

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7334979号

(P7334979)

(45)発行日 令和5年8月29日(2023.8.29)

(24)登録日 令和5年8月21日(2023.8.21)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/12 (2006.01)

C 0 7 D

231/12

C C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P

35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P

35/02

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 2 1

請求項の数 19 (全162頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-515184(P2020-515184)

(86)(22)出願日 平成30年9月12日(2018.9.12)

(65)公表番号 特表2020-533386(P2020-533386  
A)

(43)公表日 令和2年11月19日(2020.11.19)

(86)国際出願番号 PCT/SG2018/050466

(87)国際公開番号 WO2019/054944

(87)国際公開日 平成31年3月21日(2019.3.21)

審査請求日 令和3年9月9日(2021.9.9)

(31)優先権主張番号 10201707444W

(32)優先日 平成29年9月12日(2017.9.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
シンガポール(SG)

(73)特許権者 503231882

エージェンシー フォー サイエンス, テ  
クノロジー アンド リサーチシンガポール国, 1 3 8 6 3 2 シンガ  
ポール, フージョノポリス ウェイ 1,  
コネクシス ノース タワー # 2 0 - 1 0

(74)代理人 110003708

弁理士法人鈴榮特許総合事務所

(74)代理人 100108855

弁理士 蔵田 昌俊

(74)代理人 100103034

弁理士 野河 信久

(74)代理人 100179062

弁理士 井上 正

(74)代理人 100199565

最終頁に続く

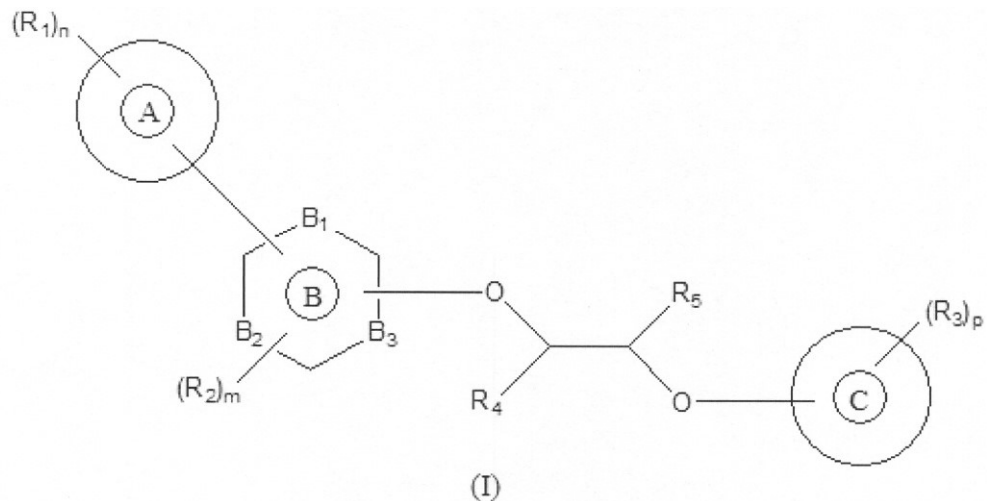
(54)【発明の名称】 イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼ阻害剤として有用な化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(I)：

【化1】



(式中、

【化 2】

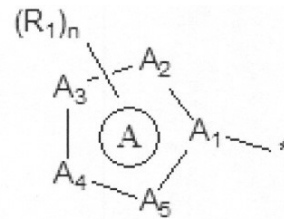


は芳香環系を表し；

環 A は、式 (a b)、(a 1) ~ (a 8) 及び (a 1') ~ (a 10'')、

式 (a b)：

【化 3】



(ab)

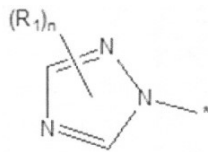
(式中、

\* は環 B への結合位置を表し；

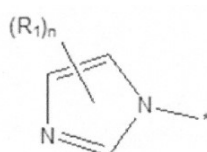
A<sub>1</sub> は N 又は C であり；A<sub>2</sub> は N、S、CH 又は C であり；A<sub>3</sub> は C、CH、N 又は O であり；A<sub>4</sub> は N であり；A<sub>5</sub> は C、CH、O 又は N である)

式 (a 1) ~ (a 8)：

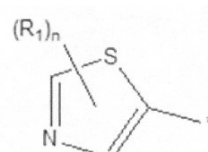
【化 4】



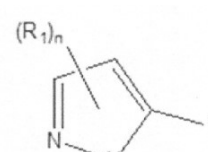
(a1)



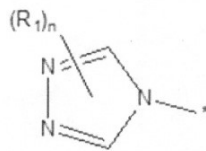
(a2)



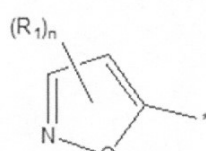
(a3)



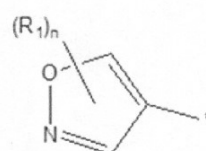
(a4)



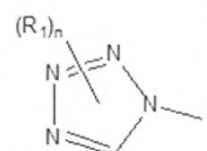
(a5)



(a6)



(a7)



(a8)

(式中、\* は環 B への結合位置を表す)

式 (a 1') ~ (a 8')：

10

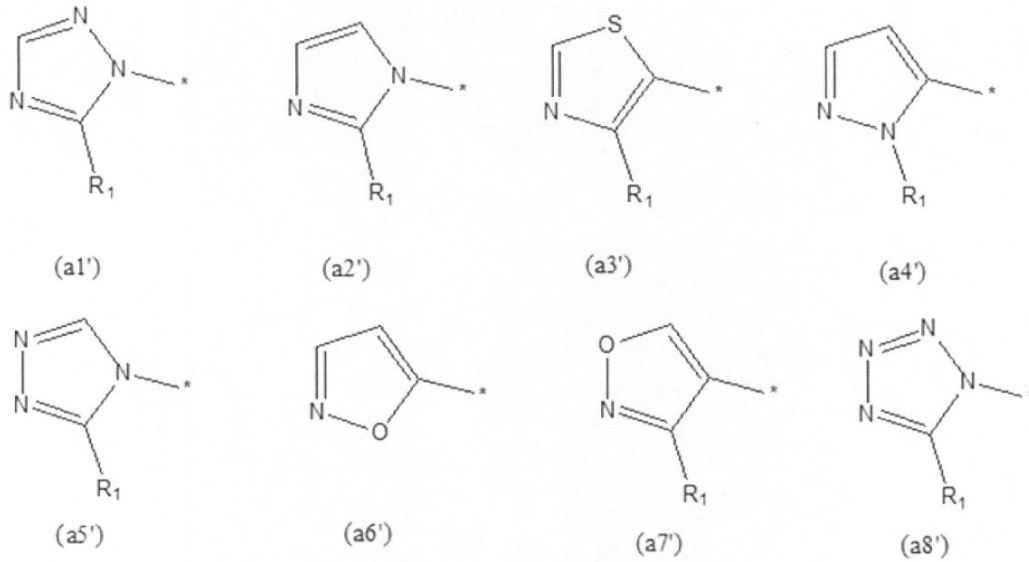
20

30

40

50

## 【化 5】

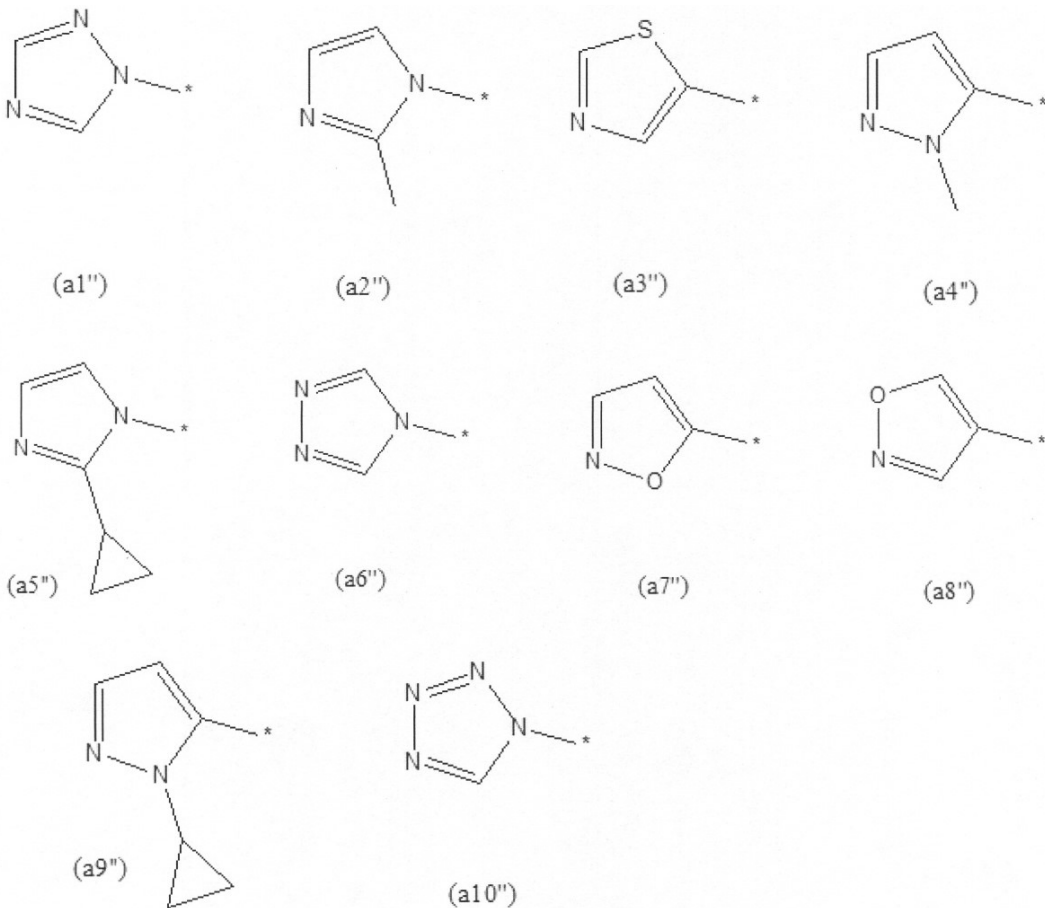


10

(式中、\*は環Bへの結合位置を表す)

式 (a1'') ~ (a10'') :

## 【化 6】



20

30

40

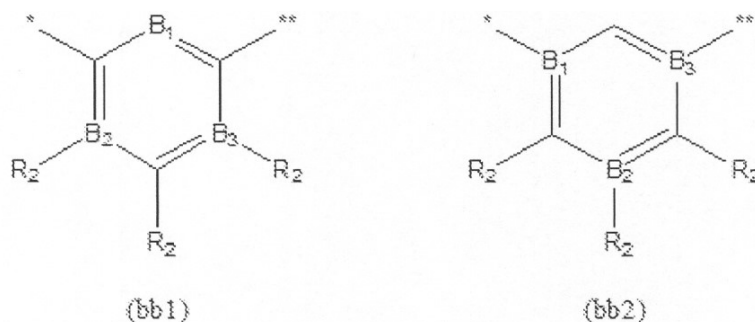
(式中、\*は環Bへの結合位置を表す)

からなる群から選択され；

環Bは、式 (b b 1) 又は式 (b b 2) :

50

## 【化 7】



10

(式中、

$B_1$ 、 $B_2$  及び  $B_3$  は、独立して C、CH 又は N から選択され（ここで、 $B_1$ 、 $B_2$  又は  $B_3$  の 1 つが N である場合、残りの  $B_1$ 、 $B_2$  又は  $B_3$  は C 又は CH である）；

\* は環 A への結合位置を表し；

\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_4)-$  部分への結合位置を表す）

であり；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい、置換又は非置換 6 員炭素環系であり；

$R_1$  は、存在しないか、又は、H、OH、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、非置換アミノ、非置換アシル、非置換シクロアルキル、非置換シクロアルケニル、非置換ヘテロシクロアルキル、若しくは非置換ヘテロアリールから選択され；

20

$R_2$  は、H、OH、シアノ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、非置換アミノ、非置換アシル、非置換シクロアルキル、非置換シクロアルケニル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、又は非置換ヘテロアリールから選択され；

$R_3$  は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、非置換アミノ、非置換アシル、非置換シクロアルキル、非置換シクロアルケニル、非置換ヘテロシクロアルキル、若しくは非置換アリールから選択され；

30

$R_4$  及び  $R_5$  は、独立して、H 又は脂肪族から選択され；

$n$  は 0 から 4 までの整数であり（ここで、 $n$  が 1 以上である場合、環 A の各  $R_1$  は同じであっても異なってもよい）；

$m$  は 3 であり（ここで、環 B の各  $R_2$  は同じであっても異なってもよい）；

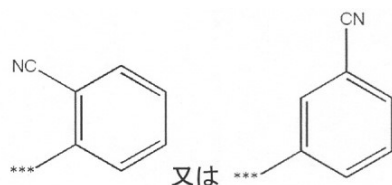
$p$  は 0 から 5 までの整数であり（ここで、 $p$  が 1 以上である場合、環 C の各  $R_3$  は同じであっても異なってもよい）；

環 A が式 (a 8)、(a 8') 又は (a 10') である場合、 $B_1$ 、 $B_2$  又は  $B_3$  の 1 つが N であり；

環 A が式 (a 1)、(a 1') 又は (a 1'') である場合、環 C は

## 【化 8】

40



(式中 \*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表す) ではない)

を有する化合物、又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物若しくは薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

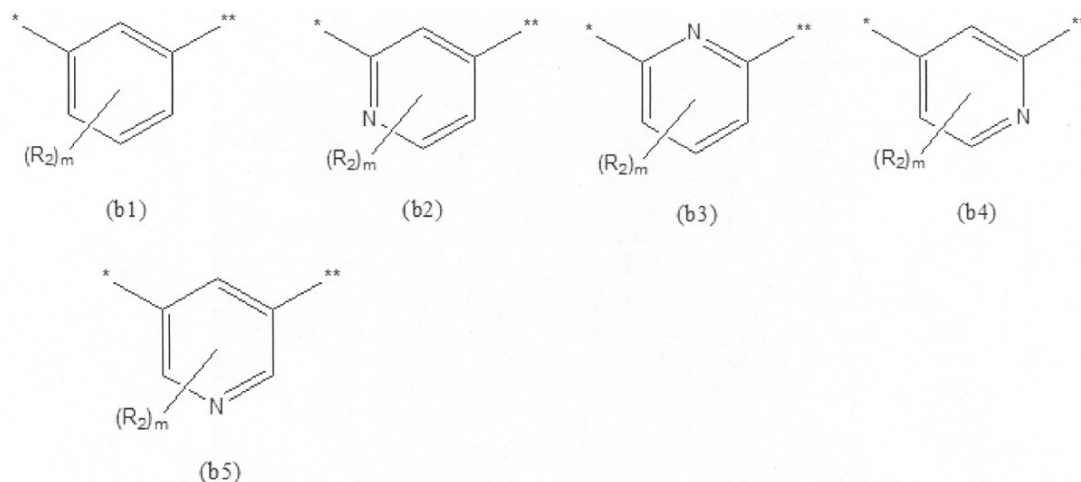
50

$R_1$ がアルキル又は非置換シクロアルキルである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

環Bが、式(b1)～(b5)及び(b1')～(b9')、  
式(b1)～(b5)：

【化9】



10

(式中、

\*は環Aへの結合位置を表し；

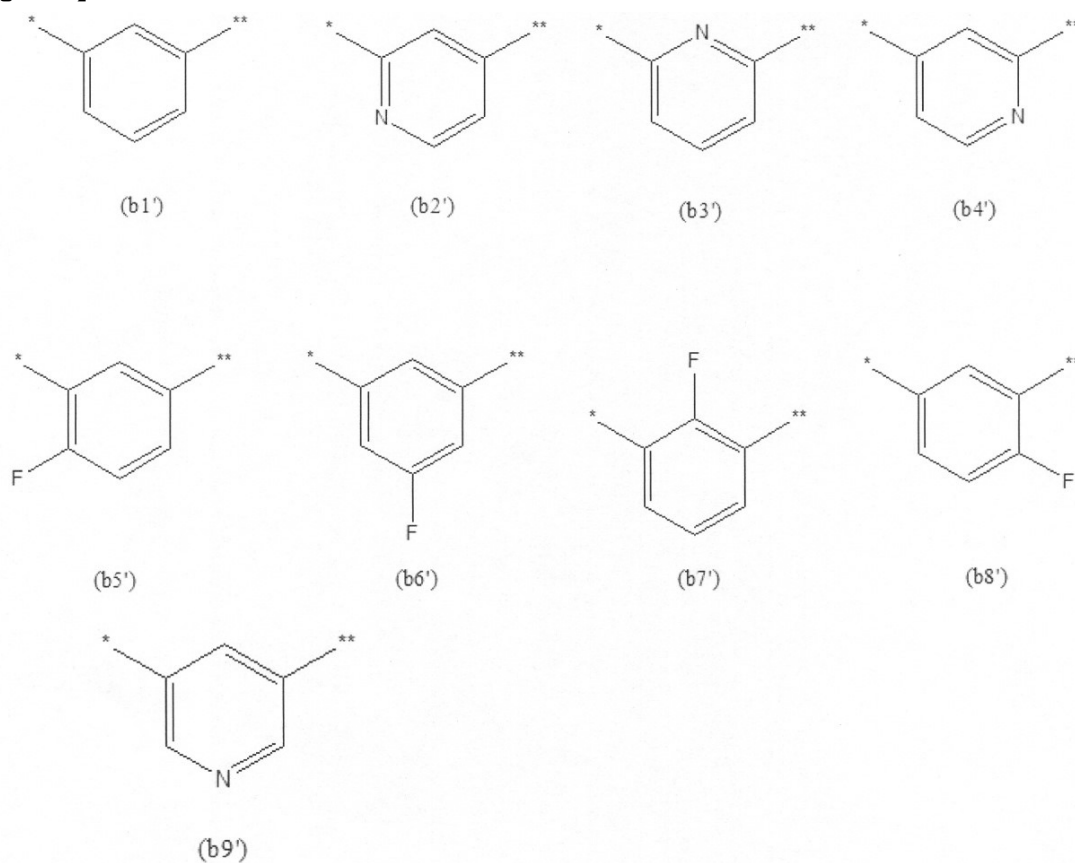
20

\*\*は式(I)の $-O(CHR_4)-$ 部分への結合位置を表し；

$R_2$ 及びmは、請求項1で定義されているとおりである)

式(b1')～(b9')：

【化10】



30

40

(式中、

\*は環Aへの結合位置を表し；

50

\*\*は式(I)の $-O(CHR_4)-$ 部分への結合位置を表す)

からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

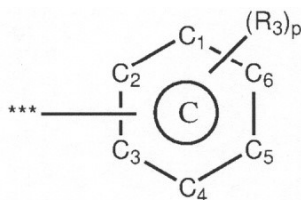
$R_2$  が H 又は F である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

環 C が、式 (ca)、(cb)、(cc)、(c1) ～ (c4)、(c1') ～ (c6')、(c1'') ～ (c22'')、

式 (ca) :

【化 1 1】



(ca)

10

(式中、

【化 1 2】



20

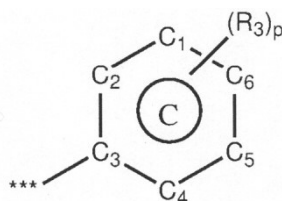
は芳香環系を表し；

\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し；

$C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  及び  $C_6$  は、独立して、C、CH 又は N から選択され； $R_3$  及び p は、請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (cb) :

【化 1 3】



(cb)

30

(式中、

【化 1 4】



40

は芳香環系を表し；

\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し；

$C_1$  及び  $C_2$  は、独立して、C、CH 又は N であり；

$C_4$ 、 $C_5$  及び  $C_6$  は、C 又は CH であり；

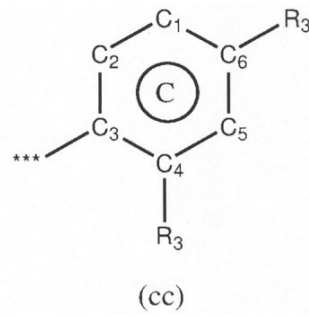
$C_3$  は C であり；

$R_3$  及び p は、請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (cc) :

50

【化 1 5】



10

(式中、

【化 1 6】

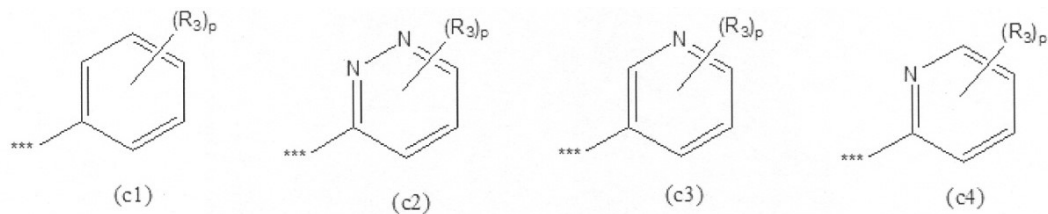


は芳香環系を表し；

\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し； $C_1$  及び  $C_2$  は、独立して、CH 又は N であり； $C_5$  は CH であり； $C_3$ 、 $C_4$  及び  $C_6$  は C であり； $R_3$  は請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (c 1) ~ (c 4)：

【化 1 7】



30

(式中、

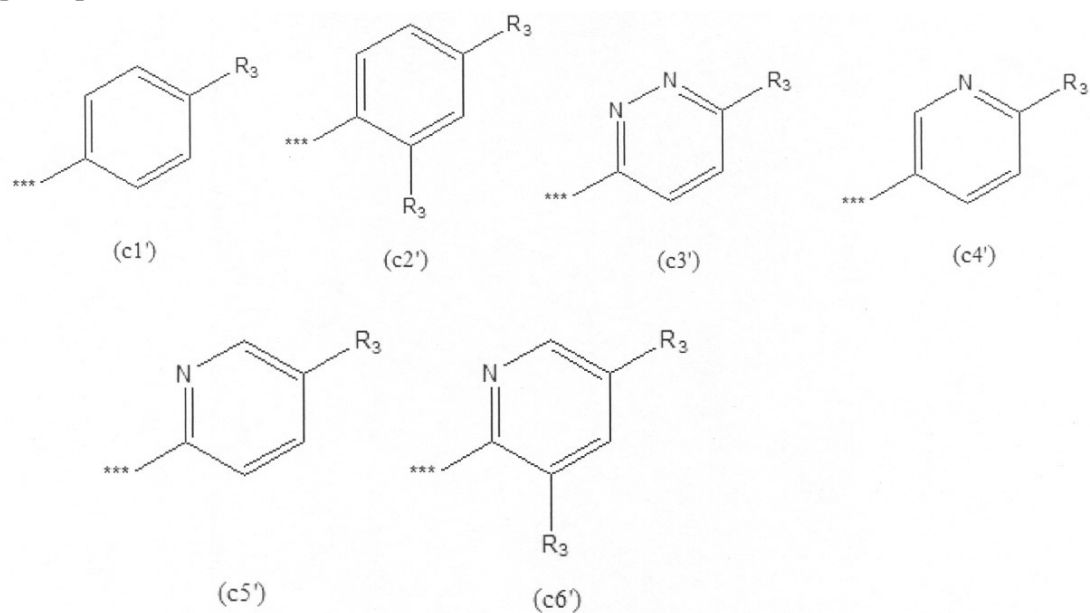
\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し； $R_3$  及び  $p$  は、請求項 1 で定義されているとおりである)

式 (c 1') ~ (c 6')：

40

50

## 【化 18】



10

(式中、

\*\*\*は式(I)の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表し；

20

 $R_3$ は請求項1で定義されているとおりである)

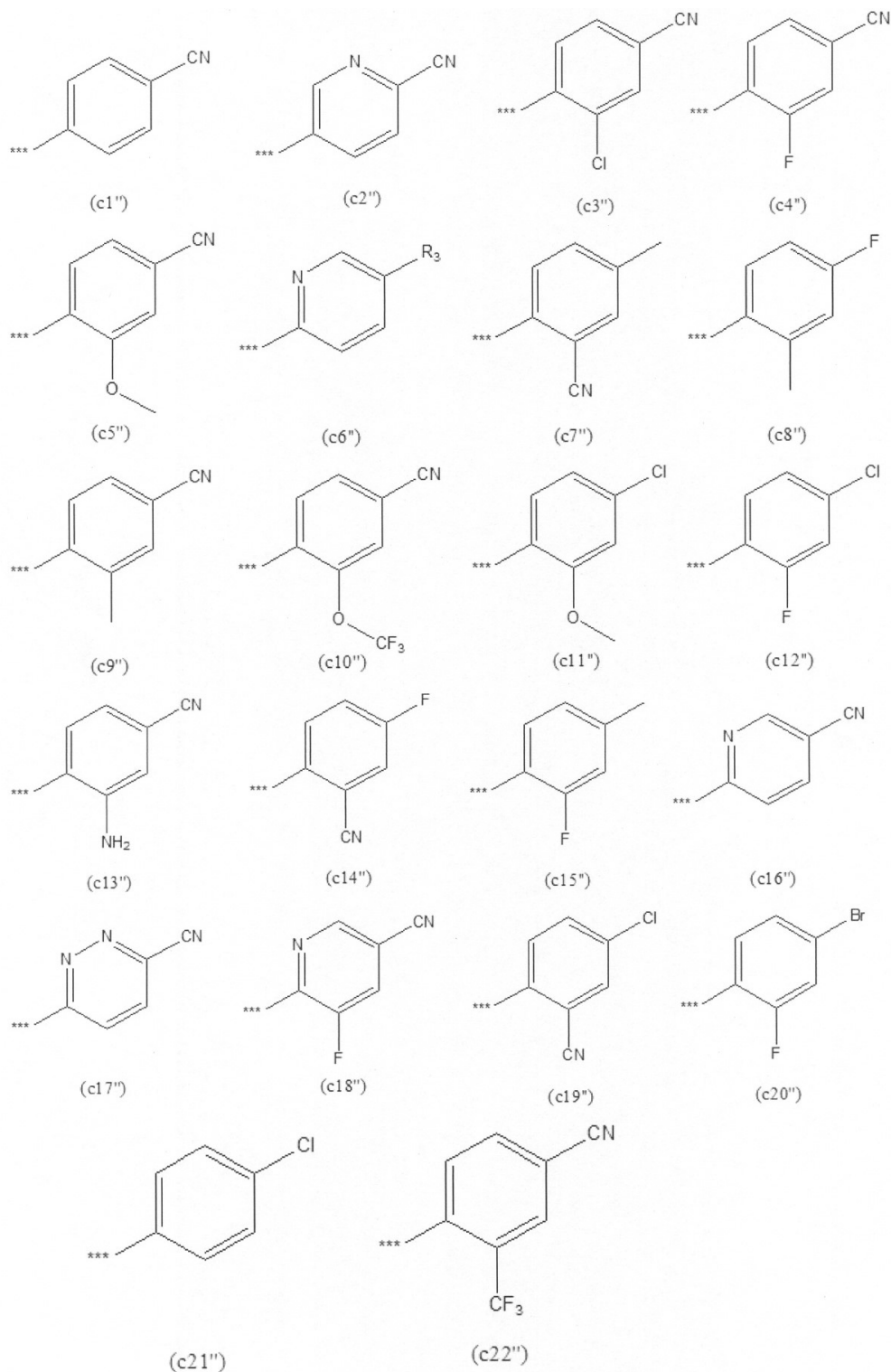
式(c1'')~(c22'')：

30

40

50

## 【化 19】



(式中、\*\*\*は式(I)の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表す)  
 からなる群から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項6】

$R_3$ は、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、非置換アミノ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ又はアルキルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項7】

$R_4$ 及び $R_5$ は、独立して、H又はアルキルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項8】

10

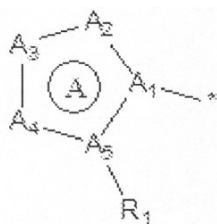
20

30

40

50

環 A は、式 (a c) :  
【化 2 0】



(ac)

10

(式中、

\* は環 B への結合位置を表し；

A<sub>1</sub> は N 又は C であり；

A<sub>2</sub> は N、S 又は CH であり；

A<sub>3</sub> は CH 又は N であり；

A<sub>4</sub> は N であり；

A<sub>5</sub> は C 又は N であり；

R<sub>1</sub> はアルキル又は非置換シクロアルキルである)

、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 9】

R<sub>3</sub> はハロゲン又はシアノである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

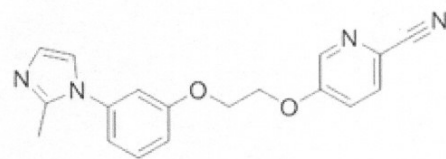
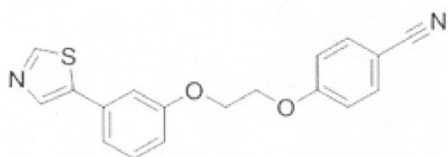
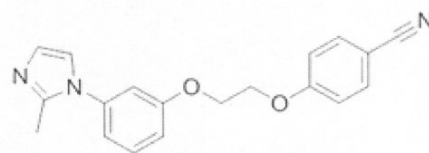
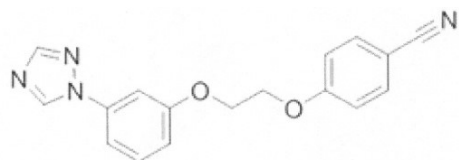
【請求項 10】

30

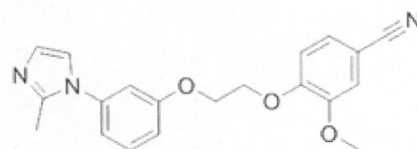
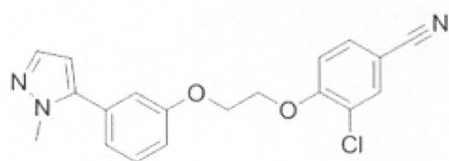
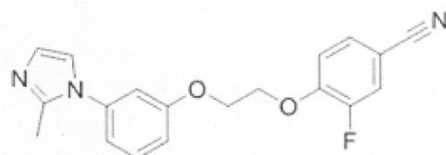
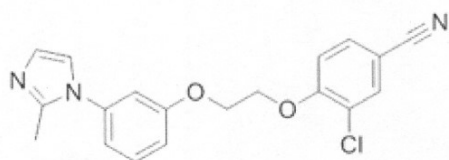
40

50

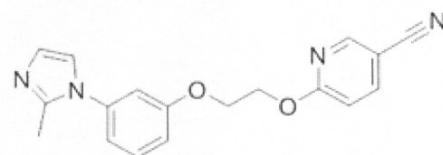
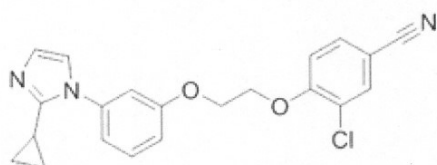
## 【化 2 1 - 1】



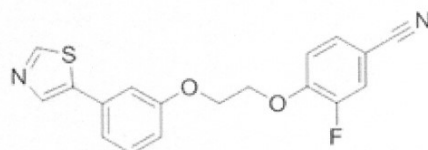
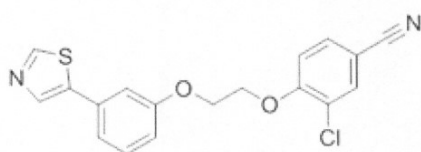
10



20



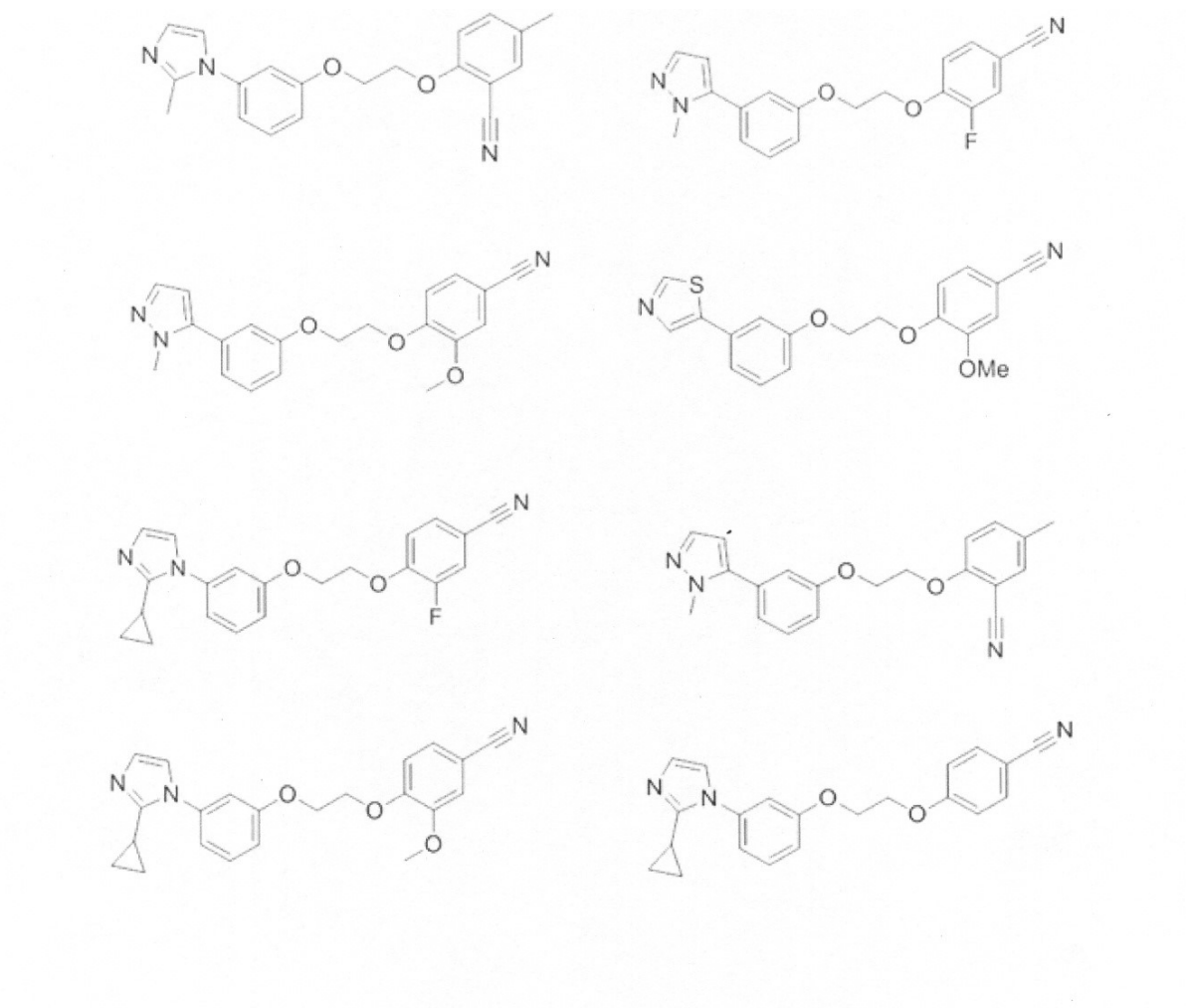
30



40

50

【化 2 1 - 2】

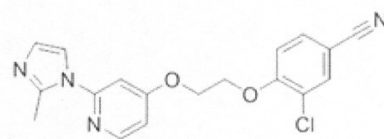
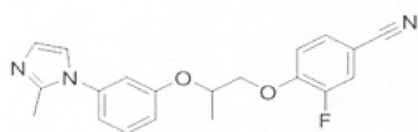
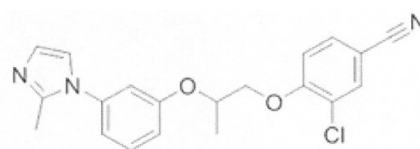
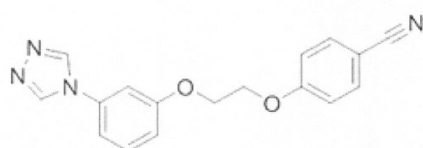


