, 8.0 Hz, 4H), 4.60 (q, J = 6.6, 5.1 Hz, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.67 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.75 (d, J = 9.6 Hz, 2H)。

30

40

【1566】

実施例 151: (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((2 - フルオロ - 4 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) ベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H

50

ーベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.4, 2.7 Hz, 1H), 4.60-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H)。

[1567]

実施例152: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(2-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(2-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 2H), 8.16 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.67-7.48 (m, 7H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.59 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.55-4.43 (m, 3H), 4.43-4.32 (m, 3H), 4.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.63 (p, J=5.9 Hz, 1H), 3.20 (d, J=4.5 Hz, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 2H)。

[1568]

実施例153: (S)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 2H), 7.42-7.19 (m, 5H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.06 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd,

$J = 15.6, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.56–4.30 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.80–2.62 (m, 1H), 2.45–2.34 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。

【1569】

実施例154: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.83 (s, 2H), 8.57 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64–7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 11.3, 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.25 (qd, $J = 7.5, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.98 (dd, $J = 15.5, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.84–4.63 (m, 4H), 4.53 (dt, $J = 9.2, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.92–2.78 (m, 1H), 2.56 (ddt, $J = 9.0, 7.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H)。

【1570】

実施例155: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピラジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピラジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.97–8.79 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.83–7.66 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 7.5, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J = 11.3, 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.24 (dd, $J = 7.3, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.94 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.84–4.62 (m, 4H), 4.51 (dt, $J = 9.2, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.94–2.74 (m, 1H), 2.55 (ddt, $J = 9.2, 7.3, 2.0 \text{ Hz}$, 1H)。

【1571】

実施例156: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ピラジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ピラジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順6に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96–8.79 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7

. 86 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83-7.66 (m, 2H), 7.60 (dd, J=7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.24 (tt, J=7.3, 3.7 Hz, 1H), 4.83-4.60 (m, 5H), 4.51 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.85 (ddd, J=10.5, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J=11.6, 8.1, 4.6 Hz, 1H)。

【1572】

実施例274: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1192及び4-エチニル-1-メチル-ピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 699.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (t, J=1.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.60 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J=1.8 Hz, 2H), 4.46 (d, J=12.6 Hz, 4H), 4.18 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 0.84 (t, J=4.4 Hz, 2H), 0.80 (d, J=4.5 Hz, 2H)。

【1573】

実施例277: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-6-(2-メトキシチアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-6-(2-メトキシチアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1197及び5-エチニル-2-メトキシチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 698.7 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.12-7.95 (m, 2H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.15 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.19 (qd, J=7.3, 2.3 Hz, 1H), 4.74-4.37 (m, 6H), 4.13 (s, 3H), 2.80 (dq, J=14.1, 7.6 Hz, 1H), 2.49 (p, J=7.9 Hz, 1H)。

【1574】

実施例278: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-

ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1197 及び 5-エチニル-1-メチルトリアゾールを用いて、手順 6 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 666.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.12 (t, J=8.5 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.15 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.19 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.75-4.41 (m, 6H), 4.21 (s, 3H), 2.81 (dd, J=19.2, 8.9 Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H)。

【1575】

実施例 279: 2-(2, 5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2, 5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1200 及び 5-エチニル-1-メチルトリアゾールを用いて、手順 6 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 693.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.16 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.49-7.32 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.13 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.77-4.60 (m, 3H), 4.52 (dd, J=11.6, 6.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)。

【1576】

実施例 284: (S)-2-(2, 5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2, 5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1204 及び 1-エチニル-4-フルオロベンゼンを用いて、手順 6 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 679.8 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.69 (dt, J=16.1, 8.4 Hz, 3H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.08 (dt, J=14.2, 7.2 Hz, 3H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.16 (q, J=7.5, 6.8 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.45 (dt, J=15.1, 7.4 Hz, 3H), 2.76 (dq, J=13.9, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (t, J=9.5 Hz, 1H)。

【1577】

実施例 285: (S)-2-(2, 5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(イソチアゾール-4-イルエチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダ

10

20

30

40

50

ゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-フルオロ-5-(イソチアゾール-4-イルエチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び4-エチニルイソチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 668.7 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=10.9, 6.4 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.17 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 3H), 4.45 (dt, J=15.4, 7.8 Hz, 3H), 2.77 (t, J=9.1 Hz, 1H), 2.46 (p, J=8.8 Hz, 1H)。

[1578]

実施例286: (S)-2-(4-(6-((5-((1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-((1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び4-エチニル-1H-ピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 651.7 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (t, J=1.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=1.4, 0.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.86-7.75 (m, 3H), 7.70 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, J=10.0, 1.7 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.06 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J=1.9 Hz, 2H), 5.17 (qd, J=7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 4.51-4.39 (m, 3H), 2.86-2.62 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 1H)。

[1579]

実施例287: (S)-2-(4-(6-((4-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-52及び1-(ジフルオロメチル)-4-ヨードピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 700.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J=9.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=15.5 Hz, 2H), 7.70 (q, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.43-7.15 (m, 3H), 7.06 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.30-5.10 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 4.51-4.37 (m, 3H), 2.77 (t, J=9.3 Hz, 1H), 2.47 (h, J=8.3, 7.8 Hz, 1H)。

10

20

30

40

50

【1580】

実施例288：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-フルオロ-5-((1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-フルオロ-5-((1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び5-エチニル-1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 666.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61-8.56 (m, 1H), 8.22 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 2H), 7.88-7.71 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (dd, J=7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.66 (d, J=1.8 Hz, 2H), 5.18 (qd, J=6.9, 2.5 Hz, 1H), 4.71-4.57 (m, 2H), 4.56-4.40 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 2.78 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.47 (ddt, J=11.3, 8.9, 7.2 Hz, 1H)。

【1581】

実施例289：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-メチル-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-メチル-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1205及び4-エチニル-1-メチル-1H-ピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 661.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78-7.66 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.3, 5.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.18 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.58-4.39 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (dtd, J=11.4, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.47 (s, 4H)。

【1582】

実施例291：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-フルオロ-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((3-フルオロ-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び4-エチニル-2-メチルチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 682.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60-8.50 (m, 2H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.91-7.74 (m, 5H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.36 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H)

), 6.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 5.26 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.86–4.76 (m, 3H), 4.70 (dd, $J=15.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.54 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.95–2.80 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.65–2.51 (m, 1H)。

【1583】

実施例292: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(チアゾール-4-イルエチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(チアゾール-4-イルエチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び4-エチニルチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 668.0 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76–7.56 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.75–4.47 (m, 6H), 2.92–2.67 (m, 1H), 2.47 (s, 1H)。

【1584】

実施例293: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び5-エチニル-1-メチルチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 665.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.75–7.57 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=11.3, 6.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 5.16 (dt, $J=9.0, 4.6$ Hz, 1H), 4.64 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.47–4.38 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (dq, $J=14.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)。

【1585】

実施例294: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(2-メトキシチアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(2-メトキシチアゾール-5-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び5-エチニル-2-メトキシチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 698.0 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 (s, 1H), 8.2

10

20

30

40

50

0 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.74–7.67 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=9.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (dd, $J=11.3, 6.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.24–5.07 (m, 1H), 4.57 (dd, $J=15.9, 8.9$ Hz, 2H), 4.52–4.39 (m, 3H), 4.11 (s, 3H), 2.77 (dq, $J=15.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.46 (dt, $J=18.6, 8.1$ Hz, 1H)。

【1586】

実施例295：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1208及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 683.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.84–7.61 (m, 3H), 7.49 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J=11.8, 5.9$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.14 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.57–4.38 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 2.77 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H)。

【1587】

実施例296：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1209及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 701.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, $J=26.4$ Hz, 3H), 7.72–7.55 (m, 2H), 7.51 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.78–4.49 (m, $J=14.8$ Hz, 3H), 4.47 (d, $J=15.9$ Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.77 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.58–2.38 (m, 1H)。

【1588】

実施例300：(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミ

10

20

30

40

50

ダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-24及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 681.0 ($M+H^+$)。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.52 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93-7.79 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=12.5, 7.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=11.3, 6.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.25 (q, $J=6.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J=15.6, 7.5$ Hz, 1H), 4.85-4.63 (m, 4H), 4.52 (dt, $J=9.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.86 (dt, $J=19.4, 7.8$ Hz, 1H), 2.66-2.46 (m, 1H)。

【1589】

実施例301: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-52及び4-ブromo-1-メチルトリアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 665.2 ($M+H^+$)。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.25-8.16 (m, 2H), 7.96-7.73 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 3H), 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.27 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J=15.5, 7.6$ Hz, 1H), 4.84-4.58 (m, 3H), 4.55 (dt, $J=9.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.65-2.47 (m, 1H)。

【1590】

実施例302: (S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1210及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 681.0 ($M+H^+$)。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.56 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88-7.73 (m, 3H), 7.64 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J=11.3, 6.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.25 (dd, $J=8.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.53 (dt, $J=9.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 1H)。

【1591】

実施例303: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5

ー (チアゾール-5-イルエチニル) ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) -2- (2, 5-ジフルオロ-4- (6- ((3-フルオロ-5- (チアゾール-5-イルエチニル) ピリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1204及び5-エチニルチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 668.2 (M+H⁺)。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=10.1, 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.67 (d, J=1.7 Hz, 2H), 5.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.77-4.51 (m, 5H), 4.51-4.35 (m, 1H), 2.79 (dt, J=16.5, 7.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J=10.5, 8.1 Hz, 1H)。

【1592】

実施例304: (S) -2- (2, 5-ジフルオロ-4- (6- ((2-メトキシ-4- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチニル) ベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) -2- (2, 5-ジフルオロ-4- (6- ((2-メトキシ-4- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチニル) ベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1211及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 676.2 (M+H⁺)。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=10.9, 6.3 Hz, 1H), 7.86-7.72 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.25 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J=15.6, 7.5 Hz, 1H), 4.86-4.65 (m, 4H), 4.53 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 2.86 (dt, J=16.4, 7.8 Hz, 1H), 2.70-2.48 (m, 1H)。

【1593】

実施例305: (S) -2- (2, 5-ジフルオロ-4- (6- ((4- ((2-メチルピリミジン-5-イル) エチニル) ベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) -2- (2, 5-ジフルオロ-4- (6- ((4- ((2-メチルピリミジン-5-イル) エチニル) ベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) ベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1212及び5-エチニル-2-メチルピリミジンを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 658.2 (M+H⁺)。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.82 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.90-7.73 (m, 3H), 7.62-7.49 (m, 6H), 7.36 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (

d, J=8.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.26 (q, J=6.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 3H), 4.70 (dd, J=14.7, 8.1 Hz, 1H), 4.54 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (dt, J=19.7, 8.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.65-2.53 (m, 1H)。

【1594】

実施例306: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1212及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 646.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.23 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.86-7.75 (m, 3H), 7.74-7.52 (m, 6H), 7.39 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.27 (qd, J=7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.70 (td, J=7.8, 6.0 Hz, 1H), 4.55 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 1H)。

【1595】

実施例356: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-52及び4-ブromo-1H-ピリジン-2-オンを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 677.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41 (td, J=11.6, 5.3 Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.58-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.39 (t, J=9.9 Hz, 1H)。

【1596】

実施例357: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)

ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-52及び4-ブロモ-1メチルピリ
ジン-2-オンを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 691
.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1
H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, J=3.2 Hz, 1H)
, 7.80-7.77 (m, 1H), 7.75 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.67
-7.60 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, J=7.
8, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.9
7 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.30 (10
dd, J=7.0, 1.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07 (d, J=7
.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.71-4
.59 (m, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.42-4.29 (m, 1H
) , 3.43 (s, 3H), 2.72 (t, J=9.1 Hz, 1H), 2.45-2.2
9 (m, 1H)。

【1597】

実施例358: (S)-2-(4-(6-(6-クロロ-5-(1-メチル-1H
-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル
)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベン
ゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-
4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-
ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミ
ダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1047及び4-エチニル-1-メチルピラゾ
ールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 681.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.6 Hz
, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91 (20
t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.
73 (s, 1H), 7.67 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.60 (d
, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.7, 4.7 Hz, 2H), 7.3
6 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H)
, 5.54 (s, 2H), 5.06 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J
=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.57
-4.40 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.86
(s, 3H), 2.72 (d, J=9.7 Hz, 1H), 2.39 (q, J=10.1,
9.0 Hz, 1H)。

【1598】

実施例359: (S)-2-(4-(6-(4-(5-カルバモイル-1-メチル
-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン
-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-
1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-(5-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾ
ール-4-イル)エチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-
2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[
d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1043及びI-1048を用いて、
手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 707.3 (M+H⁺)。1H N
MR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7
.99 (s, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m
, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 2
H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.44 (dd, J=10.7, 1.5 Hz,
1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5
50

・ 5.4 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.39 (t, J=10.0 Hz, 1H)。
【1599】

実施例360: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-メトキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1046及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 677.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 4H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.77 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (dd, J=12.2, 5.9 Hz, 1H), 2.39 (t, J=9.9 Hz, 1H)。

【1600】

実施例361: (S)-2-(4-(6-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1043及びI-1393を用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 698.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.60 (dd, J=9.6, 8.2 Hz, 2H), 7.52 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.08 (dd, J=9.3, 6.6 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.60-4.43 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.72 (dt, J=9.9, 7.0 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J=17.3, 8.9, 7.1 Hz, 1H)。

【1601】

実施例362: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン

－2－イル）ベンジル）－1－（オキセタン－2－イルメチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体I－1045及び4－エチニル－1－メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 665.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=9.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87–7.74 (m, 3H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J=7.5, 1.8$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=11.5, 6.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J=15.6, 7.0$ Hz, 1H), 4.68–4.60 (m, 1H), 4.59–4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.73 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.41 (q, $J=9.9, 8.9$ Hz, 1H)。

【1602】

実施例363：(S)－2－(4－(6－((2－クロロ－6－((1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)ピリジン－3－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－2－(4－(6－((2－クロロ－6－((1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)ピリジン－3－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体I－1044及び4－エチニル－1－メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 681.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.27 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83–7.74 (m, 3H), 7.67–7.59 (m, 3H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.13–5.03 (m, 1H), 4.77 (dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 4.56–4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.72 (dq, $J=13.0, 6.7, 5.9$ Hz, 1H), 2.43–2.31 (m, 1H)。

【1603】

実施例364：(S)－2－(4－(6－((4－((1,5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)－2－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－2－(4－(6－((4－((1,5－ジメチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)－2－フルオロベンジル)オキシ)ピリジン－2－イル)－2,5－ジフルオロベンジル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体I－1043及びI－1394を用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 678.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.88 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.84–7.76 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 4H), 7.51 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=11.3, 6.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.06 (dt, $J=9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=15.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.57–4.40 (m, 3H), 4.36 (dd, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.39 (s, 1H)

10

20

30

40

50

, 2.35 (s, 3H)。

【1604】

実施例390: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(チアゾール-5-イルエチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(チアゾール-5-イルエチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1269及び5-エチニルチアゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 686.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.63 (t, J=1.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=10.4, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=10.6, 6.5 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J=1.8 Hz, 2H), 5.17-4.98 (m, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J=16.8, 9.5, 4.9 Hz, 1H), 2.45-2.26 (m, 1H)。

【1605】

実施例391: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1281及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 665.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.25-8.08 (m, 2H), 7.98-7.80 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.69-7.48 (m, 6H), 7.41 (dd, J=11.4, 6.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.14-5.02 (m, 1H), 4.80 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.61-4.43 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H)。

【1606】

実施例392: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1269及び4-エチニル-1-メチルピラゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 683.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (

10

20

30

40

50

t, $J=1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.22–8.07 (m, 2H), 7.94 (dd, $J=10.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.80–7.68 (m, 2H), 7.55–7.45 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=11.6$, 6.1 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 2H), 5.07 (qd, $J=7.0$, 2.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, $J=15.6$, 7.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=15.6$, 2.7 Hz, 1H), 4.60–4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0$, 5.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.76–2.61 (m, 1H), 2.38 (ddt, $J=11.1$, 8.7, 7.0 Hz, 1H)。

【1607】

実施例395: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-20及び5-エチニル-1-メチル-1H-イミダゾールを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 682.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, $J=1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.94–7.77 (m, 3H), 7.62 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.60–7.46 (m, 3H), 7.46–7.37 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.07 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.80 (dd, $J=15.6$, 7.1 Hz, 1H), 4.71–4.62 (m, 1H), 4.60–4.43 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0$, 6.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.72 (dd, $J=12.3$, 6.2 Hz, 1H), 2.40 (q, $J=9.8$, 8.5 Hz, 1H)。

【1608】

実施例404: (S)-2-(4-(6-((5-((4-シアノフェニル)エチニル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-((4-シアノフェニル)エチニル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1333及び4-エチニルベンズニトリルを用いて、手順6に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 669.4 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=8.6$, 1.5 Hz, 1H), 7.91–7.76 (m, 3H), 7.76–7.63 (m, 3H), 7.63–7.49 (m, 2H), 7.31 (dd, $J=11.3$, 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.24 (qd, $J=7.4$, 2.3 Hz, 1H), 5.02–4.93 (m, 1H), 4.82–4.65 (m, 4H), 4.51 (dt, $J=9.4$, 6.0 Hz, 1H), 2.98–2.75 (m, 1H), 2.62–2.42 (m, 1H)。

【1609】

実施例405: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((4-(ピリミジン-5-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((4-(ピリミジン-5-イルエチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イ

10

20

30

40

50

ルメチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1332 及び 5-エチニルピリジンを用いて、手順 6 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 644.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.12 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.58 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.93-7.74 (m, 4H), 7.67-7.52 (m, 4H), 7.37 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.33-5.19 (m, 1H), 4.99 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.85-4.66 (m, 4H), 4.54 (dt, $J=9.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.58 (ddt, $J=9.0, 7.1, 2.0$ Hz, 1H)。

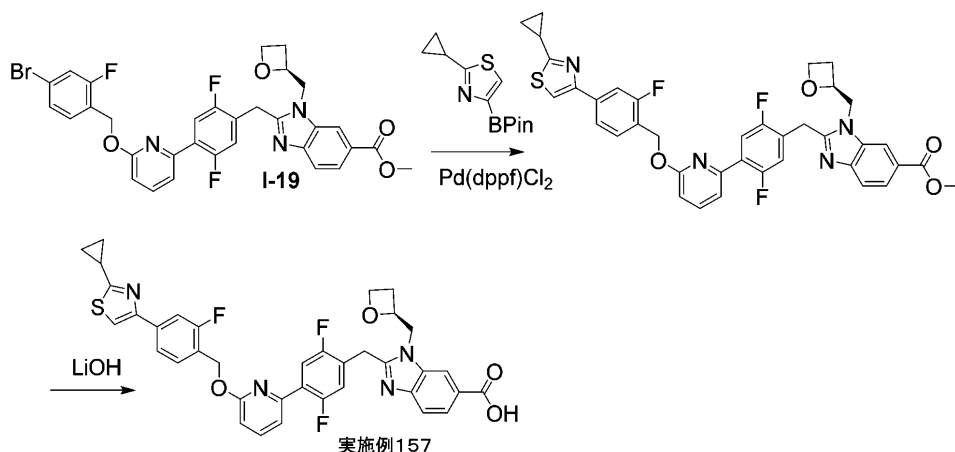
【1610】

実施例 157: 2-[[4-[6-[4-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1611】

【化399】

手順 7



【1612】

メチル 2-[[4-[6-[4-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: メチル 2-[[4-[6-[4-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン]-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (50 mg, 0.077 mmol)、2-シクロプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール (38.5 mg, 0.15 mmol)、2N の炭酸ナトリウム (0.08 mL, 0.16 mmol) 及び (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) (5.7 mg, 0.008 mmol) をジオキサン (0.5 mL) に懸濁した。反応混合物を窒素で脱気した。その後、反応混合物をマイクロ波反応器で 30 分間 120°C に加熱した。完了時に、溶媒を除去し、粗残渣を 1 mL の DMF に溶解した。混合物を濾過し、RP-HPLC (溶離液: 水/MeCN 0.1% TFA) で精製し、所望の生成物を得た。ES/MS: 697.3 ($M+H^+$)。

【1613】

2-[[4-[6-[4-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]

] - 3 - [[(2S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (実施例 158) : 1 mL の A C N 及び 0.3 mL の 1 N 水酸化リチウムを、メチル 2 - [[4 - [6 - [[4 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロフェニル] メトキシ] - 2 - ピリジル] - 2, 5 - ジフルオロフェニル] メチル] - 3 - [[(2S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (20.0 mg、0.029 mmol) に加えた。混合物を 80°C に 30 分間加熱した。完了時に、濾液を R P - H P L C (溶離液: 水 / M e C N * 0.1% T F A) で精製し、実施例 158 を得た。E S / M S : 683.2 (M + H +)。

【1614】

¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.9, 5.0, 3.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.31 - 5.17 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 15.6, 7.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 3H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.68 - 2.48 (m, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 1H), 1.19 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H)。

【1615】

実施例 159 : (S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - (1 - ((1 - シアノシクロプロピル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - (1 - ((1 - シアノシクロプロピル) メチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順 7 に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (td, J = 5.1, 4.6, 1.5 Hz, 2H), 8.01 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.33 - 5.18 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 4H), 4.52 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 1H), 2.67 - 2.46 (m, 1H), 1.38 (dd, J = 7.4, 5.3 Hz, 2H), 1.32 (dd, J = 7.4, 5.3 Hz, 2H)。

【1616】

実施例 160 : (S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - (2 - シクロプロピルオキサゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((4 - (2 - シクロプロピルオキサゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順 7 に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J

= 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.35 (dd, J=11.3, 6.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.33-5.18 (m, 1H), 4.96 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.83-4.73 (m, 3H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.53 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.57 (dq, J=11.6, 7.4 Hz, 1H), 2.18 (tt, J=8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.22-1.05 (m, 4H)。

【1617】

実施例161: (S)-2-(4-(6-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順7に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=10.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.59-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.78 (tt, J=7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.40 (ddt, J=11.3, 9.1, 7.0 Hz, 1H), 1.15-1.04 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 2H)。

【1618】

実施例162: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-フルオロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-フルオロ-6-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順7に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, J=10.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.62 (p, J=6.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 5.01-4.87 (m, 4H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H)。

【1619】

実施例 163: (S)-2-(4-(6-((4-クロロ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順7に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.58-7.41 (m, 1H), 7.37-7.20 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.06 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=15.6, 2.7 Hz, 1H), 4.56-4.29 (m, 4H), 3.78 (tt, J=7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.12-0.93 (m, 4H)。

【1620】

実施例 387: (S)-2-((3'-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-2,4',5-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-((3'-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-2,4',5-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1280 及び 1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾールを用いて、手順7に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 700.6 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (t, J=59.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.41-4.32 (m, 1H), 2.72 (ddt, J=15.8, 12.4, 6.0 Hz, 1H), 2.47-2.31 (m, 1H)。

【1621】

実施例 164: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【1622】

10

20

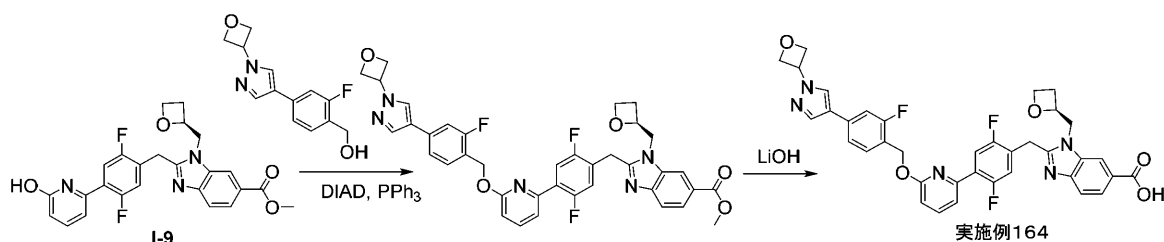
30

40

50

【化 4 0 0】

手順 8



【1 6 2 3】

メチル (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート : 0℃ の THF (4 mL) 中のメチル 2 - [[2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 2 - イル) フェニル] メチル] - 3 - [[(2 S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (50.0 mg、0.107 mmol)、[2 - フルオロ - 4 - [1 - (オキセタン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - イル] フェニル] メタノール (35.4 mg、0.143 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (84.5 mg、0.322 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1000 mmol/L、0.322 mL、0.322 mmol) の溶液を滴下した。次に、溶液を徐々に室温まで温め、2 時間撹拌した。その時間の完了時に、混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。ES/MS : 696.2 (M + H⁺)。

【1 6 2 4】

(S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (実施例 164) : 40 mL 反応バイアル中の CH₃CN (3 mL) 中のメチル 2 - [[2, 5 - ジフルオロ - 4 - [6 - [[2 - フルオロ - 4 - [1 - (オキセタン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - イル] フェニル] メトキシ] - 2 - ピリジル] フェニル] メチル] - 3 - [[(2 S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (42.4 mg、0.0609 mmol) 及び水酸化リチウム・一水和物 (300 mmol/L、0.609 mL、0.183 mmol) の懸濁液を、100℃ にて 20 分間加熱した。完了時に、0.180 mL の 1 M クエン酸を溶液に加えた。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次に、粗生成物を RP-HPLC (溶離液 : MeCN / H₂O) によって精製した。得られた生成物画分を EtOAc で希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液中で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して実施例 164 を得た。ES/MS : 682.2 (M + H⁺) ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.24 (qd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.83 - 4.63 (m, 5H), 4.51 (dt, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.94 - 2.75 (m, 1H), 2.63 - 2.44 (m, 1H)。

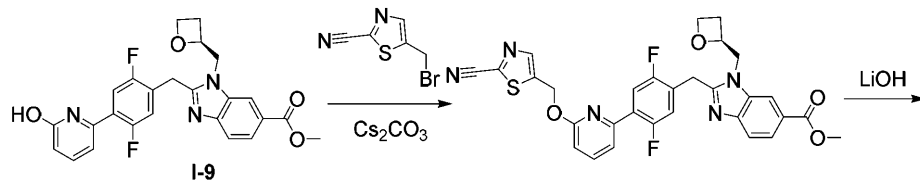
【1625】

実施例165：(S)-2-(4-(6-((2-カルバモイルチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

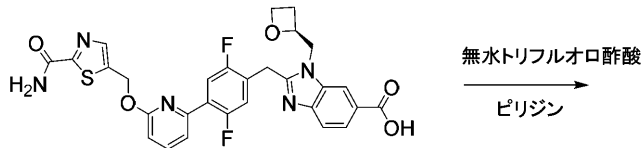
【1626】

【化401】

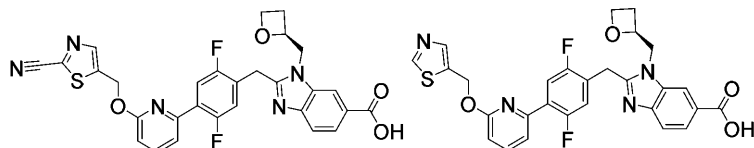
手順9



10



実施例165



実施例166

実施例167

20

【1627】

メチル(S)-2-(4-(6-((2-シアノチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート: CH₃CN (3 mL) 中の5-(ブロモメチル)チアゾール-2-カルボニトリル(96 mg、0.47 mmol)、メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキシタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(165 mg、0.35 mmol)、及び炭酸セシウム(185 mg、0.57 mmol)の懸濁液を60℃にて1時間加熱した。この時間の完了時に、混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。ES/MS: 588.0 (M+H⁺)。

30

【1628】

(S)-2-(4-(6-((2-カルバモイルチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(実施例165): 40 mL 反応バイアル中のCH₃CN (5 mL) 中のメチル2-[[4-[6-[(2-シアノチアゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキシタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(121 mg、0.206 mmol)及び水酸化リチウム・一水和物(300 mmol/L、2.06 mL、0.617 mmol)の懸濁液を、ニトリルがアミドに完全に交換するまで100℃にて加熱した。交換後、0.617 mLの1 M クエン酸を加えた。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでRP-HPLC(溶離液: MeCN/H₂O)によって精製した。得られた生成物画分をEtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、

40

50

濾過し、濃縮して実施例 165 を得た。ES/MS: 592.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.32 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.02–7.94 (m, 4H), 7.85–7.73 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=7.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 5.29–5.16 (m, 1H), 4.74 (dd, $J=15.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.69–4.41 (m, 6H), 2.88–2.67 (m, 1H), 2.59–2.41 (m, 1H)。

【1629】

実施例 166 及び 167:

(S)-2-(4-(6-(2-シアノチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(実施例 166) 及び (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(チアゾール-5-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(実施例 167): 0℃の THF (3 mL) 中の 2-[4-[6-[(2-カルバモイルチアゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (78.2 mg, 0.132 mmol) の懸濁液に、ピリジン (0.0539 mL, 0.667 mmol) を加えた。次に、無水トリフルオロ酢酸 (TFAA-0.0372 mL, 0.267 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液をゆっくり加えた。次に、アミドがニトリルに完全に変換されるまで、無水トリフルオロ酢酸のアリコートを持続的に加えた。変換後、混合物を 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (650 μ L) で慎重に中和した。中和したら、溶液を EtOAc と水で分配した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。RP-HPLC (溶離液: MeCN/ H_2O) によって精製した。得られた生成物画分を EtOAc で希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題生成物を得た。

【1630】

(S)-2-(4-(6-(2-シアノチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(実施例 166): ES/MS: 574.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.31 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=10.6, 6.4$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=11.5, 6.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 5.21 (qd, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.69–4.48 (m, 5H), 4.45 (dt, $J=9.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.81 (dtd, $J=11.5, 8.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.62–2.42 (m, 1H)。

【1631】

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(チアゾール-5-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(実施例 167): ES/MS: 549.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.97 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.01–7.95 (m, 4H), 7.85–7.75 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=7.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=11.5, 6.1$ Hz

, 1 H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.78 (d, J=0.8 Hz, 2 H), 5.20 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1 H), 4.69-4.48 (m, 5 H), 4.45 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1 H), 2.80 (dtd, J=11.5, 8.1, 6.0 Hz, 1 H), 2.50 (ddt, J=11.4, 9.2, 7.2 Hz, 1 H)。

【1632】

実施例168: (S)-2-(4-(6-((2-シアノオキサゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((2-シアノオキサゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順9に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1 H), 7.83 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.30-7.15 (m, 1 H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.63 (d, J=0.7 Hz, 2 H), 5.21 (tt, J=7.2, 3.6 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1 H), 4.68-4.37 (m, 7 H), 2.81 (dtd, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 2.50 (ddt, J=11.5, 9.2, 7.1 Hz, 1 H)。

【1633】

実施例169: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(オキサゾール-5-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(オキサゾール-5-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順9に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.06-7.90 (m, 2 H), 7.79 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.20 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.56 (s, 2 H), 5.20 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1 H), 4.74 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1 H), 4.69-4.40 (m, 6 H), 2.80 (dtd, J=11.4, 8.1, 6.1 Hz, 1 H), 2.50 (ddt, J=11.4, 9.2, 7.2 Hz, 1 H)。

【1634】

実施例170: (S)-2-(4-(6-((2-シアノチアゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((2-シアノチアゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順9に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=10.3, 3.9 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.67 (d, J=0.8 Hz, 2 H), 5.20 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.73 (dd, J=15.7, 7.0 Hz

, 1 H), 4.69–4.39 (m, 6 H), 2.80 (d t d, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 2.50 (d d t, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1 H)。

【1635】

実施例171: (S)-2-(4-(6-(5-カルバモイルフラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-カルバモイルフラン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順9に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.99–7.84 (m, 2 H), 7.80 (d d, J=8.5, 1.6 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.54 (d d, J=7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.40 (d d, J=11.5, 5.9 Hz, 2 H), 7.11 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 5.08 (q d, J=7.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.76 (d d, J=15.6, 7.1 Hz, 1 H), 4.69–4.24 (m, 5 H), 2.87–2.62 (m, 1 H), 2.45–2.29 (m, 1 H)。

【1636】

実施例172: (S)-2-(4-(6-(4-カルバモイル-2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-カルバモイル-2,5-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順9に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.56 (t, J=1.0 Hz, 1 H), 8.20 (d d, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.93–7.80 (m, 2 H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.66–7.53 (m, 2 H), 7.38 (d d d, J=16.7, 11.0, 5.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.35–5.18 (m, 1 H), 4.97 (d d, J=15.5, 7.5 Hz, 1 H), 4.84–4.75 (m, 3 H), 4.74–4.63 (m, 1 H), 4.53 (d t, J=9.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.94–2.80 (m, 1 H), 2.57 (d q, J=11.5, 7.4 Hz, 1 H)。

【1637】

実施例173: (S)-2-(4-(6-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3-フルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-カルバモイルピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3-フルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順9に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (s, 1 H), 8.75 (d, J=2.0, 1.0 Hz, 1 H), 8.32–8.17 (m, 1 H), 8.17–8.01 (m, 3 H), 7.96 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.91–7.76 (m, 2 H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.46 (d d, J=7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.41–7.23 (m, 2 H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.06–4.96 (m, 1 H), 4.84 (t, J=2.6 Hz, 1 H), 4.71 (d d, J=15.5, 7.2 Hz, 1 H), 4.53–4.42 (m, 2 H), 4.38–4.29 (m, 1 H), 4.00 (d d d, J=12.1, 7.5, 5.1 Hz, 1 H), 2.82–2.64 (m, 1 H), 2.44–2.29 (m, 1 H)。

【1638】

実施例174：2-（4-（6-（（6-カルバモイルピリジン-3-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（2-メトキシエチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-（4-（6-（（6-カルバモイルピリジン-3-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（2-メトキシエチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順9に記載の方法で調製した。1H NMR（400MHz, メタノール-d₄） δ 8.76（dd, J=2.0, 0.9Hz, 1H）, 8.56（s, 1H）, 8.22（dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H）, 8.17-7.99（m, 2H）, 7.93-7.72（m, 3H）, 7.58（dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H）, 7.36（dd, J=11.2, 6.0Hz, 1H）, 6.96（d, J=8.2Hz, 1H）, 5.63（s, 2H）, 4.86-4.70（m, 4H）, 3.84（t, J=4.9Hz, 2H）, 3.33（s, 3H）, 2.67（s, 3H）。

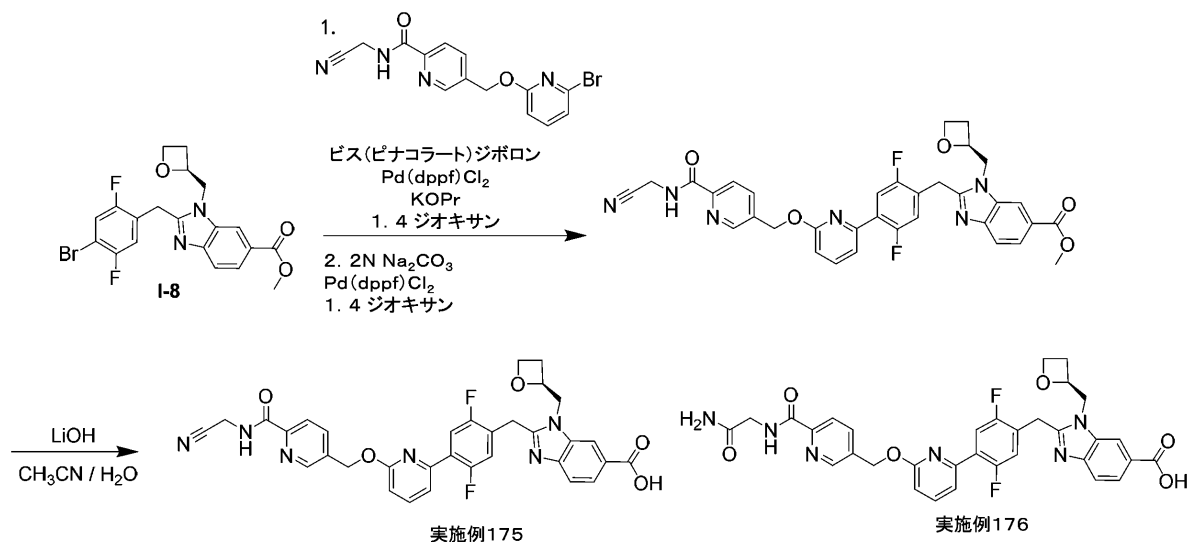
【1639】

実施例175及び176：（S）-2-（4-（6-（（6-（（シアノメチル）カルバモイル）ピリジン-3-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（実施例175）及び（S）-2-（4-（6-（（6-（（2-アミノ-2-オキソエチル）カルバモイル）ピリジン-3-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸&（S）-2-（4-（6-（（6-（（シアノメチル）カルバモイル）ピリジン-3-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【1640】

【化402】

手順10



ボロン (54.9 mg、0.216 mmol)、[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); PdCl₂(dppf) (19.7 mg、0.0266 mmol) 及びプロピオン酸カリウム (59.7 mg、0.532 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 中懸濁液を Ar で 5 分間脱気した。この時間の完了時に、混合物を 110℃ にて 1 時間熱的に加熱した。この時間後、LCMS は臭化物の完全な変換を示す。混合物を室温まで冷却した。炭酸ナトリウム (2.00 mmol、0.233 mL、0.467 mmol) を加え、反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。この時間の完了時に、[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); PdCl₂(dppf) (13.1 mg、0.0176 mmol)、及び 5-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-N-(シアノメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (85.1 mg、0.245 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 中溶液を反応混合物に加えた。反応混合物をアルゴンで 5 分間脱気した後、90℃ にて 2 時間加熱した。次に、反応混合物を EtOAc で希釈し、ブライン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製し、所望の化合物を得た。ES/MS: 639.2。

【1642】

(S)-2-(4-(6-(6-(シアノメチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (実施例 175) 及び (S)-2-(4-(6-(6-(2-アミノ-2-オキソエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (実施例 176): メチル 2-[[4-[6-[6-(シアノメチル)カルバモイル]-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[2(S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (86.4 mg、0.135 mmol) 及び水酸化リチウム・一水和物 (300 mmol/L、1.35 mL、0.406 mmol) の 40 mL 反応バイアル中の CH₃CN (5 mL) 中の懸濁液を、100℃ にて 5 分間加熱した。完了時に、更に LiOH (0.406 mL) を加え、加熱を 25 分間再開した。この時間の後、溶液を EtOAc 及びブラインで希釈した。溶液を希釈した後、0.406 mL の 1 M クエン酸を加えた。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。RP-HPLC (溶離液: MeCN/H₂O) によって精製した。得られた生成物画分を EtOAc で希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題生成物を得た。

【1643】

(S)-2-(4-(6-(6-(シアノメチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (実施例 175): ES/MS: 625.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.16-8.02 (m, 2H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.19 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.78-4.40 (m, 7H), 4.37 (s, 2H), 2.79 (dtd, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.49 (ddt, J=11.5, 9.2, 7.2 Hz, 1H)。

【1644】

(S)-2-(4-(6-(6-(2-アミノ-2-オキソエチル)カルバモイル

）ピリジン-3-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（実施例176）：ES/MS：643.2（M+H⁺）；¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.80（t，J=1.4 Hz，1H），8.32（d，J=1.4 Hz，1H），8.11（qd，J=8.0，1.5 Hz，2H），7.99（dd，J=8.5，1.5 Hz，1H），7.85-7.71（m，2H），7.67（d，J=8.5 Hz，1H），7.55（dd，J=7.4，1.5 Hz，1H），7.19（dd，J=11.5，6.0 Hz，1H），6.93（d，J=8.2 Hz，1H），5.65（s，2H），5.29-5.14（m，1H），4.77-4.48（m，6H），4.45（dt，J=9.1，5.9 Hz，1H），4.10（s，2H），2.86-2.67（m，1H），2.58-2.40（m，1H）。

10

【1645】

実施例177：（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-（（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-（（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.16（d，J=1.5 Hz，1H），8.07（dd，J=8.5，1.5 Hz，1H），7.98（dd，J=10.7，6.3 Hz，1H），7.81（d，J=8.5 Hz，1H），7.67-7.56（m，2H），7.50-7.38（m，1H），7.12（dd，J=11.3，6.0 Hz，1H），7.01（d，J=1.4 Hz，1H），6.78（dd，J=8.2，0.7 Hz，1H），5.48（s，2H），5.13（qd，J=6.8，2.8 Hz，1H），4.66-4.27（m，6H），3.71（s，3H），2.69（dtd，J=11.5，8.1，6.0 Hz，1H），2.37（ddt，J=11.5，9.0，7.2 Hz，1H）。

20

【1646】

実施例178：（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-（（1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-（（1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.18（d，J=1.5 Hz，1H），8.09（dd，J=8.5，1.5 Hz，1H），7.91（dd，J=10.5，6.2 Hz，1H），7.84（d，J=8.5 Hz，1H），7.72（s，1H），7.66（t，J=7.9 Hz，1H），7.53-7.44（m，1H），7.31-7.22（m，2H），7.17（dd，J=11.3，6.0 Hz，1H），6.74（d，J=8.2 Hz，1H），5.48（s，2H），5.18（qd，J=6.9，2.7 Hz，1H），4.72-4.57（m，2H），4.57-4.35（m，4H），2.89-2.66（m，1H），2.43（ddt，J=11.3，8.9，7.2 Hz，1H）。

30

40

【1647】

実施例179：（S）-2-（4-（6-（（1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

（S）-2-（4-（6-（（1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-2,5-ジフルオロベンジル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載

50

の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=10.5, 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.17 (qd, $J=6.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.68–4.56 (m, 2H), 4.56–4.34 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.81–2.64 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.47–2.35 (m, 1H)。

【1648】

実施例180: (S)-2-(4-(6-((1-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

10

(S)-2-(4-(6-((1-(ジフルオロメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.98–7.89 (m, 1H), 7.85 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.82–7.72 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.08 (qd, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=15.6, 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J=15.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.58–4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.80–2.65 (m, 1H), 2.49–2.28 (m, 1H)。

20

【1649】

実施例181: (S)-2-(4-(6-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

30

(S)-2-(4-(6-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=10.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.69–7.62 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.6, 6.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.08 (qd, $J=6.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=15.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.58–4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.72 (tdd, $J=9.8, 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.40 (ddt, $J=11.1, 8.8, 6.9$ Hz, 1H)。

40

【1650】

実施例182: (R)-2-(4-(6-((5-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(R)-2-(4-(6-((5-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記

50

載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.92–7.76 (m, 2H), 7.66–7.58 (m, 2H), 7.46 (dd, $J=11.3$, 6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.01 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.58–4.48 (m, 2H), 4.49–4.31 (m, 2H), 3.82–3.72 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1651】

実施例183：(S)-2-(4-(6-(6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

10

(S)-2-(4-(6-(6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.77 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.18–8.02 (m, 2H), 7.99 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.87–7.71 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=7.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=11.4$, 6.0 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.19 (tt, $J=7.1$, 3.5 Hz, 1H), 4.80–4.36 (m, 7H), 2.80 (dtd, $J=10.8$, 7.9, 5.8 Hz, 1H), 2.59–2.41 (m, 1H), 1.70–1.52 (m, 2H), 1.44–1.31 (m, 2H)。

20

【1652】

実施例184：(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

30

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.77 (s, 1H), 8.31 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=8.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=10.7$, 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=11.5$, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.18 (tt, $J=7.2$, 3.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, $J=15.7$, 7.0 Hz, 1H), 4.68–4.38 (m, 5H), 2.91–2.65 (m, 1H), 2.56–2.36 (m, 1H), 1.67–1.54 (m, 2H), 1.46–1.35 (m, 2H)。

40

【1653】

実施例185：(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]

50

イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.29-8.03 (m, 2H), 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=11.2, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.15 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=15.7, 7.1 Hz, 1H), 4.67-4.46 (m, 4H), 4.43 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.78 (dtd, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.47 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H)。

10

【1654】

実施例186: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=10.7, 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.99 (t, J=57.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.19 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.33 (m, 5H), 2.79 (dtd, J=11.4, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.49 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.2 Hz, 1H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.05 (p, J=2.5 Hz, 2H)。

20

30

【1655】

実施例187: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(3-シアノオキセタン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(3-シアノオキセタン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.19 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 5.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.90 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 2H), 4.73 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.35 (m, 6H), 2.97-2.68 (m, 1H), 2.49 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.1 Hz, 1H)。

40

50

【1656】

実施例188：(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(3-シアノオキセタン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(3-シアノオキセタン-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=11.1, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.16 (tt, J=7.6, 3.8 Hz, 1H), 5.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.93-4.89 (m, 2H), 4.73 (dd, J=15.7, 7.1 Hz, 1H), 4.68-4.34 (m, 6H), 2.91-2.66 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 1H)。

10

【1657】

実施例189：(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.19 (qd, J=7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.32 (m, 6H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.70-2.41 (m, 3H), 2.21 (dt, J=11.6, 8.6 Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H)。

20

30

【1658】

実施例190：(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-シアノシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5

40

50

. 15 (q d, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (d d, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 4.67-4.35 (m, 6H), 2.79 (d d t, J = 11.2, 8.6, 4.7 Hz, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.10 (t d d, J = 9.4, 6.9, 4.7 Hz, 1H)。

【1659】

実施例191: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 9.43 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d d, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d d, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.07 (q d, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (d d, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (d d, J = 15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 4.35 (d t, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.07 (q d, J = 9.6, 6.5 Hz, 2H)。

【1660】

実施例192: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(2,2-ジフルオロエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(2,2-ジフルオロエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.88-7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.18 (d d, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.20-5.80 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.55-4.37 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.03-2.71 (m, 1H), 2.48 (s, 1H)。

【1661】

実施例193: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d d, J = 8.5, 1.5

10

20

30

40

50

H z, 1 H), 7.88–7.73 (m, 2 H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.20 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 5.18 (td, J=7.7, 7.3, 5.2 Hz, 1 H), 4.76 (dd, J=15.7, 7.1 Hz, 1 H), 4.62 (dt, J=15.4, 3.6 Hz, 3 H), 4.53 (d, J=16.8 Hz, 1 H), 4.43 (d, J=4.6 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.89–2.38 (m, 2 H)。

【1662】

実施例194: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.85–7.76 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 5.10–5.01 (m, 1 H), 4.75 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.66–4.57 (m, 1 H), 4.57–4.40 (m, 3 H), 4.35 (dt, J=8.8, 5.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.69–2.65 (m, 1 H), 2.41–2.29 (m, 1 H)。

【1663】

実施例195: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1 H), 9.39 (t, J=6.2 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.90 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.84–7.76 (m, 2 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.13 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 5.07 (qd, J=6.9, 2.6 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1 H), 4.55–4.47 (m, 4 H), 4.47–4.40 (m, 1 H), 4.35 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.75–2.66 (m, 1 H), 2.43–2.28 (m, 1 H)。

【1664】

実施例196: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-chloro-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) carbamoyl) pyridin-3-yl) methoxy) pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-yl methyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid, prepared according to the method described in Example 10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.25 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.56-4.39 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H).

[1665]

実施例 197: (S)-2-(4-(6-(6-(1-cyanocyclopropyl) carbamoyl) pyridin-3-yl) methoxy) pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-4-fluoro-1-(oxetan-2-yl methyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid

(S)-2-(4-(6-(6-(1-cyanocyclopropyl) carbamoyl) pyridin-3-yl) methoxy) pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-4-fluoro-1-(oxetan-2-yl methyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid, prepared according to the method described in Example 10. Multiplate report ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.79 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.22-8.03 (m, 3H), 7.90 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.6, 2.7 Hz, 1H), 4.60-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.72 (dtd, J=11.4, 8.3, 6.4 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.3, 9.1, 7.1 Hz, 1H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 2H).

[1666]

実施例 198: (S)-2-(4-(6-(4-chloro-6-(methyl carbamoyl) pyridin-3-yl) methoxy) pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-4-fluoro-1-(oxetan-2-yl methyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid

(S)-2-(4-(6-(4-chloro-6-(methyl carbamoyl) pyridin-3-yl) methoxy) pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-4-fluoro-1-(oxetan-2-yl methyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid, prepared according to the method described in Example 10. Multiplate report ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (q, J=4.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.60-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J=4.8 Hz,

3 H), 2.78–2.63 (m, 1 H), 2.45–2.31 (m, 1 H)。

【1667】

実施例199: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(2-シアノプロパン-2-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(2-シアノプロパン-2-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.85–7.72 (m, 2 H), 7.66–7.52 (m, 2 H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 5.07 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.58–4.40 (m, 3 H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 2.72 (dtd, J=11.3, 8.2, 6.3 Hz, 1 H), 2.44–2.25 (m, 1 H), 1.72 (s, 6 H)。

【1668】

実施例200: 2-(4-(6-(4-クロロ-6-((R)-1-シアノエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(4-クロロ-6-((R)-1-シアノエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.92 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.89–7.74 (m, 2 H), 7.72–7.50 (m, 2 H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 5.17–4.94 (m, 2 H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.58–4.41 (m, 3 H), 4.36 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1 H), 2.86–2.65 (m, 1 H), 2.39 (ddt, J=11.2, 9.0, 6.9 Hz, 1 H), 1.55 (d, J=7.2 Hz, 3 H)。

【1669】

実施例201: 2-(4-(6-(4-クロロ-6-((S)-1-シアノエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(4-クロロ-6-((S)-1-シアノエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.88–7.75 (m, 2 H), 7.56 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1 H)

, 5.69 (s, 2H), 5.20–4.95 (m, 2H), 4.74 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58–4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.84–2.65 (m, 1H), 2.47–2.27 (m, 1H), 1.55 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

【1670】

実施例202: (R)-2-(4-(6-((6-((1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(R)-2-(4-(6-((6-((1-シアノシクロプロピル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.79 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17–8.03 (m, 2H), 7.95–7.79 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=11.2, 6.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.04 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.60–4.50 (m, 2H), 4.49–4.36 (m, 2H), 3.83–3.70 (m, 2H), 1.58–1.50 (m, 2H), 1.33 (d, J=4.1 Hz, 5H), 0.61 (s, 3H)。

【1671】

実施例203: (S)-2-(4-(2-((4-カルバモイル-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(2-((4-カルバモイル-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順10に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.72 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=10.4, 6.1 Hz, 1H), 7.82–7.62 (m, 5H), 7.43 (dd, J=11.3, 5.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.27 (tt, J=7.5, 3.8 Hz, 1H), 5.01–4.92 (m, 1H), 4.85–4.64 (m, 4H), 4.52 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.2 Hz, 1H), 2.57 (ddt, J=11.6, 9.1, 7.2 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H)。

【1672】

実施例254: (S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1223及びI-82を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 611.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.89 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.70–7.59 (m, 2H), 7.41 (dd, J=

11.2, 6.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.13 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.79-4.59 (m, 3H), 4.53 (dd, J=11.6, 6.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【1673】

実施例255: (S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1224及びI-82を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 629.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.38 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.10 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.74-4.56 (m, 3H), 4.52 (dd, J=11.5, 6.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)。

【1674】

実施例256: 2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-1180を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 628.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J=10.0, 7.5, 2.3 Hz, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.67-4.37 (m, 6H), 4.24 (s, 1H), 4.11 (d, J=6.3 Hz, 1H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.73 (d, J=5.0 Hz, 2H)。

【1675】

実施例257: (S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-クロロチアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1223及びI-1076を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 607.5 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.

10

20

30

40

50

6.5 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.16 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.79-4.61 (m, 3H), 4.52 (dd, J=11.7, 6.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

【1676】

実施例258: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

10

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1244及びI-1076を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 622.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.22 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.16 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.79-4.61 (m, 3H), 4.52 (dd, J=11.7, 6.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。

20

【1677】

実施例260: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(3'-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-4',5-ジフルオロ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

30

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(3'-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-4',5-ジフルオロ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1183及びI-1076を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 635.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.69 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 7.04 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J=8.3, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.64-4.52 (m, 3H), 4.52-4.40 (m, 3H), 3.96 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

40

【1678】

実施例261: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)

50

ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-1076を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 604.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.67 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=10.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=9.3, 7.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.52-4.42 (m, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.79 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

10

【1679】

実施例262: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-1076を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 636.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 2H), 7.30 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.67-4.49 (m, 3H), 4.49-4.35 (m, 3H), 3.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

20

【1680】

実施例263: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

30

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1145及びI-1231を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 640.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.69 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J=10.6, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.09 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=11.1, 1.6 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 2H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.43 (d, J=17.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.7 Hz, 1H), 1.54-1.39 (m, 6H), 0.77 (s, 3H)。

40

【1681】

実施例264: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミ

50

ダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1145及びI-1076を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 618.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.64-4.40 (m, 6H), 3.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H)。

[1682]

実施例265: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-1185を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 658.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.67 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.82-7.64 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.08 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.68-4.51 (m, 4H), 4.42 (d, J=17.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.7 Hz, 1H), 1.50-1.40 (m, 6H), 0.77 (s, 3H)。

[1683]

実施例270: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1244及びI-1231を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 644.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 3H), 5.82 (s, 2H), 5.16 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.82-4.66 (m, 2H), 4.66-4.47 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.99 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

[1684]

実施例273: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-1231を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 626.9 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.98-7.82 (m, 2H), 7.76-7.63 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.17 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.84-4.64 (m, 3H), 4.57 (dd, J=11.6, 6.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【1685】

実施例281A: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1207及びI-1185を用いて、手順10に記載の方法で調製した。次いで、得られたラセミ体生成物に対して分取キラルSFC (Daicel Chiralpak AD-Hカラム、EtOH/CO₂ 溶離液)を行った。実施例281Aは、2つの立体異性体のうち後に溶出したものであった。ES/MS m/z: 610.5 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J=10.6, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.17 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.78 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 3.99 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【1686】

実施例281B: (R)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(R)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1207及びI-1185を用いて、手順10に記載の方法で調製した。次いで、得られたラセミ体生成物に対して分取キラルSFC (Daicel Chiralpak AD-Hカラム、EtOH/CO₂ 溶離液)を行った。実施例281Bは、2つの立体異性体のうち先に溶出したものであった。ES/MS m/z: 610.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.84 (s, 1H), 8.10 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.04-6.91 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.17 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.78 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【1687】

実施例282：1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-1185を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 626.7 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.79 (s, 1H), 8.05 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.14 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.66-4.51 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.48 (d, J=2.3 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H)。

10

【1688】

実施例283：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1207及びI-105を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 610.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (dd, J=10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.85 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=11.0, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.98 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.65-4.43 (m, 4H), 3.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)。

20

30

【1689】

実施例290：(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1207及びI-82を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 592.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.12 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.80-4.59 (m, 3H), 4.52 (dd, J=11.5, 6.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.84 (d, J=8.9 Hz, 1H),

40

50

2.75 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。

【1690】

実施例313: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1130及びI-14を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 653.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (t, J=1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=10.2, 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=10.5, 6.5 Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.51 (dd, J=11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.07 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=16.8, 8.9 Hz, 1H), 2.37 (dd, J=19.2, 8.8 Hz, 1H)。

【1691】

実施例315: 2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-1278を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 602.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.63 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.70 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H)。

【1692】

実施例337: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1076及びI-1078を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 655.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=10.4, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 5.00 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4

. 56-4.38 (m, 3H), 4.33 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 26H), 3.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

【1693】

実施例338: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-108及びI-1078を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 677.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.96-7.81 (m, 2H), 7.62 (dd, J=7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 5.03 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.91 (s, 33H), 3.74 (q, J=8.7 Hz, 2H), 2.25-2.01 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

【1694】

実施例339: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-82及びI-1089を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 625.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.2, 3.2 Hz, 2H), 7.47 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.01 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.44 (dd, J=11.1, 6.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1695】

実施例340: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-82及びI-1078を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 658.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.96-7.76 (m, 3H), 7.62 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 2H), 7.46 (dd, J=11.4, 6.2 Hz, 1H), 5.9

1 (s, 2H), 5.01 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.48-4.33 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1696】

実施例341: 2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-108及びI-1336を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 644.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (t, J=2.4 Hz, 1H), 7.99-7.84 (m, 2H), 7.61 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.03 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.75 (q, J=8.7 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

【1697】

実施例342: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-82及びI-1090を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 608.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01-7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.46 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.01 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.36-1.22 (m, 1H), 0.60 (s, 3H)。

【1698】

実施例343: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(1-メチルシクロプロピル)メトキシ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1085及びI-8を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 634.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 2H), 8.26 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=9.5, 6.1 Hz, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.