30

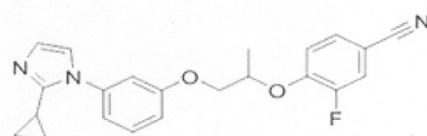
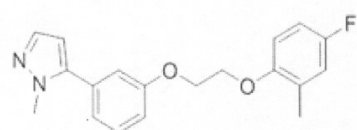
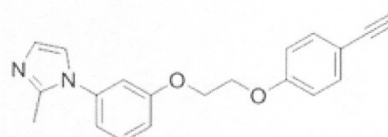
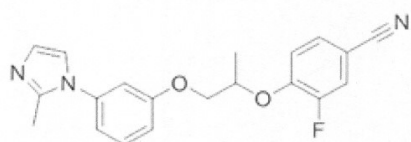
40

50

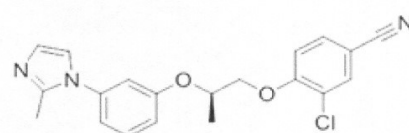
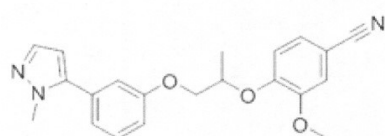
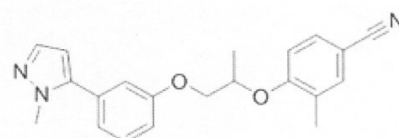
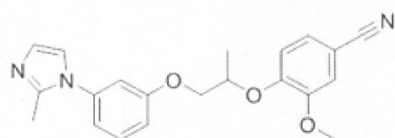
## 【化 2 1 - 3】



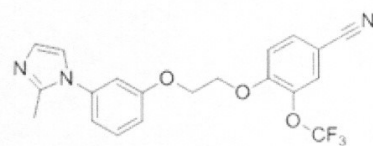
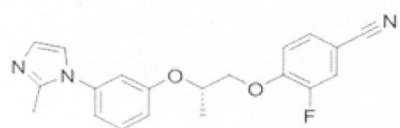
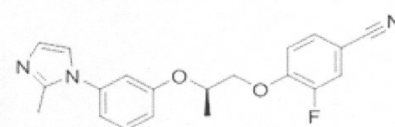
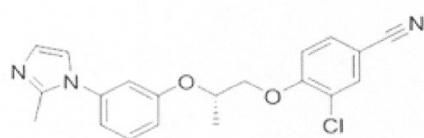
10



20



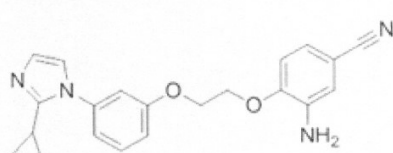
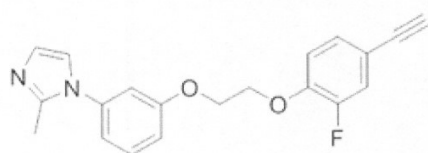
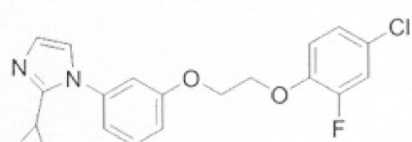
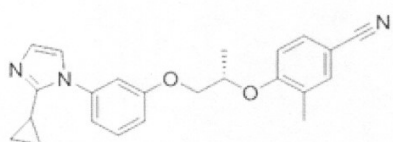
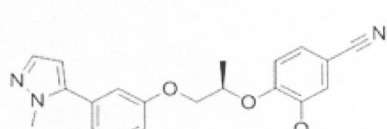
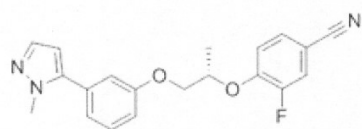
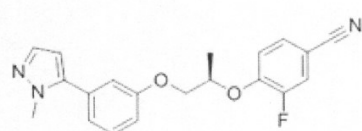
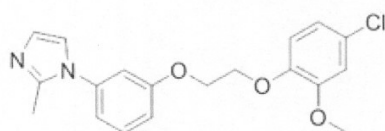
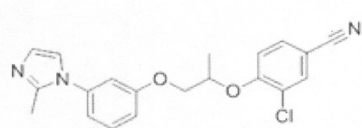
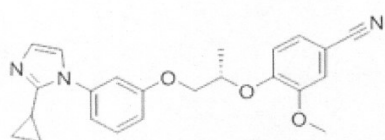
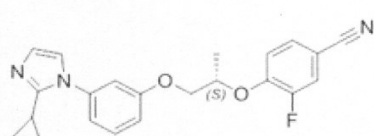
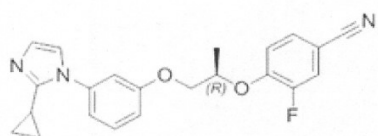
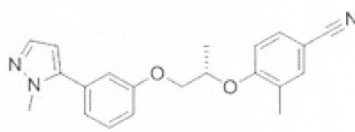
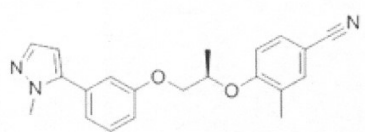
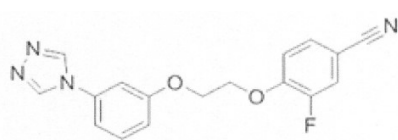
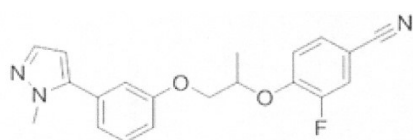
30



40

50

## 【化 2 1 - 4】



10

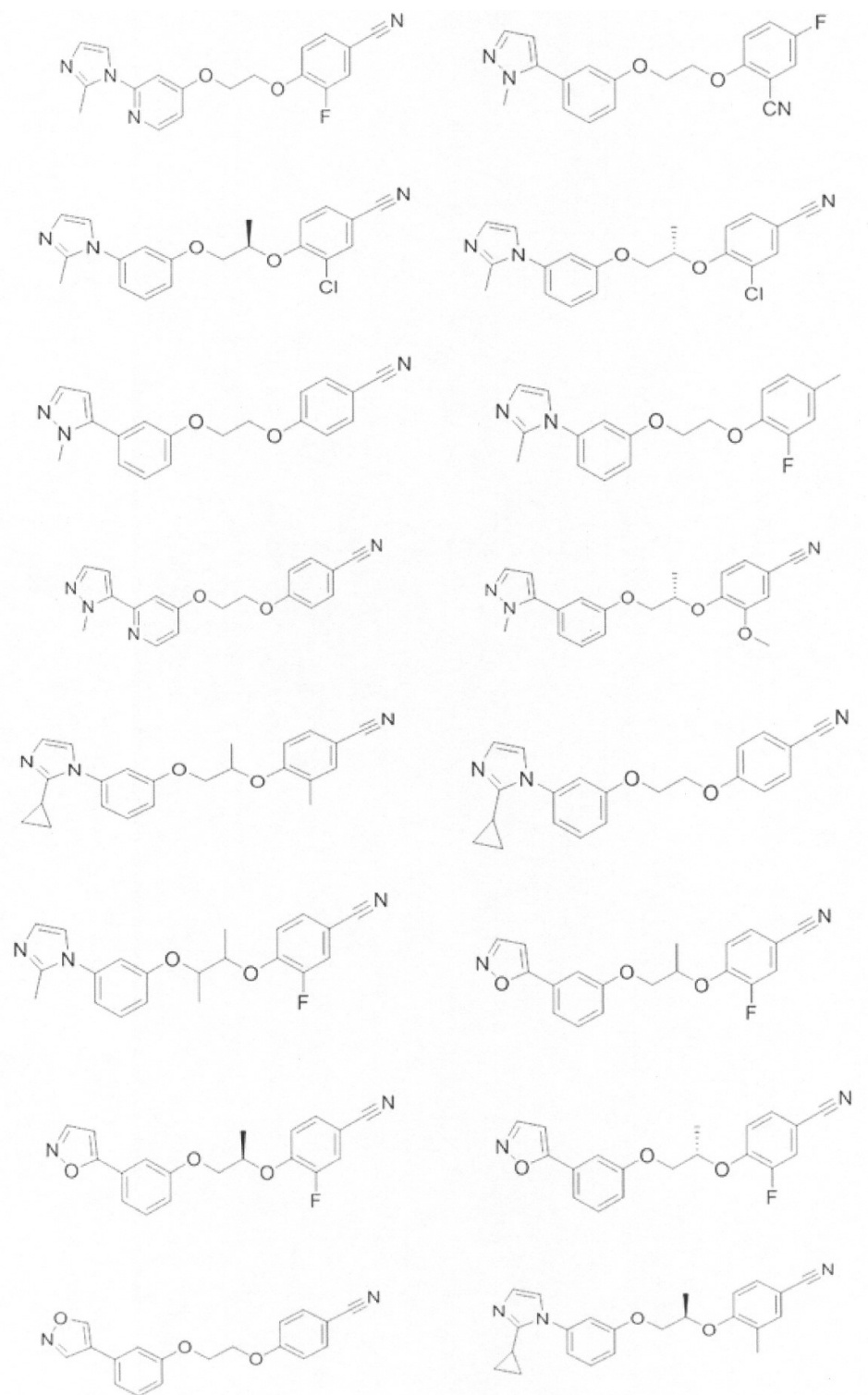
20

30

40

50

## 【化 2 1 - 5】



10

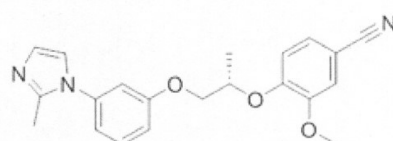
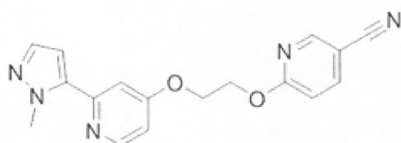
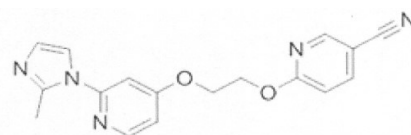
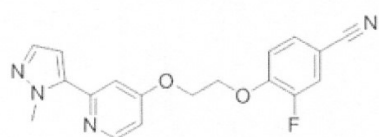
20

30

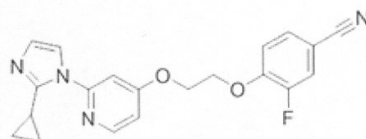
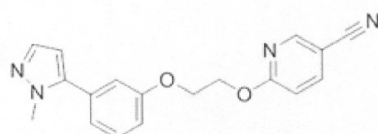
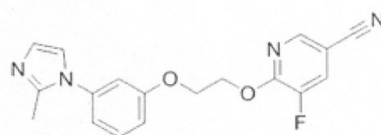
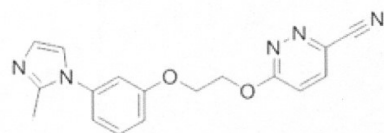
40

50

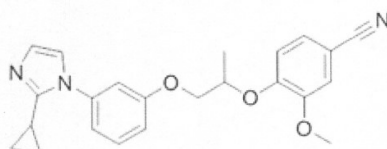
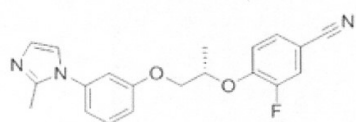
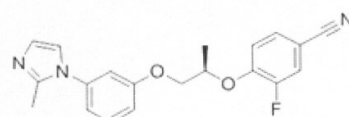
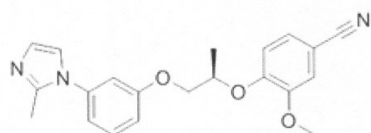
## 【化 2 1 - 6】



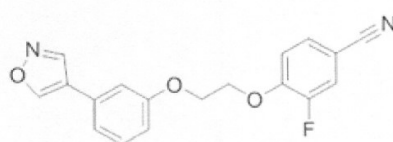
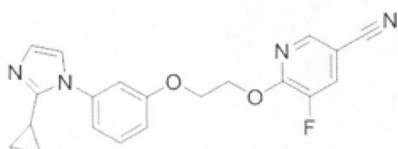
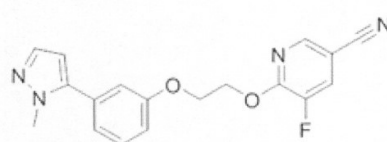
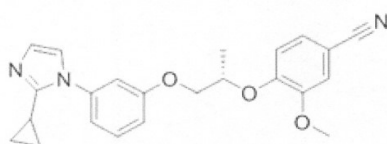
10



20



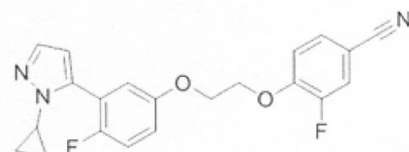
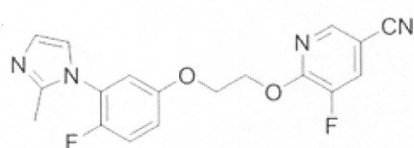
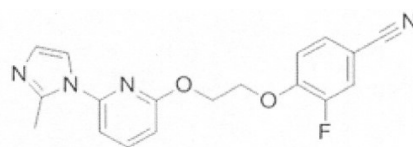
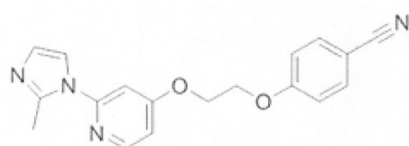
30



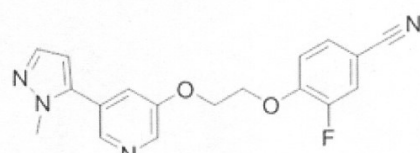
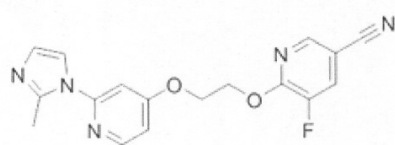
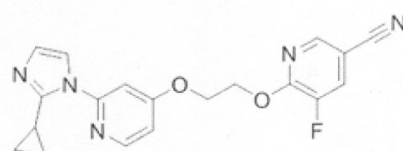
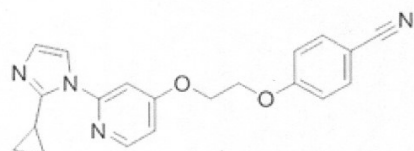
40

50

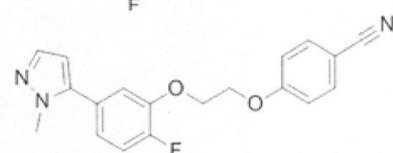
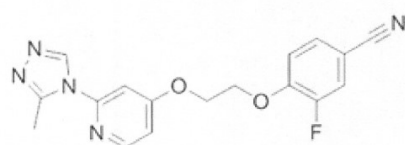
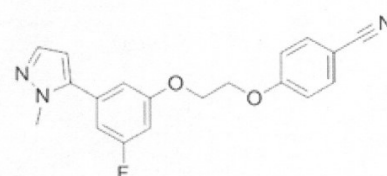
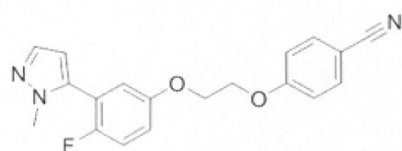
## 【化 2 1 - 7】



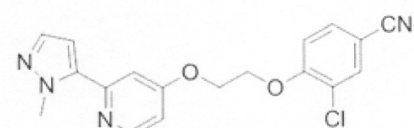
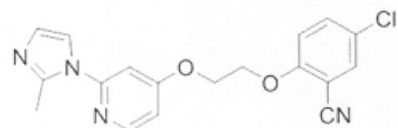
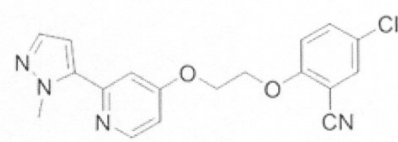
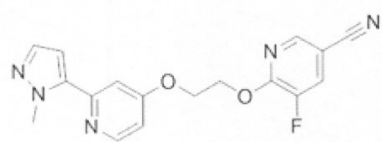
10



20



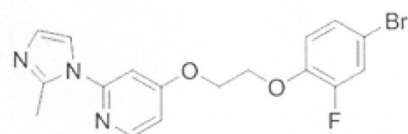
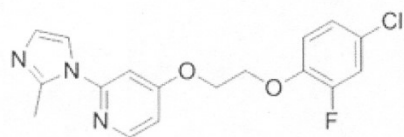
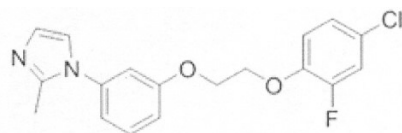
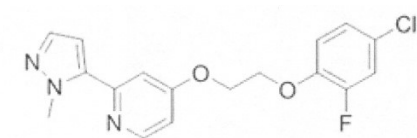
30



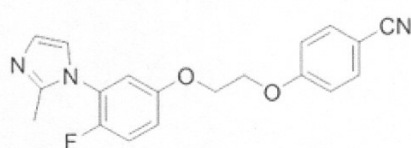
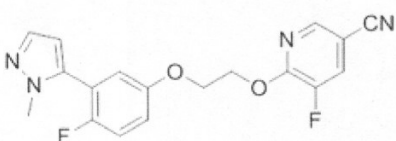
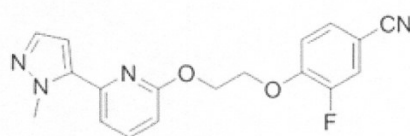
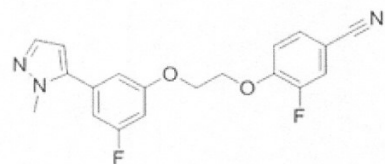
40

50

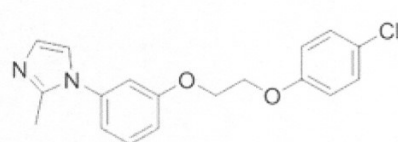
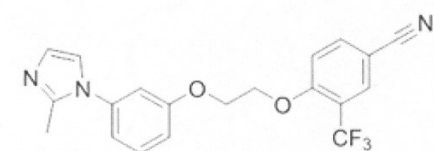
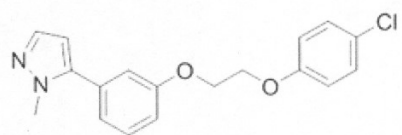
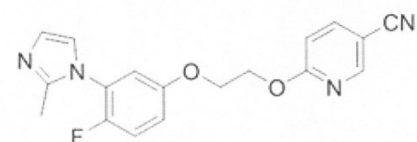
## 【化 2 1 - 8】



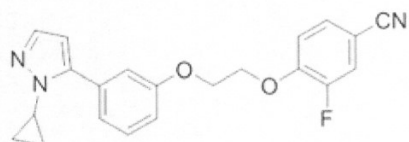
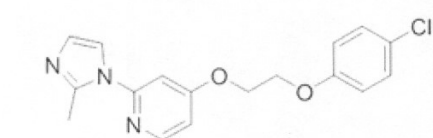
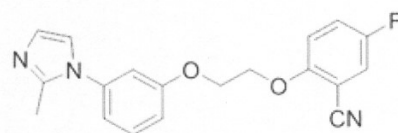
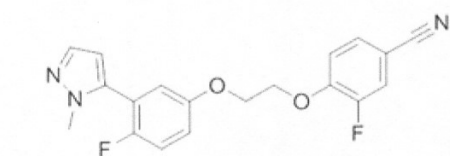
10



20



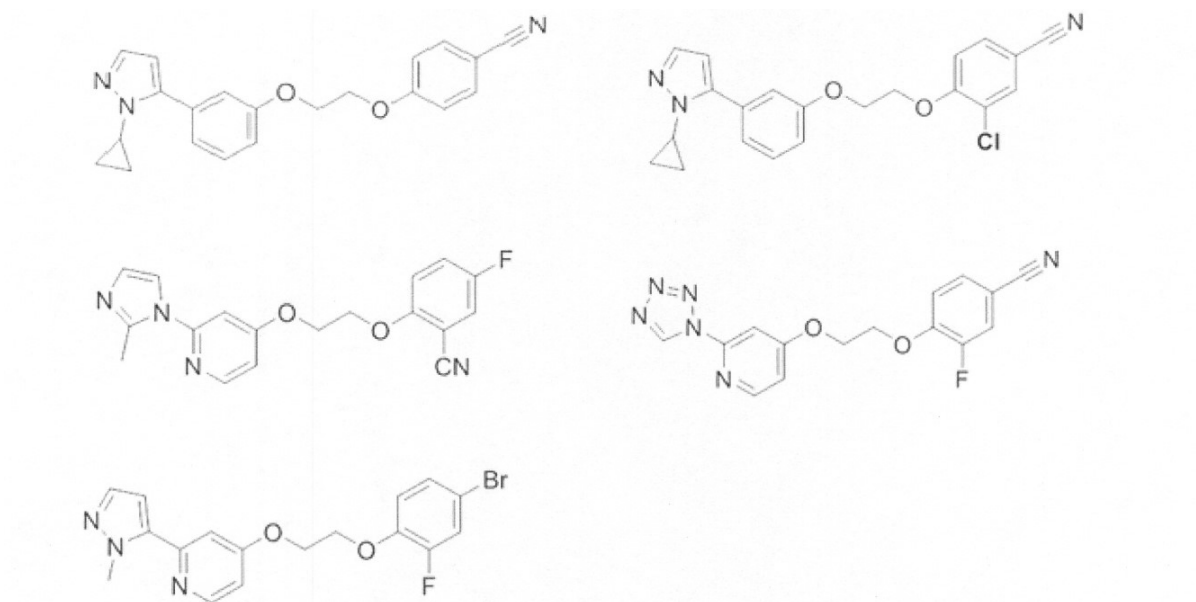
30



40

50

## 【化 2 1 - 9】



10

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

20

請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

治療に使用するための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

治療に使用するための、請求項 1 1 に記載の組成物。

## 【請求項 1 4】

ガン、早老症及び／又は I C M T 関連疾患の治療及び／又は予防に使用するための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

30

ガン、早老症及び／又は I C M T 関連疾患の治療及び／又は予防に使用するための、請求項 1 1 に記載の組成物。

## 【請求項 1 6】

前記 I C M T 関連疾患は、ガン、早期老化、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群（H G P S）、変異 R a s の異常活性化に関連するガン、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病である、請求項 1 4 に記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

前記 I C M T 関連疾患は、ガン、早期老化、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群（H G P S）、変異 R a s の異常活性化に関連するガン、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病である、請求項 1 5 に記載の組成物。

40

## 【請求項 1 8】

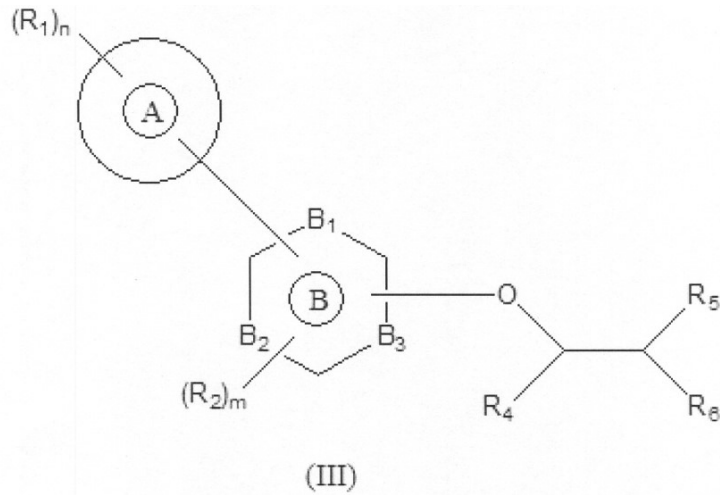
I C M T に対する I C 5 0 が約 5  $\mu$  M 未満である、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 9】

( a ) 式 ( I I I ) :

50

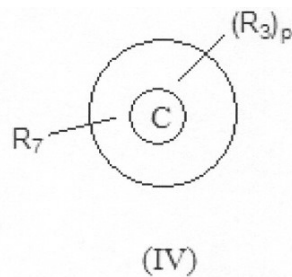
【化 2 2】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$ 及び $m$ は、請求項1で定義されているとおりであり、 $R_6$ は脱離基である)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式(IV)：

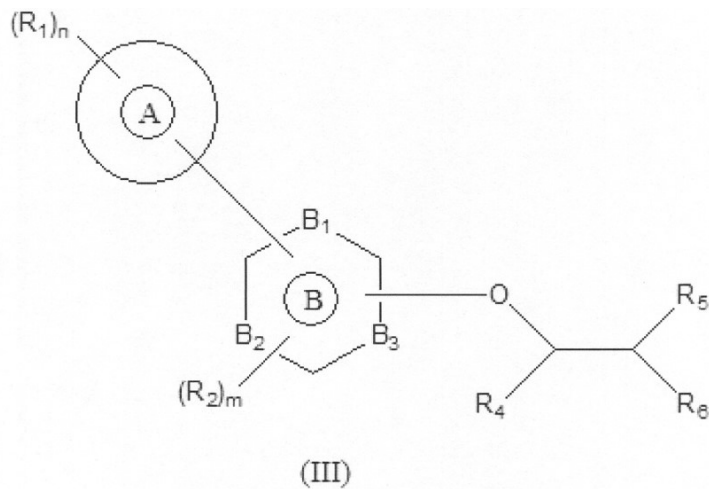
【化 2 3】



(式中、 $R_3$ 及び $p$ は請求項1で定義されているとおりであり、 $R_7$ は $-OH$ である)の化合物と反応させるか、又は

(b) 式(III)：

【化 2 4】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$ 及び $m$ は、請求項1で定義されているとおりであり、 $R_6$ は $OH$ 又は $O^-$ である)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式(IV)：

10

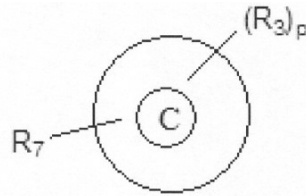
20

30

40

50

【化 2 5】



(IV)

(式中、 $R_3$  及び  $p$  は請求項 1 で定義されているとおりであり、 $R_7$  はハロゲンである) の化合物と反応させることを含む、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、イソプレニルシステイン カルボキシル メチルトランスフェラーゼ (ICMT) 阻害剤として作用する化合物に関する。また、本発明は、治療に使用するための化合物、ICMT 関連疾患を治療する方法、又は、ICMT 関連疾患の治療のための医薬の製造における化合物の使用に関する。さらに、本発明は、前記化合物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

シグナル伝達分子や他のタンパク質であって、末端  $-Caax$  モチーフを有する Ras ファミリーのメンバーは 3 段階の翻訳後修飾を受け、その機能を果たす。修飾の最初の段階では、炭素数 15 のファルネシル脂質又は炭素数 20 のゲラニルゲラニル脂質が  $Caax$  モチーフのシステイン残基に共有結合する。これは、ファルネシルトランスフェラーゼ (Fase) 又はゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ (GGTase) 1 型によって行われる。第 2 の段階は、膜結合 Rce1 (Ras 変換酵素 1) プロテアーゼによる 3 アミノ酸 ( $-aax$ ) の切断である。修飾の最後の段階では、新たに露出したイソプレニル化システイン残基が ICMT によってメチル化される。この翻訳後修飾はシグナル伝達分子の疎水性を増加し、それを膜に誘導する。

【0003】

GTPase の Ras ファミリーは発癌及び腫瘍進行に関係している。K-Ras は、ヒトの悪性腫瘍、特に固形の悪性腫瘍において見いだされる最も一般的な変異型 Ras である。大腸癌の 50% 及び膵臓癌の最大で 90% を含むすべての癌の約 30% で、活性型の Ras 変異が見つかった。Ras の形質転換能には、プレニル化経路による変換を必要とする。したがって、多くの創薬プログラムにおいて、プレニルトランスフェラーゼは重要な標的である。これまで、Fase の阻害剤 (FTI) が検討されたが、臨床試験では有効であると証明されていない。有効でない理由の 1 つは、Fase が存在しない翻訳後修飾において GGTase が効果的に作用することによる可能性がある。

【0004】

ICMT の遺伝的及び薬理学的な不活性化は、Ras 機能において CAAX モチーフのメチル化が必要であることを説明している。ICMT は、H-、N- 及び K-RAS が適正に膜に結合するために必要である。ICMT の不活性化により細胞増殖と K-RAS による発癌性形質転換が阻止されることが、マウス線維芽細胞で示されている。さらに、ICMT の不活化は、K-Ras が誘発する骨髄増殖性疾患を改善する。したがって、ICMT 阻害剤は、RAS タンパク質が膜に結合することを阻止するためのより良い方法であるかもしれない。

【0005】

10

20

30

40

50

発癌でのICMTによるCaaxのメチル化の重要性についての証拠の増加のため、この過程を標的とする薬剤が明らかに必要である。しかし、今日まで、そのような薬剤は、最小のICMT基質であるN-アセチル-S-ファルネシルシステインのイソプレノイド修飾類似体又はインドールベースのICMTの低分子阻害剤のような、基質の類似体のみであった。これらの化合物は、効力が低いか、又は、物理化学的特性及びPK特性が不十分であった。

#### 【0006】

ICMTを標的とする他の理由には早老症の治療がある。ハッチンソン・ギルフォード早老症候群(HGPS)は、早期の急速な老化に似たまれな優性遺伝性疾患である。この疾患は、成熟ラミンAに変換できないプレラミンAの変異体の蓄積が原因である。HGPSは、最も一般的には、LMNAのエクソン11のde novo点突然変異によって生じる。コドン608で発生するこの変異は、隠れたスプライス部位を活性化し、プレラミンAの50アミノ酸のインフレーム欠失につながる。この欠失により、CAAXモチーフはそのまま残り、そのため、プレラミンAの変異体(プロジェリン)は、ファルネシル化され、  AAAXを放出し、カルボキシルメチル化を受けると予測されている。2回目のエンド型タンパク質分解による開裂サイトであるZMPSTE24認識サイトは、この欠失によって除かれている。

#### 【0007】

重症の早老症は、遺伝子変異によるZMPSTE24プロテアーゼ活性の損失によって引き起こされる。早老症のすべての形態において、ファルネシル化されカルボキシメチル化されたプレラミンAのタンパク質分解の欠如は、早期老化につながる分子障害を引き起こす、プロジェリンと呼ばれる不完全に変換された分子の核膜への蓄積をもたらす。プロジェリンの存在は、核ラミナの完全性に悪影響を与え、奇形の核やブレブ(bleb)を有する核をもたらす。

#### 【0008】

HGPSの治療がFTIを使用して行われた。HGPSの遺伝子標的マウスモデルが遺伝的に同一の初代マウス胚性線維芽細胞で作製され、核ブレブに対するFTIの効果が調査された。免疫蛍光顕微鏡により、誤って局在化したプロジェリンが核膜から離れて核質に存在することが観察された。これまでのところ、臨床試験では限られた効果しか観察されていない。

#### 【0009】

別の方法は、早老症でICMTを標的にすることである。早老症のZmpste24<sup>-/-</sup>マウスモデルへのICMTのhypomorphic対立遺伝子の導入は、早期老化の表現型と早期死亡の両者を大いに防いだ。したがって、薬理的にイソプレニルシステインのメチル化を減らすことは、早老症の子供たちに有用である可能性がある。

#### 【0010】

ICMTは、ガン及び早期老化疾患の標的となることができる経路であるタンパク質プレニル化経路における役割のため、創薬の有望な標的として浮上してきている。

#### 【0011】

したがって、ICMTを阻害し、上述した欠点を克服するか少なくとも改善する化合物を提供する必要がある。

#### 【0012】

発明の概要

この開示では、以下の式(I)：

#### 【0013】

10

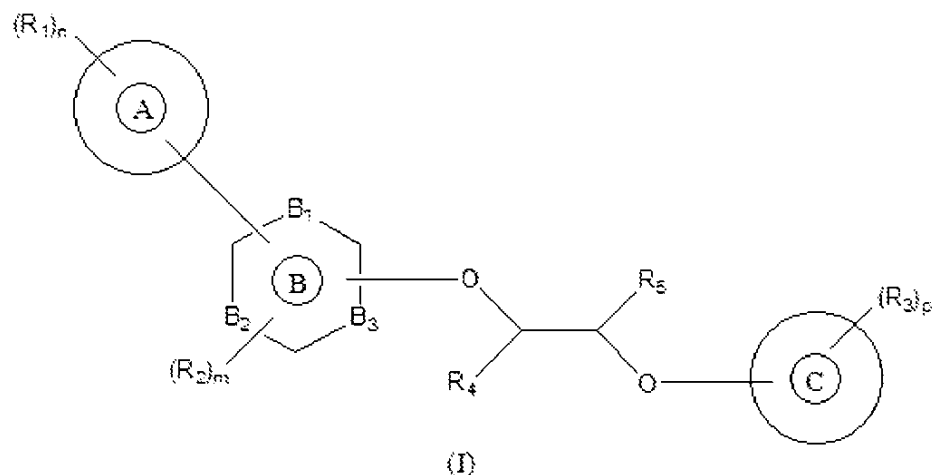
20

30

40

50

## 【化 1】



10

(式中、

【 0 0 1 4】

## 【化 2】



20

【 0 0 1 5】

は芳香環系を表し；

環 A は、任意に 1 ～ 4 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 及び B<sub>3</sub> は、独立して C、CH 又は N から選択され；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、独立して、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

30

R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は、独立して H 又は脂肪族から選択され；

n は 0 から 5 までの整数であり（ここで、n が 1 以上である場合、環 A の各 R<sub>1</sub> は同じであっても異なってもよい）；

m は 0 から 4 までの整数であり（ここで、m が 1 以上である場合、環 B の各 R<sub>2</sub> は同じであっても異なってもよい）；

p は 0 から 5 までの整数である（ここで、p が 1 以上である場合、環 C の各 R<sub>3</sub> は同じであっても異なってもよい）

40

を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩が提供される。

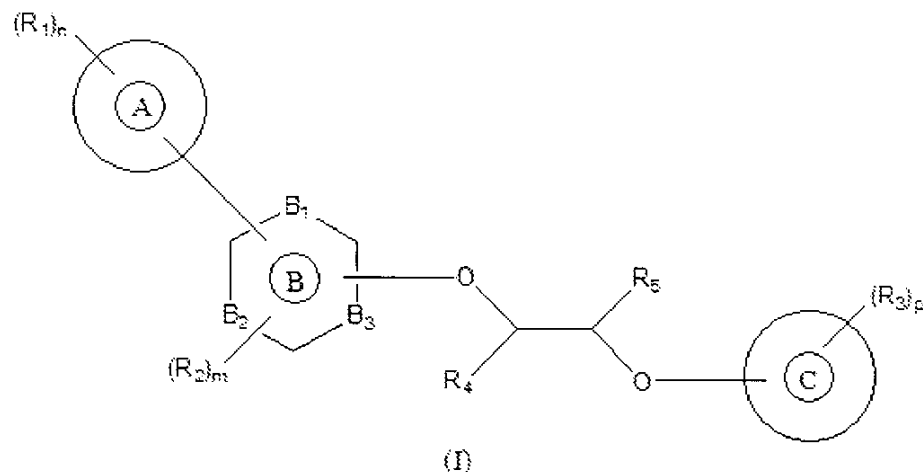
【 0 0 1 6】

この開示では、以下の式 (I)：

【 0 0 1 7】

50

## 【化 3】



【 0 0 1 8 】

(式中、

【 0 0 1 9 】

【化 4】



【 0 0 2 0 】

は芳香環系を表し；

環 A は、任意に 1 ～ 4 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 及び B<sub>3</sub> は、独立して C、CH 又は N から選択され（ここで、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 又は B<sub>3</sub> の 1 つが N である場合、残りの B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 又は B<sub>3</sub> は C 又は CH である）；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