10

20

30

40

50

1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 5.07 (tt, J=7.1, 3.7 Hz, 1 H), 4.76 (dd, J=15.5, 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.58-4.41 (m, 3 H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.30 (s, 2 H), 2.72 (s, 1 H), 2.40 (ddd, J=11.4, 8.9, 5.6 Hz, 1 H), 1.24 (s, 1 H)。

【1699】

実施例344: (S)-2-(4-(6-(5-シクロブトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-シクロブトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1084及びI-8を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 620.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1 H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.88 (m, 2 H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.64-7.55 (m, 2 H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 5.19-5.04 (m, 2 H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1 H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.58-4.41 (m, 3 H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.30 (s, 1 H), 2.73 (dt, J=11.6, 7.7 Hz, 1 H), 2.40 (ddt, J=9.4, 7.3, 5.0 Hz, 3 H), 2.22-2.07 (m, 2 H), 1.78 (q, J=10.3 Hz, 1 H), 1.68-1.52 (m, 1 H), 1.24 (s, 1 H)。

【1700】

実施例345: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-108及びI-1090を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 626.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1 H), 8.05-7.88 (m, 2 H), 7.61 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.50 (ddd, J=17.4, 11.3, 3.7 Hz, 2 H), 6.99 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 5.03 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 4.60-4.49 (m, 2 H), 4.48-4.37 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.75 (q, J=8.7 Hz, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 0.60 (s, 3 H)。

【1701】

実施例346: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

10

20

30

40

50

d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-108 及び I-1089 を用いて、手順 10 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 644.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.63 (dt, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 5.03 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)。

【1702】

実施例 347: (S)-2-(4-(6-(5-(3-(ジフルオロメチル)シクロブトキシ)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ

10

[d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(3-(ジフルオロメチル)シクロブトキシ)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1080 及び I-8 を用いて、手順 10 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 670.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 8.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.41 (dd, $J=11.6, 6.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.29-5.86 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.20-5.05 (m, 1H), 4.76 (dd, $J=15.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J=15.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=8.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H)。

20

【1703】

実施例 348: (S)-2-(4-(6-(5-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ

30

[d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1081 及び I-8 を用いて、手順 10 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 663.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.80 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J=11.5, 5.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.45 (dt, $J=6.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=15.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 4H), 4.36 (dt, $J=8.8, 5.9$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=9.4$ Hz, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 1H)。

40

【1704】

実施例 349: (S)-2-(4-(6-(2-エトキシ-4-メチルチアジアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

50

(S)-2-(4-(6-((2-エトキシ-4-メチルチアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1093及びI-8を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 607.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 0H), 7.95 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J=8.4, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 5.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.08 (dd, J=8.4, 5.8 Hz, 2H), 4.74 (td, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 3H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 3H), 2.72 (dt, J=16.1, 7.5 Hz, 1H), 2.38 (td, J=15.1, 6.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【1705】

実施例350: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1082及びI-8を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 648.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.24 (q, J=8.7 Hz, 2H), 5.07 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.82-2.60 (m, 1H), 2.40 (q, J=9.0 Hz, 1H)。

【1706】

実施例351: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-14を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 598.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 8.03-7.87 (m, 2H), 7.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.07 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.70-4.42 (m, 4H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.34 (d, J=1.9 Hz, 1H)。

【1707】

実施例352：(S)-2-(4-(6-((5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1083及びI-8を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 630.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.42 (tt, J=53.8, 3.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.85-4.71 (m, 3H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.7 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H)。

10

【1708】

実施例353：(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-2-エトキシチアジアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-2-エトキシチアジアゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1094及びI-8を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 627.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (s, 1H), 8.27 (dd, J=7.2, 1.5 Hz, 1H), 8.01-7.74 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.34-7.14 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.06 (dq, J=13.5, 7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (td, J=15.3, 7.1 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.55-4.29 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.39 (dq, J=10.8, 7.5 Hz, 1H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

20

30

【1709】

実施例365：(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1273及びI-108を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 680.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.47 (dd, J=11.4, 6.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.03 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.58-4.48 (m, 2H), 4.46-4

40

50

. 3 4 (m, 2 H), 3. 7 4 (q, J = 8. 7 H z, 1 H), 2. 8 1 (d, J = 4. 8 H z, 3 H), 1. 3 3 (s, 3 H), 0. 6 0 (s, 3 H)。

【1710】

実施例366: (S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1059及びI-8を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 714. 3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 08 (t, J = 6. 1 H z, 1 H), 8. 82 (s, 1 H), 8. 24 (s, 1 H), 8. 10 (s, 1 H), 7. 98-7. 86 (m, 1 H), 7. 82-7. 73 (m, 2 H), 7. 64-7. 48 (m, 3 H), 7. 38 (dd, J = 11. 5, 6. 0 H z, 1 H), 7. 00 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 6. 11 (d, J = 2. 2 H z, 1 H), 5. 67 (s, 2 H), 5. 06 (d, J = 4. 6 H z, 1 H), 4. 74 (dd, J = 15. 6, 6. 9 H z, 1 H), 4. 67-4. 53 (m, 1 H), 4. 53-4. 45 (m, 2 H), 4. 42 (d, J = 6. 1 H z, 2 H), 4. 35 (dd, J = 9. 1, 5. 9 H z, 1 H), 3. 76 (s, 3 H), 2. 72 (d, J = 10. 4 H z, 1 H), 2. 44-2. 32 (m, 1 H), 1. 23 (s, 2 H)。

【1711】

実施例376: (S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1097及びI-1344を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 653. 2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 51 (d, J = 1. 2 H z, 1 H), 7. 99 (t, J = 7. 9 H z, 1 H), 7. 77 (d, J = 1. 9 H z, 1 H), 7. 65 (d, J = 7. 2 H z, 1 H), 7. 51 (d, J = 25. 6 H z, 1 H), 7. 10 (d, J = 8. 3 H z, 1 H), 5. 85 (s, 2 H), 5. 13 (s, 1 H), 4. 88-4. 23 (m, 5 H), 2. 74 (s, 1 H), 2. 38 (s, 1 H)。

【1712】

実施例377: (S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1245及びI-1235を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 654. 1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 88 (d, J = 5. 2 H z, 1 H), 8. 50 (s, 1 H), 8. 08 (s, 1 H), 7. 86 (d, J = 8. 5 H z, 1 H), 7. 76 (d, J = 5. 0 H z, 1 H), 7. 49 (d, J = 11. 6 H z, 1 H), 5. 91 (s, 2 H), 5. 13 (d, J = 6. 0 H z, 1 H), 4. 99-4. 25 (m, 5 H), 2. 71 (d, J = 2. 7

・ 8 Hz, 1 H), 2.42–2.25 (m, 1 H)。

【1713】

実施例378: (S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1078及びI-1235を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 667.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02–7.91 (m, 1H), 7.83–7.60 (m, 1H), 7.49 (d, J=10.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.95–4.21 (m, 5H), 2.55 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.13 (t, J=18.7 Hz, 3H)。

10

【1714】

実施例398: 2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1273及びI-1201を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 686.8 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.75–7.50 (m, 3H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.79–3.62 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.04–0.92 (m, 2H), 0.86 (d, J=4.8 Hz, 2H)。

20

30

【1715】

実施例399: (S)-2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1273及びI-1229を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 645.5 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.32–8.10 (m, 2H), 8.04–7.91 (m, 2H), 7.90–7.71 (m, 2H), 7.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.10 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.78–4.58 (m, 3H), 4.49 (dd, J=11.6, 6.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)。

40

50

【1716】

実施例400：(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-1326を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 590.7 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.87 (s, 1H), 8.29-8.12 (m, 2H), 7.95-7.75 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.46-7.25 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.07 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.80-4.55 (m, 3H), 4.46 (dd, $J=11.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.99 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)。

10

【1717】

実施例406：(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-8及びI-1314を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 617.2 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.22 (s, 1H), 8.02 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=10.7, 6.5$ Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.19 (dd, $J=11.1, 5.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=54.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.58 (tt, $J=14.4, 7.0$ Hz, 2H), 4.49 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 4.36 (dt, $J=9.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H)。

20

30

【1718】

実施例407：(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-108及びI-1314を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 635.1 ($M+H^+$)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.11 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=10.7, 6.5$ Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.10 (t, $J=54.9$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.14 (dddd, $J=14.5, 7.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.70-4.51 (m, 3H), 4.48 (d, $J=10.6$ Hz, 2

40

50

H), 4.40 (dt, J=9.2, 5.8 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.44 (ddd, J=16.2, 9.1, 4.0 Hz, 1H)。

【1719】

実施例408: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(2-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(2-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-108及びI-1317を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 636.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.72 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=10.4, 6.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=11.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=11.6, 5.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.14 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.74-4.56 (m, 3H), 4.56-4.48 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H)。

【1720】

実施例409: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1292及びI-1315を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 649.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=10.8, 6.5 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.21 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.24 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J=10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (dd, J=11.0, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.67 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.88 (hept, J=7.1 Hz, 1H), 0.57 (d, J=7.0 Hz, 3H)。実施例410: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【1721】

実施例410: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1190及びI-1089を用いて、手順1

10

20

30

40

50

0に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 632.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.09 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=10.8, 6.5$ Hz, 1H), 7.66–7.53 (m, 3H), 7.23 (dd, $J=11.6, 6.1$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 0.85–0.79 (m, 2H), 0.79–0.72 (m, 2H)。

【1722】

実施例411: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1190及びI-1090を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 614.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.11 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=10.7, 6.4$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.66–7.56 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=11.5, 6.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 0.89–0.84 (m, 2H), 0.77 (q, $J=4.8$ Hz, 2H)。

【1723】

実施例412: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1190及びI-107を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 651.1 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.18 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.88–7.79 (m, 2H), 7.64–7.52 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=11.6, 6.1$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J=8.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.83–5.77 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 0.85–0.79 (m, 2H), 0.78–0.73 (m, 2H)。

【1724】

実施例413: 2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1190及びI-1316を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 663.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.11 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J=2$

10

20

30

40

50

. 4 Hz, 1 H), 7.92–7.83 (m, 2 H), 7.65–7.57 (m, 2 H), 7.29–6.90 (m, 3 H), 5.82 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.23 (s, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 0.85 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 0.80–0.74 (m, 2 H)。

【1725】

実施例414: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-82及びI-107を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 645.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.55 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.90–7.79 (m, 3 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.23 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 4.84 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.56 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.42 (dd, J = 11.1, 6.9 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.85 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.74 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 0.65 (s, 3 H)。

【1726】

実施例415: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-82及びI-1315を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 663.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.55 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 10.7, 6.5 Hz, 1 H), 7.69–7.56 (m, 3 H), 7.23 (dd, J = 11.6, 6.1 Hz, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 4.84 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.57 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 1 H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.86 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 0.65 (s, 3 H)。

【1727】

実施例416: (S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-82及びI-1314を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 645.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.55 (s, 1 H), 8.02 (t, J = 2.4 Hz, 1 H

), 7.86 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=10.7, 6.5 Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.22 (dd, J=12.0, 5.7 Hz, 1H), 7.08 (t, J=54.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.84 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.57 (dd, J=11.2, 1.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=11.3, 7.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.75 (d, J=8.7 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

【1728】

実施例417: 2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1190及びI-1273を用いて、手順10に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 668.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.86 (q, J=4.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.83 (dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=11.3, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.81 (d, J=4.9 Hz, 3H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.76-0.68 (m, 2H)。

【1729】

実施例204及び205: 2-[[4-[6-[(5-カルバモイル-4-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例204) & 2-[[4-[6-[(5-シアノ-4-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1730】

10

20

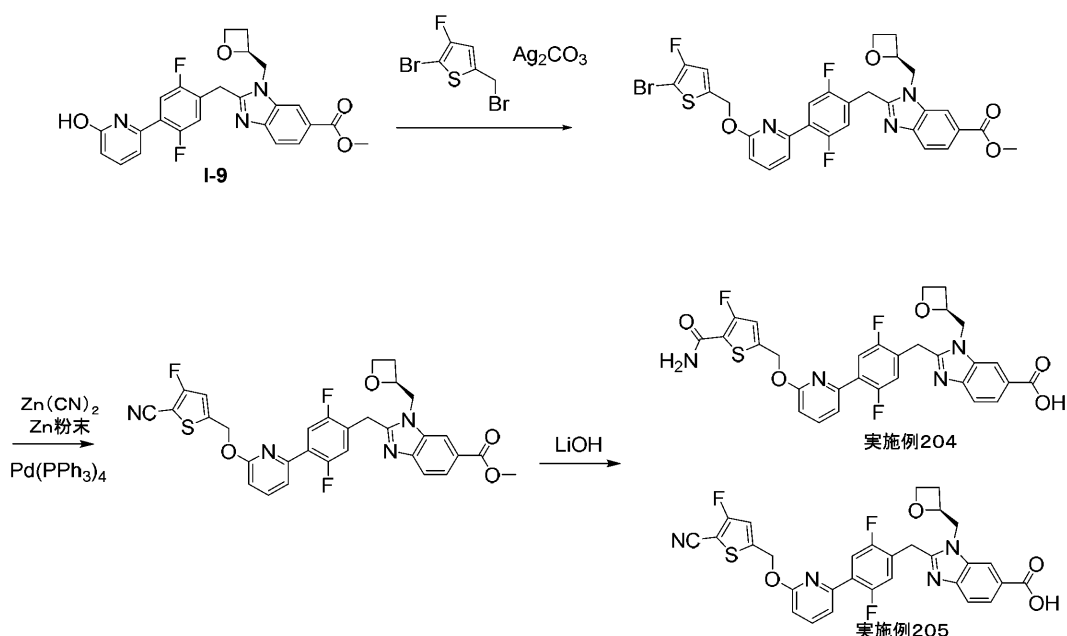
30

40

50

【化 4 0 3】

手順 1 1 :



【1 7 3 1】

メチル 2-[[4-[[6-[(5-ブromo-4-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート:トルエン(5 mL)中のメチル(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(150 mg、0.32 mmol)の溶液に、2-ブromo-5-(ブromoメチル)-3-フルオロチオフェン(106 mg、0.39 mmol)及び炭酸銀(270 mg、0.97 mmol)を加え、得られた混合物を90℃にて2時間攪拌した。完了時に、反応混合物をセライトで濾過し、フィルタをEtOAc(10 mL)で洗浄し、続いて濾液を濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液:EtOAc/ヘキサン)で精製し、所望の生成物を得た。ES/MS:660.0(M+H⁺)。

【1 7 3 2】

メチル 2-[[4-[[6-[(5-シアノ-4-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート:DMF(1.5 mL)中のメチル 2-[[4-[[6-[(5-ブromo-4-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(60 mg、0.09 mmol)、シアン化亜鉛(16 mg、0.14 mmol)、亜鉛粉末(0.3 mg、0.005 mmol)、及びPd(PPh₃)₄(42 mg、0.037 mmol)を、アルゴンを1分間バブリングすることによって脱気し、密封し、100℃に20時間加熱した。完了時に、混合物を水(5 mL)に注ぎ、EtOAc(2×5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(5 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(溶離液:EtOAc/ヘキサン)で精製して所望の生成物を得た。ES/MS:605.1[M+1]。

【1 7 3 3】

2-[[4-[[6-[(5-カルバモイル-4-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキ

セタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 204) 及び 2- [[4- [6- [(5-シアノ-4-フルオロ-2-チエニル) メトキシ] -2-ピリジル] -2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 205) : メチル 2- [[4- [6- [(5-シアノ-4-フルオロ-2-チエニル) メトキシ] -2-ピリジル] -2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (7.0 mg、0.012 mmol) をアセトニトリル (0.4 mL) に取り込み、水酸化リチウム水溶液 (0.3 M、0.12 mL、0.035 mmol) を加えた。混合物を 100 °C に 4 分間加熱した後、室温まで冷却し、5 % クエン酸水溶液で pH 約 5 まで希釈した。混合物を EtOAc (2 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。物質を RP-HPLC (溶離液: 0.1 % TFA を含む MeCN / 水勾配) で精製し、EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (5 × 20 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を得た。

10

【1734】

2- [[4- [6- [(5-カルバモイル-4-フルオロ-2-チエニル) メトキシ] -2-ピリジル] -2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 204) : ES/MS : 609.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H)。

20

【1735】

2- [[4- [6- [(5-シアノ-4-フルオロ-2-チエニル) メトキシ] -2-ピリジル] -2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 205) : ES/MS : 591.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.20 (qd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 3H), 4.51 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.44 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H)。

30

40

【1736】

実施例 206 : (S) -2- (4- (6- ((5-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S) -2- (4- (6- ((5-カルバモイル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -2, 5-ジフルオロベンジル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、手順 11 に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2

50

6 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.99–7.90 (m, 2H), 7.86 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.59–4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (dtd, J=11.1, 8.2, 6.4 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 8.9, 7.0 Hz, 1H)。

【1737】

実施例207: (S)-2-(4-(6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸
(S)-2-(4-(6-((5-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順11に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.95–7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.79–2.62 (m, 1H), 2.40 (ddt, J=11.3, 9.1, 7.0 Hz, 1H)。

【1738】

実施例208: (S)-2-(4-(6-((6-カルバモイル-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((6-カルバモイル-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順11に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95–7.84 (m, 1H), 7.81 (t, J=8.6 Hz, 1H), 7.73–7.46 (m, 3H), 7.20 (t, J=9.1 Hz, 1H), 5.76 (s, J=2.5 Hz, 2H), 5.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J=15.9, 7.0 Hz, 1H), 4.69–4.57 (m, 2H), 4.52 (d, J=16.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J=9.4 Hz, 1H), 2.49 (t, J=9.2 Hz, 1H)。

【1739】

実施例209: (S)-2-(4-(6-((5-カルバモイルピラジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-カルバモイルピラジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順11に記載の方法で調製

10

20

30

40

50

した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.87–7.80 (m, 2H), 7.71–7.60 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.5, 6.1$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.16–4.98 (m, 1H), 4.80 (dd, $J=15.5, 7.2$ Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.58–4.42 (m, 3H), 4.37 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 2.79–2.62 (m, 1H), 2.44–2.33 (m, 1H)。

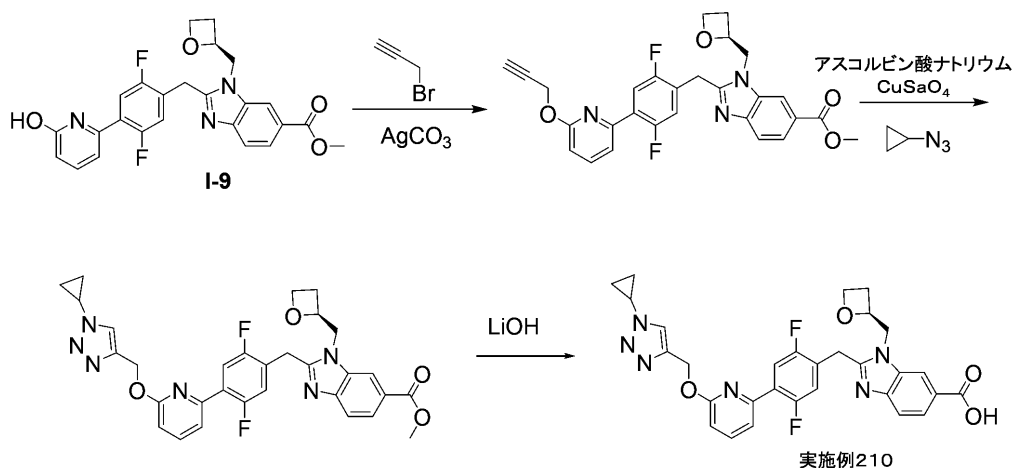
【1740】

実施例210：2-[[4-[6-[(1-シクロプロピルトリアゾール-4-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1741】

【化404】

手順12



【1742】

メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-プロパ-2-イノキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (100 mg、0.21 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、3-ブロモプロパ-1-イン (35 mg、0.23 mmol) 及び炭酸銀 (117 mg、0.42 mmol) を加え、得られた混合物を80℃にて16時間撹拌した。この後、反応混合物をセライトを通して濾過し、フィルタをEtOAc (10 mL) で洗浄し、続いて濾液を濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製し、所望の生成物を得た。ES/MS：504.2 ($M+H^+$)。

【1743】

メチル2-[[4-[6-[(1-シクロプロピルトリアゾール-4-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：tert-ブタノール (1 mL) 中のメチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-プロパ-2-イノキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (66.0 mg、0.13 mmol) の溶液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (6.55 mg、0.02 mmol)、L-アスコルビン酸ナトリウム (5.19 mg、0.02 mmol)、及びアジドシクロプロ

10

20

30

40

50

パン (33.5 mg、0.26 mmol) を加えた。反応混合物を 40℃ にて 16 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を EtOAc 及び塩化アンモニウムで希釈し、有機層を重炭酸塩で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾液を濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) で精製し、所望の生成物を得た。ES / MS: 587.2 (M+H⁺)。

【1744】

2-[[4-[6-[(1-シクロプロピルトリアゾール-4-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 210): 3 mL のアセトニトリル及び 1 mL の水中のメチル 2-[[4-[6-[(1-シクロプロピルトリアゾール-4-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (98.0 mg、0.06 mmol) の溶液に、LiOH 水溶液 (0.04 mL、0.17 mmol、2 M) を加えた。次いで、溶液を室温で一晩攪拌した。翌日、一滴の TFA を添加し、次いで、1 mL の DMF 中に濃縮した。粗物質を、0.1% TFA を添加した 10~58% ACN / 水の逆相クロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む画分を合わせ、EtOAc で希釈し、HPLC 溶媒 1 mL 当たり 1 mg の炭酸水素ナトリウムを加えた。水層を分離し、有機層を水、次にブラインで 2 回洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、26.0 mg の 2-[[4-[6-[(1-シクロプロピルトリアゾール-4-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸を得た。実施例 210. ES / MS m/z: 573.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.25 (d, J=4.5 Hz, 2H), 7.94 (dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.87 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.39 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.08 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.99 (tt, J=7.3, 3.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H)。

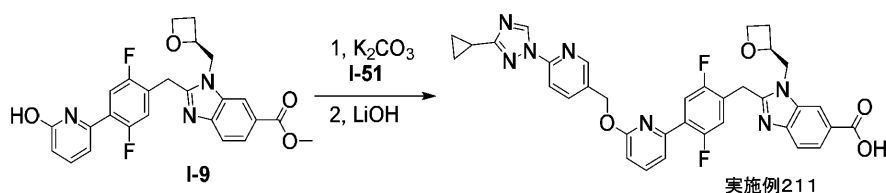
【1745】

実施例 211: 2-[[4-[6-[[6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1746】

【化 405】

手順 13



【1747】

2-[[4-[6-[[6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-

イル) - 3 - ピリジル] メトキシ] - 2 - ピリジル] - 2, 5 - ジフルオロフェニル] メチル] - 3 - [[(2S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸 (実施例 211) : メチル 2 - [[2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル) フェニル] メチル] - 3 - [[(2S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシレート (47 mg、0.1 mmol) を 1 mL の DMF に溶解した溶液に、[6 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジル] メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (I-51) (37.4 mg、0.1 mmol) 及び炭酸カリウム (70 mg、0.5 mmol) を溶液に加えた。それを 2 時間攪拌した。この後、溶液を EtOAc (10 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物に、1 mL の ACN 及び 0.3 mL の 2 N 水酸化リチウムを加えた。混合物を 80 °C にて 30 分間加熱し、続いて混合物に酢酸 0.3 mL を加えた。混合物を濾過し、RP-HPLC (溶離液 : 水 / MeCN 0.1% TFA) によって精製して、実施例 211 を得た。ES/MS : 650.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.98 - 7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.25 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 4.84 - 4.64 (m, 4H), 4.52 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 1H), 2.65 - 2.43 (m, 1H), 2.14 (ddd, J = 13.3, 8.3, 5.1 Hz, 1H), 1.15 - 0.97 (m, 4H)。

【1748】

実施例 212 : (S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

(S) - 2 - (4 - (6 - ((6 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順 13 に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 - 8.04 (m, 3H), 7.90 (dd, J = 10.7, 6.3 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.36 - 5.16 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 3H), 4.68 (ddd, J = 13.2, 9.3, 5.3 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.85 (dq, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 2.56 (tt, J = 11.0, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 13.4, 8.7, 5.0 Hz, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.94 - 0.78 (m, 2H)。実施例 213 : 2 - [[4 - [6 - [6 - (4 - シクロプロピルトリアゾール - 1 - イル) - 3 - ピリジル] メトキシ] - 2 - ピリジル] - 2, 5 - ジフルオロフェニル] メチル] - 3 - [[(2S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボン酸

【1749】

10

20

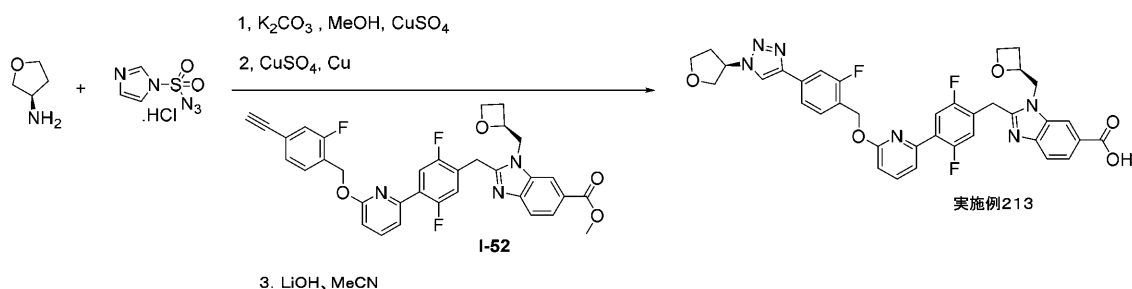
30

40

50

【化 4 0 6】

手順 1 4



10

【1 7 5 0】

2-[[4-[6-[6-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 213): 1 mL の MeOH 中の (3R)-テトラヒドロフラン-3-アミン (12 mg、0.14 mmol)、1H-イミダゾール-1-スルホンアジド塩酸塩 (36 mg、0.17 mmol)、炭酸カリウム (38 mg、0.28 mmol) 及び硫酸第二銅五水和物 (3.5 mg、0.014 mmol) の懸濁液に、一晩攪拌した。酢酸 (33 mg、0.55 mmol) を懸濁液に加えた。メチル 2-[[4-[6-[(4-エチニル-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン]-2-イル]メチル]ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート (60 mg、0.1 mmol)、硫酸銅 (0.1 mL の水中 2 mg) 及び銅粉末 (20 mg) を混合物に加え、次いで、これを一晩攪拌した。翌日、反応混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物に、1 mL の ACN 及び 0.3 mL の 2 N 水酸化リチウムを加えた。混合物を 80 °C にて 30 分間加熱した。0.3 mL の酢酸を混合物に加えた。混合物を濾過し、RP-HPLC (溶離液: 水/MeCN 0.1 % TFA) で精製して、実施例 213 を得た。ES/MS: 697.2 (M+H+): 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (t, J=1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 2H), 7.74-7.54 (m, 5H), 7.39 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.40 (ddt, J=8.2, 5.6, 2.9 Hz, 1H), 5.27 (qd, J=7.5, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.55 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.8 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.97 (td, J=8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.76-2.49 (m, 2H), 2.43 (dddd, J=13.6, 8.1, 5.6, 2.9 Hz, 1H)。

20

30

40

【1 7 5 1】

実施例 214: (S)-2-(4-(6-((4-(1-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((4-(1-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順 14 に記載の方法で調製した。1H NMR (400

50

MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.37 (dd, $J=11.2, 6.1$ Hz, 1H), 6.99-6.82 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.27 (qd, $J=7.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.86-4.73 (m, 3H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.54 (dt, $J=9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.98 (tt, $J=7.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.97-2.78 (m, 1H), 2.72-2.47 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 2H)。。1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.89-7.76 (m, 2H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=10.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.20-4.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.27 (s, 10H)。

【1752】

実施例215: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-(オキセタン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順14に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=8.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.57 (dd, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.89 (tt, $J=7.5, 5.9$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.33-5.21 (m, 1H), 5.22-5.12 (m, 2H), 5.12-5.03 (m, 2H), 4.97 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 3H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.53 (dt, $J=9.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.87 (dq, $J=11.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.67-2.45 (m, 1H)。

【1753】

実施例216: (S)-2-(4-(6-(4-(1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-(1-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順14に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.59 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=10.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.88-7.75 (m, 2H), 7.74-7.50 (m, 5H), 7.38 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.27 (qd, $J=7.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J=15.5, 7.5$ Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 4.87-4.75 (m, 2 H), 4.75-4.64 (m, 1 H), 4.55 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.88 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 2.76 (s, 1 H), 2.58 (ddt, J=11.7, 10.0, 7.2 Hz, 1 H)。

【1754】

実施例217: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順14に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (t, J=1.0 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.21 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1 H), 7.86-7.73 (m, 2 H), 7.72-7.52 (m, 5 H), 7.37 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.40 (ddt, J=8.1, 5.5, 2.9 Hz, 1 H), 5.33-5.19 (m, 1 H), 4.99 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1 H), 4.85-4.75 (m, 3 H), 4.75-4.62 (m, 1 H), 4.54 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1 H), 4.20 (q, J=7.6 Hz, 1 H), 4.17-4.04 (m, 2 H), 3.97 (td, J=8.6, 5.5 Hz, 1 H), 2.87 (dq, J=11.5, 7.9 Hz, 1 H), 2.70-2.52 (m, 2 H), 2.43 (dtd, J=14.6, 9.5, 8.9, 4.7 Hz, 1 H)。

【1755】

実施例218: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順14に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.21 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=10.8, 6.3 Hz, 1 H), 7.89-7.73 (m, 2 H), 7.72-7.61 (m, 3 H), 7.61-7.55 (m, 1 H), 7.37 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 5.32-5.18 (m, 1 H), 4.99 (dd, J=15.5, 7.5 Hz, 1 H), 4.86-4.77 (m, 3 H), 4.77-4.64 (m, 1 H), 4.54 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1 H), 4.12 (dt, J=11.5, 3.3 Hz, 2 H), 3.65 (ddd, J=11.9, 8.4, 6.3 Hz, 2 H), 2.97-2.78 (m, 1 H), 2.74-2.49 (m, 1 H), 2.25-2.11 (m, 4 H)。

【1756】

実施例219: 2-(4-(6-(4-(1-((1s, 3s)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イ

2-(4-(6-((4-(1-((1s, 3s)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順14に記載の方法で調製した。1H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8.53(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.18(d, J=8.7Hz, 1H), 7.93(dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 7.78(dd, J=19.3, 8.3Hz, 2H), 7.68-7.60(m, 2H), 7.58(t, J=7.4Hz, 1H), 7.34(dd, J=11.3, 5.9Hz, 1H), 6.92(d, J=8.3Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 5.25(d, J=7.4Hz, 1H), 4.99-4.89(m, 3H), 4.84-4.64(m, 4H), 4.52(dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 4.02(d, J=8.7Hz, 1H), 3.07-2.94(m, 2H), 2.86(dt, J=17.0, 7.8Hz, 1H), 2.71-2.44(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

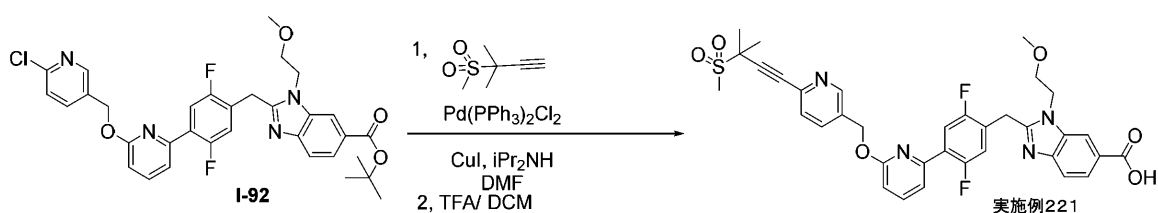
実施例 220: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((2 - フルオロ - 4 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、手順 14 に記載の方法で調製した。

¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.49 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 8.14 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 1 H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.72 - 7.62 (m, 3 H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 11.3, 6.0 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.68 (p, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 5.25 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.04 - 4.89 (m, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.83 - 4.60 (m, 4 H), 4.51 (dt, J = 9.3, 5.9 Hz, 1 H), 3.59 - 3.40 (m, 1 H), 3.37 (s, 1 H), 3.21 - 3.09 (m, 3 H), 2.84 (dd, J = 16.3, 9.1 Hz, 1 H), 2.63 - 2.46 (m, 1 H), 2.05 (s, 1 H)。

実施例 221: 2-[[2, 5-ジフルオロ-4-[6-[[6-(3-メチル-3-メチルスルホニル-ブタ-1-イニル)-3-ピリジル] メトキシ]-2-ピリジル] フェニル] メチル]-3-(2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

手順 15



50

2-[[2, 5-ジフルオロ-4-[6-[[6-(3-メチル-3-メチルスルホニル-ブター-1-イニル)-3-ピリジル] メトキシ]-2-ピリジル] フェニル] メチル]-3-(2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 221) : tert-ブチル 2-[[4-[6-[(6-クロロ-3-ピリジル) メトキシ]-2-ピリジル]-2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル]-3-(2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-92) (50 mg、0.08 mmol)、3-メチル-3-メチルスルホニル-ブター-1-イン (35 mg、0.24 mmol)、ヨウ化銅 (3 mg、0.16 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (11.3 mg、0.016 mmol) 及びジイソプロピルアミン (0.11 mL、0.8 mmol) を DMF (0.5 mL) に懸濁した。反応混合物を窒素で脱気した。その後、混合物を 80℃ に 2 時間加熱した。完了時に、混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した。有機層を水及びブラインで洗浄した。有機層を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次に、1 mL の DCM 及び 0.4 mL の TFA を粗生成物に加えた。混合物を 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、残った粗生成物を 1 mL の DMF に溶解した。得られた混合物を濾過し、RP-HPLC (溶離液：水/MeCN 0.1% TFA) で精製し、実施例 221 を得た。ES/MS: 675.5 (M+H⁺): 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.14 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, J=14.3, 7.7 Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.68 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)。

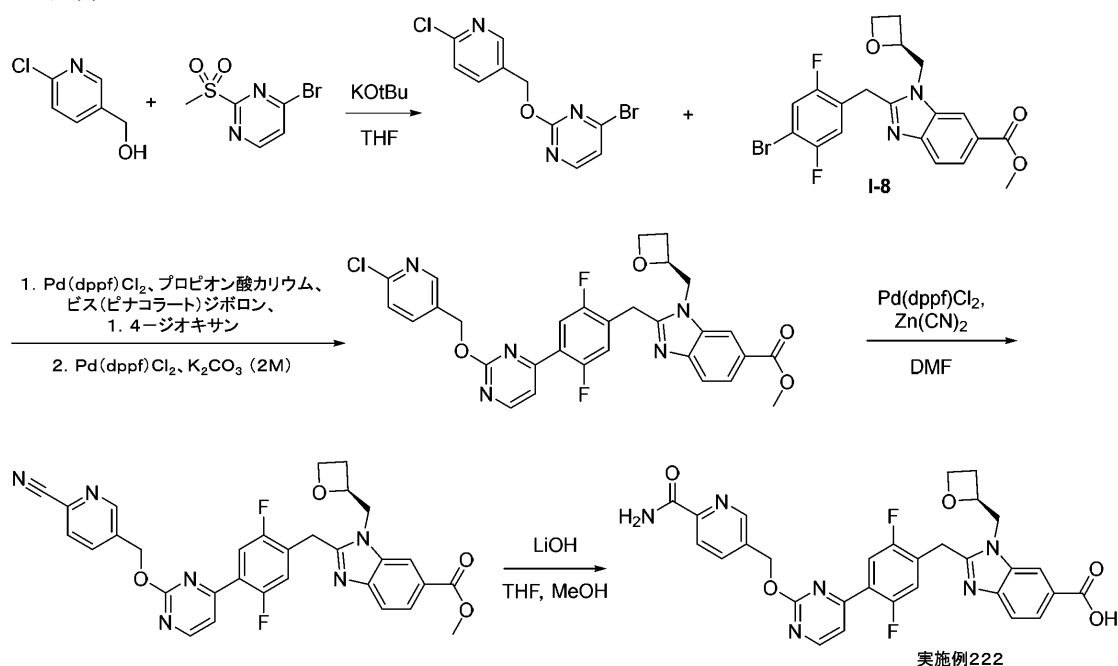
【1761】

実施例 222: (S)-2-(4-(2-((6-カルバモイルピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-2, 5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【1762】

【化408】

手順 16



【1763】

4-ブromo-2-((6-クロロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジン: カリウ

ム t e r t -ブトキシド (THF 中 1 M、2.11 mL、2.11 mmol) を、THF (5 mL) 中の (6-クロロピリジン-3-イル) メタノール (333 mg、2.32 mmol) の溶液に 0℃ にて滴下し、溶液を 15 分間攪拌した。次に、得られた溶液を THF (5 mL) 中の 4-ブロモ-2-(メチルスルホニル) ピリミジン (500 mg、2.11 mmol) 溶液に -78℃ にて滴下した。得られた溶液を 1 時間攪拌した。その後、混合物を 0℃ に温め、水を滴下した。混合物を室温まで温め、EtOAc 及び飽和 NH₄Cl で希釈した。相を分離し、有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製して標題生成物を得た。

【1764】

メチル (S)-2-(4-(2-((6-クロロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート：標題化合物を、メチル (S)-2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレートをメチル 2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル) アセテートの代わりに用いて、及び 4-ブロモ-2-((6-クロロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジンを 4-[(6-ブロモ-2-ピリジル) オキシメチル]-3-フルオロ-ベンゾニトリルの代わりに用いて、中間体 I-7 について記載した方法で調製した。

【1765】

メチル (S)-2-(4-(2-((6-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート：メチル (S)-2-(4-(2-((6-クロロピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (50 mg、0.0845 mmol)、Zn(CN)₂ (11.9 mg、0.101 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂ (69.1 mg、0.0845 mmol) を DMF (1 mL) に取り込み、アルゴンをバブリングさせながら 60 秒間脱気し、100℃ にて一晩加熱した。翌日、反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、セライトで濾過し、濃縮し、EtOAc と水に分配した。水層を EtOAc で更に 1 回抽出し、合わせた有機層を水で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製して標題生成物を得た。

【1766】

(S)-2-(4-(2-((6-カルバモイルピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (実施例 222)：LiOH (H₂O 中 2 M、0.23 mL、0.461 mmol) を、メチル (S)-2-(4-(2-((6-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (26.8 mg、0.0461 mmol) の THF (0.5 mL) 及び MeOH (0.5 mL) 溶液に加えた。混合物を 40℃ にて 30 分間攪拌した。この後、混合物を濃縮し、DMF (1.5 mL) に取り込み、AcOH (0.1 mL) で酸性化し、水 (0.5 mL) で希釈し、RP-HPLC (溶離液：水/MeCN 0.1% TFA) で精製し、実施例 222 を得た。ES/MS：587.2 (M+H⁺)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86-8.75 (m, 2H), 8.27 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.17-8.03 (m, 3H), 7.93 (dd, J=10.2, 6.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.49 (dd, J=11.5, 5.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.18-5.01 (m, 1H), 4.77 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.70-4.43 (m, 4H), 4.35 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.44-2.32 (m,

10

20

30

40

50

1 H)。

【1767】

実施例223：(S)-2-(4-(2-((6-カルバモイル-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(S)-2-(4-(2-((6-カルバモイル-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順16に記載の方法で調製した。1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.76(d, J=5.1Hz, 1H), 8.45-7.98(m, 4H), 7.85(dd, J=10.2, 6.2Hz, 1H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.46(dd, J=11.5, 5.8Hz, 1H), 7.29(d, J=8.6Hz, 1H), 5.95(s, 2H), 5.13-4.99(m, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.66-4.58(m, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.34(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.76-2.68(m, 1H), 2.41-2.35(m, 1H)。

10

【1768】

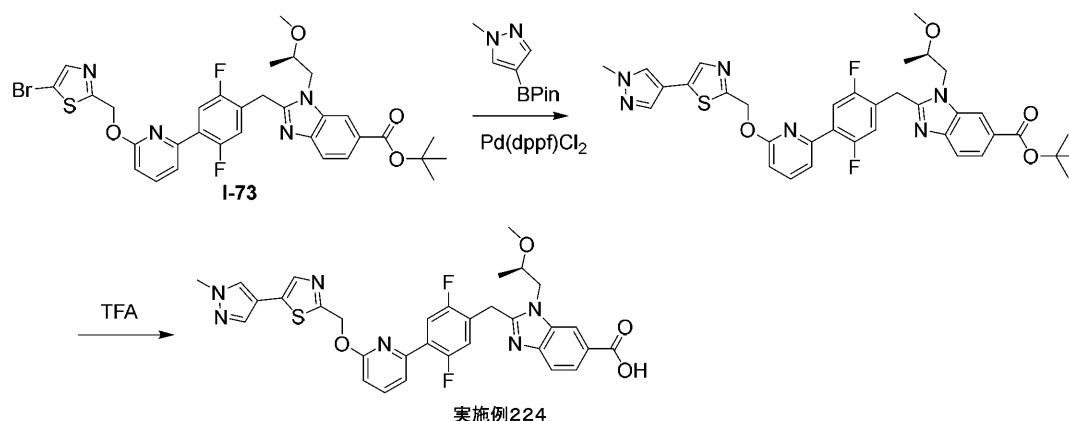
実施例224：2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(2R)-2-メトキシプロピル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

20

【1769】

【化409】

手順17



30

【1770】

Tert-ブチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(2R)-2-メトキシプロピル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: tert-ブチル 2-[[4-[6-[[5-ブロモチアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[(2R)-2-メトキシプロピル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(I-73)(60 mg、0.088 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)溶液に、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール(36 mg、0.18 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(6.5 mg、0.009 mmol)及び炭酸ナトリウム水溶液(2.0 M、88 μ L、0.18 mmol)を加えた。反応混合物をアルゴンで1分間バブリングした後、反応容器を密閉し、100℃に1時間加熱した。この時間の完了時に、反応混合物をEtOAc(25 mL)で希釈し、水(5 mL)及びブライン(5 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc/ヘキサン)で

40

50

精製して所望の生成物を得た。ES/MS: 686.8 (M+H⁺)。

【1771】

2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(2R)-2-メトキシプロピル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例224): tert-ブチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[5-(1-メチルピラゾール-4-イル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(2R)-2-メトキシプロピル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(43mg、0.063mmol)のDCM(2mL)溶液に、0.25mLのTFAを加え、得られた溶液を40℃にて1時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、水(3×5mL)で洗浄し、濃縮し、RP-HPLC(溶離液:水/MeCN 0.1%TFA)で精製した。その後、合わせた画分を凍結し、凍結乾燥器に入れて、実施例224を得た。ES/MS: 631.1 (M+H⁺)。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33(d, J=1.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.00-7.84(m, 4H), 7.74(d, J=0.8Hz, 1H), 7.66(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.43(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.02(d, J=8.3Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 4.58(dd, J=15.3, 3.2Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 4.42(dd, J=15.1, 8.9Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.71(ddd, J=9.2, 6.2, 3.1Hz, 1H), 3.08(s, 3H), 1.24(d, J=6.1Hz, 3H)。

【1772】

実施例225: 2-(4-(6-(4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順17に記載の方法で調製した。1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.25(d, J=1.4Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.93-7.83(m, 2H), 7.78(t, J=7.9Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(t, J=7.8Hz, 2H), 7.43-7.32(m, 2H), 7.14(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 6.87(d, J=8.2Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 4.57(t, J=5.1Hz, 2H), 4.50(s, 2H), 3.75(t, J=5.0Hz, 2H), 3.73-3.63(m, 1H), 1.20-1.01(m, 4H), 1.01-0.83(m, 1H)。

【1773】

実施例226: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順17に記載の方法で調製した。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.36(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.97(s, 1H), 7.93-7.80(m, 3H), 7.70-7.57(m, 2H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.49-7.36(m, 2H), 6.94(d, 1H),

5.49 (s, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.45-4.29 (m, 1H), 3.97 (d, 5H), 3.69 (t, 2H), 3.48 (td, 2H), 2.12-1.88 (m, 6H)。

【1774】

実施例227: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順17に記載の方法で調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.64-7.49 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.59 (dt, 4H), 4.46 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.57 (s, 0H), 3.22 (s, 3H)。

【1775】

実施例228: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((2-フルオロ-4-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順17に記載の方法で調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.93-7.77 (m, 3H), 7.70-7.49 (m, 5H), 7.40 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.69 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.48 (d, 5H), 2.02 (d, 1H), 2.02 (s, 4H)。

【1776】

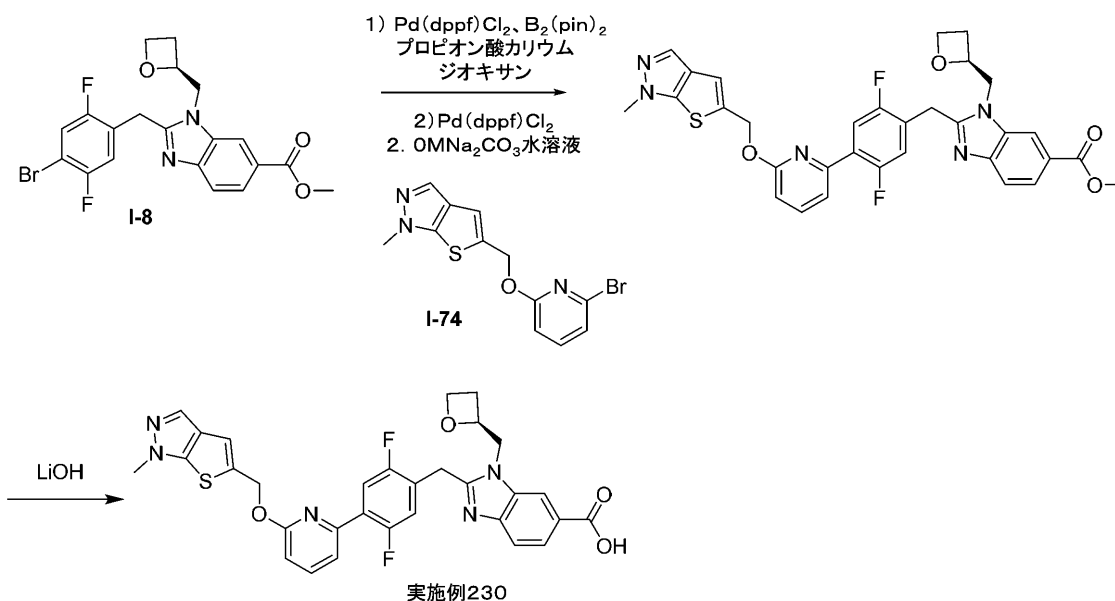
実施例229: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-((6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順17に記載の方法で調製した。¹H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.34 (d, 1H), 8.07-7.95 (m, 2H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.85-7.71 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.57 (d, 4H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.74 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.42 (s, 19H), 2.36-2.25 (m, 4H)。実施例230: 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[(1-メチルチエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1777】

【化 4 1 0】

手順 1 8



【1 7 7 8】

メチル 2-[[2, 5-ジフルオロ-4-[6-[(1-メチルチエノ[2, 3-c]ピラゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：8 mL 反応バイアル中、メチル 2-[(4-ブromo-2, 5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-8) (110 mg、0.24 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (93 mg、0.37 mmol)、[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)；PdCl₂(dppf) (18 mg、0.024 mmol)、及びプロピオン酸カリウム (82 mg、0.73 mmol) のジオキサン (2 mL) 中の懸濁液を Ar で 5 分間脱気した。完了時に、混合物を 110℃ にて 1 時間熱的に加熱した。LCMS は臭化物の完全な変換を示す。この後、混合物を室温まで冷却した。炭酸ナトリウム (2.00 M、0.24 mL、0.49 mmol) を溶液に加え、溶液を室温で 5 分間撹拌した。次に、[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)；PdCl₂(dppf) (9.0 mg、0.012 mmol) 及び 5-[(6-ブromo-2-ピリジル)オキシメチル]-1-メチルチエノ[2, 3-c]ピラゾール (I-74) (87 mg、0.27 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を Ar で 5 分間脱気し、次いで 90℃ にて 2 時間加熱した。完了時に、反応混合物を EtOAc で希釈し、ブライン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製し、所望の生成物を得た。ES/MS：616.8 (M+H⁺)。

【1 7 7 9】

2-[[2, 5-ジフルオロ-4-[6-[(1-メチルチエノ[2, 3-c]ピラゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 230)：CH₃CN (3 mL) 中のメチル 2-[[2, 5-ジフルオロ-4-[6-[(1-メチルチエノ[2, 3-c]ピラゾール-5-イル)メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (86 mg、0.14 mmol) 及び水酸化リチウム水溶液 (0.5 mL、10 mg、0.42 mmol) の懸濁液を 100℃ にて 10 分間加熱した。5%

クエン酸水溶液 (3 mL) を加え、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: MeOH/DCM) で精製して、実施例 230 を得た。ES/MS: 602.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.88 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.59-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H)。

【1780】

実施例 275: 2-(2, 5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2, 5-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1090 及び I-1194 を用いて、手順 18 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 632.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.84 (td, J=7.8, 3.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=11.1, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.61-5.40 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 0.99 (t, J=3.5 Hz, 2H), 0.88 (hept, J=4.2, 3.6 Hz, 2H)。

【1781】

実施例 280: 4-フルオロ-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

4-フルオロ-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1090 及び I-1201 を用いて、手順 18 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 632.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.11 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.83 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.54 (d, J=19.4 Hz, 4H), 4.24 (s, 1H), 4.15 (s, 4H), 0.90 (dd, J=8.1, 3.6 Hz, 2H), 0.85 (d, J=4.8 Hz, 2H)。

【1782】

実施例 367: (S)-4-クロロ-2-(2, 5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4, 4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1

H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-4-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メトキシ-1,3,4-チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1244及びI-1037を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 660.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 1H), 7.99 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 1H), 7.75-7.55 (m, 2H), 7.23 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J=1.1 Hz, 2H), 4.92 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.69-4.35 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 3.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

【1783】

実施例369: (S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-102及びI-1024を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 647.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.23 (q, J=1.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.17 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.60-4.36 (m, 3H), 3.00-2.67 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.25 (s, 3H)。

【1784】

実施例370: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-102及びI-8を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 634.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34-8.22 (m, 2H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=10.7, 6.4 Hz, 1H), 7.75-7.59 (m, 3H), 7.20 (dd, J=11.6, 5.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 3H), 4.49-4.34 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.50 (t, J=9.3 Hz, 1H)。

【1785】

実施例371: (S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-((5-(トリフルオロメチル

）チアゾール-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-5-メチルベンジル）-1-（4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-102及びI-1030を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 674.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53-8.45 (m, 2H), 7.91 (dd, J=10.3, 8.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.00 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

10

【1786】

実施例373: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-(メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1017及びI-8を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 606.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.31 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.99 (dt, J=8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=10.0, 5.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.29-5.11 (m, 1H), 4.73 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1H), 4.68-4.33 (m, 6H), 2.93 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.85-2.69 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H)。

20

【1787】

実施例375: (S)-2-(4-(6-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

30

(S)-2-(4-(6-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1010及びI-8を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 639.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19-8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.26-5.05 (m, 1H), 4.73 (dd, J=15.7, 6.9 Hz, 1H), 4.69-4.34 (m, 5H), 3.69 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.7 Hz, 3H), 2.57-2.42 (m, 1H)。

40

【1788】

実施例385: (S)-2-(4-(6-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イ

50

ミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1334及びI-8を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 640.1 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.7, 5.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.23-3.05 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.72 (dtd, J=11.3, 8.3, 6.4 Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 8.8, 7.0 Hz, 1H)。

【1789】

実施例386: 2-(2-クロロ-4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2-クロロ-4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1273及びI-1278を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 656.7 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.98 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.44 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.63 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.70 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.8 Hz, 3H)。

【1790】

実施例388: (S)-2-(3'-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2,4',5-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(3'-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2,4',5-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1274及びI-14を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 669.8 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (q, J=4.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (dd, J=15.6, 2.7 Hz, 1H), 4.61-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H)。

【1791】

実施例393：(R)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(R)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(2-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1273及びI-1272を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 654.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (q, J=4.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.12 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.54 (dd, J=15.2, 3.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (dd, J=15.2, 8.8 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J=9.2, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.81 (d, J=4.7 Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.1 Hz, 3H)。

【1792】

実施例394：(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1273及びI-1275を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 648.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (q, J=4.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.06 (qd, J=7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=15.6, 2.7 Hz, 1H), 4.55-4.31 (m, 4H), 2.82 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.38 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

【1793】

実施例418：(S)-2-(4-(2-(5-クロロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(2-(5-クロロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1137及びI-22を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 611.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.07 (d,

$J = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 5.02 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H), $4.57 - 4.52$ (m, 2 H), $4.49 - 4.39$ (m, 2 H), 3.78 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.73 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 0.61 (s, 3 H)。

【1794】

実施例420: (S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-22を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 652.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1 H), 7.88 (dd, $J = 10.4$, 8.2 Hz , 1 H), 7.80 (dd, $J = 8.4$, 1.5 Hz , 1 H), 7.63 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H), 5.71 (s, 2 H), 4.99 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), $4.64 - 4.46$ (m, 4 H), $4.46 - 4.34$ (m, 2 H), 3.80 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 3.72 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.37 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 0.64 (s, 3 H)。

【1795】

実施例421: (S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-1031を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 670.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (s, 1 H), 7.88 (dd, $J = 10.4$, 8.1 Hz , 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H), $7.41 - 7.32$ (m, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 5.01 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H), $4.62 - 4.45$ (m, 4 H), $4.45 - 4.35$ (m, 2 H), 3.79 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.72 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.37 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 0.64 (s, 3 H)。

【1796】

実施例422: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-1075を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 654.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 1 H), 7.88 (dd, $J = 10.4$, 8.1 Hz , 1 H), 7.52 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1 H),

7.41–7.28 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 5.02 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.60–4.28 (m, 6H), 3.83–3.69 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

【1797】

実施例423：(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-105を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 658.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.92 (ddd, J=15.5, 10.3, 7.4 Hz, 2H), 7.65–7.59 (m, 1H), 7.52 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.03 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.59–4.33 (m, 6H), 3.75 (q, J=8.7 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1798】

実施例424：(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1139及びI-82を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 640.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.99–7.87 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=9.4, 4.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, J=11.4, 6.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.02 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.57–4.37 (m, 6H), 3.78 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1799】

実施例425：(S)-2-(4-(6-(5-(1,1-ジフルオロエチル)チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(1,1-ジフルオロエチル)チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1173及びI-82を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 640.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.17 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.66–7.55 (m, 2H), 7.46 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Hz,

1 H), 5.82 (s, 2 H), 5.01 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 4.60–4.47 (m, 2 H), 4.47–4.34 (m, 2 H), 3.78 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 2.12 (t, J=18.7 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.60 (s, 3 H)。

【1800】

実施例426: (S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1078及びI-1031を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 689.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1 H), 8.17 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=10.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=10.6 Hz, 2 H), 7.41–7.27 (m, 2 H), 5.82 (s, 2 H), 5.01 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J=19.7, 13.9 Hz, 2 H), 4.46–4.30 (m, 2 H), 3.79 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 3.72 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.13 (t, J=18.7 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.65 (s, 3 H)。

【1801】

実施例427: (S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1078及びI-1030を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 671.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1 H), 8.17 (t, J=1.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.35 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 5.05–4.92 (m, 1 H), 4.64–4.47 (m, 2 H), 4.46–4.32 (m, 2 H), 3.80 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 3.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.13 (t, J=18.7 Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 0.65 (s, 3 H)。

【1802】

実施例428: (S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-(1,1-ジフルオロエチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1173及びI-1030を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 654.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1 H), 8.21–8.12 (m, 1 H), 7.9

5-7.88 (m, 1H), 7.80 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.00 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 2H), 3.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.72 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (t, J=18.6 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

【1803】

実施例429: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1244及びI-1230を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 625.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.07-7.93 (m, 2H), 7.88 (dd, J=10.2, 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 5.01 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=14.1, 8.0 Hz, 2H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

【1804】

実施例430: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(4-(6-(5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1145及びI-82を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 621.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.02 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.64-4.38 (m, 6H), 3.85-3.66 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1805】

実施例431: (S)-2-(4-(6-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1146及びI-82を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 617.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DM

S O-d 6) δ 8.50 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.03 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 3.83-3.66 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.61 (s, 3H)。

【1806】

実施例432: (S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1147及びI-82を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 627.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 8.50 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.73-7.34 (m, 4H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.02 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1807】

実施例433: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1148及びI-82を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 645.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 8.49 (s, 1H), 7.97 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=10.4, 6.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.5, 3.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J=11.4, 6.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.01 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1808】

実施例434: (S)-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-1132を用いて、手順18に記載の方法で

調製した。ES/MS m/z : 624.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.64–7.56 (m, 2H), 7.51 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.01 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.51–4.39 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.80 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

【1809】

実施例435: (S)-2-(4-(6-(2-(エトキシカルボニル)イソインドリン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (S)-2-(4-(6-(2-(エトキシカルボニル)イソインドリン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1131及びI-8を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 655.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.99–7.75 (m, 3H), 7.64–7.56 (m, 1H), 7.53–7.30 (m, 5H), 6.96 (dd, $J=19.7, 8.3$ Hz, 1H), 5.78–5.33 (m, 2H), 5.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=11.3$ Hz, 5H), 4.59–4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H), 4.17–4.04 (m, 2H), 2.78–2.69 (m, 1H), 2.41 (q, $J=9.8, 8.7$ Hz, 1H), 1.23 (td, $J=7.1, 2.9$ Hz, 3H)。

【1810】

実施例436: (S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1130及びI-1075を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 677.1 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=10.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=11.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=9.2, 6.6$ Hz, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.01 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.54–4.37 (m, 3H), 4.34 (d, $J=16.9$ Hz, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.59 (s, 3H)。

【1811】

実施例437: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-

10

20

30

40

50

2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-107及びI-1336を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 663.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=11.2, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.03 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.74 (q, J=8.7 Hz, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

10

【1812】

実施例439: (S)-2-(2,6-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,6-ジフルオロ-4-(6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1234及びI-1090を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 626.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23-8.08 (m, 2H), 7.94 (dd, J=16.6, 8.5 Hz, 4H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.08-6.88 (m, 1H), 5.77 (d, J=7.9 Hz, 3H), 5.06 (s, 1H), 4.59-4.37 (m, 3H), 4.10 (d, J=1.4 Hz, 5H), 3.98-3.62 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

20

【1813】

実施例440: (S)-2-(4-(6-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

30

(S)-2-(4-(6-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1230及びI-3を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 613.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 7.99-7.81 (m, 4H), 7.81-7.62 (m, 3H), 7.58-7.38 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.00 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.61-4.37 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 0.58 (s, 3H)。

40

【1814】

実施例441: (S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1030及びI-1244を用いて、手順18に

50

記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 638.4 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7.93–7.81 (m, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39–7.24 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.62–4.23 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.83 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.64 (s, 3H)。

【1815】

実施例442: (S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1030及びI-1090を用いて、手順18に記載の方法で調製した。ES/MS m/z : 620.4 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.95–7.80 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=7.4, 3.1$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=8.3, 2.9$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.03 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.72–4.37 (m, 4H), 4.24 (d, $J=19.6$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85–3.69 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (d, $J=2.3$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J=2.0$ Hz, 3H)。

【1816】

実施例443: (S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2-クロロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチルベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1031及びI-1244から出発して、手順18に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.74–7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=8.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.12 (dd, $J=7.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.73–4.39 (m, 7H), 4.16 (s, 3H), 2.87–2.64 (m, 1H), 2.48 (ddt, $J=11.5, 9.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)。ES/MS m/z : 628.2 ($M+H^+$)。

【1817】

実施例444: (S)-2-((3'-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-((3'-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2,5-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1343及びI-8から出発して、手順18に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.59 (dd, $J=1.5, 0.7$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1

H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 0.6 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, J=10.3, 6.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, J=7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.16 (ddd, J=8.3, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.27 (qd, J=7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 2H), 4.87-4.65 (m, 3H), 4.55 (dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (dtd, J=11.5, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.59 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.1 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 633.2 (M+H⁺)。

【1818】

実施例445: (S)-4-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-4-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1150及びI-107から出発して、手順18に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54-8.42 (m, 1H), 8.27 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.05 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 4.41-4.28 (m, 1H), 2.72 (dd, J=18.2, 9.2 Hz, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H)。ES/MS m/z: 651.0 (M+H⁺)。

【1819】

実施例446: (S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1345及びI-1344から出発して、手順18に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (dd, J=23.7, 1.4 Hz, 2H), 7.95 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=9.6, 8.2 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.29 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.82-4.40 (m, 6H), 2.94-2.74 (m, 1H), 2.55 (q, J=9.7, 8.5 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 653.12 (M+H⁺)。

【1820】

実施例447: (S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(5-フルオロ-6-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2

10

20

30

40

50

－イル) メトキシ) ピリジン－2－イル) ベンジル) －1H－ベンゾ [d] イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体 I－1345 及び I－1235 から出発して、手順 18 に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78–7.69 (m, 1H), 7.69–7.54 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 5.26 (tt, J=7.0, 3.5 Hz, 1H), 4.80–4.61 (m, 6H), 4.55 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.51–4.36 (m, 1H), 2.90–2.77 (m, 1H), 2.59–2.44 (m, 1H)。ES/MS m/z: 671.1 (M+H⁺)。

【1821】

実施例 448: (S)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－2－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(6－((5－(トリフルオロメチル)チアゾール－2－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)ベンジル)－1H－ベンゾ [d] イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－2－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(6－((5－(トリフルオロメチル)チアゾール－2－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)ベンジル)－1H－ベンゾ [d] イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体 I－107 及び I－1344 から出発して、手順 18 に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27–8.13 (m, 2H), 7.99–7.84 (m, 2H), 7.73–7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.28 (tt, J=6.7, 4.2 Hz, 1H), 4.81–4.38 (m, 6H), 2.83 (ddt, J=16.0, 14.1, 8.1 Hz, 1H), 2.61–2.45 (m, 1H)。ES/MS m/z: 635.1 (M+H⁺)。

【1822】

実施例 449: (S)－4－フルオロ－1－(オキセタン－2－イルメチル)－2－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(6－((5－(トリフルオロメチル)チアゾール－2－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)ベンジル)－1H－ベンゾ [d] イミダゾール－6－カルボン酸

(S)－4－フルオロ－1－(オキセタン－2－イルメチル)－2－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(6－((5－(トリフルオロメチル)チアゾール－2－イル)メトキシ)ピリジン－2－イル)ベンジル)－1H－ベンゾ [d] イミダゾール－6－カルボン酸を、中間体 I－107 及び I－1235 から出発して、手順 18 に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.92 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.69–7.58 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.28 (q, J=7.1, 6.3 Hz, 1H), 4.81–4.50 (m, 5H), 2.82 (q, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 2.53 (dt, J=17.7, 7.8 Hz, 1H)。ES/MS m/z: 653.0 (M+H⁺)。

【1823】

実施例 231: 2－[[2, 5－ジフルオロ－4－[6－[[2－フルオロ－4－[2－(オキセタン－3－イル)エチニル]フェニル]メトキシ]－2－ピリジル]フェニル]メチル]－3－(2－メトキシエチル)ベンズイミダゾール－5－カルボン酸

【1824】

10

20

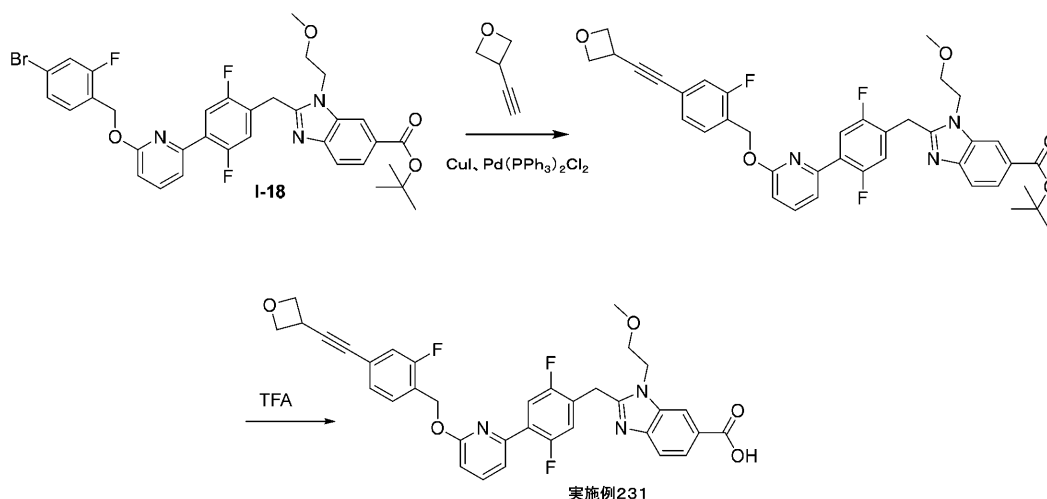
30

40

50

【化 4 1 1】

手順 1 9



【1825】

Tert-ブチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[2-(オキセタン-3-イル)エチニル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート : tert-ブチル 2-[[4-[6-[(4-ブromo-2-フルオロ-フェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート I-18 (40 mg、0.059 mmol)、3-エチニルオキセタン (16 mg、0.19 mmol)、ヨウ化第一銅 (5.3 mg、0.028 mmol)、及び塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (10 mg、0.015 mmol) の DMF (1.6 mL) 中懸濁液に、ジイソプロピルアミン (0.20 mL、1.2 mmol) を加えた。得られた溶液をアルゴンバブリングで 1 分間脱気し、密封して 100 °C に 3 時間加熱した。完了時に、混合物を水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。ES/MS: 684.2 [M+1]。

【1826】

2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[2-(オキセタン-3-イル)エチニル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 231): tert-ブチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[2-(オキセタン-3-イル)エチニル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (44 mg、0.064 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、0.25 mL の TFA を添加し、得られた溶液を 40 °C にて 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を直接濃縮し、RP-HPLC (溶離液: 水/MeCN 0.1% TFA) によって精製した。次いで、合わせた画分を凍結し、凍結乾燥器に入れて、実施例 231 を得た。ES/MS: 628.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94-7.77 (m, 3H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.80 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 2H), 4.66 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.61 (dd, J=7.1, 5.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (

tt, $J=8.5, 7.1\text{ Hz}$, 1H), 3.70 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 2H), 3.22 (s, 3H)。

【1827】

実施例232: 2-(4-(6-(4-(アゼチジン-3-イルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(4-(アゼチジン-3-イルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順19に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.89 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.52 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (td, $J=17.7, 6.9\text{ Hz}$, 3H), 6.96 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.61 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.23 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 4.10-3.92 (m, 3H), 3.69 (q, $J=4.4, 3.8\text{ Hz}$, 2H), 3.22 (t, $J=1.9\text{ Hz}$, 3H)。

【1828】

実施例233: 2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順19に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.01-7.85 (m, 2H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.73-7.56 (m, 3H), 7.51 (ddd, $J=14.7, 7.7, 1.7\text{ Hz}$, 2H), 7.40 (dd, $J=11.5, 6.1\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.61 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 2H), 3.21 (s, 3H)。

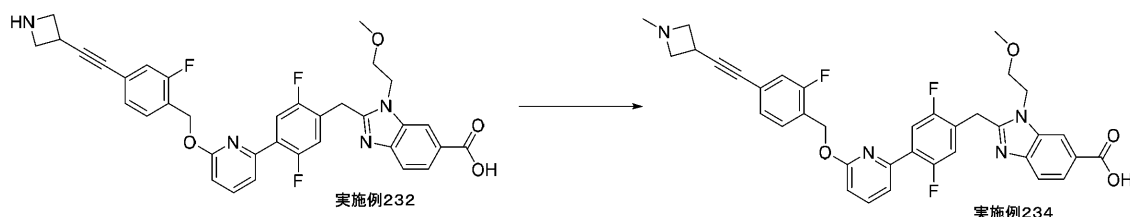
【1829】

実施例234: 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[2-(1-メチルアゼチジン-3-イル)エチニル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1830】

【化412】

手順20



【1831】

2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[2-(1-メチルアゼチジン-3-イル)エチニル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メ

チル] - 3 - (2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 234) : 2 - [[4 - [6 - [[4 - [2 - (アゼチジン-3-イル) エチニル] - 2-フルオロフェニル] メトキシ] - 2-ピリジル] - 2, 5-ジフルオロフェニル] メチル] - 3 - (2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 232) (20 mg、0.032 mmol) の MeOH (2 mL) 中の溶液に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5 mL) を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、この時点でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34 mg、0.16 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで直接濃縮し、RP-HPLC (溶離液: 水/MeCN 0.1% TFA) によって精製した。次いで、合わせた画分を凍結し、凍結乾燥器に入れて、実施例 234 を得た。ES/MS: 641.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-6.85 (m, 3H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.48 (q, J = 12.6 Hz, 3H), 6.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

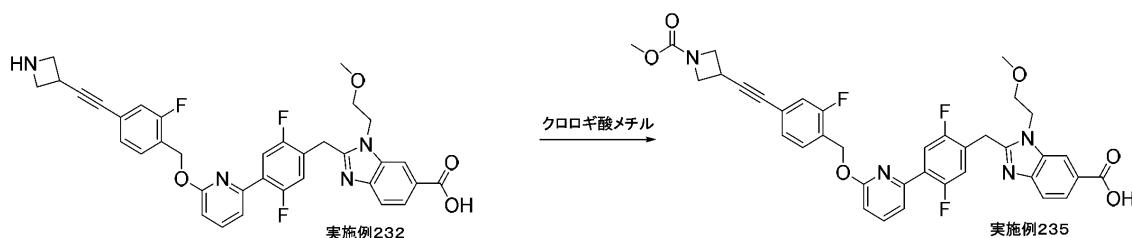
【1832】

実施例 235: 2 - [[2, 5-ジフルオロ-4 - [6 - [[2-フルオロ-4 - [2 - (1-メトキシカルボニルアゼチジン-3-イル) エチニル] フェニル] メトキシ] - 2-ピリジル] フェニル] メチル] - 3 - (2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1833】

【化413】

手順 2 1



【1834】

2 - [[2, 5-ジフルオロ-4 - [6 - [[2-フルオロ-4 - [2 - (1-メトキシカルボニルアゼチジン-3-イル) エチニル] フェニル] メトキシ] - 2-ピリジル] フェニル] メチル] - 3 - (2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 235) : 2 - [[4 - [6 - [[4 - [2 - (アゼチジン-3-イル) エチニル] - 2-フルオロフェニル] メトキシ] - 2-ピリジル] - 2, 5-ジフルオロフェニル] メチル] - 3 - (2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 232) (20 mg、0.032 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液に、クロロギ酸メチル (10 mg、0.096 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (30 µL、0.17 mmol) を加えた。次いで、混合物を室温で1時間攪拌し、その後、水酸化リチウム水溶液 (0.5 mL、10 mg、0.42 mmol) を添加し、得られた混合物を 50°C に 10 分間加熱した。完了時に、5%クエン酸水溶液 (3 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、RP-HPLC (溶離液: 水/MeCN 0.1% TFA) によって精製した。次いで、合わせた画分を凍結し、凍結乾燥器に入れて、実施例 235 を得た。ES/MS: 685.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 10.8,

6.3 Hz, 1H), 7.85–7.73 (m, 2H), 7.57 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=11.2, 6.1 Hz, 1H), 7.29–7.15 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.81 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.31 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.01 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.88–3.81 (m, 2H), 3.75–3.61 (m, 4H), 3.32 (s, 3H)。

【1835】

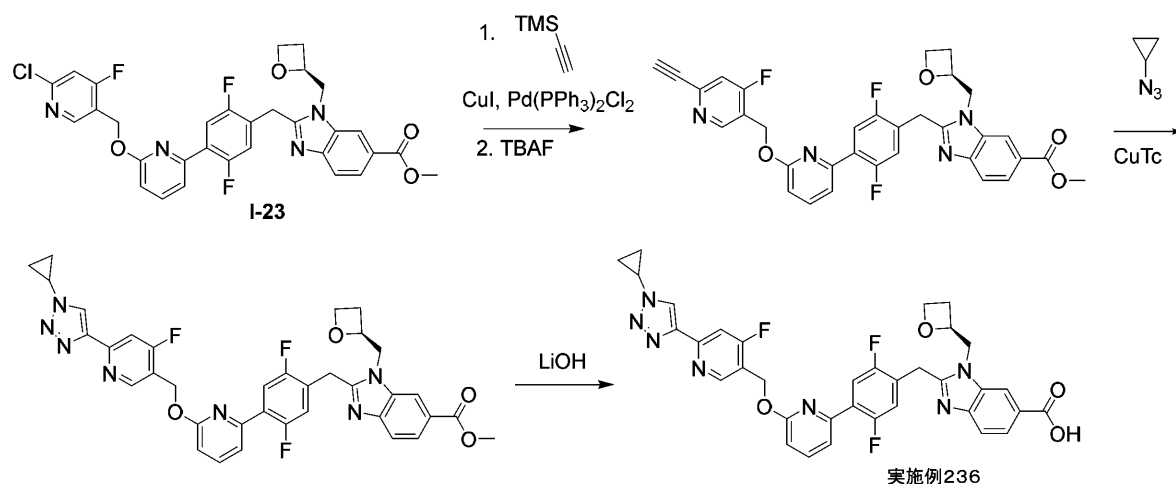
実施例236：2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[4-フルオロ-6-[1-(オキセタン-3-イル)トリアゾール-4-イル]-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

10

【1836】

【化414】

手順22



20

【1837】

メチル2-[[4-[6-[(6-エチニル-4-フルオロ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：メチル2-[[4-[6-[(6-クロロ-4-フルオロ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-23) (162 mg、0.27 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、ヨウ化第一銅 (2.5 mg、0.013 mmol)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (9.4 mg、0.013 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (45 μ L, 0.32 mmol) 及びトリエチルアミン (0.74 mL、5.3 mmol) を加えた。得られた溶液をアルゴンバブリングで1分間脱気し、密閉して100℃に3時間加熱した。完了時に、混合物を水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (2×5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗残渣をTHF (2 mL) に溶解し、TBAF (THF中1.0 M、0.35 mL、0.35 mmol) を加えた。室温で10分間攪拌した後、反応混合物をEtOAc (25 mL) で希釈し、水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc／ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。ES/MS：599.4 (M+H)。

30

40

【1838】

メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[4-フルオロ-6-[1-(オキ

50

セタン-3-イル) トリアゾール-4-イル] -3-ピリジル] メトキシ] -2-ピリジル] フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: メチル 2- [[4- [6- [(6-エチニル-4-フルオロ-3-ピリジル) メトキシ] -2-ピリジル] -2, 5-ジフルオロ-フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (20 mg、0.033 mmol)、3-アジドオキセタン (3.3 mg、0.033 mmol)、THF (2 mL) 及び銅 (I) チオフェン-2-カルボキシレート (0.6 mg、0.003 mmol) を 4 mL バイアル中で合わせ、室温で 30 分間攪拌した。完了時に、反応混合物を直接濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を得た。ES / MS: 698.6 (M+H⁺)。 10

【1839】

2- [[2, 5-ジフルオロ-4- [6- [[4-フルオロ-6- [1- (オキセタン-3-イル) トリアゾール-4-イル] -3-ピリジル] メトキシ] -2-ピリジル] フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 236): メチル 2- [[2, 5-ジフルオロ-4- [6- [[4-フルオロ-6- [1- (オキセタン-3-イル) トリアゾール-4-イル] -3-ピリジル] メトキシ] -2-ピリジル] フェニル] メチル] -3- [[(2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (14 mg、0.020 mmol) 及び水酸化リチウム水溶液 (0.1 mL、2 mg、0.084 mmol) の CH₃CN (2 mL) 中の懸濁液を、100 °C にて 10 分間加熱した。完了時に、5% クエン酸水溶液 (3 mL) を添加し、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、RP-HPLC (溶離液: MeCN / H₂O) によって精製した。得られた生成物画分を EtOAc で希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、実施例 236 を得た。ES / MS: 684.3 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.92 (tt, J = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.20-4.88 (m, 5H), 4.81 (dd, J = 15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 4.63-4.46 (m, 3H), 4.38 (dt, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.41 (dq, J = 11.2, 7.4 Hz, 1H)。 20

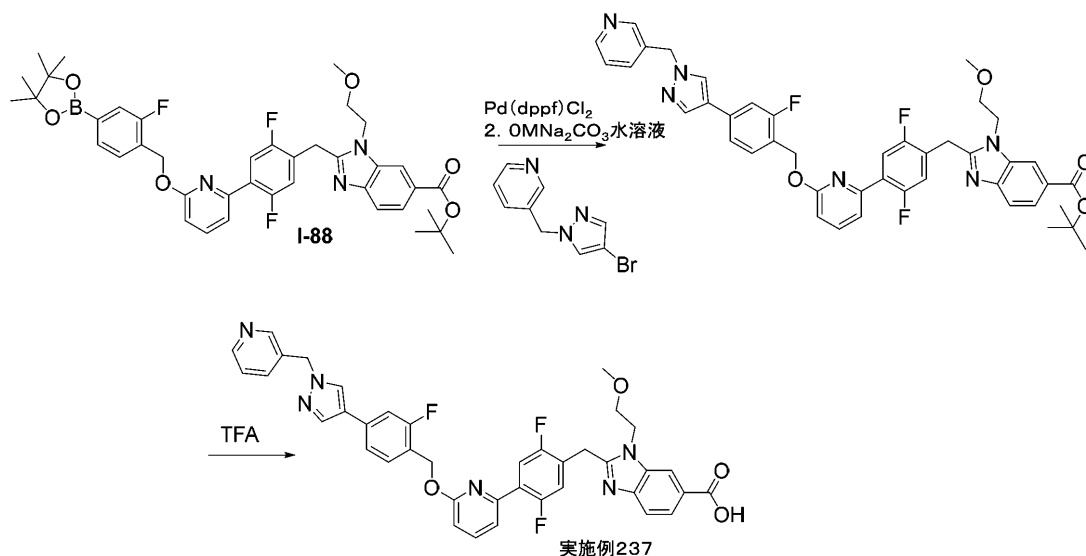
【1840】

実施例 237: 2- [[2, 5-ジフルオロ-4- [6- [[2-フルオロ-4- [1- (3-ピリジルメチル) ピラゾール-4-イル] フェニル] メトキシ] -2-ピリジル] フェニル] メチル] -3- (2-メトキシエチル) ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 40

【1841】

【化 4 1 5】

手順 2 3



10

【1 8 4 2】

Tert-ブチル 2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピラゾール-4-イル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: Tert-ブチル 2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-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]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (I-88) (23 mg、0.032 mmol)、3-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチル]ピリジン (7.5 mg、0.032 mmol)、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 (2.6 mg、0.0032 mmol)、炭酸ナトリウム (6.7 mg、0.063 mmol)、1,4-ジオキサン (1 mL)、及び水 (0.5 mL) を反応バイアル中で合わせ、アルゴンを 1 分間バブリングすることによって脱気し、次いでマイクロ波反応器中で 100℃ に 10 分間加熱した。完了時に、反応混合物を直接濃縮し、9:1 のアセトニトリル:水で希釈し、C18 SPE カラムに通した後、濃縮し、更に精製することなく次に進めた。

20

30

【1 8 4 3】

2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピラゾール-4-イル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 237): tert-ブチル 2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[2-フルオロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピラゾール-4-イル]フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (24 mg、0.031 mmol) の DCM (2 mL) 中の溶液に、0.25 mL の TFA を加え、得られた溶液を 40℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物を直接濃縮し、RP-HPLC (溶離液: 水/MeCN 0.1% TFA) によって精製した。次いで、合わせた画分を凍結し、凍結乾燥器に入れて、実施例 237 を得た。ES/MS: 705.2 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.68 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.08-7.98 (m, 3H), 7.90 (q, 2H), 7.78 (dt, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.57 (d, 4H), 3.74 (t

40

50

, 2 H), 3.25 (s, 3 H)。

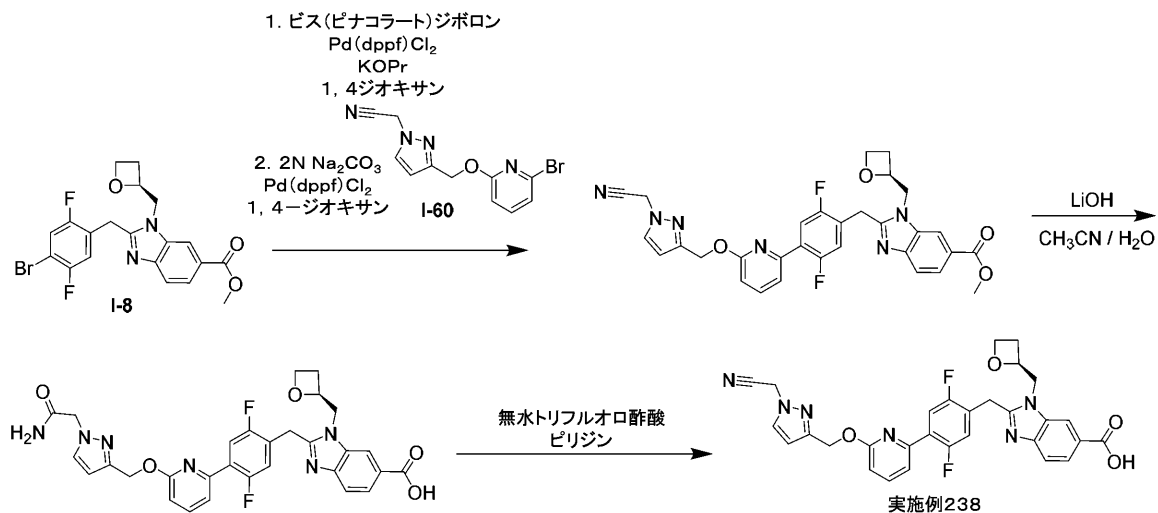
【1844】

実施例238：2-[[4-[6-[1-(シアノメチル)ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[2-(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1845】

【化416】

手順24



【1846】

メチル2-[[4-[6-[1-(シアノメチル)ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[2-(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート：8 mL 反応バイアル中、メチル2-[[4-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[[2-(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (40.0 mg、0.0886 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (27.5 mg、0.108 mmol)、[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)；PdCl₂(dppf) (9.86 mg、0.0133 mmol)、及びプロピオン酸カリウム (29.8 mg、0.266 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 中の懸濁液を Ar で 5 分間脱気した。混合物を 110℃ にて 1 時間熱的に加熱した。LCMS は臭化物の完全な変換を示す。完了時に、混合物を室温まで冷却した。次に、炭酸ナトリウム (2.00 M、0.1 mL、0.2 mmol) を反応混合物に加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。完了時に、ジオキサン (1.5 mL) 中の [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)；PdCl₂(dppf) (6.54 mg、0.00881 mmol)、及び 2-[[3-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]ピラゾール-1-イル]アセトニトリル (I-60) (27.5 mg、0.0938 mmol) の溶液を加えた。その後、反応混合物を Ar で 5 分間脱気し、次に、90℃ にて 2 時間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブライン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液：EtOAc/ヘキサン) で精製し、所望の生成物を得た。ES/MS：585.2 (M+H⁺)。

【1847】

2-[[4-[6-[1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[

(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸: 40 mLの反応バイアル中のCH₃CN (3 mL)中のメチル2-[[4-[6-[[1-(シアノメチル)ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (35.3 mg, 0.0604 mmol) 及び水酸化リチウム・一水和物 (0.3 M, 0.604 mL, 0.181 mmol) の懸濁液を、完了するまで90℃にて加熱した (1.5時間)。次に、混合物をEtOAc及びブラインで希釈した。次に、0.360 mLの1 Mクエン酸を混合物に加えた。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。精製することなく以下の次の工程に進めた。ES/MS: 589 (M+H⁺)。

10

【1848】

2-[[4-[6-[[1-(シアノメチル)ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例238): 2-[[4-[6-[[1-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピラゾール-3-イル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (35.1 mg, 0.0596 mmol) のTHF (4 mL)中の溶液に、0℃にてピリジン (0.0243 mL, 0.301 mmol)を加えた。次に、無水トリフルオロ酢酸の溶液 (THF中1.00 mmol/L, 121 mL, 0.121 mmol)をゆっくり加えた。得られた溶液を徐々に室温まで温めた。1時間後、追加分の無水トリフルオロ酢酸溶液 (THF中1.00 mmol/L, 121 mL, 0.121 mmol)を加えた。30分後、混合物を2 M炭酸ナトリウム溶液 (0.120 mL)で慎重にクエンチした。混合物をEtOAc及びブラインで分配した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。RP-HPLC (溶離液: MeCN/H₂O)によって精製した。得られた生成物画分をEtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、実施例238を得た。ES/MS: 571.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J=1.5 Hz, 2H), 8.06-7.90 (m, 4H), 7.76 (ddd, J=15.7, 7.8, 2.5 Hz, 3H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.54 (dt, J=7.5, 2.2 Hz, 2H), 7.18 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 2H), 6.84 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 2H), 6.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.41 (t, J=2.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J=5.0 Hz, 3H), 5.32 (s, 2H), 5.20 (qd, J=7.0, 2.5 Hz, 2H), 4.79-4.36 (m, 14H), 2.80 (ddt, J=11.4, 8.2, 6.1 Hz, 2H), 2.50 (ddt, J=11.5, 9.1, 7.1 Hz, 2H)。

20

30

【1849】

実施例239: (S)-2-(4-(6-(1-(シアノメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (S)-2-(4-(6-(1-(シアノメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順24に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=10.6, 6.4 Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.20 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.20 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=15.7,

40

50

7.0 Hz, 1H), 4.69–4.38 (m, 5H), 2.92–2.69 (m, 1H), 2.58–2.35 (m, 1H)。

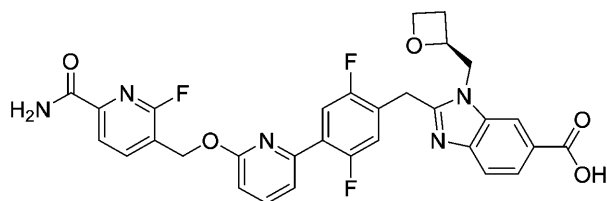
【1850】

実施例240：2-[[4-[6-[(6-カルバモイル-2-フルオロ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1851】

【化417】

手順25



実施例240

【1852】

2-[[4-[6-[(6-カルバモイル-2-フルオロ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例240)：3-(ブロモメチル)-6-クロロ-2-フルオロピリジンを2-ブromo-5-(ブロモメチル)-3-フルオロチオフェンの代わりに用いて、標題化合物を、手順11に記載の方法で調製した。

【1853】

ES/MS：604.2 (M+H⁺)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.31–8.23 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.94–7.86 (m, 1H), 7.82–7.76 (m, 2H), 7.76–7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.45–7.31 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.5, 2.8 Hz, 1H), 4.58–4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.39 (ddt, J=11.2, 8.9, 6.9 Hz, 1H)。

【1854】

実施例241：(S)-2-(4-(6-((6-カルバモイル-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((6-カルバモイル-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順25に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (td, J=10.1, 6.4 Hz, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (dd, J=17.5, 9.4 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, J=15.5, 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.51 (q, J=17.1 Hz, 3H)

, 4.43–4.28 (m, 1H), 2.71 (d, $J=23.9$ Hz, 1H), 2.47–2.29 (m, 1H)。

【1855】

実施例242: (S)-2-(4-(6-(6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順25に記載の方法で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.24 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.96–7.75 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=11.5$, 6.1 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.08 (qd, $J=7.0$, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, $J=15.5$, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=15.5$, 2.8 Hz, 1H), 4.57–4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, $J=9.0$, 5.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.72 (ddt, $J=14.2$, 10.7, 5.3 Hz, 1H), 2.39 (ddt, $J=17.6$, 14.2, 7.1 Hz, 1H)。

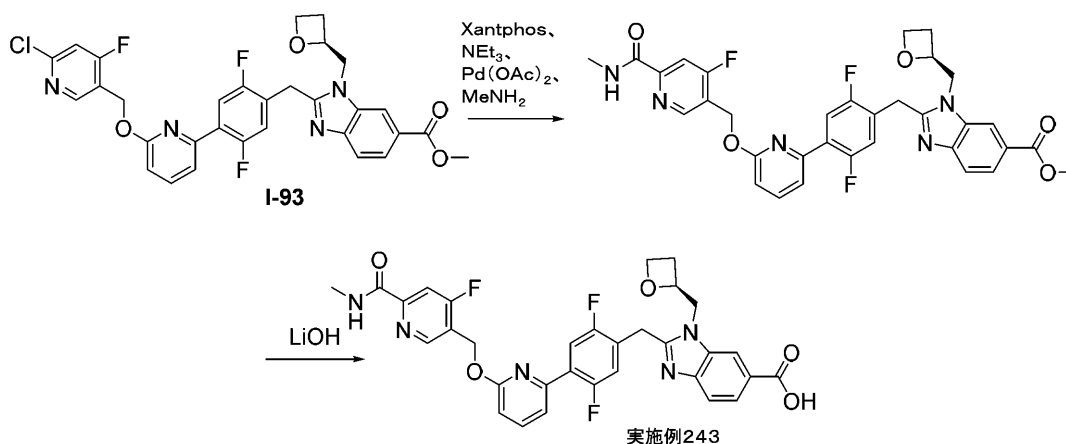
【1856】

実施例243: 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[4-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1857】

【化418】

手順26



【1858】

メチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[4-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: メチル2-[[4-[6-[(6-ブromo-4-フルオロ-3-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (30 mg, 0.046 mmol)、Xantphos (5.3 mg, 0.0092 mmol)、酢酸パラジウム (2.1 mg, 0.0092 mmol) 及びトリエチルアミン (0.256 mL, 1.84 mmol) をDMF (1.00 mL) 及びCO中で合わせ、5分間バブリング

した。完了時に、メチルアミン (2.0 M, 0.230 mL, 0.459 mmol) を加え、反応容器を密閉し、バルーンCO雰囲気下で20分間110℃に加熱した。完了時に、反応混合物を直接シリカに担持し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製し、所望の生成物を得た。ES/MS: 632.2 (M+H⁺)。

【1859】

2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[4-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例243): メチル2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[6-[[4-フルオロ-6-(メチルカルバモイル)-3-ピリジル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート]を、手順1の工程2に記載の方法で標題化合物に変換した。実施例243を得た。ES/MS: 618.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90-8.81 (m, 2H), 8.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.94-7.82 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.76 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.82 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H)。

【1860】

実施例244: (S)-2-(4-(6-(6-(シクロペンチルカルバモイル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-(シクロペンチルカルバモイル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順26に記載の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.84 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94-7.76 (m, 4H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.08 (qd, J=7.0, 2.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, J=15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.45 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.22 (p, J=7.2 Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.40 (ddt, J=11.2, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.69-1.49 (m, 4H)。

【1861】

実施例245: (S)-2-(4-(6-(6-(シクロプロピルカルバモイル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-(シクロプロピルカルバモイル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順26に記載の方法で調製した。マルチプレットレポート ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87-8.78 (m, 2H), 8.24 (d, J=1

. 5 Hz, 1H), 7.93–7.81 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.62–7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, J=11.6, 6.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.08 (tt, J=9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=15.6, 7.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=15.6, 2.8 Hz, 1H), 4.58–4.45 (m, 2H), 4.45 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.36 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (td, J=6.7, 2.5 Hz, 1H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.46–2.35 (m, 1H), 0.68 (dq, J=5.2, 2.1 Hz, 4H)。

【1862】

実施例246: (S)-2-(4-(6-(6-(シクロブチルカルバモイル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-(6-(シクロブチルカルバモイル)-4-フルオロピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順26に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J=9.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94–7.75 (m, 4H), 7.56 (dd, J=16.9, 7.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.12–5.05 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.7, 7.0 Hz, 1H), 4.66–4.31 (m, 5H), 3.30 (s, 2H), 2.79–2.65 (m, 1H), 2.40 (t, J=9.7 Hz, 1H), 2.17 (q, J=8.0 Hz, 4H), 1.65 (p, J=8.8, 8.1 Hz, 2H)。

【1863】

実施例247: (S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-フルオロ-6-(オキセタン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(2,5-ジフルオロ-4-(6-(4-フルオロ-6-(オキセタン-3-イルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順26に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.27–8.21 (m, 1H), 7.94–7.82 (m, 3H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=17.1, 7.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=11.5, 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.04 (tt, J=14.1, 6.5 Hz, 2H), 4.81–4.69 (m, 2H), 4.74–4.53 (m, 4H), 4.56–4.31 (m, 4H), 2.73 (dd, J=12.2, 5.9 Hz, 1H), 2.45–2.35 (m, 1H)。

【1864】

実施例248: 2-[[4-[6-[(5-カルバモイル-2-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1865】

10

20

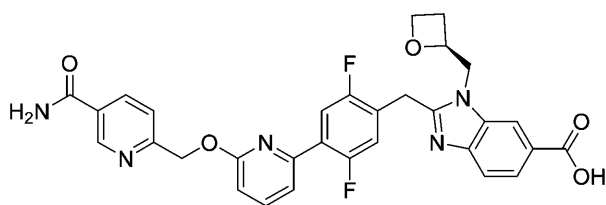
30

40

50

【化 4 1 9】

手順 2 7



実施例248

【1 8 6 6】

2-[[4-[6-[(5-カルバモイル-2-ピリジル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例248): 6-(プロモメチル)ニコチノニトリルを5-(プロモメチル)チアゾール-2-カルボニトリルの代わりに用いて、炭酸銀を炭酸セシウムの代わりに用いて、かつ、トルエンをアセトニトリルの代わりに用いて、標題化合物を、手順9に記載の方法で調製した。ES/MS: 586.2 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.49 (m, 4H), 7.38 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.07 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=15.5, 7.2 Hz, 1H), 4.70-4.42 (m, 3H), 4.36 (dt, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H)。

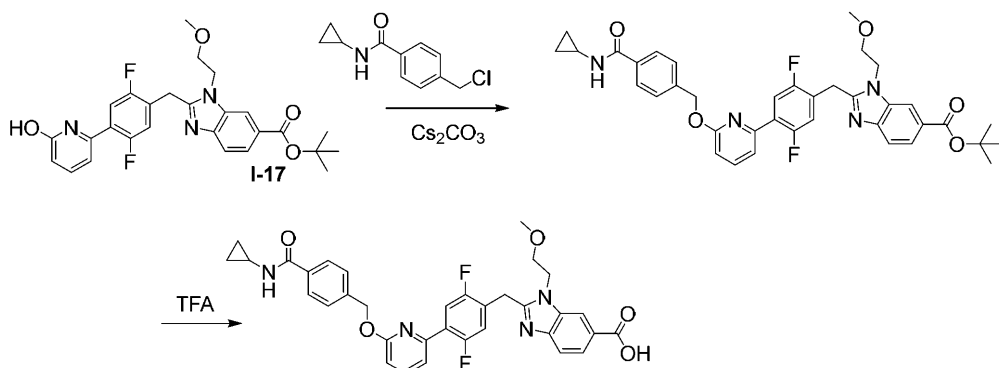
【1 8 6 7】

実施例249: 2-[[4-[6-[[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1 8 6 8】

【化 4 2 0】

手順 2 8



実施例249

【1 8 6 9】

Tert-ブチル 2-[[4-[6-[[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: tert-ブチル 2-[[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (45 mg, 0

・ 0.91 mmol) 及び 4-(クロロメチル)-N-シクロプロピル-ベンズアミド (20 mg、0.095 mmol) のアセトニトリル 3 mL 溶液に、Cs₂CO₃ (62 mg、0.19 mmol) を加えた。その後、溶液を 50℃ に 30 分間加熱した。完了時に、溶液を室温まで冷却し、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製し、所望の生成物を得た。

【1870】

2-[[4-[6-[[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例 249): tert-ブチル 2-[[4-[6-[[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (18 mg、0.027 mmol) の DCM (2.5 mL) 中の溶液に、0.5 mL の TFA を添加し、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。完了時に、反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (3×5 mL) で洗浄し、濃縮し、RP-HPLC (溶離液: 水/MeCN 0.1% TFA) によって精製した。次いで、合わせた画分を凍結し、凍結乾燥器に入れて、実施例 249 を得た。ES/MS: 613.3 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (t, J=1.0 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.92-7.69 (m, 5H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.39 (dd, J=11.1, 6.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.88-4.77 (m, 4H), 4.17 (ddd, J=12.2, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.67 (m, 6H), 3.35-3.26 (m, 3H)。

【1871】

実施例 250: 2-(4-(6-(6-(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(6-(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、手順 28 に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.14 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.53 (t, J=1.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.97-7.80 (m, 3H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.65-7.52 (m, 1H), 7.35 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 1H), 7.02-6.84 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.80 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.83 (t, J=4.9 Hz, 2H), 2.14 (ddd, J=13.2, 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.14-0.95 (m, 4H)。

【1872】

実施例 251: 2-[[4-[6-[[4-[2-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)エチニル]-2-フルオロフェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1873】

10

20

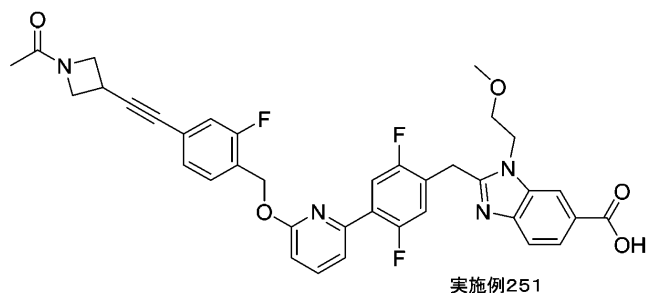
30

40

50

【化 4 2 1】

手順 2 9



10

【1 8 7 4】

2-[[4-[6-[[4-[2-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)エチニル]-2-フルオロフェニル]メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-(2-メトキシエチル)ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例251): 無水酢酸をクロロギ酸メチルの代わりに用いて、標題化合物を、手順21に記載の方法で調製した。ES/MS: 669.3 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J=30.4 Hz, 1H), 7.97-7.76 (m, 3H), 7.68 (dd, J=23.4, 8.5 Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 2H), 7.36 (td, J=21.4, 20.2, 7.5 Hz, 3H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.65 (d, J=5.4 Hz, 3H), 4.50 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.43 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.16 (q, J=6.8, 4.6 Hz, 3H), 3.82 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.70 (d, J=5.7 Hz, 4H), 3.22 (d, J=3.2 Hz, 3H), 1.77 (d, J=2.5 Hz, 3H)。

20

【1 8 7 5】

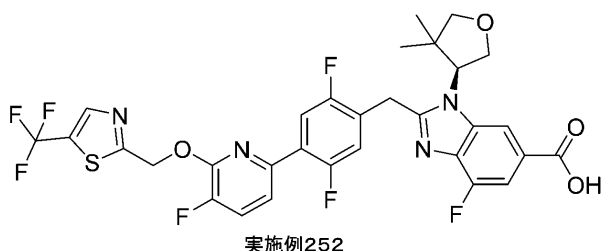
実施例252: 2-[[2,5-ジフルオロ-4-[5-フルオロ-6-[[5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボン酸

30

【1 8 7 6】

【化 4 2 2】

手順 3 0



40

【1 8 7 7】

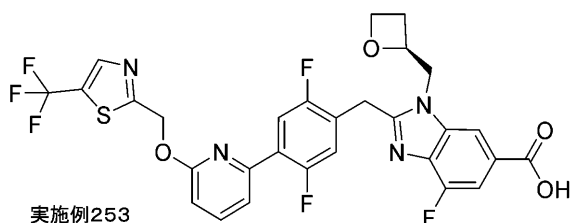
2-[[2,5-ジフルオロ-4-[5-フルオロ-6-[[5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例252): アセトニトリル(3.00 mL)中のメチル2-[[2,5-ジフルオロ-4-[5-フルオロ-6-[[5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メトキシ]-2-ピリジル]フェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]-7-フルオロベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(中間体I-106、55 mg、0.0792 mmol)

50

）及び2 N水酸化リチウム（0.12 mL、0.24 mmol）の混合物に加え、得られた混合物を105℃にて4分間攪拌した。この混合物に0.5 mLの酢酸を加えた。溶媒を真空中で除去し、得られた残渣を逆相分取HPLC（溶離液：水／MeCN、0.1% TFA）で精製し、実施例252を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 13.08（s, 1H）, 8.49（d, $J=1.3$ Hz, 1H）, 8.35（s, 1H）, 7.93（dd, $J=10.2, 8.3$ Hz, 1H）, 7.82（dd, $J=10.2, 6.7$ Hz, 1H）, 7.66–7.59（m, 1H）, 7.56–7.43（m, 2H）, 5.98（s, 2H）, 5.03（d, $J=6.6$ Hz, 1H）, 4.59–4.48（m, 2H）, 4.47–4.35（m, 2H）, 3.84（s, 14H）, 3.74（q, $J=8.7$ Hz, 2H）, 1.33（s, 3H）, 0.60（s, 3H）。ES／MS m/z : 680.4（M+H）⁺。

【1878】

【化423】



実施例253

【1879】

実施例253：（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-（（5-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-4-フルオロ-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（実施例253）：実施例253を、以下の変更を加えて手順30に記載の方法で調製した：LiOH（H₂O中1.0 M、10.4 mL、4.0 mmol）を、エチル（S）-2-（2,5-ジフルオロ-4-（6-（（5-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）ベンジル）-4-フルオロ-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（中間体I-109、1.72 g、2.60 mmol）のアセトニトリル（30 mL）溶液に加え、得られた溶液を12分間加熱還流した。反応物を酢酸1 mLでクエンチし、EtOAc（100 mL）で希釈した。有機抽出物を水（4×50 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（MeCN／水勾配、0.1% TFA添加）で精製した。合わせた画分をEtOAc（100 mL）で希釈し、水（5×80 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して実施例253を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.47（d, $J=1.4$ Hz, 1H）, 8.15（d, $J=1.3$ Hz, 1H）, 7.95（t, $J=7.9$ Hz, 1H）, 7.82（dd, $J=10.5, 6.4$ Hz, 1H）, 7.59（dd, $J=7.5, 1.6$ Hz, 1H）, 7.51（dd, $J=11.4, 1.3$ Hz, 1H）, 7.40（dd, $J=11.5, 6.1$ Hz, 1H）, 7.05（d, $J=8.2$ Hz, 1H）, 5.88（s, 2H）, 5.07（qd, $J=7.1, 2.6$ Hz, 1H）, 4.79（dd, $J=15.6, 7.1$ Hz, 1H）, 4.65（dd, $J=15.5, 2.7$ Hz, 1H）, 4.60–4.41（m, 3H）, 4.35（dt, $J=9.0, 5.9$ Hz, 1H）, 2.79–2.65（m, 1H）, 2.38（ddt, $J=11.3, 9.0, 7.0$ Hz, 1H）。ES／MS m/z : 634.6（M+H）⁺。

【1880】

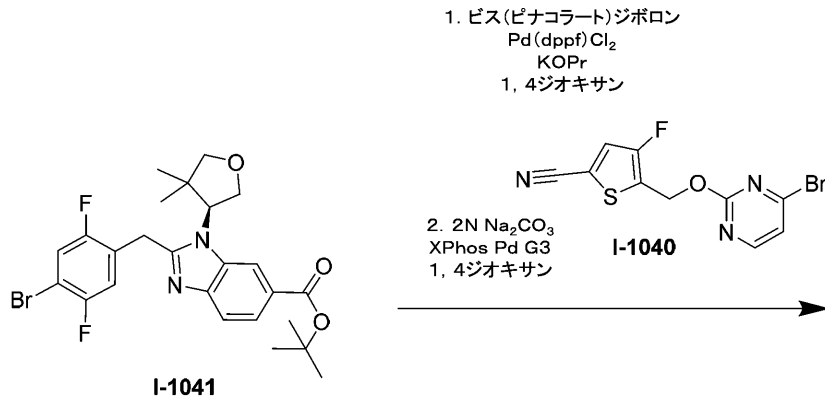
実施例267：2-[[4-[2-[(5-シアノ-3-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]ピリミジン-4-イル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カ

ルボン酸

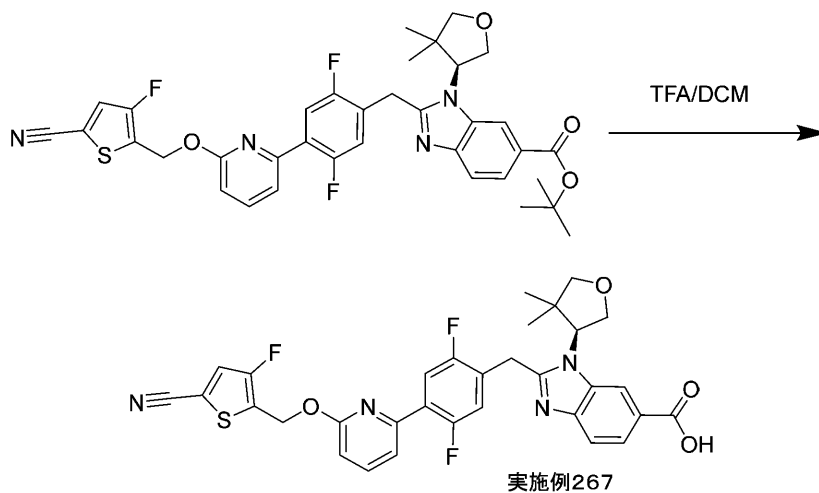
【1881】

【化424】

手順31



10



20

【1882】

tert-ブチル 2-[[4-[2-[(5-シアノ-3-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]ピリミジン-4-イル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: 8 mL の反応バイアル中で、tert-ブチル 2-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (39.0 mg、0.0748 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (23.2 mg、0.0913 mmol)、[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); PdCl₂(dppf) (8.32 mg、0.0112 mmol)、及びプロピオン酸カリウム (25.2 mg、0.224 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 中懸濁液を Ar で 5 分間脱気した。次に、混合物を 110 °C にて 45 分間熱的に加熱した。LCMS は臭化物の完全な変換を示す。完了時に、混合物を室温まで冷却した。炭酸ナトリウム (2.00 M、0.084 mL、0.169 mmol) を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。次に、XPhos Pd G3 (6.33 mg、0.00748 mmol) 及び 5-[(4-ブロモピリミジン-2-イル)オキシメチル]-4-フルオロチオフェン-2-カルボニトリル (23.5 mg、0.0748 mmol) を加えた。混合物を Ar で 5 分間脱気した後、90 °C にて 90 分間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ブライン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: EtO

30

40

50

Ac／ヘキサン)で精製し、所望の生成物を得た。ES／MS：676.0 (M+H⁺)；
【1883】

2-[[4-[2-[(5-シアノ-3-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]ピリミジン-4-イル]-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(実施例267)：tert-ブチル2-[[4-[2-[(5-シアノ-3-フルオロ-2-チエニル)メトキシ]ピリミジン-4-イル]-2,5-ジフルオロ-フェニル]メチル]-3-[(3S)-4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート(23.6mg、0.0349mmol)のDCM(3mL)中の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.106mL、1.40mmol)を加えた。混合物を40℃にて完了まで攪拌した。反応物を濃縮し、RP-HPLC(溶離液：MeCN／H₂O)で精製して標題生成物を得た。ES／MS：611.0 (M+H⁺)；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.82(d, J=5.2Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.02(d, J=11.6Hz, 2H), 7.80(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.69(dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 7.62(d, J=8.5Hz, 1H), 7.56(dd, J=11.5, 5.9Hz, 1H), 5.71(s, 2H), 5.02(d, J=6.6Hz, 1H), 4.65-4.51(m, 2H), 4.50-4.29(m, 2H), 3.80-3.63(m, 2H), 1.34(s, 3H), 0.61(s, 3H)。

【1884】

実施例268：2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(2,5-ジフルオロ-4-(5-フルオロ-6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1244及びI-1188を用いて、手順31に記載の方法で調製した。ES／MS m/z：614.3 (M+H⁺)。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.57(d, J=1.3Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.96(dd, J=10.7, 6.3Hz, 1H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.75-7.60(m, 2H), 7.38(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 5.81(s, 2H), 4.74(s, 4H), 4.32(d, J=11.8Hz, 1H), 4.18(d, J=2.6Hz, 4H), 1.10-1.00(m, 2H), 0.90(d, J=5.0Hz, 2H)。

【1885】

実施例271：1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-2-(2,3,6-トリフルオロ-4-(6-((5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1090及びI-1188を用いて、手順31に記載の方法で調製した。ES／MS m/z：614.2 (M+H⁺)。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 8.50(s, 1H), 8.11(dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.91(t, J=7.9Hz, 1H), 7.88-7.79(m, 1H), 7.69(dd, J=12.6, 8.3Hz, 2H), 6.99(d, J=8.2Hz, 1H), 5.74(s, 2H), 4.73(s, 4H), 4.30(s, 1H), 4.17(d, J=5.5Hz, 4H), 1.09-1.00(m, 2H), 0.91(d, J=5

・ 4 H z , 2 H) 。

【1886】

実施例 272 : 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - メトキシ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - ((1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - メトキシ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - ((1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、中間体 I - 1090 及び I - 1180 を用いて、手順 31 に記載の方法で調製した。E S / M S m / z : 596.2 (M + H ⁺) 。 1 H N M R (400 M H z , メタノール - d 4) δ 8.57 (s , 1 H) , 8.19 (d d , J = 8.6 , 1.4 H z , 1 H) , 8.07 - 7.96 (m , 1 H) , 7.87 (d d , J = 9.2 , 6.6 H z , 1 H) , 7.77 (d , J = 8.6 H z , 1 H) , 7.65 (d d , J = 7.6 , 1.6 H z , 1 H) , 7.38 (d d , J = 11.3 , 6.1 H z , 1 H) , 6.95 (d , J = 8.2 H z , 1 H) , 5.73 (s , 2 H) , 4.74 (d , J = 1.8 H z , 4 H) , 4.30 (s , 1 H) , 4.18 (s , 1 H) , 4.16 (s , 3 H) , 1.09 - 0.99 (m , 2 H) , 0.94 - 0.77 (m , 2 H) 。

【1887】

実施例 276 : 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - メトキシ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - ((1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (6 - ((5 - メトキシ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - ((1 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、中間体 I - 1090 及び I - 1196 を用いて、手順 31 に記載の方法で調製した。E S / M S m / z : 614.6 (M + H ⁺) 。 1 H N M R (400 M H z , メタノール - d 4) δ 8.51 (s , 1 H) , 8.17 (d , J = 1.5 H z , 1 H) , 8.06 - 7.97 (m , 1 H) , 7.87 (d d , J = 9.3 , 6.5 H z , 1 H) , 7.76 (s , 1 H) , 7.64 (d d , J = 7.4 , 1.6 H z , 1 H) , 7.35 (d d , J = 11.3 , 6.0 H z , 1 H) , 6.94 (d d , J = 8.3 , 5.2 H z , 1 H) , 5.80 - 5.41 (m , 4 H) , 4.71 (s , 2 H) , 4.16 (s , 3 H) , 1.15 - 0.99 (m , 5 H) 。

【1888】

実施例 368 : 1 - ((1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 2 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ((5 - メトキシ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸

1 - ((1 - (フルオロメチル) シクロプロピル) メチル) - 2 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロ - 4 - (5 - フルオロ - 6 - ((5 - メトキシ - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を、中間体 I - 1244 及び I - 1180 を用いて、手順 31 に記載の方法で調製した。E S / M S m / z : 632.7 (M + H ⁺) 。 1 H N M R (400 M H z , メタノール - d 4) δ 8.52 (d , J = 1.4 H z , 1 H) , 8.14 (d d , J = 8.6 , 1.5 H z , 1 H) , 7.87 - 7.80 (m , 0 H) , 7.80 - 7.66 (m , 3 H) , 5.82 (s , 2 H) , 4.75 (d , J = 2.8 H z , 4 H) , 4.30 (s , 1 H) , 4.18 (d , J = 2.0 H z , 3 H) , 1.10 - 1.01 (m , 2 H) , 0.93 - 0.86 (m , 2 H) 。

【1889】

実施例 396: 2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-((5-エトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-7-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1145 及び I-1325 を用いて、手順 31 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 600.6 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.05-7.75 (m, 3H), 7.62 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.73 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.64-4.49 (m, 4H), 3.84 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.32 (dt, J=3.3, 1.7 Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【1890】

実施例 402: 2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1273 及び I-1329 を用いて、手順 31 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 632.4 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.59 (t, J=1.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.75 (d, J=5.1 Hz, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.11-0.96 (m, 2H), 0.96-0.74 (m, 2H)。

【1891】

実施例 419: (S)-2-(4-(6-((5-シアノ-3-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

(S)-2-(4-(6-((5-シアノ-3-フルオロチオフェン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(4,4-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体 I-1138 及び I-22 を用いて、手順 31 に記載の方法で調製した。ES/MS m/z: 619.0 (M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.92 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=11.5, 6.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.02 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.79 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J=8.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.60 (s, 3H)。

【1892】

実施例 450: 2-(4-(6-((4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジ

ン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

2-(4-(6-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3,6-トリフルオロベンジル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1188及びI-1273から出発して、手順31に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.89 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.85-7.64 (m, 2H), 7.61 (dd, J=7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.02 (t, J=5.2 Hz, 2H), 0.91 (d, J=5.3 Hz, 2H)。ES/MS m/z: 668.2 (M+H⁺)。

【1893】

実施例451: 2-(3'-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2,3,5-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-

2-(3'-(4-クロロ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2,3,5-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、中間体I-1343及びI-1273から出発して、手順31に記載の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.24-8.09 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.20 (ddd, J=8.3, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.79 (d, J=8.3 Hz, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.06 (dt, J=6.4, 4.9 Hz, 2H), 1.00-0.85 (m, 2H)。ES/MS m/z: 667.2 (M+H⁺)。

【1894】

実施例372: 2-[[4-[6-[(5-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸

【1895】

10

20

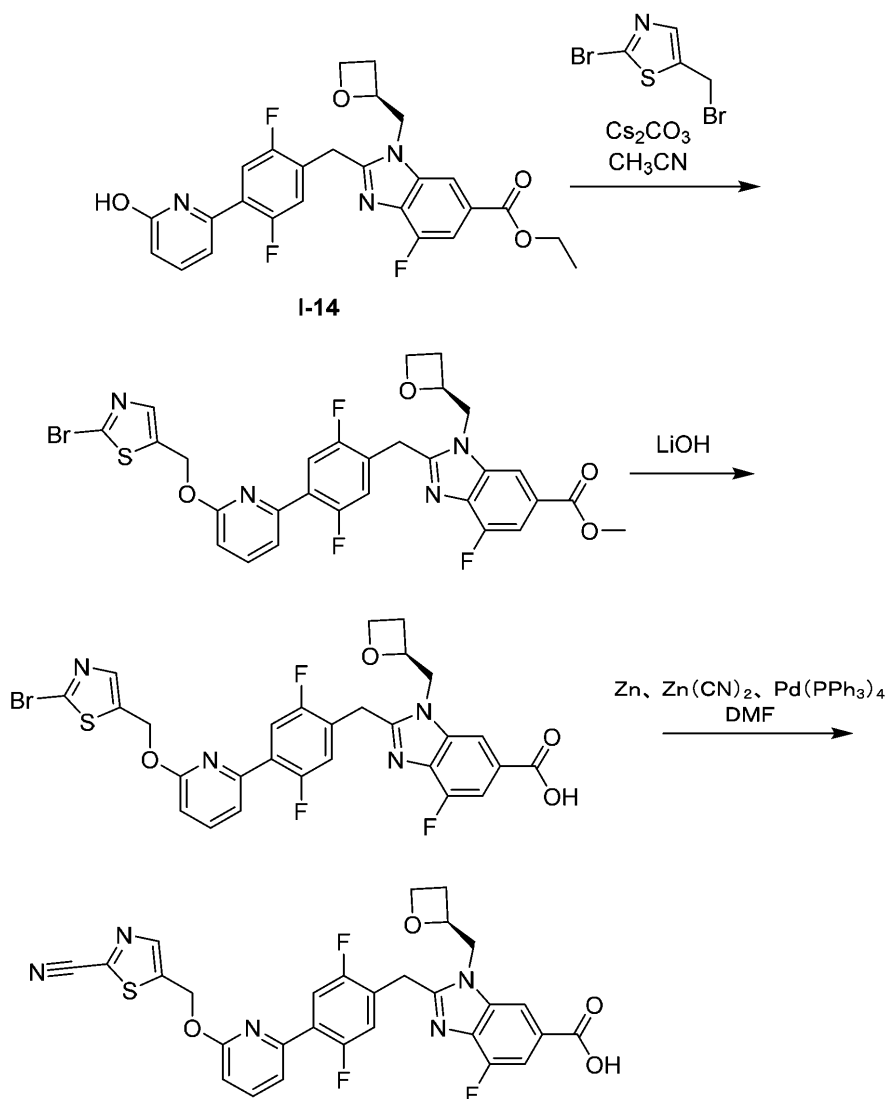
30

40

50

【化 4 2 5】

手順 3 2



実施例372

【1 8 9 6】

エチル 2-[[4-[6-[(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート: 5-ブロモ-2-(プロモメチル)チアゾール (57 mg、0.22 mmol)、エチル 2-[[2,5-ジフルオロ-4-(6-ヒドロキシ-2-ピリジル)フェニル]メチル]-7-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (100 mg、0.20 mmol)、及び炭酸セシウム (106 mg、0.32 mmol) の CH₃CN (2 mL) 中の懸濁液を、60℃にて50分間加熱した。次に、混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、クロマトグラフィー (溶離液: EtOAc/ヘキサン) で精製して所望の生成物を得た。ES/MS: 674.6 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.77-7.65 (m, 3H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=11.4, 6.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.73 (d, J=1.0 Hz, 2H), 5.14 (qd, J=6.9, 2.5 Hz, 1H), 4.78-4.58 (m, 1H), 4.58-4.27 (m, 6

10

20

30

40

50

H), 2.75 (ddt, $J=14.1, 11.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.50–2.29 (m, 1H)。

【1897】

2-[4-[6-[(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル-7-フルオロ-3-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸: 40 mLの反応バイアル中のCH₃CN (3 mL)中のエチル2-[4-[6-[(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル-7-フルオロ-3-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (53.8 mg, 0.0799 mmol) 及び水酸化リチウム・一水和物 (300 mmol/L, 0.799 mL, 0.240 mmol) の溶液を、100℃にて30分間加熱した。次いで、混合物をEtOAc及びブラインで希釈した。次に、0.200 mLの1 Mクエン酸を混合物に添加し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して所望の生成物を得、これを更に精製することなく次の工程に進めた。ES/MS: 645, 647 (M+H⁺)。

【1898】

2-[4-[6-[(5-シアノチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル-7-フルオロ-3-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (実施例372): 40 mLの反応バイアル中で、2-[4-[6-[(5-ブロモチアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ピリジル]-2,5-ジフルオロフェニル]メチル-3-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (50.8 mg, 0.0810 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(O) (46.8 mg, 0.0405 mmol)、シアン化亜鉛 (19.0 mg, 0.162 mmol) 及び亜鉛粉末 (2.50 mg, 0.0382 mmol) のDMF (3 mL)中の懸濁液をアルゴンで3分間脱気し、次いで100℃にて4時間加熱した。完了時に、混合物をEtOAcで希釈し、5% LiCl及びブラインで洗浄した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。RP-HPLC (溶離液: MeCN/H₂O) によって精製した。得られた生成物画分をEtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して標題生成物を得た。ES/MS: 592 (M+H⁺); 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.42 (s, 1H), 8.16 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.93–7.75 (m, 2H), 7.72–7.55 (m, 2H), 7.19 (dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.26–5.05 (m, 1H), 4.73 (dd, $J=15.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.68–4.34 (m, 6H), 2.92–2.70 (m, 1H), 2.48 (dd, $J=11.4, 8.8$ Hz, 1H)。

【1899】

実施例403: (S)-2-(4-(6-(4-(2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【1900】

10

20

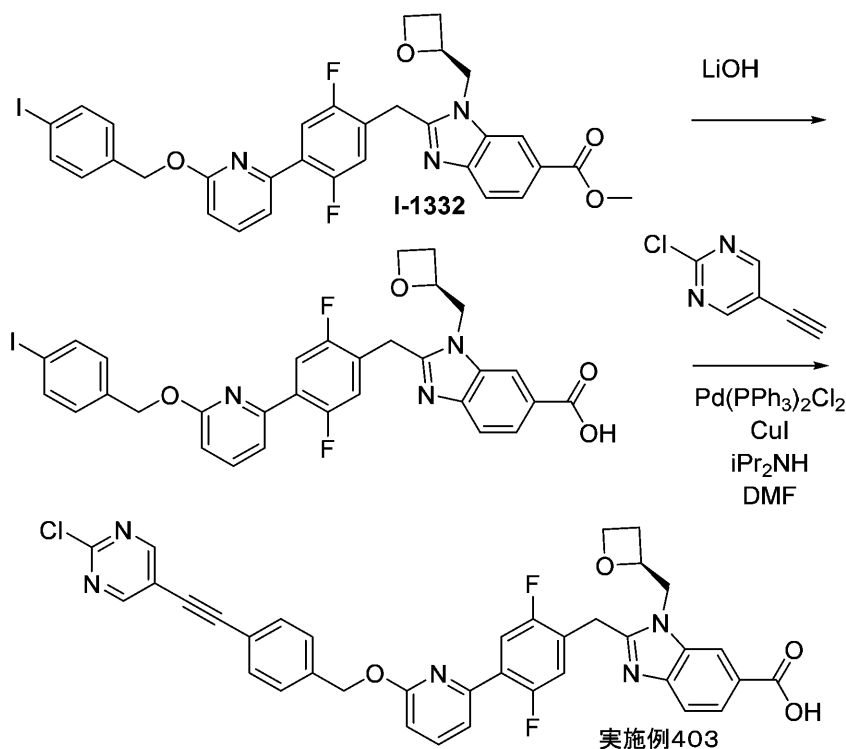
30

40

50

【化 4 2 6】

手順 3 3



10

20

【1901】

(S)-2-(2-(2,5-difluoro-4-(6-((4-iodobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylic acid: methyl (S)-2-(2-(2,5-difluoro-4-(6-((4-iodobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylate (I-1332, 30 mg, 1.0 equiv), lithium hydroxide monohydrate (1.1 mg, 1.0 equiv), acetonitrile (1.5 mL), and water (0.5 mL) mixture at 80 °C for 1 h stirring. Next, the mixture was concentrated under vacuum to obtain the title compound, which was further purified without further purification.

30

【1902】

(S)-2-(4-(6-((4-((2-chloropyrimidin-5-yl)ethyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylic acid (Example 403): crude (S)-2-(2-(2,5-difluoro-4-(6-((4-iodobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)benzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylic acid (20 mg, 1.0 equiv), 2-chloro-5-ethylpyrimidine (20 mg, 5.0 equiv), bis(triphenylphosphine) palladium chloride (4.2 mg, 0.20 equiv), copper(I) iodide (1.1 mg, 0.20 equiv), diisopropylamine (40 µL, 1.0 equiv) and DMF (1.0 mL) mixture at 90 °C for 1 h stirring. At the end of the reaction, the mixture was purified by reversed-phase HPLC (acetonitrile/water, 0.1% TFA) to obtain (S)-2-(4-(6-((4-((2-chloropyrimidin-5-yl)ethyl)benzyl)oxy)pyridin-2-yl)-2,5-difluorobenzyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylic acid (Example 403). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.75 (s, 2H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14–8.04 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.8

40

50

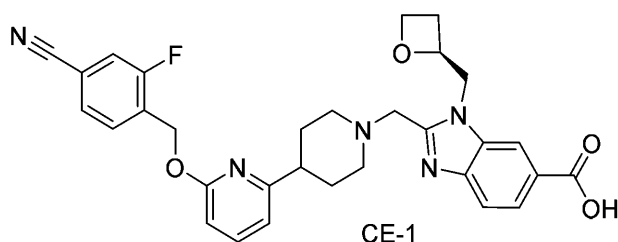
3 (dd, $J=10.8, 6.2$ Hz, 1H), 7.80–7.69 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.56–7.47 (m, 2H), 7.28–7.19 (m, 1H), 6.88–6.80 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.19 (q, $J=5.1, 2.6$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 4.78–4.55 (m, 2H), 4.48 (dt, $J=10.7, 6.5$ Hz, 2H), 3.82–3.72 (m, 2H), 3.72–3.65 (m, 1H), 2.81 (dd, $J=11.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.55–2.36 (m, 1H)。ES/MS m/z : 678.3 ($M+H^+$)。

【1903】

比較例1 (CE-1)

【1904】

【化427】



【1905】

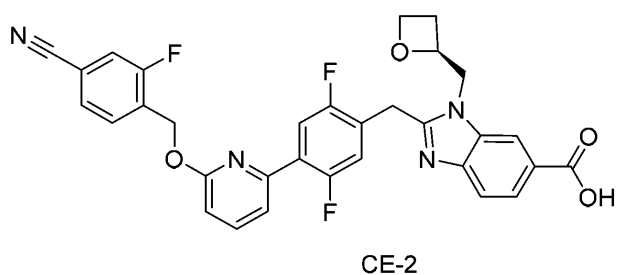
(S)-2-((4-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸：(S)-2-((4-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、国際公開第2018/109607号（実施例4A-01参照）及びその中の参考文献に記載されるような方法で調製した。

【1906】

比較例2 (CE-2)

【1907】

【化428】



【1908】

(S)-2-(4-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（比較例2）：(S)-2-(4-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を、国際公開第2021/081207号（実施例444参照）及びその中の参考文献に記載されている方法で調製した。

【1909】

【表 2－1】

表 2. 化合物

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
1		1	580. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 6Hz, 1H), 8. 00–7. 87(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 60(t, J=8. 2Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 5. 13–5. 03(m, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 57–4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 10(s, 3H), 2. 72(dq, J=11. 2, 7. 7Hz, 1H), 2. 46–2. 31(m, 1H)。
2		1	(M+H+) 574. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 42(s, 1H), 8. 33–8. 27(m, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 92–7. 78(m, 2H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 64–7. 58(m, 1H), 7. 20(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 03–6. 93(m, 1H), 5. 20(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 7, 6. 9Hz, 1H), 4. 68–4. 39(m, 6H), 2. 83–2. 66(m, 1H), 2. 61–2. 38(m, 1H)。
3		1	(M+H+) 592. 0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 30(d, J=3. 0Hz, 2H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 85(dd, J=9. 6, 6. 0Hz, 2H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 63–7. 54(m, 1H), 7. 18(dd, J=11. 6, 5. 9Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 1Hz, 1H), 5. 79(s, 2H), 5. 19(d, J=6. 2Hz, 1H), 4. 80–4. 35(m, 7H), 2. 88–2. 69(m, 1H), 2. 50(q, J=9. 8, 8. 6Hz, 1H)。
4		1	(M+H+) 608. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 47(s, 1H), 8. 30(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 91–7. 75(m, 2H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 61(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 5. 20(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 68–4. 39(m, 6H), 2. 90–2. 71(m, 1H), 2. 50(ddt, J=11. 4, 9. 2, 7. 2Hz, 1H)。
5		1	(M+H+) 592. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 30(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 21(s, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 92–7. 75(m, 2H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 61(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 5. 19(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 72(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 68–4. 38(m, 6H), 2. 88–2. 71(m, 1H), 2. 49(ddt, J=11. 4, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。

【1 9 1 0】

【表 2－2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
6		1	(M+H+) 572. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 30(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 76(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 62(d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 52(dd, J=7. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 82(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 33(d, J=2. 4Hz, 1H), 5. 43(s, 2H), 5. 19(tt, J=7. 0, 3. 5Hz, 1H), 4. 78–4. 29(m, 7H), 3. 66–3. 52(m, 1H), 2. 95–2. 71(m, 1H), 2. 61–2. 39(m, 1H), 1. 17–0. 93(m, 4H)。
7		1	(M+H+) 588. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 93(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 76(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 53(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 83(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 17(s, 1H), 5. 45(s, 2H), 5. 20(dd, J=7. 4, 2. 5Hz, 1H), 4. 82(s, 2H), 4. 78–4. 39(m, 6H), 4. 17–4. 02(m, 4H), 2. 80(dtd, J=11. 5, 8. 1, 6. 1Hz, 1H), 2. 50(ddt, J=11. 4, 9. 1, 7. 1Hz, 1H)。
8		1	(M+H+) 592. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 32(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 88(dd, J=10. 7, 6. 4Hz, 1H), 7. 84–7. 75(m, 2H), 7. 68(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 60–7. 52(m, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 91(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 64(d, J=0. 9Hz, 2H), 5. 20(tt, J=7. 1, 3. 7Hz, 1H), 4. 80–4. 37(m, 7H), 2. 91–2. 71(m, 1H), 2. 59–2. 39(m, 1H)。
9		1	(M+H+) 582. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 34(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 07–7. 98(m, 2H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 78(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 68(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 47(t, J=59. 8Hz, 1H), 7. 20(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 87(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 59(d, J=2. 7Hz, 1H), 5. 52(s, 2H), 5. 20(qd, J=7. 1, 2. 5Hz, 1H), 4. 80–4. 30(m, 7H), 2. 81(dtd, J=11. 4, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 50(ddt, J=11. 5, 9. 2, 7. 2Hz, 1H)。

【1 9 1 1】

10

20

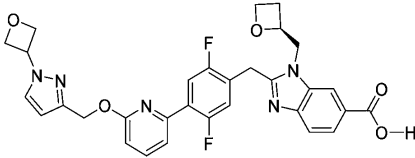
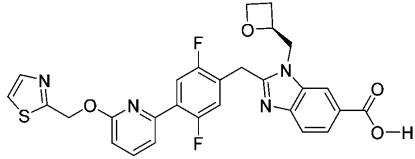
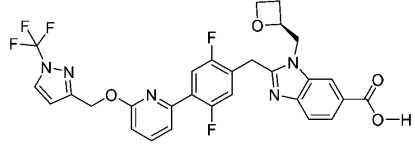
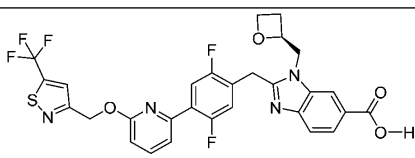
30

40

50

【表 2 - 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
10		1	(M+H ⁺) 588. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 01-7. 90(m, 2H), 7. 81-7. 69(m, 2H), 7. 67(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 53(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 18(d, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 84(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 42(d, J=2. 3Hz, 1H), 5. 63-5. 53(m, 1H), 5. 51(s, 2H), 5. 19(dt, J=7. 1, 3. 5Hz, 1H), 5. 11-4. 98(m, 5H), 4. 78-4. 30(m, 7H), 2. 80(ddd, J=10. 4, 5. 6, 2. 6Hz, 1H), 2. 50(ddt, J=9. 2, 7. 4, 1. 9Hz, 1H)。
11		1	(M+H ⁺) 549. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 92-7. 78(m, 4H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 62-7. 55(m, 2H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 5. 19(qd, J=7. 1, 2. 5Hz, 1H), 4. 79-4. 37(m, 8H), 2. 87-2. 67(m, 1H), 2. 49(dq, J=11. 2, 7. 6Hz, 1H)。
12		1	(M+H ⁺) 600. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 15(d, J=2. 8Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 93(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 79(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 88(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 64(d, J=2. 8Hz, 1H), 5. 54(s, 2H), 5. 19(tt, J=7. 1, 3. 5Hz, 1H), 4. 77-4. 32(m, 7H), 2. 80(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 50(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。
13		1	(M+H ⁺) 617. 0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 87(d, J=1. 1Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 76(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 57(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 17(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 64(s, 2H), 5. 20(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 40(m, 6H), 2. 80(dtd, J=11. 4, 8. 1, 6. 1Hz, 1H), 2. 59-2. 43(m, 1H)。

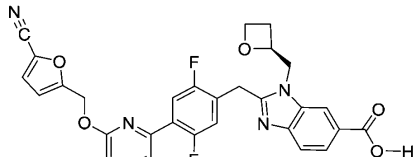
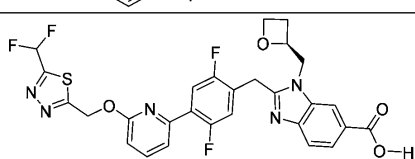
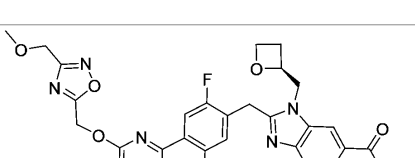
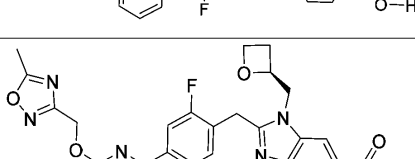
10

20

【1 9 1 2】

【表 2 - 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
14		1	557. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 25(s, 1H), 7. 96-7. 85(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 66-7. 49(m, 3H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 86(d, J=3. 6Hz, 1H), 5. 54(s, 2H), 5. 08(d, J=6. 5Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 70-4. 41(m, 4H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 82-2. 64(m, 1H), 2. 46-2. 29(m, 1H)。
15		1	600	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 77(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 95(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 88(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 66-7. 54(m, 3H), 7. 46-7. 35(m, 1H), 7. 04(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 02(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 73(ddd, J=11. 4, 8. 3, 6. 3Hz, 1H), 2. 39(ddt, J=11. 2, 9. 1, 7. 0Hz, 1H)。
16		1	578. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 80(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 6Hz, 1H), 7. 98-7. 90(m, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 66-7. 54(m, 3H), 7. 37(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 07(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 78(s, 2H), 5. 07(qd, J=6. 9, 2. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 52(d, J=17. 1Hz, 4H), 4. 43(d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 27(s, 3H), 2. 78-2. 65(m, 1H), 2. 39(ddt, J=11. 3, 9. 0, 7. 0Hz, 1H)。
17		1	548. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 6Hz, 1H), 8. 00-7. 87(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 60(t, J=8. 2Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 5. 13-5. 03(m, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 10(s, 3H), 2. 72(dq, J=11. 2, 7. 7Hz, 1H), 2. 46-2. 31(m, 1H)。

30

40

【1 9 1 3】

50

【表 2 - 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
18		1	600	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.78(s, 1H), 8.47(p, J=1.5Hz, 1H), 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.95-7.85(m, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54(dd, J=7.5, 1.8Hz, 1H), 7.40(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.93(d, J=8.2Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.5, 2.7Hz, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 2.79-2.68(m, 1H), 2.39(ddt, J=11.1, 9.0, 6.9Hz, 1H)。
19		1	582.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.78(s, 1H), 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 8.00-7.84(m, 3H), 7.83-7.76(m, 1H), 7.68-7.58(m, 2H), 7.55(dd, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 7.39(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 7.11(d, J=1.5Hz, 1H), 6.93(d, J=8.2Hz, 1H), 5.63(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(d, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.73(dtd, J=11.3, 8.2, 6.3Hz, 1H), 2.46-2.35(m, 1H)。
20		1	583	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.25(d, J=1.6Hz, 1H), 8.01-7.87(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.63-7.53(m, 2H), 7.42(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.3Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 5.11-5.04(m, 1H), 4.76(dd, J=15.5, 7.1Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.59-4.42(m, 3H), 4.36(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 2.78-2.68(m, 1H), 2.39(s, 1H)。
21		1	628	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.30(d, J=1.5Hz, 1H), 7.97(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.90(t, J=7.9Hz, 1H), 7.86-7.80(m, 2H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.44(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 6.93(d, J=8.2Hz, 1H), 5.70(s, 2H), 5.08(d, J=6.9Hz, 1H), 4.80(dd, J=15.5, 7.1Hz, 1H), 4.66(dd, J=15.8, 2.7Hz, 1H), 4.62-4.45(m, 3H), 4.37(dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 2.78-2.70(m, 1H), 2.43-2.37(m, 1H)。

10

20

【1914】

【表 2 - 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
22		1	628	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.31(d, J=1.5Hz, 1H), 7.97-7.86(m, 3H), 7.83(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.64(d, J=8.5Hz, 1H), 7.59(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 5.08(dt, J=9.3, 4.6Hz, 1H), 4.80(d, J=15.6, 7.2Hz, 1H), 4.66(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.63-4.44(m, 3H), 4.37(dt, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 2.81-2.65(m, 1H), 2.44-2.30(m, 1H)。
23		1	574	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8.47(s, 1H), 8.30(d, J=1.5Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.91-7.75(m, 2H), 7.66(d, J=8.5Hz, 1H), 7.61(dd, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.19(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.96(d, J=8.2Hz, 1H), 5.81(s, 2H), 5.20(qd, J=7.0, 2.6Hz, 1H), 4.73(dd, J=15.7, 7.0Hz, 1H), 4.68-4.39(m, 6H), 2.90-2.71(m, 1H), 2.50(ddt, J=11.4, 9.2, 7.2Hz, 1H)。
24		1	600.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.92(t, J=7.9Hz, 1H), 7.82-7.74(m, 2H), 7.60(dd, J=4.8, 3.7Hz, 2H), 7.56(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.39(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.00(d, J=8.2Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.40(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.83-2.63(m, 1H), 2.39(ddt, J=11.2, 9.0, 7.1Hz, 1H)。
25		1	618	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 7.95(t, J=7.9Hz, 1H), 7.85(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.60(td, J=5.8, 5.4, 2.9Hz, 2H), 7.39(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 7.05(d, J=8.3Hz, 1H), 6.05(s, 2H), 5.07(d, J=7.6Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.79-2.68(m, 1H), 2.39(q, J=10.0, 8.6Hz, 1H)。

30

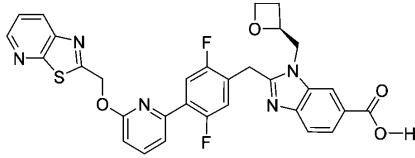
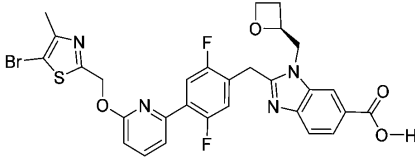
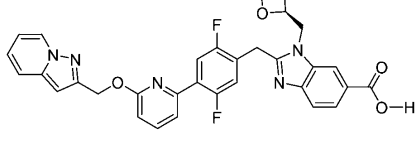
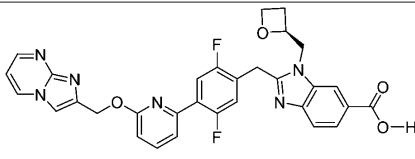
40