R<sub>1</sub> は、存在しないか、又は、H、OH、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R<sub>2</sub> は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R<sub>3</sub> は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、若しくは場合により置換されたアリールから選択され；

R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は、独立して H 又は脂肪族から選択され；

n は 0 から 5 までの整数であり（ここで、n が 1 以上である場合、環 A の各 R<sub>1</sub> は同じであっても異なってもよい）；

mは0から4までの整数であり（ここで、mが1以上である場合、環Bの各R<sub>2</sub>は同じであっても異なってもよく、かつ、R<sub>2</sub>がハロゲンである場合、mは1である）；  
pは0から5までの整数である（ここで、pが1以上である場合、環Cの各R<sub>3</sub>は同じであっても異なってもよい））

を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩が提供される。

【0021】

この開示では、明細書に記載された化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0022】

この開示では、ICMTによるイソプレニル化システイン又はイソプレニルシステインのメチル化を阻害する方法であって、明細書に記載の化合物又は明細書に記載の医薬組成物とイソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼ（ICMT）を接触させることを含む方法が提供される。

【0023】

この開示では、細胞内のICMTを阻害する方法であって、前記細胞と、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の医薬組成物を接触させることを含む方法が提供される。

【0024】

この開示では、ICMT関連疾患を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、明細書に記載の化合物又は明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

【0025】

この開示では、治療に使用するための、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物が提供される。

【0026】

この開示では、ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防に使用するための、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物が提供される。

【0027】

この開示では、ICMT関連疾患の治療に使用するための、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物が提供される。

【0028】

この開示では、ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防のための医薬の製造における、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物の使用が提供される。

【0029】

この開示では、ICMT関連疾患の治療のための医薬の製造における、明細書に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物の使用が提供される。

【0030】

この開示では、(a) 式(III)：

【0031】

10

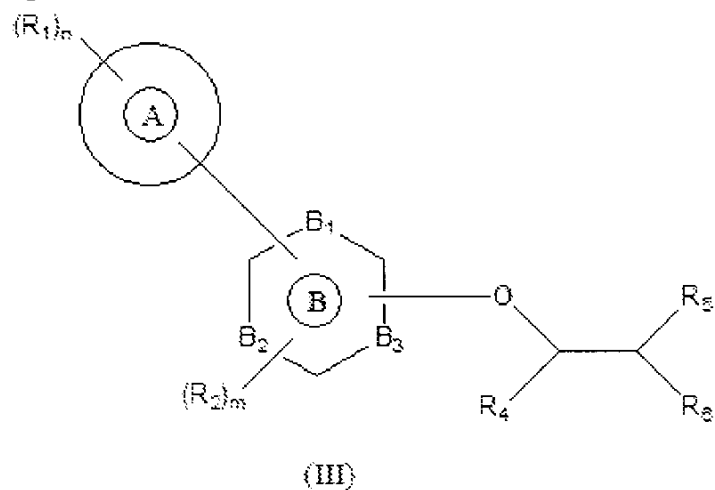
20

30

40

50

【化 5】



10

【0032】

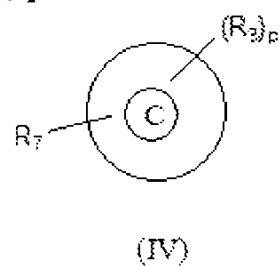
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$ 及び $m$ は、明細書で定義されているとおりであり、 $R_6$ は脱離基である。)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (IV) :

【0033】

20

【化 6】



【0034】

30

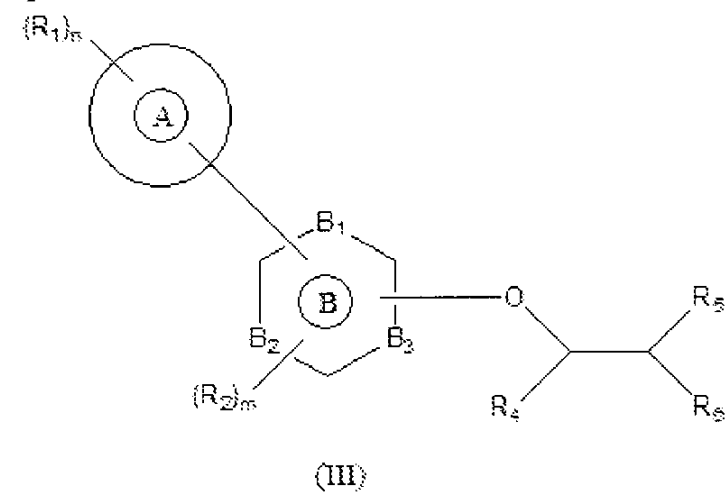
(式中、 $R_3$ 及び $p$ は明細書で定義されているとおりであり、 $R_7$ は $-OH$ である。)

の化合物と反応させるか、又は

(b) 式 (III) :

【0035】

【化 7】



40

【0036】

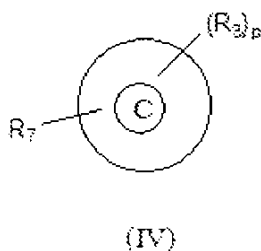
50

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$ 及び $m$ は、明細書で定義されているとおりであり、 $R_6$ はOH又はアルコキシドである。)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式(IV)：

【0037】

【化8】



10

【0038】

(式中、 $R_3$ 及び $p$ は明細書で定義されているとおりであり、 $R_7$ はハロゲンである。)の化合物と反応させることを含む明細書に記載の化合物の製造方法が提供される

好都合なことに、本発明の化合物及びそれを含む医薬組成物は、低濃度でICMTを効果的に阻害する可能性がある。当該化合物及びそれを含む医薬組成物は、ICMT関連疾患の予防及び／又は治療に有用である可能性がある。有利には、当該化合物及びそれを含む医薬組成物は、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病のような変異Rasの異常活性化に関連するガン及びICMTの高発現に関連する他の疾患を含むがこれに限定されない、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群(HGPS)の治療を提供する可能性がある。

20

【0039】

好都合なことに、従来技術の既知の化合物と比較して、本発明の化合物は、望ましい優れた抗増殖活性及び老化防止活性と共に、ICMTの阻害に高い有効性を示す可能性がある。本発明の化合物は、さらなる薬物試験用の製剤にさらに十分に変換することができる。

【0040】

定義

本明細書で使用されている以下の単語及び用語は、以下に示す意味を有するものとする：

【0041】

「アシル」は、 $R$ が、明細書に記載された、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール又は場合により置換されたヘテロアリール基であってもよい、 $R-C(=O)-$ 基である。アシルの例には、アセチル、ベンゾイル及びアミノ酸に由来するアミノアシルが含まれる。当該アシル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。当該アシル基が末端基である場合、カルボニル炭素で結合する。

30

【0042】

「脂肪族」は、炭素原子及び水素原子が飽和又は不飽和の直鎖状又は分岐鎖状に配置されている有機部分を指し、アルカン、アルケン及びアルキンを含む。

【0043】

置換基又は置換基の一部としての「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、直鎖状又は分岐鎖状であってもよく、直鎖に、好ましくは2~12の炭素原子、より好ましくは2~10の炭素原子、最も好ましくは2~6の炭素原子を有する、脂肪族炭化水素基を意味する。このアルケニル基は、直鎖に複数の二重結合を含んでいてもよく、それぞれの配向は独立してE又はZである。代表的なアルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル及びノネニルが含まれるが、これらに限定されるものではない。当該アルケニル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

40

【0044】

「アルコキシ」は、アルキルが本明細書に記載のとおりのものであるアルキル-O-基

50

を指す。好ましくは、アルキルオキシは $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。その例には、メトキシ及びエトキシが含まれるが、これらに限定されるものではない。当該アルコキシ基は末端基であっても、架橋基であってもよい。用語アルコキシは、用語「アルキルオキシ」と互換的に用いることができる。

#### 【0045】

置換基又は置換基の一部としての「アルキル」又は「アルキレン」は、特に明記しない限り、直鎖状又は分枝鎖状脂肪族炭化水素基、好ましくは $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、より好ましくは $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、最も好ましくは $C_1 \sim C_6$ を指す。適切な直鎖状及び分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ヘキシルなどが含まれる。当該アルキル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

10

#### 【0046】

置換基又は置換基の一部としての「アルキニル」は、炭素-炭素三重結合を含み、直鎖状又は分枝鎖状であってもよく、直鎖に、好ましくは2～12の炭素原子、より好ましくは2～10の炭素原子、より好ましくは2～6の炭素原子を正常鎖に有する脂肪族炭化水素基である。代表的な構造には、エチニル及びプロピニルが含まれるが、これらに限定されるものではない。当該アルキニル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

#### 【0047】

「アミノ」は、 $R_a$ 及び $R_b$ が、独立して、水素、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル及び場合により置換されたアリール基を含むが、これらに限定されない置換基から選択された $-NR_aR_b$ 基を指す。

20

#### 【0048】

置換基又は置換基の一部としての「アリール」は、(i) 場合により置換された、好ましくは1つの環につき6～12の原子を有する、単環式又は縮合した多環式、芳香族の炭素環（すべての環原子が炭素原子である環構造）を意味し、アリール基の例には、フェニル、ナフチルなどが含まれる；(ii) テトラヒドロナフチル、インデニル又はインダニルのような、フェニル及び $C_5 \sim 7$ シクロアルキル又は $C_5 \sim 7$ シクロアルケニル基が縮合して環状構造を形成する、場合により置換された部分的に飽和の二環式芳香族炭素環を意味する。当該アリール基は末端基であっても、架橋基であってもよい。典型的には、アリール基は $C_6 \sim C_{18}$ アリール基である。

30

#### 【0049】

「アジトアルキル」は、アルキルが本明細書に記載のとおりのもので、 $-N_3$ 基で置換されているアルキル基を指す。好ましくは、アジトアルキルは $C_1 \sim C_6$ アジトアルキルである。その例には、アジドメチル及びアジドエチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0050】

「炭素環」は、安定な、3、4、5、6若しくは7員の単環式若しくは二環式、又は7、8、9、10、11、12若しくは13員の二環式若しくは三環式環系を指し、いずれも飽和、部分的に不飽和又は芳香族であってもよい。そのような炭素環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル又はテトラヒドロナフチル（テトラリン）が含まれるが、これらに限定されるものではない。特に明記しない限り、好ましい炭素環は、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、フェニル、ナフチル及びインダニルである。「炭素環」という用語は「アリール」を含む。炭素環は場合により置換されてもよい。

40

#### 【0051】

「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、好ましくは1

50

つの環あたり5～10の炭素原子を有する非芳香族単環式又は多環式環系である。単環式シクロアルケニル環の例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルが含まれる。当該シクロアルケニル基は、1以上の置換基によって置換されていてもよい。シクロアルケニル基は、典型的にはC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル基である。当該シクロアルケニル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

【0052】

「シクロアルキル」は、特に明記しない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの、好ましくは1つの環あたり3～9の炭素原子を有する飽和単環式、又は縮合、架橋若しくはスピロ多環式炭素環を指す。それは、シクロプロピル及びシクロヘキシルなどの単環系、デカリンなどの二環系、並びにアダマンタンなどの多環系が含まれる。シクロアルキル基は、典型的にはC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>アルキル基である。当該シクロアルキル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

【0053】

「ハロアルキル」は、アルキルが本明細書に記載のとおりのもので、当該アルキルが少なくとも1つのハロゲンで置換されているアルキル基を指す。好ましくは、アルキル基は1～5のハロゲン原子で置換されている。好ましくは、アルキルオキシはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルである。その例には、クロロメチル、フルオロメチル及びトリフルオロメチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。当該ハロアルキル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

【0054】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。

【0055】

単独の又は置換基の一部である「ヘテロアリアル」は、芳香環の環原子として1以上のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素原子である芳香環（好ましくは、5又は6員芳香環）を含む基を指す。適切なヘテロ原子には、窒素、酸素及び硫黄が含まれる。ヘテロアリアル例には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、イソインドリジン、キサントレン (xantholene,)、フェノキサチン (phenoxatine)、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、シンノリン、カルバゾール、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、2-, 3-又は4-ピリジニル、2-, 3-, 4-, 5-又は8-キノリニル、1-, 3-, 4-又は5-イソキノリニル、1-, 2-又は3-インドリル及び2-又は3-チオフェニルが含まれる。ヘテロアリアル基は、典型的には、C<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>ヘテロアリアル基である。ヘテロアリアル基は3～8の環原子を含んでもよい。ヘテロアリアル基は、N、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子を含んでもよい。当該ヘテロアリアル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

【0056】

「複素環」は、環原子として、窒素、硫黄及び酸素からなる群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有する、飽和又は部分的に不飽和の単環式、二環式又は多環式環系を指す。複素環の例には、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルケニルが含まれる。

【0057】

「ヘテロシクロアルケニル」は、明細書に記載のヘテロシクロアルキルであるが少なくとも1つの二重結合を含むものを指す。ヘテロシクロアルケニル基は、典型的には、C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>ヘテロシクロアルケニル基である。当該ヘテロシクロアルケニル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

【0058】

「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、硫黄、酸素から選択される少なくとも1つのヘテ

口原子、好ましくは1つの環に少なくとも1～3のヘテロ原子を有する、飽和単環式、縮合、架橋又はスピロ多環式環を指す。各環は、好ましくは3～10員、より好ましくは4～7員である。適切なヘテロシクロアルキルの例には、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、1,3-ジアザパン、1,4-ジアザパン、1,4-オキサゼパン及び1,4-オキサチアパンが含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、典型的には、 $C_2 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル基である。ヘテロシクロアルキル基は、3～9の環原子を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、N、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子を含んでいてもよい。当該ヘテロシクロアルキル基は末端基であっても、架橋基であってもよい。

10

#### 【0059】

ジアステレオマー、鏡像異性体、互変異性体を含む異性体、及び、「E」若しくは「Z」の幾何異性体又はそれらの混合物が、式(I)の化合物のファミリーに含まれると理解される。また、ジアステレオマー、鏡像異性体及び幾何異性体などの異性体は、物理的及び／又は化学的な方法により、並びに当業者により分離できると理解される。

#### 【0060】

実施例の化合物のいくつかは、単一の立体異性体、ラセミ体、並びに／又は鏡像異性体及び／若しくはジアステレオマーの混合物として存在してもよい。そのような単一の立体異性体、ラセミ化合物、及びそれらの混合物はすべて、明細書及び特許請求の範囲に記載されている主題の範囲内にあることが意図されている。

20

#### 【0061】

本明細書において、用語「場合により置換された」は、この用語が指す基が、非置換であるか、又は、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、アルキレン架橋を含むアルキル、アルケニル、アルキニル、チオアルキル、シクロアルキル、アミノシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルヘテロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、シクロアルケニルオキシ、シクロアミノ、ハロ、カルボキシル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルキニルオキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルキルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシアルキル、チオアルコキシ、アルケニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ニトロ、ハロゲン、アミノ、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アジドアルキル、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロヘテロシクリル、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、アルケニルアミン、アルキルカルボニルアミノ、アミノアルキル、アルキニルアミノ、アシル、オキソ、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアリール、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロアリール、アルキルオキシヘテロシクロアルキル、アルケノイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、複素環、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロキシ、ヘテロシクロアミノ、ハロヘテロシクロアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフェニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルチオ、アシルチオ、アミノスルホニル、ホスホノ及びホスフィニルなどのリン含有基、スルフィニル、スルフィニルアミノ、スルホニル、スルホニルアミノ、アルキルスルファモイル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルケニル、アリールアルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アリールオキシ、アリールスルホニル、シアノ、シアネート、イソシアネート、 $-C(O)NH(アルキル)$ 及び $-C(O)N(アルキル)_2$ から独立し

30

40

50

て選択される1以上の置換基で置換されていてもよいことを意味する。上記置換基中の炭素原子及びヘテロ原子の数は、上記置換基について定義されたとおりであり、例えば、すべてのアルキル基又はアルキレン基は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピルなどであってもよい。したがって、ハロアルコキシ基は、例えば、少なくとも1つのハロゲン原子で置換されている上述したアルコキシ基として定義される。上記置換基自体が場合により置換される場合、そのような置換基は上記置換基のリストから選択することができ、当該置換基はさらに置換されない。

#### 【0062】

好ましい置換基は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ニトロ、ハロゲン、1～5のハロゲンを有する $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、ハロゲンで置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アミノカルボニル $\sim C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び／又はハロゲンで置換されていてもよい5～6員環でN又はOから選択される1～2のヘテロ原子を有するヘテロアリアル、又はハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル及び／又はアジド $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよいフェニルから選択される1～3の基である。また、好ましい置換基は、2つの置換基が $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレン架橋を形成する基でもある。

#### 【0063】

用語「薬学的に許容される塩」は、上記化合物の所望の生物学的活性を保持し、薬学的に許容される酸付加塩及び塩基付加塩を含む塩を指す。式(I)の化合物の適当な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸又は有機酸から調製されてもよい。そのような無機酸の例は、塩酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、複素環式のカルボン酸及びスルホン酸から選択することができ、それらの例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、アルキルスルホン酸、アリアルスルホン酸である。薬学的に許容される塩についての補足的な情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995.に記載されている。固体の薬剤の場合、本発明の化合物、薬剤及び塩は、異なる結晶型又は多形で存在し得ることが当業者に理解されており、それらはすべて、この開示及び化学式の範囲内にあることが意図されている。

#### 【0064】

「プロドラッグ」は、通常、代謝（加水分解、還元又は酸化）により、生体内で式(I)の化合物に変換される化合物を意味する。例えば、ヒドロキシ基を含有する式(I)の化合物のエステルプロドラッグは、*in vivo*での加水分解により親化合物に変換されるであろう。ヒドロキシ基を含有する式(I)の化合物の適当なエステルは、例えば、ギ酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、シュウ酸、サリチル酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メチレンビス- $\beta$ -ヒドロキシナフトエ酸、ゲンチジン酸、イセチオン酸、ジ-*p*-トルオイル酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸及びキナ酸とのエステルである。別の例として、カルボキシ基を含有する式(I)の化合物のエステルプロドラッグは、*in vivo*での加水分解により親化合物に変換されるであろう。（エステルの例は、F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987に記載されたものである。）同様に、アミノ基を含有する式(I)の化合物のアシルプロドラッグは、*in vivo*での加水分解により親化合物に変換されるであろう。（これらの官能基及びアミンを含む他の官能基のプロドラッグの多くの例は、Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R. Oliyai, H. Maag and J. Tilley; Springer, 2007に記載されている。）

本発明において、用語「投与」及び当該用語の変形は、本発明の化合物又は組成物を、適切な手段により、生物又は表面に、接触させる、適用する、送達する又は提供することを含む。

## 【0065】

用語「治療」は、いかなる方法によっても、病状又は症状を改善し、病気となることを防ぎ、そうでなければ、病気の進行又は他の望ましくない症状を予防し、妨害し、遅延させ又は逆転させる、あらゆる用途を指す。

## 【0066】

「実質的に」という単語は、「完全に」を除外するものではなく、例えば、Yを「実質的に含まない」組成物は、Yを完全に含まなくてもよい。必要に応じて、「実質的に」という単語は、この発明の定義から省略される可能性がある。

## 【0067】

他に断らない限り、用語「含む」及び当該用語の文法上の変形は、列挙された要素を含むだけでなく、列挙されていない要素も含めることができるように、「オープン」又は「包括的」な言葉を表すことを意図している。

本明細書において、用語「約」は、製剤の成分の濃度についての文脈では、典型的には当該値の±5%を、より典型的には当該値の±4%を、より典型的には当該値の±3%を、より典型的には当該値の±2%を、さらにより典型的には当該値の±1%を、さらにより典型的には当該値の±0.5%を意味する。

## 【0068】

この明細書全体を通して、特定の態様は範囲の形式で開示されることがある。範囲の形式での説明は、単に便宜及び簡潔さのためであり、開示された範囲の限界に対する柔軟性のない制限として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲による説明は、具体的に開示された可能性のあるすべてのサブ範囲とその範囲内の個々の数値であるとみなす必要がある。例えば、1～6といった範囲は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの具体的に開示されたサブ範囲と、その範囲内の個々の数値（1、2、3、4、5及び6など）であるとみなされる。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

## 【0069】

また、特定の態様は、本明細書中で広く一般的に説明されてもよい。属による開示に含まれる、より狭い種及び亜属も、この開示の一部を形成する。これは、削除された主題が明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、属から任意の主題を削除する但し書きによる限定又は否定的な限定を伴う態様の一般的な説明を含む。

## 【0070】

添付の図面は、開示された実施の形態を図示し、開示された実施の形態の原理の説明に役立つ。しかし、図面は、説明のみを目的として作成されており、本発明を限定するものではないことを理解されたい。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0071】

【図1A】図1Aは、イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼの酵素活性に対する化合物7の効果を示す用量反応曲線である。

【図1B】図1Bは、イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼの酵素活性に対する化合物71の効果を示す用量反応曲線である。

【図1C】図1Cは、イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼの酵素活性に対する化合物53の効果を示す用量反応曲線である。

【図1D】図1Dは、イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼの酵素活性に対する化合物70の効果を示す用量反応曲線である。

【図1E】図1Eは、イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼの酵素活性に対する化合物59の効果を示す用量反応曲線である。

【図1F】図1Fは、イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼの酵素活性に対する化合物69の効果を示す用量反応曲線である。

【図1G】図1Gは、イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼの酵素活性に対する化合物78の効果を示す用量反応曲線である。

【図 2】図 2 は、様々な濃度の化合物 59、69、70 及び 71 で処理した M I A P a C a - 2 細胞におけるプレラミン A の蓄積を示すウエスタンブロットである。

【図 3 A】図 3 A は、M I A P a C a - 2 細胞の増殖に対する化合物 71 の効果を示す用量反応曲線である。

【図 3 B】図 3 B は、M I A P a C a - 2 細胞の増殖に対する化合物 53 の効果を示す用量反応曲線である。

【図 3 C】図 3 C は、M I A P a C a - 2 細胞の増殖に対する化合物 70 の効果を示す用量反応曲線である。

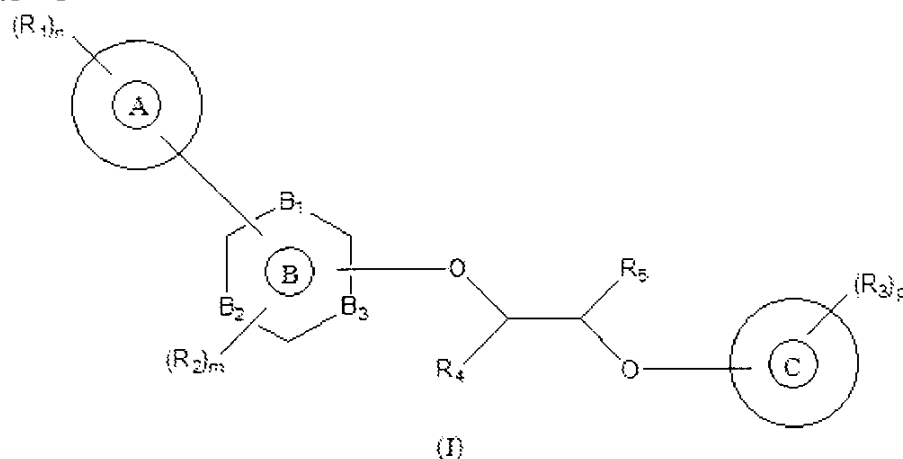
【図 3 D】図 3 D は、M I A P a C a - 2 細胞の増殖に対する化合物 59 の効果を示す用量反応曲線である。

【図 3 E】図 3 E は、M I A P a C a - 2 細胞の増殖に対する化合物 69 の効果を示す用量反応曲線である。

【図 3 F】図 3 F は、M I A P a C a - 2 細胞の増殖に対する化合物 78 の効果を示す用量反応曲線である。実施の形態の詳細な説明 本発明は、以下の式 (I) :

【0072】

【化 9】



【0073】

(式中、

【0074】

【化 10】



【0075】

は芳香環系を表し；

環 A は、任意に 1 ～ 4 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub> 及び B<sub>3</sub> は、独立して C、CH 又は N から選択され；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、独立して、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

$R_4$  及び  $R_5$  は、独立して H 又は脂肪族から選択され；

$n$  は 0 から 5 までの整数であり（ここで、 $n$  が 1 以上である場合、環 A の各  $R_1$  は同じであっても異なってもよい）；

$m$  は 0 から 4 までの整数であり（ここで、 $m$  が 1 以上である場合、環 B の各  $R_2$  は同じであっても異なってもよい）；

$p$  は 0 から 5 までの整数である（ここで、 $p$  が 1 以上である場合、環 C の各  $R_3$  は同じであっても異なってもよい））

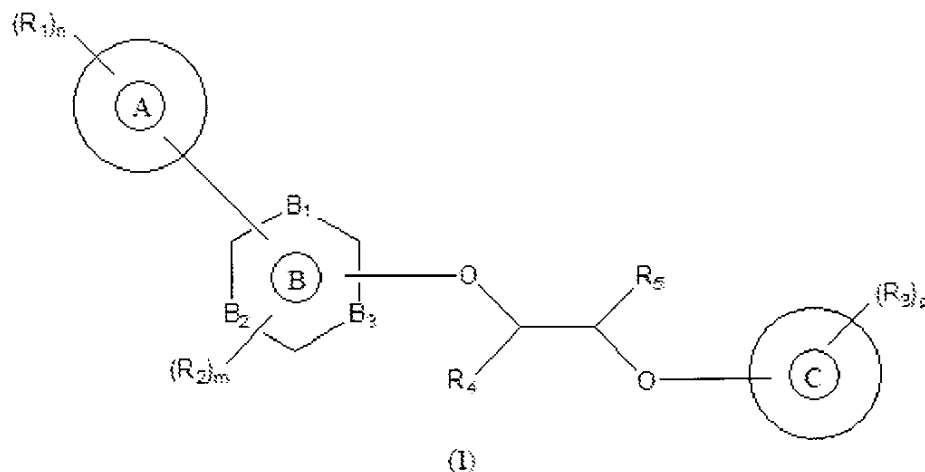
を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩に関する。

【0076】

本発明は、以下の式（I）：

【0077】

【化11】



【0078】

（式中、

【0079】

【化12】



【0080】

は芳香環系を表し；

環 A は、任意に 1 ～ 4 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

$B_1$ 、 $B_2$  及び  $B_3$  は、独立して C、CH 又は N から選択され（ここで、 $B_1$ 、 $B_2$  又は  $B_3$  の 1 つが N である場合、残りの  $B_1$ 、 $B_2$  又は  $B_3$  は C 又は CH である）；

環 C は、任意に 1 ～ 3 の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい 5 又は 6 員炭素環系であり；

$R_1$  は、存在しないか、又は、H、OH、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

$R_2$  は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により

置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

$R_3$  は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、若しくは場合により置換されたアリールから選択され；

$R_4$  及び  $R_5$  は、独立してH又は脂肪族から選択され；

$n$  は0から5までの整数であり（ここで、 $n$  が1以上である場合、環Aの各  $R_1$  は同じであっても異なってもよい）；

$m$  は0から4までの整数であり（ここで、 $m$  が1以上である場合、環Bの各  $R_2$  は同じであっても異なってもよく、かつ、 $R_2$  がハロゲンである場合、 $m$  は1である）；

$p$  は0から5までの整数である（ここで、 $p$  が1以上である場合、環Cの各  $R_3$  は同じであっても異なってもよい）

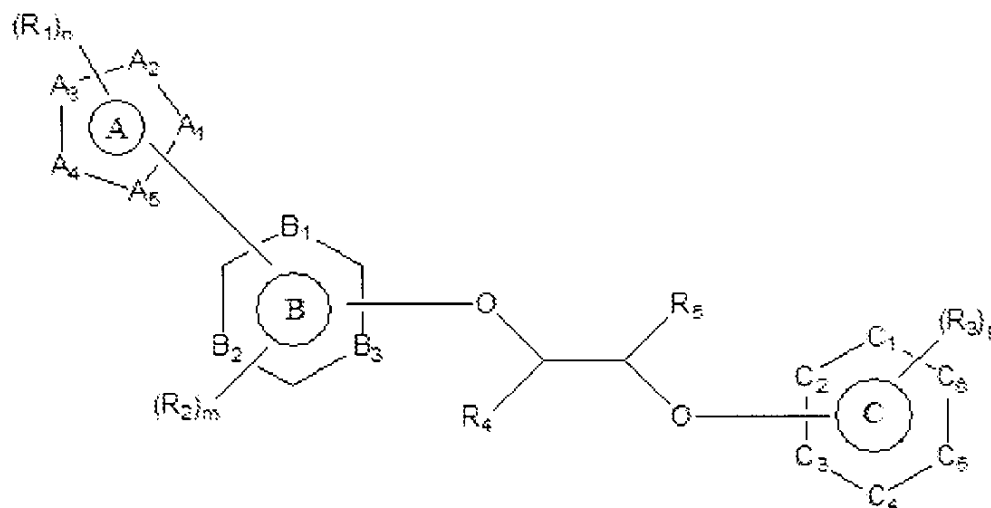
を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩にも関する。

【0081】

本発明は、更に、以下の式（IA）：

【0082】

【化13】



(IA)

【0083】

（式中、

【0084】

【化14】



【0085】

は芳香環系を表し；

$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $R_1$ 、 $n$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $R_2$ 、 $m$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $R_3$  及び  $p$  は、明細書に定義されているとおりである。

)

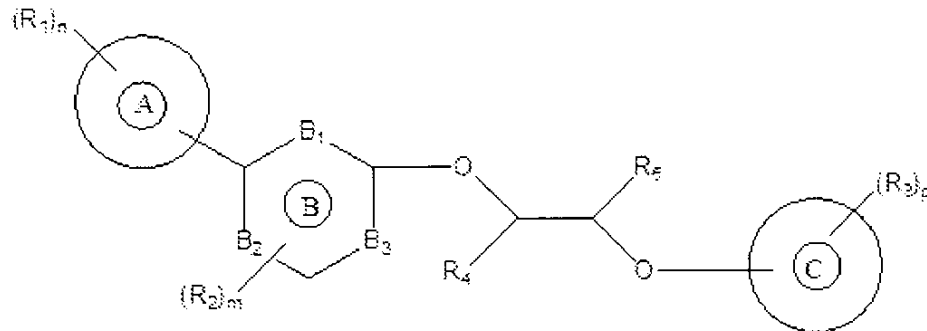
を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩に関する。

【0086】

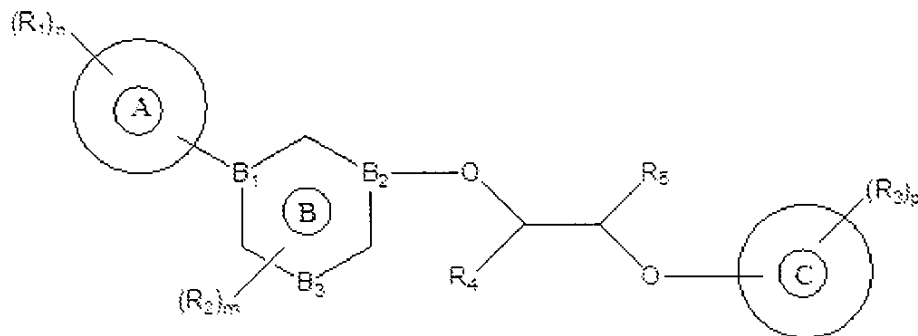
本発明は、以下の式（IE）又は式（IF）：

【0087】

【化15】



(IE)



(IF)

【0088】

(式中、

【0089】

【化16】



【0090】

は芳香環系を表し；

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>、A<sub>5</sub>、R<sub>1</sub>、n、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>、R<sub>2</sub>、m、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、R<sub>3</sub>及びpは、明細書に定義されているとおりである。

)

を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩にも関する。

【0091】

明細書に記載された式において、環Aは式（aa）：

【0092】

10

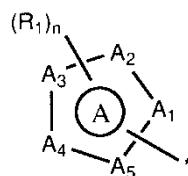
20

30

40

50

【化 17】



(aa)

【0093】

10

(式中、

\*は環Bへの結合位置を表し、

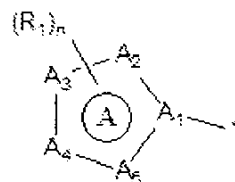
$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$  及び  $A_5$  は、独立して C、CH、N、O 又は S から選択される。) であってもよい。

【0094】

明細書に記載された式において、環Aは式 (ab) :

【0095】

【化 18】



(ab)

20

【0096】

(式中、

\*は環Bへの結合位置を表し、

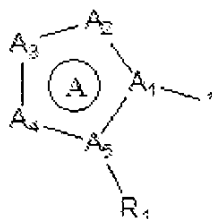
 $A_1$  は N 又は C であり ; $A_2$  は N、S、CH 又は C であり ; $A_3$  は C、CH、N 又は O であり ; $A_4$  は N であり ; $A_5$  は C、CH、O 又は N である。) であってもよい。

【0097】

明細書に記載された式において、環Aは式 (ac) :

【0098】

【化 19】



(ac)

40

【0099】

50

(式中、

\*は環 B への結合位置を表し、

A<sub>1</sub> は N 又は C であり；

A<sub>2</sub> は N、S、CH 又は C であり；

A<sub>3</sub> は C、CH、N 又は O であり；

A<sub>4</sub> は N であり；

A<sub>5</sub> は C、O 又は N である。)

であってもよい。

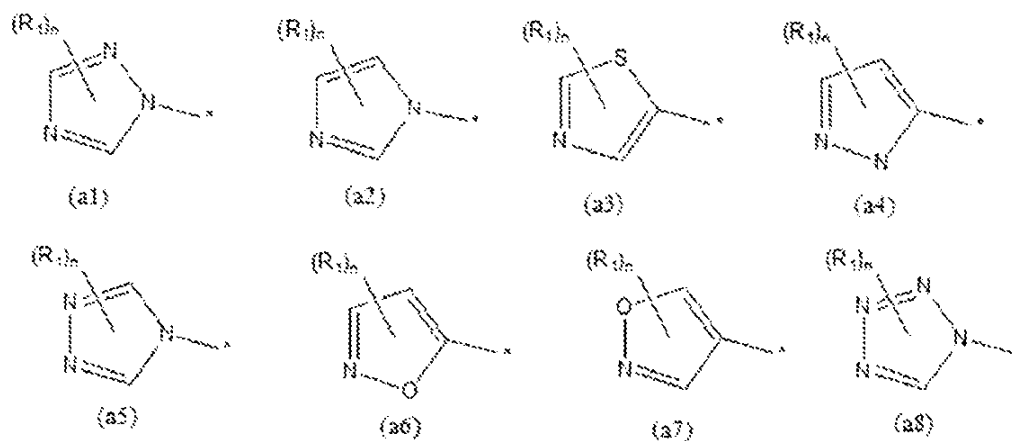
【0100】

明細書に記載された式において、環 A は、式 (a1) ~ (a8)：

10

【0101】

【化20】



20

【0102】

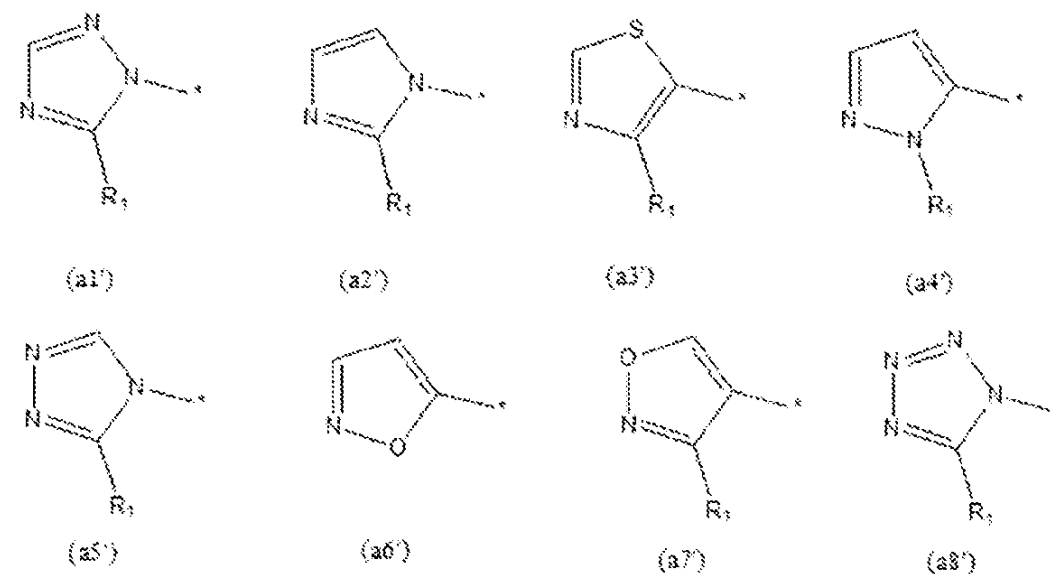
からなる群から選択されてもよい。

【0103】

明細書に記載された式において、環 A は、式 (a1') ~ (a8')：

【0104】

【化21】



30

40

【0105】

からなる群から選択されてもよい。

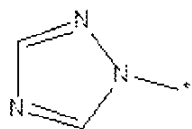
【0106】

明細書に記載された式において、環 A は、式 (a1'') ~ (a10'')：

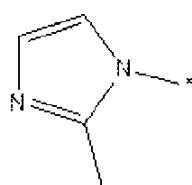
50

【0107】

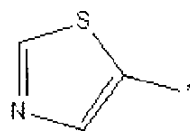
【化22】



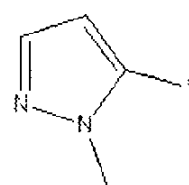
(a1'')



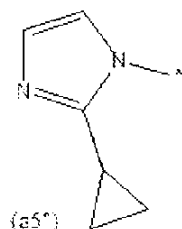
(a2'')



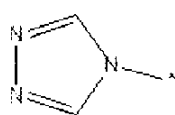
(a3'')



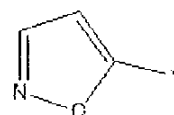
(a4'')



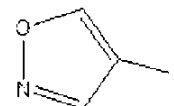
(a5'')



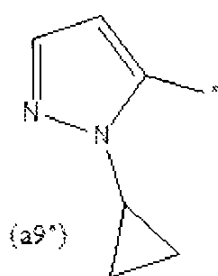
(a6'')



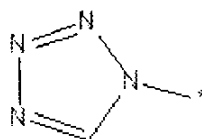
(a7'')



(a8'')



(a9'')



(a10'')

【0108】

(式中、\*は環Bへの結合位置を表す。)

からなる群から選択されてもよい。

【0109】

明細書に記載された式において、 $R_1$ は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン（例えばF、Cl、Br、I）、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールであってもよい。

【0110】

$R_1$ の場合により置換されたアルキルは、場合により置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、又は場合により置換された $C_1$ アルキル、場合により置換された $C_2$ アルキル、場合により置換された $C_3$ アルキル、場合により置換された $C_4$ アルキル、場合により置換された $C_5$ アルキル、場合により置換された $C_6$ アルキル、場合により置換された $C_7$ アルキル、場合により置換された $C_8$ アルキル、場合により置換された $C_9$ アルキル、場合により置換された $C_{10}$ アルキル、場合により置換された $C_{11}$ アルキル、若しくは場合により置換された $C_{12}$ アルキルであってもよい。 $R_1$ の場合により置換されたアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、又は例えば $CF_3$ 、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ のようなハロアルキルであってもよい。 $R_1$ の場合により置換されたアルコキシは、場合により置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、又は場合により置換された $C_1$ アルコキシ、場合により置換された $C_2$ アルコキシ、場合により置換された $C_3$ アルコキシ、場合により置換された $C_4$ アルコキシ、場合により置換された $C_5$ アルコキシ、場合により置換された $C_6$ アルコキシ、場合により置換された $C_7$ アルコキシ、場合により置換された $C_8$

10

20

30

40

50

アルコキシ、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルコキシ、若しくは場合により置換されたC<sub>12</sub>アルコキシであってもよい。R<sub>1</sub>の場合により置換されたシクロアルキルは、場合により置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>9</sub>シクロアルキル、又は場合により置換されたC<sub>3</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>4</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>5</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>6</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>7</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>8</sub>シクロアルキル、若しくは場合により置換されたC<sub>9</sub>シクロアルキルであってもよい。場合により置換されたシクロアルキルはシクロプロピルであってもよい。R<sub>1</sub>の場合により置換されたシクロアルケニルは、場合により置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>9</sub>シクロアルケニル、又は場合により置換されたC<sub>3</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>シクロアルケニル、若しくは場合により置換されたC<sub>9</sub>シクロアルケニルであってもよい。R<sub>1</sub>の場合により置換されたヘテロシクロアルキルは、3～8の環原子（例えば、環原子数が3、4、5、6、7、8）、並びにN、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子（例えば、ヘテロ原子数が1、2、3）を有する、場合により置換されたヘテロシクロアルキルであってもよい。R<sub>1</sub>の場合により置換されたアリールは、場合により置換されたC<sub>6</sub>～C<sub>18</sub>アリール、又は場合により置換されたC<sub>6</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>7</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>8</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>9</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>10</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>11</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>12</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>13</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>14</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>15</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>16</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>17</sub>アリール、若しくは場合により置換されたC<sub>18</sub>アリールであってもよい。R<sub>1</sub>の場合により置換されたヘテロアリールは、3～8の環原子（例えば、環原子数が3、4、5、6、7、8）、並びにN、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子（例えば、ヘテロ原子数が1、2、3）を有する、場合により置換されたヘテロアリールであってもよい。R<sub>1</sub>の場合により置換されたアルケニルは、場合により置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルケニル、若しくは場合により置換されたC<sub>12</sub>アルケニルであってもよい。R<sub>1</sub>の場合により置換されたアルキニルは、場合により置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルキニル、若しくは場合により置換されたC<sub>12</sub>アルキニルであってもよい。

#### 【0111】

明細書に記載された式において、R<sub>2</sub>は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン（例えばF、Cl、Br、I）、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールであってもよい。

#### 【0112】

R<sub>2</sub>の場合により置換されたアルキルは、場合により置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、

又は場合により置換されたC<sub>1</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>2</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルキル、若しくは場合により置換されたC<sub>12</sub>アルキルであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、又は例えばCF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>若しくはCH<sub>2</sub>Fのようなハロアルキルであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたアルコキシは、場合により置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルコキシ、又は場合により置換されたC<sub>1</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>2</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルコキシ、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルコキシ、若しくは場合により置換されたC<sub>12</sub>アルコキシであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたシクロアルキルは、場合により置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>9</sub>シクロアルキル、又は場合により置換されたC<sub>3</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>4</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>5</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>6</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>7</sub>シクロアルキル、場合により置換されたC<sub>8</sub>シクロアルキル、若しくは場合により置換されたC<sub>9</sub>シクロアルキルであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたシクロアルケニルは、場合により置換されたC<sub>3</sub>～C<sub>9</sub>シクロアルケニル、又は場合により置換されたC<sub>3</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>シクロアルケニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>シクロアルケニル、若しくは場合により置換されたC<sub>9</sub>シクロアルケニルであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたヘテロシクロアルキルは、3～8の環原子（例えば、環原子数が3、4、5、6、7、8）、並びにN、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子（例えば、ヘテロ原子数が1、2、3）を有する、場合により置換されたヘテロシクロアルキルであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたアリールは、場合により置換されたC<sub>6</sub>～C<sub>18</sub>アリール、又は場合により置換されたC<sub>6</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>7</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>8</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>9</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>10</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>11</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>12</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>13</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>14</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>15</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>16</sub>アリール、場合により置換されたC<sub>17</sub>アリール、若しくは場合により置換されたC<sub>18</sub>アリールであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたヘテロアリールは、3～8の環原子（例えば、環原子数が3、4、5、6、7、8）、並びにN、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子（例えば、ヘテロ原子数が1、2、3）を有する、場合により置換されたヘテロアリールであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたアルケニルは、場合により置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルケニル、若しくは場合により置換されたC<sub>12</sub>アルケニルであってもよい。R<sub>2</sub>の場合により置換されたアルキニルは、場合により置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、又は場合により置換されたC<sub>2</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルキニル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルキニル、若し

10

20

30

40

50

くは場合により置換された $C_{12}$ アルキニルであってもよい。 $R_2$ はH又はFであってもよい。

【0113】

明細書に記載された式において、 $R_3$ は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン（例えばF、Cl、Br、I）、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールであってもよい。

10

【0114】

$R_3$ の場合により置換されたアルキルは、場合により置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、又は場合により置換された $C_1$ アルキル、場合により置換された $C_2$ アルキル、場合により置換された $C_3$ アルキル、場合により置換された $C_4$ アルキル、場合により置換された $C_5$ アルキル、場合により置換された $C_6$ アルキル、場合により置換された $C_7$ アルキル、場合により置換された $C_8$ アルキル、場合により置換された $C_9$ アルキル、場合により置換された $C_{10}$ アルキル、場合により置換された $C_{11}$ アルキル、若しくは場合により置換された $C_{12}$ アルキルであってもよい。 $R_3$ の場合により置換されたアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、又は例えば $CF_3$ 、 $CHF_2$ 若しくは $CH_2F$ のようなハロアルキルであってもよい。 $R_3$ の場合により置換されたアルコキシは、場合により置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルコキシ、又は場合により置換された $C_1$ アルコキシ、場合により置換された $C_2$ アルコキシ、場合により置換された $C_3$ アルコキシ、場合により置換された $C_4$ アルコキシ、場合により置換された $C_5$ アルコキシ、場合により置換された $C_6$ アルコキシ、場合により置換された $C_7$ アルコキシ、場合により置換された $C_8$ アルコキシ、場合により置換された $C_9$ アルコキシ、場合により置換された $C_{10}$ アルコキシ、場合により置換された $C_{11}$ アルコキシ、若しくは場合により置換された $C_{12}$ アルコキシであってもよい。 $R_3$ の場合により置換されたシクロアルキルは、場合により置換された $C_3 \sim C_9$ シクロアルキル、又は場合により置換された $C_3$ シクロアルキル、場合により置換された $C_4$ シクロアルキル、場合により置換された $C_5$ シクロアルキル、場合により置換された $C_6$ シクロアルキル、場合により置換された $C_7$ シクロアルキル、場合により置換された $C_8$ シクロアルキル、若しくは場合により置換された $C_9$ シクロアルキルであってもよい。 $R_3$ の場合により置換されたシクロアルケニルは、場合により置換された $C_3 \sim C_9$ シクロアルケニル、又は場合により置換された $C_3$ シクロアルケニル、場合により置換された $C_4$ シクロアルケニル、場合により置換された $C_5$ シクロアルケニル、場合により置換された $C_6$ シクロアルケニル、場合により置換された $C_7$ シクロアルケニル、場合により置換された $C_8$ シクロアルケニル、若しくは場合により置換された $C_9$ シクロアルケニルであってもよい。 $R_3$ の場合により置換されたヘテロシクロアルキルは、3～8の環原子（例えば、環原子数が3、4、5、6、7、8）、並びにN、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子（例えば、ヘテロ原子数が1、2、3）を有する、場合により置換されたヘテロシクロアルキルであってもよい。 $R_3$ の場合により置換されたアリールは、場合により置換された $C_6 \sim C_{18}$ アリール、又は場合により置換された $C_6$ アリール、場合により置換された $C_7$ アリール、場合により置換された $C_8$ アリール、場合により置換された $C_9$ アリール、場合により置換された $C_{10}$ アリール、場合により置換された $C_{11}$ アリール、場合により置換された $C_{12}$ アリール、場合により置換された $C_{13}$ アリール、場合により置換された $C_{14}$ アリール、場合により置換された $C_{15}$ アリール、場合により置換された $C_{16}$ アリール、場合により置換された $C_{17}$ アリール、若しくは場合により置換された $C_{18}$ アリールであってもよい。 $R_3$ の場合により置換されたヘテロアリールは、3～8の環原子（例えば、環原子数が3、4、5、6、7、8）、並びにN、O及びSからなる群から独立して選択される1～3のヘテロ原子（例えば、ヘテロ原子数が1、2、3）を有する、場合により置換されたヘテロアリールであっても

20

30

40

50



ルキル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルキル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルキル、又は場合により置換されたC<sub>12</sub>アルキルであってもよい。R<sub>5</sub>は、場合により置換されたC<sub>2</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルケニル、又は場合により置換されたC<sub>12</sub>アルケニルであってもよい。R<sub>5</sub>は、場合により置換されたC<sub>2</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>3</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>4</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>5</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>6</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>7</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>8</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>9</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>10</sub>アルケニル、場合により置換されたC<sub>11</sub>アルケニル、又は場合により置換されたC<sub>12</sub>アルケニルであってもよい。R<sub>5</sub>は、H又はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシルであってもよい。

10

【0118】

R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>はHであってもよい、R<sub>4</sub>はHでR<sub>5</sub>はメチルである、R<sub>4</sub>はメチルでR<sub>5</sub>はHである、又は、R<sub>4</sub>はメチルでR<sub>5</sub>はメチルである。

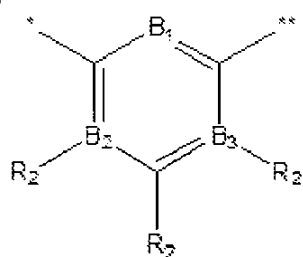
【0119】

明細書に記載された式において、環Bは、式(b b 1)又は式(b b 2)：

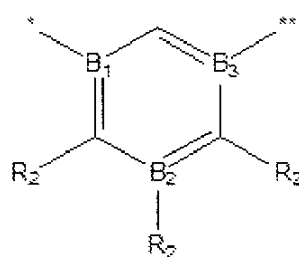
20

【0120】

【化23】



(bb1)



(bb2)

30

【0121】

(式中、

\*は環Aへの結合位置を表し；

\*\*は式(I)の-O(CHR<sub>4</sub>)-部分への結合位置を表す。)

であってもよい。

【0122】

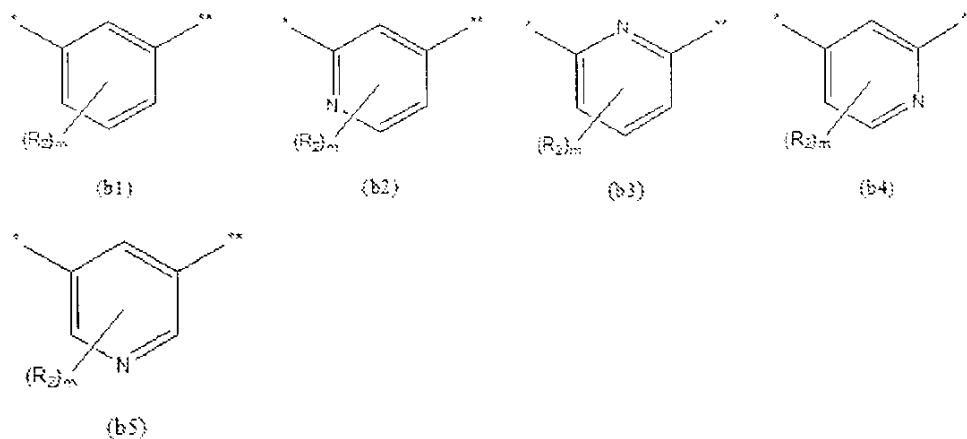
明細書に記載された式において、環Bは、式(b 1)～(b 5)：

【0123】

40

50

## 【化 2 4】



10

## 【 0 1 2 4】

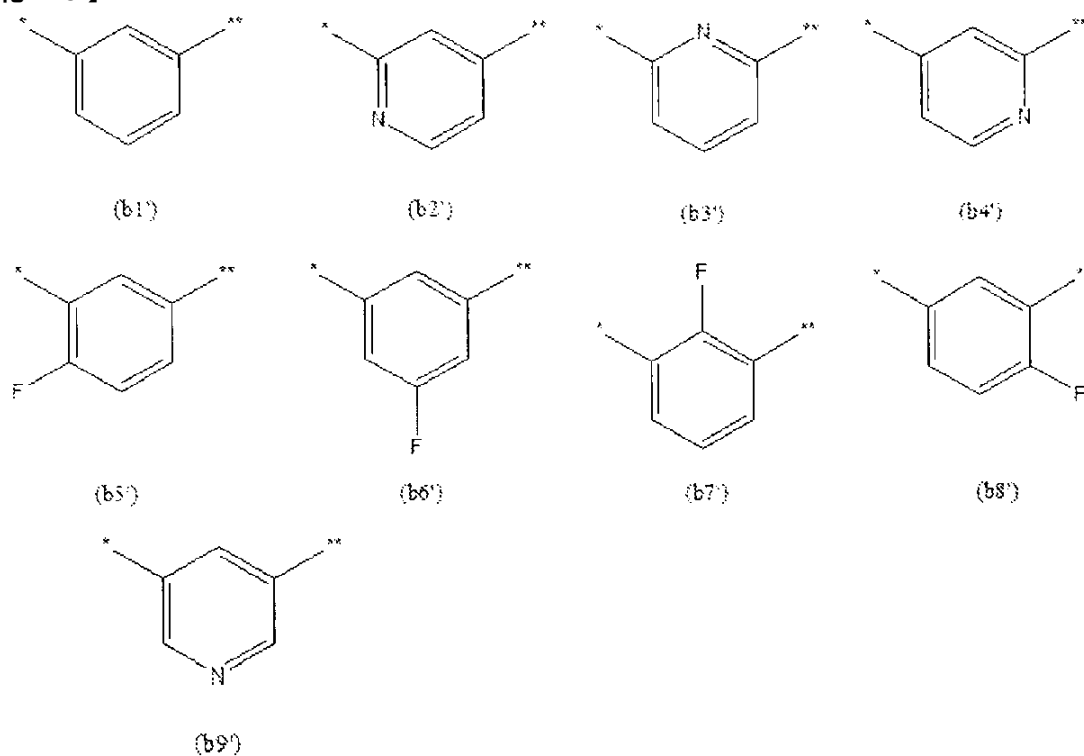
からなる群から選択されてもよい。

## 【 0 1 2 5】

明細書に記載された式において、環 B は、式 (b 1') ~ (b 9') :

## 【 0 1 2 6】

## 【化 2 5】



20

30

## 【 0 1 2 7】

(式中、

\* は環 A への結合位置を表し；

\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_4)-$  部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択されてもよい。

## 【 0 1 2 8】

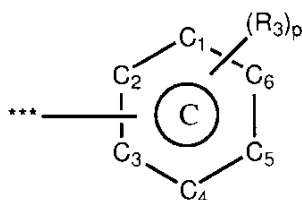
明細書に記載された式において、環 C は式 (c a) :

## 【 0 1 2 9】

40

50

【化 2 6】



(ca)

【 0 1 3 0】

(式中、

【 0 1 3 1】

【化 2 7】



【 0 1 3 2】

は芳香環系を表し；

\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し； $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  及び  $C_6$  は、独立して C、CH 又は N から選択される。) 20

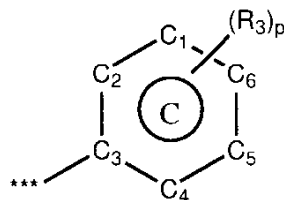
であってもよい。

【 0 1 3 3】

明細書に記載された式において、環 C は式 (c b)：

【 0 1 3 4】

【化 2 8】



(cb)

【 0 1 3 5】

(式中、

【 0 1 3 6】

【化 2 9】



【 0 1 3 7】

は芳香環系を表し；

\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し； $C_1$  及び  $C_2$  は、独立して、C、CH 又は N であり； $C_4$ 、 $C_5$  及び  $C_6$  は、独立して、C 又は CH であり； $C_3$  は C である。) 40

であってもよい。

【 0 1 3 8】

明細書に記載された式において、環 C は式 (c c)：

【 0 1 3 9】

10

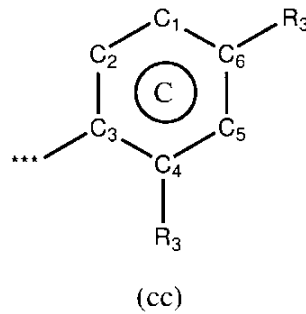
20

30

40

50

【化 3 0】



10

【 0 1 4 0】

(式中、

【 0 1 4 1】

【化 3 1】



【 0 1 4 2】

は芳香環系を表し；

\*\*\*は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し； $C_1$  及び  $C_2$  は、独立して、CH又はNであり； $C_5$  はCHであり； $C_3$ 、 $C_4$  及び  $C_6$  はCである。)

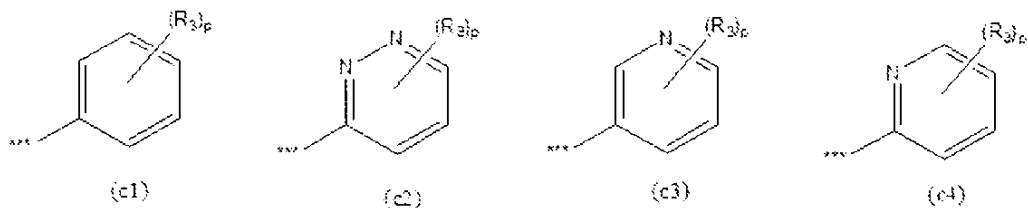
であってもよい。

【 0 1 4 3】

明細書に記載された式において、環Cは、式 (c 1) ~ (c 4)：

【 0 1 4 4】

【化 3 2】



30

【 0 1 4 5】

からなる群から選択されてもよい。

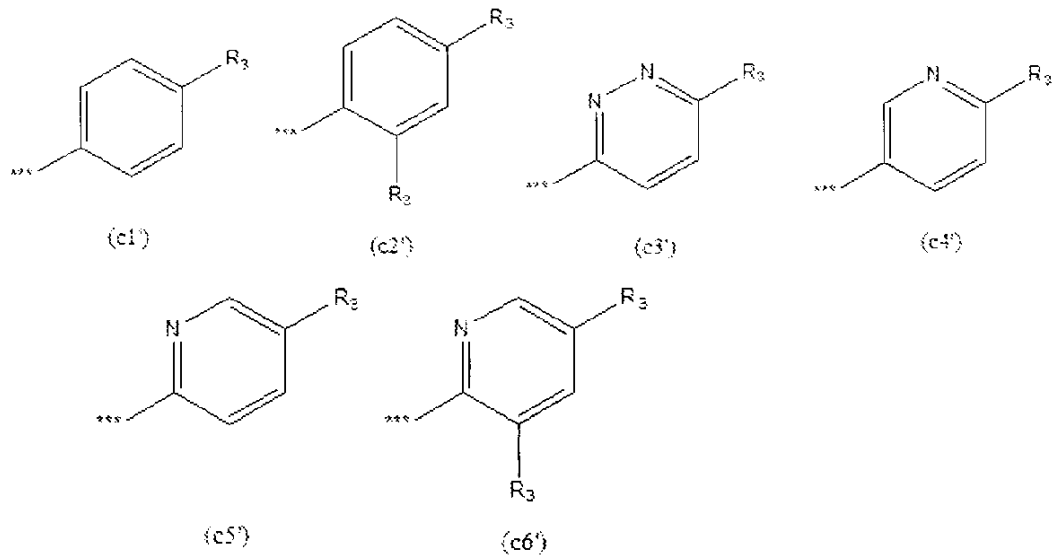
【 0 1 4 6】

明細書に記載された式において、環Cは、式 (c 1') ~ (c 6')：

【 0 1 4 7】

40

## 【化 3 3】



10

## 【 0 1 4 8】

(式中、\*\*\*は式(I)の-O(CHR<sub>5</sub>)-部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択されてもよい。

## 【 0 1 4 9】

明細書に記載された式において、環Cは、式(c1'')~(c22''):

## 【 0 1 5 0】

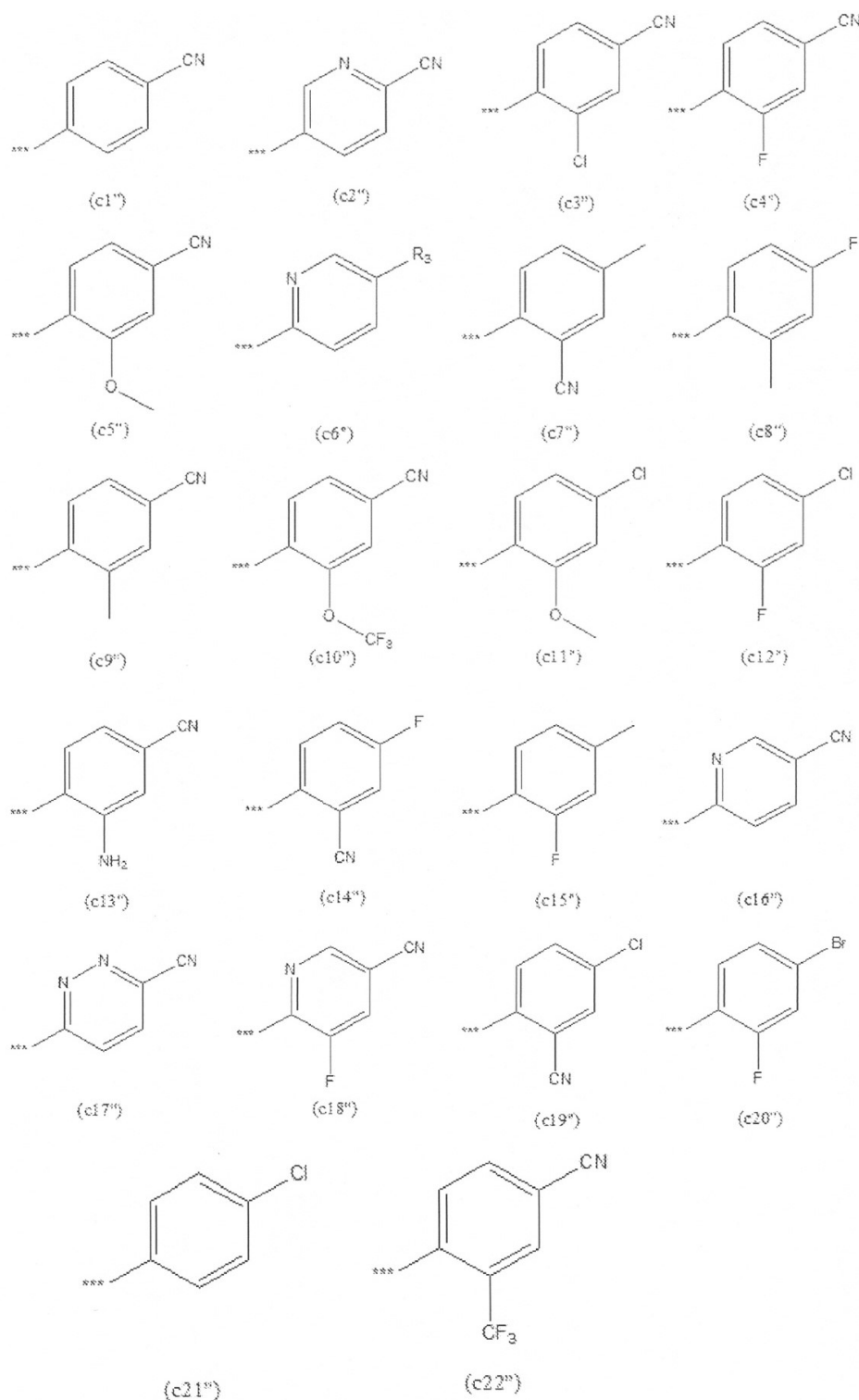
20

30

40

50

## 【化 3 4】



## 【0151】

(式中、\*\*\*は式(I)の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択されてもよい。

## 【0152】

環Aは1~4(例えば1、2、3、4)の炭素原子がヘテロ原子で置換された5員炭素環系であってもよく;かつ、環Bは式(bb1)又は式(bb2)である。

## 【0153】

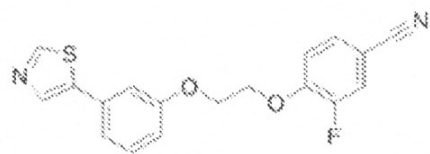
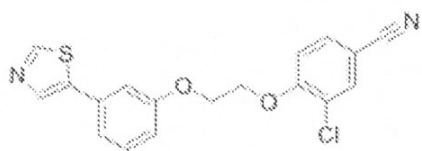
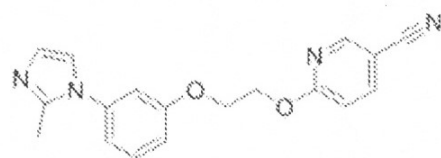
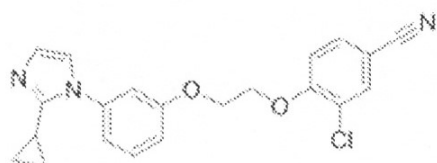
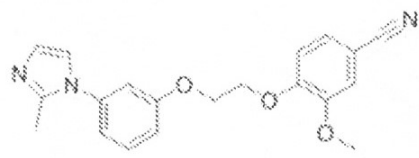
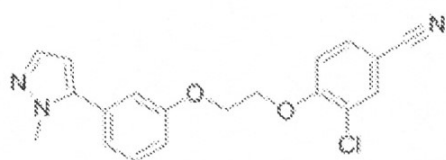
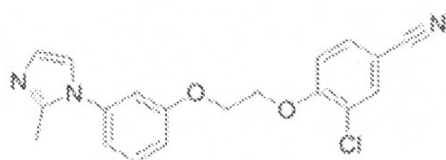
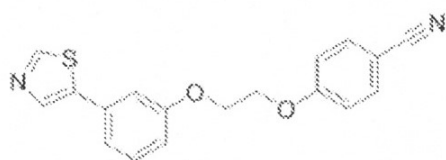
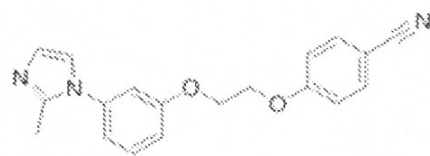
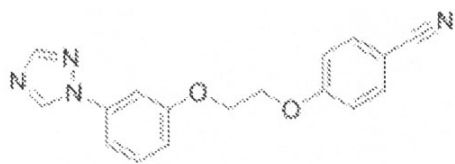
環Aは5員ヘテロアリアルであってもよく、かつ、環Bは式(bb1)又は式(bb2)である。

【 0 1 5 4 】

明細書に開示された式の化合物は、

【 0 1 5 5 】

【 化 3 5 - 1 】



【 0 1 5 6 】

10

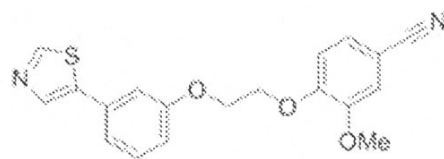
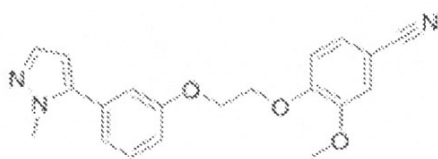
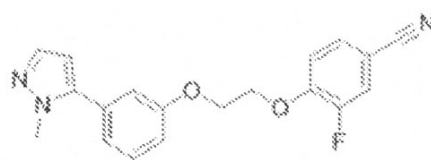
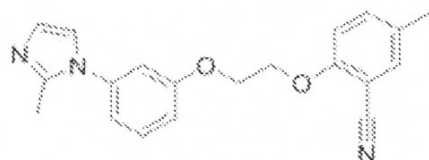
20

30

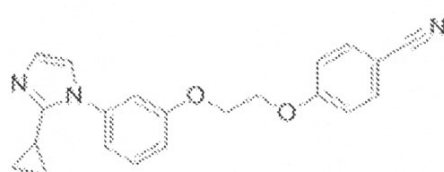
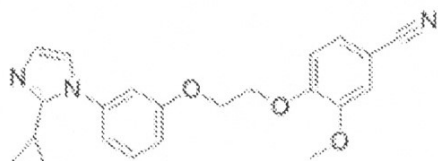
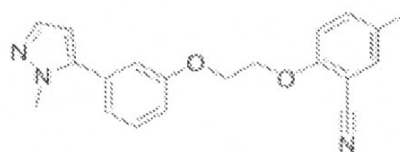
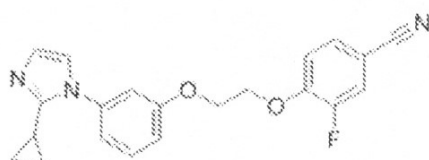
40

50

【化 3 5 - 2】



10



20

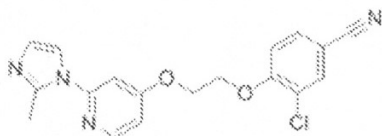
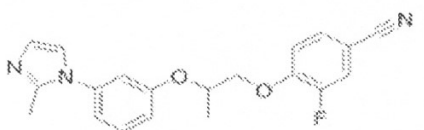
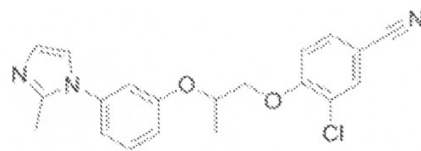
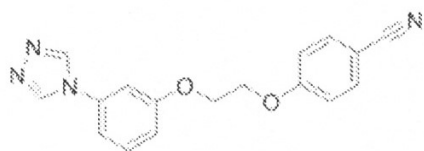
【 0 1 5 7】

30

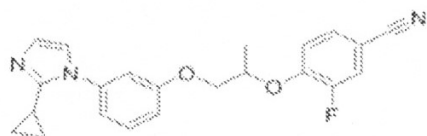
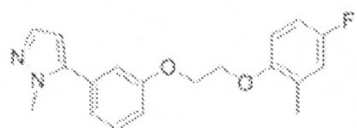
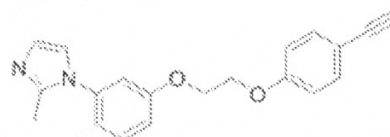
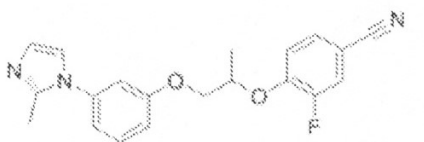
40

50

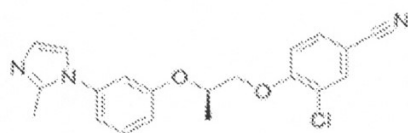
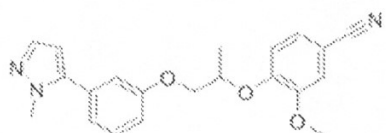
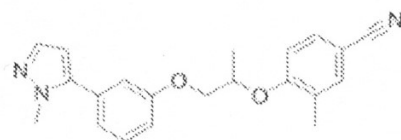
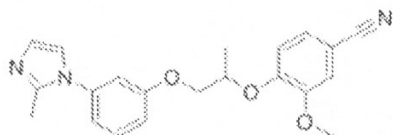
【化 3 5 - 3】