【1915】

50

【表 2 - 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
26		1	600. 2	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8. 61(dd, J=4. 7, 1. 5Hz, 1H), 8. 32(dd, J=8. 2, 1. 5Hz, 1H), 8. 19(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 08(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 90-7. 82(m, 2H), 7. 74(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 57(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 47(dd, J=8. 2, 4. 6Hz, 1H), 7. 13(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 90(s, 2H), 5. 26-5. 12(m, 1H), 4. 65(q, J=7. 4Hz, 1H), 4. 62-4. 34(m, 5H), 2. 74(dt, J=14. 7, 6. 9Hz, 1H), 2. 43(ddd, J=15. 5, 10. 4, 7. 2Hz, 1H)。
27		1	643	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 96-7. 85(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 63-7. 56(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 07(tt, J=7. 3, 4. 1Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 68(m, 1H), 2. 40(dt, J=11. 3, 8. 0Hz, 1H), 2. 34(s, 3H)。
28		1	582. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 57(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 53-8. 46(m, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 99(dd, J=10. 9, 6. 3Hz, 1H), 7. 89-7. 73(m, 2H), 7. 67-7. 53(m, 2H), 7. 36(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 21(ddd, J=8. 9, 6. 8, 1. 1Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 88(td, J=6. 9, 1. 4Hz, 1H), 6. 65(s, 1H), 5. 68(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 86-4. 76(m, 3H), 4. 76-4. 65(m, 1H), 4. 54(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 87(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 73-2. 50(m, 1H)。
29		1	583. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 9. 16(dd, J=6. 8, 1. 8Hz, 1H), 8. 98(dd, J=4. 4, 1. 8Hz, 1H), 8. 52(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 23(s, 1H), 8. 16(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 98(dd, J=10. 6, 6. 3Hz, 1H), 7. 89(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 76(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 64(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 56(dd, J=6. 8, 4. 3Hz, 1H), 7. 36(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 80(s, 2H), 5. 26(t, J=7. 4, 3. 8Hz, 1H), 5. 00-4. 92(m, 1H), 4. 84-4. 64(m, 4H), 4. 52(dt, J=9. 2, 5. 9Hz, 1H), 2. 87(ddd, J=14. 1, 9. 7, 6. 9Hz, 1H), 2. 69-2. 46(m, 1H)。

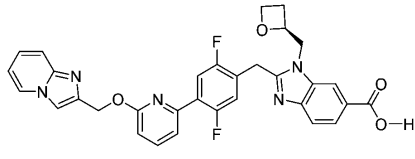
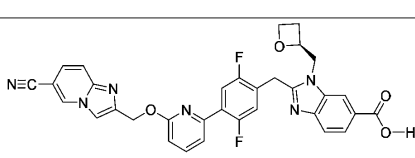
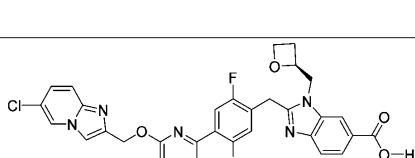
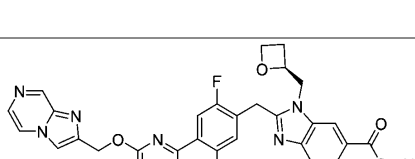
10

20

【1 9 1 6】

【表 2 - 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
30		1	582. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 80(dt, J=6. 8, 1. 2Hz, 1H), 8. 50(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 33(s, 1H), 8. 15(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 8. 05-7. 84(m, 4H), 7. 75(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 64(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 51(t, J=6. 9, 1. 2Hz, 1H), 7. 36(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 81(d, J=0. 8Hz, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 5Hz, 1H), 4. 99-4. 91(m, 1H), 4. 85-4. 61(m, 4H), 4. 51(dt, J=9. 2, 5. 9Hz, 1H), 2. 86(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 56(ddt, J=11. 6, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。
31		1	607. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 9. 24(t, J=1. 3Hz, 1H), 8. 58(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 29-8. 12(m, 2H), 7. 97(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 86(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84-7. 77(m, 2H), 7. 74(dd, J=9. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 61(dd, J=7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 80-5. 68(m, 2H), 5. 26(t, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 87-4. 76(m, 3H), 4. 76-4. 64(m, 1H), 4. 54(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 99-2. 80(m, 1H), 2. 59(ddt, J=11. 6, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。
32		1	616. 9	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 99(dd, J=1. 9, 0. 9Hz, 1H), 8. 52(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 26(s, 1H), 8. 17(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 8. 04-7. 93(m, 2H), 7. 93-7. 83(m, 2H), 7. 76(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 63(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 37(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 99(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 83-5. 71(m, 2H), 5. 26(qd, J=7. 3, 2. 4Hz, 1H), 5. 02-4. 92(m, 1H), 4. 84-4. 62(m, 4H), 4. 52(dt, J=9. 2, 5. 9Hz, 1H), 2. 87(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 57(ddt, J=11. 5, 9. 0, 7. 2Hz, 1H)。
33		1	583. 7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 9. 09(s, 1H), 8. 61(s, 1H), 8. 57(dd, J=4. 6, 1. 5Hz, 1H), 8. 31-8. 20(m, 2H), 8. 08-7. 92(m, 2H), 7. 90-7. 76(m, 2H), 7. 61(d, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 45-7. 36(m, 1H), 6. 98(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 76(s, 2H), 5. 27(td, J=7. 3, 2. 4Hz, 1H), 5. 02(dd, J=15. 4, 7. 6Hz, 1H), 4. 85-4. 76(m, 2H), 4. 71(td, J=8. 2, 6. 2Hz, 1H), 4. 66-4. 59(m, 1H), 4. 56(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 96-2. 82(m, 1H), 2. 59(ddt, J=11. 7, 9. 2, 7. 2Hz, 1H)。

30

40

【1 9 1 7】

50

【表 2 - 9】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
34		1	599. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 46(t, J=0. 9Hz, 1H), 8. 15(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 8. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 95(d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 87(dd, J=10. 8, 6. 8Hz, 2H), 7. 73(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 67-7. 59(m, 1H), 7. 51(ddd, J=8. 3, 7. 3, 1. 3Hz, 1H), 7. 43(ddd, J=8. 3, 7. 2, 1. 2Hz, 1H), 7. 26(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 1Hz, 1H), 5. 90(s, 2H), 5. 29-5. 16(m, 1H), 4. 88(d, J=7. 5Hz, 1H), 4. 80-4. 61(m, 4H), 4. 50(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 90-2. 76(m, 1H), 2. 66-2. 45(m, 1H)。
35		1	633. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 44(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 14(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 84(dd, J=9. 7, 5. 8Hz, 2H), 7. 78(s, 2H), 7. 73(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 61(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 41(dd, J=8. 6, 2. 1Hz, 1H), 7. 24(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 89(s, 2H), 5. 27-5. 12(m, 1H), 4. 85(d, J=7. 4Hz, 1H), 4. 77-4. 57(m, 4H), 4. 50(dt, J=9. 3, 6. 0Hz, 1H), 2. 94-2. 76(m, 1H), 2. 64-2. 46(m, 1H)。
36		1	546. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 27(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 96-7. 84(m, 2H), 7. 80(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 61(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 53(dd, J=7. 4, 1. 7Hz, 1H), 7. 47-7. 35(m, 2H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 38(d, J=1. 8Hz, 1H), 5. 54(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 87(s, 3H), 2. 72(dddd, J=14. 2, 11. 2, 6. 5, 4. 1Hz, 1H), 2. 40(ddt, J=11. 2, 9. 0, 7. 0Hz, 1H)。
37		1	585. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 90-7. 75(m, 2H), 7. 59(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 50(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 88(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 33(s, 1H), 5. 35(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 45(m, 2H), 4. 45(d, J=16. 9Hz, 1H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 22(s, 2H), 3. 78(s, 3H), 2. 79-2. 67(m, 1H), 2. 46-2. 35(m, 1H)。

10

20

【1918】

【表 2 - 10】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
38		1	580. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 93(dd, J=10. 6, 6. 4Hz, 1H), 7. 90-7. 76(m, 2H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 51(dd, J=7. 4, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 48(s, 1H), 5. 34(s, 2H), 5. 08(qd, J=6. 9, 2. 6Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 7Hz, 1H), 4. 58-4. 45(m, 2H), 4. 45(d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 80(s, 3H), 2. 72(dtd, J=11. 2, 8. 2, 6. 2Hz, 1H), 2. 40(ddd, J=11. 2, 9. 1, 5. 5Hz, 1H)。
39		1	586. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 92(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 75(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 51(dd, J=7. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 81(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 98(s, 1H), 5. 35(s, 2H), 5. 20(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 78-4. 40(m, 6H), 3. 88(s, 3H), 2. 80(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 49(ddt, J=11. 6, 9. 3, 7. 2Hz, 1H), 1. 83(tt, J=8. 4, 5. 0Hz, 1H), 1. 06-0. 93(m, 2H), 0. 72-0. 58(m, 2H)。
40		1	597. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 55(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 89(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 83-7. 72(m, 2H), 7. 68(d, J=8. 0Hz, 2H), 7. 60(d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 51(dd, J=7. 6, 1. 8Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 44(m, 3H), 4. 44-4. 30(m, 3H), 2. 72(dtd, J=11. 3, 8. 2, 6. 3Hz, 1H), 2. 47-2. 35(m, 1H)。
41		1	(M+H) ⁺ 681. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 54(s, 1H), 8. 31(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 86-7. 75(m, 3H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 19(tt, J=7. 1, 3. 5Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 7, 6. 9Hz, 1H), 4. 68-4. 39(m, 5H), 4. 07(s, 3H), 2. 80(dtd, J=11. 4, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 49(ddt, J=11. 5, 9. 2, 7. 2Hz, 1H), 1. 68-1. 52(m, 2H), 1. 44-1. 36(m, 2H)。

30

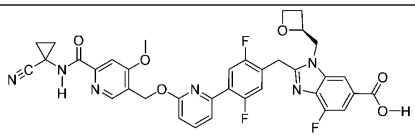
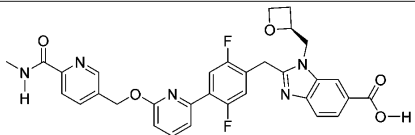
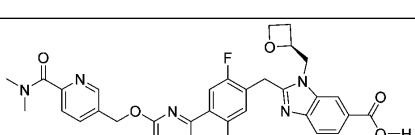
40

【1919】

50

【表 2 - 1 1】

(表 2 の続き)

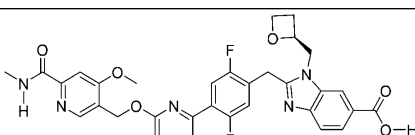
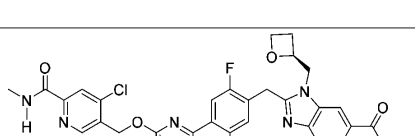
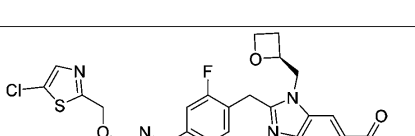
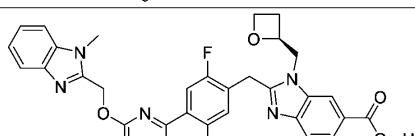
実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
42		1	(M+H) ⁺ 699. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 53(s, 1H), 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 86-7. 70(m, 3H), 7. 65(dd, J=11. 2, 1. 2Hz, 1H), 7. 52(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 17(d, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 88(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 57(s, 2H), 5. 15(qd, J=7. 1, 2. 5Hz, 1H), 4. 72(dd, J=15. 7, 7. 1Hz, 1H), 4. 66-4. 47(m, 5H), 4. 43(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 4. 06(s, 3H), 2. 78(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 56-2. 33(m, 1H), 1. 76-1. 48(m, 2H), 1. 47-1. 32(m, 2H)。
43		1	600. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 84-8. 72(m, 2H), 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 14-8. 02(m, 2H), 7. 97-7. 86(m, 1H), 7. 86-7. 76(m, 2H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 53(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 99(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 61(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 82(d, J=4. 8Hz, 3H), 2. 79-2. 65(m, 1H), 2. 39(ddt, J=11. 2, 9. 0, 7. 0Hz, 1H)。
44		1	614. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 73(d, J=2. 1Hz, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 02(dd, J=8. 0, 2. 2Hz, 1H), 7. 89(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84-7. 76(m, 2H), 7. 59(dd, J=8. 2, 4. 2Hz, 2H), 7. 52(dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 57(s, 2H), 5. 07(tt, J=7. 1, 3. 7Hz, 1H), 4. 75(d, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 00(s, 3H), 2. 93(s, 3H), 2. 72(dq, J=12. 1, 8. 4Hz, 1H), 2. 48-2. 30(m, 1H)。

10

【1 9 2 0】

【表 2 - 1 2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
45		1	630. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 76(q, J=4. 7Hz, 1H), 8. 55(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 92-7. 76(m, 3H), 7. 69(s, 1H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 52(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 52(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 00(s, 3H), 2. 81(d, J=4. 8Hz, 3H), 2. 77-2. 66(m, 1H), 2. 40(ddt, J=11. 2, 8. 8, 6. 9Hz, 1H)。
46		1	634. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 85(d, J=19. 7Hz, 2H), 8. 28(s, 1H), 8. 09(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 87-7. 77(m, 2H), 7. 62(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55(d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 41(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 12-5. 04(m, 1H), 4. 77(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 64(d, J=14. 7Hz, 1H), 4. 59-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 82(d, J=4. 7Hz, 3H), 2. 78-2. 64(m, 1H), 2. 44-2. 28(m, 1H)。
47		2	583. 3	マルチプレットレポート ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 97-7. 83(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 65-7. 55(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 83-2. 64(m, 1H), 2. 47-2. 32(m, 1H)。
48		2	(M+H) ⁺ 596. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(s, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 87(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 76(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 72(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 64(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 60(dd, J=10. 4, 6. 3Hz, 1H), 7. 57(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 55-7. 44(m, 2H), 7. 17(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 04(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 90(s, 2H), 5. 19(qd, J=7. 2, 2. 5Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 7, 6. 9Hz, 1H), 4. 67-4. 54(m, 3H), 4. 51(s, 1H), 4. 46-4. 38(m, 1H), 4. 07(s, 3H), 2. 78(dtd, J=11. 5, 8. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 48(ddt, J=11. 5, 9. 3, 7. 1Hz, 1H)。

20

30

40

【1 9 2 1】

50

【表 2 - 1 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
49		2	584	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.78(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.02-7.84(m, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.65-7.56(m, 2H), 7.40(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.02(d, J=8.2Hz, 1H), 5.90(s, 2H), 5.76(s, 1H), 5.07(d, J=7.1Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.5, 7.0Hz, 1H), 4.67-4.59(m, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.81-2.65(m, 1H), 2.44-2.34(m, 1H)。
50		2	584	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.35(d, J=1.5Hz, 1H), 7.92-7.85(m, 4H), 7.74(s, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.43(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 6.96(d, J=8.2Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 5.09(qd, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 4.83(dd, J=15.5, 7.2Hz, 1H), 4.69(dd, J=15.5, 2.7Hz, 1H), 4.64-4.54(m, 2H), 4.52-4.48(m, 1H), 4.38(dt, J=9.0, 6.0Hz, 1H), 2.79-2.67(m, 1H), 2.41(ddt, J=11.2, 8.9, 6.9Hz, 1H)。
51		2	646.0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.98-7.86(m, 2H), 7.80(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.41(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.31-7.21(m, 1H), 6.93(d, J=8.2Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.59-4.42(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.81-2.65(m, 1H), 2.47-2.35(m, 1H)。
52		2	591	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.96(dd, J=10.6, 6.6Hz, 1H), 7.91(t, J=7.9Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.61(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.41(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.3Hz, 1H), 5.70(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.43(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.72(dt, J=11.2, 8.2, 6.2Hz, 1H), 2.39(ddt, J=11.2, 9.0, 6.9Hz, 1H)。

10

20

【1 9 2 2】

【表 2 - 1 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
53		2	617	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.51(d, J=1.0Hz, 1H), 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 7.94(t, J=7.9Hz, 1H), 7.85(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.1, 2.5Hz, 2H), 7.39(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.05(d, J=8.3Hz, 1H), 5.84(s, 2H), 5.07(qd, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.57-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.44-2.35(m, 1H)。
54		2	617.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.47(d, J=1.4Hz, 1H), 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 7.95(t, J=7.9Hz, 1H), 7.87-7.75(m, 2H), 7.66-7.53(m, 2H), 7.39(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.06(d, J=8.2Hz, 1H), 5.88(s, 2H), 5.07(qd, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.57-4.40(m, 3H), 4.35(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 2.72(dtd, J=10.8, 8.1, 6.1Hz, 1H), 2.39(ddt, J=11.3, 9.0, 7.0Hz, 1H)。
55		2	616	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.30-8.18(m, 2H), 7.95(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.90(t, J=7.9Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(d, J=8.8Hz, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 5.70(s, 2H), 5.08(qd, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.59-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.72(dtd, J=11.0, 8.1, 6.2Hz, 1H), 2.48-2.30(m, 1H)。
56		2	629.1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.94(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.88(t, J=7.9Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.40(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.90(d, J=8.3Hz, 1H), 6.29(t, J=54.6, 3.3Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 5.07(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.57-4.40(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 4.16(td, J=16.0, 3.3Hz, 2H), 2.72(dtd, J=11.3, 8.3, 6.4Hz, 1H), 2.44-2.28(m, 1H)。

30

40

【1 9 2 3】

50

【表 2－15】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
57		2	647. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 98-7. 84(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 33(s, 1H), 6. 92(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 42(s, 2H), 5. 08(dd, J=8. 1, 5. 5Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 71-4. 58(m, 3H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 81-2. 69(m, 1H), 2. 40(q, J=10. 2, 8. 8Hz, 1H)。
58		2	599	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1 H), 8. 17(t, J=2. 4Hz, 1H), 7. 94(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 64-7. 57(m, 2H), 7. 57-7. 22(m, 2H), 7. 04(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 84(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 56-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 81-2. 63(m, 1H), 2. 40(ddd, J=10. 4, 8. 4, 5. 2Hz, 1H)。
59		2	550. 1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 9. 60(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98-7. 84(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 60(dd, J=7. 9, 5. 4Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 97(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 81-2. 65(m, 1H), 2. 46-2. 31(m, 1H)。
60		2	601. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 93(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 83-7. 74(m, 2H), 7. 59(dd, J=10. 8, 8. 1Hz, 2H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 30(s, 1H), 7. 01(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 72(ddt, J=13. 8, 10. 7, 5. 3Hz, 1H), 2. 47-2. 30(m, 1H)。

10

20

【1924】

【表 2－16】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
61		2	600. 25	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 23(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 04-7. 89(m, 2H), 7. 78(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 62(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 17(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 95(dd, J=3. 4, 1. 4Hz, 1H), 6. 85(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 65(d, J=3. 4Hz, 1H), 5. 50(s, 2H), 5. 21(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 78-4. 32(m, 7H), 2. 80(ddt, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 50(ddt, J=11. 5, 9. 0, 7. 1Hz, 1H)。
62		2	626. 34	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 58(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 15(d, J=2. 5Hz, 1H), 8. 08(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 87-7. 68(m, 4H), 7. 58(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 7. 28-7. 09(m, 2H), 6. 91(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 60(d, J=2. 5Hz, 1H), 5. 57(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 87-4. 64(m, 4H), 4. 54(dt, J=9. 2, 5. 9Hz, 1H), 2. 98-2. 76(m, 1H), 2. 68-2. 41(m, 1H)。
63		2	573. 35	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 57(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 87-7. 69(m, 2H), 7. 60(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 37(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 79(s, 1H), 5. 47(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 85-4. 64(m, 4H), 4. 55(dt, J=9. 3, 6. 0Hz, 1H), 2. 87(ddt, J=14. 1, 8. 1, 6. 7, 4. 1Hz, 1H), 2. 58(ddt, J=9. 1, 7. 2, 2. 0Hz, 1H), 1. 95(td, J=8. 5, 4. 2Hz, 1H), 0. 94(dt, J=8. 5, 3. 3Hz, 2H), 0. 81-0. 65(m, 2H)。
64		2	596. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 56(s, 1H), 8. 20(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 02(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 87-7. 74(m, 2H), 7. 68(d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 56(d, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 36(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 87(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 44(d, J=2. 3Hz, 1H), 6. 18(t, J=3. 9Hz, 1H), 5. 47(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 97(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 87-4. 76(m, 4H), 4. 64-4. 48(m, 4H), 2. 96-2. 77(m, 1H), 2. 67-2. 45(m, 1H)。

30

40

【1925】

50

【表 2 - 17】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
65		2	572. 65	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 60(s, 1H), 8. 23(dd, J=8. 5, 1. 3Hz, 1H), 8. 01(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 79(dt, J=7. 9, 3. 6Hz, 2H), 7. 60-7. 48(m, 1H), 7. 39(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 85(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 11(s, 1H), 5. 41(s, 2H), 5. 27(dt, J=7. 3, 3. 7Hz, 1H), 5. 02(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 90-4. 77(m, 3H), 4. 70(td, J=8. 0, 6. 4Hz, 1H), 4. 56(dt, J=9. 3, 6. 0Hz, 1H), 4. 12(t, J=7. 2Hz, 2H), 2. 89(q, J=7. 0Hz, 3H), 2. 61(h, J=7. 3Hz, 3H)。
66		2	614. 74	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 58(s, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 03(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 90-7. 67(m, 3H), 7. 65-7. 47(m, 1H), 7. 38(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 49(d, J=2. 4Hz, 1H), 5. 49(s, 2H), 5. 35-5. 17(m, 1H), 5. 08-4. 92(m, 3H), 4. 86-4. 78(m, 3H), 4. 78-4. 64(m, 1H), 4. 63-4. 47(m, 1H), 3. 04-2. 74(m, 1H), 2. 59(s, 1H)。
67		2	574. 27	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 58(s, 1H), 8. 22(d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 03-7. 93(m, 1H), 7. 87(d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 78(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 64(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 3, 2. 3Hz, 1H), 5. 00(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 85-4. 65(m, 3H), 4. 55(dt, J=9. 2, 5. 9Hz, 1H), 3. 12(q, J=8. 8, 7. 4Hz, 1H), 2. 96-2. 77(m, 1H), 2. 69-2. 46(m, 1H), 2. 35-2. 04(m, 2H), 1. 17(dt, J=7. 2, 3. 4Hz, 2H), 1. 07(p, J=4. 6Hz, 2H)。
68		2	576. 38	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 65-8. 53(m, 1H), 8. 23(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 02(dd, J=10. 9, 6. 4Hz, 1H), 7. 88-7. 70(m, 2H), 7. 57(dd, J=7. 2, 1. 6Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 2, 6. 1Hz, 1H), 6. 94-6. 80(m, 1H), 5. 79(s, 1H), 5. 34(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 5, 2. 4Hz, 1H), 5. 01(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 87-4. 65(m, 4H), 4. 55(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 3. 92(s, 3H), 3. 62(s, 3H), 2. 88(ddt, J=10. 2, 5. 5, 2. 8Hz, 1H), 2. 68-2. 47(m, 1H)。

10

20

【1926】

【表 2 - 18】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
69		2	572. 33	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 23(d, J=1. 2Hz, 1H), 8. 12(t, J=8. 2Hz, 1H), 7. 84-7. 67(m, 2H), 7. 47(dd, J=7. 5, 1. 8Hz, 1H), 7. 35-7. 08(m, 2H), 6. 80(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 12(s, 1H), 5. 40(s, 2H), 5. 14-5. 01(m, 1H), 4. 81-4. 52(m, 5H), 4. 47(d, J=9. 2Hz, 1H), 4. 11(t, J=7. 2Hz, 2H), 2. 90(t, J=7. 3Hz, 2H), 2. 76(ddt, J=11. 5, 8. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 69-2. 55(m, 2H), 2. 47(ddt, J=11. 6, 9. 2, 7. 1Hz, 1H)。
70		2	586. 63	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 62(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 25(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 00(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 85-7. 73(m, 2H), 7. 56(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 41(dd, J=11. 2, 6. 1Hz, 1H), 6. 86(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 13(s, 1H), 5. 41(s, 2H), 5. 28(qd, J=7. 6, 2. 4Hz, 1H), 5. 04(dd, J=15. 4, 7. 6Hz, 1H), 4. 88-4. 80(m, 3H), 4. 71(ddd, J=8. 5, 7. 4, 5. 9Hz, 1H), 4. 56(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 4. 12(t, J=6. 1Hz, 2H), 2. 89(ddt, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 81(t, J=6. 4Hz, 2H), 2. 60(ddt, J=11. 6, 9. 2, 7. 2Hz, 1H), 2. 14-2. 00(m, 2H), 1. 93-1. 79(m, 2H)。
71		2	614. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 55(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 19(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 01(dd, J=10. 9, 6. 3Hz, 1H), 7. 89-7. 66(m, 2H), 7. 57(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 36(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 88(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 83(s, 1H), 5. 46(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 97(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 87-4. 63(m, 4H), 4. 54(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 4. 01(d, J=1. 0Hz, 3H), 2. 87(ddt, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 67-2. 45(m, 1H)。
72		2	560. 44	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 60(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 24(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 02(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 87-7. 72(m, 2H), 7. 56(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 86(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 16(s, 1H), 5. 51(s, 1H), 5. 38(s, 2H), 5. 28(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 5. 02(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 87-4. 76(m, 2H), 4. 71(ddd, J=8. 4, 7. 4, 5. 9Hz, 1H), 4. 56(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 3. 78(s, 3H), 2. 98-2. 77(m, 1H), 2. 69-2. 50(m, 1H), 2. 29(s, 3H)。

30

40

【1927】

50

【表 2 - 1 9】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
73		2	586. 68	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 58(d, J=1. 6Hz, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 96(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 87-7. 71(m, 2H), 7. 55(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 86(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 39(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 5, 2. 4Hz, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 88-4. 64(m, 4H), 4. 55(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 3. 76(s, 3H), 2. 88(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 72(dd, J=7. 9, 6. 3Hz, 2H), 2. 64-2. 42(m, 5H)。
74		2	608. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 63-8. 52(m, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 00(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 86-7. 69(m, 2H), 7. 56(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 37(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 86(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 26(s, 1H), 5. 46(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 98(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 87-4. 66(m, 4H), 4. 63-4. 46(m, 3H), 3. 53(td, J=13. 9, 0. 8Hz, 2H), 2. 88(dtd, J=11. 6, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 58(ddt, J=11. 5, 9. 2, 7. 2Hz, 1H)。
75		2	598. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 58(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 00(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 85-7. 69(m, 2H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 85(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 12(s, 1H), 5. 43(s, 2H), 5. 27(td, J=7. 3, 2. 4Hz, 1H), 5. 08-4. 98(m, 1H), 4. 92-4. 77(m, 3H), 4. 70(td, J=8. 1, 6. 1Hz, 1H), 4. 55(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 4. 04(s, 2H), 2. 97-2. 76(m, 3H), 2. 58(ddt, J=11. 6, 9. 2, 7. 1Hz, 1H), 0. 95-0. 68(m, 4H)。
76		2	595. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 56(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 19(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 08(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 87-7. 67(m, 3H), 7. 55(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 37(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 85(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 43(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 5. 05-4. 96(m, 1H), 4. 90-4. 66(m, 4H), 4. 55(dt, J=9. 3, 6. 0Hz, 1H), 4. 16(q, J=7. 3Hz, 2H), 2. 99-2. 76(m, 1H), 2. 70-2. 47(m, 1H), 1. 44(t, J=7. 3Hz, 3H)。

10

20

【1 9 2 8】

【表 2 - 2 0】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
77		2	560. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 60(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 23(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 04(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 91-7. 67(m, 2H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 46-7. 29(m, 2H), 6. 85(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 41(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 5, 2. 4Hz, 1H), 5. 02(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 90-4. 76(m, 3H), 4. 71(td, J=8. 1, 6. 1Hz, 1H), 4. 56(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 3. 84(s, 3H), 2. 89(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 59(d dt, J=11. 6, 9. 1, 7. 1Hz, 1H), 2. 10(s, 3H)。
78		2	580. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 54(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 18(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 08(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 86-7. 73(m, 2H), 7. 69(d, J=12. 6Hz, 2H), 7. 56(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 35(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 85(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 43(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 5. 00-4. 94(m, 1H), 4. 79-4. 65(m, 3H), 4. 61-4. 44(m, 3H), 3. 86(s, 3H), 2. 87(ddd, J=10. 3, 5. 7, 2. 7Hz, 1H), 2. 67-2. 43(m, 1H)。
79		3	629. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 07(s, 1H), 7. 95-7. 87(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 75(s, 1H), 7. 63-7. 53(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 75(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 83(s, 3H), 2. 71(dtd, J=11. 2, 8. 1, 6. 3Hz, 1H), 2. 39(ddt, J=11. 3, 9. 1, 7. 0Hz, 1H)。
80		3	(M+H) ⁺ 671. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 10(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 87-7. 80(m, 3H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 61(dd, J=7. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 20(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 78(s, 2H), 5. 56(p, J=6. 8Hz, 1H), 5. 19(td, J=7. 4, 4. 8Hz, 1H), 5. 04(d, J=6. 9Hz, 5H), 4. 73(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 40(m, 6H), 2. 89-2. 69(m, 1H), 2. 59-2. 39(m, 1H)。

30

40

【1 9 2 9】

50

【表 2 - 2 1】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
81		3	(M+H) ⁺ 617.0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.32(d, J=1.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.92(dd, J=10.6, 6.4Hz, 1H), 7.86(t, J=7.9Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.68(d, J=8.5Hz, 1H), 7.62(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 5.27-5.12(m, 1H), 4.74(dd, J=15.7, 6.9Hz, 1H), 4.69-4.39(m, 5H), 2.94-2.71(m, 1H), 2.60-2.38(m, 1H)。
82		3	(M+H) ⁺ 612.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.31(d, J=1.4Hz, 1H), 8.05-7.94(m, 3H), 7.91(d, J=2.4Hz, 1H), 7.81(d, J=0.8Hz, 1H), 7.77(t, J=7.9Hz, 1H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.54(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.19(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.2Hz, 1H), 6.53(d, J=2.4Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 5.20(qd, J=7.0, 2.5Hz, 1H), 4.83-4.34(m, 7H), 3.91(s, 3H), 2.96-2.63(m, 1H), 2.63-2.32(m, 1H)。
83		3	(M+H) ⁺ 648.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48(s, 1H), 8.31(d, J=1.4Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.05(d, J=2.5Hz, 1H), 8.02-7.93(m, 2H), 7.78(t, J=7.9Hz, 1H), 7.70-7.64(m, 1H), 7.55(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.44(d, J=5.9, 6Hz, 1H), 7.19(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.2Hz, 1H), 6.57(d, J=2.5Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 5.19(tt, J=7.1, 3.6Hz, 1H), 4.79-4.33(m, 7H), 2.80(dtd, J=11.3, 8.1, 6.0Hz, 1H), 2.49(ddt, J=11.5, 9.1, 7.2Hz, 1H)。
84		3	665.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68(s, 1H), 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.98-7.89(m, 2H), 7.85-7.79(m, 1H), 7.74(d, J=44.0Hz, 1H), 7.59(t, J=7.2Hz, 2H), 7.39(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.02(d, J=8.2Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 5.07(qd, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.56-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.71(dtd, J=11.3, 8.1, 6.1Hz, 1H), 2.39(ddt, J=11.6, 9.3, 7.1Hz, 1H)。

10

20

【1930】

【表 2 - 2 2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
85		3	683	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.98-7.64(m, 4H), 7.58(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.45(d, J=12.0Hz, 1H), 7.37(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.01(d, J=8.3Hz, 1H), 5.79(s, 2H), 5.06(dt, J=9.5, 4.7Hz, 1H), 4.68(dd, J=15.6, 6.8Hz, 1H), 4.61-4.38(m, 4H), 4.34(dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.75-2.64(m, 1H), 2.41-2.31(m, 1H)。
86		3	646.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.99(dd, J=10.6, 6.5Hz, 1H), 7.88(t, J=7.9Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.40(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 5.58(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.42(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 2.72(ddt, J=14.4, 11.4, 7.1Hz, 1H), 2.46-2.29(m, 1H)。
87		3	647.1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16(d, J=1.3Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.96-7.86(m, 3H), 7.75(s, 1H), 7.58(dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.51(dd, J=11.4, 1.3Hz, 1H), 7.41(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 5.08(dd, J=8.2, 5.7Hz, 1H), 4.79(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.65(dd, J=15.7, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.40(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 2.76-2.65(m, 1H), 2.47-2.31(m, 1H)。
88		3	669.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.91(q, J=7.3, 6.8Hz, 3H), 7.83-7.73(m, 2H), 7.59(dd, J=10.7, 7.3Hz, 2H), 7.39(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.01(d, J=8.3Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 5.14-4.99(m, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.95(d, J=7.2Hz, 2H), 2.88-2.61(m, 1H), 2.46-2.28(m, 1H), 1.24(td, J=8.1, 7.6, 4.1Hz, 1H), 0.58-0.45(m, 2H), 0.36(dt, J=6.3, 4.4Hz, 2H)。

30

40

【1931】

50

【表 2 - 2 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
89		3	630. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1 H), 8. 23(s, 1H), 8. 05(s, 1H), 7. 94(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 89(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6 Hz, 1H), 7. 63-7. 54(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 04(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 86(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 4Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 57(m, 1H), 4. 56-4. 39(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 11(s, 3H), 2. 78-2. 62(m, 1H), 2. 40(q, J=10. 2, 8. 9Hz, 1H)。
90		3	655. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1 H), 8. 17(s, 1H), 7. 96-7. 85(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 74(d, J=0. 8Hz, 1H), 7. 60(d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 57(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 75(s, 2H), 5. 15-4. 98(m, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 72(tt, J=7. 4, 3. 9Hz, 1H), 2. 71(dd, J=16. 2, 8. 5Hz, 1H), 2. 40(q, J=10. 3, 8. 7Hz, 1H), 1. 05(dq, J=6. 0, 3. 9Hz, 2H), 1. 02-0. 92(m, 2H)。
91		3	630. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 43(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98(d, J=0. 8Hz, 1H), 7. 97-7. 90(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 65-7. 54(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 93(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 0Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(d, J=14. 4Hz, 1H), 4. 57-4. 39(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 3. 89(s, 3H), 2. 82-2. 66(m, 1H), 2. 40(q, J=10. 1, 8. 6Hz, 1H)。
92		3	666. 1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 03(s, 1H), 8. 38(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 07-7. 69(m, 4H), 7. 60(td, J=5. 6, 5. 2, 2. 9Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 03(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 98(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 78-2. 62(m, 1H), 2. 38(ddt, J=17. 1, 9. 2, 4. 3Hz, 1H)。

10

20

【1 9 3 2】

【表 2 - 2 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
93		3	616	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 48(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 18(s, 1H), 7. 94(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 88(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5 Hz, 1H), 7. 64-7. 55(m, 3H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 04(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 83(s, 2H), 5. 08(dd, J=9. 6, 6. 8Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 76-2. 68(m, 1H), 2. 40(q, J=10. 6, 9. 2Hz, 1H)。
94		3	629. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1 H), 8. 10(s, 1H), 7. 99-7. 85(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 62-7. 52(m, 2H), 7. 47(d, J=2. 0Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 03(d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 54(d, J=2. 0Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 06(d, J=8. 1, 5. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 67-4. 57(m, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=8. 9, 5. 9Hz, 1H), 3. 91(s, 3H), 2. 73(dt, J=11. 5, 7. 8Hz, 1H), 2. 44-2. 31(m, 1H)。
95		3	632	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 29(s, 1H), 8. 97(s, 1H), 8. 26(d, J=5. 4Hz, 2H), 7. 97-7. 85(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 63-7. 55(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 03(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 5. 07(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(d, J=14. 3Hz, 1H), 4. 56-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 72(d, J=13. 0Hz, 1H), 2. 37(dd, J=19. 4, 10. 0Hz, 1H)。
96		3	656. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 52(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98(s, 1H), 7. 96-7. 88(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 63-7. 52(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 93(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 3. 80(tt, J=7. 5, 3. 9Hz, 1H), 2. 81-2. 63(m, 1H), 2. 44-2. 31(m, 1H), 1. 10(q, J=4. 0Hz, 2H), 1. 04-0. 94(m, 2H)。

30

40

【1 9 3 3】

50

【表 2 - 2 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
97		3	657. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 50(s, 1H), 8. 07(s, 1H), 7. 97-7. 90(m, 2H), 7. 89(s, 1H), 7. 82(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 74(d, J=0. 8Hz, 1H), 7. 63(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 59(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 47(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 76(s, 2H), 5. 02(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 61-4. 49(m, 2H), 4. 49-4. 32(m, 2H), 3. 83(s, 3H), 3. 78(d, J=8. 6Hz, 1H), 3. 72(d, J=8. 6Hz, 1H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
98		3	665	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 15(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 09(s, 1H), 7. 95-7. 83(m, 3H), 7. 76(s, 1H), 7. 62-7. 56(m, 1H), 7. 51(dd, J=11. 4, 1. 2Hz, 1H), 7. 41(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 5. 85(s, 2H), 5. 15-4. 97(m, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 65(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 59-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 84(s, 3H), 2. 81-2. 62(m, 1H), 2. 44-2. 29(m, 1H)。
99		3	647. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 09(s, 1H), 7. 92-7. 83(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 76(d, J=0. 8Hz, 1H), 7. 63-7. 55(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 5. 84(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 56-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 84(s, 3H), 2. 72(d, J=14. 0, 11. 3, 6. 9Hz, 1H), 2. 39(ddd, J=11. 2, 8. 9, 7. 0Hz, 1H)。
100		3	632	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 58(d, J=1. 8Hz, 1H), 8. 30(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 94(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 87(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 70(d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 62-7. 55(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 05(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 84(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 78-2. 64(m, 1H), 2. 39(ddd, J=17. 9, 12. 2, 8. 3Hz, 1H)。

10

20

【1 9 3 4】

【表 2 - 2 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
101		3	632	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 12(s, 1H), 8. 23(s, 1H), 8. 19(s, 1H), 8. 12(s, 1H), 7. 96-7. 85(m, 2H), 7. 78(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 58(dt, J=6. 3, 5. 7, 3. 1Hz, 2H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 03(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 5. 13-5. 03(m, 1H), 4. 74(d, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 61(d, J=14. 6Hz, 1H), 4. 56-4. 39(m, 3H), 4. 35(dt, J=8. 9, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 64(m, 1H), 2. 46-2. 34(m, 1H)。
102		3	629. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 00(s, 1H), 7. 97-7. 85(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 64-7. 52(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 25(s, 1H), 7. 03(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 5. 07(dd, J=7. 2, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 56-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 71(s, 3H), 2. 78-2. 68(m, 1H), 2. 45-2. 36(m, 1H)。
103		3	629. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 07(s, 1H), 8. 00-7. 85(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 75(d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 59(dd, J=8. 1, 6. 3Hz, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 66(d, J=2. 3Hz, 1H), 5. 77(s, 2H), 5. 15-4. 99(m, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=8. 9, 6. 0Hz, 1H), 3. 83(s, 3H), 2. 78-2. 68(m, 1H), 2. 44-2. 35(m, 1H)。
104		3	643. 1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 00(s, 1H), 7. 95-7. 86(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 62-7. 53(m, 3H), 7. 38(dd, J=11. 7, 6. 0Hz, 1H), 6. 99(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 07(td, J=7. 3, 4. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 56-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 86(s, 3H), 2. 80-2. 64(m, 1H), 2. 42(s, 4H)。

30

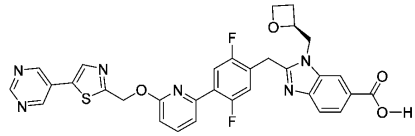
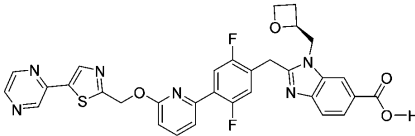
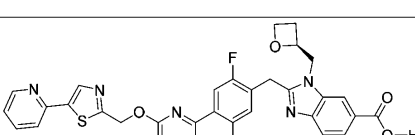
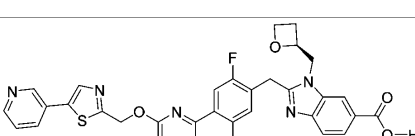
40

【1 9 3 5】

50

【表 2 - 2 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
105		3	627. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 9. 11(s, 1H), 8. 99(s, 2H), 8. 42(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 19(s, 1H), 8. 16(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 75(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 61(dd, J=7. 5, 1. 4Hz, 1H), 7. 26(dd, J=11. 1, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 22(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 83(dd, J=15. 6, 7. 4Hz, 1H), 4. 72-4. 60(m, 3H), 4. 51(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 85(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 62-2. 47(m, 1H)。
106		3	627. 5	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 9. 05(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 56(dd, J=2. 6, 1. 5Hz, 1H), 8. 47(d, J=2. 6Hz, 1H), 8. 42(d, J=2. 2Hz, 2H), 8. 15(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 74(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 61(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 25(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 5. 22(q, J=6. 2, 5. 7Hz, 1H), 4. 82(dd, J=15. 5, 7. 4Hz, 1H), 4. 74-4. 60(m, 4H), 4. 51(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 98-2. 75(m, 1H), 2. 53(dq, J=11. 3, 7. 4Hz, 1H)。
107		3	626. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 53(s, 1H), 8. 50(d, J=5. 0Hz, 1H), 8. 33(s, 1H), 8. 18(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 96(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 93-7. 81(m, 3H), 7. 75(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 64(d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 34(dt, J=13. 0, 6. 8Hz, 2H), 7. 01(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 24(d, J=7. 0Hz, 1H), 5. 01-4. 89(m, 1H), 4. 83-4. 71(m, 3H), 4. 67(dd, J=13. 2, 6. 5Hz, 1H), 4. 51(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 96-2. 77(m, 1H), 2. 71-2. 50(m, 1H)。
108		3	626. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 92(d, J=2. 3Hz, 1H), 8. 66-8. 59(m, 1H), 8. 56(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 29(dt, J=8. 0, 1. 8Hz, 1H), 8. 25(s, 1H), 8. 20(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 97(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 89(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 76(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 66(td, J=8. 1, 7. 5, 3. 3Hz, 2H), 7. 37(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 85(s, 2H), 5. 25(td, J=7. 2, 2. 3Hz, 1H), 4. 97(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 86-4. 62(m, 4H), 4. 53(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 94-2. 78(m, 1H), 2. 67-2. 48(m, 1H)。

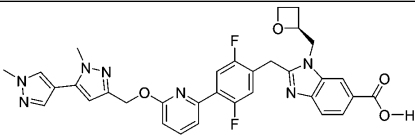
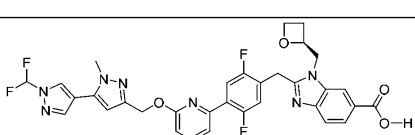
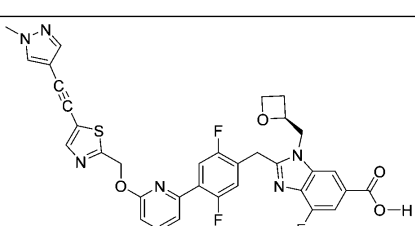
10

20

【1 9 3 6】

【表 2 - 2 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
109		3	626. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 24(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 09(s, 1H), 7. 96(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 85(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 74(s, 1H), 7. 59(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 50(dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 44(s, 1H), 5. 36(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 61(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 9Hz, 1H), 3. 88(s, 3H), 3. 87(s, 3H), 2. 79-2. 67(m, 1H), 2. 39(ddt, J=11. 2, 9. 0, 6. 9Hz, 1H)。
110		3	662. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 66(s, 1H), 8. 24-8. 14(m, 2H), 8. 04-7. 92(m, 1H), 7. 90-7. 75(m, 3H), 7. 59-7. 47(m, 2H), 7. 38(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 61(s, 1H), 5. 39(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 61(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 45(m, 2H), 4. 44(d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 8Hz, 1H), 3. 92(s, 3H), 2. 79-2. 67(m, 1H), 2. 40(dq, J=11. 1, 7. 3Hz, 1H)。
111		4	671	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 15(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 10(s, 1H), 8. 02(s, 1H), 7. 96-7. 83(m, 2H), 7. 71(s, 1H), 7. 59(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 50(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 41(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 79(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 65(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 56-4. 45(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 85(s, 3H), 2. 71(dtd, J=11. 0, 8. 1, 6. 1Hz, 1H), 2. 38(dddd, J=14. 4, 9. 8, 8. 3, 4. 3Hz, 1H)。

30

40

【1 9 3 7】

50

【表 2 - 3 1】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
118		4	679.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.93(t, J=7.9Hz, 1H), 7.88(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.78(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(dd, J=8.2, 2.7Hz, 2H), 7.40(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.02(d, J=8.2Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 5.07(tt, J=6.9, 3.7Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.57-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.76(tt, J=7.4, 3.9Hz, 1H), 2.80-2.65(m, 1H), 2.43-2.33(m, 1H), 1.15-1.02(m, 2H), 1.02-0.93(m, 2H)。
119		4	650.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20(d, J=1.5Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.94(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.90-7.81(m, 1H), 7.81-7.69(m, 2H), 7.59-7.47(m, 2H), 7.38(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 6.89(d, J=8.2Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 5.38(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.73(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.66-4.40(m, 4H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.72(dtd, J=10.9, 8.1, 6.1Hz, 1H), 2.48-2.28(m, 1H)。
120		5	(M+H ⁺)608.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.33(d, J=1.5Hz, 1H), 8.18(d, J=2.5Hz, 1H), 8.04-7.96(m, 2H), 7.82-7.73(m, 3H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.55(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.51-7.38(m, 2H), 7.36-7.25(m, 1H), 7.19(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.91-6.84(m, 1H), 6.60(d, J=2.5Hz, 1H), 5.58(s, 2H), 5.19(qd, J=7.0, 2.6Hz, 1H), 4.73(dd, J=15.7, 7.0Hz, 1H), 4.69-4.47(m, 4H), 4.44(dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 2.86-2.65(m, 1H), 2.49(ddt, J=11.5, 9.2, 7.1Hz, 1H)。

10

【1940】

【表 2 - 3 2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
121		5	(M+H ⁺)596.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.97-7.76(m, 6H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.50(t, J=7.9Hz, 3H), 7.39(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 7.31(t, J=7.6Hz, 1H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 4.60(t, J=5.0Hz, 2H), 4.44(d, J=10.0Hz, 2H), 3.69(t, J=5.0Hz, 2H), 3.30(s, 2H), 3.22(d, J=2.8Hz, 3H)。
122		5	(M+H ⁺)596.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.78(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.20(d, J=1.5Hz, 1H), 7.95(dd, J=10.4, 6.5Hz, 1H), 7.91-7.82(m, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.70-7.63(m, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56-7.45(m, 3H), 7.45-7.26(m, 2H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.59(t, J=5.2Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 3.69(t, J=5.1Hz, 2H), 3.22(s, 3H)。
123		5	(M+H ⁺)616.0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.31(d, J=1.5Hz, 1H), 8.02-7.90(m, 2H), 7.81(t, J=7.9Hz, 1H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58(dd, J=7.3, 1.5Hz, 1H), 7.45(dt, J=3.8, 1.2Hz, 1H), 7.25(dd, J=3.8, 1.3Hz, 1H), 7.20(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.87(d, J=8.2Hz, 1H), 5.73(s, 2H), 5.21(qd, J=7.1, 2.6Hz, 1H), 4.74(dd, J=15.7, 6.9Hz, 1H), 4.68-4.48(m, 4H), 4.45(dt, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 2.80(dtd, J=11.5, 8.2, 6.1Hz, 1H), 2.61-2.41(m, 1H)。

20

30

【1941】

40

50

【表 2 - 3 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
124		5	(M+H) ⁺ 546. 2	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 32(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 95(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 76(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 68(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 55(d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 53(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 83(d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 36(d, J=2. 3Hz, 1H), 5. 45(s, 2H), 5. 20(tt, J=7. 1, 3. 5Hz, 1H), 4. 74(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 69-4. 40(m, 5H), 3. 91(s, 2H), 2. 81(dtd, J=11. 4, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 50(ddt, J=11. 4, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。
125		5	(M+H) ⁺ 609. 2	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 68-8. 55(m, 2H), 8. 44(d, J=2. 6Hz, 1H), 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 05-7. 94(m, 2H), 7. 94-7. 87(m, 2H), 7. 79(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 3, 1. 5Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 2 Hz, 1H), 6. 69(d, J=2. 7Hz, 1H), 5. 60(s, 2H), 5. 19(tt, J=7. 1, 3. 7Hz, 1H), 4. 76-4. 30(m, 6H), 2. 92-2. 69(m, 1H), 2. 59-2. 45(m, 1H)。
126		5	573. 1	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 33(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98-7. 88(m, 3H), 7. 85(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 65(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 57(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 48-7. 39(m, 2H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 76(s, 2H), 5. 13-5. 04(m, 1H), 4. 82(dd, J=15. 5, 7. 2Hz, 1H), 4. 68(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 64-4. 47(m, 3H), 4. 38(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 66(m, 1H), 2. 46-2. 32(m, 1H)。
127		5	591. 1	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 32(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 99-7. 90(m, 2H), 7. 88(d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 68-7. 62(m, 2H), 7. 55(d, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 43(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 38(s, 1H), 7. 23(d, J=3. 8Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 3 Hz, 1H), 5. 66(s, 2H), 5. 16-5. 00(m, 1H), 4. 81(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 73-4. 60(m, 1H), 4. 60-4. 46(m, 3H), 4. 38(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 66(m, 1H), 2. 46-2. 31(m, 1H)。

10

20

【1 9 4 2】

【表 2 - 3 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
128		5	573. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 39-8. 28(m, 1H), 8. 10(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 06(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 90(d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 88-7. 81(m, 2H), 7. 65(t, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 53(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 43(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 48(s, 2H), 5. 09(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 81(dd, J=15. 5, 7. 1 Hz, 1H), 4. 67(dd, J=15. 4, 2. 8Hz, 1H), 4. 64-4. 46(m, 3H), 4. 38(dt, J=8. 8, 5. 8Hz, 1H), 2. 80-2. 64(m, 1H), 2. 46-2. 30(m, 1H)。
129		5	591	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 30(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98(s, 1H), 7. 92-7. 81(m, 4H), 7. 78(d, J=1. 3 Hz, 1H), 7. 63(dd, J=8. 5, 5. 1Hz, 1H), 7. 55-7. 49(m, 1H), 7. 41(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 2H), 6. 93(d, J=8. 2 Hz, 1H), 5. 43(s, 2H), 5. 08(d, J=7. 6Hz, 1H), 4. 80(d, J=15. 5, 7. 0Hz, 1H), 4. 69-4. 61(m, 1H), 4. 60-4. 43(m, 3H), 4. 37(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 80-2. 69(m, 1H), 2. 45-2. 36(m, 1H)。
130		5	573. 1	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 53(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 30(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 98-7. 87(m, 2H), 7. 82(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 67-7. 60(m, 2H), 7. 56(d, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 42(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 69(s, 2H), 5. 13-5. 02(m, 1H), 4. 79(dd, J=15. 5, 7. 2Hz, 1H), 4. 65(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 60-4. 43(m, 3H), 4. 37(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 69(m, 1H), 2. 46-2. 33(m, 1H)。

30

40

【1 9 4 3】

50

【表 2-35】

(表2の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
131		5	591.1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29(d, J=1.5Hz, 1H), 8.08(d, J=1.5Hz, 1H), 7.97(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.89(t, J=7.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.63(d, J=8.5Hz, 1H), 7.58(d, J=1.4Hz, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.42(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 6.92(d, J=8.2Hz, 1H), 5.65(s, 2H), 5.08(d, J=7.2Hz, 1H), 4.79(dd, J=15.4, 7.2Hz, 1H), 4.69-4.61(m, 1H), 4.61-4.44(m, 3H), 4.37(dt, J=8.9, 5.8Hz, 1H), 2.81-2.65(m, 1H), 2.45-2.30(m, 1H)。
132		6	664.3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.55(d, J=12.7Hz, 1H), 8.19(d, J=12.9Hz, 1H), 7.95-7.86(m, 1H), 7.86-7.70(m, 3H), 7.66-7.57(m, 1H), 7.52(dt, J=12.7, 7.3Hz, 2H), 7.36(d, J=11.6Hz, 1H), 7.25(dd, J=16.6, 9.5Hz, 2H), 6.98-6.78(m, 1H), 5.68-5.45(m, 2H), 5.23(s, 1H), 4.95(t, J=10.3Hz, 1H), 4.75-4.61(m, 1H), 4.52(d, J=7.5Hz, 1H), 4.01-3.82(m, 3H), 3.32(p, J=1.7Hz, 3H), 2.84(s, 1H), 2.55(s, 1H)。
133		6	654.4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.59-8.50(m, 1H), 8.21(dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.90(dd, J=10.8, 6.0Hz, 1H), 7.86-7.73(m, 2H), 7.57(dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 7.51(t, J=7.8Hz, 1H), 7.36(dd, J=11.2, 6.0Hz, 1H), 7.29-7.14(m, 2H), 6.92(d, J=8.3Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 5.38-5.21(m, 1H), 4.98(dd, J=15.6, 7.5Hz, 1H), 4.86(s, 1H), 4.85-4.63(m, 4H), 4.63-4.43(m, 3H), 2.96-2.82(m, 1H), 2.58(dq, J=11.5, 7.3Hz, 1H), 1.70(s, 4H)。
134		6	664.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.57(t, J=1.0Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.89(dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 7.82(t, J=7.9Hz, 1H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.64(d, J=2.3Hz, 1H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.54(d, J=7.8Hz, 1H), 7.41-7.27(m, 3H), 6.97-6.90(m, 1H), 6.49(d, J=2.3Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 5.26(tt, J=7.4, 3.8Hz, 1H), 4.99(dd, J=15.5, 7.6Hz, 1H), 4.87-4.81(m, 2H), 4.82-4.75(m, 1H), 4.75-4.65(m, 1H), 4.54(dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.96-2.78(m, 1H), 2.58(tt, J=11.5, 7.2Hz, 1H)。

10

20

【 1 9 4 4 】

【表 2-36】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
135		6	664.4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.56(d, J=1.2Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.89(dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 7.82(d, J=8.1Hz, 1H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.51(d, J=2.1Hz, 1H), 7.43-7.33(m, 3H), 6.94(d, J=8.3Hz, 1H), 6.56(d, J=2.1Hz, 1H), 5.60(s, 2H), 5.31-5.21(m, 1H), 4.98(d, J=15.5, 7.5Hz, 1H), 4.86-4.82(m, 2H), 4.79(d, J=11.6Hz, 1H), 4.76-4.65(m, 1H), 4.54(dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 2.97-2.79(m, 1H), 2.76-2.47(m, 1H)。
136		6	665.3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.57(t, J=1.0Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.93-7.73(m, 3H), 7.59(dd, J=8.7, 6.8Hz, 2H), 7.42-7.26(m, 4H), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 5.26(q, J=6.5Hz, 1H), 4.98(dd, J=15.5, 7.5Hz, 1H), 4.85-4.82(m, 1H), 4.82-4.77(m, 1H), 4.76-4.61(m, 1H), 4.54(dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 2.93-2.79(m, 1H), 2.64-2.53(m, 1H), 2.51(s, 3H)。
137		6	667.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 9.03(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.19-8.08(m, 2H), 7.92-7.78(m, 2H), 7.75(d, J=8.6Hz, 1H), 7.67-7.49(m, 2H), 7.43-7.24(m, 3H), 6.93(d, J=8.3Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 5.52(d, J=5.8Hz, 1H), 5.24(d, J=6.9Hz, 1H), 4.81-4.63(m, 5H), 4.51(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.84(q, J=9.2, 8.1Hz, 1H), 2.67-2.44(m, 1H)。
138		6	662.3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 9.14(s, 1H), 8.95(s, 2H), 8.54(s, 1H), 8.18(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.93-7.87(m, 1H), 7.87-7.81(m, 1H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.71-7.66(m, 1H), 7.62-7.56(m, 3H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.35(dd, J=11.3, 6.1Hz, 1H), 6.94(d, J=8.3Hz, 1H), 5.60(s, 2H), 5.26(q, J=7.5, 6.8Hz, 1H), 4.96(dd, J=15.5, 7.5Hz, 1H), 4.86-4.74(m, 3H), 4.74-4.64(m, 1H), 4.53(dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.87(dt, J=16.6, 7.9Hz, 1H), 2.66-2.43(m, 1H)。

30

40

【 1 9 4 5 】

50

【表 2-37】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
139		6	661.3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.81-8.74(m, 1H), 8.62-8.54(m, 2H), 8.20(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 8.09(dt, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.90(dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 7.83(t, J=7.9Hz, 1H), 7.78(d, J=8.6Hz, 1H), 7.71-7.54(m, 3H), 7.48-7.34(m, 3H), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 5.60(s, 2H), 5.34-5.20(m, 1H), 4.99(d, J=15.5, 7.5Hz, 1H), 4.85-4.75(m, 3H), 4.75-4.64(m, 1H), 4.54(dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 2.94-2.79(m, 1H), 2.58(tt, J=11.5, 7.3Hz, 1H)。
140		6	661.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77-8.67(m, 2H), 8.53(d, J=1.3Hz, 1H), 8.16(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.92-7.79(m, 4H), 7.76(d, J=8.5Hz, 1H), 7.65(t, J=7.8Hz, 1H), 7.58(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.53-7.41(m, 2H), 7.34(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 5.35-5.16(m, 1H), 4.94(dd, J=15.5, 7.4Hz, 1H), 4.86-4.63(m, 4H), 4.53(dt, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 2.94-2.78(m, 1H), 2.57(dd, J=11.6, 9.0, 5.5Hz, 1H)。
141		6	667.3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.57(d, J=1.4Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.92(d, J=3.4Hz, 1H), 7.90-7.86(m, 1H), 7.86-7.79(m, 1H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.66-7.53(m, 2H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.37(dt, J=11.2, 6.0Hz, 1H), 6.95(d, J=8.2Hz, 1H), 5.60(s, 2H), 5.26(q, J=7.4Hz, 1H), 4.98(dd, J=15.5, 7.5Hz, 1H), 4.85-4.76(m, 3H), 4.76-4.63(m, 1H), 4.54(dt, J=9.2, 6.0Hz, 1H), 2.97-2.79(m, 1H), 2.69-2.48(m, 1H)。
142		6	664.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.93(s, 1H), 8.49(d, J=1.2Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.93-7.78(m, 3H), 7.74(d, J=8.5Hz, 1H), 7.65(t, J=7.8Hz, 1H), 7.58(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.51-7.41(m, 2H), 7.32(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 6.98-6.89(m, 1H), 5.61(s, 2H), 5.25(qd, J=7.3, 2.4Hz, 1H), 4.93(d, J=7.4Hz, 1H), 4.83-4.62(m, 4H), 4.51(dt, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 2.99-2.78(m, 1H), 2.65-2.44(m, 1H)。

10

20

【 1 9 4 6 】

【表 2-38】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
143		6	665.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.58(d, J=1.1Hz, 1H), 8.46(t, J=1.3Hz, 1H), 8.21(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.90-7.70(m, 4H), 7.68(s, 1H), 7.61-7.54(m, 1H), 7.36(dd, J=11.3, 6.1Hz, 1H), 6.94(d, J=8.2Hz, 1H), 5.64(d, J=1.8Hz, 2H), 5.27(q, J=7.0, 6.6Hz, 1H), 4.99(dd, J=15.5, 7.5Hz, 1H), 4.86-4.64(m, 4H), 4.54(dt, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 2.98-2.80(m, 1H), 2.69-2.50(m, 1H).
144		6	665.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70(d, J=9.6Hz, 1H), 8.60(t, J=1.1Hz, 1H), 8.23(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 8.00-7.89(m, 2H), 7.89-7.76(m, 2H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.59(dd, J=7.5, 1.6Hz, 1H), 7.48-7.34(m, 2H), 6.94(d, J=8.3Hz, 1H), 5.63(s, 2H), 5.36-5.22(m, 1H), 5.02(dd, J=15.5, 7.6Hz, 1H), 4.85-4.76(m, 1H), 4.76-4.66(m, 1H), 4.55(dt, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 3.98-3.89(m, 5H), 2.96-2.81(m, 1H), 2.59(dq, J=11.5, 7.4Hz, 1H).
145		6	677.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.59(s, 1H), 8.47(d, J=1.4Hz, 1H), 8.15-8.05(m, 2H), 7.91-7.83(m, 2H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.79-7.67(m, 2H), 7.66-7.55(m, 1H), 7.33(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 6.98(d, J=8.4Hz, 1H), 5.60(s, 2H), 5.25(qd, J=7.2, 2.5Hz, 1H), 4.95-4.89(m, 1H), 4.80-4.62(m, 4H), 4.50(dt, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 4.21(s, 3H), 3.97(s, 3H), 2.94-2.78(m, 1H), 2.56(tt, J=11.3, 7.2Hz, 1H).
146		6	676.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.78(s, 2H), 8.36(d, J=1.3Hz, 1H), 8.12(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.85(dd, J=10.7, 6.3Hz, 1H), 7.79-7.68(m, 2H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.43-7.30(m, 2H), 7.19(dd, J=11.2, 6.0Hz, 1H), 6.87(d, J=8.2Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 5.38(s, 1H), 5.29-5.16(m, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.3Hz, 1H), 4.65-4.55(m, 2H), 4.50(dt, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 3.37(s, 1H), 2.93-2.79(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.52(dq, J=11.0, 7.3Hz, 1H).