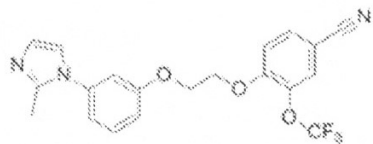
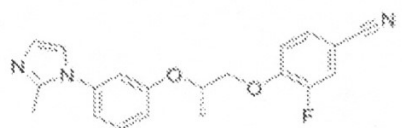
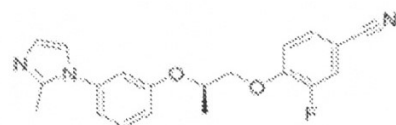
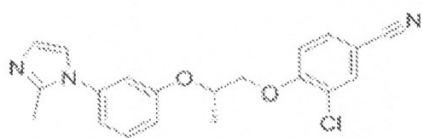
10



20



30

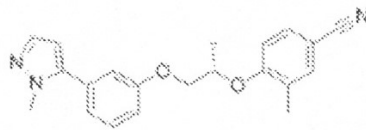
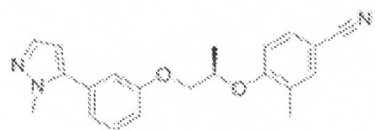
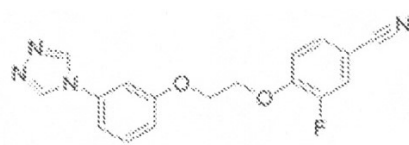
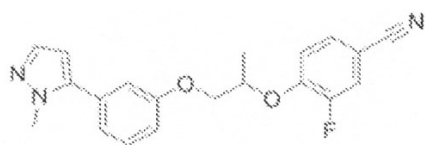


40

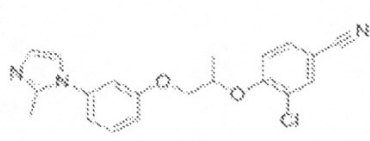
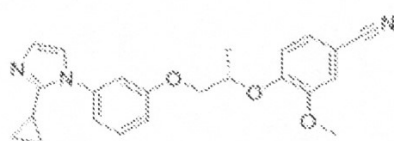
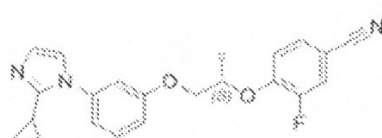
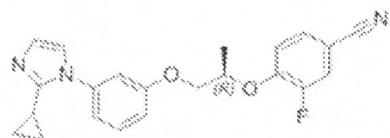
【 0 1 5 8】

50

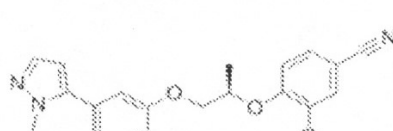
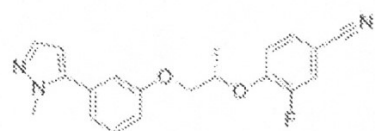
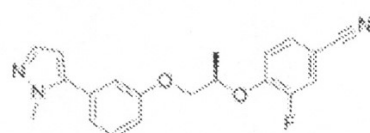
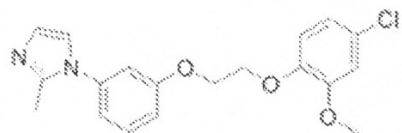
【化 3 5 - 4】



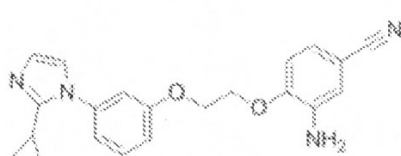
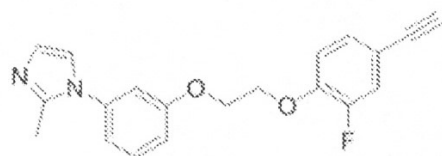
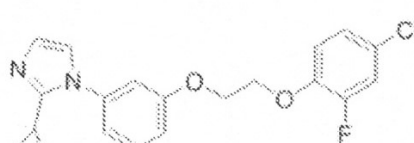
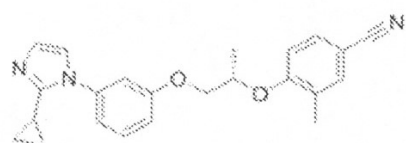
10



20



30

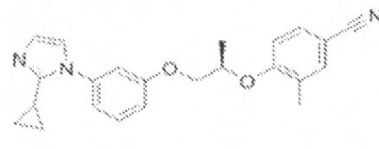
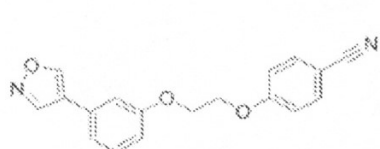
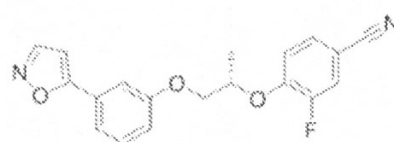
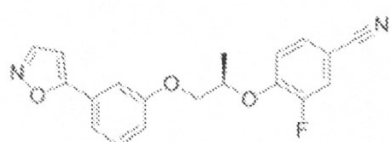
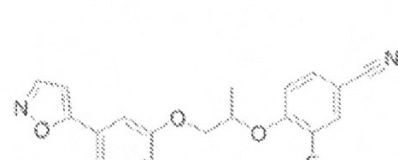
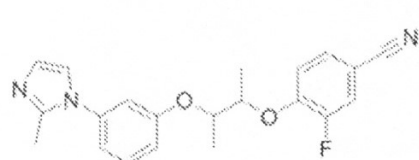
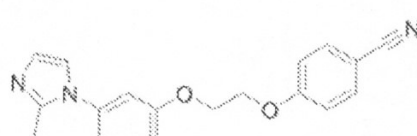
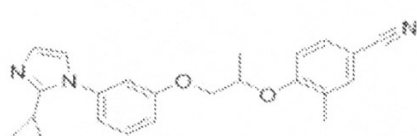
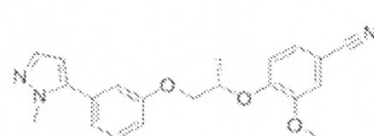
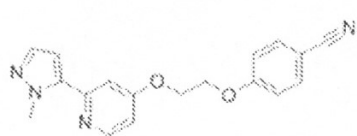
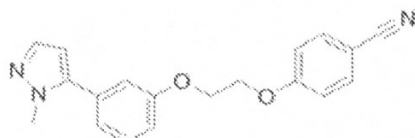
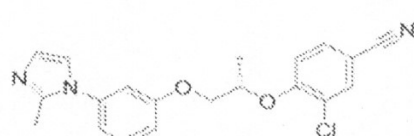
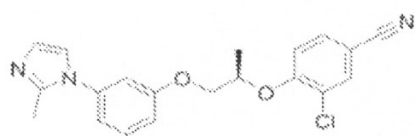
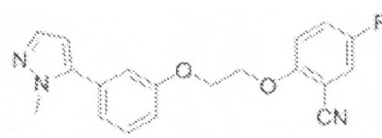


40

【 0 1 5 9】

50

【化 3 5 - 5】



**【 0 1 6 0 】**

10

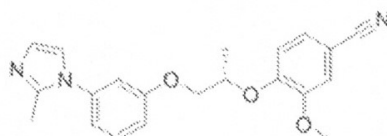
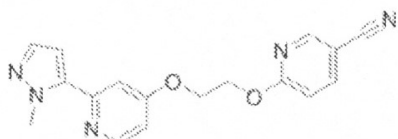
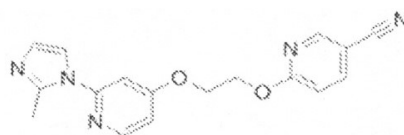
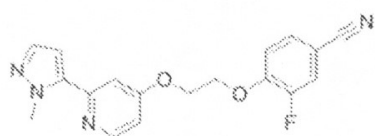
20

30

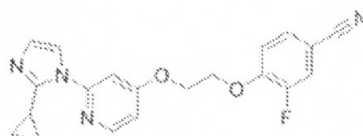
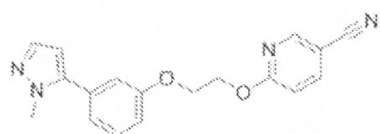
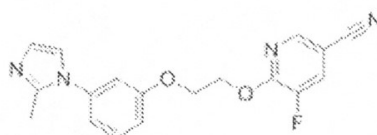
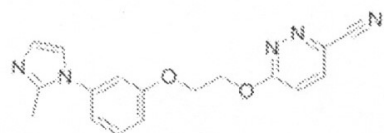
40

50

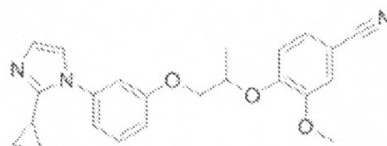
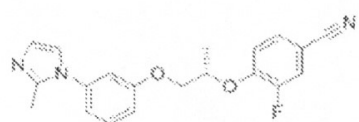
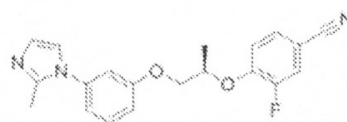
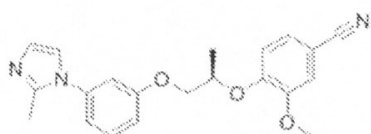
【化 3 5 - 6】



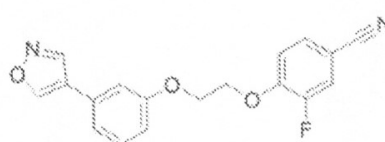
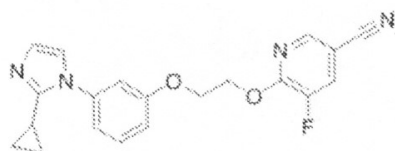
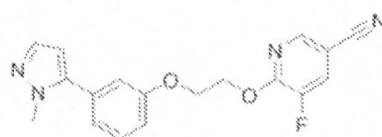
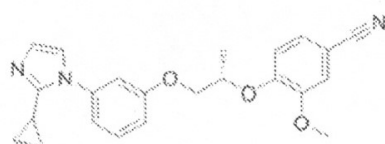
10



20



30

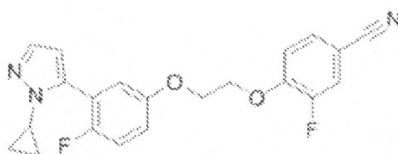
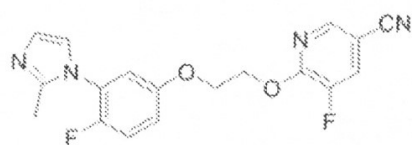
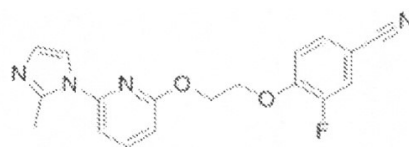
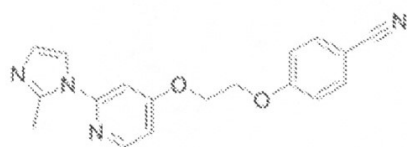


40

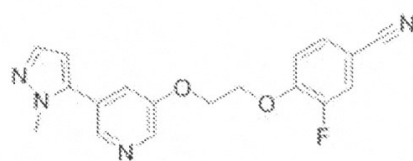
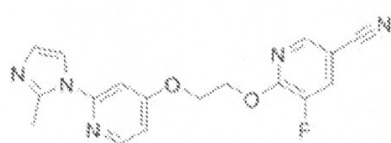
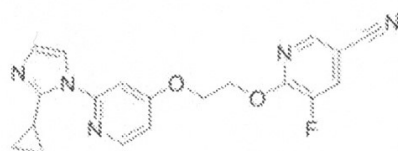
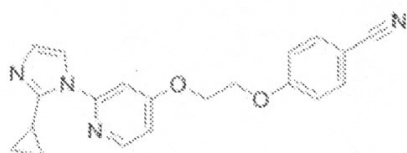
【 0 1 6 1】

50

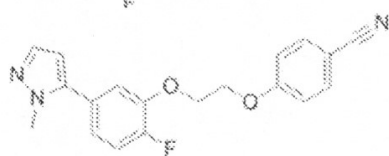
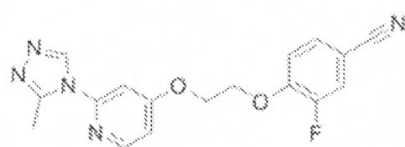
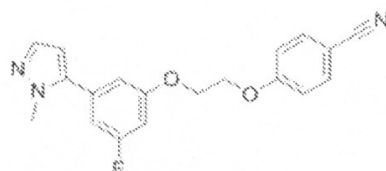
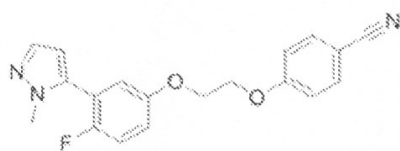
【化 3 5 - 7】



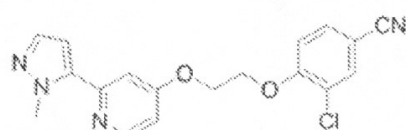
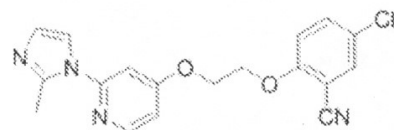
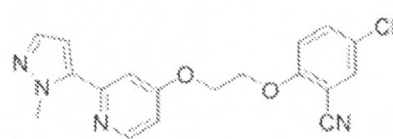
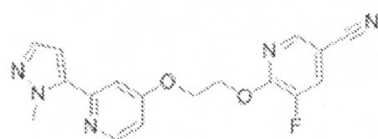
10



20



30

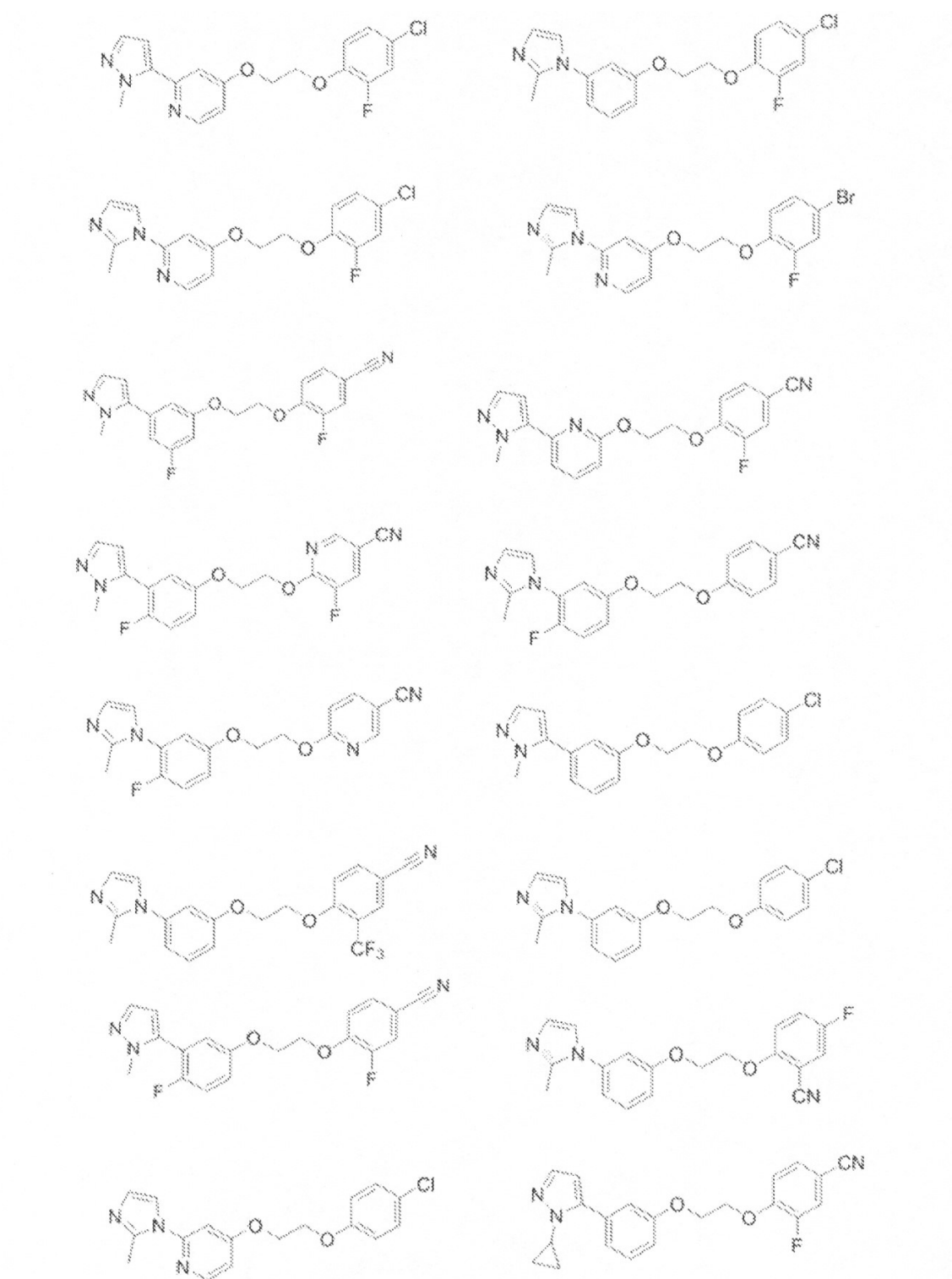


40

【 0 1 6 2】

50

【化 3 5 - 8】



10

20

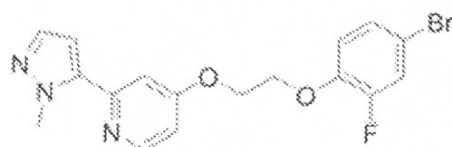
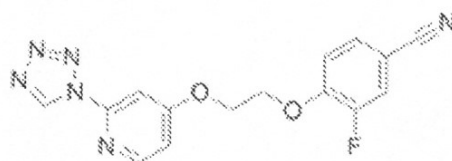
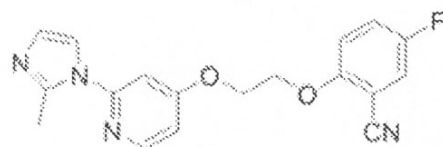
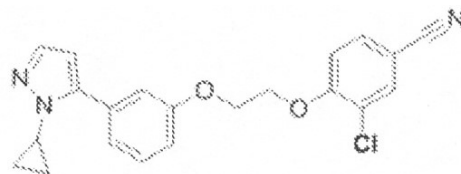
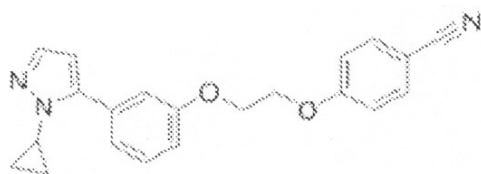
30

40

【 0 1 6 3】

50

## 【化 3 5 - 9】



10

## 【0164】

からなる群から選択されてもよい。

20

## 【0165】

明細書に記載された化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

## 【0166】

組成物中の化合物の量は、生物学的試料又は患者で、ICMTを適度に阻害するのに有効な量であるかもしれない。当該組成物は、そのような組成物を必要とする患者への投与のために製剤化されてもよい。

## 【0167】

化合物を使用する場合、それらは、化合物を生物学的に利用可能にすることができる形態又は様式で投与されるかもしれない。製剤を調製する当業者は、選択された化合物の特徴、治療される状態とその段階及び他の関連する状況に応じて、投与の適切な形態及び様式をたやすく選択することができる。

30

## 【0168】

「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、共に製剤化される化合物の薬理学的活性をそがない非毒性の担体、助剤又は媒体を指す場合がある。明細書に記載の組成物で利用できる薬学的に許容される担体、助剤又は媒体には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸、グリシンなどの緩衝物質、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質など、プロタミンスルファート、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール又は羊毛ロウが含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

## 【0169】

上記組成物は、経口投与、非経口投与、スプレーによる吸入投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、口腔内投与、経膈投与又は埋込みリザーバーによる投与であってもよい。本明細書で使用される用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内及び頭蓋内への、注射又は注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口投与、腹腔内投与又は静脈内投与される。明細書に記載の組成物の滅菌注射可

50

能形態は、水性又は油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤と懸濁化剤を使用して、当該技術分野における公知の技術によって製剤化されてもよい。また、滅菌された注射可能な調製物は、毒性がなく、かつ非経口的に許容される希釈剤又は溶媒を用いた、滅菌され、かつ注射可能な溶液又は懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオールを用いた溶液であってもよい。使用することができる媒体及び溶媒には、水、リンガー液及び等張食塩水が含まれる。加えて、滅菌された不揮発性油が、溶媒又は懸濁化媒体として従来から用いられている。

#### 【0170】

この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む刺激のない不揮発性油を用いてもよい。オレイン酸などの脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は注射剤の調製に有用であり、オリーブオイルやヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチレン化物のような天然の薬学的に許容できる油も有用である。また、これらの油性溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤、又は、例えば、乳濁液及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤化に一般的に使用されるカルボキシメチルセルロース又は同様の分散剤のような分散剤を含んでいてもよい。Tween（登録商標）やSpan（登録商標）のような他の一般的に用いられる界面活性剤や他の乳化剤、又は薬学的に許容される固体、液体若しくは他の剤形の調製において一般的に用いられるバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤化のために使用してもよい。

#### 【0171】

明細書に記載された薬学的に許容される組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むが、これらに限定されるものではない経口的に許容される剤形により経口投与してもよい。経口用の錠剤の場合、一般的に用いられる担体には、ラクトース及びコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も、通常、添加される。カプセルでの経口投与では、有用な希釈剤には、ラクトース及び乾燥コーンスターチが含まれる。経口での使用に水性懸濁液が必要な場合、有効成分は乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。必要に応じて、甘味剤、香味剤又は着色剤を添加してもよい。

#### 【0172】

注射用の医薬組成物は、薬学的に許容される、滅菌された水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又は乳濁液、及び、滅菌された注射可能な溶液又は分散液で使用直前に再構成するための無菌粉末を含んでいてもよい。適当な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒又は媒体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）並びにそれらの適当な混合物、植物油（オリーブオイルなど）、及び注射可能な有機エステル（オレイン酸エチルなど）が含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持により、及び界面活性剤の使用により、維持されてもよい。

#### 【0173】

また、これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などの助剤を含んでいてもよい。微生物の影響の阻止を、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸など様々な抗菌剤及び抗真菌剤を添加することで確実にしてもよい。また、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤の添加が望ましいかもしれない。モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤の添加により、注射可能な医薬形態の吸収を延長してもよい。

#### 【0174】

必要に応じて、かつ、より効果的な分布のために、ポリマーマトリックス、リポソーム及びミクロスフェアなどの徐放又は標的化送達システムに、化合物を組み込んでもよい。

#### 【0175】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターによるろ過、又は使用直前に滅菌水若しくは他の滅菌注射媒体に溶解又は分散できる固体組成物の形で殺菌剤を添加することにより滅菌してもよい。

#### 【0176】

代わりに、明細書に記載された薬学的に許容される組成物は、直腸投与用の坐剤で投与してもよい。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤と混合することによって調製できる。そのような材料には、カカオ油バター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0177】

また、明細書に記載された薬学的に許容される組成物は、特に、治療の標的が、眼、皮膚又は下部消化管疾患を含む局所投与によりたやすくアクセス可能な領域又は器官を含む場合、局所的に投与してもよい。適当な局所製剤は、これらの領域又は器官の各々に対し容易に調製することができる。

【0178】

下部消化管への局所適用は、直腸坐剤（上記参照）又は適当な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチを使用してもよい。

【0179】

局所適用の場合、薬学的に許容される組成物は、1以上の担体に懸濁又は溶解させた活性成分を含む適当な軟膏としてもよい。明細書に記載された化合物の局所投与用の担体には、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が含まれるが、これらに限定されるものではない。代わりに、薬学的に許容される組成物は、1以上の薬学的に許容される担体に懸濁又は溶解させた活性成分を含む適当なローション又はクリームとしてもよい。適当な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水を含むかもしれないが、これらに限定されるものではない。

【0180】

眼科用には、薬学的に許容される組成物は、塩化ベンザルコニウムのような防腐剤が添加された若しくは添加されていない、等張でpHを調整した滅菌生理食塩水中の微粉化懸濁液として、又は好ましくは、等張でpHを調整した滅菌生理食塩水中の溶液として製剤化してもよい。代わりに、組成物はワセリンのような軟膏にしてもよい。

【0181】

また、明細書に記載された薬学的に許容される組成物は、点鼻エアロゾル又は点鼻吸入により投与してもよい。そのような組成物は、医薬品製剤の分野で周知の技術により調製してもよく、ベンジルアルコール又は他の適当な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の従来の可溶化剤又は分散剤を使用して、生理食塩水溶液として調製してもよい。

【0182】

最も好ましくは、明細書に記載された薬学的に許容される組成物は、経口投与製剤としてもよい。そのような製剤は、食物と共に、又は食物なしで投与することができる。ある態様では、明細書に記載された薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与してもよい。別の態様では、明細書に記載された薬学的に許容される組成物は、食物と共に投与してもよい。

【0183】

担体と組み合わせて単回投与剤形の組成物を調製できる化合物の量は、治療される対象、投与方法により変動してもよい。好ましくは、当該組成物は、阻害剤0.01~100mg/kg体重/日を患者に投与できるように製剤化されるべきである。

【0184】

患者に対する投与量及び治療方法は、用いる化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の時間、排泄率、薬物の組合せ、及び担当医師の判断と疾患の重症度を含む様々な要因に依存することも理解するべきである。組成物中の化合物の量は、組成物中の個々の化合物にも依存する。

【0185】

イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼ（ICMT）によるイ

10

20

30

40

50

ソプレニル化システイン又はイソプレニルシステインのメチル化を阻害する方法であって、明細書に記載の化合物又は明細書に記載の医薬組成物とICMTを接触させることを含む方法が提供される。

【0186】

細胞内のICMTを阻害する方法であって、前記細胞と、明細書に記載の化合物、その薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の医薬組成物を接触させることを含む方法も提供される。

【0187】

ICMTの阻害は、さらに細胞増殖の阻害を含んでもよい。

【0188】

ICMT関連疾患を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、明細書に記載の化合物又は明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む方法が、さらに提供される。方法は、対象に、追加の治療薬を投与するステップをさらに含んでもよい。

【0189】

疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（HGPS）であってもよい。ガンは変異Rasの異常活性化に関連してもよい。ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病からなる群から選択されてもよい。

【0190】

治療に使用するための、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物も提供される。化合物は、追加の治療薬と組み合わせて投与されてもよい。

【0191】

ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防に使用するための、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物も提供される。

【0192】

ICMT関連疾患の治療に使用するための明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物も提供される。疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（HGPS）であってもよい。ガンは変異Rasの異常活性化に関連するものであってもよい。ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病であってもよい。

【0193】

ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防のための医薬の製造における、明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物の使用も提供される。医薬は、追加の治療薬と組み合わせて投与されてもよい。

【0194】

ICMT関連疾患の治療のための医薬の製造における、明細書に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は明細書に記載の組成物の使用も提供される。疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（HGPS）であってもよい。ガンは変異Rasの異常活性化に関連するものであってもよい。ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病であってもよい。

【0195】

本発明の化合物は、ICMTに対するIC<sub>50</sub>が約5 µM未満であってもよい。本発明の化合物は、ICMTに対するIC<sub>50</sub>が約0.001 µM～5 µMであってもよい。

【0196】

(a) 式(III)：

【0197】

10

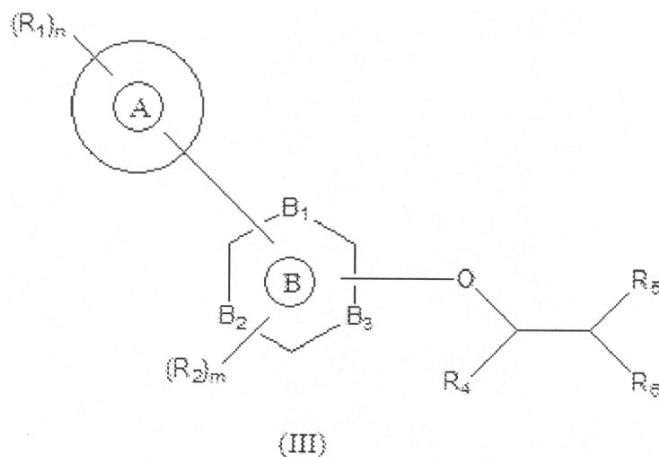
20

30

40

50

【化 3 6】



10

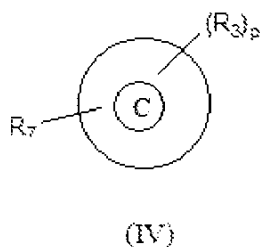
【 0 1 9 8】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$ 及び $m$ は、明細書で定義されているとおりであり、 $R_6$ は脱離基である。)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (I V) :

【 0 1 9 9】

【化 3 7】



20

【 0 2 0 0】

(式中、 $R_3$ 及び $p$ は明細書で定義されているとおりであり、 $R_7$ は $-OH$ である。)

の化合物と反応させることを含む明細書に記載の化合物の製造方法も提供される。

30

【 0 2 0 1】

$R_6$ は適当な脱離基であってもよく、メシレート (OM)、トシレート (OT)、パーフルオロアルキルスルホン酸塩 (トリフルオロメタンスルホン酸塩)、臭化物又はヨウ化物であってもよい。

【 0 2 0 2】

上記工程 (a) の有機溶媒は、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル又はジメチルスルホキシドであってもよい。

【 0 2 0 3】

上記工程 (a) の塩基は、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム又は重炭酸ナトリウムなどの無機塩基又は窒素塩基を含む様々な塩基から選択してもよい。

40

【 0 2 0 4】

上記工程 (a) は、用いる溶媒や塩基の種類に応じた温度で行うことができる。指針として、温度は一般に約  $40^{\circ}\text{C}$  ~  $80^{\circ}\text{C}$  であってもよい。工程 (a) は、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $45^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $50^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $55^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $60^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $65^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $70^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $75^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $80^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $75^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $70^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $65^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $60^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $55^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $50^{\circ}\text{C}$ 、約  $40^{\circ}\text{C}$  ~ 約  $45^{\circ}\text{C}$ 、若しくは約  $40^{\circ}\text{C}$ 、約  $45^{\circ}\text{C}$ 、約  $50^{\circ}\text{C}$

50

、約 55℃、約 60℃、約 65℃、約 70℃、約 75℃、約 80℃又はその中の任意の値若しくは範囲で行うことができる。

【0205】

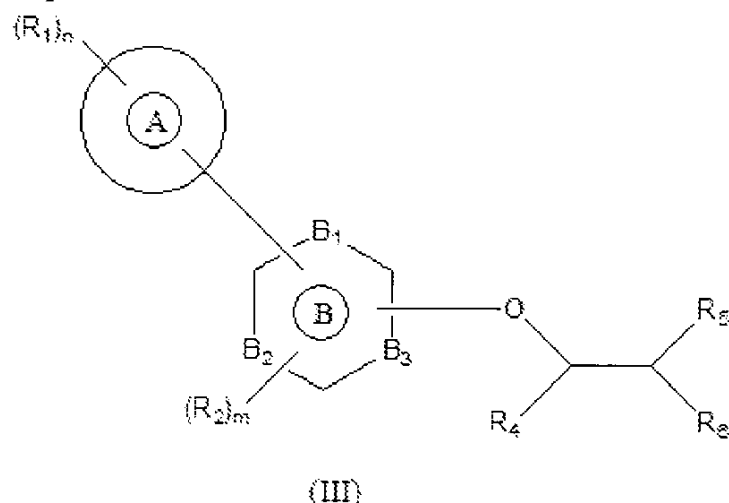
上記工程 (a) は用いる溶媒や塩基の種類に応じた時間で行うことができる。指針として、時間は、一般に約 12 時間～約 20 時間であってもよい。工程 (a) は、約 12 時間～約 20 時間、約 13 時間～約 20 時間、約 14 時間～約 20 時間、約 15 時間～約 20 時間、約 16 時間～約 20 時間、約 17 時間～約 20 時間、約 18 時間～約 20 時間、約 19 時間～約 20 時間、約 12 時間～約 19 時間、約 12 時間～約 18 時間、約 12 時間～約 17 時間、約 12 時間～約 16 時間、約 12 時間～約 15 時間、約 12 時間～約 14 時間、約 12 時間～約 13 時間、若しくは約 12 時間、約 13 時間、約 14 時間、約 15 時間、約 16 時間、約 17 時間、約 18 時間、約 19 時間、約 20 時間、又はその中の任意の値若しくは範囲で行うことができる。

【0206】

(b) 式 (III) :

【0207】

【化38】



(III)

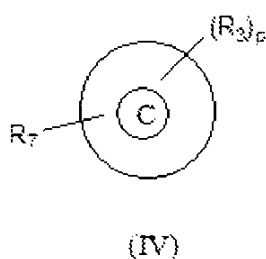
【0208】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$ 及び $m$ は、請求項 1 又は 2 で定義されているとおりであり、 $R_6$ はOH又はアルコキシドである。)

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (IV) :

【0209】

【化39】



(IV)

【0210】

(式中、 $R_3$ 及び $p$ は請求項 1 又は 2 で定義されているとおりであり、 $R_7$ はハロゲンである。)

の化合物と反応させることを含む明細書に記載の化合物の別の製造方法も提供される。

【0211】

上記工程 (b) の有機溶媒は、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、テトラヒ

ドロフラン、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、炭酸プロピレン又はニトロメタンであってもよい。

【0212】

上記工程（b）の塩基は、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウムなどの無機塩基又は窒素塩基を含む様々な塩基から選択してもよい。

【0213】

上記工程（b）は、用いる溶媒や塩基の種類に応じた温度で行うことができる。指針として、温度は一般に約80℃～120℃であってもよい。工程（b）は、約80℃～約120℃、約85℃～約120℃、約90℃～約120℃、約95℃～約120℃、約100℃～約120℃、約105℃～約120℃、約110℃～約120℃、約115℃～約120℃、約80℃～約115℃、約80℃～約110℃、約80℃～約105℃、約80℃～約100℃、約80℃～約95℃、約80℃～約90℃、約80℃～約85℃、若しくは約80℃、約85℃、約90℃、約95℃、約100℃、約105℃、約110℃、約115℃、約120℃又はその中の任意の値若しくは範囲で行うことができる。

【0214】

上記工程（b）は用いる溶媒や塩基の種類に応じた時間で行うことができる。指針として、時間は、一般に約12時間～約20時間であってもよい。工程（b）は、約12時間～約20時間、約13時間～約20時間、約14時間～約20時間、約15時間～約20時間、約16時間～約20時間、約17時間～約20時間、約18時間～約20時間、約19時間～約20時間、約12時間～約19時間、約12時間～約18時間、約12時間～約17時間、約12時間～約16時間、約12時間～約15時間、約12時間～約14時間、約12時間～約13時間、若しくは約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、又はその中の任意の値若しくは範囲で行うことができる。

【実施例】

【0215】

この発明の非限定的な例を、本発明の範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない特定の実施例を参照にして、さらに詳細に説明する。

【0216】

実施例1 ICMT酵素の発現及び精製

組換えヒトICMTは、Sf9細胞にヒトICMT cDNAのオープンリーディングフレーム全体を含む組換えバキュロウイルスを感染させることにより製造した。簡潔に述べると、対数増殖期のSf9細胞を $1 \times 10^6$ 細胞/mlに希釈し、組換えバキュロウイルスを感染多重度2で感染させた。感染の66時間後に、ICMTを産生する細胞を回収した。細胞をホモジナイズし、5mM NaHPO<sub>4</sub> (pH7.0) 及びプロテアーゼ阻害剤のカクテルに再懸濁する。核と破片の除去後、膜を100,000×gで1時間かけてペレット化した。膜を、5mM EDTAを含む5mM NaHPO<sub>4</sub> (pH7.0) に10～12mg/mlで再懸濁した。懸濁液を複数のアリコートに分け、-80℃で保存した。

【0217】

実施例2 ICMT生化学アッセイ

ICMT酵素アッセイは、Promega社のメチルトランスフェラーゼ-Glo試薬を用いて行った。このアッセイでは、ICMTは、SAMからファルネシル化システインにメチル基を転移させ、さらにSAMをSAHに変換することにより、N-アセチル-S-ファルネシル-L-システインのメチル化を触媒する。メチルトランスフェラーゼ活性は、SAHをATPに変換するカップリング酵素を使用する反応で生成されるSAHの量に基づいて測定される。次いで、MTase-Glo検出溶液は、ATPからの光の形成を触媒する。

【0218】

IC50を求めるために、1ウエル当たり0.04μgのSf-9細胞のICMT膜抽出物と化合物を30分間インキュベートした。最終濃度2.0μMのSAMと20μMの

10

20

30

40

50

ペプチドを加え、MTase Gloと検出試薬を加える前に、室温で90分間さらにインキュベートした。発光モードのマイクロプレートリーダー (Safire Tecan)を使用して、反応シグナルを検出した。GraphPad Prism version, 5.03を使用して、IC50を非線形回帰により決定した。

【0219】

#### 実施例3 プレラミンA蓄積アッセイ

6ウエルのプレートにMIAPaCa-2細胞を播種した。播種の24時間後、DMSO又は様々な濃度の化合物を細胞に加え、48時間インキュベートした。細胞をトリプシン処理し、溶解物をRIPAバッファー (Santa Cruz社)で抽出した。溶解物の総タンパク質濃度は、標準ブラッドフォードアッセイ (Bioradプロテインアッセイ、マイクロプレート標準アッセイ)により定量化する。

10

【0220】

様々な濃度の化合物で48時間処理したMIAPaCa細胞について、プレラミンAに対する抗体を使用してウエスタンブロットアッセイを行った。15.0 µgの細胞溶解液をSDS-PAGEで泳動し、次いで、ニトロセルロース膜に転写した。次に、室温で、膜をブロッキングバッファー [0.1%のTween (登録商標) 20及び5%の粉乳を含むPBS (リン酸緩衝塩類溶液)]と1時間インキュベートし、4℃で、PBS、0.1% Tween (登録商標) 20及び5%粉乳で1:2500希釈したプレラミンA抗体 (ラットモノクローナル抗体)と一晩インキュベーションし、翌日、PBS、0.1% Tween (登録商標) 20で3回洗浄した (各洗浄15分)。

20

【0221】

次に、室温で、ニトロセルロース膜を二次抗体溶液と1時間インキュベートし、増強化学発光 (ECL) 混合液 (Amersham社、アリスバーリー、英国)で処理する前に3回洗浄し、5分間インキュベートし、FluorChem Eシステム (Protein Simple社)で検出した。

【0222】

#### 実施例4 軟寒天アッセイ

MIAPaCa-2細胞はATCCから購入した。軟寒天アッセイでは、0.6%の寒天600 µLを24ウエルのプレートに加え、ベース層を形成した。次に、0.36%の寒天中間層 (MIAPaCa-2細胞を含む) 500 µLを加える。最後に、中間層の上に、500 µLの新鮮な成長培地 (対応する段階希釈された化合物を含む)を加えた。プレートを、5%二酸化炭素を含む37℃の加湿インキュベーター内で、3日ごとに培地を交換し、1~2週間インキュベートした。70 µLのチアゾリルブルーテトラゾリウムブロミド (5 mg/mL, Sigma社カタログNo: M5655)を各ウエルに加え、プレートを室温で一晩インキュベートした。コロニーを有するプレートを解剖顕微鏡 (倍率4倍)で観察した。次いで、ImageJソフトウェアでコロニー数を分析し、Graphpad Prismソフトウェアを使用して、化合物濃度に対してプロットした。さらに、非線形曲線フィッティングとIC50の算出を、当該ソフトウェアを使用して行った。

30

【0223】

#### 実施例5 細胞増殖アッセイ

CellTiter-Glo Luminescent Cell Viabilityアッセイ (Promega社)を使用し、製造者の指示に従って細胞増殖アッセイを行った。MIAPaCa-2細胞 (ATCC)を、培地 (DMEM)で連続希釈した化合物で処理した。プレートを、5%二酸化炭素中、37℃で3日間インキュベートした。3日後、等量のCell Titer Glo試薬を加えた。プレートをローテーターで2時間揺り動かした。各ウエルから100 µLを96ウエルの不透明プレートに移し、発光をTecan Safire IIで測定した。データを表1にまとめる。

40

【0224】

50

## 【表 1】

表 1. M I A P a C a - 2 細胞増殖アッセイのデータの概要

| 化合物 | GI <sub>50</sub> (μM) |
|-----|-----------------------|
| 71  | 12.66                 |
| 53  | 2.2                   |
| 70  | 5.99                  |
| 59  | 5.52                  |
| 69  | 5.05                  |
| 78  | 6.02                  |

10

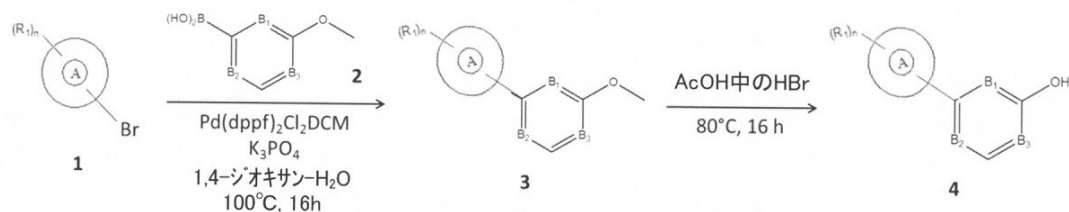
## 【0225】

## 実施例 6 フェノール中間体の製造

## 一般手順 1

## 【0226】

## 【化 40】



20

## 【0227】

よく攪拌されたハロゲン化物 1 (1 モル等量) の 4 : 1 の比の 1,4-ジオキサン-水 (0.6 M) 溶液に、ボロン酸 2 (1.2 モル等量)、 $K_3PO_4$  (2 モル等量) 及び  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (0.05 モル等量) を室温で順次加え、アルゴンで 5 分間脱気した。反応混合物を 100 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧により濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物 3 を得た。

30

## 【0228】

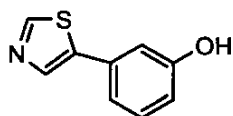
よく攪拌された 3 と過剰の臭化水素を含む酢酸の溶液を、80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧により濃縮した。粗生成物を飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、pH を 8 に調整して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧により濃縮して、所望のフェノール 4 を得た。

## 【0229】

## 3-(チアゾール-5-イル)フェノールの製造

## 【0230】

## 【化 41】



40

## 【0231】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.11 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  178.2  $[C_9H_7NOS+H]^+$ .

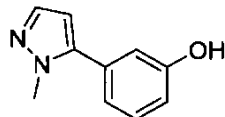
50

【0232】

3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノールの製造

【0233】

【化42】



【0234】

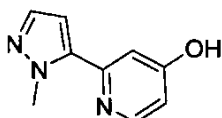
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.52 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 3H), 6.38 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  175.2 [ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$ ] $^+$ .

【0235】

2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-オールの製造

【0236】

【化43】



【0237】

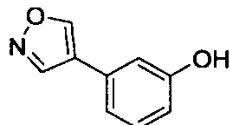
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.8 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.2 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  176.2 [ $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O} + \text{H}$ ] $^+$ .

【0238】

3-(イソキサゾール-4-イル)フェノールの製造

【0239】

【化44】



【0240】

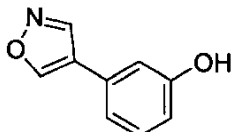
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.98 (s, 1H). MS (ESI)  $m/z$  162.2 [ $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0241】

3-(イソキサゾール-4-イル)フェノールの製造

【0242】

【化45】



【0243】

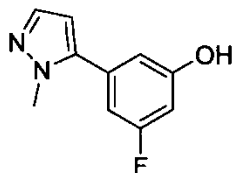
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.98 (s, 1H). MS (ESI)  $m/z$  162.2 [ $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0244】

## 3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノールの製造

【0245】

【化46】



【0246】

10

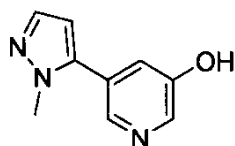
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$  10.527 (brs, 1H), 7.434 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 6.765 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 6.715 (s, 1H), 6.623 (dd, 1H,  $J = 10.8$  & 2.0 Hz), 6.379 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 3.815 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  193.1  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

【0247】

## 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-オールの製造

【0248】

【化47】



20

【0249】

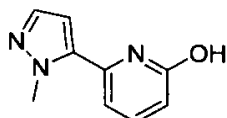
MS (ESI)  $m/z$  176.1  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}]^+$ .

【0250】

## 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-オールの製造

【0251】

【化48】



30

【0252】

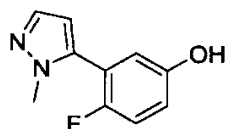
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.542 (t, 0.5H,  $J = 8.0$  Hz), 7.444 (t, 0.5H,  $J = 8.0$  Hz), 7.082 (d, 0.5H,  $J = 7.2$  Hz), 6.924 (d, 0.5H,  $J = 7.2$  Hz), 6.735 (d, 0.5H,  $J = 8.0$  Hz), 6.703 (d, 0.5H,  $J = 8.0$  Hz), 4.462-4.440 (m, 2H), 3.964-3.942 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  176.1  $[\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}+\text{H}]^+$ .

【0253】

## 4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノールの製造

【0254】

【化49】



40

【0255】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.54-7.53 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.32-6.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  193.1  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

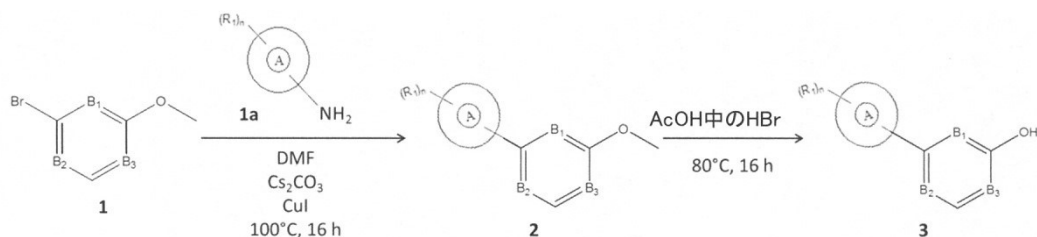
50

【0256】

## 一般手順2

【0257】

【化50】



10

【0258】

よく攪拌された1-ブromo-3-メトキシベンゼン1（1モル当量）のDMF（0.85M）溶液に、アミン1a（1.5モル当量）、炭酸セシウム（2モル当量）及びヨウ化銅（Ⅰ）（0.1モル当量）を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の中間体2を得た。

【0259】

よく攪拌された2と過剰の臭化水素を含む酢酸の溶液を、80℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧により濃縮した。粗生成物を飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、pHを8に調整して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧により濃縮して、所望のフェノール3を得た。

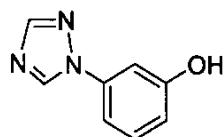
20

【0260】

3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェノールの製造

【0261】

【化51】



30

【0262】

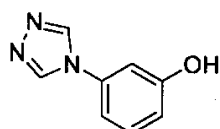
$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.97 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 3H), 6.80-6.78 (m, 1H). MS (m/z): 162.2 [ $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ .

【0263】

3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノールの製造

【0264】

【化52】



40

【0265】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.94 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 6.93 (dd,  $J = 1.6 \text{ Hz}, 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ). MS (ESI) m/z 162.2 [ $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}+\text{H}$ ] $^+$ .

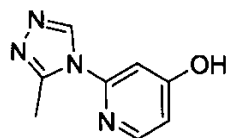
【0266】

2-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピリジン-4-オール

【0267】

50

【化 5 3】



【 0 2 6 8】

MS (ESI)  $m/z$  177.1  $[C_8H_8N_4O]^+$ .

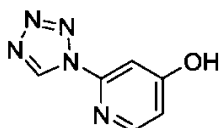
【 0 2 6 9】

2-(1H-テトラゾール-1-イル)ピリジン-4-オール<sup>の製造</sup>

10

【 0 2 7 0】

【化 5 4】



【 0 2 7 1】

MS (ESI)  $m/z$  177.1  $[C_6H_5N_5O]^+$ .

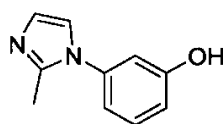
【 0 2 7 2】

3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノールの製造

20

【 0 2 7 3】

【化 5 5】



【 0 2 7 4】

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.91 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 2.26 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  175.1  $[C_{10}H_{10}N_2O+H]^+$ .

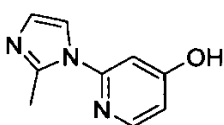
30

【 0 2 7 5】

4-メトキシ-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジンの製造

【 0 2 7 6】

【化 5 6】



【 0 2 7 7】

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.08 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  176.2  $[C_9H_9N_3O+H]^+$ .

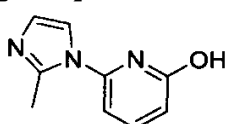
40

【 0 2 7 8】

6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-オール<sup>の製造</sup>

【 0 2 7 9】

【化 5 7】



50

【0280】

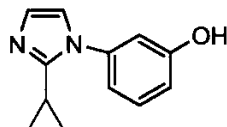
MS (ESI)  $m/z$  176.0  $[C_9H_9N_3O]^+$ .

【0281】

3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノールの製造

【0282】

【化58】



10

【0283】

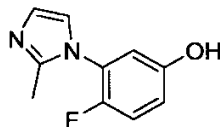
$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.89 (s, 1H), 7.32 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 1.4 and 2.5 Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 4H). MS (ESI)  $m/z$  201.2  $[C_{12}H_{12}N_2O+H]^+$ .

【0284】

4-フルオロ-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノールの製造

【0285】

【化59】



20

【0286】

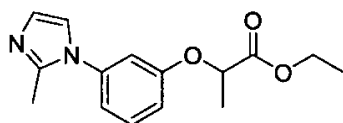
$^1H$  NMR (DMSO, 400MHz,)  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.27 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  192.8  $[C_{10}H_9FN_2O+H]^+$ .

【0287】

2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン酸エチルの製造

【0288】

【化60】



30

【0289】

よく攪拌された3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノール (1モル当量) のDMF (0.3M) 溶液に、2-ブロモプロピオン酸エチル (2モル当量) 及び $K_2CO_3$  (3モル当量) を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水 (200mL) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (200mLで3回)。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン酸エチルを無色のゴム状液として得た。

40

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.37 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.01-6.89 (m, 4H), 6.81 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.25-4.20 (s, 2H), 2.37 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H).

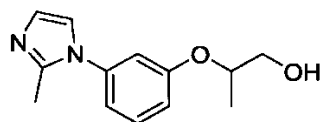
【0290】

2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-1-オール

【0291】

50

## 【化 6 1】



## 【0 2 9 2】

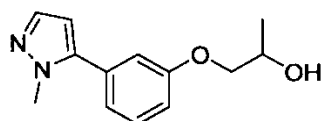
よく攪拌された2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン酸エチル(0.07M)のTHF(20mL)溶液に、LAH(THF中2M)(2モル当量)を添加した。反応混合物を0℃～室温で16時間冷却した。反応混合物を冷却し、飽和NaSO<sub>4</sub>でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-1-オールを得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.38(t, 1H), 7.05-6.90(m, 4H), 6.85(d, 1H), 4.58(m, 1H), 3.78(s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.28(s, 3H).

## 【0 2 9 3】

1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールの製造

## 【0 2 9 4】

## 【化 6 2】



## 【0 2 9 5】

よく攪拌された3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール(500mg, 2.8mmol)のDMSO(0.5M)溶液に、1-シクロプロパン-2-オール(1.5モル当量)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3モル当量)を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールを得た。

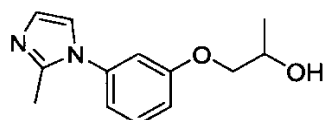
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.50(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.24(m, 1H), 7.02-6.95(m, 3H), 6.29(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 4.04-3.96(m, 1H), 3.96-3.82(m, 4H), 2.31(d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.31-1.24(m, 3H).

## 【0 2 9 6】

1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールの製造

## 【0 2 9 7】

## 【化 6 3】



## 【0 2 9 8】

よく攪拌された3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノール(1当量)のDMSO(0.2M)溶液に、1-シクロプロパン-2-オール(2モル当量)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3モル当量)を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールを得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.37(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.03-6.97(m, 3H), 6.89(d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.89(d, J = 4.4 Hz, 1H),

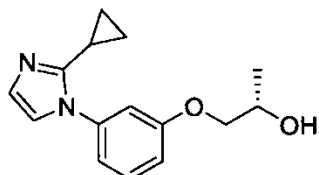
3.97-3.84 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

【0299】

(S)-1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールの製造

【0300】

【化64】



10

【0301】

よく攪拌した3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノール（1モル当量）のDMSO（0.3M）溶液に、(S)-1-シクロプロパン-2-オール（2モル当量）及び $K_2CO_3$ （3モル当量）を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールを得た。

20

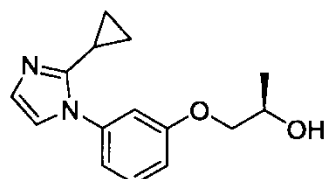
$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41-7.36 (m, 1H), 7.02 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.97 (dd,  $J = 4.0, 12.0$  Hz, 1H), 3.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  259.21 [ $C_{15}H_{18}N_2O_2 + H$ ] $^+$ .

【0302】

(R)-1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールの製造

【0303】

【化65】



30

【0304】

よく攪拌した3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノール（1モル当量モル当量）のDMSO（0.3M）溶液に、(R)-1-シクロプロパン-2-オール（2モル当量）及び $K_2CO_3$ （3モル当量）を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、(R)-1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-オールを得た。

40

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41-7.36 (m, 1H), 7.02 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.97 (dd,  $J = 4.0, 12.0$  Hz, 1H), 3.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  259.21 [ $C_{15}H_{18}N_2O_2 + H$ ] $^+$ .

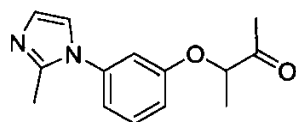
【0305】

3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-オンの製造

【0306】

50

## 【化 6 6】



## 【0 3 0 7】

よく攪拌した3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノール（1モル当量）のDMSO（0.14M）溶液に、3-ブロモブタン-2-オン（1.5モル当量）及び $K_2CO_3$ （3モル当量）を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-オンを得た。

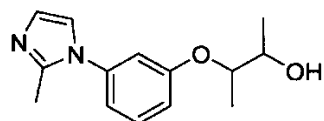
MS (ESI)  $m/z$  245.2  $[C_{14}H_{16}N_2O_2+H]^+$ .

## 【0 3 0 8】

3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-オール

## 【0 3 0 9】

## 【化 6 7】



## 【0 3 1 0】

よく攪拌した3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-オン（1モル当量）のメタノール（0.12M）溶液に、0～5℃で $NaBH_4$ （1.5モル当量）を添加し、室温で4時間、混合物を攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、減圧により濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-オールを得た。

MS (ESI)  $m/z$  247.2  $[C_{14}H_{18}N_2O_2+H]^+$ .

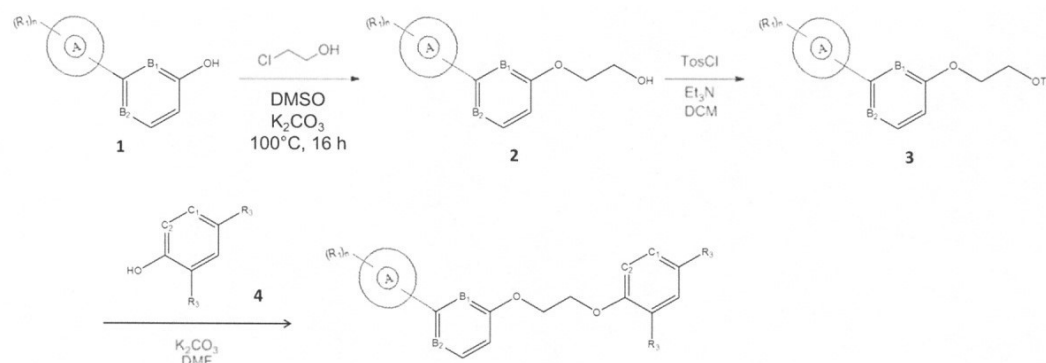
## 【0 3 1 1】

実施例 7 最終化合物の製造

## 一般手順 A

## 【0 3 1 2】

## 【化 6 8】



## 【0 3 1 3】

よく攪拌したフェノール 1（1モル当量）のDMSO（0.25M）溶液に、2-クロロエタノール（2モル当量）及び $K_2CO_3$ （3モル当量）を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応終了後、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧により濃

縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し所望の生成物 2 を得た。

【0314】

化合物 2 (1 モル当量) のジクロロメタン (0.4 M) 溶液に、0℃でトリメチルアミン (3 モル当量) 及びトシルクロリド (1.5 モル当量) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、粗生成物をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧により濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーで精製して、トシレート 3 を得た。

【0315】

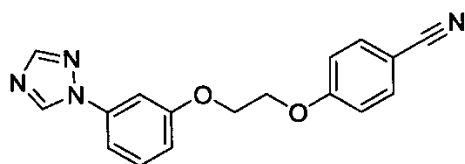
よく撹拌したフェノール 4 (1 モル当量) の DMF (0.15 M) 溶液に、トシレート 3 (1.1 モル当量) 及び  $K_2CO_3$  (3 モル当量) を添加した。反応混合物を 100℃で 16 時間加熱した。反応終了後、反応混合物を室温に冷却し、減圧により濃縮した。粗生成物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、洗浄して減圧により濃縮し、粗生成物を得、次いでカラムクロマトグラフィーでさらに精製した。

【0316】

4-(2-(3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 1 の製造

【0317】

【化 69】



【0318】

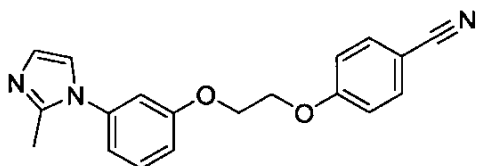
$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.55 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.97 (dd,  $J = 0.8$  and 5.6 Hz, 1H), 4.42-4.41 (m, 4H). MS ( $m/z$ ): 307.1 [ $C_{17}H_{14}N_4O_2+H$ ] $^+$ .

【0319】

4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 2 の製造

【0320】

【化 70】



【0321】

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 3H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.87 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.41-4.37 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS ( $m/z$ ): 320.2 [ $C_{19}H_{17}N_3O_2+H$ ] $^+$ .

【0322】

4-(2-(3-(チアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 3 の製造

【0323】

10

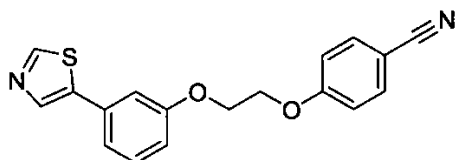
20

30

40

50

【化 7 1】



【0 3 2 4】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.92 (dd,  $J = 2.4$  and 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 4H). MS ( $m/z$ ): 322.9 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ ] $^+$ .

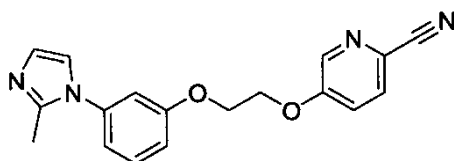
10

【0 3 2 5】

5-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ピコリノニトリル、化合物 4 の製造

【0 3 2 6】

【化 7 2】



20

【0 3 2 7】

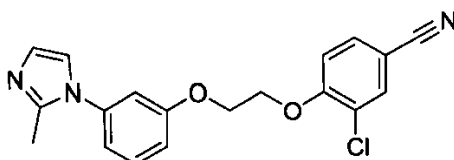
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 5.2, 2.4$  Hz, 3H), 7.45 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.04 (dd,  $J = 16.4, 7.2$  Hz, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.54-4.43 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  321.23 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ .

【0 3 2 8】

3-クロロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 5 の製造

【0 3 2 9】

【化 7 3】



【0 3 3 0】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.67 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 2.0$  and 8.5 Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.89 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 4H), 2.37 (s, 3H). MS ( $m/z$ ): 354.3 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ .

40

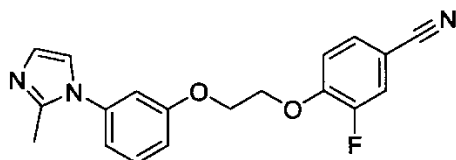
【0 3 3 1】

3-フルオロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 6 の製造

【0 3 3 2】

50

【化 7 4】



【0 3 3 3】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.85 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (dd,  $J = 17.6, 6.8$  Hz, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.53 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2 H), 4.44 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2 H), 2.30 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  338.20 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

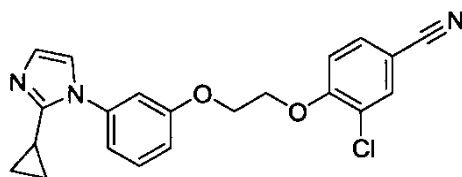
10

【0 3 3 4】

3-クロロ-4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 9 の製造

【0 3 3 5】

【化 7 5】



20

【0 3 3 6】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.68 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 1.9$  and 8.5 Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 6H), 4.48-4.44 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H); MS ( $m/z$ ): 380.3 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

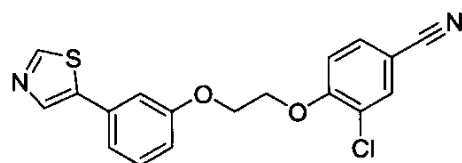
【0 3 3 7】

3-クロロ-4-(2-(3-(チアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 1 の製造

30

【0 3 3 8】

【化 7 6】



【0 3 3 9】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 2.0$  and 8.5 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 0.8$  and 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.47 (s, 4H); MS ( $m/z$ ): 357.3 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ ] $^+$ .

40

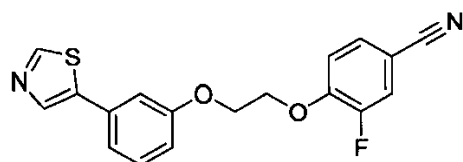
【0 3 4 0】

3-フルオロ-4-(2-(3-(チアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 12 の製造

【0 3 4 1】

50

【化 7 7】



【0 3 4 2】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 1.9$  and  $10.4$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.15 (t,  $J = 2.24$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 2H); MS ( $m/z$ ): 339.4 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}$ ] $^+$ .

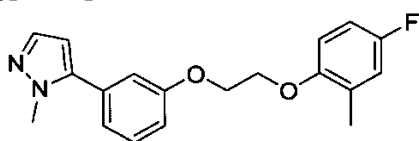
10

【0 3 4 3】

5-(3-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール、化合物 27 の製造

【0 3 4 4】

【化 7 8】



20

【0 3 4 5】

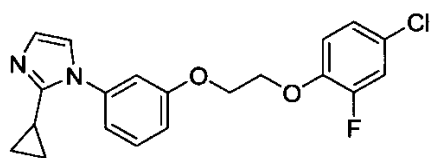
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.45 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.40 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  327.1 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$

【0 3 4 6】

1-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール、化合物 50 の製造

【0 3 4 7】

【化 7 9】



30

【0 3 4 8】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.48-7.42 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.85 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 4.42 (s, 4H), 1.85-1.79 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  373.1 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$ .

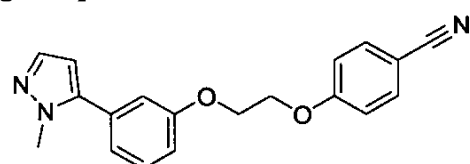
40

【0 3 4 9】

4-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 57 の製造

【0 3 5 0】

【化 8 0】



50

【0351】

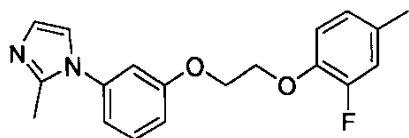
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80-7.77 (m, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 4H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  320.1 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0352】

1-(3-(2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール、化合物58の製造

【0353】

【化81】



10

【0354】

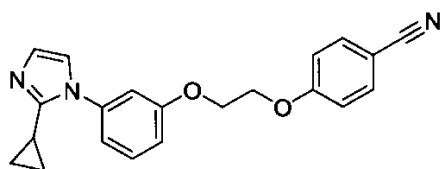
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.38 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.0 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 3H), 6.94-6.84 (m, 5H), 4.37 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  327.14 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0355】

4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物62の製造

【0356】

【化82】



20

【0357】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80-7.78 (m, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.44-4.43 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  346.1 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

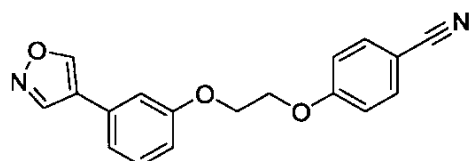
30

【0358】

4-(2-(3-(イソキサゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物67の製造

【0359】

【化83】



40

【0360】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 19.2, 2.0 Hz, 3H), 6.90 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  307.22 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

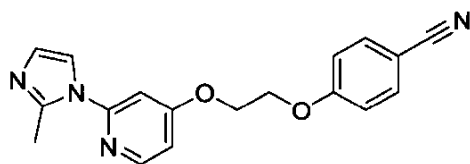
【0361】

50

4-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾ  
ニトリル、化合物 85 の製造

【0362】

【化84】



【0363】

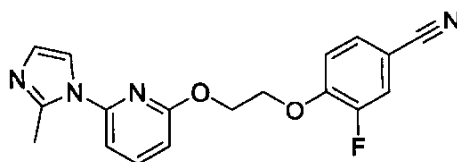
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41-8.40 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.46-4.43 (m, 4H), 2.60 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  321.1  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

【0364】

3-フルオロ-4-(2-((6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エト  
キシ)ベンゾニトリル、化合物 86 の製造

【0365】

【化85】



【0366】

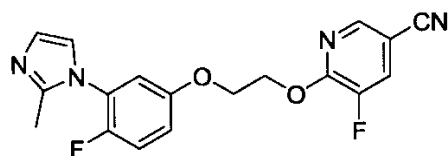
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.95-7.87 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J = 11.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.1  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

【0367】

5-フルオロ-6-(2-(4-フルオロ-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキ  
シ)ニコチノニトリル、化合物 87 の製造

【0368】

【化86】



【0369】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.22-8.21 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.68-7.65 (dd,  $J = 6.8, 2.8$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 4.76 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.35 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  357.2  $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

【0370】

4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)エトキシ)-3-  
フルオロベンゾニトリル、化合物 88 の製造

【0371】

10

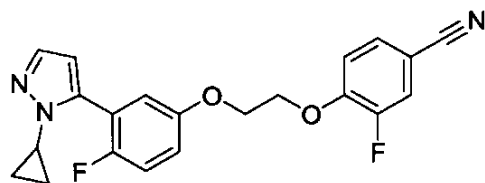
20

30

40

50

【化 8 7】



【0 3 7 2】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.88-7.84 (dd,  $J=11.2, 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.52-4.51 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 0.92-0.91 (m, 2H), 0.9-0.87 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  353.1 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

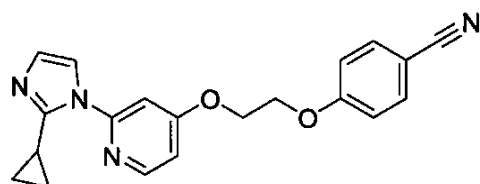
10

【0 3 7 3】

4-(2-((2-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 8 9 の製造

【0 3 7 4】

【化 8 8】



20

【0 3 7 5】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J = 5.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.49-4.48 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 0.90-0.88 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  347.1 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

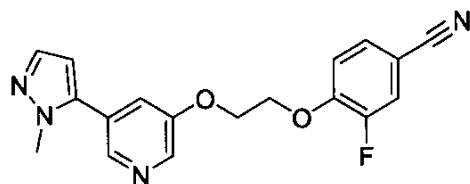
【0 3 7 6】

3-フルオロ-4-(2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 9 2 の製造

30

【0 3 7 7】

【化 8 9】



【0 3 7 8】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.39-8.36 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.56 (s, 4H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ ] $^+$ .

40

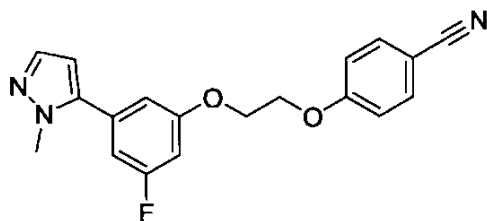
【0 3 7 9】

4-(2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 9 4 の製造

【0 3 8 0】

50

【化 9 0】



【 0 3 8 1】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80-7.78 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.88 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  338.1 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ ] $^+$ .

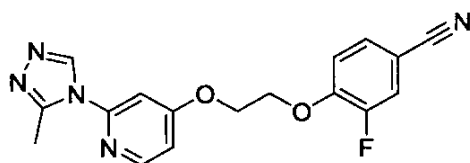
10

【 0 3 8 2】

3-フルオロ-4-(2-((2-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 9 5 の製造

【 0 3 8 3】

【化 9 1】



20

【 0 3 8 4】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 2.74 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  340.1 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$ ] $^+$ .