30

40

【 1 9 4 7 】

【表 2-39】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
147		6	647.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.64(d, J=2.1Hz, 1H), 8.24(d, J=1.4Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.1, 2.2Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.86-7.74(m, 3H), 7.65(d, J=8.5Hz, 1H), 7.61-7.48(m, 2H), 7.14(dd, J=11.4, 6.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.2Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 5.19(td, J=7.5, 5.1Hz, 1H), 4.75-4.53(m, 4H), 4.51(d, J=7.1Hz, 1H), 4.48-4.41(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.86-2.72(m, 1H), 2.55-2.39(m, 1H)。
148		6	664.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.52(d, J=1.4Hz, 1H), 8.16(dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.92-7.79(m, 2H), 7.79-7.64(m, 3H), 7.60(dd, J=5.9, 1.8Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.56(d, J=1.6Hz, 1H), 7.34(dd, J=11.3, 6.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.2Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 5.25(dd, J=7.2, 2.3Hz, 1H), 5.00-4.92(m, 1H), 4.83-4.64(m, 4H), 4.52(dt, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 2.86(dd, J=6.8, 4.7Hz, 1H), 2.57(ddt, J=9.0, 6.9, 2.0Hz, 1H)。
149		6	678.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29(d, J=1.5Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.90(t, J=7.9Hz, 1H), 7.86-7.74(m, 2H), 7.71-7.58(m, 3H), 7.53(ddd, J=7.8, 4.3, 1.6Hz, 2H), 7.41(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 6.98(d, J=8.3Hz, 1H), 5.58(s, 2H), 5.08(qd, J=7.1, 2.6Hz, 1H), 4.79(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.71-4.42(m, 4H), 4.37(dt, J=9.0, 6.0Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.80-2.66(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.40(ddt, J=11.1, 8.7, 6.9Hz, 1H)。
150		6	798.5	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.65(s, 2H), 8.23(d, J=1.5Hz, 1H), 7.97-7.76(m, 4H), 7.71-7.56(m, 3H), 7.50-7.32(m, 3H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 4.80(q, J=8.5, 8.0Hz, 4H), 4.60(q, J=6.6, 5.1Hz, 4H), 4.47(s, 2H), 4.38(s, 1H), 4.10(s, 2H), 3.67(t, J=5.1Hz, 2H), 3.49(d, J=14.2Hz, 2H), 3.21(s, 3H), 2.09(s, 2H), 1.75(d, J=9.6Hz, 2H)。

10

20

【 1 9 4 8 】

【表 2-40】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
151		6	682.0	マルチプレットレポート 1H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16(d, J=1.3Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.88(t, J=7.8Hz, 1H), 7.83(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.58(t, J=7.9Hz, 1H), 7.55-7.48(m, 2H), 7.45-7.29(m, 3H), 6.96(d, J=8.2Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 5.07(qd, J=7.0, 2.6Hz, 1H), 4.79(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.66(dd, J=15.4, 2.7Hz, 1H), 4.60-4.42(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.78-2.64(m, 1H), 2.45-2.31(m, 1H)。
152		6	846.1	マルチプレットレポート 1H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54(s, 2H), 8.16(d, J=1.2Hz, 1H), 7.89(t, J=7.9Hz, 1H), 7.83(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.67-7.48(m, 7H), 7.46-7.33(m, 3H), 6.97(d, J=8.2Hz, 1H), 5.54(s, 2H), 5.07(qd, J=7.1, 2.7Hz, 1H), 4.79(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.66(dd, J=15.5, 2.7Hz, 1H), 4.59(t, J=6.2Hz, 2H), 4.55-4.43(m, 3H), 4.43-4.32(m, 3H), 4.30(d, J=2.4Hz, 1H), 4.27(d, J=2.4Hz, 1H), 3.63(p, J=5.9Hz, 1H), 3.20(d, J=4.5Hz, 2H), 3.16(s, 3H), 3.07(m, 2H), 2.82-2.64(m, 1H), 2.45-2.32(m, 1H), 1.90-1.72(m, 2H), 1.50-1.38(m, 2H)。
153		6	678.2	マルチプレットレポート 1H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.86(t, J=7.8Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59-7.45(m, 2H), 7.42-7.19(m, 5H), 6.92(d, J=8.3Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 5.06(qd, J=7.1, 2.6Hz, 1H), 4.77(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.6, 2.7Hz, 1H), 4.56-4.30(m, 4H), 3.86(s, 3H), 2.80-2.62(m, 1H), 2.45-2.34(m, 1H), 2.29(s, 3H)。
154		6	648.2	1H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.83(s, 2H), 8.57(d, J=1.3Hz, 1H), 8.19(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.83(t, J=7.9Hz, 1H), 7.75(d, J=8.6Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.64-7.50(m, 2H), 7.33(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 5.25(qd, J=7.5, 2.4Hz, 1H), 4.98(dd, J=15.5, 7.6Hz, 1H), 4.84-4.63(m, 4H), 4.53(dt, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.92-2.78(m, 1H), 2.56(ddt, J=9.0, 7.0, 2.0Hz, 1H)。

30

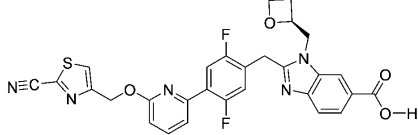
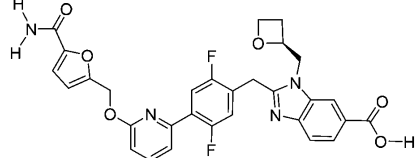
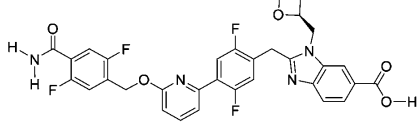
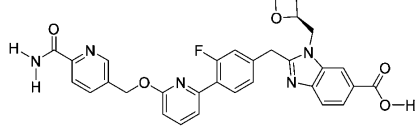
40

【 1 9 4 9 】

50

【表 2 - 4 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
170		9	(M+H+) 574. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 04(d, J=0. 9Hz, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 84(dd, J=10. 3, 3. 9Hz, 1H), 7. 79(d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 91(d, J=8. 2 Hz, 1H), 5. 67(d, J=0. 8Hz, 2H), 5. 20(qd, J=7. 1, 2. 5 Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 69-4. 39(m, 6H), 2. 80(dtd, J=11. 4, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 50(dtd, J=11. 5, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。
171		9	575. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 99-7. 84(m, 2H), 7. 80(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 2H), 7. 61(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 8Hz, 1H), 7. 40(dd, J=11. 5, 5. 9Hz, 2H), 7. 11(d, J=3. 4Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 69(d, J=3. 4Hz, 1H), 5. 47(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 69-4. 24(m, 5H), 2. 87-2. 62(m, 1H), 2. 45-2. 29(m, 1H)。
172		9	621. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 56(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 20(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 93-7. 80(m, 2H), 7. 77(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 66-7. 53(m, 2H), 7. 38(ddd, J=16. 7, 11. 0, 5. 8Hz, 2H), 6. 97(d, J=8. 4Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 35-5. 18(m, 1H), 4. 97(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 84-4. 75(m, 3H), 4. 74-4. 63(m, 1H), 4. 53(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 94-2. 80(m, 1H), 2. 57(dq, J=11. 5, 7. 4Hz, 1H)。
173		9	568. 17	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12. 03(s, 1H), 8. 75(dd, J=2. 0, 1. 0Hz, 1H), 8. 32-8. 17(m, 1H), 8. 17-8. 01(m, 3H), 7. 96(t, J=8. 3Hz, 1H), 7. 91-7. 76(m, 2H), 7. 64(d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 46(dd, J=7. 5, 1. 8Hz, 1H), 7. 41-7. 23(m, 2H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 58(s, 2H), 5. 06-4. 96(m, 1H), 4. 84(t, J=2. 6Hz, 1H), 4. 71(dd, J=15. 5, 7. 2Hz, 1H), 4. 53-4. 42(m, 2H), 4. 38-4. 29(m, 1H), 4. 00(ddd, J=12. 1, 7. 5, 5. 1Hz, 1H), 2. 82-2. 64(m, 1H), 2. 44-2. 29(m, 1H)。

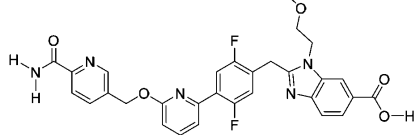
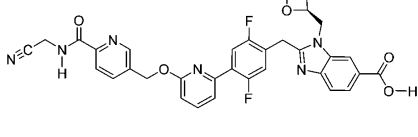
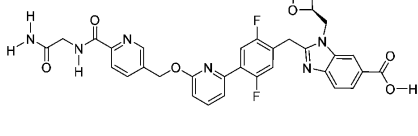
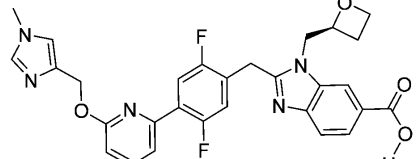
10

20

【1 9 5 4】

【表 2 - 4 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
174		9	574. 25	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 76(dd, J=2. 0, 0. 9Hz, 1H), 8. 56(s, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 17-7. 99(m, 2H), 7. 93-7. 72(m, 3H), 7. 58(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 36(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 4. 86-4. 70(m, 4H), 3. 84(t, J=4. 9Hz, 2H), 3. 33(s, 3H), 2. 67(s, 3H)。
175		10	(M+H+) 625. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 79(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 16-8. 02(m, 2H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 85-7. 70(m, 2H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 92(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 19(qd, J=7. 1, 2. 5Hz, 1H), 4. 78-4. 40(m, 7H), 4. 37(s, 2H), 2. 79(dtd, J=11. 4, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 49(ddt, J=11. 5, 9. 2, 7. 2Hz, 1H)。
176		10	(M+H+) 643. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 80(t, J=1. 4Hz, 1H), 8. 32(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 11(qd, J=8. 0, 1. 5Hz, 2H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 85-7. 71(m, 2H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 65(s, 2H), 5. 29-5. 14(m, 1H), 4. 77-4. 48(m, 6H), 4. 45(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 4. 10(s, 2H), 2. 86-2. 67(m, 1H), 2. 58-2. 40(m, 1H)。
177		10	546. 2	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8. 16(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 07(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 98(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 81(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 67-7. 56(m, 2H), 7. 50-7. 38(m, 1H), 7. 12(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=1. 4Hz, 1H), 6. 78(dd, J=8. 2, 0. 7Hz, 1H), 5. 48(s, 2H), 5. 13(qd, J=6. 8, 2. 8Hz, 1H), 4. 66-4. 27(m, 6H), 3. 71(s, 3H), 2. 69(dtd, J=11. 5, 8. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 37(ddt, J=11. 5, 9. 0, 7. 2Hz, 1H)。

30

40

【1 9 5 5】

50

【表 2 - 4 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
178		10	560. 2	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8. 18(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 09(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(dd, J=10. 5, 6. 2Hz, 1H), 7. 84(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 72(s, 1H), 7. 66(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 53-7. 44(m, 1H), 7. 31-7. 22(m, 2H), 7. 17(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 74(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 48(s, 2H), 5. 18(qd, J=6. 9, 2. 7Hz, 1H), 4. 72-4. 57(m, 2H), 4. 57-4. 35(m, 4H), 2. 89-2. 66(m, 1H), 2. 43(ddt, J=11. 3, 8. 9, 7. 2Hz, 1H)。
179		10	560. 2	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8. 18(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 09(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 90(dd, J=10. 5, 6. 3Hz, 1H), 7. 82(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 65(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 49(dd, J=7. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 17(d, J=6. 3Hz, 2H), 6. 73(d, J=8. 1Hz, 1H), 5. 43(s, 2H), 5. 17(qd, J=6. 8, 2. 8Hz, 1H), 4. 68-4. 56(m, 2H), 4. 56-4. 34(m, 4H), 3. 63(s, 3H), 2. 81-2. 64(m, 1H), 2. 52(s, 3H), 2. 47-2. 35(m, 1H)。
180		10	596. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 6Hz, 1H), 7. 98-7. 89(m, 1H), 7. 85(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 82-7. 72(m, 2H), 7. 61(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 50(d, J=6. 0Hz, 2H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 88(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 28(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 58-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 80-2. 65(m, 1H), 2. 49-2. 28(m, 1H)。

10

【1 9 5 6】

【表 2 - 4 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
181		10	532. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 92(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 86(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 69-7. 62(m, 1H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 51(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 34(d, J=2. 1Hz, 1H), 5. 44(s, 2H), 5. 08(qd, J=6. 9, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 5, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 72(tdd, J=9. 8, 8. 0, 4. 1Hz, 1H), 2. 40(ddt, J=11. 1, 8. 8, 6. 9Hz, 1H)。
182		10	602. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 69(s, 1H), 8. 48(s, 1H), 7. 96(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 92-7. 76(m, 2H), 7. 66-7. 58(m, 2H), 7. 46(dd, J=11. 3, 6. 2Hz, 1H), 7. 07(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 89(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 58-4. 48(m, 2H), 4. 49-4. 31(m, 2H), 3. 82-3. 72(m, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
183		10	(M+H ⁺)651. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 77(d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 18-8. 02(m, 2H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 87-7. 71(m, 2H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 92(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 19(tt, J=7. 1, 3. 5Hz, 1H), 4. 80-4. 36(m, 7H), 2. 80(dtd, J=10. 8, 7. 9, 5. 8Hz, 1H), 2. 59-2. 41(m, 1H), 1. 70-1. 52(m, 2H), 1. 44-1. 31(m, 2H)。
184		10	(M ⁺)685. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 77(s, 1H), 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 17(s, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 76(dd, J=10. 7, 6. 4Hz, 1H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 72(s, 2H), 5. 18(tt, J=7. 2, 3. 7Hz, 1H), 4. 73(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 38(m, 5H), 2. 91-2. 65(m, 1H), 2. 56-2. 36(m, 1H), 1. 67-1. 54(m, 2H), 1. 46-1. 35(m, 2H)。

20

30

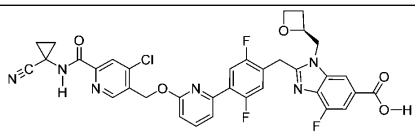
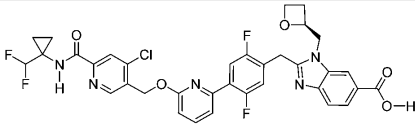
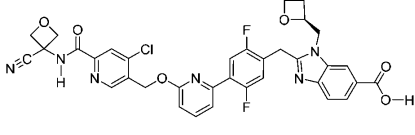
40

【1 9 5 7】

50

【表 2 - 4 9】

(表 2 の続き)

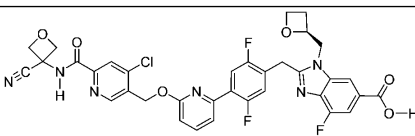
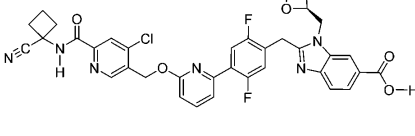
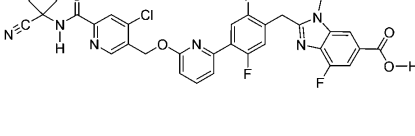
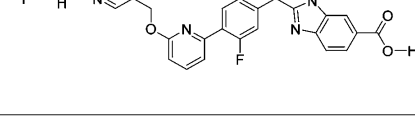
実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
185		10	(M+) 703. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 76(s, 1H), 8. 29-8. 03(m, 2H), 7. 81(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 75(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 65(dd, J=11. 2, 1. 2Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 15(qd, J=7. 1, 2. 5Hz, 1H), 4. 72(dd, J=15. 7, 7. 1Hz, 1H), 4. 67-4. 46(m, 4H), 4. 43(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 78(dt, J=11. 4, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 47(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 2Hz, 1H), 1. 66-1. 51(m, 2H), 1. 44-1. 34(m, 2H)。
186		10	(M+) 710. 0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 77(s, 1H), 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(dd, J=10. 7, 6. 4Hz, 1H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 99(t, J=57. 3Hz, 1H), 5. 71(s, 2H), 5. 19(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 72(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 33(m, 5H), 2. 79(ddt, J=11. 4, 8. 1, 6. 1Hz, 1H), 2. 49(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 2Hz, 1H), 1. 23-1. 15(m, 2H), 1. 05(p, J=2. 5Hz, 2H)。
187		10	(M+) 701. 0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 82(s, 1H), 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 17(s, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 83(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 19(qd, J=7. 1, 2. 5Hz, 1H), 5. 03(d, J=7. 3Hz, 2H), 4. 90(dd, J=8. 8, 1. 9Hz, 2H), 4. 73(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 35(m, 6H), 2. 97-2. 68(m, 1H), 2. 49(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 1Hz, 1H)。

10

【1 9 5 8】

【表 2 - 5 0】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
188		10	(M+) 719. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 82(s, 1H), 8. 17(s, 1H), 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 83(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 65(dd, J=11. 1, 1. 1, 2Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 16(tt, J=7. 6, 3. 8Hz, 1H), 5. 03(d, J=7. 3Hz, 2H), 4. 93-4. 89(m, 2H), 4. 73(dd, J=15. 7, 7. 1Hz, 1H), 4. 68-4. 34(m, 6H), 2. 91-2. 66(m, 1H), 2. 57-2. 37(m, 1H)。
189		10	(M+) 699. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 80(s, 1H), 8. 32(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 15(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 83(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 57(dd, J=7. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 19(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 19(qd, J=7. 0, 2. 5Hz, 1H), 4. 74(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 32(m, 6H), 2. 92-2. 70(m, 3H), 2. 70-2. 41(m, 3H), 2. 21(dt, J=11. 6, 8. 6Hz, 1H), 2. 16-2. 04(m, 1H)。
190		10	(M+) 717. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 78(s, 1H), 8. 15(d, J=1. 2Hz, 1H), 8. 13(s, 1H), 7. 81(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 75(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 63(d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 15(qd, J=7. 2, 2. 5Hz, 1H), 4. 72(dd, J=15. 7, 7. 1Hz, 1H), 4. 67-4. 35(m, 6H), 2. 79(ddt, J=11. 2, 8. 6, 4. 7Hz, 3H), 2. 65-2. 52(m, 2H), 2. 52-2. 38(m, 1H), 2. 32-2. 15(m, 1H), 2. 10(tdd, J=9. 4, 6. 9, 4. 7Hz, 1H)。
191		10	(M+H+) 702. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12. 75(s, 1H), 9. 43(t, J=6. 6Hz, 1H), 8. 87(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 7. 90(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84-7. 74(m, 2H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 68(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 1, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 07(qd, J=9. 6, 6. 5Hz, 2H)。

30

40

【1 9 5 9】

50

【表 2 - 5 1】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
192		10	(M+H+) ⁺ 684. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 78(s, 1H), 8. 31(s, 1H), 8. 15(s, 1H), 8. 02-7. 94(m, 1H), 7. 88-7. 71(m, 2H), 7. 66(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55(d, J=7. 1Hz, 1H), 7. 18(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 20-5. 80(m, 1H), 5. 71(s, 2H), 5. 18(d, J=7. 6Hz, 1H), 4. 66-4. 55(m, 2H), 4. 55-4. 37(m, 2H), 3. 84-3. 67(m, 2H), 3. 03-2. 71(m, 1H), 2. 48(s, 1H)。
193		10	(M+H+) ⁺ 714. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 74(s, 1H), 8. 35(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 8. 01(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 88-7. 73(m, 2H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 55(d, J=7. 9Hz, 2H), 7. 45(s, 1H), 7. 20(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 69(s, 2H), 5. 18(td, J=7. 7, 7. 3, 5. 2Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 7, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dt, J=15. 4, 3. 6Hz, 3H), 4. 53(d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 43(d, J=4. 6Hz, 3H), 3. 82(s, 3H), 2. 89-2. 38(m, 2H)。
194		10	(M+H+) ⁺ 700. 1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11. 00(s, 1H), 8. 88(s, 1H), 8. 26(s, 1H), 8. 17(s, 1H), 8. 07(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 85-7. 76(m, 2H), 7. 71(s, 1H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55(d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 10-5. 01(m, 1H), 4. 75(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 66-4. 57(m, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 35(d, J=8. 8, 5. 9Hz, 1H), 3. 82(s, 3H), 2. 69-2. 65(m, 1H), 2. 41-2. 29(m, 1H)。
195		10	(M+H+) ⁺ 714. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12. 74(s, 1H), 9. 39(t, J=6. 2Hz, 1H), 8. 83(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 10(s, 1H), 7. 90(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84-7. 76(m, 2H), 7. 59(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 26(d, J=1. 8Hz, 1H), 6. 99(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 13(d, J=1. 8Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 07(qd, J=6. 9, 2. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 55-4. 47(m, 4H), 4. 47-4. 40(m, 1H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 82(s, 3H), 2. 75-2. 66(m, 1H), 2. 43-2. 28(m, 1H)。

10

20

【1 9 6 0】

【表 2 - 5 2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
196		10	(M+H+) ⁺ 700. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10. 74(s, 1H), 8. 91(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 20(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 86-7. 74(m, 2H), 7. 59(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 44-7. 33(m, 2H), 7. 02(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 25(d, J=2. 0Hz, 1H), 5. 72(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 3Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 5, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 56-4. 39(m, 3H), 4. 35(dt, J=8. 9, 5. 9Hz, 1H), 3. 68(s, 3H), 2. 79-2. 62(m, 1H), 2. 44-2. 30(m, 1H)。
197		10	669. 7	マルチプレットレポート ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 73(s, 1H), 8. 79(d, J=1. 9Hz, 1H), 8. 22-8. 03(m, 3H), 7. 90(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 83(dd, J=10. 4, 6. 4Hz, 1H), 7. 57-7. 47(m, 2H), 7. 41(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 6, 2. 7Hz, 1H), 4. 60-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 72(dtd, J=11. 4, 8. 3, 6. 4Hz, 1H), 2. 39(dtd, J=11. 3, 9. 1, 7. 1Hz, 1H), 1. 62-1. 48(m, 2H), 1. 45-1. 27(m, 2H)。
198		10	652. 8	マルチプレットレポート ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 86(q, J=4. 8Hz, 1H), 8. 82(s, 1H), 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 08(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 83(dd, J=10. 4, 6. 4Hz, 1H), 7. 60-7. 45(m, 2H), 7. 41(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 60-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 82(d, J=4. 8Hz, 3H), 2. 78-2. 63(m, 1H), 2. 45-2. 31(m, 1H)。
199		10	687. 4	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 03(s, 1H), 8. 84(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 85-7. 72(m, 2H), 7. 66-7. 52(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 1, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 72(dtd, J=11. 3, 8. 2, 6. 3Hz, 1H), 2. 44-2. 25(m, 1H), 1. 72(s, 6H)。

30

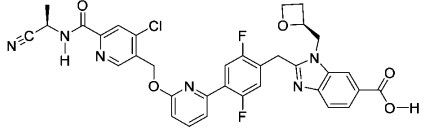
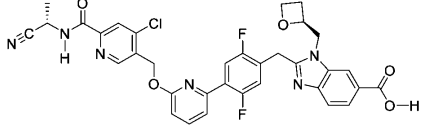
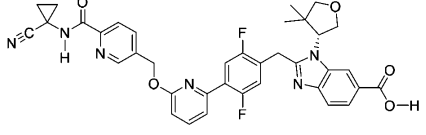
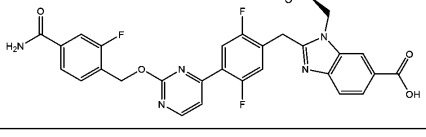
40

【1 9 6 1】

50

【表 2 - 5 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
200		10	673. 4	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 65(d, J=8. 0Hz, 1 H), 8. 86(s, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 7. 92(d, J=7. 9Hz, 1H), 7. 89-7. 74(m, 2H), 7. 72-7. 50(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 69(s, 2H), 5. 17-4. 94(m, 2H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 86-2. 65(m, 1H), 2. 39(ddt, J=11. 2, 9. 0, 6. 9Hz, 1H), 1. 55(d, J=7. 2Hz, 3H)。
201		10	673. 4	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 65(d, J=8. 0Hz, 1 H), 8. 87(s, 1H), 8. 23(s, 1H), 8. 14(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 88-7. 75(m, 2H), 7. 56(t, J=7. 3Hz, 2H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 69(s, 2H), 5. 20-4. 95(m, 2H), 4. 74(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 61(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 84-2. 65(m, 1H), 2. 47-2. 27(m, 1H), 1. 55(d, J=7. 2Hz, 3H)。
202		10	679. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 73(s, 1H), 8. 79(d, J=1. 9Hz, 1H), 8. 51(s, 1H), 8. 17-8. 03(m, 2H), 7. 95-7. 79(m, 3H), 7. 64(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 48(dd, J=11. 2, 6. 3Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 64(s, 2H), 5. 04(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 60-4. 50(m, 2H), 4. 49-4. 36(m, 2H), 3. 83-3. 70(m, 2H), 1. 58-1. 50(m, 2H), 1. 33(d, J=4. 1Hz, 5H), 0. 61(s, 3H)。
203		10	604. 21	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 72(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 53(dd, J=1. 5, 0. 7Hz, 1H), 8. 18(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 04(dd, J=10. 4, 6. 1Hz, 1H), 7. 82-7. 62(m, 5H), 7. 43(dd, J=11. 3, 5. 9Hz, 1H), 5. 69(s, 2H), 5. 27(tt, J=7. 5, 3. 8Hz, 1H), 5. 01-4. 92(m, 1H), 4. 85-4. 64(m, 4H), 4. 52(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 87(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 2Hz, 1H), 2. 57(ddt, J=11. 6, 9. 1, 7. 2Hz, 1H), 1. 96(s, 1H)。

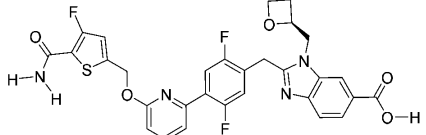
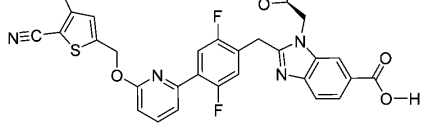
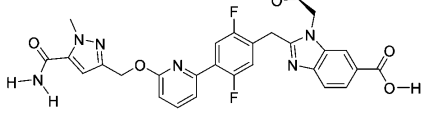
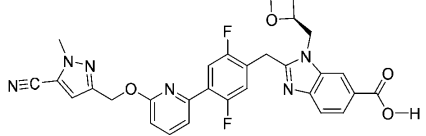
10

20

【1 9 6 2】

【表 2 - 5 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
204		11	609	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 97-7. 87(m, 2H), 7. 83-7. 76(m, 1H), 7. 67(s, 1H), 7. 63-7. 53(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1 H), 7. 29(s, 1H), 7. 24(s, 1H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 07(d, J=6. 9Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(d, J=14. 3Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=8. 9, 5. 9Hz, 1H), 2. 78-2. 69(m, 1H), 2. 41(d, J=9. 4Hz, 1H)。
205		11	591. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(dd, J=10. 7, 6. 4Hz, 1H), 7. 84(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 60(dd, J=7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 25-7. 16(m, 2 H), 6. 91(d, J=8. 4Hz, 1H), 5. 69(s, 2H), 5. 20(qd, J=7. 2, 2. 7Hz, 1H), 4. 74(dd, J=15. 7, 6. 9Hz, 1H), 4. 69-4. 56(m, 3H), 4. 51(d, J=16. 7Hz, 1H), 4. 44(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 88-2. 71(m, 1H), 2. 56-2. 43(m, 1H)。
206		11	589. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 99-7. 90(m, 2H), 7. 86(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 61(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 51(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 48(s, 1H), 7. 38(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 93(s, 1H), 6. 89(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 39(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 59-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 05(s, 3H), 2. 72(dtd, J=11. 1, 8. 2, 6. 4Hz, 1H), 2. 39(dtd, J=11. 2, 8. 9, 7. 0Hz, 1H)。
207		11	571. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 95-7. 83(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 60(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 52(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 21(s, 1H), 6. 90(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 44(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 02(s, 3H), 2. 79-2. 62(m, 1H), 2. 40(dtd, J=11. 3, 9. 1, 7. 0Hz, 1H)。

30

40

【1 9 6 3】

50

【表 2 - 5 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
208		11	640. 2	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 84(d, J=9. 3Hz, 1H), 8. 18(s, 1H), 7. 95-7. 84(m, 1H), 7. 81(t, J=8. 6Hz, 1H), 7. 73-7. 46(m, 3H), 7. 20(t, J=9. 1Hz, 1H), 5. 76(s, J=2. 5Hz, 2H), 5. 17(d, J=7. 6Hz, 1H), 4. 74(dd, J=15. 9, 7. 0Hz, 1H), 4. 69-4. 57(m, 2H), 4. 52(d, J=16. 2Hz, 1H), 4. 45(d, J=7. 4Hz, 1H), 2. 78(d, J=9. 4Hz, 1H), 2. 49(t, J=9. 2Hz, 1H)。
209		11	587. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 9. 17(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 83(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 31(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 24(s, 1H), 7. 92(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 87-7. 80(m, 2H), 7. 71-7. 60(m, 2H), 7. 54(dd, J=7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 06(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 16-4. 98(m, 1H), 4. 80(dd, J=15. 5, 7. 2Hz, 1H), 4. 70-4. 60(m, 1H), 4. 58-4. 42(m, 3H), 4. 37(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 62(m, 1H), 2. 44-2. 33(m, 1H)。
210		12	573. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 1H), 8. 25(d, J=4. 5Hz, 2H), 7. 94(dd, J=10. 4, 6. 4Hz, 1H), 7. 87(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 60(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 55-7. 47(m, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 89(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 76(s, 2H), 5. 48(s, 2H), 5. 08(d, J=5. 5Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(d, J=14. 5Hz, 1H), 4. 57-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 3. 99(tt, J=7. 3, 3. 9Hz, 1H), 3. 30(s, 2H), 2. 80-2. 69(m, 0H), 2. 46-2. 35(m, 0H), 1. 21-1. 13(m, 2H), 1. 14-1. 04(m, 2H)。
211		13	650. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 9. 14(s, 1H), 8. 63(d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 51(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 15(td, J=8. 7, 1. 8Hz, 2H), 7. 98-7. 78(m, 3H), 7. 76(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 57(d, J=7. 1Hz, 1H), 7. 34(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 61(s, 2H), 5. 61(s, 2H), 5. 25(q, J=7. 1Hz, 1H), 5. 00-4. 91(m, 1H), 4. 84-4. 64(m, 4H), 4. 52(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 95-2. 75(m, 1H), 2. 65-2. 43(m, 1H), 2. 14(ddd, J=13. 3, 8. 3, 5. 1Hz, 1H), 1. 15-0. 97(m, 4H)。

10

20

【1 9 6 4】

【表 2 - 5 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
212		13	650. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 66(d, J=2. 1Hz, 1H), 8. 55(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 45(s, 1H), 8. 24-8. 04(m, 3H), 7. 90(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 76(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 56(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 35(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 61(s, 2H), 5. 36-5. 16(m, 1H), 5. 05-4. 91(m, 1H), 4. 82-4. 74(m, 3H), 4. 68(ddd, J=13. 2, 9. 3, 5. 3Hz, 1H), 4. 52(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 85(dq, J=11. 5, 8. 0Hz, 1H), 2. 56(tt, J=11. 0, 7. 2Hz, 1H), 2. 06(ddd, J=13. 4, 8. 7, 5. 0Hz, 1H), 1. 09-0. 96(m, 2H), 0. 94-0. 78(m, 2H)。
213		14	697. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 60(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 42(s, 1H), 8. 24(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 87-7. 74(m, 2H), 7. 74-7. 54(m, 5H), 7. 39(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 58(s, 2H), 5. 40(ddd, J=8. 2, 5. 6, 2. 9Hz, 1H), 5. 27(qd, J=7. 5, 2. 4Hz, 1H), 5. 02(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 90(s, 1H), 4. 85-4. 74(m, 1H), 4. 74-4. 62(m, 1H), 4. 55(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 4. 20(q, J=7. 8Hz, 1H), 4. 16-4. 07(m, 2H), 3. 97(td, J=8. 6, 5. 5Hz, 1H), 2. 94-2. 82(m, 1H), 2. 76-2. 49(m, 2H), 2. 43(ddd, J=13. 6, 8. 1, 5. 6, 2. 9Hz, 1H)。
214		14	667. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 58(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 42(s, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 94(ddd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 78(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 66-7. 61(m, 2H), 7. 61-7. 54(m, 2H), 7. 37(dd, J=11. 2, 6. 1Hz, 1H), 6. 99-6. 82(m, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 86-4. 73(m, 3H), 4. 73-4. 66(m, 1H), 4. 54(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 3. 98(tt, J=7. 4, 3. 7Hz, 1H), 2. 97-2. 78(m, 1H), 2. 72-2. 47(m, 1H), 1. 36-1. 27(m, 2H), 1. 27-1. 19(m, 2H)。 ¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7. 89-7. 76(m, 2H), 7. 46-7. 32(m, 2H), 7. 25(d, 1H), 7. 21(dd, J=7. 9, 1. 5Hz, 1H), 7. 10(dd, J=10. 3, 1. 4Hz, 1H), 5. 20-4. 98(m, 2H), 2. 47(s, 3H), 0. 27(s, 10H)。

30

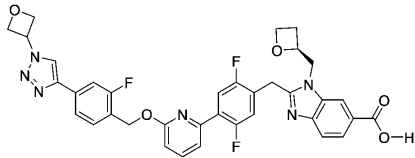
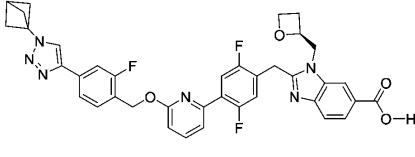
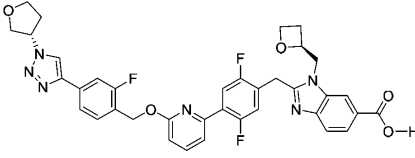
40

【1 9 6 5】

50

【表 2 - 5 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
215		14	683. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 63(s, 1H), 8. 56(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 20(dd, J=8. 7, 1. 4Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 72-7. 60(m, 3H), 7. 57(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 36(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 89(tt, J=7. 5, 5. 9Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 33-5. 21(m, 1H), 5. 22-5. 12(m, 2H), 5. 12-5. 03(m, 2H), 4. 97(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 84-4. 73(m, 3H), 4. 73-4. 62(m, 1H), 4. 53(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 87(dq, J=11. 5, 8. 0Hz, 1H), 2. 67-2. 45(m, 1H)。
216		14	693. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 59(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 45(s, 1H), 8. 23(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 88-7. 75(m, 2H), 7. 74-7. 50(m, 5H), 7. 38(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 5, 2. 4Hz, 1H), 5. 00(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 87-4. 75(m, 2H), 4. 75-4. 64(m, 1H), 4. 55(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 88(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 76(s, 1H), 2. 58(ddt, J=11. 7, 10. 0, 7. 2Hz, 1H)。
217		14	697. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 57(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 42(s, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 93(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 86-7. 73(m, 2H), 7. 72-7. 52(m, 5H), 7. 37(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 40(ddt, J=8. 1, 5. 5, 2. 9Hz, 1H), 5. 33-5. 19(m, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 85-4. 75(m, 3H), 4. 75-4. 62(m, 1H), 4. 54(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 4. 20(q, J=7. 6Hz, 1H), 4. 17-4. 04(m, 2H), 3. 97(td, J=8. 6, 5. 5Hz, 1H), 2. 87(dq, J=11. 5, 7. 9Hz, 1H), 2. 70-2. 52(m, 2H), 2. 43(dtd, J=14. 6, 9. 5, 8. 9, 4. 7Hz, 1H)。

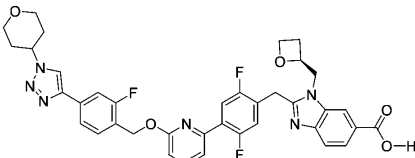
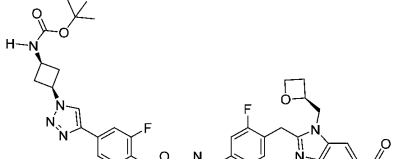
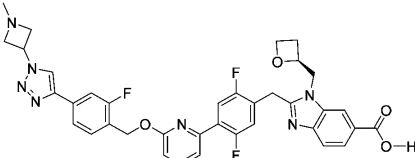
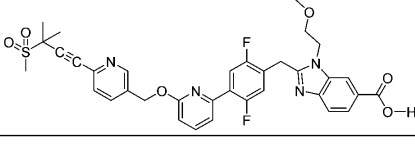
10

20

【1 9 6 6】

【表 2 - 5 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
218		14	711. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 58(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 49(s, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 89-7. 73(m, 2H), 7. 72-7. 61(m, 3H), 7. 61-7. 55(m, 1H), 7. 37(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 32-5. 18(m, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 86-4. 77(m, 3H), 4. 77-4. 64(m, 1H), 4. 54(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 4. 12(dt, J=11. 5, 3. 3Hz, 2H), 3. 65(ddd, J=11. 9, 8. 4, 6. 3Hz, 2H), 2. 97-2. 78(m, 1H), 2. 74-2. 49(m, 1H), 2. 25-2. 11(m, 4H)。
219		14	796. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 53(s, 1H), 8. 45(s, 1H), 8. 18(d, J=8. 7Hz, 1H), 7. 93(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 78(dd, J=19. 3, 8. 3Hz, 2H), 7. 68-7. 60(m, 2H), 7. 58(t, J=7. 4Hz, 1H), 7. 34(dd, J=11. 3, 5. 9Hz, 1H), 6. 92(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 25(d, J=7. 4Hz, 1H), 4. 99-4. 89(m, 3H), 4. 84-4. 64(m, 4H), 4. 52(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 4. 02(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 07-2. 94(m, 2H), 2. 86(dt, J=17. 0, 7. 8Hz, 1H), 2. 71-2. 44(m, 2H), 1. 47(s, 9H)。
220		14	696. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 49(d, J=6. 2Hz, 2H), 8. 14(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 82(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 75(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 72-7. 62(m, 3H), 7. 57(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 32(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 92(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 68(p, J=7. 0Hz, 1H), 5. 60(s, 2H), 5. 25(q, J=7. 0Hz, 1H), 5. 04-4. 89(m, 1H), 4. 86(s, 1H), 4. 83-4. 60(m, 4H), 4. 51(dt, J=9. 3, 5. 9Hz, 1H), 3. 59-3. 40(m, 1H), 3. 37(s, 1H), 3. 21-3. 09(m, 3H), 2. 84(dd, J=16. 3, 9. 1Hz, 1H), 2. 63-2. 46(m, 1H), 2. 05(s, 1H)。
221		15	675. 5	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 64(s, 1H), 8. 14(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 01(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 84(dd, J=8. 1, 2. 2Hz, 1H), 7. 78-7. 73(m, 1H), 7. 73-7. 62(m, 2H), 7. 48(dd, J=14. 3, 7. 7Hz, 2H), 7. 09-7. 01(m, 1H), 6. 80(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 49(s, 2H), 4. 43(s, 2H), 4. 40(t, J=5. 2Hz, 2H), 3. 68(t, J=5. 0Hz, 2H), 3. 24(s, 3H), 3. 11(s, 3H), 1. 74(s, 6H)。

30

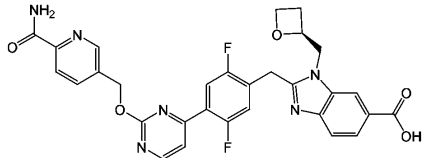
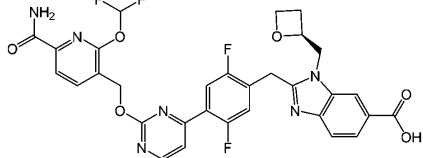
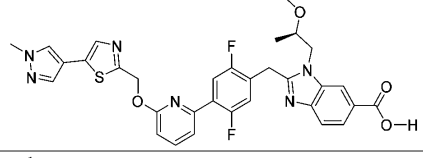
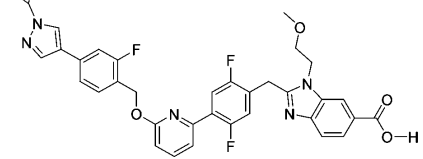
40

【1 9 6 7】

50

【表 2 - 5 9】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
222		16	587. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 86-8. 75(m, 2H), 8. 27(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 17-8. 03(m, 3H), 7. 93(dd, J=10. 2, 6. 2Hz, 1H), 7. 80(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 69-7. 57(m, 3H), 7. 49(dd, J=11. 5, 5. 9Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 18-5. 01(m, 1H), 4. 77(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 70-4. 43(m, 4H), 4. 35(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 79-2. 68(m, 1H), 2. 44-2. 32(m, 1H)。
223		16	653. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 76(d, J=5. 1Hz, 1H), 8. 45-7. 98(m, 4H), 7. 85(dd, J=10. 2, 6. 2Hz, 1H), 7. 80-7. 74(m, 2H), 7. 64-7. 55(m, 2H), 7. 46(dd, J=11. 5, 5. 8Hz, 1H), 7. 29(d, J=8. 6Hz, 1H), 5. 95(s, 2H), 5. 13-4. 99(m, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66-4. 58(m, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 34(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 76-2. 68(m, 1H), 2. 41-2. 35(m, 1H)。
224		17	631. 1	マルチプレットレポート ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 33(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 07(s, 1H), 8. 00-7. 84(m, 4H), 7. 74(d, J=0. 8Hz, 1H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 58(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 43(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 75(s, 2H), 4. 58(dd, J=15. 3, 3. 2Hz, 1H), 4. 54(s, 2H), 4. 42(dd, J=15. 1, 8. 9Hz, 1H), 3. 84(s, 3H), 3. 71(ddd, J=9. 2, 6. 2, 3. 1Hz, 1H), 3. 08(s, 3H), 1. 24(d, J=6. 1Hz, 3H)。
225		17	MH+ 654. 2	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 25(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 11(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 93-7. 83(m, 2H), 7. 78(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 65(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 53(t, J=7. 8Hz, 2H), 7. 43-7. 32(m, 2H), 7. 14(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 87(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 55(s, 2H), 4. 57(t, J=5. 1Hz, 2H), 4. 50(s, 2H), 3. 75(t, J=5. 0Hz, 2H), 3. 73-3. 63(m, 1H), 1. 20-1. 01(m, 4H), 1. 01-0. 83(m, 1H)。

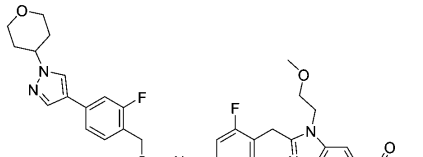
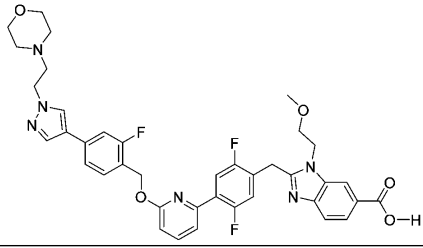
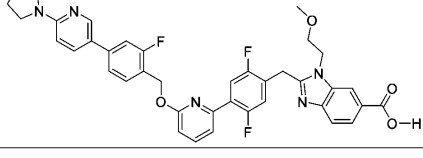
10

20

【1 9 6 8】

【表 2 - 6 0】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
226		17	698. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 36(s, 1H), 8. 25(d, 1H), 7. 97(s, 1H), 7. 93-7. 80(m, 3H), 7. 70-7. 57(m, 2H), 7. 61-7. 48(m, 6H), 7. 49-7. 36(m, 2H), 6. 94(d, 1H), 5. 49(s, 2H), 4. 63(t, 2H), 4. 49(s, 2H), 4. 45-4. 29(m, 1H), 3. 97(d, 5H), 3. 69(t, 2H), 3. 48(td, 2H), 2. 12-1. 88(m, 6H)。
227		17	727. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 35(s, 1H), 8. 23(d, 1H), 8. 10(s, 1H), 7. 92-7. 82(m, 2H), 7. 81(dd, 1H), 7. 64-7. 49(m, 4H), 7. 50-7. 35(m, 2H), 6. 94(d, 1H), 5. 51(s, 2H), 4. 59(dt, 4H), 4. 46(s, 2H), 3. 69(t, 2H), 3. 57(s, 0H), 3. 22(s, 3H)。
228		17	694. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 34(s, 1H), 8. 23(d, 1H), 7. 93-7. 77(m, 3H), 7. 70-7. 49(m, 5H), 7. 40(d, 1H), 6. 95(d, 1H), 5. 56(s, 2H), 4. 61(t, 2H), 4. 46(s, 2H), 3. 69(t, 3H), 3. 22(s, 3H), 2. 48(d, 5H), 2. 02(d, 1H), 2. 02(s, 4H)。

30

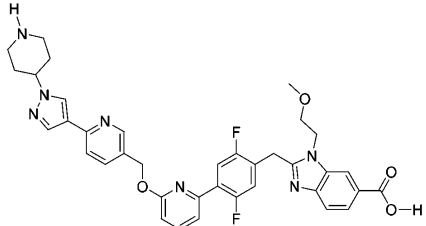
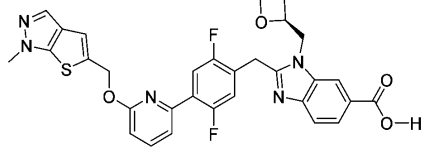
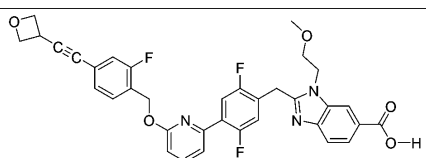
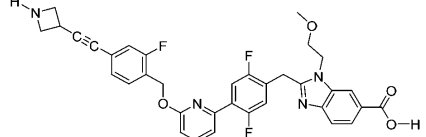
40

【1 9 6 9】

50

【表 2 - 6 1】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	^1H NMR
229		17	697. 2	^1H NMR(400MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8. 34(d, 1H), 8. 07-7. 95(m, 2H), 7. 96-7. 84(m, 2H), 7. 85-7. 71(m, 2H), 7. 59-7. 50(m, 2H), 7. 42-7. 32(m, 2H), 7. 27(dd, 1H), 6. 88(d, 1H), 5. 55(s, 2H), 4. 57(d, 4H), 4. 54-4. 45(m, 1H), 3. 74(t, 2H), 3. 55(d, 2H), 3. 42(s, 1H), 2. 36-2. 25(m, 4H)。
230		18	602. 2	マルチプレットレポート ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12. 78(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 99(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 80(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 71(s, 1H), 7. 61(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 41(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 22(s, 1H), 6. 91(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 59-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 89(s, 3H), 2. 80-2. 64(m, 1H), 2. 46-2. 31(m, 1H)。
231		19	628. 3	マルチプレットレポート ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8. 30(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 94-7. 77(m, 3H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 56(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 51(dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 42(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 39-7. 27(m, 2H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 52(s, 2H), 4. 80(dd, J=8. 5, 5. 4Hz, 2H), 4. 66(t, J=5. 1Hz, 2H), 4. 61(dd, J=7. 1, 5. 4Hz, 2H), 4. 52(s, 2H), 4. 16(tt, J=8. 5, 7. 1Hz, 1H), 3. 70(t, J=5. 0Hz, 2H), 3. 22(s, 3H)。
232		19	627. 3	マルチプレットレポート ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8. 25(s, 1H), 7. 89(t, J=8. 0Hz, 1H), 7. 82(d, J=9. 0Hz, 2H), 7. 68-7. 56(m, 2H), 7. 52(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 37(td, J=17. 7, 6. 9Hz, 3H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 53(s, 2H), 4. 61(d, J=5. 4Hz, 2H), 4. 47(s, 2H), 4. 23(t, J=7. 3Hz, 2H), 4. 10-3. 92(m, 3H), 3. 69(q, J=4. 4, 3. 8Hz, 2H), 3. 22(t, J=1. 9Hz, 3H)。

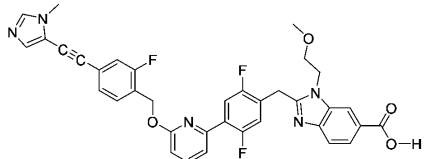
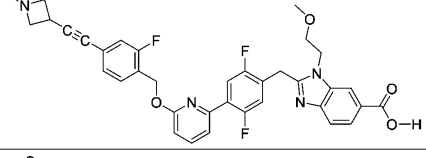
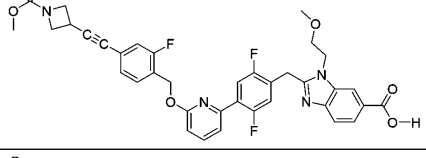
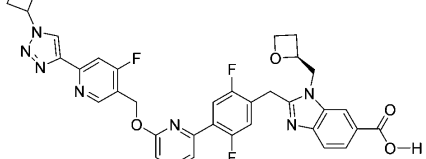
10

20

【1 9 7 0】

【表 2 - 6 2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	^1H NMR
233		19	708. 2	マルチプレットレポート ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8. 75(s, 1H), 8. 24(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 01-7. 85(m, 2H), 7. 85-7. 75(m, 2H), 7. 73-7. 56(m, 3H), 7. 51(ddd, J=14. 7, 7. 7, 1. 7Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 57(s, 2H), 4. 61(t, J=5. 1Hz, 2H), 4. 47(s, 2H), 3. 85(s, 3H), 3. 69(t, J=5. 0Hz, 2H), 3. 21(s, 3H)。
234		20	641. 3	マルチプレットレポート ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7. 68(s, 1H), 7. 36(d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 19-6. 85(m, 3H), 6. 76(d, J=8. 6Hz, 2H), 6. 48(q, J=12. 6Hz, 3H), 6. 10(d, J=8. 4Hz, 1H), 4. 75(s, 2H), 3. 95(s, 2H), 3. 89(s, 2H), 3. 78(s, 1H), 3. 55(s, 3H), 3. 36(s, 1H), 3. 17(s, 1H), 3. 01(s, 2H), 2. 19(s, 3H)。
235		21	685. 3	マルチプレットレポート ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ 8. 55(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 89(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 85-7. 73(m, 2H), 7. 57(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 50(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 35(dd, J=11. 2, 6. 1Hz, 1H), 7. 29-7. 15(m, 2H), 6. 92(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 55(s, 2H), 4. 81(t, J=5. 0Hz, 2H), 4. 75(s, 2H), 4. 31(t, J=8. 4Hz, 2H), 4. 01(t, J=7. 1Hz, 2H), 3. 88-3. 81(m, 2H), 3. 75-3. 61(m, 4H), 3. 32(s, 3H)。
236		22	684. 3	マルチプレットレポート ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8. 94(s, 1H), 8. 84(d, J=10. 0Hz, 1H), 8. 31(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 97-7. 87(m, 3H), 7. 83(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 64(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 54(dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 43(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 92(tt, J=7. 6, 6. 2Hz, 1H), 5. 61(s, 2H), 5. 20-4. 88(m, 5H), 4. 81(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 67(dd, J=15. 4, 2. 7Hz, 1H), 4. 63-4. 46(m, 3H), 4. 38(dt, J=8. 9, 5. 9Hz, 1H), 2. 82-2. 70(m, 1H), 2. 41(dq, J=11. 2, 7. 4Hz, 1H)。

30

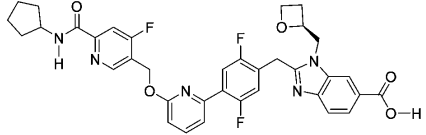
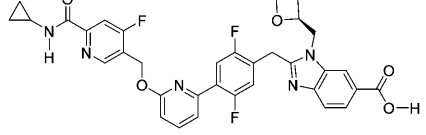
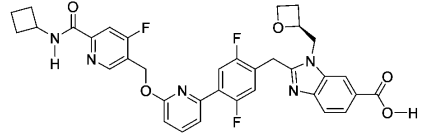
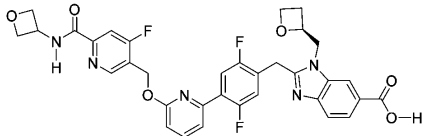
40

【1 9 7 1】

50

【表 2 - 6 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
244		26	672. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 12. 75(s, 1H), 8. 84(d, J=9. 4Hz, 1H), 8. 63(d, J=8. 0Hz, 1H), 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 94-7. 76(m, 4H), 7. 63-7. 50(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 65(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 5, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 45(m, 2H), 4. 45(d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 22(p, J=7. 2Hz, 1H), 2. 79-2. 67(m, 1H), 2. 40(ddt, J=11. 2, 9. 0, 7. 0Hz, 1H), 1. 94-1. 82(m, 2H), 1. 69(s, 1H), 1. 69-1. 49(m, 4H)。
245		26	644. 2	マルチプレットレポート ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 87-8. 78(m, 2H), 8. 24(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 93-7. 81(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 62-7. 50(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 65(s, 2H), 5. 08(tt, J=9. 5, 4. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 45(m, 2H), 4. 45(d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 2. 91(td, J=6. 7, 2. 5Hz, 1H), 2. 79-2. 68(m, 1H), 2. 46-2. 35(m, 1H), 0. 68(dq, J=5. 2, 2. 1Hz, 4H)。
246		26	658. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 03(d, J=8. 5Hz, 1H), 8. 85(d, J=9. 4Hz, 1H), 8. 24(s, 1H), 7. 94-7. 75(m, 4H), 7. 56(dd, J=16. 9, 7. 4Hz, 2H), 7. 40(dd, J=1. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 66(s, 2H), 5. 12-5. 05(m, 1H), 4. 75(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 66-4. 31(m, 5H), 3. 30(s, 2H), 2. 79-2. 65(m, 1H), 2. 40(t, J=9. 7Hz, 1H), 2. 17(q, J=8. 0Hz, 4H), 1. 65(p, J=8. 8, 8. 1Hz, 2H)。
247		26	660. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 58(d, J=6. 9Hz, 1H), 8. 89(d, J=9. 5Hz, 1H), 8. 27-8. 21(m, 1H), 7. 94-7. 82(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 56(d, J=17. 1, 7. 6Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 04(tt, J=14. 1, 6. 5Hz, 2H), 4. 81-4. 69(m, 2H), 4. 74-4. 53(m, 4H), 4. 56-4. 31(m, 4H), 2. 73(dd, J=12. 2, 5. 9Hz, 1H), 2. 45-2. 35(m, 1H)。

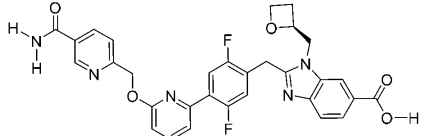
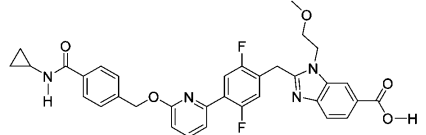
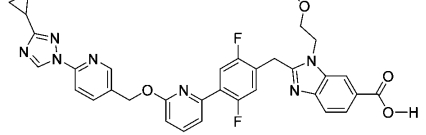
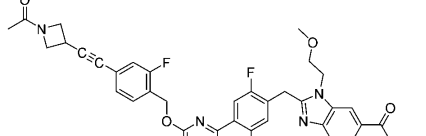
10

20

【1 9 7 4】

【表 2 - 6 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
248		27	586. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 02(d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 30(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 23(dd, J=8. 2, 2. 2Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 83(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 70-7. 49(m, 4H), 7. 38(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 04(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 60(s, 2H), 5. 07(d, J=5. 7Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 5, 7. 2Hz, 1H), 4. 70-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 72-2. 60(m, 1H), 2. 44-2. 33(m, 1H)。
249		28	613. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 61(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 27(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 92-7. 69(m, 5H), 7. 61-7. 50(m, 3H), 7. 39(dd, J=11. 1, 6. 1Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 55(s, 2H), 4. 88-4. 77(m, 4H), 4. 17(ddd, J=12. 2, 9. 0, 3. 7Hz, 1H), 3. 91-3. 78(m, 2H), 3. 67(m, 6H), 3. 35-3. 26(m, 3H)。
250		28	638. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 9. 14(s, 1H), 8. 62(d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 53(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 20(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 12(d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 97-7. 80(m, 3H), 7. 80-7. 69(m, 1H), 7. 65-7. 52(m, 1H), 7. 35(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 7. 02-6. 84(m, 1H), 5. 60(s, 2H), 4. 80(t, J=5. 0Hz, 2H), 4. 74(s, 2H), 3. 83(t, J=4. 9Hz, 2H), 2. 14(ddd, J=13. 2, 8. 3, 5. 0Hz, 1H), 1. 14-0. 95(m, 4H)。
251		29	669. 3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 32(d, J=30. 4Hz, 1H), 7. 97-7. 76(m, 3H), 7. 68(dd, J=23. 4, 8. 5Hz, 1H), 7. 61-7. 45(m, 2H), 7. 36(td, J=21. 4, 20. 2, 7. 5Hz, 3H), 6. 96(d, J=8. 5Hz, 1H), 5. 52(s, 2H), 4. 65(d, J=5. 4Hz, 3H), 4. 50(d, J=8. 6Hz, 2H), 4. 43(t, J=8. 7Hz, 1H), 4. 16(q, J=6. 8, 4. 6Hz, 3H), 3. 82(t, J=7. 3Hz, 1H), 3. 70(d, J=5. 7Hz, 4H), 3. 22(d, J=3. 2Hz, 3H), 1. 77(d, J=2. 5Hz, 3H)。

30

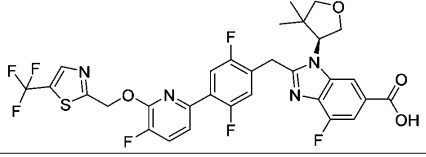
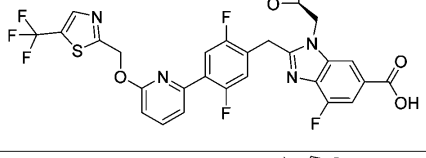
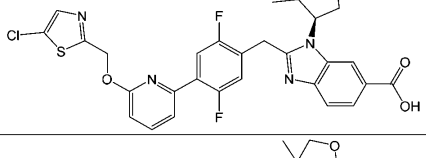
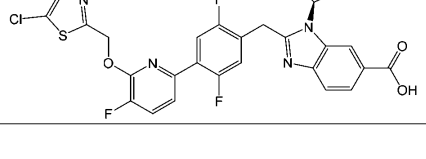
40

【1 9 7 5】

50

【表 2 - 6 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
252		30	680. 4	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 13. 08(s, 1H), 8. 49(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 35(s, 1H), 7. 93(dd, J=10. 2, 8. 3Hz, 1H), 7. 82(dd, J=10. 2, 6. 7Hz, 1H), 7. 66-7. 59(m, 1H), 7. 56-7. 43(m, 2H), 5. 98(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 59-4. 48(m, 2H), 4. 47-4. 35(m, 2H), 3. 84(s, 14H), 3. 74(q, J=8. 7Hz, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
253		30	635	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8. 47(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 15(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 95(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 82(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 59(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 51(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 05(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 65(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 60-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 65(m, 1H), 2. 38(ddt, J=11. 3, 9. 0, 7. 0Hz, 1H)。
254		10	611. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 89(s, 1H), 8. 17(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 98(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 78(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 70-7. 59(m, 2H), 7. 41(dd, J=11. 2, 6. 1Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 72(s, 2H), 5. 13(d, J=6. 5Hz, 1H), 4. 79-4. 59(m, 3H), 4. 53(dd, J=11. 6, 6. 7Hz, 1H), 4. 00(d, J=8. 9Hz, 1H), 3. 84(d, J=8. 9Hz, 1H), 1. 41(s, 3H), 0. 75(s, 3H)。
255		10	629. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 85(s, 1H), 8. 13(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 93(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 76(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 73-7. 61(m, 3H), 7. 38(d, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 5. 80(s, 2H), 5. 10(d, J=6. 5Hz, 1H), 4. 74-4. 56(m, 3H), 4. 52(dd, J=11. 5, 6. 8Hz, 1H), 3. 99(d, J=8. 9Hz, 1H), 3. 84(d, J=8. 9Hz, 1H), 1. 40(s, 3H), 0. 74(s, 3H)。

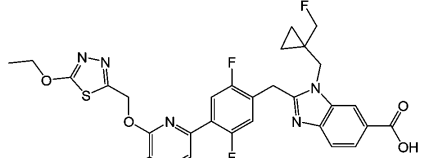
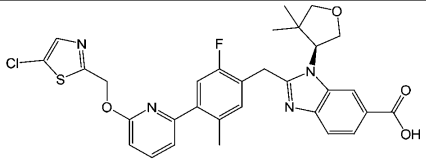
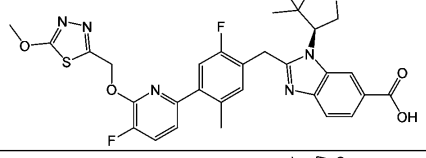
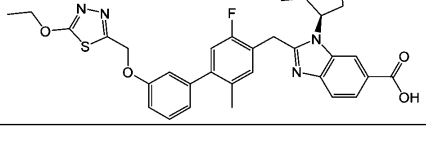
10

20

【1 9 7 6】

【表 2 - 6 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
256		10	628. 4	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8. 24(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 90(ddd, J=10. 0, 7. 5, 2. 3Hz, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 61(d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 43(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 5. 83(s, 2H), 4. 67-4. 37(m, 6H), 4. 24(s, 1H), 4. 11(d, J=6. 3Hz, 1H), 1. 37(t, J=7. 0Hz, 3H), 0. 90-0. 78(m, 2H), 0. 73(d, J=5. 0Hz, 2H)。
257		10	607. 5	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 93(s, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 88(dd, J=8. 3, 7. 4Hz, 1H), 7. 82(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 65(s, 1H), 7. 42(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 35(d, J=10. 8Hz, 1H), 7. 23(d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 64(s, 2H), 5. 16(d, J=6. 4Hz, 1H), 4. 79-4. 61(m, 3H), 4. 52(dd, J=11. 7, 6. 6Hz, 1H), 4. 01(d, J=9. 0Hz, 1H), 3. 84(d, J=8. 9Hz, 1H), 2. 38(s, 3H), 1. 37(s, 3H), 0. 73(s, 3H)。
258		10	622. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 93(s, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 88(dd, J=8. 3, 7. 4Hz, 1H), 7. 82(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 65(s, 1H), 7. 42(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 35(d, J=10. 8Hz, 1H), 7. 23(d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 64(s, 2H), 5. 16(d, J=6. 4Hz, 1H), 4. 79-4. 61(m, 3H), 4. 52(dd, J=11. 7, 6. 6Hz, 1H), 4. 01(d, J=9. 0Hz, 1H), 3. 84(d, J=8. 9Hz, 1H), 2. 38(s, 3H), 1. 37(s, 3H), 0. 73(s, 3H)。
259		1	617. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 68(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 69(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 40(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 21(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 12-6. 92(m, 4H), 5. 40(s, 2H), 4. 93(d, J=7. 1Hz, 1H), 4. 56(q, J=7. 4Hz, 3H), 4. 52-4. 41(m, 3H), 3. 96(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 80(d, J=8. 7Hz, 1H), 2. 17(s, 3H), 1. 47(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。

30

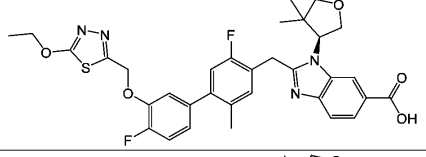
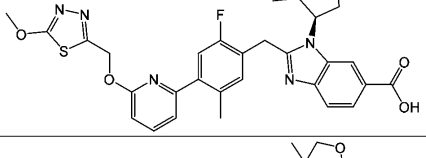
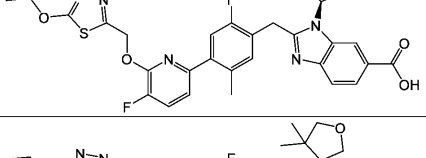
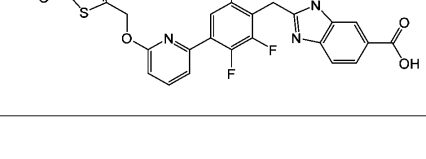
40

【1 9 7 7】

50

【表 2 - 6 9】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
260		10	635. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 69(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 69(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 29-7. 15(m, 3H), 7. 04(d, J=10. 5Hz, 1H), 6. 98(ddd, J=8. 3, 4. 3, 2. 1Hz, 1H), 5. 45(s, 2H), 4. 94(s, 1H), 4. 64-4. 52(m, 3H), 4. 52-4. 40(m, 3H), 3. 96(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 80(d, J=8. 8Hz, 1H), 2. 16(s, 3H), 1. 47(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 34(s, 3H), 0. 66(s, 3H)。
261		10	604. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 67(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 85(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 70(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 31(d, J=10. 7Hz, 1H), 7. 22(dd, J=9. 3, 7. 5Hz, 2H), 6. 90(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 62(s, 2H), 4. 52-4. 42(m, 3H), 4. 14(s, 3H), 3. 97(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 79(d, J=8. 7Hz, 1H), 2. 34(s, 3H), 1. 32(s, 3H), 0. 64(s, 3H)。
262		10	636. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 68(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 79-7. 60(m, 2H), 7. 30(d, J=10. 6Hz, 1H), 7. 27-7. 18(m, 2H), 5. 69(s, 2H), 4. 93(s, 1H), 4. 67-4. 49(m, 3H), 4. 49-4. 35(m, 3H), 3. 96(d, J=8. 8Hz, 1H), 3. 79(d, J=8. 8Hz, 1H), 2. 33(s, 3H), 1. 44(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 32(s, 3H), 0. 64(s, 3H)。
263		10	640. 38	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 69(s, 1H), 7. 95(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 81(ddd, J=10. 6, 5. 7, 2. 1Hz, 1H), 7. 67(dd, J=7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 61(d, J=8. 5Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 09(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 71(dd, J=11. 1, 1. 6Hz, 1H), 4. 67-4. 56(m, 2H), 4. 56-4. 50(m, 2H), 4. 43(d, J=17. 0Hz, 1H), 3. 97(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 84(d, J=8. 7Hz, 1H), 1. 54-1. 39(m, 6H), 0. 77(s, 3H)。

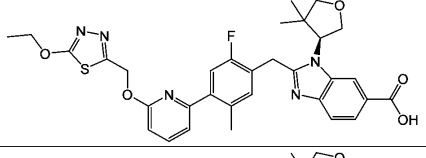
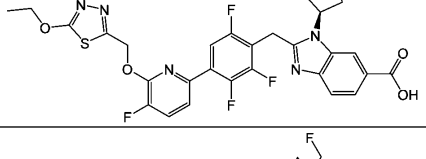
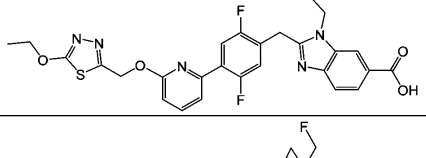
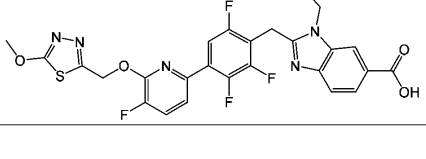
10

20

【1 9 7 8】

【表 2 - 7 0】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
264		10	618. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 68(s, 1H), 7. 99(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 85(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 70(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 31(d, J=10. 6Hz, 1H), 7. 22(t, J=7. 9Hz, 2H), 6. 89(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 61(s, 2H), 4. 92(d, J=7. 9Hz, 1H), 4. 64-4. 40(m, 6H), 3. 97(d, J=8. 8Hz, 1H), 3. 79(d, J=8. 8Hz, 1H), 2. 34(s, 3H), 1. 44(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 32(s, 3H), 0. 64(s, 3H)。
265		10	658. 6	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 67(s, 1H), 7. 95(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 82-7. 64(m, 3H), 7. 59(d, J=8. 5Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 08(d, J=6. 8Hz, 1H), 4. 72(d, J=11. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 51(m, 4H), 4. 42(d, J=17. 1Hz, 1H), 3. 99(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 84(d, J=8. 7Hz, 1H), 1. 50-1. 40(m, 6H), 0. 77(s, 3H)。
266		5	610. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 57(s, 1H), 8. 19(dd, J=8. 5, 1. 4Hz, 1H), 8. 00(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 87(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 65(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 37(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 4. 74(d, J=1. 8Hz, 4H), 4. 53(q, J=7. 1Hz, 2H), 4. 24(d, J=48. 7Hz, 2H), 1. 44(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 02(t, J=5. 3Hz, 2H), 0. 90(d, J=5. 4Hz, 2H)。
267		31	632. 7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 52(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 14(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 87-7. 80(m, 0H), 7. 80-7. 66(m, 3H), 5. 82(s, 2H), 4. 75(d, J=2. 8Hz, 4H), 4. 30(s, 1H), 4. 18(d, J=2. 0Hz, 3H), 1. 10-1. 01(m, 2H), 0. 93-0. 86(m, 2H)。