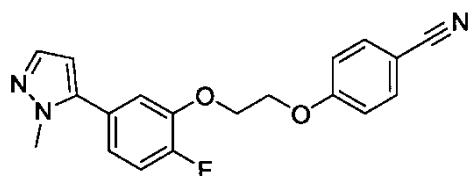
【 0 3 8 5】

4-(2-(2-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 9 6 の製造

30

【 0 3 8 6】

【化 9 2】



【 0 3 8 7】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  338.1 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

40

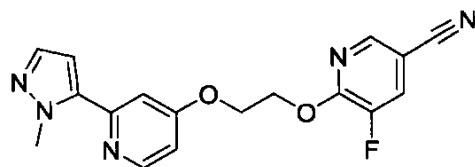
【 0 3 8 8】

5-フルオロ-6-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物 9 7 の製造

【 0 3 8 9】

50

【化 9 3】



【0390】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.54-8.53 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.49-8.43 (m, 2H), 7.46(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.04-7.02(m, 1H), 6.82(d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 2H), 4.56-4.54(m, 2H), 4.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  340.16 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

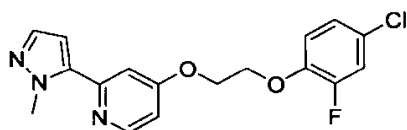
10

【0391】

4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン、化合物101の製造

【0392】

【化 9 4】



20

【0393】

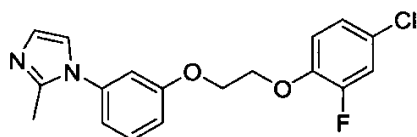
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 2H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.13 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  348.0 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0394】

1-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール、化合物102の製造

【0395】

【化 9 5】



30

【0396】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.42-7.45 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.00-7.07 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 4.41 (s, 4H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  347.0 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

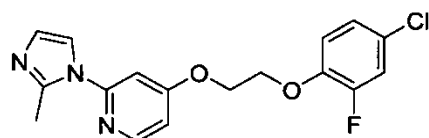
【0397】

4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン、化合物103の製造

40

【0398】

【化 9 6】



【0399】

50

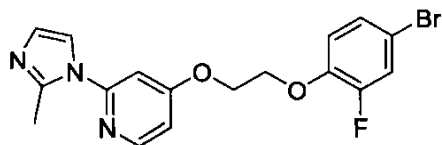
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  348.1 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0400】

4-(2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン、化合物104の製造

【0401】

【化97】



10

【0402】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  394.0 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrFN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

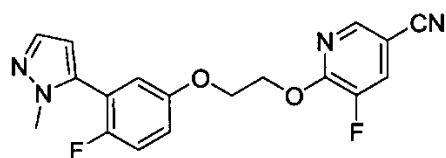
【0403】

20

5-フルオロ-6-(2-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物107の製造

【0404】

【化98】



【0405】

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.21 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.67-7.64 (dd,  $J$  = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.89-6.87 (dd,  $J$  = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 6.32-6.31 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 4.75 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 4.34 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.82-3.81 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$  357.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

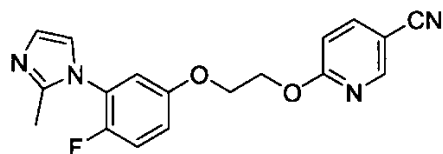
【0406】

6-(2-(4-フルオロ-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物109の製造

【0407】

【化99】

40



【0408】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.80 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89-6.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 4.74 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 4.31 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$

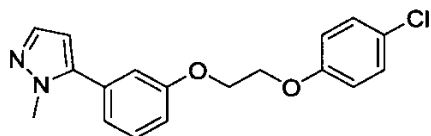
50

【0409】

5-(3-(2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール、化合物110の製造

【0410】

【化100】



10

【0411】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.3 (d,  $J$ =1.6Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 4H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  329.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

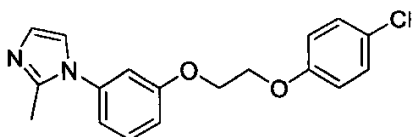
【0412】

1-(3-(2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール、化合物112の製造

【0413】

【化101】

20



【0414】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.41 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.04-7.03 (m, 3H), 6.94-6.89 (m, 4H), 4.37-4.33 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  329.2 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

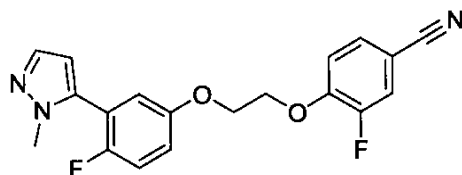
【0415】

3-フルオロ-4-(2-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物113の製造

【0416】

【化102】

30



40

【0417】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.56 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.44 (dt, 1H,  $J$  = 8.8 & 0.8 Hz), 7.39 (dd, 1H,  $J$  = 10.4 & 2.0 Hz), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.984 (dt, 1H,  $J$  = 8.8 & 3.6 Hz), 6.89 (dd, 1H,  $J$  = 6.0 & 3.0 Hz), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.83 (d, 3H,  $J$  = 1.2 Hz); MS (ESI)  $m/z$  356.1 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

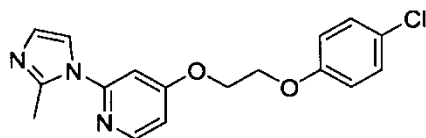
【0418】

4-(2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン、化合物115の製造

【0419】

50

## 【化103】



## 【0420】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.38-8.36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.21-7.20 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.09-7.07 (dd,  $J = 6.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.92 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 2H), 4.37-4.34 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  330.1 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

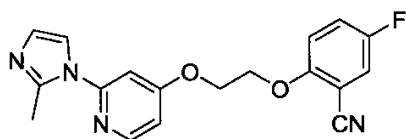
10

## 【0421】

5-フルオロ-2-((2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物119の製造

## 【0422】

## 【化104】



20

## 【0423】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.38-8.37 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.77-7.74 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.39-7.35 (dd,  $J = 9.2, 4.0$  Hz, 1H), 7.23-7.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10-7.08 (dd,  $J = 6.0, 2.4$  Hz, 1H), 6.96-6.95 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.58-4.56 (m, 2H), 4.54-4.53 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  339.2 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

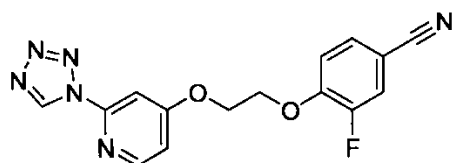
## 【0424】

4-(2-((2-(1H-テトラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物120の製造

30

## 【0425】

## 【化105】



## 【0426】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.15 (s, 1H), 8.47 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.65 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  327.1 [ $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_6\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

40

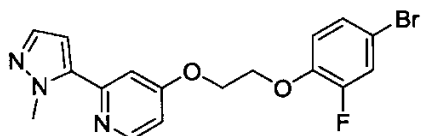
## 【0427】

4-(2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン、化合物121の製造

## 【0428】

50

【化106】



【0429】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.51 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 2\text{ Hz}$ , 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (t,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.83 (dd,  $J = 6\text{ Hz}$ , 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 2\text{ Hz}$ , 1H), 4.45-4.40 (m, 4H), 4.20 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  392.1  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrFN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

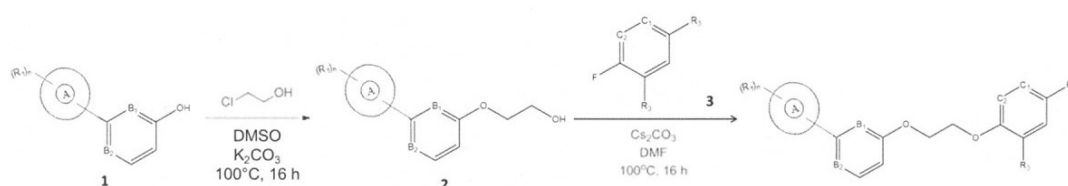
10

【0430】

一般手順B

【0431】

【化107】



20

【0432】

よく攪拌したフェノール1 (1モル当量) のDMSO (0.25M) 溶液に、2-クロロエタノール (2モル当量) 及び $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3モル当量) を添加した。反応混合物を100°Cで16時間加熱した。反応終了後、反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧により濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物2を得た。

【0433】

よく攪拌した2 (1モル当量) のDMF (0.1M) 溶液に、フッ素化合物3 (1.3モル当量) 及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.2モル当量) を添加した。反応混合物を100°Cで16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及びブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧により濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

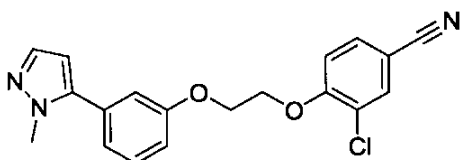
30

【0434】

3-クロロ-4-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物7の製造

【0435】

【化108】



40

【0436】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.02 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.4, 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.40 (d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.55 (dd,  $J = 4.8, 3.6\text{ Hz}$ , 2H), 4.45 (dd,  $J = 6.4, 2.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  354.21  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

【0437】

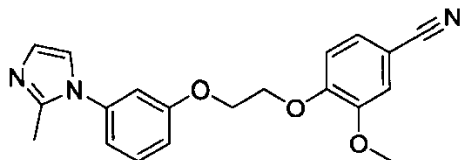
3-メトキシ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニ

50

トリル、化合物 8 の製造

【 0 4 3 8 】

【 化 1 0 9 】



【 0 4 3 9 】

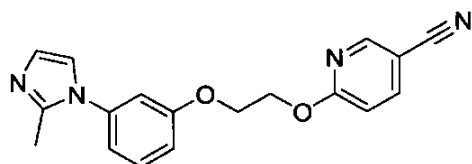
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.46-7.41 (m, 3H), 7.29 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.89 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.54-4.31 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  350.28 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

【 0 4 4 0 】

6-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物 10 の製造

【 0 4 4 1 】

【 化 1 1 0 】



【 0 4 4 2 】

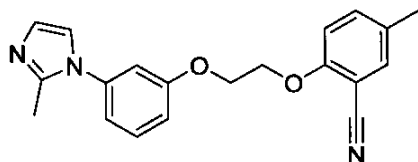
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.70 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.8$ , 2.0 Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 16$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07-7.01 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 4.68 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 4.41 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  321.23 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【 0 4 4 3 】

5-メチル-2-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 13 の製造

【 0 4 4 4 】

【 化 1 1 1 】



【 0 4 4 5 】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.53-7.42 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.8$ , Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.46 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.43 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  334.26 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【 0 4 4 6 】

3-フルオロ-4-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 14 の製造

【 0 4 4 7 】

10

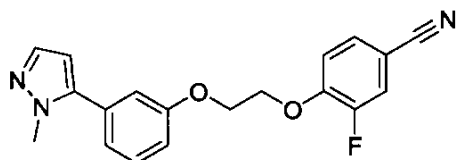
20

30

40

50

【化 1 1 2】



【0 4 4 8】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.92-7.84 (m, 1H), 7.75-7.69 (t,  $J = 1$  6.4 Hz, 1H), ), 7.57-7.39 (m, 3H), ), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 4.53 (dd,  $J = 4.4, 3.6$  Hz, 2H), 4.43 (dd,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  338.27 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

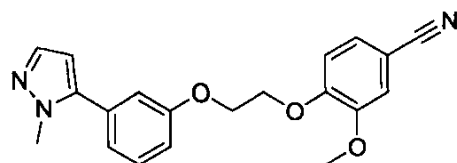
10

【0 4 4 9】

3-メトキシ-4-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 1 5 の製造

【0 4 5 0】

【化 1 1 3】



20

【0 4 5 1】

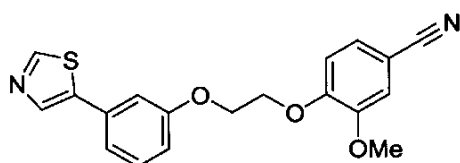
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.46-7.39 (m, 4H), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.41 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.41 (m, 4H), 3.80 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  350.28 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 4 5 2】

3-メトキシ-4-(2-(3-(チアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 1 6 の製造

【0 4 5 3】

【化 1 1 4】



30

【0 4 5 4】

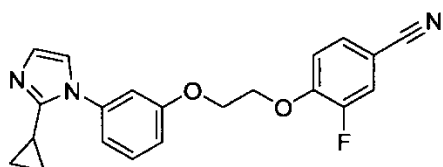
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.01-6.99 (dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.42 (m, 4H), 3.79 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  353.16 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 4 5 5】

4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物 1 7 の製造

【0 4 5 6】

【化 1 1 5】



【0 4 5 7】

50

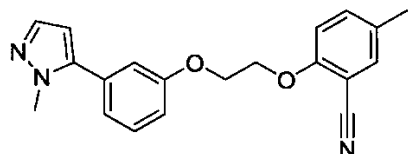
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88-7.85 (m, 1H), 7.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.26(d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 3H), 6.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.46-4.44 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 1H), 0.90-0.84 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  364.1 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ ] $^+$ .

【0458】

5-メチル-2-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物18の製造

【0459】

【化116】



10

【0460】

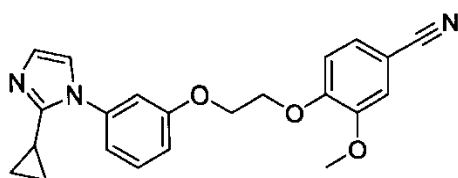
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.41 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  334.4 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H}$ ] $^+$

【0461】

4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-メトキシベンゾニトリル、化合物19の製造

【0462】

【化117】



30

【0463】

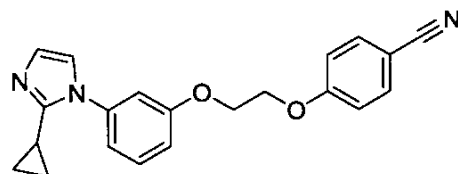
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.50-7.38 (m, 3H), 7.27 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.85 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.43 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  376.1 [ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$ ] $^+$

【0464】

4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物20の製造

【0465】

【化118】



40

【0466】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 3H), 6.85 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 4H); MS (

50

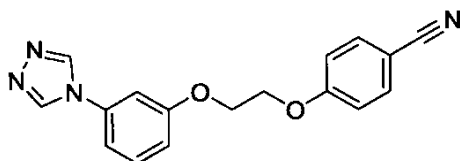
ESI)  $m/z$  346.1  $[C_{21}H_{19}N_3O_2+H]^+$

【0467】

4-(2-3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物  
21の製造

【0468】

【化119】



10

【0469】

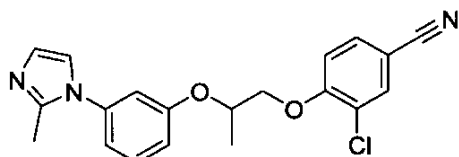
$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 3H), 4.43-4.39 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  307.29  $[C_{17}H_{14}N_4O_2+H]^+$ .

【0470】

3-クロロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾニ  
トリル、化合物22の製造

【0471】

【化120】



20

【0472】

$^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 16.8, 16.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.38 (dd,  $J$  = 16.8, 16 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  368.33  $[C_{20}H_{18}ClN_3O_2+H]^+$ .

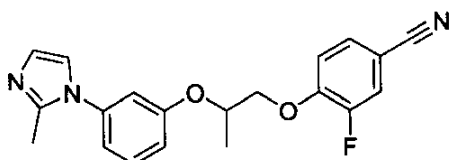
30

【0473】

3-フルオロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾ  
ニトリル、化合物23の製造

【0474】

【化121】



40

【0475】

$^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.01-4.64 (m, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.12  $[C_{20}H_{18}FN_3O_2+H]^+$ .

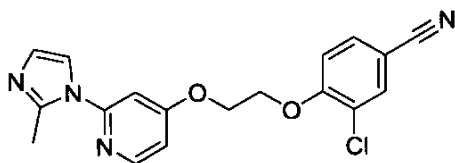
【0476】

3-クロロ-4-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物24の製造

50

【0477】

【化122】



【0478】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.41 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.86-7.84 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 4.62-4.58 (dd,  $J = 4.8, 5.2$  Hz, 4H), 2.58 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  355.27 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

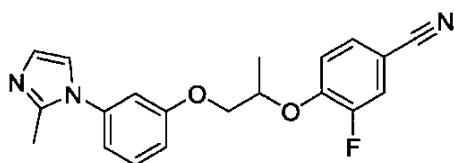
10

【0479】

3-フルオロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物25の製造

【0480】

【化123】



20

【0481】

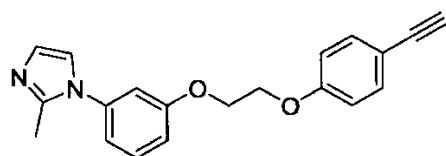
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.42-7.35 (m, 3H), 7.14 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02-6.89 (m, 4H), 6.81 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.50 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.14 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0482】

1-(3-(2-(4-エチルフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール、化合物26の製造

【0483】

【化124】



【0484】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.47-7.39 (m, 3H), 7.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.10-6.96 (m, 5H), 6.89 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 4H), 4.01 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  319.1 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

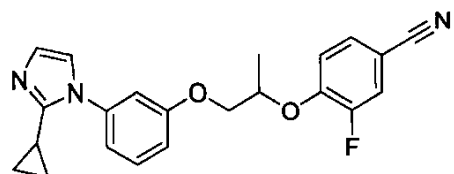
40

【0485】

4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物28の製造

【0486】

【化125】



50

【0487】

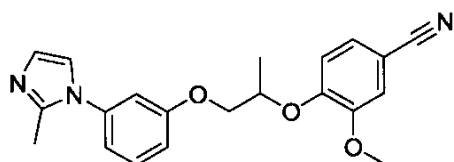
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 5.90-5.05 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.36 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.91-0.79 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  378.21 [ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0488】

3-メトキシ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物29の製造

【0489】

【化126】



【0490】

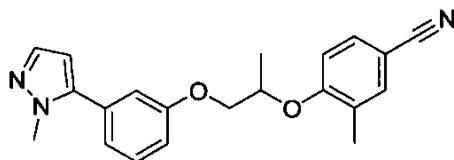
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.06-6.88 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) 1.49 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  364.16 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0491】

3-メチル-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物30の製造

【0492】

【化127】



【0493】

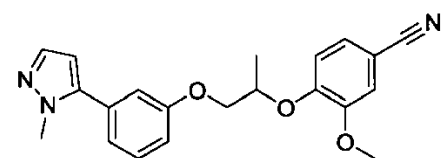
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50-7.42 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 4H), 6.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.87-4.82 (dd,  $J = 6.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.23-4.19 (dd,  $J = 6.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.11-3.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  348.29 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0494】

3-メトキシ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物31の製造

【0495】

【化128】



【0496】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.26 (s, 1H) 7.09 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.28 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.26 (dd,

10

20

30

40

50

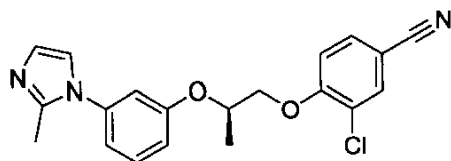
$J = 9.6, 6.4 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.13-4.09 \text{ (m, } 1\text{H}), 3.88 \text{ (s, } 3\text{H}), 3.84 \text{ (s, } 3\text{H}), 1.50 \text{ (d, } J = 6.4 \text{ Hz, } 3\text{H})$ ; MS (ESI)  $m/z$  364.26  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$ .

【0497】

(R)-3-クロロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾニトリル、化合物32の製造

【0498】

【化129】



10

【0499】

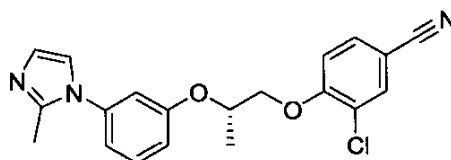
$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.81 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.42 (dd,  $J = 16.8, 16.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 7.00 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.88 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.38 (dd,  $J = 16.8, 16 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ); MS (ESI)  $m/z$  368.33  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

【0500】

(S)-3-クロロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾニトリル、化合物33の製造

【0501】

【化130】



20

【0502】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.81 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.42 (dd,  $J = 16.8, 16.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 7.25 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 7.00 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.88 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.38 (dd,  $J = 16.8, 16 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ); MS (ESI)  $m/z$  368.33  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

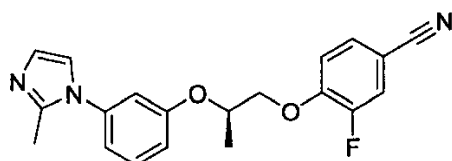
30

【0503】

(R)-3-フルオロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾニトリル、化合物34の製造

【0504】

【化131】



40

【0505】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (dd,  $J = 11.6, 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.68 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.89 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ); MS (ESI)  $m/z$  352.25  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

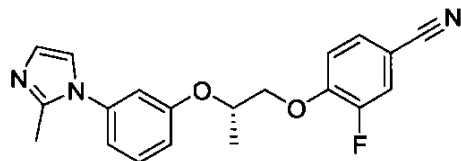
【0506】

50

(S)-3-フルオロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾニトリル、化合物 35 の製造

【0507】

【化132】



【0508】

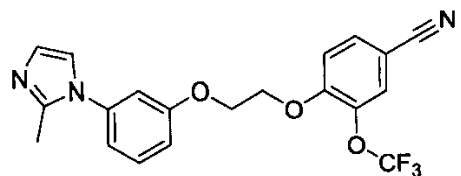
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (dd,  $J = 11.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.89 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.25 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0509】

4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル、化合物 36 の製造

【0510】

【化133】



【0511】

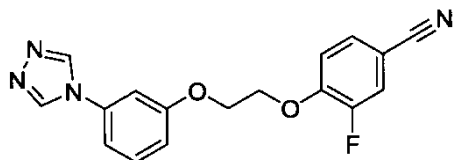
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.78-7.69 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 2.33 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  404.1 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0512】

4-(2-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物 38 の製造

【0513】

【化134】



【0514】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45-7.26 (m, 5H), 7.10 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  325.10 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0515】

3-フルオロ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物 37 の製造

【0516】

10

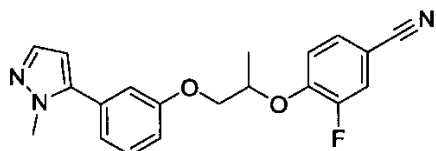
20

30

40

50

## 【化 1 3 5】



## 【0 5 1 7】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.17 (t, 3H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H), 6.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.91-4.87 (dd,  $J = 10.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.55-1.47 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.25 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

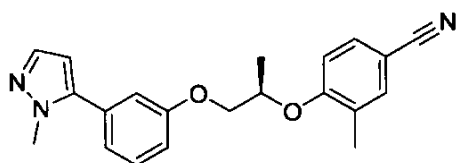
10

## 【0 5 1 8】

(R)-3-メチル-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物 39 の製造

## 【0 5 1 9】

## 【化 1 3 6】



20

## 【0 5 2 0】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50-7.42 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 4H), 6.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.87-4.82 (dd,  $J = 6.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.23-4.19 (dd,  $J = 6.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.11-3.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  348.29 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

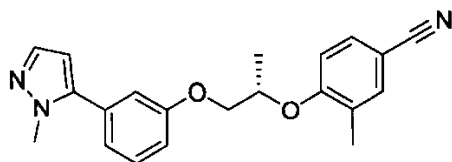
## 【0 5 2 1】

(S)-3-メチル-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物 40 の製造

30

## 【0 5 2 2】

## 【化 1 3 7】



## 【0 5 2 3】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50-7.42 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 4H), 6.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.87-4.82 (dd,  $J = 6.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.23-4.19 (dd,  $J = 6.4, 5.6$  Hz, 1H), 4.11-3.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  348.29 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

40

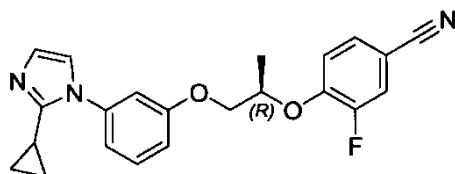
## 【0 5 2 4】

(R)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物 41 の製造

## 【0 5 2 5】

50

【化138】



【0526】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41-7.36 (m, 1H), 7.02 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.97 (dd,  $J = 4.0, 12.0$  Hz, 1H), 3.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  259.21 [ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

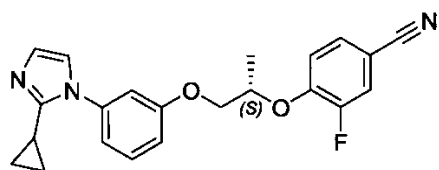
10

【0527】

(S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物42の製造

【0528】

【化139】



20

【0529】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.39 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.91-0.82 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  378.26 [ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

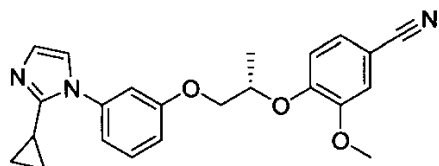
【0530】

(S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メトキシベンゾニトリル、化合物43の製造

30

【0531】

【化140】



【0532】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.43-7.35 (m, 3H), 7.23 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 3.2 Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.95 (dd,  $J = 13.2$  Hz, 11.2 Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.34 (dd,  $J = 8.0, 11.2$  Hz, 3H), 0.88-0.79 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  390.27 [ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

40

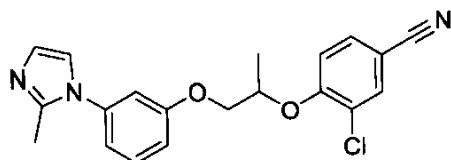
【0533】

3-クロロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物44の製造

【0534】

50

【化141】



【0535】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 13.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  368.11 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

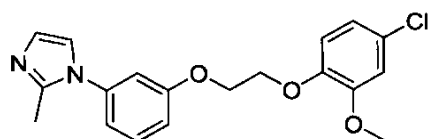
10

【0536】

1-(3-(2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール、化合物45の製造

【0537】

【化142】



20

【0538】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.92-7.84 (m, 1H), 7.75-7.69 (t,  $J = 16.4$  Hz, 1H), ), 7.57-7.39 (m, 3H), ), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J = 4.4, 3.6$  Hz, 2H), 4.43 (dd,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  338.27 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

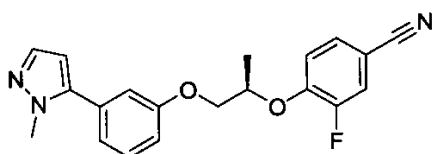
【0539】

(R)-3-フルオロ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物46の製造

30

【0540】

【化143】



【0541】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H), 6.29 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.91-4.87 (dd,  $J = 10.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.52-1.47 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.25 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

40

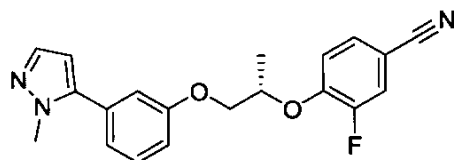
【0542】

(S)-3-フルオロ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物47の製造

【0543】

50

【化 1 4 4】



【0 5 4 4】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H), 6.29 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.91-4.87 (dd,  $J = 10.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.89 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.52-1.47 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.25 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

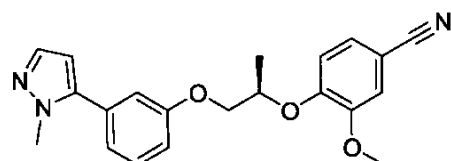
10

【0 5 4 5】

(R)-3-メトキシ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物 48 の製造

【0 5 4 6】

【化 1 4 5】



20

【0 5 4 7】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.51 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.29 (s, 2H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.26 (dd,  $J = 10.0, 6.4$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 10.0, 4.4$  Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  364.26 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

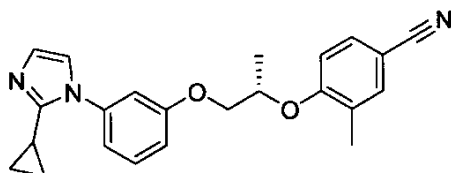
【0 5 4 8】

(S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メチルベンゾニトリル、化合物 49 の製造

30

【0 5 4 9】

【化 1 4 6】



【0 5 5 0】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 10.8$  Hz, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.76 (dd,  $J = 4.8, 10$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.88-0.80 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  374.30 [ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

40

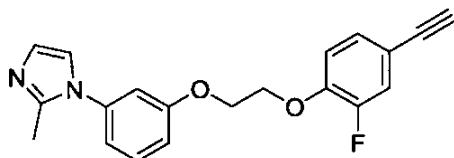
【0 5 5 1】

1-(3-(2-(4-エチニル-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール、化合物 51 の製造

【0 5 5 2】

50

【化147】



【0553】

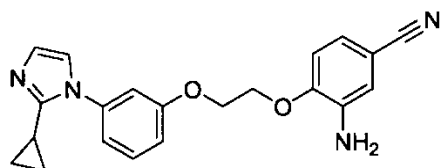
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.44 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J=1.6$ , 2 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 4H), 4.13 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  337.1 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$

【0554】

3-アミノ-4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物52の製造

【0555】

【化148】



【0556】

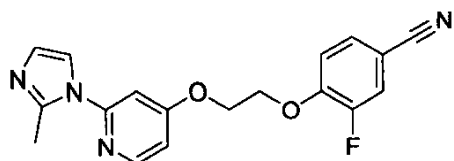
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.47 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 4H), 7.03-6.95 (m, 3H), 6.88-6.92 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.00-0.85 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  361.1 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0557】

3-フルオロ-4-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物53の製造

【0558】

【化149】



【0559】

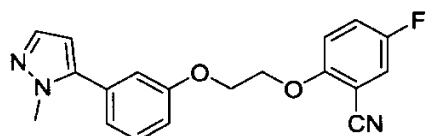
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.84-7.85 (d,  $J = 1.6$ , 11.2 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.09-7.07 (dd,  $J = 2.0$ , 6.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.58-4.57 (m, 4H), 3.31 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.23 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0560】

5-フルオロ-2-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物54の製造

【0561】

【化150】



10

20

30

40

50

【0562】

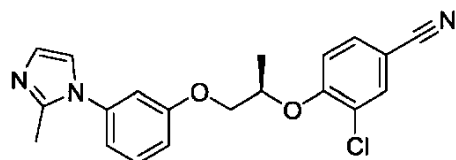
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.43 (q,  $J = 2.8$  Hz, 4H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  338.26 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0563】

(R)-3-クロロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物55の製造

【0564】

【化151】



【0565】

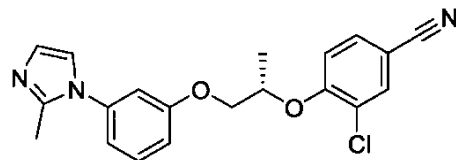
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 13.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  368.11 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0566】

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物56の製造

【0567】

【化152】



【0568】

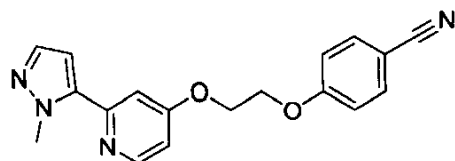
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.66 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 13.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  368.11 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0569】

4-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物59の製造

【0570】

【化153】



【0571】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.52 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 4.0$

10

20

30

40

50

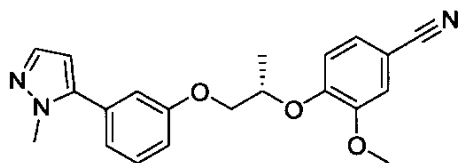
Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.42 (d,  $J = 6.4$  Hz, 4H), 4.20 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  321.30  $[C_{18}H_{16}N_4O_2+H]^+$ .

【0572】

(S)-3-メトキシ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物60の製造

【0573】

【化154】



10

【0574】

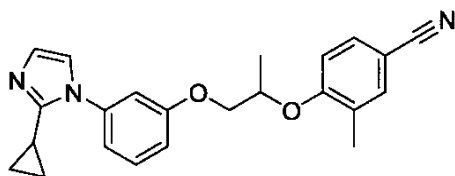
$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.50 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.28 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 9.6, 6.4$  Hz, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.50 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  364.26  $[C_{21}H_{21}N_3O_3+H]^+$ .

【0575】

4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メチルベンゾニトリル、化合物61の製造

【0576】

【化155】



20

【0577】

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 10.8$  Hz, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.76 (dd,  $J = 4.8, 10$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.88-0.80 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  374.30  $[C_{23}H_{23}N_3O_2+H]^+$ .

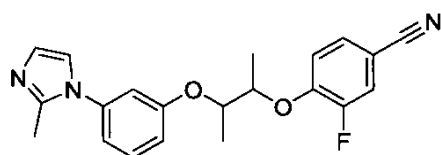
30

【0578】

3-フルオロ-4-(3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-イルオキシ)ベンゾニトリル、化合物63の製造

【0579】

【化156】



40

【0580】

$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.40-7.33 (m, 3H), 7.11-7.03 (m, 3H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.81 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 2H), 2.37 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 1.57-1.40 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  366.15  $[C_{21}H_{20}FN_3O_2+H]^+$ .

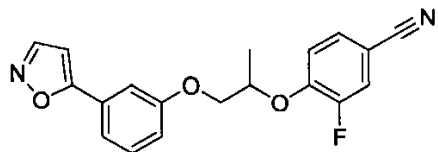
【0581】

50

3-フルオロ-4-((1-(3-(イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベン  
ゾニトリル、化合物 6 4 の製造

【0582】

【化157】



【0583】

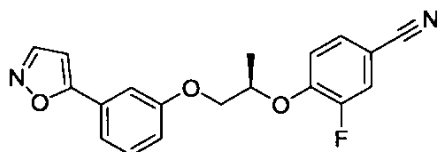
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.62 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.04 (dd,  $J$  = 1.6, 5.2 Hz, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 1.35 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.19 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0584】

(R)-3-フルオロ-4-((1-(3-(イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベン  
ゾニトリル、化合物 6 5 の製造

【0585】

【化158】



【0586】

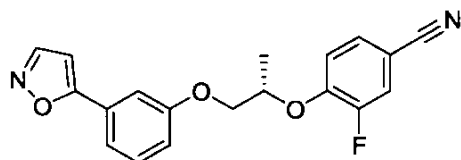
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.62 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.04 (dd,  $J$  = 1.6, 5.2 Hz, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 1.35 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.19 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0587】

(S)-3-フルオロ-4-((1-(3-(イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベン  
ゾニトリル、化合物 6 6 の製造

【0588】

【化159】



【0589】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.62 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 2.0, 11.6 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.04 (dd,  $J$  = 1.6, 5.2 Hz, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 1.35 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.19 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0590】

(R)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メチルベン  
ゾニトリル、化合物 6 8 の製造

【0591】

10

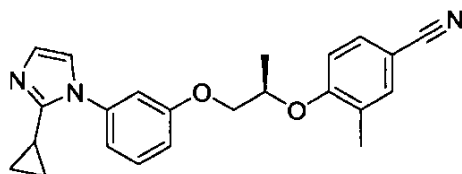
20

30

40

50

【化160】



【0592】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.62 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.05 (t,  $J = 10.8$  Hz, 3H), 6.84 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.76 (dd,  $J = 4.8, 10$  Hz, 1H), 1.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.88-0.80 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  374.30  $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

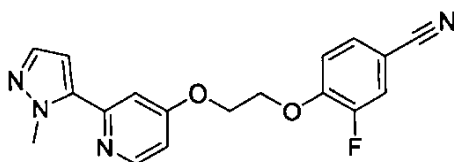
10

【0593】

3-フルオロ-4-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物69の製造

【0594】

【化161】



20

【0595】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.5 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 19.6 Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.54 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.20 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.19  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$ .

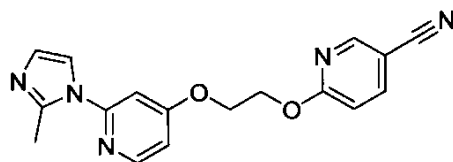
【0596】

6-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物70の製造

30

【0597】

【化162】



【0598】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.19-8.17 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.73-4.71 (m, 2H), 4.56-4.54 (m, 2H), 2.50 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  322.29  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}]^+$

40

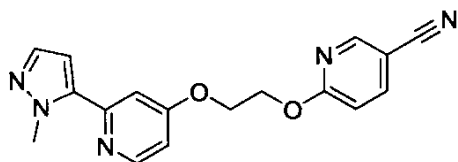
【0599】

6-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物71の製造

【0600】

50

## 【化163】



## 【0601】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.60 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.8 (dd,  $J = 1.6$ , 8 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.81 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.78 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 4.42 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.20 (s, 3H); (.MS (ESI)  $m/z$  322.12 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ ).