30

40

【1 9 7 9】

50

【表 2 - 7 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
276		31	614.6	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51(s, 1H), 8.17(d, J=1.5Hz, 1H), 8.06-7.97(m, 1H), 7.87(dd, J=9.3, 6.5Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.64(dd, J=7.4, 1.6Hz, 1H), 7.35(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 6.94(dd, J=8.3, 5.2Hz, 1H), 5.80-5.41(m, 4H), 4.71(s, 2H), 4.16(s, 3H), 1.15-0.99(m, 5H)。
277		6	698.7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.29(d, J=1.4Hz, 1H), 8.12-7.95(m, 2H), 7.86-7.76(m, 2H), 7.69(d, J=8.5Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 1H), 7.48-7.35(m, 2H), 7.15(dd, J=11.3, 6.0Hz, 1H), 6.90(d, J=8.2Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 5.19(qd, J=7.3, 2.3Hz, 1H), 4.74-4.37(m, 6H), 4.13(s, 3H), 2.80(dq, J=14.1, 7.6Hz, 1H), 2.49(p, J=7.9Hz, 1H)。
278		6	666.6	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.29(s, 1H), 8.12(t, J=8.5Hz, 1H), 8.05-7.95(m, 2H), 7.84-7.74(m, 2H), 7.69(d, J=8.5Hz, 1H), 7.64-7.51(m, 2H), 7.15(dd, J=11.2, 6.0Hz, 1H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 5.59(s, 2H), 5.19(d, J=6.4Hz, 1H), 4.75-4.41(m, 6H), 4.21(s, 3H), 2.81(dd, J=19.2, 8.9Hz, 1H), 2.54-2.44(m, 1H)。
279		6	693.6	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.88(s, 1H), 8.16(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.90(dd, J=10.8, 6.3Hz, 1H), 7.84(t, J=7.9Hz, 1H), 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.68-7.55(m, 2H), 7.49-7.32(m, 3H), 6.95(d, J=8.2Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 5.13(d, J=6.6Hz, 1H), 4.77-4.60(m, 3H), 4.52(dd, J=11.6, 6.7Hz, 1H), 4.19(s, 3H), 4.00(d, J=8.9Hz, 1H), 3.84(d, J=8.9Hz, 1H), 1.41(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

【1982】

【表 2 - 7 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
280		18	632.3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.11(d, J=1.2Hz, 1H), 7.83(t, J=7.9Hz, 1H), 7.79-7.70(m, 1H), 7.65-7.56(m, 2H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 5.70(s, 2H), 4.54(d, J=19.4Hz, 4H), 4.24(s, 1H), 4.15(s, 4H), 0.90(dd, J=8.1, 3.6Hz, 2H), 0.85(d, J=4.8Hz, 2H)。
281 A		10	610.5	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.83(s, 1H), 8.09(dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.92(t, J=7.9Hz, 1H), 7.83(ddd, J=10.6, 5.6, 2.1Hz, 1H), 7.74-7.64(m, 2H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 5.89(s, 2H), 5.17(d, J=6.5Hz, 1H), 4.78(d, J=17.4Hz, 1H), 4.75-4.67(m, 1H), 4.64-4.52(m, 2H), 3.99(d, J=8.9Hz, 1H), 3.87(d, J=8.8Hz, 1H), 2.75(s, 3H), 1.48(s, 3H), 0.81(s, 3H)。
281 B		10	610.3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.84(s, 1H), 8.10(dd, J=8.6, 1.4Hz, 1H), 7.96-7.78(m, 2H), 7.74-7.64(m, 2H), 7.04-6.91(m, 1H), 5.89(s, 2H), 5.17(d, J=6.5Hz, 1H), 4.78(d, J=17.4Hz, 1H), 4.71(d, J=11.3Hz, 1H), 4.65-4.52(m, 2H), 4.00(d, J=8.8Hz, 1H), 3.87(d, J=8.8Hz, 1H), 2.75(s, 3H), 1.48(s, 3H), 0.81(s, 3H)。
282		10	626.7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79(s, 1H), 8.05(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.97-7.83(m, 2H), 7.68(d, J=8.6Hz, 2H), 6.98(d, J=8.2Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 5.14(d, J=6.5Hz, 1H), 4.77-4.66(m, 2H), 4.66-4.51(m, 2H), 4.06(s, 1H), 3.99(d, J=8.8Hz, 1H), 3.86(d, J=8.8Hz, 1H), 1.48(d, J=2.3Hz, 3H), 0.80(s, 3H)。

【1983】

10

20

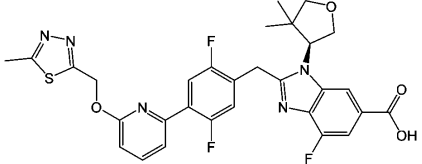
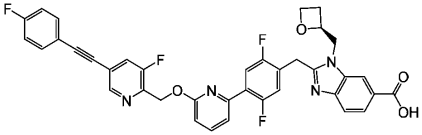
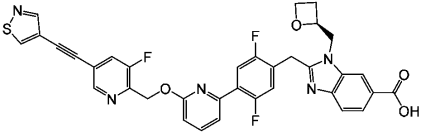
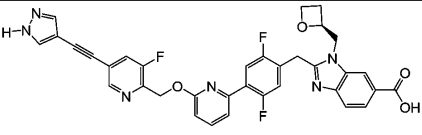
30

40

50

【表 2 - 7 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
283		10	610. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 57(s, 1H), 7. 94(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 85(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 69(dd, J=11. 0, 1. 2Hz, 1H), 7. 62(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 26(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 4. 98(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 65-4. 43(m, 4H), 3. 94(d, J=8. 8Hz, 1H), 3. 80(d, J=8. 8Hz, 1H), 2. 74(s, 3H), 1. 36(s, 3H), 0. 68(s, 3H)。
284		6	679. 8	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 50(s, 1H), 8. 20(s, 1H), 7. 99(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 79(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 69(dt, J=16. 1, 8. 4Hz, 3H), 7. 59-7. 44(m, 3H), 7. 08(dt, J=14. 2, 7. 2Hz, 3H), 6. 86(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 62(s, 2H), 5. 16(q, J=7. 5, 6. 8Hz, 1H), 4. 61-4. 51(m, 3H), 4. 45(dt, J=15. 1, 7. 4Hz, 3H), 2. 76(dq, J=13. 9, 7. 6Hz, 1H), 2. 45(t, J=9. 5Hz, 1H)。
285		6	668. 7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 9. 02(s, 1H), 8. 61(s, 1H), 8. 53(s, 1H), 8. 20(s, 1H), 7. 99(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 78(dd, J=10. 9, 6. 4Hz, 1H), 7. 75-7. 65(m, 3H), 7. 51(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 06(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 87(d, J=8. 1Hz, 1H), 5. 64(s, 2H), 5. 17(d, J=7. 0Hz, 1H), 4. 60-4. 52(m, 3H), 4. 45(dt, J=15. 4, 7. 8Hz, 3H), 2. 77(t, J=9. 1Hz, 1H), 2. 46(p, J=8. 8Hz, 1H)。
286		6	651. 7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 47(t, J=1. 3Hz, 1H), 8. 20(dd, J=1. 4, 0. 7Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 86-7. 75(m, 3H), 7. 70(t, J=8. 0Hz, 2H), 7. 61(dd, J=10. 0, 1. 7Hz, 1H), 7. 52-7. 46(m, 1H), 7. 06(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 86(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 61(d, J=1. 9Hz, 2H), 5. 17(qd, J=7. 0, 2. 5Hz, 1H), 4. 60-4. 51(m, 3H), 4. 51-4. 39(m, 3H), 2. 86-2. 62(m, 1H), 2. 56-2. 34(m, 1H)。

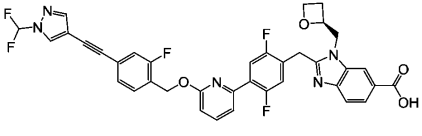
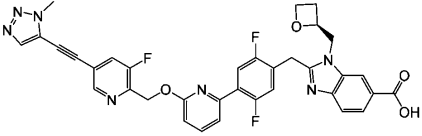
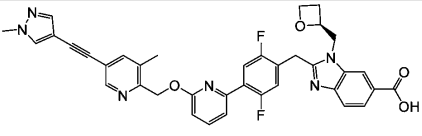
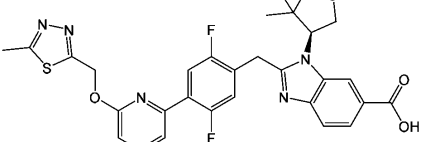
10

20

【1 9 8 4】

【表 2 - 7 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
287		6	700. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 17(d, J=9. 3Hz, 2H), 8. 00(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 83(d, J=15. 5Hz, 2H), 7. 70(q, J=7. 9Hz, 2H), 7. 50(d, J=7. 2Hz, 2H), 7. 43-7. 15(m, 3H), 7. 06(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 83(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 54(s, 2H), 5. 30-5. 10(m, 1H), 4. 60-4. 51(m, 3H), 4. 51-4. 37(m, 3H), 2. 77(t, J=9. 3Hz, 1H), 2. 47(h, J=8. 3, 7. 8Hz, 1H)。
288		6	666. 3	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 61-8. 56(m, 1H), 8. 22(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 02-7. 89(m, 2H), 7. 88-7. 71(m, 3H), 7. 68(s, 1H), 7. 51(dd, J=7. 5, 1. 4Hz, 1H), 7. 08(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 88(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 66(d, J=1. 8Hz, 2H), 5. 18(qd, J=6. 9, 2. 5Hz, 1H), 4. 71-4. 57(m, 2H), 4. 56-4. 40(m, 4H), 4. 19(s, 3H), 2. 78(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 47(dtd, J=11. 3, 8. 9, 7. 2Hz, 1H)。
289		6	661. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 44(s, 1H), 8. 23(s, 1H), 7. 99(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 79(s, 1H), 7. 78-7. 66(m, 4H), 7. 64(s, 1H), 7. 50(dd, J=7. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 10(dd, J=11. 3, 5. 9Hz, 1H), 6. 87(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 56(s, 2H), 5. 18(qd, J=7. 1, 2. 5Hz, 1H), 4. 72-4. 58(m, 2H), 4. 58-4. 39(m, 4H), 3. 92(s, 3H), 2. 77(dtd, J=11. 4, 8. 1, 6. 1Hz, 1H), 2. 47(s, 4H)。
290		10	592. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 87(s, 1H), 8. 15(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 98(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 65(dd, J=7. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 5. 12(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 80-4. 59(m, 3H), 4. 52(dd, J=11. 5, 6. 8Hz, 1H), 4. 00(d, J=8. 9Hz, 1H), 3. 84(d, J=8. 9Hz, 1H), 2. 75(s, 3H), 1. 41(s, 3H), 0. 75(s, 3H)。

30

40

【1 9 8 5】

【表 2 - 7 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
291		6	682. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 60-8. 50(m, 2H), 8. 20(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 91-7. 74(m, 5H), 7. 63-7. 54(m, 1H), 7. 36(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 66(d, J=1. 8Hz, 2H), 5. 26(q, J=7. 0Hz, 1H), 4. 98(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 86-4. 76(m, 3H), 4. 70(dd, J=15. 5, 8. 8Hz, 1H), 4. 54(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 95-2. 80(m, 1H), 2. 74(s, 3H), 2. 65-2. 51(m, 1H)。
292		6	668	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 99(s, 1H), 8. 56(s, 1H), 8. 20(s, 1H), 7. 99(s, 1H), 7. 87(s, 1H), 7. 76-7. 56(m, 4H), 7. 52(s, 1H), 7. 07(s, 1H), 6. 88(s, 1H), 5. 64(s, 2H), 5. 18(s, 1H), 4. 75-4. 47(m, 6H), 2. 92-2. 67(m, 1H), 2. 47(s, 1H)。
293		6	665. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 52(s, 1H), 8. 17(s, 1H), 8. 00(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 78(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 75-7. 57(m, 5H), 7. 33(s, 1H), 7. 04(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 86(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 63(d, J=1. 9Hz, 2H), 5. 16(dt, J=9. 0, 4. 6Hz, 1H), 4. 64(q, J=7. 4Hz, 1H), 4. 57(d, J=6. 0Hz, 1H), 4. 47-4. 38(m, 3H), 3. 77(s, 3H), 2. 77(dq, J=14. 5, 7. 5Hz, 1H), 2. 46(d, J=9. 2Hz, 1H)。
294		6	698	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 48(s, 1H), 8. 20(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 00(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 77(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 74-7. 67(m, 2H), 7. 64(d, J=9. 8, 1. 7Hz, 1H), 7. 51(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 39(s, 1H), 7. 06(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 86(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 62(d, J=1. 9Hz, 2H), 5. 37(s, 1H), 5. 24-5. 07(m, 1H), 4. 57(dd, J=15. 9, 8. 9Hz, 2H), 4. 52-4. 39(m, 3H), 4. 11(s, 3H), 2. 77(dq, J=15. 2, 7. 8Hz, 1H), 2. 46(dt, J=18. 6, 8. 1Hz, 1H)。

10

20

【1 9 8 6】

【表 2 - 7 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
295		6	683. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 65(s, 1H), 8. 00(s, 1H), 7. 91(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 84-7. 61(m, 3H), 7. 49(d, J=6. 3Hz, 2H), 7. 09(dd, J=11. 8, 5. 9Hz, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 14(d, J=7. 2Hz, 1H), 4. 57-4. 38(m, 6H), 3. 92(s, 3H), 2. 77(t, J=9. 4Hz, 1H), 2. 44(s, 1H)。
296		6	701. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 48(s, 1H), 8. 03(s, 1H), 7. 78(d, J=26. 4Hz, 3H), 7. 72-7. 55(m, 2H), 7. 51(d, J=7. 6Hz, 2H), 7. 09(s, 1H), 5. 71(s, 2H), 5. 16(s, 1H), 4. 78-4. 49(m, J=14. 8Hz, 3H), 4. 47(d, J=15. 9Hz, 3H), 3. 94(s, 3H), 2. 77(d, J=10. 5Hz, 1H), 2. 58-2. 38(m, 1H)。
297		1	600. 1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 16(s, 1H), 7. 86(dd, J=10. 6, 6. 4Hz, 1H), 7. 75-7. 57(m, 3H), 7. 21(d, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 5. 96(s, 2H), 5. 18(d, J=7. 5Hz, 1H), 4. 74(dd, J=15. 7, 7. 0Hz, 1H), 4. 69-4. 39(m, 5H), 2. 76(s, 4H), 2. 65-2. 41(m, 1H)。
298		1	594. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 55(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 19(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 95(dd, J=10. 8, 6. 3Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 77(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 65(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 92(s, 2H), 5. 26(qd, J=7. 4, 2. 4Hz, 1H), 4. 97(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 86-4. 75(m, 4H), 4. 77-4. 65(m, 2H), 4. 54(d, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 3. 44(s, 3H), 2. 87(dtd, J=11. 6, 8. 2, 6. 2Hz, 1H), 2. 58(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。

30

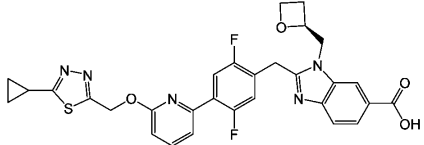
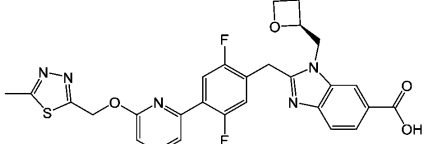
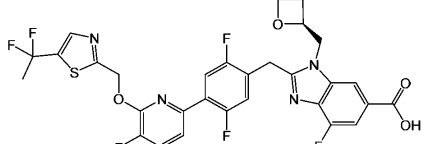
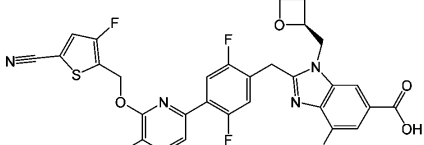
40

【1 9 8 7】

50

【表 2 - 8 1】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
307		1	590. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 58(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 22(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 96(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 79(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 64(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 40(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 85(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 5, 2. 3Hz, 1H), 5. 00(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 86-4. 75(m, 3H), 4. 75-4. 63(m, 1H), 4. 55(d, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 88(dtd, J=11. 6, 8. 1, 6. 1Hz, 1H), 2. 59(ddt, J=11. 7, 9. 1, 7. 2Hz, 1H), 2. 45(tt, J=8. 3, 4. 9Hz, 1H), 1. 33-1. 19(m, 2H), 1. 07(dt, J=7. 2, 4. 5Hz, 2H)。
308		1	564. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 60(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 24(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 98(dd, J=10. 7, 6. 3Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 80(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 68-7. 55(m, 1H), 7. 41(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 5. 27(dt, J=7. 4, 3. 7Hz, 1H), 5. 02(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 1H), 4. 85-4. 74(m, 2H), 4. 74-4. 62(m, 1H), 4. 55(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 95-2. 80(m, 1H), 2. 75(s, 3H), 2. 59(ddt, J=11. 6, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。
309		1	648. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 22-8. 10(m, 2H), 7. 91(dd, J=10. 2, 8. 2Hz, 1H), 7. 83(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 68-7. 57(m, 1H), 7. 51(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 41(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 5. 91(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 6Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 71-4. 61(m, 1H), 4. 60-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 2. 72(dt, J=16. 1, 7. 7Hz, 1H), 2. 37(dd, J=18. 9, 8. 9Hz, 1H), 2. 13(t, J=18. 7Hz, 3H)。
310		1	626. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 16(s, 1H), 8. 03(s, 1H), 7. 91(ddd, J=18. 4, 10. 3, 7. 3Hz, 2H), 7. 60(d, J=8. 2Hz, 1H), 7. 51(d, J=11. 4Hz, 1H), 7. 43(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 5. 79(s, 2H), 5. 07(d, J=6. 5Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(d, J=15. 4Hz, 1H), 4. 52(q, J=16. 7Hz, 3H), 4. 43-4. 29(m, 1H), 2. 79-2. 68(m, 1H), 2. 37(dd, J=19. 7, 9. 7Hz, 1H)。

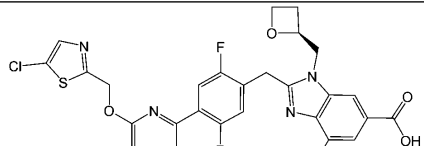
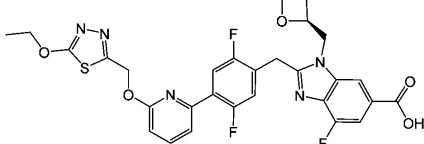
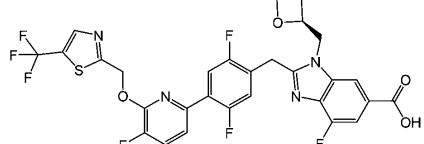
10

20

【1 9 9 0】

【表 2 - 8 2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
311		1	620	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 94-7. 83(m, 3H), 7. 64-7. 57(m, 1H), 7. 51(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 42(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 5. 83(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 3Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 72-4. 60(m, 1H), 4. 51(q, J=16. 9Hz, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 68(m, 1H), 2. 39(q, J=9. 3, 8. 3Hz, 1H)。
312		1	612. 3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 01-7. 89(m, 2H), 7. 59(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 51(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 42(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 07(t, J=7. 0, 3. 7Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 61-4. 43(m, 5H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 2. 71(ddt, J=13. 6, 10. 2, 5. 1Hz, 1H), 2. 44-2. 33(m, 1H), 1. 36(t, J=7. 0Hz, 3H)。
313		10	653	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 01-7. 89(m, 2H), 7. 59(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 51(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 42(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 07(t, J=7. 0, 3. 7Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 61-4. 43(m, 5H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 2. 71(ddt, J=13. 6, 10. 2, 5. 1Hz, 1H), 2. 44-2. 33(m, 1H), 1. 36(t, J=7. 0Hz, 3H)。
				¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 49(t, J=1. 3Hz, 1H), 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 93(dd, J=10. 2, 8. 3Hz, 1H), 7. 79(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 66-7. 56(m, 1H), 7. 51(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 41(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 5. 97(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 0Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 65(d, J=14. 5Hz, 1H), 4. 59-4. 42(m, 3H), 4. 35(dt, J=8. 9, 5. 9Hz, 1H), 2. 71(dd, J=16. 8, 8. 9Hz, 1H), 2. 37(dd, J=19. 2, 8. 8Hz, 1H)。

30

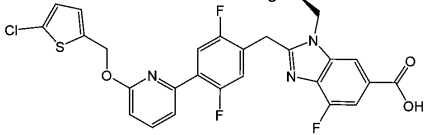
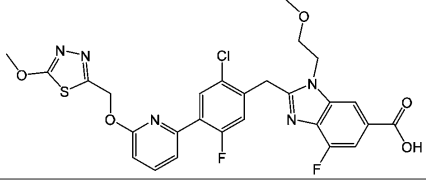
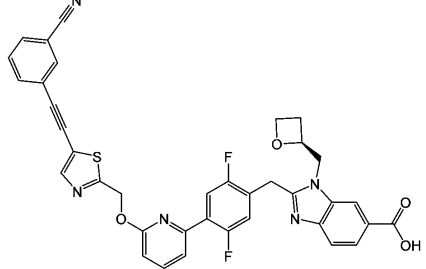
40

【1 9 9 1】

50

【表 2 - 8 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
314		1	600	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16(d, J=1.3Hz, 1H), 7.98(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.89(t, J=7.9Hz, 1H), 7.56(dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.51(dd, J=11.4, 1.3Hz, 1H), 7.43(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.15(d, J=3.8Hz, 1H), 7.04(d, J=3.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 5.14-5.02(m, 1H), 4.80(dd, J=15.5, 7.1Hz, 1H), 4.71-4.63(m, 1H), 4.53(q, J=17.0Hz, 3H), 4.36(dt, J=8.9, 6.0Hz, 1H), 2.78-2.66(m, 1H), 2.45-2.32(m, 1H)。
315		10	602	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16(d, J=7.2Hz, 1H), 8.11(d, J=1.3Hz, 1H), 7.93(t, J=7.9Hz, 1H), 7.58(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.51(dd, J=11.4, 1.3Hz, 1H), 7.45(d, J=11.8Hz, 1H), 7.00(d, J=8.3Hz, 1H), 5.73(s, 2H), 4.63(t, J=5.1Hz, 2H), 4.54(s, 2H), 4.11(s, 3H), 3.70(t, J=5.0Hz, 2H), 3.22(s, 3H)。
316		4	674	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.09(d, J=1.7Hz, 1H), 7.98-7.83(m, 4H), 7.77(dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H), 7.65(t, J=7.9Hz, 1H), 7.60(d, J=7.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.3Hz, 1H), 7.39(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.04(d, J=8.3Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 5.07(d, J=7.1Hz, 1H), 4.73(dd, J=15.9, 7.2Hz, 1H), 4.60(d, J=15.2Hz, 1H), 4.55-4.40(m, 3H), 4.40-4.27(m, 1H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.42-2.31(m, 1H)。

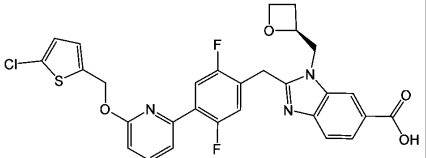
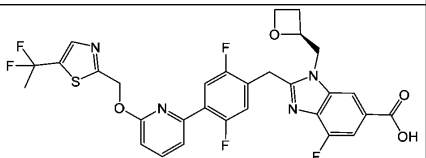
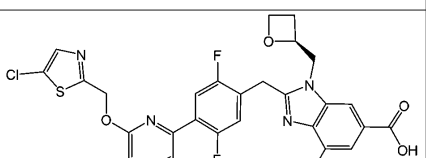
10

20

【1 9 9 2】

【表 2 - 8 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
317		1	582.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.96(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.89(t, J=7.9Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.41(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.15(d, J=3.8Hz, 1H), 7.04(d, J=3.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 5.13-5.01(m, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.69-4.60(m, 1H), 4.60-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 6.0Hz, 1H), 2.80-2.69(m, 1H), 2.44-2.32(m, 1H)。
318		1	631	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22-8.08(m, 2H), 7.94(t, J=7.9Hz, 1H), 7.86(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.59(dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.50(dd, J=11.4, 1.2Hz, 1H), 7.41(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 7.03(d, J=8.2Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 5.07(td, J=8.0, 5.4Hz, 1H), 4.78(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.71-4.61(m, 1H), 4.60-4.42(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 6.0Hz, 1H), 2.80-2.69(m, 1H), 2.39(q, J=10.1, 8.7Hz, 1H), 2.12(t, J=18.7Hz, 3H)。
319		1	601	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09(s, 1H), 7.96-7.83(m, 3H), 7.59(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.49(dd, J=11.5, 1.2Hz, 1H), 7.41(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.01(d, J=8.3Hz, 1H), 5.73(s, 2H), 5.07(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.60-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.81-2.65(m, 1H), 2.38(ddt, J=16.5, 13.3, 4.9Hz, 1H)。

30

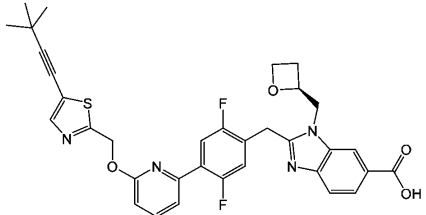
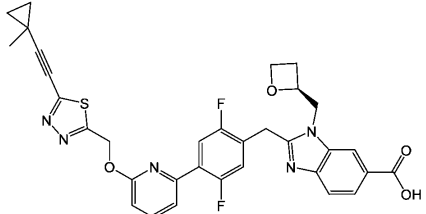
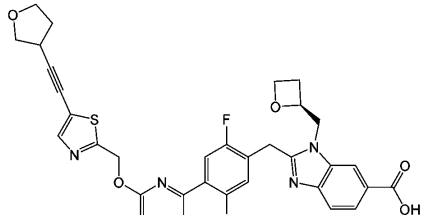
40

【1 9 9 3】

50

【表 2 - 8 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
320		4	629.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20(s, 1H), 7.92(t, J=7.9Hz, 1H), 7.89-7.82(m, 2H), 7.78(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.62-7.50(m, 2H), 7.38(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.00(d, J=8.3Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 5.07(dd, J=7.3, 2.7Hz, 1H), 4.73(dd, J=15.6, 6.9Hz, 1H), 4.60(d, J=14.7Hz, 1H), 4.56-4.40(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 6.0Hz, 1H), 2.78-2.63(m, 1H), 2.44-2.30(m, 1H), 1.26(s, 9H)。
321		4	628.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24(s, 1H), 7.97-7.85(m, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.64-7.54(m, 2H), 7.40(dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 5.13-5.00(m, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.57-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 2.79-2.68(m, 1H), 2.45-2.30(m, 1H), 1.33(s, 3H), 1.08(q, J=4.2Hz, 2H), 0.86(q, J=4.2Hz, 2H)。
322		4	643.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 7.96-7.88(m, 2H), 7.85(dd, J=10.5, 6.5Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.0, 6.3Hz, 2H), 7.39(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.01(d, J=8.2Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 5.07(tt, J=7.0, 3.9Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.5, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.57-4.40(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.93(t, J=7.7Hz, 1H), 3.80(td, J=8.1, 5.9Hz, 1H), 3.77-3.67(m, 1H), 3.57(dd, J=8.1, 6.5Hz, 1H), 3.30-3.27(m, 1H), 2.80-2.66(m, 1H), 2.40(tt, J=8.8, 5.3Hz, 1H), 2.23(ddt, J=16.1, 8.2, 6.0Hz, 1H), 1.92(ddd, J=11.9, 7.6, 6.0Hz, 1H)。

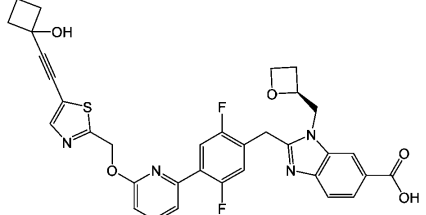
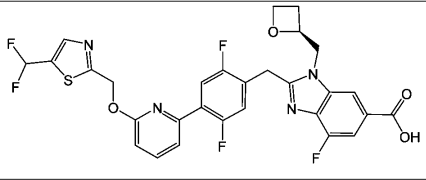
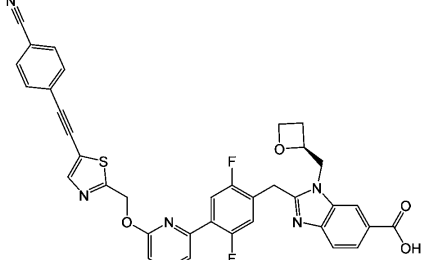
10

20

【1994】

【表 2 - 8 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
323		4	643.2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.93(t, J=7.9Hz, 1H), 7.86(dd, J=10.6, 6.5Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.2, 2.7Hz, 2H), 7.39(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.02(d, J=8.2Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 5.77(s, 2H), 5.07(qd, J=7.1, 2.6Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.6, 2.8Hz, 1H), 4.57-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 2.80-2.64(m, 1H), 2.44-2.28(m, 3H), 2.19(qd, J=9.2, 2.6Hz, 2H), 1.86-1.63(m, 2H)。
324		1	617	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17(t, J=2.4Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.94(t, J=7.9Hz, 1H), 7.85(dd, J=10.6, 6.4Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.57-7.23(m, 3H), 7.04(d, J=8.3Hz, 1H), 5.84(s, 2H), 5.07(d, J=6.9Hz, 1H), 4.74(dd, J=15.6, 7.0Hz, 1H), 4.61(d, J=15.3Hz, 1H), 4.57-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 2.80-2.65(m, 1H), 2.43-2.33(m, 1H)。
325		4	674	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.98-7.89(m, 3H), 7.86(dd, J=10.6, 6.5Hz, 1H), 7.80-7.69(m, 3H), 7.58(t, J=7.6Hz, 2H), 7.39(dd, J=11.7, 6.2Hz, 1H), 7.04(d, J=8.2Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 5.06(d, J=6.2Hz, 1H), 4.74(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.61(d, J=15.1Hz, 1H), 4.57-4.39(m, 3H), 4.39-4.25(m, 1H), 2.72(d, J=10.3Hz, 1H), 2.44-2.32(m, 1H)。

30

40

【1995】

50

【表 2 - 8 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
326		4	663. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 22(s, 1H), 8. 00(s, 1H), 7. 93(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 85(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 78(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 63-7. 53(m, 2H), 7. 38(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 99-5. 59(m, 3H), 5. 11-5. 01(m, 1H), 4. 74(dd, J=15. 5, 7. 0Hz, 1H), 4. 61(d, J=15. 4Hz, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 2. 73(q, J=7. 7Hz, 1H), 2. 40(q, J=9. 4, 8. 5Hz, 1H), 1. 23(dt, J=5. 9, 2. 8Hz, 4H)。
327		1	563	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(s, 1H), 7. 96-7. 84(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 59(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 56(d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 49(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 80-2. 67(m, 1H), 2. 46-2. 31(m, 4H)。
328		4	640. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 09(s, 1H), 7. 93(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 5, 1. 4Hz, 1H), 7. 63-7. 53(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 80(s, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 82-2. 63(m, 1H), 2. 46-2. 34(m, 1H), 1. 70(s, 6H)。 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 31(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 99-7. 78(m, 4H), 7. 63(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 58(d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 46-7. 33(m, 2H), 7. 19(s, 1H), 7. 01(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 77(s, 2H), 5. 07(dt, J=8. 4, 4. 3Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 5, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 4, 2. 8Hz, 1H), 4. 61-4. 44(m, 3H), 4. 37(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 72(dq, J=12. 3, 8. 9, 8. 3Hz, 1H), 2. 48-2. 34(m, 1H), 1. 39(s, 6H)。

10

20

【1 9 9 6】

【表 2 - 8 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
329		4	627. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 92(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 88(s, 1H), 7. 87-7. 82(m, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 59(dd, J=9. 7, 7. 4Hz, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 5. 14-5. 00(m, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 4, 2. 7Hz, 1H), 4. 57-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 68(m, 1H), 2. 45-2. 34(m, 1H), 1. 28(s, 3H), 0. 95(q, J=4. 0Hz, 2H), 0. 76(q, J=4. 1Hz, 2H)。
330		4	664	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 16(s, 1H), 7. 99-7. 83(m, 2H), 7. 77(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 60(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 51(s, 1H), 7. 38(dd, J=11. 6, 6. 3Hz, 1H), 7. 02(dd, J=8. 3, 4. 1Hz, 1H), 5. 95(d, J=4. 2Hz, 2H), 5. 07(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 71(dd, J=15. 4, 7. 2Hz, 1H), 4. 62-4. 38(m, 4H), 4. 38-4. 29(m, 1H), 3. 06(ddd, J=22. 9, 13. 3, 9. 4Hz, 2H), 2. 92-2. 65(m, 3H), 2. 43-2. 33(m, 1H)。
331		3	661. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 67(s, 1H), 8. 23(s, 1H), 8. 18(s, 1H), 8. 07(s, 1H), 8. 01-7. 66(m, 3H), 7. 58(d, J=8. 3Hz, 1H), 7. 35-7. 21(m, 3H), 6. 98(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 05(d, J=5. 8Hz, 1H), 4. 72(dd, J=15. 5, 7. 1Hz, 1H), 4. 60(d, J=15. 3Hz, 1H), 4. 54-4. 28(m, 4H), 2. 77-2. 69(m, 1H), 2. 40(q, J=10. 3, 8. 8Hz, 1H), 2. 26(s, 3H)。
332		1	589. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 95-7. 87(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 61(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 56(d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 19-4. 93(m, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 7Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 85(t, J=7. 2Hz, 2H), 2. 80-2. 66(m, 3H), 2. 47-2. 29(m, 3H)。

30

40

【1 9 9 7】

50

【表 2 - 8 9】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
333		4	627. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 96-7. 83(m, 3H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 64-7. 52(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 75(s, 2H), 5. 13-4. 99(m, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 79-2. 68(m, 1H), 2. 44-2. 32(m, 1H), 2. 28(qt, J=8. 4, 2. 9Hz, 2H), 2. 18-2. 04(m, 2H), 2. 00-1. 76(m, 2H).
334		4	631. 2	マルチプレットレポート ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 22(s, 1H), 7. 97-7. 89(m, 2H), 7. 86(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 78(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 63-7. 51(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 77(s, 2H), 5. 58(s, 1H), 5. 07(tt, J=7. 2, 3. 6Hz, 1H), 4. 74(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 61(d, J=13. 4Hz, 1H), 4. 56-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 2. 81-2. 66(m, 1H), 2. 45-2. 31(m, 1H), 1. 43(s, 6H)。
335		4	681	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1 H), 8. 07(s, 1H), 7. 93(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84(dd, J=10. 5, 6. 5Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 62-7. 56(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 78(s, 2H), 5. 07(tt, J=6. 9, 4. 1Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 5, 7. 0Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 40(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 80-2. 64(m, 1H), 2. 40(dt, J=10. 7, 7. 9Hz, 1H), 1. 51-1. 33(m, 4H)。

【1 9 9 8】

【表 2 - 9 0】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
336		4	663. 1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 25(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 97(s, 1H), 7. 93(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 85(dd, J=10. 6, 6. 5Hz, 1H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 64-7. 51(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 77(s, 2H), 5. 08(dd, J=8. 3, 5. 7Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 69-4. 58(m, 1H), 4. 56-4. 41(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 3. 01(dddd, J=14. 4, 13. 0, 10. 6, 9. 0Hz, 2H), 2. 77-2. 64(m, 3H), 2. 40(q, J=10. 0, 8. 7Hz, 1H)。
337		10	655. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 48(s, 1H), 8. 17(t, J=1. 8Hz, 1H), 7. 89(dd, J=10. 4, 8. 1Hz, 1H), 7. 81(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 63(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 37-7. 27(m, 3H), 5. 81(s, 2H), 5. 00(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 56-4. 38(m, 3H), 4. 33(d, J=16. 8Hz, 1H), 3. 92(s, 26H), 3. 78(d, J=8. 6Hz, 1H), 3. 73(d, J=8. 6Hz, 1H), 2. 24(s, 3H), 2. 17(s, 1H), 2. 13(s, 2H), 2. 08(s, 1H), 1. 31(s, 3H), 0. 59(s, 3H)。
338		10	677	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 35(s, 1H), 8. 19(d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 96-7. 81(m, 2H), 7. 62(dd, J=7. 4, 2. 7Hz, 1H), 7. 56-7. 43(m, 2H), 5. 92(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 5Hz, 1H), 4. 59-4. 48(m, 2H), 4. 47-4. 35(m, 2H), 3. 91(s, 33H), 3. 74(q, J=8. 7Hz, 2H), 2. 25-2. 01(m, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 61(s, 3H)。
339		10	625. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 1H), 8. 48(s, 1 H), 7. 98-7. 86(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 62(dd, J=8. 2, 3. 2Hz, 2H), 7. 47(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 5. 84(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 57-4. 48(m, 2H), 4. 44(dd, J=11. 1, 6. 8Hz, 1H), 4. 38(d, J=16. 9Hz, 1H), 4. 12(s, 3H), 3. 81-3. 70(m, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。

【1 9 9 9】

10

20

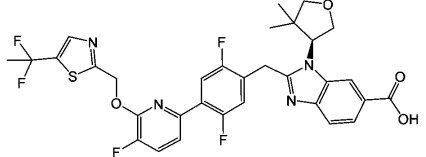
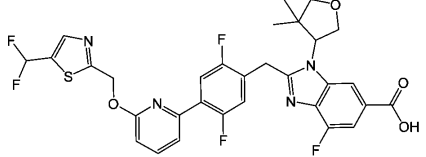
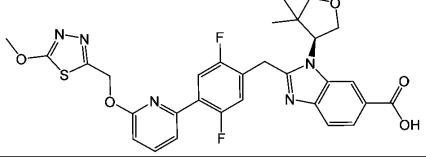
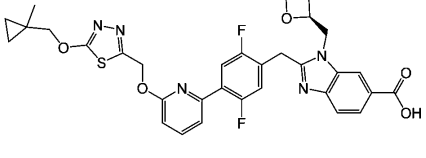
30

40

50

【表 2 - 9 1】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
340		10	658. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 79(s, 1H), 8. 48(s, 1H), 8. 19(t, J=1. 8Hz, 1H), 7. 96-7. 76(m, 3H), 7. 62(dd, J=8. 4, 2. 9Hz, 2H), 7. 46(dd, J=11. 4, 6. 2Hz, 1H), 5. 91(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 57-4. 48(m, 2H), 4. 48-4. 33(m, 2H), 3. 81-3. 70(m, 2H), 2. 18(s, 1H), 2. 13(s, 2H), 2. 08(s, 1H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
341		10	644. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 35(s, 1H), 8. 17(t, J=2. 4Hz, 1H), 7. 99-7. 84(m, 2H), 7. 61(dd, J=7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 56-7. 38(m, 3H), 7. 05(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 84(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 59-4. 48(m, 2H), 4. 47-4. 35(m, 2H), 3. 75(q, J=8. 7Hz, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 61(s, 3H)。
342		10	608. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 1H), 8. 47(s, 1H), 8. 01-7. 89(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 65-7. 57(m, 2H), 7. 46(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 99(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 57-4. 48(m, 2H), 4. 48-4. 34(m, 2H), 4. 10(s, 3H), 3. 82-3. 70(m, 2H), 1. 33(s, 3H), 1. 36-1. 22(m, 1H), 0. 60(s, 3H)。
343		10	634. 3	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 2H), 8. 26(d, J=1. 6Hz, 1H), 7. 92(dd, J=9. 5, 6. 1Hz, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 64-7. 55(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 50(s, 2H), 5. 07(tt, J=7. 1, 3. 7Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 5, 7. 0Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 30(s, 2H), 2. 72(s, 1H), 2. 40(ddd, J=11. 4, 8. 9, 5. 6Hz, 1H), 1. 24(s, 1H)。

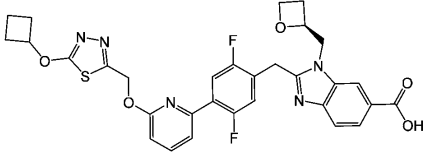
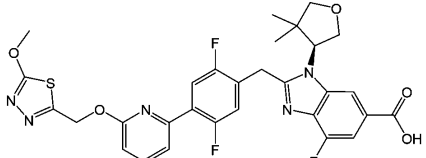
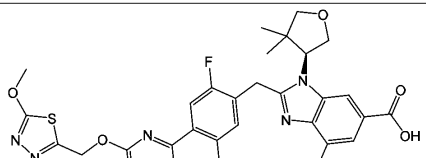
10

20

【2 0 0 0】

【表 2 - 9 2】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
344		10	620. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12. 78(s, 1H), 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 97-7. 88(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 64-7. 55(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 72(s, 2H), 5. 19-5. 04(m, 2H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 5, 2. 8Hz, 1H), 4. 58-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 30(s, 1H), 2. 73(dt, J=11. 6, 7. 7Hz, 1H), 2. 40(ddd, J=9. 4, 7. 3, 5. 0Hz, 3H), 2. 22-2. 07(m, 2H), 1. 78(q, J=10. 3Hz, 1H), 1. 68-1. 52(m, 1H), 1. 24(s, 1H)。
345		10	626. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 36(s, 1H), 8. 05-7. 88(m, 2H), 7. 61(dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 50(ddd, J=17. 4, 11. 3, 3. 7Hz, 2H), 6. 99(dd, J=8. 3, 2. 1Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 60-4. 49(m, 2H), 4. 48-4. 37(m, 2H), 4. 10(s, 2H), 3. 75(q, J=8. 7Hz, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
346		10	644	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 13. 11(s, 1H), 8. 36(s, 1H), 7. 99-7. 86(m, 2H), 7. 63(dt, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 56-7. 44(m, 2H), 5. 84(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 59-4. 49(m, 2H), 4. 48-4. 36(m, 2H), 4. 11(s, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 61(s, 3H)。

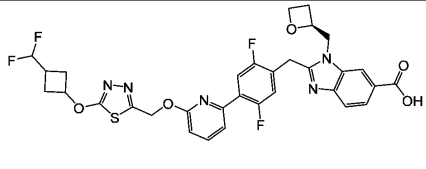
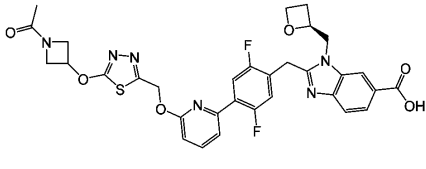
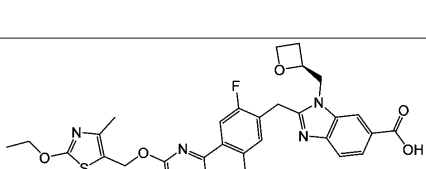
30

40

【2 0 0 1】

【表 2 - 9 3】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
347		10	670	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.77(s, 1H), 8.26(d, J=1.6Hz, 1H), 7.98-7.88(m, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.64-7.55(m, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 6.98(d, J=8.3Hz, 1H), 6.29-5.86(m, 1H), 5.73(s, 2H), 5.20-5.05(m, 1H), 4.76(dd, J=15.5, 7.0Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.5, 2.7Hz, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 2.79-2.8(m, 1H), 2.55(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 2.39(s, 1H), 2.20-2.11(m, 2H)。
348		10	663. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.78(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.99-7.89(m, 2H), 7.80(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.60(t, J=7.5Hz, 2H), 7.41(dd, J=11.5, 5.9Hz, 1H), 6.99(d, J=8.3Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 5.45(dt, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 5.08(d, J=7.4Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.5, 7.1Hz, 1H), 4.63(d, J=13.7Hz, 1H), 4.59-4.41(m, 4H), 4.36(dt, J=8.8, 5.9Hz, 1H), 4.23(t, J=9.4Hz, 2H), 3.92-3.85(m, 1H), 2.72(s, 1H), 2.39(s, 1H), 1.77(s, 3H), 1.24(s, 1H), 0.94(d, J=6.7Hz, 1H)。
349		10	607. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.79(s, 1H), 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 8.24(s, 0H), 7.95(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.86(t, J=7.9Hz, 1H), 7.79(ddd, J=8.4, 4.2, 1.5Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.4, 5.8Hz, 1H), 7.52(dd, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.40(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 7.33-7.15(m, 1H), 6.88(d, J=8.3Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 5.08(dd, J=8.4, 5.8Hz, 2H), 4.74(td, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.55(m, 2H), 4.55-4.47(m, 3H), 4.46-4.38(m, 1H), 4.34(q, J=7.1Hz, 3H), 2.72(dt, J=16.1, 7.5Hz, 1H), 2.38(td, J=15.1, 6.4Hz, 1H), 2.26(s, 3H), 1.31(t, J=7.0Hz, 3H)。

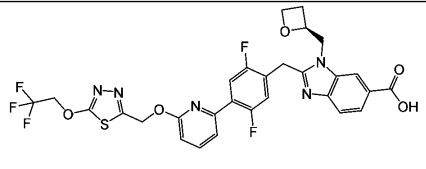
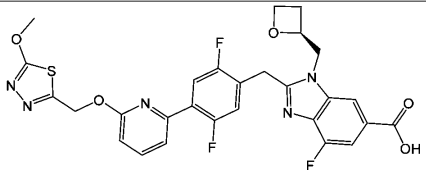
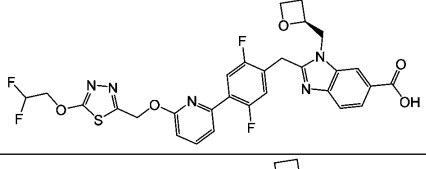
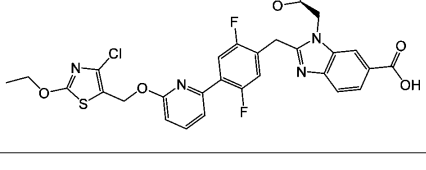
10

20

【2 0 0 2】

【表 2 - 9 4】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
350		10	648. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.80(s, 1H), 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 8.00-7.89(m, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.40(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.00(d, J=8.2Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 5.24(q, J=8.7Hz, 2H), 5.07(d, J=5.2Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.62(dd, J=15.5, 2.7Hz, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 2.82-2.60(m, 1H), 2.40(q, J=9.0Hz, 1H)。
351		10	598. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.11(s, 1H), 8.03-7.87(m, 2H), 7.59(d, J=7.4Hz, 1H), 7.50(d, J=11.5Hz, 1H), 7.41(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.99(d, J=8.2Hz, 1H), 5.74(s, 2H), 5.07(d, J=5.8Hz, 2H), 4.76(s, 1H), 4.70-4.42(m, 4H), 4.41-4.29(m, 1H), 4.10(s, 3H), 2.68(s, 1H), 2.34(d, J=1.9Hz, 1H)。
352		10	630. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 12.76(s, 1H), 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 8.00-7.88(m, 2H), 7.78(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.62-7.56(m, 2H), 7.40(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 6.98(d, J=8.3Hz, 1H), 6.42(tt, J=53.8, 3.1Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 5.11-5.02(m, 1H), 4.85-4.71(m, 3H), 4.62(dd, J=15.5, 2.7Hz, 1H), 4.58-4.41(m, 3H), 4.40-4.30(m, 1H), 2.76-2.65(m, 1H), 2.42-2.30(m, 1H)。
353		10	627	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.79(s, 1H), 8.27(dd, J=7.2, 1.5Hz, 1H), 8.01-7.74(m, 2H), 7.65-7.52(m, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 7.34-7.14(m, 1H), 6.92(d, J=8.2Hz, 1H), 5.53(s, 1H), 5.06(dqd, J=13.5, 7.0, 2.6Hz, 1H), 4.75(td, J=15.3, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.55(m, 1H), 4.55-4.29(m, 5H), 2.78-2.67(m, 1H), 2.39(dq, J=10.8, 7.5Hz, 1H), 1.32(t, J=7.0Hz, 2H)。

30

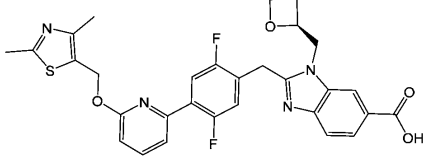
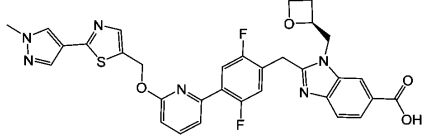
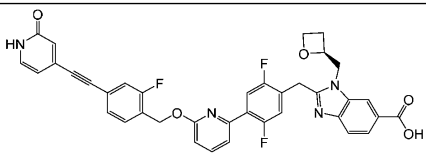
40

【2 0 0 3】

50

【表 2 - 9 5】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
354		1	577. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.79(s, 1H), 8.26(d, J=1.6Hz, 1H), 7.95(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.86(t, J=7.9Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(dd, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.40(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.88(d, J=8.3Hz, 1H), 5.60(s, 2H), 5.08(qd, J=7.0, 2.7Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.5, 7.0Hz, 1H), 4.63(dd, J=15.5, 2.8Hz, 1H), 4.52(s, 1H), 4.59-4.47(m, 1H), 4.46(d, J=16.8Hz, 1H), 4.36(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 2.73(ddd, J=11.5, 8.4, 6.2Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 2.46-2.38(m, 1H), 2.37(s, 3H)。
355		3	629. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.26(d, J=9.1Hz, 1H), 7.98(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.93-7.85(m, 1H), 7.86(s, 2H), 7.79(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.58(dd, J=17.7, 7.8Hz, 2H), 7.41(dd, J=11.6, 6.0Hz, 1H), 6.92(d, J=8.3Hz, 1H), 5.74(d, J=15.8Hz, 3H), 5.08(d, J=7.5Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(d, J=13.4Hz, 1H), 4.59-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 2.72(t, J=8.9Hz, 1H), 2.40(q, J=8.7Hz, 1H), 1.36-1.22(m, 3H)。
356		6	677. 3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.27(d, J=1.5Hz, 1H), 7.88(t, J=7.8Hz, 1H), 7.84-7.76(m, 2H), 7.68-7.58(m, 2H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.47-7.44(m, 1H), 7.41(td, J=11.6, 5.3Hz, 2H), 6.97(d, J=8.3Hz, 1H), 6.51(d, J=1.6Hz, 1H), 6.24(d, J=6.8Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 5.07(d, J=6.3Hz, 1H), 4.77(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.63(d, J=14.6Hz, 1H), 4.58-4.42(m, 3H), 4.36(dt, J=9.1, 5.9Hz, 1H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.39(t, J=9.9Hz, 1H)。

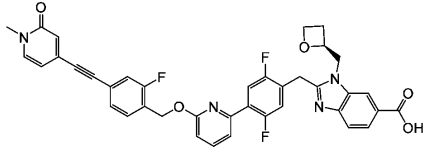
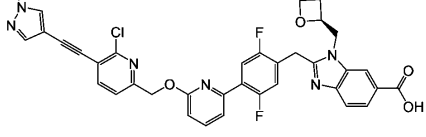
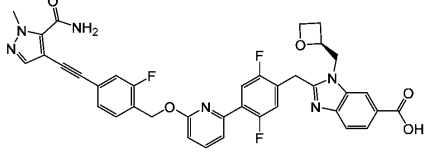
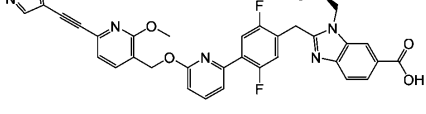
10

20

【2 0 0 4】

【表 2 - 9 6】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
357		6	691. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.28(s, 1H), 7.88(t, J=7.9Hz, 1H), 7.81(t, J=3.2Hz, 1H), 7.80-7.77(m, 1H), 7.75(d, J=6.9Hz, 1H), 7.67-7.60(m, 2H), 7.55-7.50(m, 2H), 7.45(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.39(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 6.97(d, J=8.3Hz, 1H), 6.57(d, J=1.8Hz, 1H), 6.30(dd, J=7.0, 1.9Hz, 1H), 5.55(s, 2H), 5.07(d, J=7.0Hz, 1H), 4.77(dd, J=15.6, 7.1Hz, 1H), 4.71-4.59(m, 1H), 4.59-4.42(m, 3H), 4.42-4.29(m, 1H), 3.43(s, 3H), 2.72(t, J=9.1Hz, 1H), 2.45-2.29(m, 1H)。
358		6	681. 1	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.26(d, J=1.6Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.05(d, J=7.9Hz, 1H), 7.91(t, J=7.9Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.67(dd, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 7.60(d, J=8.5Hz, 1H), 7.52(dd, J=7.7, 4.7Hz, 2H), 7.36(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 7.04(d, J=8.2Hz, 1H), 5.54(s, 2H), 5.06(d, J=6.6Hz, 1H), 4.75(dd, J=15.5, 7.1Hz, 1H), 4.62(d, J=15.4Hz, 1H), 4.57-4.40(m, 3H), 4.35(dt, J=9.0, 5.9Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.72(d, J=9.7Hz, 1H), 2.39(q, J=10.1, 9.0Hz, 1H)。
359		6	707. 3	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.26(d, J=1.5Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.88(t, J=7.9Hz, 1H), 7.84-7.78(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.56-7.49(m, 1H), 7.44(dd, J=10.7, 1.5Hz, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 6.96(d, J=8.3Hz, 1H), 5.54(s, 2H), 5.07(d, J=7.0Hz, 1H), 4.76(dd, J=15.6, 7.2Hz, 1H), 4.63(d, J=15.1Hz, 1H), 4.56-4.41(m, 3H), 4.35(dt, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.39(t, J=10.0Hz, 1H)。
360		6	677. 2	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.28(d, J=1.5Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.88(t, J=7.9Hz, 1H), 7.84-7.73(m, 4H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.39(dd, J=11.5, 6.1Hz, 1H), 7.19(d, J=7.4Hz, 1H), 6.98(d, J=8.2Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 5.12-5.02(m, 1H), 4.77(dd, J=15.5, 7.1Hz, 1H), 4.71-4.55(m, 1H), 4.55-4.41(m, 3H), 4.36(dt, J=8.9, 5.9Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.72(dd, J=12.2, 5.9Hz, 1H), 2.39(t, J=9.9Hz, 1H)。

30

40

【2 0 0 5】

50

【表 2 - 9 7】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
361		6	698. 3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 28(d, J=1. 5Hz, 1 H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 85(s, 1H), 7. 84-7. 77(m, 2H), 7. 60(dd, J=9. 6, 8. 2Hz, 2H), 7. 52(dd, J=7. 6, 1. 7Hz, 1H), 7. 46-7. 33(m, 3H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 54(s, 2H), 5. 08(dd, J=9. 3, 6. 6Hz, 1H), 4. 77(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 64(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 60-4. 43(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 1, 6. 0Hz, 1H), 3. 84(s, 3H), 2. 72(dt, J=9. 9, 7. 0Hz, 1H), 2. 39(dd, J=17. 3, 8. 9, 7. 1Hz, 1H)。
362		6	665. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 27(d, J=1. 5Hz, 1 H), 8. 19(s, 1H), 8. 11(dd, J=9. 8, 7. 6Hz, 1H), 7. 90(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 87-7. 74(m, 3H), 7. 61(d, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 54(dt, J=7. 5, 1. 8Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 99(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 54(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 6Hz, 1H), 4. 77(dd, J=15. 6, 7. 0Hz, 1H), 4. 68-4. 60(m, 1H), 4. 59-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 3. 88(s, 3H), 2. 73(q, J=8. 1Hz, 1 H), 2. 41(q, J=9. 9, 8. 9Hz, 1H)。
363		6	681. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 27(d, J=1. 5Hz, 1 H), 8. 20(s, 1H), 8. 02(d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 92(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 83-7. 74(m, 3H), 7. 67-7. 59(m, 3H), 7. 59-7. 52(m, 1H), 7. 39(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 03(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 57(s, 2H), 5. 13-5. 03(m, 1 H), 4. 77(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(d, J=14. 6Hz, 1H), 4. 56-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1 H), 3. 88(s, 3H), 2. 72(dq, J=13. 0, 6. 7, 5. 9Hz, 1H), 2. 43-2. 31(m, 1H)。
364		6	678. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(s, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84-7. 76(m, 2H), 7. 62-7. 54(m, 4H), 7. 51(d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 38(dd, J=11. 3, 6. 3Hz, 2H), 7. 33(d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 52(s, 2H), 5. 06(dt, J=9. 6, 4. 8Hz, 1H), 4. 75(dd, J=15. 5, 7. 1Hz, 1H), 4. 62(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 36(dd, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 75(s, 3H), 2. 76-2. 69(m, 1H), 2. 39(s, 1H), 2. 35(s, 3 H)。

10

20

【2 0 0 6】

【表 2 - 9 8】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
365		10	680. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 85(d, J=5. 0Hz, 1 H), 8. 81(s, 1H), 8. 35(s, 1H), 8. 07(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84(dd, J=10. 4, 6. 4Hz, 1H), 7. 61-7. 54(m, 1H), 7. 54-7. 49(m, 1H), 7. 47(dd, J=11. 4, 6. 1Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 58-4. 48(m, 2H), 4. 46-4. 34(m, 2H), 3. 74(q, J=8. 7Hz, 1H), 2. 81(d, J=4. 8Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
366		10	714. 3	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 08(t, J=6. 1Hz, 1H), 8. 82(s, 1H), 8. 24(s, 1H), 8. 10(s, 1H), 7. 98-7. 86(m, 1H), 7. 82-7. 73(m, 2H), 7. 64-7. 48(m, 3H), 7. 38(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 6. 11(d, J=2. 2Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 06(d, J=4. 6Hz, 1H), 4. 74(dd, J=15. 6, 6. 9Hz, 1H), 4. 67-4. 53(m, 1H), 4. 53-4. 45(m, 2H), 4. 42(d, J=6. 1Hz, 2H), 4. 35(dd, J=9. 1, 5. 9Hz, 1H), 3. 76(s, 3H), 2. 72(d, J=10. 4Hz, 1H), 2. 44-2. 32(m, 1H), 1. 23(s, 2H)。
367		18	660. 0	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 65(s, 1H), 7. 99(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 94-7. 83(m, 1H), 7. 75-7. 55(m, 2H), 7. 23(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 5. 80(d, J=1. 1 Hz, 2H), 4. 92(d, J=6. 8Hz, 1H), 4. 69-4. 35(m, 4H), 4. 17(s, 3H), 3. 93(d, J=8. 8Hz, 1H), 3. 78(d, J=8. 8Hz, 1H), 1. 32(s, 3H), 0. 62(s, 3H)。
368		31	632. 7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 52(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 14(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 87-7. 80(m, 0H), 7. 80-7. 66(m, 3H), 5. 82(s, 2H), 4. 75(d, J=2. 8Hz, 4H), 4. 30(s, 1H), 4. 18(d, J=2. 0Hz, 3H), 1. 10-1. 01(m, 2H), 0. 93-0. 86(m, 2H)。

30

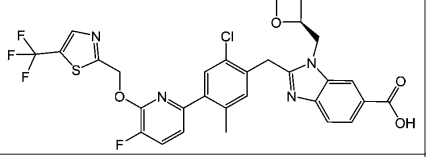
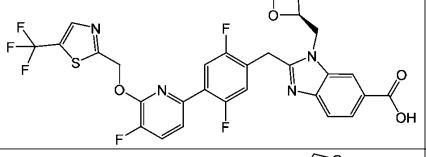
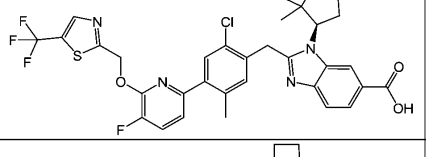
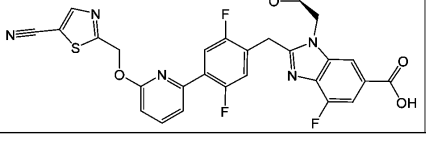
40

【2 0 0 7】

50

【表 2 - 99】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
369		18	647.1	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.31(d, J=1.4Hz, 1H), 8.23(q, J=1.2Hz, 1H), 7.98(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.72-7.62(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.22(dd, J=8.1, 2.8Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 5.83(s, 2H), 5.17(qd, J=7.1, 2.5Hz, 1H), 4.60-4.36(m, 3H), 3.00-2.67(m, 1H), 2.63-2.45(m, 1H), 2.25(s, 3H)。
370		18	634.6	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.34-8.22(m, 2H), 7.99(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.81(dd, J=10.7, 6.4Hz, 1H), 7.75-7.59(m, 3H), 7.20(dd, J=11.6, 5.9Hz, 1H), 5.93(s, 2H), 5.20(d, J=8.9Hz, 1H), 4.73(dd, J=15.7, 7.0Hz, 1H), 4.70-4.50(m, 3H), 4.49-4.34(m, 1H), 2.80(s, 1H), 2.50(t, J=9.3Hz, 1H)。
371		18	674.4	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53-8.45(m, 2H), 7.91(dd, J=10.3, 8.1Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.5, 1.4Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.39-7.31(m, 2H), 5.87(s, 2H), 5.00(d, J=6.7Hz, 1H), 4.59-4.46(m, 2H), 4.46-4.32(m, 2H), 3.80(d, J=8.6Hz, 1H), 3.72(d, J=8.6Hz, 1H), 2.22(s, 3H), 1.32(s, 3H), 0.65(s, 3H)。
372		32	592	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.42(s, 1H), 8.16(d, J=1.2Hz, 1H), 7.93-7.75(m, 2H), 7.72-7.55(m, 2H), 7.19(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.98(d, J=8.2Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 5.26-5.05(m, 1H), 4.73(dd, J=15.7, 7.0Hz, 1H), 4.68-4.34(m, 6H), 2.92-2.70(m, 1H), 2.48(dd, J=11.4, 8.8Hz, 1H)。

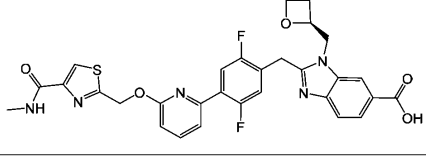
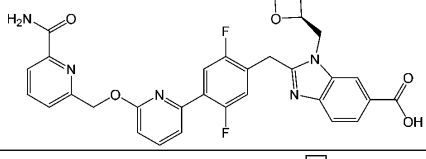
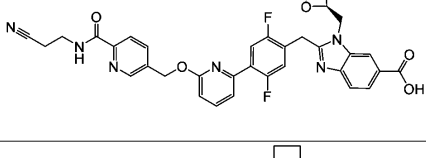
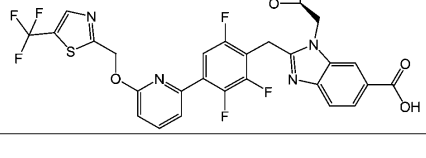
10

20

【2008】

【表 2 - 100】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
373		18	606.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.53(s, 1H), 8.31(d, J=1.5Hz, 1H), 8.16(d, J=1.0Hz, 1H), 7.99(dt, J=8.5, 1.3Hz, 1H), 7.84(dd, J=10.0, 5.8Hz, 2H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.60(d, J=7.5Hz, 1H), 7.19(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.95(d, J=8.1Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 5.29-5.11(m, 1H), 4.73(dd, J=15.7, 7.6.9Hz, 1H), 4.68-4.33(m, 6H), 2.93(d, J=4.7Hz, 3H), 2.85-2.69(m, 1H), 2.60-2.40(m, 1H)。
374		1	586.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.30(d, J=1.4Hz, 1H), 8.04(d, J=7.7Hz, 1H), 8.01-7.90(m, 2H), 7.82(t, J=7.8Hz, 1H), 7.74-7.60(m, 3H), 7.56(d, J=7.4Hz, 1H), 7.15(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.98(d, J=8.2Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 5.29-5.09(m, 1H), 4.71(d, J=15.7, 6.9Hz, 1H), 4.67-4.37(m, 5H), 2.86-2.63(m, 1H), 2.49(t, J=9.8Hz, 1H)。
375		18	639.2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.79(d, J=1.8Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.19-8.03(m, 2H), 7.99(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 7.85-7.74(m, 2H), 7.67(d, J=8.5Hz, 1H), 7.54(d, J=7.3Hz, 1H), 7.18(dd, J=11.5, 6.0Hz, 1H), 6.93(d, J=8.2Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 5.26-5.05(m, 1H), 4.73(dd, J=15.7, 6.9Hz, 1H), 4.69-4.34(m, 5H), 3.69(t, J=6.7Hz, 2H), 2.80(t, J=6.7Hz, 3H), 2.57-2.42(m, 1H)。
376		10	653.19	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.51(d, J=1.2Hz, 1H), 7.99(t, J=7.9Hz, 1H), 7.77(d, J=1.9Hz, 1H), 7.65(d, J=7.2Hz, 1H), 7.51(d, J=25.6Hz, 1H), 7.10(d, J=8.3Hz, 1H), 5.85(s, 2H), 5.13(s, 1H), 4.88-4.23(m, 5H), 2.74(s, 1H), 2.38(s, 1H)。

30

40

【2009】

50

【表 2-101】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
377		10	654. 14	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 88(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 50(s, 1H), 8. 08(s, 1H), 7. 86(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 76(d, J=5. 0Hz, 1H), 7. 49(d, J=11. 6Hz, 1H), 5. 91(s, 2H), 5. 13(d, J=6. 0Hz, 1H), 4. 99-4. 25(m, 5H), 2. 71(d, J=27. 8Hz, 1H), 2. 42-2. 25(m, 1H)。
378		10	667. 07	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 19(s, 1H), 8. 08(s, 1H), 8. 02-7. 91(m, 1H), 7. 83-7. 60(m, 1H), 7. 49(d, J=10. 6Hz, 1H), 5. 92(s, 2H), 5. 12(s, 1H), 4. 95-4. 21(m, 5H), 2. 55(s, 1H), 2. 33(s, 1H), 2. 13(t, J=18. 7Hz, 3H)。
379		2	673. 39	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 39(d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 99(d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 87(d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 78(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 74-7. 61(m, 2H), 7. 53(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 11(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 6. 91(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 66(s, 2H), 5. 18(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 73-4. 38(m, 7H), 2. 78(p, J=7. 5Hz, 1H), 2. 55-2. 43(m, 1H)。
380		2	691. 9	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 44(d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 92(d, J=1. 8Hz, 1H), 7. 79(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 76-7. 61(m, 2H), 7. 54(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 13(dd, J=11. 5, 5. 9Hz, 1H), 6. 91(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 17(d, J=7. 9Hz, 1H), 4. 77-4. 25(m, 7H), 2. 78(t, J=9. 4Hz, 1H), 2. 48(p, J=8. 0Hz, 1H)。

10

20

【2010】

【表 2-102】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
381		2	709. 339	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 53(d, J=1. 8Hz, 1H), 8. 09(d, J=1. 9Hz, 1H), 7. 96-7. 78(m, 2H), 7. 65(dd, J=10. 6, 6. 4Hz, 1H), 7. 51(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 44(d, J=12. 1Hz, 1H), 7. 33(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 64(s, 2H), 5. 06(s, 1H), 4. 76-4. 27(m, 5H)。
382		3	693	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 18(d, J=16. 9Hz, 2H), 7. 96(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 93-7. 86(m, 1H), 7. 86-7. 78(m, 3H), 7. 72(d, J=8. 1Hz, 2H), 7. 61(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 58(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 14(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 21(dt, J=8. 5, 4. 2Hz, 1H), 4. 74-4. 53(m, 4H), 4. 51(d, J=6. 4Hz, 1H), 4. 48-4. 36(m, 1H), 2. 78(dt, J=16. 1, 7. 7Hz, 1H), 2. 50(q, J=9. 5, 8. 7Hz, 1H)。
383		3	650. 2	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 23(s, 1H), 8. 15(s, 1H), 7. 96(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 92-7. 74(m, 6H), 7. 59(dd, J=13. 8, 7. 9Hz, 2H), 7. 14(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 30-5. 10(m, 1H), 4. 77-4. 36(m, 7H), 2. 78(dq, J=14. 5, 7. 6Hz, 1H), 2. 60-2. 42(m, 1H)。
384		3	659	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 06(s, 1H), 7. 98(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 91(dd, J=10. 8, 6. 4Hz, 1H), 7. 85(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 69-7. 57(m, 4H), 7. 50-7. 34(m, 2H), 7. 18(dd, J=11. 6, 6. 0Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 80(s, 2H), 5. 19(td, J=7. 9, 5. 3Hz, 1H), 4. 78-4. 34(m, 7H), 2. 77(dt, J=11. 4, 7. 1Hz, 1H), 2. 49(dq, J=11. 0, 7. 3Hz, 1H)。

30

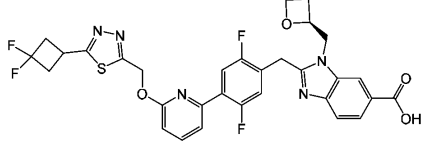
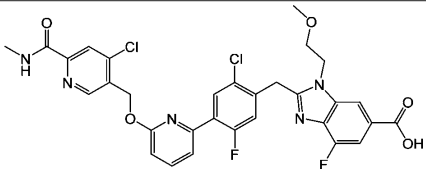
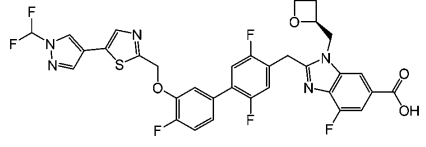
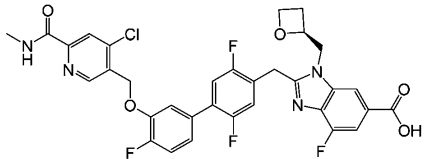
40

【2011】

50

【表 2-103】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
385		18	640. 1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 8. 01-7. 86(m, 2H), 7. 79(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 60(dd, J=7. 7, 5. 4Hz, 2H), 7. 40(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 91(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(dd, J=15. 6, 2. 8Hz, 1H), 4. 57-4. 40(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 02-3. 89(m, 1H), 3. 23-3. 05(m, 2H), 3. 03-2. 88(m, 2H), 2. 72(dtd, J=11. 3, 8. 3, 6. 4Hz, 1H), 2. 39(ddt, J=11. 2, 8. 8, 7. 0Hz, 1H)。
386		18	656. 7	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 85(d, J=5. 0Hz, 1H), 8. 80(s, 1H), 8. 11-8. 06(m, 2H), 7. 98(d, J=7. 2Hz, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 59-7. 48(m, 2H), 7. 44(d, J=11. 8Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 4. 63(t, J=5. 2Hz, 2H), 4. 52(s, 2H), 3. 70(t, J=5. 0Hz, 2H), 3. 22(s, 3H), 2. 81(d, J=4. 8Hz, 3H)。
387		7	700. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 74(s, 1H), 8. 23(s, 1H), 8. 15(d, J=1. 2Hz, 1H), 8. 12(s, 1H), 7. 84(t, J=59. 1Hz, 1H), 7. 60(dd, J=8. 2, 2. 0Hz, 1H), 7. 57-7. 48(m, 2H), 7. 46-7. 34(m, 2H), 7. 31-7. 20(m, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 11-5. 02(m, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 59-4. 42(m, 3H), 4. 41-4. 32(m, 1H), 2. 72(ddt, J=15. 8, 12. 4, 6. 0Hz, 1H), 2. 47-2. 31(m, 1H)。
388		18	669. 8	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 91(q, J=4. 8Hz, 1H), 8. 85(s, 1H), 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 10(s, 1H), 7. 69-7. 58(m, 1H), 7. 58-7. 47(m, 2H), 7. 46-7. 34(m, 2H), 7. 32-7. 22(m, 1H), 5. 46(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 6, 2. 7Hz, 1H), 4. 61-4. 41(m, 3H), 4. 36(dt, J=8. 9, 5. 9Hz, 1H), 2. 83(d, J=4. 8Hz, 3H), 2. 79-2. 67(m, 1H), 2. 45-2. 33(m, 1H)。

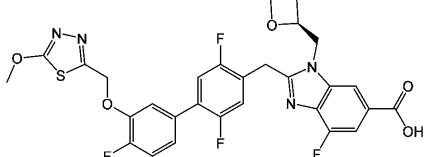
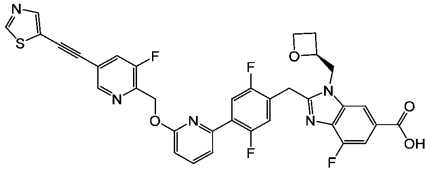
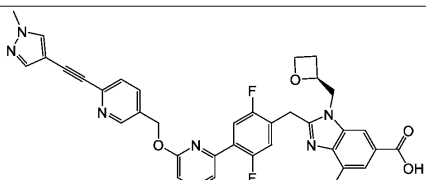
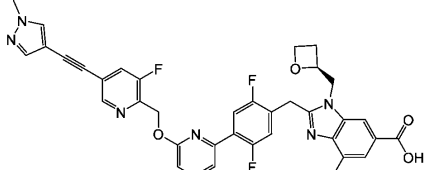
10

20

【2012】

【表 2-104】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
389		1	615. 7	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 16(d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 60(dd, J=8. 3, 2. 0Hz, 1H), 7. 56-7. 48(m, 2H), 7. 44-7. 35(m, 2H), 7. 32-7. 23(m, 1H), 5. 59(s, 2H), 5. 08(qd, J=7. 1, 2. 6Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 59-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 4. 15(s, 3H), 2. 79-2. 64(m, 1H), 2. 45-2. 31(m, 1H)。
390		6	686. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 9. 24(d, J=0. 7Hz, 1H), 8. 63(t, J=1. 4Hz, 1H), 8. 30(d, J=0. 7Hz, 1H), 8. 15(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 09(dd, J=10. 4, 1. 7Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 73(dd, J=10. 6, 6. 5Hz, 1H), 7. 60-7. 45(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 64(d, J=1. 8Hz, 2H), 5. 17-4. 98(m, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 65(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 59-4. 42(m, 3H), 4. 35(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 2. 71(dd, J=16. 8, 9. 5, 4. 9Hz, 1H), 2. 45-2. 26(m, 1H)。
391		6	665. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 71(d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 25-8. 08(m, 2H), 7. 98-7. 80(m, 3H), 7. 75(s, 1H), 7. 69-7. 48(m, 6H), 7. 41(dd, J=11. 4, 6. 1Hz, 1H), 6. 98(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 54(s, 2H), 5. 14-5. 02(m, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(dd, J=15. 5, 2. 7Hz, 1H), 4. 61-4. 43(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 87(s, 3H), 2. 83-2. 62(m, 1H), 2. 45-2. 31(m, 1H)。
392		6	683. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 53(t, J=1. 4Hz, 1H), 8. 22-8. 07(m, 2H), 7. 94(dd, J=10. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 80-7. 68(m, 2H), 7. 55-7. 45(m, 2H), 7. 39(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 61(d, J=1. 8Hz, 2H), 5. 07(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 65(d, J=15. 6, 2. 7Hz, 1H), 4. 60-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 3. 87(s, 3H), 2. 76-2. 61(m, 1H), 2. 38(ddt, J=11. 1, 8. 7, 7. 0Hz, 1H)。

30

40

【2013】

50

【表 2-105】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
393		18	654. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 86(q, J=4. 9Hz, 1 H), 8. 82(s, 1H), 8. 12(d, J=1. 2Hz, 1H), 8. 08(s, 1H), 7. 91(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 83(dd, J=10. 4, 6. 4Hz, 1H), 7. 62-7. 46(m, 2H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 4. 54(dd, J=15. 2, 3. 1Hz, 1H), 4. 47(s, 2H), 4. 37(dd, J=15. 2, 8. 8Hz, 1H), 3. 68(ddd, J=9. 2, 6. 2, 3. 1Hz, 1H), 3. 08(s, 3 H), 2. 81(d, J=4. 7Hz, 3H), 1. 23(d, J=6. 1Hz, 3H)。
394		18	648. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 86(q, J=4. 8Hz, 1 H), 8. 77(s, 1H), 8. 15(d, J=1. 2Hz, 1H), 8. 07(s, 1H), 7. 88(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 50(dd, J=11. 4, 1. 3Hz, 1H), 7. 37-7. 23(m, 3H), 6. 97(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 58(s, 2H), 5. 06(qd, J=7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 78(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 64(dd, J=15. 6, 2. 7Hz, 1H), 4. 55-4. 31(m, 4H), 2. 82(d, J=4. 8Hz, 3H), 2. 76-2. 64(m, 1H), 2. 38(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 1Hz, 1H), 2. 28(s, 3H)。
395		6	682. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 16(d, J=1. 3Hz, 1 H), 7. 94-7. 77(m, 3H), 7. 62(t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 60-7. 46(m, 3H), 7. 46-7. 37(m, 2H), 7. 35(s, 1H), 6. 97(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 55(s, 2H), 5. 07(d, J=7. 0Hz, 1H), 4. 80(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 71-4. 62(m, 1H), 4. 60-4. 43(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 6. 0Hz, 1H), 3. 72(s, 3H), 2. 72(dd, J=12. 3, 6. 2Hz, 1H), 2. 40(q, J=9. 8, 8. 5Hz, 1H)。
396		31	600. 6	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 05-7. 75(m, 3H), 7. 62(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 49(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 27(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 93(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 72(s, 2H), 4. 73(t, J=5. 0Hz, 2H), 4. 64-4. 49(m, 4H), 3. 84(t, J=4. 9Hz, 2H), 3. 32(dt, J=3. 3, 1. 7Hz, 3H), 1. 44(t, J=7. 1Hz, 3H)。

10

20

【2014】

【表 2-106】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
397		1	622. 8	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 89(s, 1H), 8. 18(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 11-7. 90(m, 2H), 7. 79(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 74-7. 62(m, 2H), 7. 56(t, J=8. 0Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 12(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 68(dd, J=25. 0, 2. 1Hz, 2H), 4. 61-4. 45(m, 3H), 3. 99(d, J=8. 9Hz, 1H), 3. 83(d, J=8. 9Hz, 1H), 1. 45(d, J=7. 1Hz, 3H), 1. 35(s, 3H), 0. 72(s, 3H)。
398		10	686. 8	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 77(s, 1H), 8. 19(d, J=1. 2Hz, 1H), 8. 14(s, 1H), 7. 88(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 75-7. 50(m, 3H), 7. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 72(s, 2H), 4. 63(s, 2H), 4. 56(s, 2H), 4. 26(s, 1H), 4. 14(s, 1H), 3. 79-3. 62(m, 2H), 2. 96(s, 3H), 1. 04-0. 92(m, 2H), 0. 86(d, J=4. 8Hz, 2H)。
399		10	645. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 88(s, 1H), 8. 75(s, 1H), 8. 32-8. 10(m, 2H), 8. 04-7. 91(m, 2H), 7. 90-7. 71(m, 2H), 7. 59(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 52(t, J=8. 0Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 5. 51(s, 1H), 5. 10(d, J=6. 5Hz, 1H), 4. 78-4. 58(m, 3H), 4. 49(dd, J=11. 6, 6. 7Hz, 1H), 3. 99(d, J=8. 9Hz, 1H), 3. 82(d, J=8. 9Hz, 1H), 2. 96(s, 3H), 1. 35(s, 3H), 0. 71(s, 3H)。
400		10	590. 7	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 87(s, 1H), 8. 29-8. 12(m, 2H), 7. 95-7. 75(m, 2H), 7. 59(dd, J=7. 4, 1. 7Hz, 1H), 7. 46-7. 25(m, 2H), 6. 90(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 07(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 80-4. 55(m, 3H), 4. 46(dd, J=11. 5, 6. 8Hz, 1H), 4. 14(s, 3H), 3. 99(d, J=8. 9Hz, 1H), 3. 80(d, J=8. 9Hz, 1H), 3. 77-3. 68(m, 1H), 1. 31(s, 3H), 0. 66(s, 3H)。

30

40

【2015】

50

【表 2-107】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
401		1	590. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 92(s, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 11-7. 97(m, 2H), 7. 93-7. 76(m, 2H), 7. 72-7. 50(m, 2H), 6. 91(dd, J=8. 2, 5. 1Hz, 1H), 5. 75(s, 2H), 5. 15(d, J=6. 4Hz, 1H), 4. 80-4. 71(m, 2H), 4. 64(dd, J=11. 7, 1. 4Hz, 1H), 4. 51(dd, J=11. 7, 6. 7Hz, 1H), 4. 15(s, 3H), 4. 08-3. 93(m, 1H), 3. 83(d, J=8. 9Hz, 1H), 1. 36(s, 3H), 0. 73(s, 3H)。
402		31	632. 42	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 76(s, 1H), 8. 59(t, J=1. 0Hz, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 13(s, 1H), 8. 00-7. 90(m, 2H), 7. 90-7. 82(m, 1H), 7. 82-7. 71(m, 1H), 7. 59(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 51(t, J=8. 1Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 74(s, 2H), 4. 75(d, J=5. 1Hz, 4H), 4. 30(s, 1H), 4. 18(s, 1H), 2. 96(s, 3H), 1. 11-0. 96(m, 2H), 0. 96-0. 74(m, 2H)。
403		33	678. 32	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8. 75(s, 2H), 8. 21(d, J=1. 6Hz, 1H), 8. 14-8. 04(m, 1H), 7. 92(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 83(dd, J=10. 8, 6. 2Hz, 1H), 7. 80-7. 69(m, 1H), 7. 65-7. 57(m, 1H), 7. 56-7. 47(m, 2H), 7. 28-7. 19(m, 1H), 6. 88-6. 80(m, 1H), 5. 50(s, 2H), 5. 41(s, 1H), 5. 19(q, J=5. 1, 2. 6Hz, 1H), 5. 08(t, J=2. 8Hz, 1H), 4. 78-4. 55(m, 2H), 4. 48(dt, J=10. 7, 6. 5Hz, 2H), 3. 82-3. 72(m, 2H), 3. 72-3. 65(m, 1H), 2. 81(dd, J=11. 7, 6. 8Hz, 1H), 2. 55-2. 36(m, 1H)。
404		6	669. 37	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 94(d, J=1. 0Hz, 2H), 8. 54(s, 1H), 8. 16(dd, J=8. 6, 1. 5Hz, 1H), 7. 91-7. 76(m, 3H), 7. 76-7. 63(m, 3H), 7. 63-7. 49(m, 2H), 7. 31(dd, J=11. 3, 6. 0Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 67(s, 2H), 5. 24(qd, J=7. 4, 2. 3Hz, 1H), 5. 02-4. 93(m, 1H), 4. 82-4. 65(m, 4H), 4. 51(dt, J=9. 4, 6. 0Hz, 1H), 2. 98-2. 75(m, 1H), 2. 62-2. 42(m, 1H)。

10

20

【2016】

【表 2-108】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
405		6	644. 2	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 9. 12(s, 1H), 8. 93(s, 2H), 8. 58(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 21(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 7. 93-7. 74(m, 4H), 7. 67-7. 52(m, 4H), 7. 37(dd, J=11. 2, 6. 0Hz, 1H), 6. 95(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 55(s, 2H), 5. 33-5. 19(m, 1H), 4. 99(dd, J=15. 5, 7. 5Hz, 1H), 4. 85-4. 66(m, 4H), 4. 54(dt, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 96-2. 77(m, 1H), 2. 58(ddt, J=9. 0, 7. 1, 2. 0Hz, 1H)。
406		10	617. 25	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 22(s, 1H), 8. 02(t, J=2. 3Hz, 1H), 7. 87(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 80(dd, J=10. 7, 6. 5Hz, 1H), 7. 68-7. 56(m, 3H), 7. 19(dd, J=11. 1, 5. 7Hz, 1H), 7. 07(t, J=54. 8Hz, 1H), 5. 86(s, 2H), 5. 16-5. 05(m, 1H), 4. 58(tt, J=14. 4, 7. 0Hz, 2H), 4. 49(d, J=2. 8Hz, 1H), 4. 44(d, J=11. 3Hz, 2H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 7Hz, 1H), 2. 78-2. 64(m, 1H), 2. 47-2. 34(m, 1H)。
407		10	635. 14	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 11(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 05(t, J=2. 4Hz, 1H), 7. 84(dd, J=10. 7, 6. 5Hz, 1H), 7. 70-7. 55(m, 3H), 7. 29-7. 21(m, 1H), 7. 10(t, J=54. 9Hz, 1H), 5. 89(s, 2H), 5. 14(ddd, J=14. 5, 7. 0, 2. 6Hz, 1H), 4. 70-4. 51(m, 3H), 4. 48(d, J=10. 6Hz, 2H), 4. 40(dt, J=9. 2, 5. 8Hz, 1H), 2. 82-2. 72(m, 1H), 2. 44(ddd, J=16. 2, 9. 1, 4. 0Hz, 1H)。
408		10	636. 22	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 72(d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 24(s, 1H), 8. 12(d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 99(dd, J=10. 4, 6. 3Hz, 1H), 7. 69(d, J=5. 3Hz, 1H), 7. 60(d, J=11. 4Hz, 1H), 7. 31(dd, J=11. 6, 5. 9Hz, 1H), 5. 85(s, 2H), 5. 14(d, J=7. 1Hz, 2H), 4. 74-4. 56(m, 3H), 4. 56-4. 48(m, 2H), 4. 45-4. 36(m, 1H), 2. 82-2. 71(m, 1H), 2. 47-2. 39(m, 1H)。

30

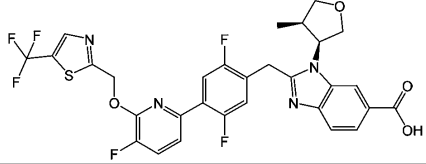
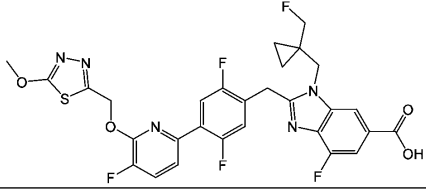
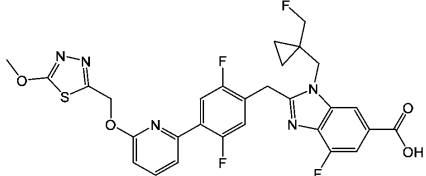
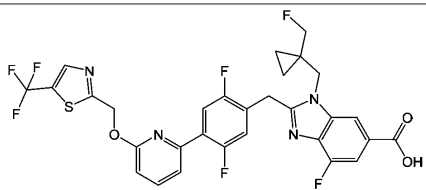
40

【2017】

50

【表 2-109】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
409		10	649. 18	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 57(s, 1H), 8. 20(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 86(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 80(dd, J=10. 8, 6. 5Hz, 1H), 7. 69-7. 56(m, 3H), 7. 21(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 5. 24(t, J=7. 2Hz, 1H), 4. 55(dd, J=10. 9, 1. 4Hz, 1H), 4. 37(s, 2H), 4. 23(dd, J=11. 0, 6. 7Hz, 1H), 4. 13(t, J=8. 5Hz, 1H), 3. 67(t, J=8. 4Hz, 1H), 2. 88(hept, J=7. 1Hz, 1H), 0. 57(d, J=7. 0Hz, 3H)。
410		10	632. 16	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 09(d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 89(dd, J=10. 8, 6. 5Hz, 1H), 7. 66-7. 53(m, 3H), 7. 23(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 5. 76(s, 2H), 4. 44(s, 2H), 4. 39(s, 2H), 4. 20(s, 1H), 4. 12(s, 3H), 4. 08(s, 1H), 0. 85-0. 79(m, 2H), 0. 79-0. 72(m, 2H)。
411		10	614. 17	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 11(d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 90(dd, J=10. 7, 6. 4Hz, 1H), 7. 81(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 66-7. 56(m, 2H), 7. 15(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 88(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 4. 50(s, 2H), 4. 49(s, 2H), 4. 20(s, 1H), 4. 13(s, 3H), 4. 08(s, 1H), 0. 89-0. 84(m, 2H), 0. 77(q, J=4. 8Hz, 2H)。
412		10	651. 14	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 18(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 09(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 88-7. 79(m, 2H), 7. 64-7. 52(m, 2H), 7. 22(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 95(dd, J=8. 3, 0. 7Hz, 1H), 5. 83-5. 77(m, 2H), 4. 44(s, 2H), 4. 39(s, 2H), 4. 20(s, 1H), 4. 08(s, 1H), 0. 85-0. 79(m, 2H), 0. 78-0. 73(m, 2H)。

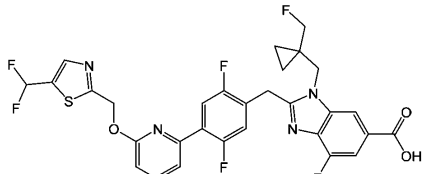
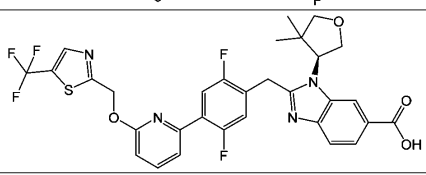
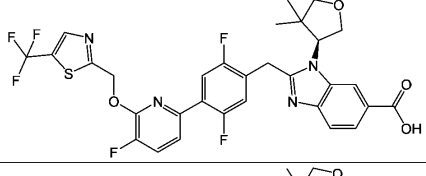
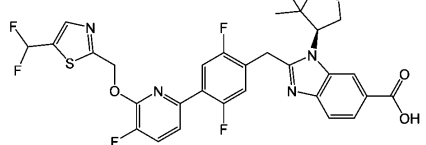
10

20

【2018】

【表 2-110】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
413		10	633. 12	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 11(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 03(t, J=2. 4Hz, 1H), 7. 92-7. 83(m, 2H), 7. 65-7. 57(m, 2H), 7. 29-6. 90(m, 3H), 5. 82(s, 2H), 4. 47(s, 2H), 4. 42(s, 2H), 4. 23(s, 1H), 4. 11(s, 1H), 0. 85(d, J=5. 0Hz, 2H), 0. 80-0. 74(m, 2H)。
414		10	645. 214	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 55(s, 1H), 8. 18(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 90-7. 79(m, 3H), 7. 59(d, J=8. 3Hz, 2H), 7. 23(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 6. 94(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 81(s, 2H), 4. 84(d, J=6. 8Hz, 1H), 4. 56(dd, J=11. 2, 1. 6Hz, 1H), 4. 42(dd, J=11. 1, 6. 9Hz, 1H), 4. 36(d, J=5. 9Hz, 2H), 3. 85(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 74(d, J=8. 7Hz, 1H), 1. 34(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。
415		10	663. 22	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 55(s, 1H), 8. 21(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 86(dd, J=8. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 81(dd, J=10. 7, 6. 5Hz, 1H), 7. 69-7. 56(m, 3H), 7. 23(dd, J=11. 6, 6. 1Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 4. 84(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 57(dd, J=11. 2, 1. 6Hz, 1H), 4. 43(dd, J=11. 3, 7. 0Hz, 1H), 4. 35(d, J=6. 3Hz, 2H), 3. 86(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 75(d, J=8. 7Hz, 1H), 1. 34(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。
416		10	645. 21	¹ H NMR(400MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8. 55(s, 1H), 8. 02(t, J=2. 4Hz, 1H), 7. 86(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 82(dd, J=10. 7, 6. 5Hz, 1H), 7. 68-7. 54(m, 3H), 7. 22(dd, J=12. 0, 5. 7Hz, 1H), 7. 08(t, J=54. 9Hz, 1H), 5. 86(s, 2H), 4. 84(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 57(dd, J=11. 2, 1. 6Hz, 1H), 4. 43(dd, J=11. 3, 7. 0Hz, 1H), 4. 35(d, J=6. 2Hz, 2H), 3. 86(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 75(d, J=8. 7Hz, 1H), 1. 34(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。

30

40

【2019】

50

【表 2-111】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
417		10	668. 220	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 13. 10(s, 1H), 8. 86(q, J=4. 8Hz, 1H), 8. 81(s, 1H), 8. 13(d, J=1. 3Hz, 1H), 8. 07(s, 1H), 7. 94-7. 87(m, 1H), 7. 83(dd, J=10. 4, 6. 4Hz, 1H), 7. 55(dd, J=7. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 51(dd, J=11. 3, 1. 2Hz, 1H), 7. 43(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 66(s, 2H), 4. 57(s, 2H), 4. 46(s, 2H), 4. 24(s, 1H), 4. 11(s, 1H), 2. 81(d, J=4. 9 Hz, 3H), 0. 90-0. 81(m, 2H), 0. 76-0. 68(m, 2H)。
418		10	611. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 80(d, J=5. 2Hz, 1 H), 8. 48(s, 1H), 8. 07-8. 00(m, 1H), 7. 80(dd, J=8. 5, 1. 4Hz, 1H), 7. 66(dd, J=5. 3, 1. 8Hz, 1H), 7. 61(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 56(dd, J=11. 7, 6. 0Hz, 1H), 7. 19(d, J=3. 8Hz, 1H), 7. 07(d, J=3. 8Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 02(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 57-4. 52(m, 2H), 4. 49-4. 39(m, 2H), 3. 78(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 73(d, J=8. 6Hz, 1H), 1. 34(s, 3H), 0. 61(s, 3H)。
419		31	619. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 50(s, 1H), 8. 03-7. 96(m, 2H), 7. 92(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 82(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 64(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 59(dd, J=7. 5, 1. 6Hz, 1H), 7. 48(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 96(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 02(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 60-4. 50(m, 2H), 4. 48-4. 37(m, 2H), 3. 79(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 73(d, J=8. 6Hz, 1H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
420		18	652. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 49(s, 1H), 7. 88(d, J=10. 4, 8. 2Hz, 1H), 7. 80(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 63(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 58(s, 1H), 7. 35(d, J=7. 9 Hz, 2H), 5. 71(s, 2H), 4. 99(d, J=6. 8Hz, 1H), 4. 64-4. 46(m, 4H), 4. 46-4. 34(m, 2H), 3. 80(d, J=8. 6Hz, 1 H), 3. 72(d, J=8. 6Hz, 1H), 2. 32(s, 3H), 1. 37(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 32(s, 3H), 0. 64(s, 3H)。

10

20

【2020】

【表 2-112】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
421		18	670. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 36(s, 1H), 7. 88(d, J=10. 4, 8. 1Hz, 1H), 7. 59(s, 1H), 7. 52(d, J=11. 2 Hz, 1H), 7. 41-7. 32(m, 2H), 5. 72(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 62-4. 45(m, 4H), 4. 45-4. 35(m, 2H), 3. 79(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 72(d, J=8. 7Hz, 1H), 2. 33(s, 3H), 1. 37(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 32(s, 3H), 0. 64(s, 3H)。
422		18	654. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 35(s, 1H), 7. 88(d, J=10. 4, 8. 1Hz, 1H), 7. 52(d, J=11. 2Hz, 1H), 7. 41-7. 28(m, 3H), 5. 72(s, 2H), 5. 02(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 60-4. 28(m, 6H), 3. 83-3. 69(m, 2H), 2. 33(s, 3H), 1. 37(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 30(s, 3H), 0. 59(s, 3H)。
423		18	658. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 35(s, 1H), 7. 92(d, J=15. 5, 10. 3, 7. 4Hz, 2H), 7. 65-7. 59(m, 1H), 7. 52(d, J=11. 6Hz, 1H), 7. 50-7. 44(m, 1H), 5. 83(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 59-4. 33(m, 6H), 3. 75(q, J=8. 7Hz, 2H), 1. 36(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 33(s, 3 H), 0. 60(s, 3H)。
424		18	639. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 49(s, 1H), 7. 99-7. 87(m, 2H), 7. 81(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 62(dd, J=9. 4, 4. 7Hz, 2H), 7. 48(dd, J=11. 4, 6. 2Hz, 1H), 5. 83(s, 2H), 5. 02(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 57-4. 37(m, 6 H), 3. 78(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 73(d, J=8. 6Hz, 1H), 1. 37(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。

30

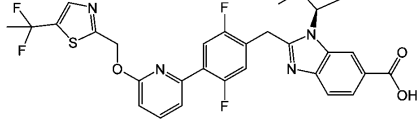
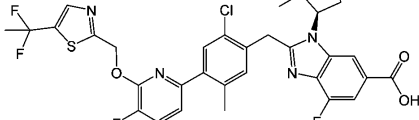
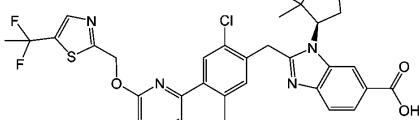
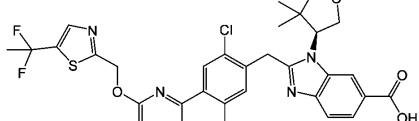
40

【2021】

50

【表 2-113】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
425		18	640. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 49(s, 1H), 8. 17(t, J=1. 8Hz, 1H), 7. 94(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 87(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 81(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 66-7. 55(m, 2H), 7. 46(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 04(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 82(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 60-4. 47(m, 2H), 4. 47-4. 34(m, 2H), 3. 78(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 73(d, J=8. 6Hz, 1H), 2. 12(t, J=18. 7Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
426		18	689. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 36(s, 1H), 8. 17(d, J=1. 9Hz, 1H), 7. 89(dd, J=10. 3, 8. 0Hz, 1H), 7. 51(d, J=10. 6Hz, 2H), 7. 41-7. 27(m, 2H), 5. 82(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 54(dd, J=19. 7, 13. 9Hz, 2H), 4. 46-4. 30(m, 2H), 3. 79(d, J=8. 6Hz, 1H), 3. 72(d, J=8. 7Hz, 1H), 2. 25(s, 3H), 2. 13(t, J=18. 7Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。
427		18	671. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 49(s, 1H), 8. 17(t, J=1. 8Hz, 1H), 7. 90(dd, J=10. 3, 8. 2Hz, 1H), 7. 80(dd, J=8. 4, 1. 4Hz, 1H), 7. 62(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 52(s, 1H), 7. 35(d, J=5. 6Hz, 2H), 5. 81(s, 2H), 5. 05-4. 92(m, 1H), 4. 64-4. 47(m, 2H), 4. 46-4. 32(m, 2H), 3. 80(d, J=8. 7Hz, 1H), 3. 72(d, J=8. 6Hz, 1H), 2. 24(s, 3H), 2. 13(t, J=18. 7Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。
428		18	654. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 49(s, 1H), 8. 21-8. 12(m, 1H), 7. 95-7. 88(m, 1H), 7. 80(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 63(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 51(s, 1H), 7. 34(s, 1H), 7. 31(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 72(s, 2H), 5. 00(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 60-4. 49(m, 2H), 4. 48-4. 34(m, 2H), 3. 80(d, J=8. 6Hz, 1H), 3. 72(d, J=8. 6Hz, 1H), 2. 24(s, 3H), 2. 12(t, J=18. 6Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。

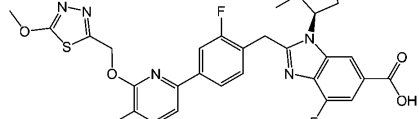
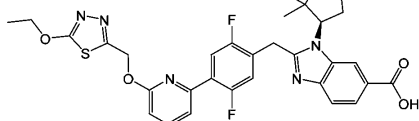
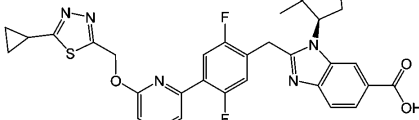
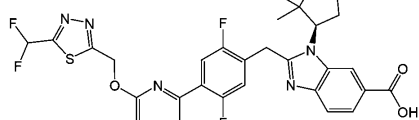
10

20

【2022】

【表 2-114】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
429		18	625. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 35(s, 1H), 8. 07-7. 93(m, 2H), 7. 88(dd, J=10. 2, 8. 2Hz, 1H), 7. 78(dd, J=8. 3, 2. 7Hz, 1H), 7. 56-7. 47(m, 2H), 5. 85(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 51(dd, J=14. 1, 8. 0Hz, 2H), 4. 47-4. 39(m, 2H), 4. 11(s, 3H), 3. 83-3. 70(m, 2H), 1. 30(s, 3H), 0. 58(s, 3H)。
430		18	621. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 50(s, 1H), 8. 00-7. 88(m, 2H), 7. 82(dd, J=8. 4, 1. 4Hz, 1H), 7. 64(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 60(dd, J=7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 48(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 6. 99(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 02(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 64-4. 38(m, 6H), 3. 85-3. 66(m, 2H), 1. 36(t, J=7. 1Hz, 3H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
431		18	617. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 50(s, 1H), 7. 97-7. 89(m, 2H), 7. 82(dd, J=8. 5, 1. 4Hz, 1H), 7. 64(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 62-7. 58(m, 1H), 7. 48(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 00(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 85(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 57(d, J=7. 4Hz, 1H), 4. 53(s, 1H), 4. 48-4. 35(m, 2H), 3. 83-3. 66(m, 2H), 2. 50-2. 46(m, 1H), 1. 33(s, 3H), 1. 23-1. 13(m, 2H), 1. 03-0. 94(m, 2H), 0. 61(s, 3H)。
432		18	627. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 50(s, 1H), 8. 01-7. 88(m, 2H), 7. 82(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 73-7. 34(m, 4H), 7. 05(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 02(s, 2H), 5. 02(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 56(d, J=7. 9Hz, 1H), 4. 53(s, 1H), 4. 49-4. 37(m, 2H), 3. 83-3. 68(m, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。

30

40

【2023】

50

【表 2 - 115】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
433		18	645. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 49(s, 1H), 7. 97(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 88(dd, J=10. 4, 6. 5Hz, 1H), 7. 81(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 62(dd, J=7. 5, 3. 4Hz, 2H), 7. 47(dd, J=11. 4, 6. 1Hz, 1H), 7. 07(d, J=8. 3Hz, 1H), 6. 06(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 59-4. 50(m, 2H), 4. 48-4. 36(m, 2H), 3. 81-3. 71(m, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
434		18	624	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 50(s, 1H), 8. 18(d, J=7. 1Hz, 1H), 7. 94(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 80(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 64-7. 56(m, 2H), 7. 51(d, J=11. 8Hz, 1H), 7. 01(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 73(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 63(d, J=17. 0Hz, 1H), 4. 54(d, J=11. 0Hz, 1H), 4. 51-4. 39(m, 2H), 4. 11(s, 3H), 3. 80(d, J=8. 6Hz, 1H), 3. 73(d, J=8. 6Hz, 1H), 1. 35(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。
435		18	665. 2	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 26(d, J=1. 5Hz, 1H), 7. 99-7. 75(m, 3H), 7. 64-7. 56(m, 1H), 7. 53-7. 30(m, 5H), 6. 96(dd, J=19. 7, 8. 3Hz, 1H), 5. 78-5. 33(m, 2H), 5. 08(d, J=6. 8Hz, 1H), 4. 76(dd, J=15. 6, 7. 1Hz, 1H), 4. 63(d, J=11. 3Hz, 5H), 4. 59-4. 42(m, 3H), 4. 36(dt, J=9. 0, 5. 9Hz, 1H), 4. 17-4. 04(m, 2H), 2. 78-2. 69(m, 1H), 2. 41(q, J=9. 8, 8. 7Hz, 1H), 1. 23(td, J=7. 1, 2. 9Hz, 3H)。
436		18	677. 1	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 47(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 35(s, 1H), 7. 90(dd, J=10. 4, 8. 1Hz, 1H), 7. 52(dd, J=11. 2, 1. 2Hz, 1H), 7. 35(dd, J=8. 2, 2. 9Hz, 1H), 7. 30(dd, J=9. 2, 6. 6Hz, 2H), 5. 87(s, 2H), 5. 01(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 54-4. 37(m, 3H), 4. 34(d, J=16. 9Hz, 1H), 3. 80-3. 74(m, 1H), 3. 72(d, J=8. 6Hz, 1H), 2. 22(s, 3H), 1. 30(s, 3H), 0. 59(s, 3H)。

10

20

【2024】

【表 2 - 116】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
437		18	663. 0	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8. 47(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 35(s, 1H), 7. 96(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 85(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 61(dd, J=7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 52(dd, J=11. 2, 1. 2Hz, 1H), 7. 47(dd, J=11. 5, 6. 1Hz, 1H), 7. 06(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 6Hz, 1H), 4. 60-4. 49(m, 2H), 4. 47-4. 36(m, 2H), 3. 74(q, J=8. 7Hz, 2H), 1. 33(s, 3H), 0. 60(s, 3H)。
438		4	633. 4	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8. 69-8. 61(m, 1H), 8. 27(dd, J=1. 5, 0. 7Hz, 1H), 7. 99(dd, J=8. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 94(dd, J=8. 1, 2. 2Hz, 1H), 7. 87(s, 2H), 7. 85-7. 78(m, 2H), 7. 76(d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 71-7. 63(m, 1H), 7. 57(dd, J=8. 0, 0. 9Hz, 1H), 7. 55-7. 49(m, 1H), 7. 14(dd, J=11. 4, 6. 0Hz, 1H), 6. 88(dd, J=8. 3, 0. 7Hz, 1H), 5. 56(s, 2H), 5. 18(tt, J=7. 0, 3. 5Hz, 1H), 4. 74-4. 49(m, 5H), 4. 49-4. 39(m, 1H), 2. 87-2. 72(m, 1H), 2. 48(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 2Hz, 1H)。
439		18	626. 17	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 23-8. 08(m, 2H), 7. 94(dd, J=16. 6, 8. 5Hz, 4H), 7. 83(d, J=7. 3Hz, 1H), 7. 45(d, J=11. 6Hz, 1H), 7. 08-6. 88(m, 1H), 5. 77(d, J=7. 9Hz, 3H), 5. 06(s, 1H), 4. 59-4. 37(m, 3H), 4. 10(d, J=1. 4Hz, 5H), 3. 98-3. 62(m, 2H), 1. 36(s, 3H), 0. 65(s, 3H)。
440		18	613. 6	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 35(s, 1H), 7. 99-7. 81(m, 4H), 7. 81-7. 62(m, 3H), 7. 58-7. 38(m, 2H), 6. 94(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 00(d, J=6. 5Hz, 1H), 4. 61-4. 37(m, 4H), 1. 30(s, 3H), 0. 58(s, 3H)。

30

40

【2025】

50

【表 2-117】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
441		18	638. 37	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 32(s, 1H), 7. 93-7. 81(m, 1H), 7. 74(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 57(s, 1H), 7. 39-7. 24(m, 1H), 5. 72(s, 2H), 4. 90(s, 1H), 4. 62-4. 23(m, 4H), 4. 11(s, 3H), 3. 83(d, J=8. 5Hz, 1H), 3. 70(d, J=8. 5Hz, 1H), 1. 29(s, 3H), 0. 64(s, 3H)。
442		18	620. 36	¹ H NMR(400MHz, DMSO) δ 8. 53(s, 1H), 7. 95-7. 80(m, 2H), 7. 66(d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 63-7. 56(m, 1H), 7. 39(d, J=7. 6Hz, 1H), 7. 31(dd, J=7. 4, 3. 1Hz, 1H), 6. 96(dd, J=8. 3, 2. 9Hz, 1H), 5. 63(s, 2H), 5. 03(d, J=6. 7Hz, 1H), 4. 72-4. 37(m, 4H), 4. 24(d, J=19. 6Hz, 1H), 4. 10(s, 2H), 3. 85-3. 69(m, 2H), 2. 34(s, 3H), 1. 32(d, J=2. 3Hz, 3H), 0. 65(d, J=2. 0Hz, 3H)。
443		18	628. 2(M+H ⁺)	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 08(d, J=1. 2Hz, 1H), 7. 74-7. 61(m, 2H), 7. 55(s, 1H), 7. 21(dd, J=8. 1, 2. 9Hz, 1H), 7. 15(s, 1H), 5. 70(s, 2H), 5. 12(dd, J=7. 3, 2. 6Hz, 1H), 4. 73-4. 39(m, 7H), 4. 16(s, 3H), 2. 87-2. 64(m, 1H), 2. 48(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 1Hz, 1H), 2. 30(s, 3H)。ES/MS m/z:628. 2(M+H ⁺)。
444		18	633. 2(M+H ⁺)	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d4) δ 8. 80(s, 1H), 8. 59(dd, J=1. 5, 0. 7Hz, 1H), 8. 23(dd, J=8. 6, 1. 4Hz, 1H), 8. 16(s, 1H), 7. 79(dd, J=8. 6, 0. 6Hz, 1H), 7. 53-7. 42(m, 2H), 7. 38(dd, J=10. 3, 6. 2Hz, 1H), 7. 25(dt, J=7. 5, 1. 6Hz, 2H), 7. 16(ddd, J=8. 3, 2. 4, 1. 1Hz, 1H), 5. 37(s, 2H), 5. 27(qd, J=7. 5, 2. 5Hz, 1H), 5. 01(dd, J=15. 5, 7. 6Hz, 2H), 4. 87-4. 65(m, 3H), 4. 55(d, J=9. 2, 6. 0Hz, 1H), 2. 98(s, 3H), 2. 88(dtd, J=11. 5, 8. 2, 6. 1Hz, 1H), 2. 59(ddt, J=11. 5, 9. 1, 7. 1Hz, 1H)。ES/MS m/z:633. 2(M+H ⁺)。

10

20

【2026】

【表 2-118】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
445		18	651. 0(M+H ⁺)	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8. 54-8. 42(m, 1H), 8. 27(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 95(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 84(dd, J=10. 5, 6. 4Hz, 1H), 7. 79(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 60(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 40(dd, J=11. 5, 6. 0Hz, 1H), 7. 06(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 88(s, 2H), 5. 05(d, J=7. 2Hz, 1H), 4. 79(dd, J=15. 5, 7. 1Hz, 1H), 4. 66(d, J=15. 6Hz, 1H), 4. 57(d, J=16. 8Hz, 1H), 4. 54-4. 44(m, 2H), 4. 41-4. 28(m, 1H), 2. 72(dd, J=18. 2, 9. 2Hz, 1H), 2. 44-2. 28(m, 1H)。ES/MS m/z:651. 0(M+H ⁺)。
446		18	653. 12(M+H ⁺)	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 23(dd, J=23. 7, 1. 4Hz, 2H), 7. 95(dd, J=8. 4, 1. 5Hz, 1H), 7. 75(dd, J=9. 6, 8. 2Hz, 1H), 7. 70-7. 60(m, 2H), 7. 54(d, J=8. 4Hz, 1H), 5. 93(s, 2H), 5. 29(d, J=7. 1Hz, 1H), 4. 82-4. 40(m, 6H), 2. 94-2. 74(m, 1H), 2. 55(q, J=9. 7, 8. 5Hz, 1H)。ES/MS m/z:653. 12(M+H ⁺)。
447		18	671. 1(M+H ⁺)	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 25(s, 1H), 8. 05(s, 1H), 7. 78-7. 69(m, 1H), 7. 69-7. 54(m, 3H), 5. 92(s, 2H), 5. 26(tt, J=7. 0, 3. 5Hz, 1H), 4. 80-4. 61(m, 6H), 4. 55(d, J=17. 0Hz, 1H), 4. 51-4. 36(m, 1H), 2. 90-2. 77(m, 1H), 2. 59-2. 44(m, 1H)。ES/MS m/z:671. 1(M+H ⁺)。
448		18	635. 14(M+H ⁺)	¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ 8. 27-8. 13(m, 2H), 7. 99-7. 84(m, 2H), 7. 73-7. 61(m, 2H), 7. 53(d, J=8. 4Hz, 1H), 7. 03(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 85(s, 2H), 5. 28(tt, J=6. 7, 4. 2Hz, 1H), 4. 81-4. 38(m, 6H), 2. 83(ddt, J=16. 0, 14. 1, 8. 1Hz, 1H), 2. 61-2. 45(m, 1H)。ES/MS m/z:635. 14(M+H ⁺)。

30

40

【2027】

50

【表 2 - 1 1 9】

(表 2 の続き)

実施例	構造	手順	ES/MS m/z	¹ H NMR
449		18	653. 0 (M+H ⁺).	¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ 8. 23(d, J=1. 4Hz, 1H), 7. 97(d, J=1. 3Hz, 1H), 7. 92(t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 69-7. 58(m, 3H), 7. 03(d, J=8. 3Hz, 1H), 5. 86(s, 2H), 5. 28(q, J=7. 1, 6. 3Hz, 1H), 4. 81-4. 50(m, 5H), 2. 82(q, J=8. 4, 7. 4Hz, 1H), 2. 53(dt, J=17. 7, 7. 8Hz, 1H). ES/MS m/z: 653. 0 (M+H ⁺).
450		31	668. 2	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ 8. 75(s, 1H), 8. 51(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 12(d, J=7. 1Hz, 2H), 7. 89(dd, J=8. 3, 7. 4Hz, 1H), 7. 85-7. 64(m, 2H), 7. 61(dd, J=7. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 02(d, J=8. 2Hz, 1H), 5. 71(s, 2H), 4. 74(s, 4H), 4. 30(s, 1H), 4. 18(s, 1H), 2. 96(s, 3H), 1. 02(t, J=5. 2Hz, 2H), 0. 91(d, J=5. 3Hz, 2H).
451		31	667. 2	¹ H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ 8. 80(s, 1H), 8. 56(d, J=1. 4Hz, 1H), 8. 24-8. 09(m, 2H), 7. 74(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 50(t, J=8. 0Hz, 1H), 7. 37-7. 25(m, 3H), 7. 20(ddd, J=8. 3, 2. 6, 0. 9Hz, 1H), 5. 38(s, 2H), 4. 79(d, J=8. 3Hz, 4H), 4. 31(s, 1H), 4. 19(s, 1H), 2. 98(s, 3H), 1. 06(dt, J=6. 4, 4. 9Hz, 2H), 1. 00-0. 85(m, 2H).

【2 0 2 8】

C. 生物学的データ

GLP-1R活性化-cAMPアッセイ1

本開示の化合物によるGLP-1R活性化は、GLP-1R (MultiSpan 製品番号C1267-1a) を安定に発現するCHO細胞におけるcAMPの増加を測定することによって定量化された。細胞を採取し、増殖培地 (10%のFBS (HyClone 製品番号SH30071-03)、ペニシリン/ストレプトマイシン (Corning 製品番号30-002CI) 及び10 µg/mLのピューロマイシン (Gibco 製品番号A11138-03) を補充したDMEM/F-12 (Corning 製品番号10-090-CV)) に、384ウェルプレート (Greiner 製品番号781080) 中1, 000細胞/ウェルで播種した。次いで、細胞を、37℃、5%のCO₂下で、一晚インキュベートした。翌日、培地を除去し、細胞をDPBS (Corning 製品番号21-031-CM) で洗浄した後、アッセイ培地 (HBSS、Corning 製品番号21-023-CV) を20mMのHepes (Gibco 製品番号15630-080) 及び0. 1%のBSA (Rockland Immunochemicals 製品番号BSA-1000) とともに添加した。培地の変更後、細胞を37℃、5%CO₂で1時間インキュベートした。試験したGLP-1化合物を、10点用量応答で細胞に添加し、続いて37℃、5%CO₂で30分間インキュベートした。次いで、cAMP濃度増加を、製造元のプロトコルに従ってCisbioのcAMP Gsダイナミックキット (製品番号62AM4PEC) を使用して検出した。応答をアゴニスト濃度の対数に対してプロットし、シグモイド方程式に当てはめてEC₅₀を決定した。

【2 0 2 9】

GLP-1R活性化-cAMPアッセイ2

低分子アゴニストによるGLP-1R活性化は、GLP-1R (MultiSpan 製品番号C1267-1a) を安定に発現するCHO細胞におけるcAMPの増加を測定することによって定量化された。50 nLのアゴニストを、Labcyte Echo Systemを使用して384ウェルプレート (Corning 製品番号CL3826) 上に10点用量応答で予めスポットした。細胞を回収し、予めスポットしたプレート上に、20mM Hepes (Gibco 製品番号15630-080) 及び0. 1%BSA (Rockland Immunochemicals 製品番号BSA-1000) 又は100%ヒト血漿 (Innovative Research 製品番号50-643-396) を含むアッセイ緩衝液 (HBSS Corning 製品番号21-023-CV)

中、1,000細胞／ウェル、10μL／ウェルでプレーティングした。次いで、細胞を37℃、5%CO₂で30分間インキュベートする。次いで、CisbioのcAMP Gs Dynamic Kit（製品番号62AM4PEC）を製造業者のプロトコールに従って使用して、cAMP濃度増加を検出した。応答をアゴニスト濃度の対数に対してプロットし、シグモイド方程式に当てはめてEC₅₀を決定した。

【2030】

化合物を2つのGLP-1R活性化cAMPアッセイのうちの1つで実行し、結果を以下の表3に示す。

【2031】

【表3-1】

表3. 活性

実施例 番号	GLP-1R活性化アッ セイ EC50(nm)	実施例 番号	GLP-1R活性化アッセイ EC50(nm)
1	0.27	228	26.00
2	0.11	229	17.87
3	3.15	230	0.33
4	1.43	231	1.51
5	0.50	232	5.65
6	3.09	233	1.20
7	3.71	234	5.90
8	0.92	235	1.10
9	0.95	236	0.22
10	7.55	237	3.68
11	0.60	238	8.61
12	1.16	239	446.57
13	0.54	240	1.13
14	5.68	241	0.12
15	0.96	242	0.02
16	8.86	243	0.17
17	7.00	244	2.28
18	0.32	245	0.10
19	23.24	246	0.57
20	0.33	247	0.25
21	0.41	248	5.61
22	0.17	249	36.08
23	1.43	250	22.60
24	1.54	251	0.89
25	0.53	252	0.075
26	0.23	253	0.026
27	0.08	253	0.12
28	0.44	254	0.374
29	13.75	255	0.366
30	1.99	256	0.443
31	1.32	257	0.583
32	0.79	258	0.483
33	1.75	259	0.577
34	0.20	260	0.254
35	0.22	261	0.044
36	5.28	262	0.134
37	8.46	263	0.131
38	0.60	265	0.152

10

20

30

40

50

【 2 0 3 2 】

【表 3 - 2】

(表 3 の続き)

実施例 番号	GLP-1R活性化アッ セイEC50 (nm)	実施例 番号	GLP-1R活性化アッセイ EC50 (nm)
39	0. 86	266	0. 367
40	0. 83	267	0. 401
41	0. 17	268	0. 762
42	0. 07	269	0. 748
43	0. 30	270	0. 191
44	75. 29	271	0. 897
46	0. 14	272	1. 899
47	0. 09	273	0. 144
48	2. 33	274	0. 196
49	0. 65	275	0. 372
50	0. 67	276	1. 313
51	0. 21	277	0. 312
52	0. 13	278	0. 617
53	0. 38	279	0. 955
54	0. 09	280	0. 067
55	0. 44	281A	0. 27
56	7. 19	281B	20. 799
57	0. 73	282	0. 311
58	0. 14	283	0. 109
59	2. 38	284	0. 183
60	1. 44	285	0. 126
61	0. 96	286	0. 042
62	1. 98	287	0. 185
63	0. 89	288	0. 067
64	6. 38	289	0. 262
65	0. 19	290	0. 155
66	6. 65	291	0. 689
67	6. 52	292	0. 499
68	5. 37	293	0. 184
69	2. 59	294	0. 182
70	1. 93	295	0. 202
71	0. 29	296	0. 036
72	0. 82	297	0. 508
73	1. 10	298	0. 466
74	0. 25	299	2. 63
75	0. 61	300	0. 823
76	4. 23	301	0. 341
77	6. 32	302	0. 567

【 2 0 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

(表 3 の続き)

実施例 番号	GLP-1R活性化アッ セイEC50(nm)	実施例 番号	GLP-1R活性化アッセイ EC50(nm)
78	9.40	303	0.252
79	0.06	304	0.524
80	0.19	305	0.305
81	0.81	306	0.621
82	5.53	307	0.59
83	3.51	308	0.683
84	0.07	309	0.084
85	0.05	310	0.038
86	0.14	311	0.03
87	0.08	312	0.044
88	0.44	313	0.032
89	1.86	314	0.094
90	0.21	315	0.764
91	0.12	316	0.129
92	0.07	317	0.125
93	0.06	318	0.028
94	2.87	319	0.034
95	0.08	320	0.537
96	0.13	321	0.246
97	0.11	322	0.349
98	0.03	323	0.281
99	0.14	324	0.123
100	0.09	325	0.582
101	0.14	326	0.451
102	13.55	327	0.381
103	0.23	328	0.342
104	0.07	329	0.226
105	0.14	330	0.431
106	0.14	331	0.58
107	0.31	332	0.109
108	0.18	333	0.205
109	0.62	334	0.354
110	0.95	335	0.202
111	0.05	336	0.261
112	0.13	337	1.2
113	0.16	338	0.218
114	0.11	339	0.043
115	0.07	340	0.058

【2034】

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

(表 3 の続き)

実施例 番号	GLP-1R活性化アッ セイEC50(nm)	実施例 番号	GLP-1R活性化アッセイ EC50(nm)
116	0.15	341	0.772
117	0.28	342	0.039
118	0.44	343	0.459
119	0.39	344	0.055
120	2.84	345	0.027
121	729.57	346	0.027
122	695.38	347	0.271
123	2.65	348	1.868
124	0.81	349	0.323
125	3.64	350	0.209
126	0.31	351	0.182
127	3.72	352	0.52
128	1.95	353	0.188
129	3.17	354	0.622
130	0.57	355	0.355
131	3.38	356	0.099
132	0.17	357	0.508
133	0.30	358	0.243
134	0.60	359	0.051
135	0.34	360	0.174
136	0.25	361	0.62
137	0.24	362	0.33
138	0.28	363	0.295
139	0.28	364	0.929
140	0.40	365	0.164
141	0.33	366	0.56
142	0.25	367	0.235
143	0.14	368	0.712
144	0.99	369	0.683
145	0.25	370	0.28
146	0.09	371	1.766
147	0.60	372	0.024
148	0.51	373	0.079
149	0.29	374	0.478
150	10.02	375	0.372
151	0.10	376	0.153
152	0.68	377	0.481
153	0.36	378	0.068

【2035】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

(表 3 の続き)

実施例 番号	GLP-1R活性化アッ セイEC50(nm)	実施例 番号	GLP-1R活性化アッセイ EC50(nm)
154	0.52	379	0.303
155	0.83	380	0.078
156	1.19	381	0.301
157	3.07	382	1.271
158	0.20	383	0.6
159	0.18	384	0.563
160	0.20	385	0.11
161	0.08	386	0.121
162	0.16	387	0.095
163	0.70	388	0.186
164	0.10	389	0.257
165	2.00	390	0.235
166	0.62	391	0.305
167	0.87	392	0.206
168	21.31	393	0.777
169	11.82	394	0.62
170	8.29	395	0.197
171	2.94	396	0.678
172	2.57	397	0.497
173	23.24	398	0.017
174	40.62	399	0.01
175	0.11	400	0.412
176	2.19	401	0.487
177	34.57	402	0.208
178	23.59	403	0.096
179	4.59	404	0.689
180	28.04	405	0.363
181	5.99	406	0.385
182	0.19	407	0.239
183	0.26	408	0.381
184	0.12	409	0.695
185	0.08	410	0.551
186	0.91	411	0.315
187	0.12	412	0.099
188	0.05	413	0.36
189	0.30	414	0.318
190	0.20	415	0.189
191	0.69	416	0.336

【2036】

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

(表 3 の続き)

実施例 番号	GLP-1R活性化アッ セイEC50(nm)	実施例 番号	GLP-1R活性化アッセイ EC50(nm)
192	0.32	417	0.26
193	0.22	418	0.384
194	0.17	419	0.096
195	0.11	420	0.178
196	0.29	421	0.087
197	0.08	422	0.066
198	0.04	423	0.023
199	0.53	424	0.027
200	0.24	425	0.535
201	0.39	426	0.931
202	0.58	427	1.418
203	1.10	428	3.628
204	5.57	429	0.024
205	0.25	430	0.039
206	43.28	431	0.195
207	0.46	432	0.093
208	0.02	433	0.413
209	0.14	434	0.087
210	15.65	435	0.427
211	0.51	436	0.367
212	0.10	437	0.105
213	0.48	438	0.335
214	0.08	439	0.397
215	0.18	440	0.041
216	0.72	441	0.475
217	0.27	442	0.669
218	0.80	443	3.449
219	0.85	444	0.433
220	2.08	445	0.101
221	1072.83	446	0.170
222	3.59	447	0.020
223	0.51	448	0.118
224	1.11	449	0.081
225	0.70	450	0.050
226	8.36	451	0.611
227	3.45		

【2037】

薬物動態(PK)試験

被験物：

実施例54及び253を、比較例CE-1及びCE-2と共に試験した。

【2038】

投与製剤の調製

化合物CE-2、実施例54又は実施例253を、10%NMP(v:v)及び90%PEG300(v:v)の混合物と組み合わせ、混合物を、均一な溶液が得られるまで攪拌した(被験物の最終濃度1mg/mL)。

【2039】

化合物CE-1を、15%の2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（w：v）及び85%Milli-Q水（v：v）の混合物と組み合わせ、混合物を、均一な溶液が得られるまで攪拌した（被験物の最終濃度0.5mg/mL）。

【2040】

試験設計

体重約2.5～5kg（n=1～3／被験物／経路）の非ナイーブカニクイザルの若年成体に、一晚絶食させた後、CE-1（被験物1mg／動物体重kg）、CE-2（被験物2mg／動物体重kg）、実施例54（被験物2mg／動物体重kg）、又は実施例253（被験物2mg／動物体重kg）のいずれかを投与した。投与の約4時間後に飼料を供給し、動物には常に水を自由に摂取させた。血液サンプリングのために、指定された時点で動物を拘束した。約500μLの血液サンプルを、頭静脈又は伏在静脈を介してEDTA-K2チューブに採取した。経口投与（PO）について：血液サンプルを、通常、投与前、並びに投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、及び24時間の時点で採取した。血液を、血漿を得るための遠心分離の前に、湿った氷上、冷却されたクライオラック中、又は約5℃で維持した。遠心分離を収集後1時間以内に実施した。血漿（約200μL）を、4μLのギ酸（血漿中のギ酸の最終濃度は約2%）を含有するマイクロチューブに入れ、サンプルをボルテックス混合した。サンプルをドライアイス上で維持した後、約-70℃で保存した。

【2041】

生物分析的解析

LC-MS/MSアッセイを利用して、血漿中の被験物の濃度を以下のように定量した。

【2042】

サンプル調製

50μLの血漿サンプルを、内部標準と組み合わせた350μLのACNと混合した。次いで、混合物を約1～5分間ボルテックスし、約4,000～5,800rpmで約10～15分間遠心分離した。1μLの上清のアリコートでLC-MS/MS分析に使用した。

【2043】

LC-MS/MS法

MS条件：陽イオン選択反応モニタリングモードでエレクトロスプレーイオン化を備えたSciex API 6500を検出に使用した。

【2044】

HPLC条件

移動相A：H₂O-0.1%ギ酸

移動相B：ACN-0.1%ギ酸

【2045】

【表A】

時間
(分) 移動相B
(%)

0.10	35
0.55	50
1.10	95
1.22	95
1.26	35
1.50	停止

【2046】

カラム：Phenomenex Kinetex XBC18（2.1×50mm、2.6μm）、流量1.20mL/分

カラム温度：60℃

保持時間：約0.85～1.05分

【2047】

薬物動態（PK）パラメータ

曲線下面積（ $AUC_{0\sim24}$ ）、最大血漿中濃度（ C_{max} ）、最大血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）、経口バイオアベイラビリティ（F%）などの薬物動態パラメータを、非コンパートメントモデルにおいてDotmaticsソフトウェアを使用して計算した。

【2048】

薬物動態試験の結果を図1及び表4に示す。図1で明らかなように、CE-1は、1mg/kgの単回経口投与後、12時間にわたって低い曝露量（血漿中濃度<10nM）を示し、その後、検出限界未満に低下する。これに対してCE-2は、CE-1の2倍の用量で2mg/kgという不釣り合いに高い曝露量を達成し、単回経口投与後24時間以上にわたって曝露量が持続する。しかし、CE-1及びCE-2の経口バイオアベイラビリティは低く、それぞれ2.5%及び27.4%である。

【2049】

対照的に、図1に示されるように、CE-2と同じ用量レベル（すなわち、2mg/kg）で経口投与された実施例54及び実施例253の血漿中濃度は、経口投与後24時間にわたって、CE-1（わずか2倍高い用量にもかかわらず、134～298倍高い $AUC_{0\sim24}$ ）及びCE-2（同じ用量で2～5倍高い $AUC_{0\sim24}$ ）よりも高かった。更に、実施例54及び実施例253の経口バイオアベイラビリティは、CE-1及びCE-2のものよりも高かった。これらのデータは、本明細書に開示される化合物が、化合物の単回経口投与後少なくとも24時間以内に、長時間曝露及び／又はより高い経口バイオアベイラビリティを提供できることを示している。

【2050】

【表4】

表4. in vivoサル経口PKプロファイル

化合物番号	経口投与量 (任意単位)	C_{max} (任意単位)	T_{max} (時間)	$AUC_{0\sim24}$ (任意単位)	F%
実施例54	2mg/kg	1270±628	4.7±1.2	14200±7690	89.0±33.0
実施例253	2mg/kg	582±296	5.3±2.3	6390±2360	55.7±20.6
化合物CE-1	1mg/kg	4.5±0.8	2.2±1.8	47.7±13.3	2.5±0.2
化合物CE-2	2mg/kg	224±130	4.0±2.0	2810±1330	27.4±12.9

【2051】

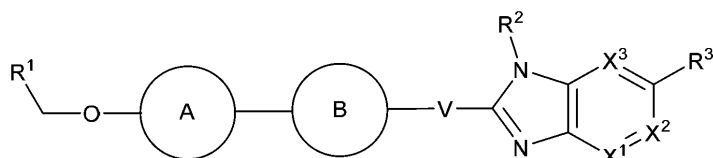
上述のものは、理解を明確にするために、説明及び例示としてある程度詳細に説明されているが、当業者であれば、特定の変更及び修正が添付の特許請求の範囲内で実施され得ることを理解するであろう。加えて、本明細書において提供される各参考文献は、各参考文献が参照により個別に組み込まれているかのような程度まで、その全体が参照により組み込まれる。本出願と、本明細書に提供される参考文献との間に矛盾が存在する場合、本出願が優先するものとする。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目1）

式（I）：

【化429】



I

〔式中、

R^1 は、

i) 1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリール、

ii) ヘテロアリール又はアリールに縮合してヘテロアリール環系を形成している5員ヘテロアリールであって、前記ヘテロアリール環系が1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、5員ヘテロアリール、

iii) 隣接する環原子に結合している2個の R^4 基で置換され、かつ、1個又は2個の更なる R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであって、隣接する環原子に結合している前記2個の R^4 基が、それらが結合している前記原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている $C_{5\sim 10}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、5員ヘテロアリール、

iv) C_2 -アルキニルで置換されている6員ヘテロアリール又はフェニルであって、前記6員ヘテロアリール又は前記フェニルが、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、前記 C_2 -アルキニルが、 $-C(CH_3)_2SO_2CH_3$ 、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルで置換されており、前記アリール、前記ヘテロアリール又は前記ヘテロシクリルが、1～4個の R^5 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、

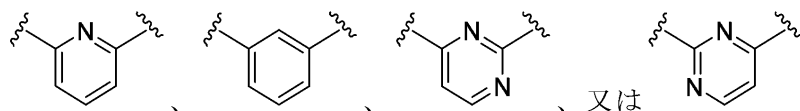
v) $-C(O)NR^aR^b$ で置換されている6員ヘテロアリール又はフェニルであって、前記ヘテロアリール又は前記フェニルが1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、あるいは

vi) 6員ヘテロアリール又はフェニルであって、前記6員ヘテロアリール又は前記フェニルが、ヘテロアリール、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、又は複素環で置換され、かつ、1～3個の R^4 で任意選択的に置換されており、前記ヘテロアリール、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、又は前記複素環が、各々 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル- $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている、6員ヘテロアリール又はフェニル、

であり、

X^1 、 X^2 、及び X^3 は、各々独立して、 $-C(H)=$ 、又は $-C(R^8)=$ であり、環Aは、各々独立して $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-CN$ である1～3個の Z^{1a} 基で任意選択的に各々置換されている、

〔化430〕



であり、

環Bは、1～4個の R^4 で任意選択的に各々置換されている $C_{6\sim 10}$ アリール又はヘテロアリールであり、

Vは、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{6a})-$ 、又は $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ であり、

R^2 は、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、

前記アルキル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、又は前記ヘテロシクリルは、1～4個の Z^1 で任意選択的に各々置換されており、各 Z^1 は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルコキシアルキル、ハロゲン、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim 6}$ アルキ

ル-CN、-O-C_{3~6}シクロアルキル、ヘテロシクリル、C_{3~10}シクロアルキル、又はヘテロアリールであり、各々が独立してC_{1~6}アルキル、C_{1~6}アルコキシ、ハロゲン、-CN、C_{1~6}ハロアルキル、又はC_{1~6}ハロアルコキシである1~4個の基によって任意選択で置換されており、

R³は、-C(O)OR^{3a}であり、

R^{3a}は、H、C_{1~4}アルキル-N(R^{9a})(R^{9b})、-C_{1~4}アルキル-N(R^{9a})C(O)-O-C_{1~4}アルキル-OP(O)(OR^{9c})₂、C_{1~4}アルキル-C(O)N(R^{9a})(R^{9b})、-C_{1~4}アルキル-O-C(O)-C_{1~4}アルキル、-C_{1~4}アルキル-O-C(O)-O-C_{1~4}アルキル、-C_{1~4}アルキル-O-C(O)-C_{1~4}アルキル-N(R^{9a})(R^{9b})、-C_{1~4}アルキル-O-C(O)-C_{1~4}アルキル-OP(O)(OR^{9c})₂、-CH₂CH(N(R^{9a})₂)C(O)OR^{9b}、-P(O)(OR^{9c})₂、-OP(O)(OR^{9c})₂、-CH₂P(O)(OR^{9c})₂、-CH₂OP(O)(OR^{9c})₂、-OCH₂P(O)(OR^{9c})₂、C(O)OCH₂P(O)(OR^{9c})₂、-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-CH₂P(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-OCH₂P(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-C(O)OCH₂P(O)(R^{9c})(OR^{9d})、-P(O)(N(R^{9c})₂)₂、-OP(O)(N(R^{9c})₂)₂、-CH₂P(O)(N(R^{9c})₂)₂、-OCH₂P(O)(N(R^{9c})₂)₂、-C(O)OCH₂P(O)(N(R^{9c})₂)₂、-P(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-OP(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-CH₂P(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-OCH₂P(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-C(O)OCH₂P(O)(N(R^{9c})₂)(OR^{9d})、-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)、-OP(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)、-CH₂P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)、-OCH₂P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)、-C(O)OCH₂P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})₂)、又はC_{1~6}アルキル-ヘテロシクリルであり、

前記アルキル又は前記ヘテロシクリルは、1~4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されており、

各R⁴は、独立して、C_{1~9}アルキル、C_{1~8}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{2~6}アルコキシアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、ハロゲン、C_{3~15}シクロアルキル、ヘテロシクリル、C_{6~10}アリール、ヘテロアリール、オキソ、-NO₂、-N₃、-CN、-OR^{10a}、-C(O)R^{10a}、-C(O)O-R^{10a}、-C(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})₂(R^{10b})₂、-N(R^{10a})C(O)-R^{10b}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})、-N(R^{10a})S(O)₂(R^{10b})、-NR^{10a}S(O)₂N(R^{10b})(R^{10c})、-NR^{10a}S(O)₂O(R^{10b})、-OC(O)R^{10a}、-OC(O)OR^{10a}、-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})、-S-R^{10a}、-S(O)R^{10a}、-S(O)(NH)R^{10a}、-S(O)₂R^{10a}、-S(O)₂N(R^{10a})(R^{10b})、-S(O)(NR^{10a})R^{10b}、又は-Si(R^{10a})₃であり、

各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1~4個のR⁵で任意選択的に置換されており、

各R⁵は、独立して、C_{1~9}アルキル、C_{1~8}ハロアルキル、C_{1~6}アルコキシ、C_{1~6}ハロアルコキシ、C_{2~6}アルコキシアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~15}シクロアルキル、ハロゲン、C_{3~15}シクロアルキル、ヘテロシクリル、C_{6~10}アリール、ヘテロアリール、オキソ、-NO₂、-N₃、-CN、-O-R^{10a}、-C(O)-R^{10a}、-C(O)OR^{10a}、-C(O)N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})(R^{10b})、-N(R^{10a})C(O)R^{10b}、-N(R^{10a})C(O)OR^{10b}、-N(R^{10a})C(O)N(R^{10b})(R^{10c})、-N(R^{10a})S(O)₂(R^{10b})、-NR^{10a}S(O)₂N(R^{10b})(R^{10c})、-NR^{10a}S(O)₂O(R^{10b})、

$-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)OR^{10a}$ 、 $-OC(O)-N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S-R^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、
 $-S(O)(NH)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})(R^{10b})$ 、 $-S(O)(NR^{10a})R^{10b}$ 、又は $-Si(R^{10a})_3$ であり、
 各アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されており、
 各 R^6 及び R^8 は、独立して、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_1\sim 8$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_3\sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-O(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-O(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-O(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-O$ (ヘテロシクリル)、 $-O(C_6\sim 10$ アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-NH(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-NH(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-NH(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-NH(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-NH(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロシクリル)、 $-NH(C_6\sim 10$ アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim 8$ ハロアルキル) $_2$ 、 $-N(C_2\sim 6$ アルケニル) $_2$ 、 $-N(C_2\sim 6$ アルキニル) $_2$ 、 $-N(C_3\sim 15$ シクロアルキル) $_2$ 、 $-N$ (ヘテロシクリル) $_2$ 、 $-N(C_6\sim 10$ アリール) $_2$ 、 $-N$ (ヘテロアリール) $_2$ 、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)($C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)($C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)($C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)($C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)(ヘテロシクリル)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)($C_6\sim 10$ アリール)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)(ヘテロアリール)、 $-C(O)(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-C(O)(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-C(O)(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-C(O)(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-C(O)(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-C(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)(C_6\sim 10$ アリール)、 $-C(O)$ (ヘテロアリール)、 $-C(O)O(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-C(O)O(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-C(O)O(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-C(O)O(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-C(O)O$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)O(C_6\sim 10$ アリール)、 $-C(O)O$ (ヘテロアリール)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-C(O)NH(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-C(O)NH(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-C(O)NH(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-C(O)NH(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-C(O)NH$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)NH(C_6\sim 10$ アリール)、 $-C(O)NH$ (ヘテロアリール)、 $-C(O)N(C_1\sim 9$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)N(C_1\sim 8$ ハロアルキル) $_2$ 、 $-C(O)N(C_2\sim 6$ アルケニル) $_2$ 、 $-C(O)N(C_2\sim 6$ アルキニル) $_2$ 、 $-C(O)N(C_3\sim 15$ シクロアルキル) $_2$ 、 $-C(O)N$ (ヘテロシクリル) $_2$ 、 $-C(O)N(C_6\sim 10$ アリール) $_2$ 、 $-C(O)N$ (ヘテロアリール) $_2$ 、 $-NHC(O)(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-NHC(O)(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-NHC(O)(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-NHC(O)(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-NHC(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)(C_6\sim 10$ アリール)、 $-NHC(O)$ (ヘテロアリール)、 $-NHC(O)O(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-NHC(O)O(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-NHC(O)O(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-NHC(O)O(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-NHC(O)O(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-NHC(O)O$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)O(C_6\sim 10$ アリール)、 $-NHC(O)O$ (ヘテロアリール)、 $-NHC(O)NH(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-NHC(O)NH(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-NHC(O)NH(C_2\sim 6$ アルキニル)、 $-NHC(O)NH(C_3\sim 15$ シクロアルキル)、 $-NHC(O)NH$ (ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)NH(C_6\sim 10$ アリール)、 $-NHC(O)NH$ (ヘテロアリール)、 $-NHS(O)(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-N(C_1\sim 9$ アルキル)($S(O)(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 9$ アルキル)、 $-S(C_1\sim 8$ ハロアルキル)、 $-S(C_2\sim 6$ アルケニル)、 $-S(C_2\sim 6$

10

20

30

40

50

アルキニル)、 $-S(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-S(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-S(C_{6\sim 10}\text{アリール})$ 、 $-S(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-S(O)N(C_{1\sim 9}\text{アルキル})_2$ 、 $-S(O)(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_{1\sim 8}\text{ハロアルキル})$ 、 $-S(O)(C_{2\sim 6}\text{アルケニル})$ 、 $-S(O)(C_{2\sim 6}\text{アルキニル})$ 、 $-S(O)(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-S(O)(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-S(O)(C_{6\sim 10}\text{アリール})$ 、 $-S(O)(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-S(O)_2(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{1\sim 8}\text{ハロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{2\sim 6}\text{アルケニル})$ 、 $-S(O)_2(C_{2\sim 6}\text{アルキニル})$ 、 $-S(O)_2(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-S(O)_2(C_{6\sim 10}\text{アリール})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-S(O)(NH)(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、又は $-S(O)_2N(C_{1\sim 9}\text{アルキル})_2$ であり、

10

各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、1～3個の $C_{1\sim 9}$ アルキル、 $C_{1\sim 8}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CO_2H 、 $-O(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-O(C_{1\sim 8}\text{ハロアルキル})$ 、 $-O(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-O(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-O(\text{アリール})$ 、 $-O(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NH(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_{1\sim 8}\text{ハロアルキル})$ 、 $-NH(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-NH(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NH(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-N(C_{1\sim 9}\text{アルキル})_2$ 、 $-N(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})_2$ 、 $-NHC(O)(C_{1\sim 8}\text{ハロアルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-NHC(O)(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NHC(O)(\text{アリール})$ 、 $-NHC(O)(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NHC(O)O(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)O(C_{1\sim 8}\text{ハロアルキル})$ 、 $-NHC(O)O(C_{2\sim 6}\text{アルキニル})$ 、 $-NHC(O)O(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-NHC(O)O(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NHC(O)O(\text{アリール})$ 、 $-NHC(O)O(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NHC(O)NH(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $S(O)_2(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{1\sim 8}\text{ハロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{3\sim 15}\text{シクロアルキル})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-S(O)_2(\text{アリール})$ 、 $-S(O)_2(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-S(O)(NH)(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2NH(C_{1\sim 9}\text{アルキル})$ 、又は $-S(O)_2N(C_{1\sim 9}\text{アルキル})_2$ で任意選択的に置換されており、

20

前記アルキル又は前記ヘテロシクリルは、1～4個のハロゲンで任意選択的に各々置換されており、

30

R^{6a} は、 H 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-S(O)_2R^{6a1}$ 、又は $-S(O)_2N(R^{6a1})(NR^{6a2})$ であり、前記シクロアルキル又は前記ヘテロシクリルは、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 F 、又は $-CN$ で任意選択的に各々置換されており、

各 R^{6b} 及び R^{6c} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルコキシアルキル、ハロゲン、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{1\sim 6}\text{アルキル}-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{6c1}$ 、又は $-N(R^{6c2})(R^{6c3})$ であり、

前記アルキル、前記シクロアルキル、又は前記ヘテロシクリルは、1～4個の R^{6b1} で任意選択的に各々置換されている、あるいは

40

R^{6b} 及び R^{6c} は、それらが結合している前記原子と組み合わせられて、1～4個の R^{6b1} で任意選択的に各々置換されている $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、あるいは

R^{6a} 又は R^{6c} は、1個の R^4 基及びそれらが結合している前記原子と組み合わせられて、1～4個の R^{10} で任意選択的に各々置換されている $C_{5\sim 10}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、

各 R^{6b1} 及び R^{10} は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルコキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルコキシアルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、ハロゲン、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{6\sim 10}$

50

アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 CO_2R^{3e} 、 $-NO_2$ 、又は $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$ であり、

前記ヘテロシクリル又は前記ヘテロアリールは、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、又は $C_1\sim 6$ ハロアルコキシで任意選択的に置換されており、

各 R^{6a1} 、 R^{6a2} 、 R^{6c1} 、 R^{6c2} 、及び R^{6c3} は、独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、又は $C_3\sim 10$ シクロアルキルであり、

各 R^{9a} 及び R^{9b} は、独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、又は $C_1\sim 6$ ハロアルキルである、あるいは R^{9a} 及び R^{9b} は、一緒に6員ヘテロシクリルを形成し、

各 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、及び R^{10c} は、独立して、 H 、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、又はヘテロアリールであり、

前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、又は前記ヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

R^a 及び R^b は、独立して、 H 、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、又はヘテロアリールであり、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、又は前記ヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

任意選択的に、 R^a 及び R^b は、それらが結合している前記原子と組み合わせられて、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている5員又は6員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、及び R^{12c} は、独立して、 H 、 $C_1\sim 9$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 15$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、又はヘテロアリールであり、

前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、又は前記ヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、

各 R^{3e} は、独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-C(O)N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C(O)-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C(O)-O-C_1\sim 4$ アルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-O-C(O)-C_1\sim 4$ アルキル $-N(R^{9a})(R^{9b})$ 、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-C_1\sim 4$ アルキル $-$ ヘテロシクリル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_6\sim 10$ アリール、ヘテロアリール、 $-P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-CH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{9c})_2$ 、 $-P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-OP(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)_2$ 、 $-P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-CH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{9c})_2)(OR^{9d})$ 、 $-P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、 $-CH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ 、又は $-C(O)OCH_2P(O)(R^{9c})(N(R^{9d})_2)$ であり、

前記アルキル、前記アルケニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、又は前記ヘテロアリールは、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されており、各ヘテロアリールは、5～12個の環員を有し、かつ、各々独立して N 、 O 、又は S である1～4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロシクリルは、3～12個の環員を有し、かつ、各々独立して N 、 O 、又は S である1～4個のヘテロ原子を有し、

各ヘテロアリールは、5～12個の環員を有し、かつ、各々独立して N 、 O 、又は S である1～4個のヘテロ原子を有する]

10

20

30

40

50

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目2)

R^1 が、

i) 1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリール、

ii) ヘテロアリール又はアリールに縮合してヘテロアリール環系を形成している5員ヘテロアリールであって、

前記ヘテロアリール環系が1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、5員ヘテロアリール、あるいは

iii) 隣接する環原子に結合している2個の R^4 基で置換され、かつ、1個又は2個の更なる R^4 で任意選択的に置換されている5員ヘテロアリールであって、

隣接する環原子に結合している前記2個の R^4 基が、それらが結合している前記原子と組み合わされて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている $C_{5\sim 10}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、5員ヘテロアリール、

である、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目3)

R^1 が、

1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、ピロリル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、又は $1\lambda^2$ -チエノ[3, 2-d]ピラゾリル、あるいは2～4個の R^4 で置換されている5員ヘテロアリールであって、

隣接する環原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している前記原子と組み合わされて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている $C_{5\sim 6}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、5員ヘテロアリール、

である、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目4)

R^1 が、

1～4個の R^4 で任意選択的に置換されている、ピラゾリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、トリアゾリル、チアゾロ[5, 4-b]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、又は $1\lambda^2$ -チエノ[3, 2-d]ピラゾリル、あるいは

2～4個の R^4 で置換されているピラゾリルであって、

隣接するピラゾリル原子に結合している2個の R^4 基が、それらが結合している前記原子と組み合わされて、1～4個の R^6 で任意選択的に各々置換されている $C_{5\sim 6}$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する、ピラゾリル、

である、項目1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目5)

R^1 が、

10

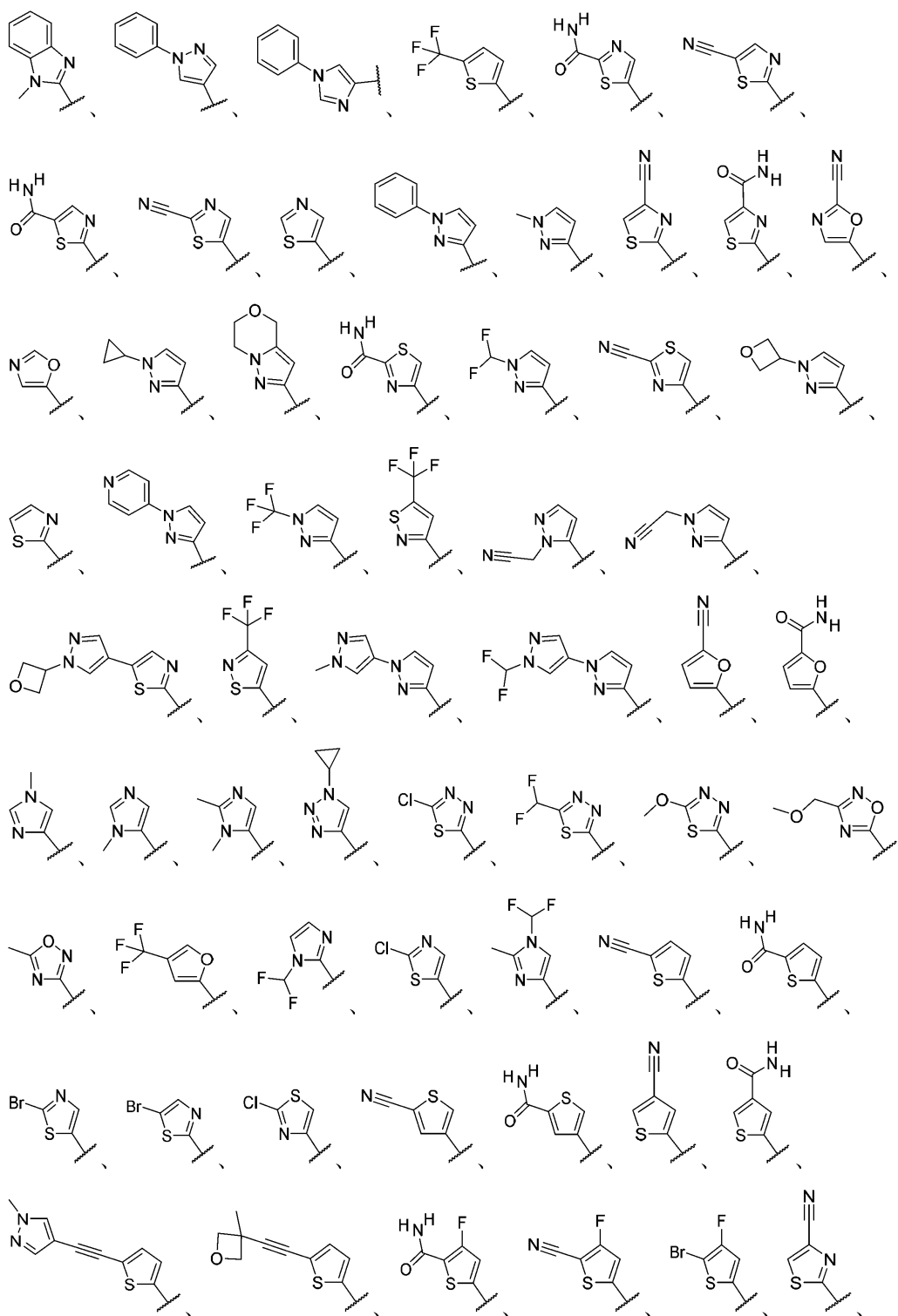
20

30

40

50

【化 4 3 1】



10

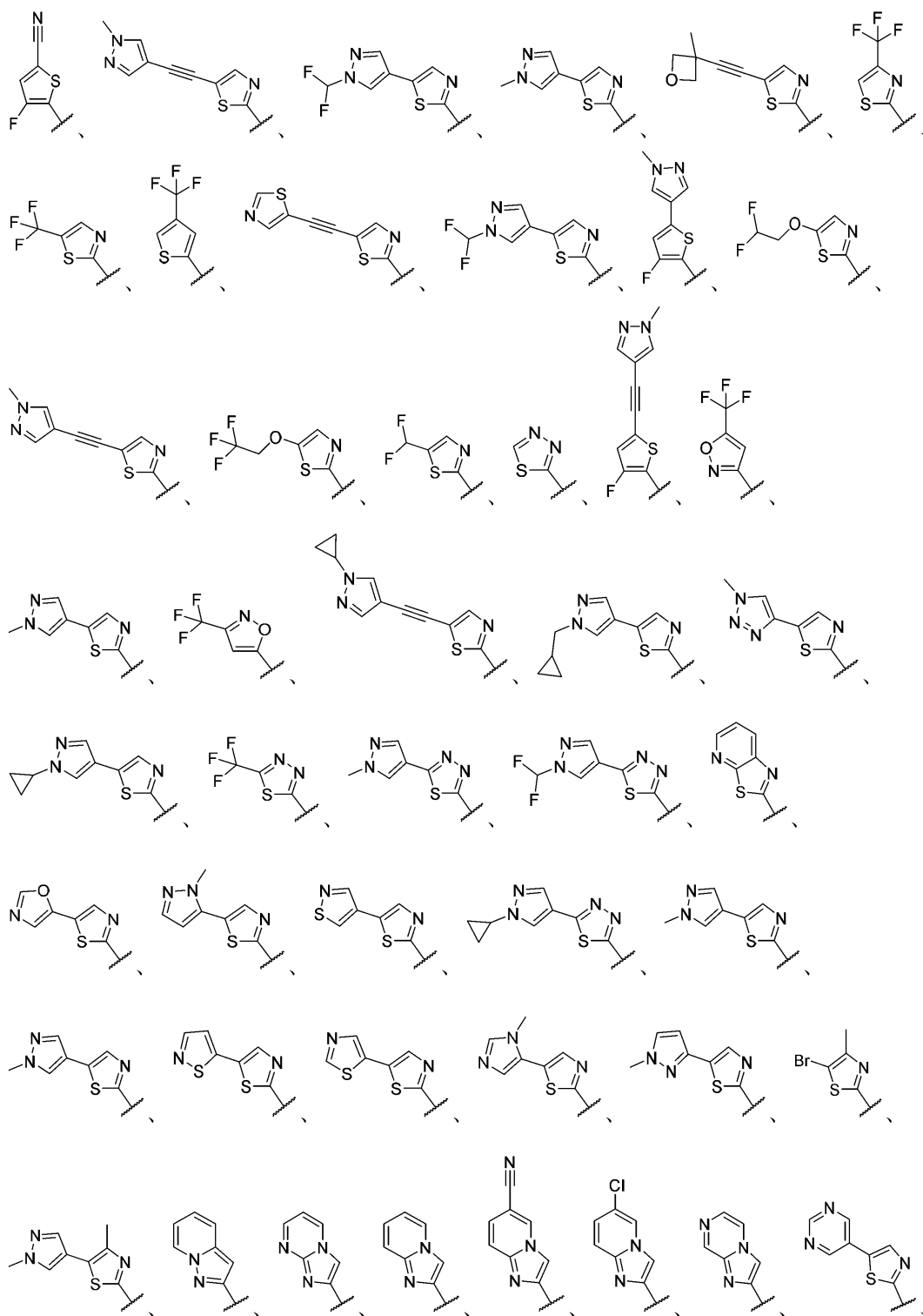
20

30

40

50

【化 4 3 2】



10

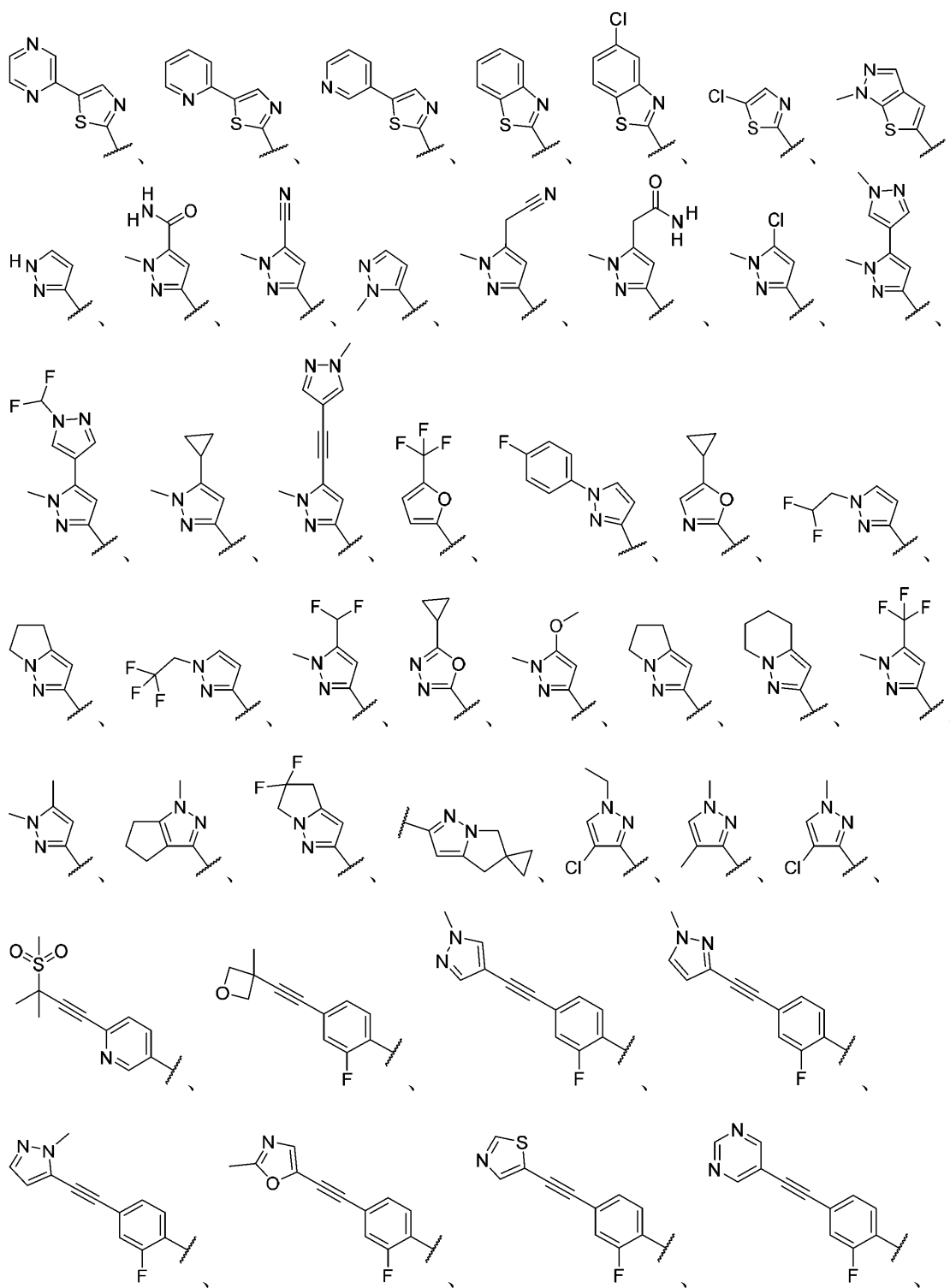
20

30

40

50

【化 4 3 3】



10

20

30

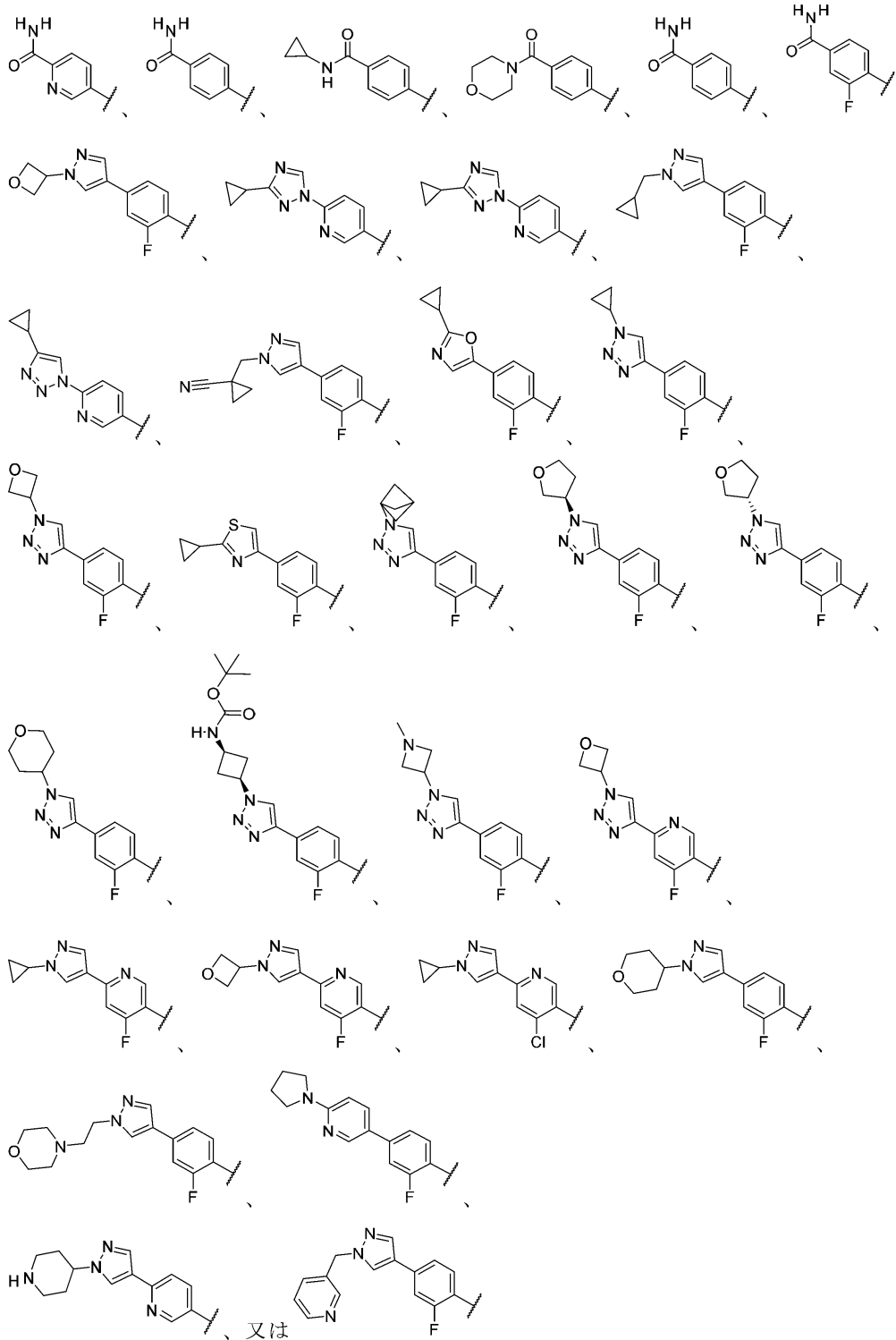
40

50

40

40

【化 4 3 6】



である、

項目 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 6)

R^1 が、 C_2 -アルキニルで置換され、かつ 1 ～ 3 個の R^4 で任意選択的に置換されている 6 員ヘテロアリール又はフェニルであり、前記 C_2 -アルキニルが、 $-C(CH_3)_2SO_2CH_3$ 、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルで置換されており、前記アリール、前記ヘテロアリール又は前記ヘテロシクリルが、1 ～ 4 個の R^5 で任意選択的に置換されている、

項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(項目 7)

R¹が、C₂-アルキニルで置換され、かつ 1～3 個の R⁴で任意選択的に置換されているピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリル、チアナフテニル、キナゾリニル-4 (3 H) -オン、又はフェニルであり、前記 C₂-アルキニルが、-C (CH₃)₂SO₂CH₃、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルで置換されており、前記アリール、前記ヘテロアリール又は前記ヘテロシクリルが、1～4 個の R⁵で任意選択的に置換されている、

項目 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8)

R¹が、C₂-アルキニルで置換され、かつ 1～3 個の R⁴で任意選択的に置換されているピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、前記 C₂-アルキニルが、-C (CH₃)₂SO₂CH₃、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルで置換されており、前記アリール、前記ヘテロアリール又は前記ヘテロシクリルが、1～4 個の R⁵で任意選択的に置換されている、

項目 6 又は 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 9)

R¹が、C₂-アルキニルで置換され、かつ、1 個の R⁴で任意選択的に置換されているピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、前記 C₂-アルキニルが、-C (CH₃)₂SO₂CH₃、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルで置換されており、前記アリール、前記ヘテロアリール又は前記ヘテロシクリルが、1～4 個の R⁵で任意選択的に置換されている、

項目 6～8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 10)

R¹が、

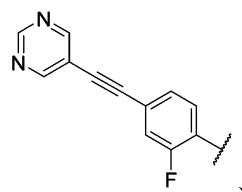
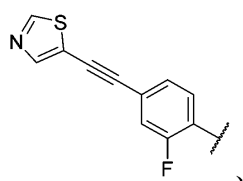
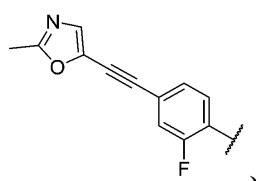
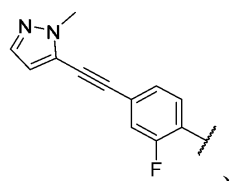
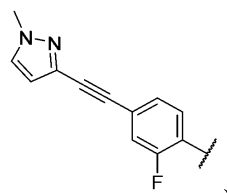
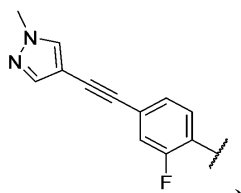
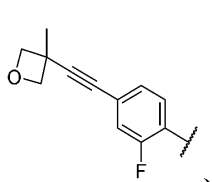
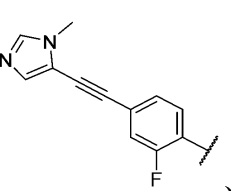
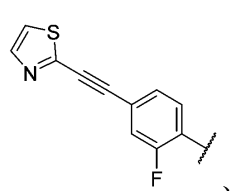
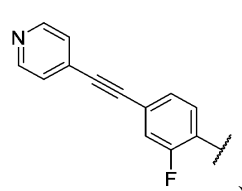
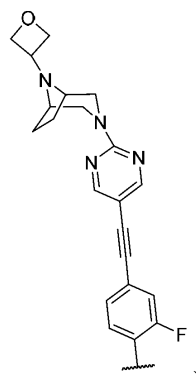
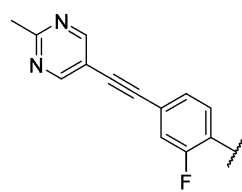
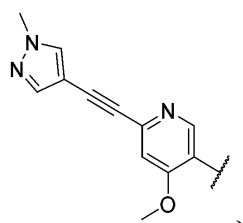
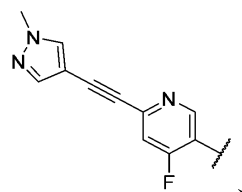
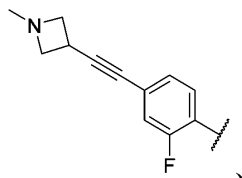
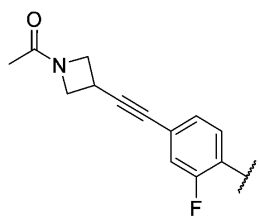
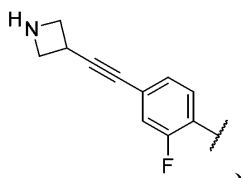
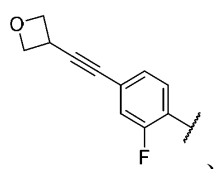
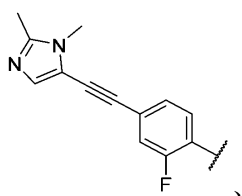
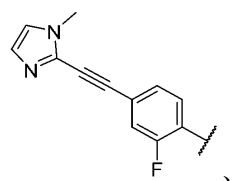
10

20

30

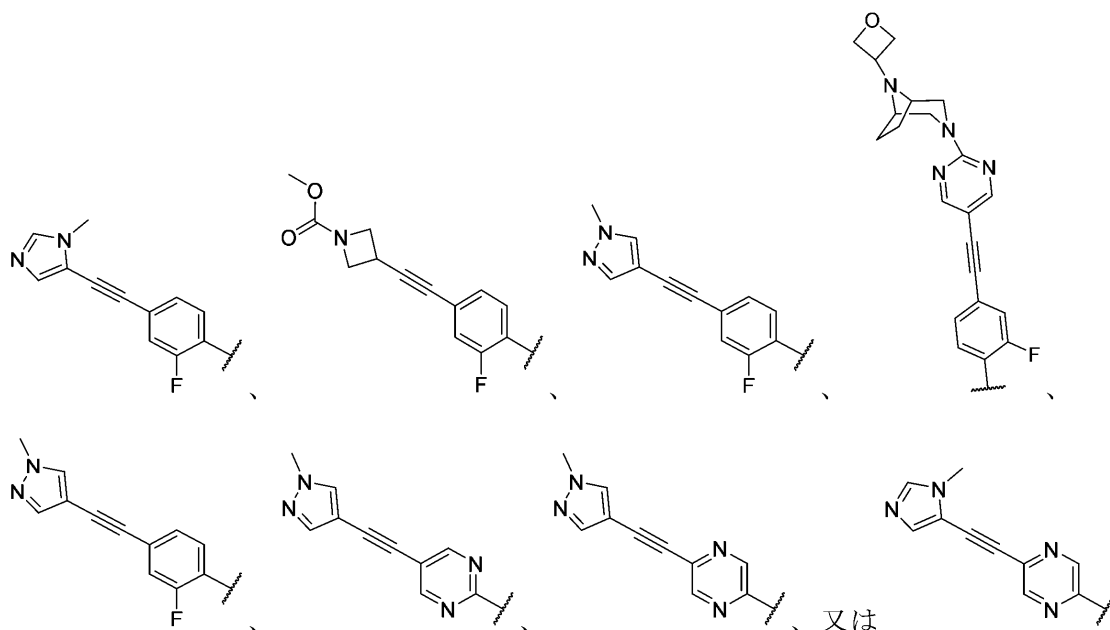
40

50

CC(C)(C)C#Cc1ccc(nc1)C(F)(F)FFc1ccc(cc1C#Cc2ccncc2)C(F)(F)FCn1cc(C#Cc2cc(F)c(N)cc2)nn1Cn1cc(C#Cc2ccc(N)cc2)nn1

40

【化 4 3 8】



10

である、

項目 1 及び 6 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 1 1)

R^1 が、 $-C(O)NR^aR^b$ で置換されている 6 員ヘテロアリール又はフェニルであり、前記ヘテロアリール又は前記フェニルが 1 ～ 4 個の R^4 で任意選択的に置換されている、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 2)

R^1 が、

ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリル、チアナフテニル、キナゾリニル-4(3H)-オン、あるいは $-C(O)NR^aR^b$ で置換されているフェニルであり、前記ヘテロアリール又は前記フェニルが 1 ～ 4 個の R^4 で任意選択的に置換されている、

30

項目 1 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 3)

R^1 が、

$-C(O)NR^aR^b$ で置換されているピリジル、ピラジニル、又はフェニルであり、前記ヘテロアリール又は前記フェニルが、1 ～ 4 個の R^4 で任意選択的に置換されている、項目 1 1 又は 1 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 4)

R^1 が、 $-C(O)NR^aR^b$ で置換されているピリジル、ピラジニル、又はフェニルであり、前記ピリジル、前記ピラジニル、又は前記フェニルが、1 個の R^4 で任意選択的に置換されている、

40

項目 1 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 5)

R^a 及び R^b が、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{6\sim10}$ アリール、又はヘテロアリールであり、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、又は前記ヘテロアリールが、1 ～ 4 個の R^6 で任意選択的に各々置換されている、あるいは

任意選択的に、 R^a 及び R^b が、それらが結合している窒素原子と組み合わせられて、5 員又は 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルが、1 ～ 4 個の R^6 で任意選択的に置換されている、

50

項目 1 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 6)

R^a 及び R^b が、独立して、H、C₁～4 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり、前記アルキル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、又は前記ヘテロアリールが、1～4 個の R⁶ で任意選択的に各々置換されている、あるいは

任意選択的に、R^a 及び R^b が、それらが結合している窒素原子と組み合わせられて、5 員又は 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルが、1～4 個の R⁶ で任意選択的に置換されている、

項目 1 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 7)

R¹ が、

10

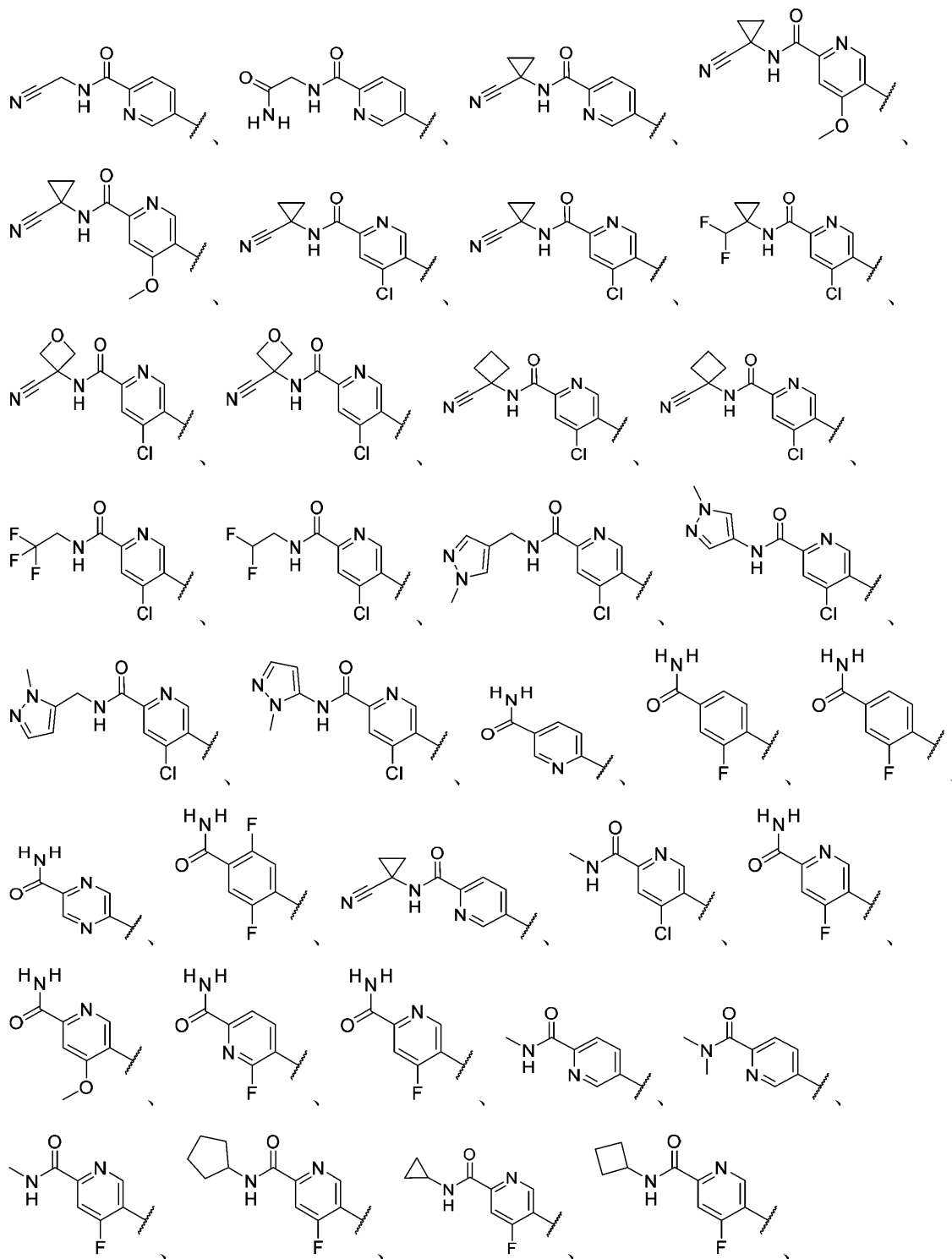
20

30

40

50

【化 4 3 9】



10

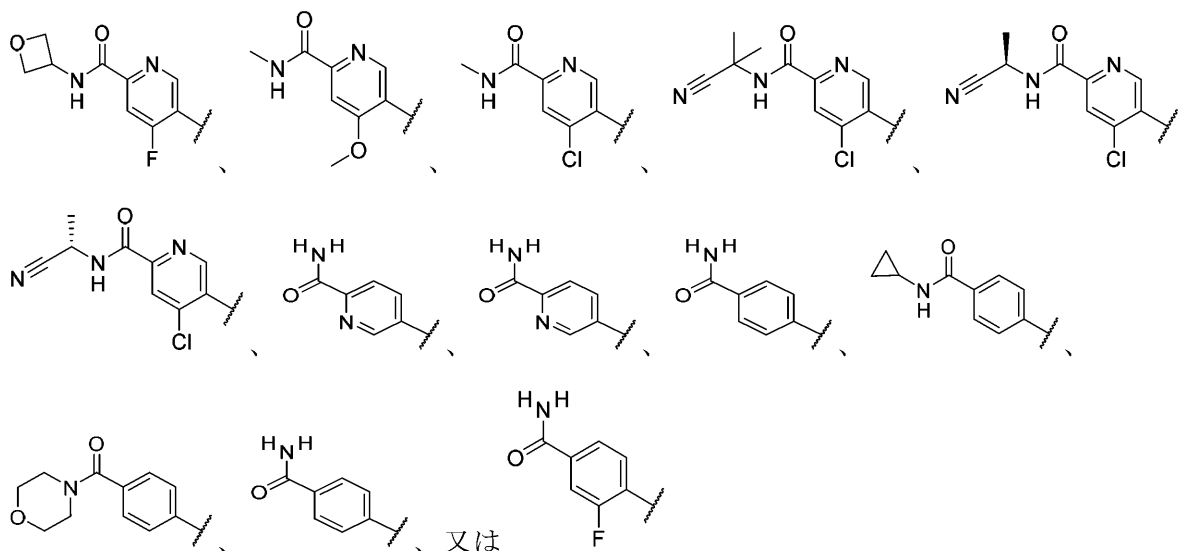
20

30

40

50

【化 4 4 0】



10

である、

項目 1 及び 1 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 8)

R^1 が、各々ヘテロアリールで置換され、かつ、1 ~ 3 個の R^4 で任意選択的に置換されている 6 員ヘテロアリール又はフェニルであり、前記ヘテロアリールが、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、前記 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールが、1 ~ 4 個の R^6 で任意選択的に置換されている、

項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 1 9)

R^1 が、各々ヘテロアリールで置換され、かつ、1 ~ 3 個の R^4 で任意選択的に置換されている、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、キナゾリル、チアナフテニル、キナゾリニル-4 (3 H) -オン、又はフェニルであり、前記ヘテロアリールが、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、前記 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールが、1 ~ 4 個の R^6 で任意選択的に置換されている、

項目 1 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 0)

R^1 が、各々ヘテロアリールで置換され、かつ、1 ~ 3 個の R^4 で任意選択的に置換されているピリジル又はフェニルであり、前記ヘテロアリールが、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、前記 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロシクリル、又は前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキル-ヘテロアリールが、1 ~ 4 個の R^6 で任意選択的に置換されている、

項目 1 8 又は 1 9 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 1)

R^1 が、各々ヘテロアリールで置換され、かつ、1 ~ 3 個の R^4 で任意選択的に置換され

20

30

40

50

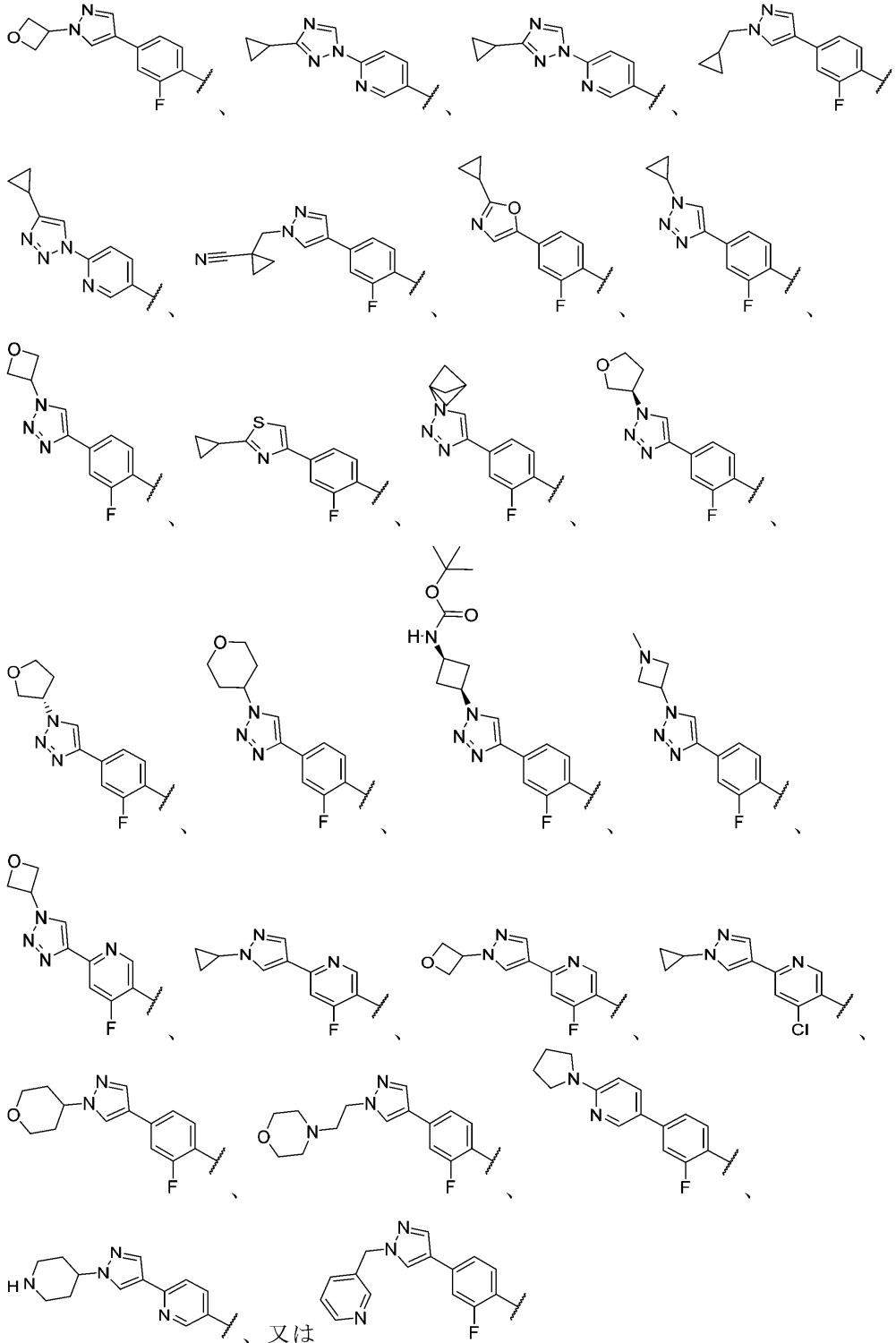
ているピリジル又はフェニルであり、前記ヘテロアリールが、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロシクリル、又は $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロアリールで置換されており、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル- $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロシクリル、又は前記 $C_1 \sim 6$ アルキル-ヘテロアリールが、1～4個の R^6 で任意選択的に置換されている、

項目18～20のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目22)

R^1 が、

【化441】



10

20

30

40

50

である、

項目 1 及び 1 8 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 3)

環 B が、1 ～ 4 個の R^4 で任意選択的に置換されている $C_{6 \sim 10}$ アリールである、

項目 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 4)

各 R^4 が、独立して、 $C_{1 \sim 9}$ アルキル又はハロゲンである、

項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 5)

各 R^4 が、独立して、メチル又は F である、

項目 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 6)

環 B が、2 個の R^4 で置換されている、

項目 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 7)

各 R^4 が、F である、

項目 2 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 8)

V が、 $-C(R^{6b})(R^{6c})-$ である、

項目 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2 9)

V が、 $-CH_2-$ である、

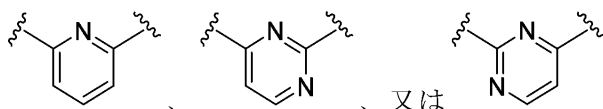
項目 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 0)

環 A が、

1 個のハロゲンで任意選択的に各々置換されている

【化 4 4 2】



である、

項目 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 1)

X^1 、 X^2 、及び X^3 のうちの 2 つが $-CH=$ であり、1 つが $-C(F)=$ である、

項目 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 2)

R^2 が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又はヘテロシクリルであり、前記アルキル又は前記ヘテロシクリルが、1 ～ 4 個の Z^1 で任意選択的に各々置換されており、各 Z^1 が、独立して、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルコシアルキル、ハロゲン、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル- CN 、 $-O-C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり、各々が独立して $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、又は $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシである 1 ～ 4 個の基で任意選択的に置換されている、

項目 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 3)

R^2 が、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル又はヘテロシクリルであり、前記アルキル又は前記ヘテロシクリルが、1 ～ 4 個の Z^1 で任意選択的に各々置換されており、各 Z^1 が、独立して、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、又はヘテロシクリルである、

10

20

30

40

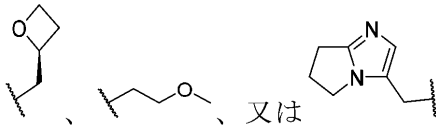
50

項目 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 4)

R^2 が、

【化 4 4 3】



である、

10

項目 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 5)

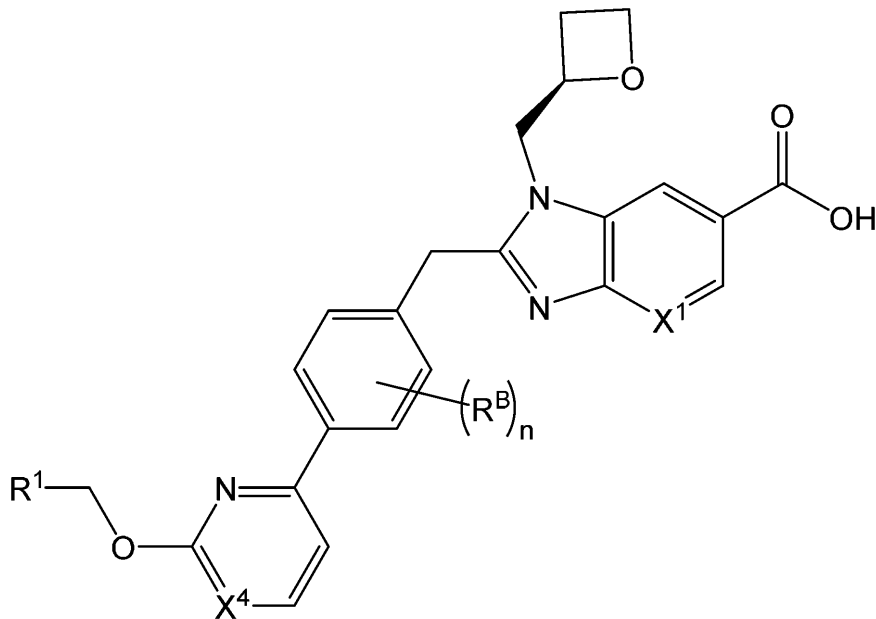
R^3 が、 $-C(O)OH$ である、

項目 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 6)

式 (I I) :

【化 4 4 4】



20

30

(I I)

〔式中、

R^1 は、 R^4 で任意選択的に置換されているチアゾリルであり、

X^1 は、 $-C(H)=$ 又は $-C(R^8)=$ であり、

X^4 は、 $-CH=$ 、 $-C(R^8)=$ 又は N であり、

40

各 R^B は、独立して、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、 $C_{1\sim 8}$ ハロアルキル、又はハロゲンであり、

各 R^8 は、独立して、ハロゲンであり、

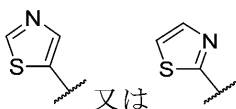
n は、0、1、2、又は 3 である〕

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 7)

R^1 が、各々 $C_{1\sim 8}$ ハロアルキルで置換されている、

【化 4 4 5】



50

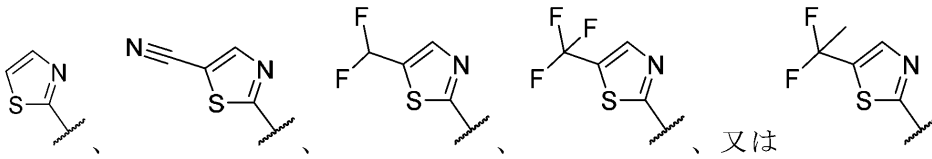
である、

項目 3 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 8)

R¹が、

【化 4 4 6】



10

である、

項目 3 6 又は 3 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 9)

R⁸が、F 又は Cl である、項目 3 6 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 0)

表 2 の化合物の構造を有する、項目 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 1)

薬学的有効量の項目 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体又は賦形剤と、を含む、医薬組成物。

20

(項目 4 2)

1 つ以上の追加の治療剤を更に含む、項目 4 1 に記載の医薬組成物。

(項目 4 3)

グルカゴン様ペプチド 1 受容体 (GLP-1R) 媒介性疾患又は状態の治療に使用するための、項目 4 1 に記載の医薬組成物。

(項目 4 4)

GLP-1R 媒介性疾患又は状態を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、薬学的有効量の項目 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

30

(項目 4 5)

前記疾患又は前記状態が、肝疾患を含む、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記疾患又は前記状態が、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝硬変、代償性肝線維症、非代償性肝線維症、肝細胞癌、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、又は原発性硬化性胆管炎 (PSC) を含む、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記疾患又は前記状態が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を含む、項目 4 6 に記載の方法。

40

(項目 4 8)

前記疾患又は前記状態が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を含む、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記疾患又は前記状態が、代謝性疾患を含む、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記疾患又は前記状態が、1 型糖尿病、2 型糖尿病、前糖尿病、特発性 1 型糖尿病、潜在性自己免疫性糖尿病、若年発症成人型糖尿病、早発性糖尿病、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肝インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、腎疾患、糖尿病性網膜症、脂肪細胞機能障害、内臓脂肪蓄積、肥満

50

、摂食障害、睡眠時無呼吸症候群、体重増加、糖分渴望、脂質異常症、高インスリン血症、うっ血性心不全、心筋梗塞、脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、外傷性脳損傷、肺高血圧症、血管形成術後再狭窄、間欠性跛行症、食後脂質異常症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、関節炎、左心室肥大、パーキンソン病、末梢動脈疾患、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、狭心症、月経前症候群、血栓症、アテローム性動脈硬化、グルコース代謝障害、血管再狭窄、認知症、又はアルツハイマー病を含む、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記化合物、又はその薬学的に許容される塩が、追加の治療剤と組み合わせて投与される、項目 4 4 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記追加の治療剤が、ペプチド Y Y 若しくはその類似体、神経ペプチド Y 受容体 2 型 (NPYR2) アゴニスト、NPYR1 アゴニスト、NPYR5 アンタゴニスト、カンナビノイド受容体 1 型 (CB1R) アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤 (例えば、オルリスタット)、ヒト膵島形成促進性ペプチド (HIP)、メラノコルチン受容体 4 アゴニスト (MC4R) (例えば、セトメラノチド)、メラニン濃縮ホルモン受容体 1 アンタゴニスト、ファルネソイド X 受容体 (FXR) アゴニスト (例えば、オベチコール酸)、アポトーシスシグナル調節キナーゼ (ASK-1) 阻害剤、ゾニサミド、フェンテルミン (単独で若しくはトピラマートと組み合わせて)、ノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤 (例えば、ブプロプリオン)、オピオイド受容体アンタゴニスト (例えば、ナルトレキソン)、ノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤及びオピオイド受容体アンタゴニストの組み合わせ (例えば、ブプロプリオン及びナルトレキシソンの組み合わせ)、GDF-15 類似体、シブトラミン、コレシストキニンアゴニスト、アミリン及びその類似体 (例えば、プラムリンチド)、レプチン及びその類似体 (例えば、メトロレプチン)、セロトニン作動薬 (例えば、ロルカセリン)、メチオニンアミノペプチダーゼ 2 (MetAP2) 阻害剤 (例えば、ベロラニブ若しくは ZGN-1061)、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、SGLT2 阻害剤 (例えば、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、若しくはエルツグリフロジン)、SGLTL1 阻害剤、デュアル SGLT2/SGLT1 阻害剤、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) モジュレーター、AMP 活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) 活性化因子、ピオチン、MAS 受容体モジュレーター、又はグルカゴン受容体アゴニスト (単独で若しくは別の GLP-1R アゴニスト、例えば、リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、若しくはセマグルチドと組み合わせて)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α (PPAR α) アゴニスト、魚油、アセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC) 阻害剤、TGF β アンタゴニスト、GFRAL アゴニスト、並びに/あるいはそれらの薬学的に許容される塩を含むが、これらに限定されない抗肥満剤を含む、項目 4 2 に記載の医薬組成物、又は項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

GLP-1R 媒介性疾患又は状態の治療を必要とするヒトにおけるその治療のための医薬品を製造するための方法であって、項目 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が使用されることを特徴とする、方法。

(項目 5 4)

GLP-1R 媒介性疾患又は状態を治療するための医薬品を製造するための、項目 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

(項目 5 5)

GLP-1R 媒介性疾患又は状態の治療を必要とするヒトにおけるその治療に使用するための、項目 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

20

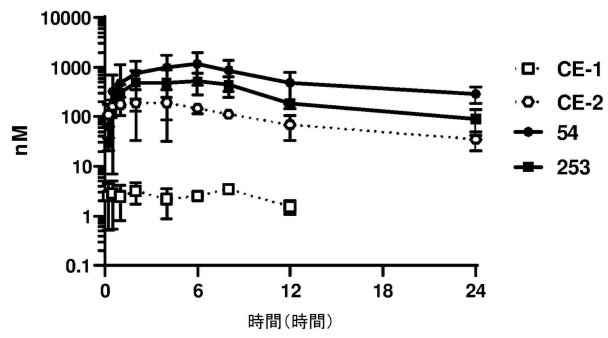
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/08 (2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/12	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 A
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 7 E
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 8
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
		C 0 7 D	487/08	
		C 0 7 D	495/04	1 0 3
		C 0 7 D	513/04	3 0 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アームストロング, メーガン ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ブリズジス, ジェディミナス ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 キャンディ, ジェイムズ エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 8, サンフランシスコ, パイン ストリート 7 5 0, アpartment 3 4

(72)発明者 チン, エルバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 チョウ, チェンフン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3

- 33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 フン, チャオーイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 リン, デイビッド ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ミッチェル, マイケル エル.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ロバーツ, エズラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94110, サンフランシスコ, モートリー ストリート 815
(72)発明者 シュローダー, スコット ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 テイラー, ジェイムズ ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 トーマストラン, リアノン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ライト, ネイサン イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92131, サンディエゴ, エッジウッド プレイス 11520
(72)発明者 ヤン, ゼンユー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
審査官 土橋 敬介
(56)参考文献 国際公開第2020/207474 (WO, A1)
特表2022-552735 (JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
Caplus/REGISTRY (STN)