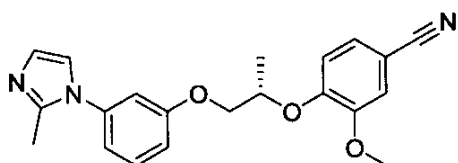
10

## 【0602】

(S)-3-メトキシ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物72の製造

## 【0603】

## 【化164】



20

## 【0604】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.06-6.88 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) 1.49 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  364.16 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

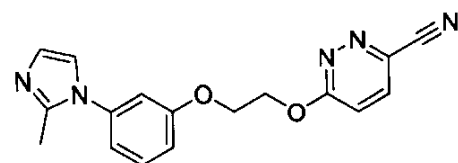
## 【0605】

6-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ピリダジン-3-カルボニトリル、化合物73の製造

30

## 【0606】

## 【化165】



## 【0607】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.08-7.07 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.48 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  321.9 [ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

40

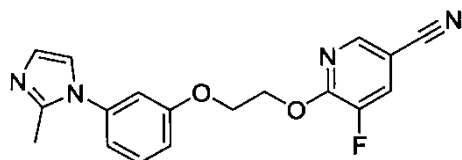
## 【0608】

5-フルオロ-6-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物74の製造

## 【0609】

50

【化 1 6 6】



【0 6 1 0】

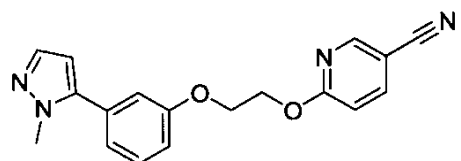
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.45-8.43 (m, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 3H), 6.89 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.74 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.44 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.9 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 6 1 1】

6-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物 7 5 の製造

【0 6 1 2】

【化 1 6 7】



【0 6 1 3】

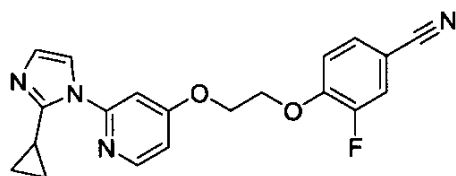
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 4H), 6.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 4.41 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  320.9 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 6 1 4】

4-(2-((2-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物 7 6 の製造

【0 6 1 5】

【化 1 6 8】



【0 6 1 6】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.42 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.88 (dd,  $J = 2.4, 6.0$  Hz, 1H), 4.50 (s, 4H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  365.23 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 6 1 7】

(R)-3-メトキシ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物 7 7 の製造

【0 6 1 8】

10

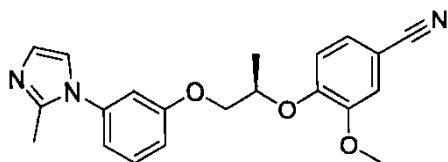
20

30

40

50

【化 1 6 9】



【0 6 1 9】

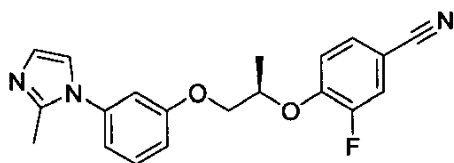
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.06-6.88 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) 1.49 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  364.16 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 6 2 0】

(R)-3-フルオロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物 7 8 の製造

【0 6 2 1】

【化 1 7 0】



【0 6 2 2】

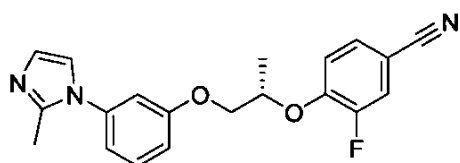
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.42-7.35 (m, 3H), 7.14 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02-6.89 (m, 4H), 6.81 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.50 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.14 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 6 2 3】

(S)-3-フルオロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル、化合物 7 9 の製造

【0 6 2 4】

【化 1 7 1】



【0 6 2 5】

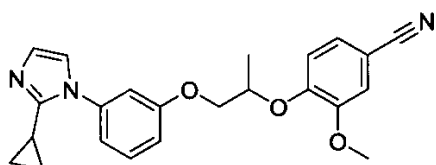
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.42-7.35 (m, 3H), 7.14 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.02-6.89 (m, 4H), 6.81 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.50 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  352.14 [ $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0 6 2 6】

4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メトキシベンゾニトリル、化合物 8 0 の製造

【0 6 2 7】

【化 1 7 2】



【0 6 2 8】

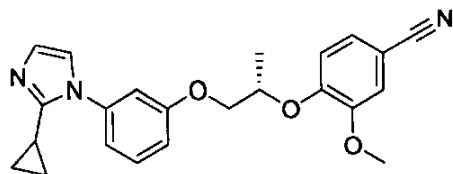
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41-7.36 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.95 (dd,  $J = 3.2, 9.2$  Hz, 1H), 3.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  259.21 [ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0629】

(S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メトキシベンズニトリル、化合物81の製造

【0630】

【化173】



10

【0631】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41-7.36 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 4H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.95 (dd,  $J = 3.2, 9.2$  Hz, 1H), 3.85 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  259.21 [ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

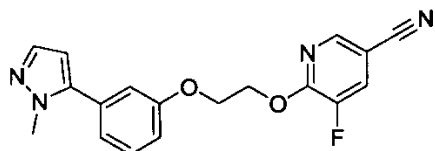
20

【0632】

5-フルオロ-6-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物82の製造

【0633】

【化174】



30

【0634】

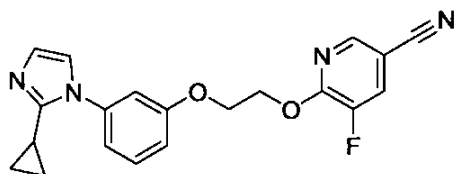
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 3H), 6.41 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.43 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0635】

6-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)-5-フルオロニコチノニトリル、化合物83の製造

【0636】

【化175】



40

【0637】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 3H), 6.84 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.74 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.45 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$

50

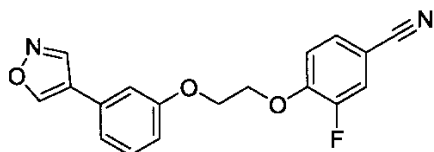
365.1 [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

【0638】

3-フルオロ-4-(2-(3-(イソキサゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物84の製造

【0639】

【化176】



10

【0640】

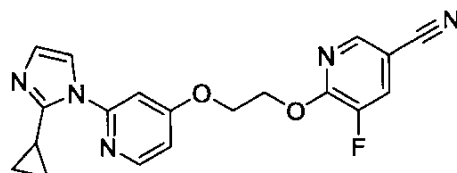
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 17.6, 8.0 Hz, 3H), 6.90 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 4.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 325.24 [C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>.

【0641】

6-(2-((2-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-5-フルオロニコチノニトリル、化合物90の製造

【0642】

【化177】



20

【0643】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 8.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.77 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 0.90-0.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 366.1 [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

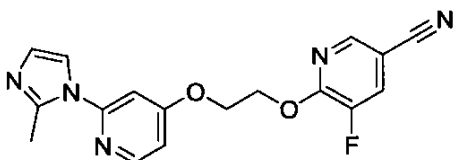
30

【0644】

5-フルオロ-6-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル、化合物91の製造

【0645】

【化178】



40

【0646】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H); MS (ESI) m/z 340.1 [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

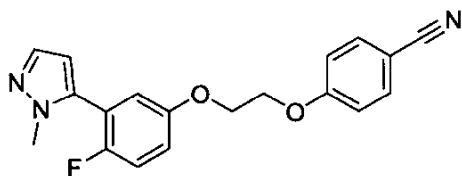
【0647】

4-(2-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物93の製造

【0648】

50

【化 1 7 9】



【 0 6 4 9】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.02-6.88 (m, 4H), 6.31 (s, 1H), 4.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.81 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  338.12 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$

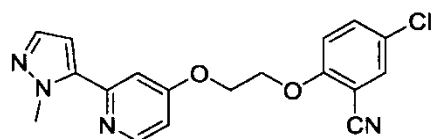
10

【 0 6 5 0】

5-クロロ-2-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 98 の製造

【 0 6 5 1】

【化 1 8 0】



20

【 0 6 5 2】

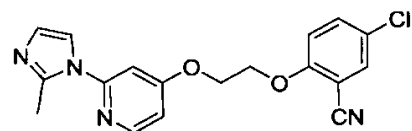
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  355.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【 0 6 5 3】

5-クロロ-2-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 99 の製造

【 0 6 5 4】

【化 1 8 1】



30

【 0 6 5 5】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.52-4.51 (m, 2H), 4.48-4.47 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  355.0 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

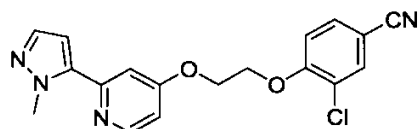
40

【 0 6 5 6】

3-クロロ-4-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物 100 の製造

【 0 6 5 7】

【化 1 8 2】



【 0 6 5 8】

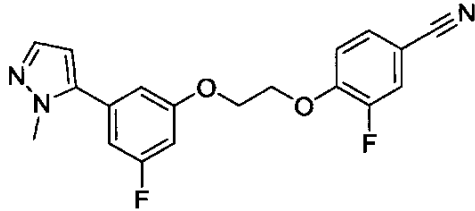
50

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J$  = 5.6, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.06-7.00 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.12 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  355.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .  
【0659】

3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物105の製造

【0660】

【化183】



10

【0661】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  7.508 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.460-7.376 (m, 2H), 7.092 (t, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 6.783-6.700 (m, 3H), 6.310 (d, 1H,  $J$  = 1.6 Hz), 4.485-4.463 (m, 2H), 4.413-4.391 (m, 2H), 3.902 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  356.1 [ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

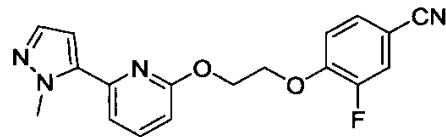
20

【0662】

3-フルオロ-4-(2-((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物106の製造

【0663】

【化184】



30

【0664】

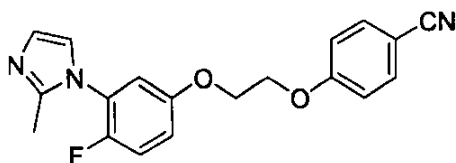
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.662 (dd, 1H,  $J$  = 7.6 & 7.2 Hz), 7.497 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.418 (dt, 1H,  $J$  = 8.4 & 2.0 Hz), 7.375 (dd, 1H,  $J$  = 10.4 & 2.0 Hz), 7.225 (dd, 1H,  $J$  = 7.6 & 0.8 Hz), 7.086 (t, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 6.747 (dd, 1H,  $J$  = 8.0 & 0.8 Hz), 6.578 (d, 1H,  $J$  = 2.0 Hz), 4.772 (t, 2H,  $J$  = 4.8 Hz), 4.481 (t, 2H,  $J$  = 4.8 Hz), 4.238 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  339.1 [ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0665】

4-(2-(4-フルオロ-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物108の製造

【0666】

【化185】



40

【0667】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.62 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.19 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.05 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.87-6.85 (dd,  $J$  = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI)  $m$

50

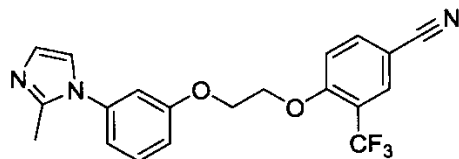
/z 338.2 [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

【0668】

4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル、化合物111の製造

【0669】

【化186】



10

【0670】

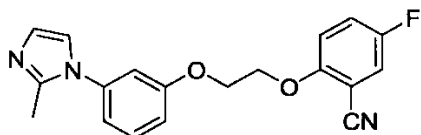
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.89-7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84-7.81 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18-7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.84 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.49-4.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI) m/z 388.1 [C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

【0671】

5-フルオロ-2-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物114の製造

【0672】

【化187】



20

【0673】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 7.77-7.74 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 7.61-7.56 (dt, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 338.2 [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

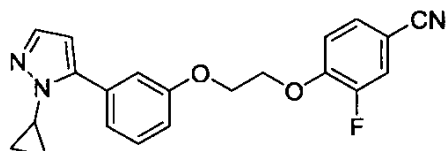
30

【0674】

4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル、化合物116の製造

【0675】

【化188】



40

【0676】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 7.88-7.84 (dd, J = 11.4, 2.0, 1H), (td, J = 8.8, 1.4, 1H), 4.47-7.30 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.43-6.42 (d, J = 1.6, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.44-4.42 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 4H); MS (ESI) m/z 364.2 [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>.

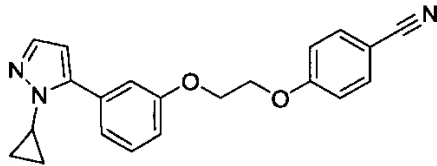
【0677】

4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物117の製造

50

【0678】

【化189】



【0679】

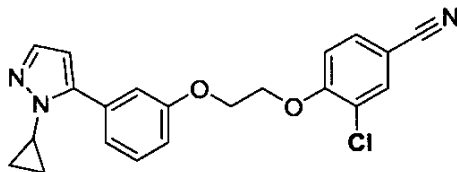
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$  7.63-7.61 (d,  $J = 8.8$ , 2H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.22-7.20 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04-7.02 (d,  $J = 8.8$ , 2H), 7.01-6.98 (d,  $J = 8.8$ , 1H), 6.32 (s, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.62 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.98-0.97 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  346.2 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0680】

3-クロロ-4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル、化合物118の製造

【0681】

【化190】



【0682】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$  7.69-7.68 (d,  $J = 1.6$ , 1H), 7.59-7.56 (dd,  $J = 8.4, 1.6$ , 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.23-7.21 (d,  $J = 7.2$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09-7.07 (d,  $J = 8.8$ , 1H), 7.02-7.00 (d,  $J = 7.6$ , 1H), 6.32 (s, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.62 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.98-0.97 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  380.2 [ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2 + \text{H}$ ] $^+$ .

【0683】

実施例8 化合物一覧表

以下の表2に、この開示で例示された化合物の一覧を、生物活性データと共に示す。

【0684】

10

20

30

40

50

## 【表 2 - 1】

表 2. 例示化合物の構造と I C 5 0

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                  | I CMT<br>I C 5 0 (μ<br>M)                  |
|-----------|----|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1         |    | 4-(2-(3-(1H-1,2,4-<br>トリアゾール-1-イ<br>ル)フェノキシ)エト<br>キシ)ベンゾニトリル            | 0. 5 6                                     |
| 2         |    | 4-(2-(3-(2-メチル-<br>1H-イミダゾール-1-<br>イル)フェノキシ)エ<br>トキシ)ベンゾニトリ<br>ル        | 0. 0 2 7                                   |
| 3         |    | 4-(2-(3-(チアゾール<br>-5-イル)フェノキシ)<br>エトキシ)ベンゾニト<br>リル                      | 0. 6 3 ;<br>0. 4 9                         |
| 4         |    | 5-(2-(3-(2-メチル-<br>1H-イミダゾール-1-<br>イル)フェノキシ)エ<br>トキシ)ピコリノニト<br>リル       | 0. 2 6 ;<br>0. 2 2 ;<br>0. 3 9             |
| 5         |    | 3-クロロ-4-(2-(3-<br>(2-メチル-1H-イミダ<br>ゾール-1-イル)フェ<br>ノキシ)エトキシ)ベ<br>ンゾニトリル  | 0. 0 0 0 3 ;<br>0. 0 0 0 2 ;<br>0. 0 0 0 4 |
| 6         |    | 3-フルオロ-4-(2-(3-<br>(2-メチル-1H-イミダ<br>ゾール-1-イル)フェ<br>ノキシ)エトキシ)ベ<br>ンゾニトリル | 0. 0 0 2 ;<br>0. 0 0 1 ;<br>0. 0 0 2 4     |

【 0 6 8 5 】

10

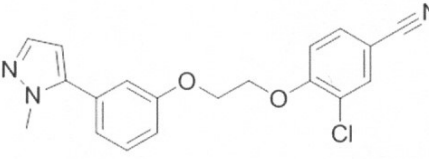
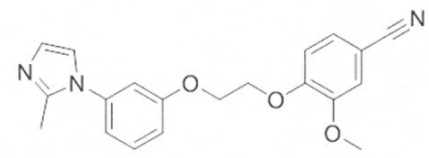
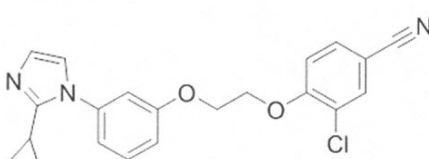
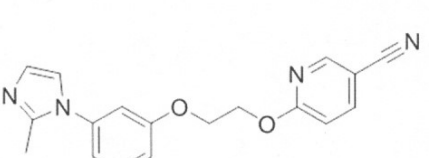
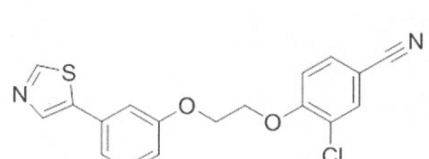
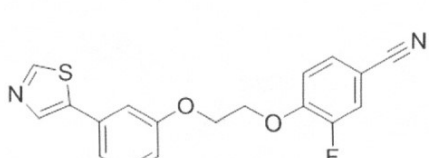
20

30

40

50

【表 2 - 2】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | IUPAC名                                                                     | ICMT<br>IC50 (μ<br>M) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 7         |    | 3-クロロ-4-(2-(3-(1-<br>メチル-1H-ピラゾール<br>-5-イル)フェノキシ)<br>エトキシ)ベンゾニト<br>リル      | 0.003;<br>0.003       |
| 8         |    | 3-メトキシ-4-(2-(3-(2-<br>メチル-1H-イミダ<br>ゾール-1-イル)フェノ<br>キシ)エトキシ)ベンゾ<br>ニトリル    | 0.0002;<br>0.00036    |
| 9         |    | 3-クロロ-4-(2-(3-(2-<br>シクロプロピル-1H-イ<br>ミダゾール-1-イル)フ<br>ェノキシ)エトキシ)ベン<br>ゾニトリル | 0.0001;<br>0.00018    |
| 10        |  | 6-(2-(3-(2-メチル-<br>1H-イミダゾール-1-イル)<br>フェノキシ)エトキシ)<br>ニコチノニトリル              | 0.08                  |
| 11        |  | 3-クロロ-4-(2-(3-(チ<br>アゾール-5-イル)フェ<br>ノキシ)エトキシ)ベン<br>ゾニトリル                   | 0.02                  |
| 12        |  | 3-フルオロ-4-(2-(3-(<br>チアゾール-5-イル)<br>フェノキシ)エトキシ)<br>ベンゾニトリル                  | 0.21                  |

【0686】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                        | I C M T<br>I C 5 0 (μ<br>M) |
|-----------|----|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 3       |    | 5-メチル-2-(2-(3-(2-<br>メチル-1H-イミダゾー<br>ル-1-イル) フェノキ<br>シ) エトキシ) ベンゾニ<br>トリル     | 0. 0 1 1                    |
| 1 4       |    | 3-フルオロ-4-(2-(3-(<br>1-メチル-1H-ピラゾ<br>ール-5-イル) フェノキ<br>シ) エトキシ) ベンゾニ<br>トリル     | 0. 0 1 5                    |
| 1 5       |    | 3-メトキシ-4-(2-(3-(<br>1-メチル-1H-ピラゾ<br>ール-5-イル) フェノキ<br>シ) エトキシ) ベンゾニ<br>トリル     | 0. 0 0 1 1 ;<br>0. 0 0 0 9  |
| 1 6       |    | 3-メトキシ-4-(2-(3-(<br>チアゾール-5-イル)<br>フェノキシ) エトキシ)<br>ベンゾニトリル                    | 0. 0 0 8 ,<br>0. 0 1 1      |
| 1 7       |    | 4-(2-(3-(2-シクロプ<br>ロピル-1H-イミダゾー<br>ル-1-イル) フェノキ<br>シ) エトキシ)-3-フル<br>オロベンゾニトリル | 0. 0 1 6                    |
| 1 8       |    | 5-メチル-2-(2-(3-(1-<br>メチル-1H-ピラゾール<br>-5-イル) フェノキシ)<br>エトキシ) ベンゾニト<br>リル       | 0. 0 0 3                    |

【 0 6 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                         | I CMT<br>I C 5 0 (μ M)         |
|-----------|----|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1 9       |    | 4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-メトキシベンゾニトリル    | 0. 0 0 4 5                     |
| 2 0       |    | 4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル           | 0. 0 0 0 1 7 ;<br>0. 0 0 0 1 6 |
| 2 1       |    | 4-(2-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル               | 0. 2 9 8                       |
| 2 2       |    | 3-クロロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾニトリル        | 0. 0 0 3                       |
| 2 3       |    | 3-フルオロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロポキシ)ベンゾニトリル       | 0. 0 6 1                       |
| 2 4       |    | 3-クロロ-4-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル | 0. 0 0 1                       |

【 0 6 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                | ICMT<br>IC50 (μM) |
|-----------|----|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 25        |    | 3-フルオロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル     | 0.023             |
| 26        |    | 1-(3-(2-(4-エチニルフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール                       | 0.069             |
| 27        |    | 5-(3-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)エトキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール                  | 0.29              |
| 28        |    | 4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル | 0.0016            |
| 29        |    | 3-メトキシ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル     | 0.00008           |
| 30        |    | 3-メチル-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリ        | 0.0016            |

【0689】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                                  | ICMT<br>IC50 (μM) |
|-----------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 31        |    | 3-メトキシ-4-<br>(1-(3-(1-メチル<br>-1H-ピラゾール<br>5-イル)フェノキ<br>シ)プロパン-2-イ<br>ル)オキシ)ベンゾ<br>ニトリル  | 0.0012            |
| 32        |    | (R)-3-クロロ-4-<br>(2-(3-(2-メチル<br>-1H-イミダゾール<br>1-イル)フェノキ<br>シ)プロポキシ)ベ<br>ンゾニトリル          | 0.2               |
| 33        |    | (S)-3-クロロ-4-<br>(2-(3-(2-メチル<br>-1H-イミダゾール<br>1-イル)フェノキ<br>シ)プロポキシ)ベ<br>ンゾニトリル          | 0.0015            |
| 34        |    | (R)-3-フルオロ-<br>4-(2-(3-(2-メチ<br>ル-1H-イミダゾー<br>ル-1-イル)フェノ<br>キシ)プロポキシ)<br>ベンゾニトリル        | 1.47              |
| 35        |    | (S)-3-フルオロ-<br>4-(2-(3-(2-メチ<br>ル-1H-イミダゾー<br>ル-1-イル)フェノ<br>キシ)プロポキシ)<br>ベンゾニトリル        | 0.0036            |
| 36        |    | 4-(2-(3-(2-メチ<br>ル-1H-イミダゾー<br>ル-1-イル)フェノ<br>キシ)エトキシ)-<br>3-(トリフルオロ<br>メトキシ)ベンゾ<br>ニトリル | 0.14              |

【0690】

10

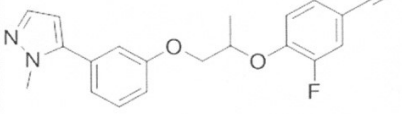
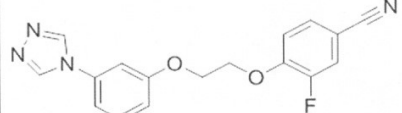
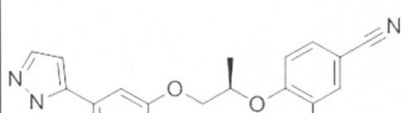
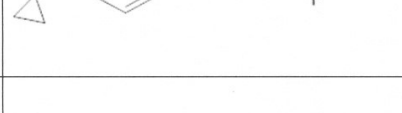
20

30

40

50

【表 2 - 7】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | IUPAC名                                                                    | ICMT<br>IC50 (μM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 37        |    | 3-フルオロ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル          | 0.0007            |
| 38        |    | 4-(2-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル                   | 0.31              |
| 39        |    | (R)-3-メチル-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル       | 0.0047            |
| 40        |   | (S)-3-メチル-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル       | 0.0095            |
| 41        |  | (R)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル | 0.000002          |
| 42        |  | (S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-フルオロベンゾニトリル | 0.012             |

【0691】

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                    | I CMT<br>I C 5 0 (μM)       |
|-----------|----|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 4 3       |    | (S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メトキシベンゾニトリル | 0. 0 0 0 6 8                |
| 4 4       |    | 3-クロロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル          | 0. 7 8                      |
| 4 5       |    | 1-(3-(2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール                     | 0. 0 7 6                    |
| 4 6       |    | (R)-3-フルオロ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル      | 0. 0 0 1                    |
| 4 7       |    | (S)-3-フルオロ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル      | 0. 0 0 6 8,<br>0. 0 0 0 3 8 |
| 4 8       |    | (R)-3-メトキシ-4-((1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル      | 0. 0 0 0 6 4                |

【 0 6 9 2】

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                   | I CMT<br>I C 5 0 (μ M) |
|-----------|----|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 4 9       |    | (S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メチルベンゾニトリル | 0. 0 0 0 3             |
| 5 0       |    | 1-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール                | 0. 0 1 2               |
| 5 1       |    | 1-(3-(2-(4-エチン-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール                    | 0. 0 2                 |
| 5 2       |    | 3-アミノ-4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル               | 0. 0 0 3 6             |
| 5 3       |    | 3-フルオロ-4-(2-(2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル          | 0. 0 0 0 4 4           |
| 5 4       |    | 5-フルオロ-2-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル                   | 0. 0 3 2               |

【 0 6 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                                       | ICMT<br>IC50 (μM) |
|-----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 55        |    | (R)-3-クロロ-4-<br>((1-(3-(2-メチル<br>-1H-イミダゾール<br>-1-イル)フェノキシ<br>)プロパン-2-イル)<br>オキシ)ベンゾ<br>ニトリル | 0.011             |
| 56        |    | (S)-3-クロロ-4-<br>((1-(3-(2-メチル<br>-1H-イミダゾール<br>-1-イル)フェノキシ<br>)プロパン-2-イル)<br>オキシ)ベンゾ<br>ニトリル | 0.00015           |
| 57        |    | 4-(2-(3-(1-メチ<br>ル-1H-ピラゾール<br>-5-イル)フェノキシ<br>)エトキシ)ベン<br>ゾニトリル                              | 0.009             |
| 58        |    | 1-(3-(2-(2-フル<br>オロ-4-メチルフ<br>エノキシ)エトキシ<br>)フェニル)-2-<br>メチル-1H-イミダ<br>ゾール                    | 0.06              |
| 59        |    | 4-(2-((2-(1-メチ<br>ル-1H-ピラゾール<br>-5-イル)ピリジン<br>-4-イル)オキシ)<br>エトキシ)ベンゾ<br>ニトリル                 | 0.02              |
| 60        |    | (S)-3-メトキシ-<br>4-((1-(3-(1-メチ<br>ル-1H-ピラゾール<br>-5-イル)フェノキシ<br>)プロパン-2-イル)<br>オキシ)ベンゾ<br>ニトリル | 0.81 nM           |

【0694】

10

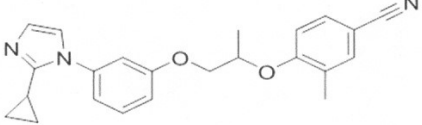
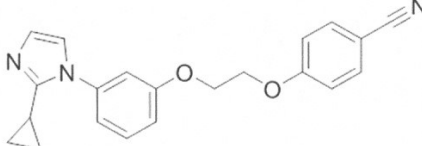
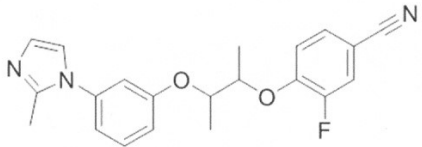
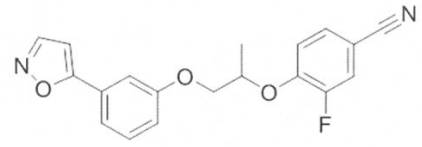
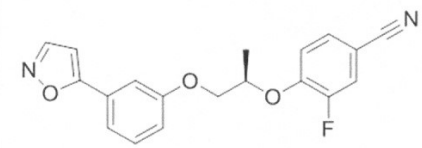
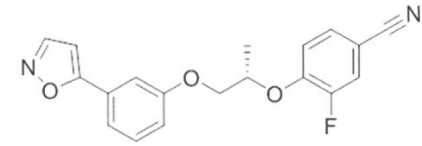
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | IUPAC名                                                               | I CMT<br>I C 5 0 (μM)  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 6 1       |    | 4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メチルベンゾニトリル | 0. 8 8 nM              |
| 6 2       |    | 4-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル                 | 0. 0 0 8 5             |
| 6 3       |    | 3-フルオロ-4-((3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル     | 0. 0 1 8 ;<br>0. 0 0 6 |
| 6 4       |  | 3-フルオロ-4-((1-(3-(イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル            | 0. 2 7 ;<br>0. 4 7     |
| 6 5       |  | (R)-3-フルオロ-4-((1-(3-(イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル        | 4. 6 7 ;<br>4. 3 9     |
| 6 6       |  | (S)-3-フルオロ-4-((1-(3-(イソキサゾール-5-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル        | 0. 1 8 ;<br>0. 1 9     |

【 0 6 9 5】

10

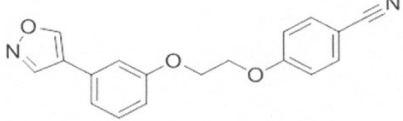
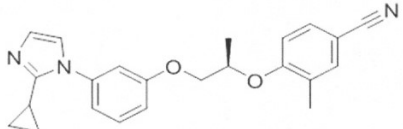
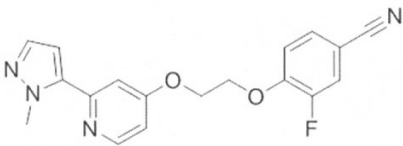
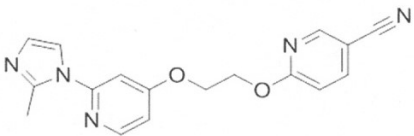
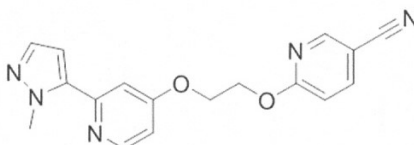
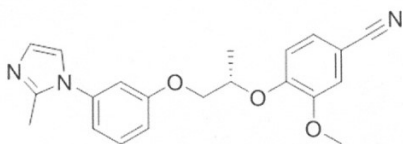
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | IUPAC名                                                                   | ICMT<br>IC50 (μM)            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 67        |    | 4-(2-(3-(イソキサゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル                                 | 0.14;<br>0.10                |
| 68        |    | (R)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メチルベンゾニトリル | 0.0015;<br>0.013             |
| 69        |    | 3-フルオロ-4-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル          | 0.0028;<br>0.0014;<br>0.0015 |
| 70        |  | 6-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル               | 0.027                        |
| 71        |  | 6-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル                | 0.044;<br>0.041              |
| 72        |  | (S)-3-メトキシ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル    | 0.0045                       |

【0696】

10

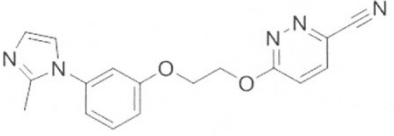
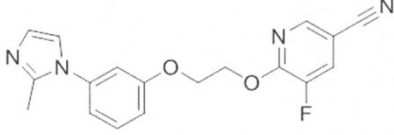
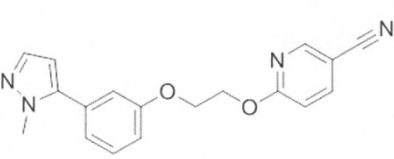
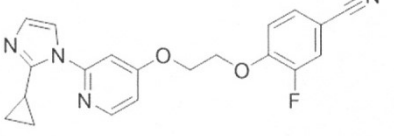
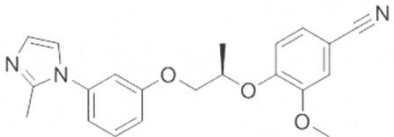
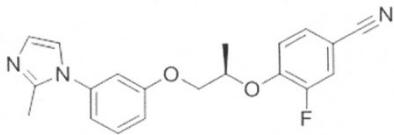
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | IUPAC名                                                                | I CMT<br>I C 5 0 (μ M) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 7 3       |    | 6-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ピリダジン-3-カルボニトリル              | 0. 9 5                 |
| 7 4       |    | 5-フルオロ-6-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル              | 0. 0 6 5               |
| 7 5       |    | 6-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル                      | 0. 0 6 ;<br>0. 0 6 2   |
| 7 6       |  | 4-(2-(2-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル   | 0. 3 9 nM              |
| 7 7       |  | (R)-3-メトキシ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル | 0. 7 nM                |
| 7 8       |  | (R)-3-フルオロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル | 7 5 pM                 |

【 0 6 9 7】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                    | ICMT<br>IC50 ( $\mu$ M) |
|-----------|----|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 79        |    | (S)-3-フルオロ-4-((1-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル     | 0.031                   |
| 80        |    | 4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メトキシベンゾニトリル     | 3 pM                    |
| 81        |    | (S)-4-((1-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)プロパン-2-イル)オキシ)-3-メトキシベンゾニトリル | 0.001                   |
| 82        |    | 5-フルオロ-6-(2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル                   | 0.21 ;<br>0.19          |
| 83        |    | 6-(2-(3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)-5-フルオロニコチノニトリル              | 0.0037                  |
| 84        |    | 3-フルオロ-4-(2-(3-(イソキサゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル                           | 0.028                   |

【0698】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                            | I CMT<br>I C 5 0 (μ M) |
|-----------|----|-------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 8 5       |    | 4-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル         | 0. 0 1 5               |
| 8 6       |    | 3-フルオロ-4-(2-((6-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル  | 0. 0 1 7               |
| 8 7       |    | 5-フルオロ-6-(2-(4-フルオロ-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチノニトリル   | 0. 0 3 3               |
| 8 8       |    | 4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロフェノキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル | 0. 0 1 8               |
| 8 9       |    | 4-(2-((2-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル     | 0. 0 0 2 8             |

【 0 6 9 9】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                 | I CMT<br>I C 5 0 (μM) |
|-----------|----|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 9 0       |    | 6-(2-((2-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-5-フルオロニコチノニトリル  | 0. 0 3 7              |
| 9 1       |    | 5-フルオロ-6-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル      | 0. 1 2                |
| 9 2       |    | 3-フルオロ-4-(2-((5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル        | 0. 3 ~ 1              |
| 9 3       |    | 4-(2-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル                 | 0. 0 0 6 6            |
| 9 4       |    | 4-(2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル                 | 0. 0 0 1 6            |
| 9 5       |    | 3-フルオロ-4-(2-((2-(3-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル | 0. 0 1                |

【 0 7 0 0】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                           | ICMT<br>IC50 (μM) |
|-----------|----|------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 96        |    | 4-(2-(2-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル           | 0.4~3             |
| 97        |    | 5-フルオロ-6-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ニコチノニトリル | 0.47~1            |
| 98        |    | 5-クロロ-2-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル   | 0.01              |
| 99        |    | 5-クロロ-2-(2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル  | 0.0026            |
| 100       |    | 3-クロロ-4-(2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル   | 0.0018            |
| 101       |    | 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン        | 0.029             |

【0701】

10

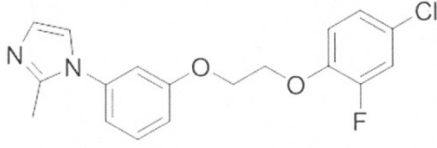
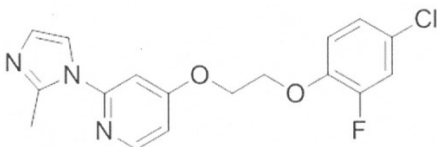
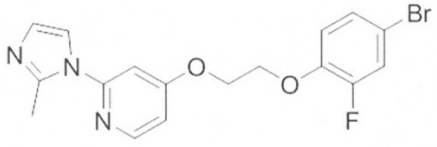
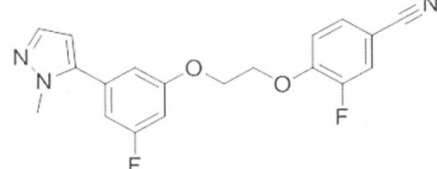
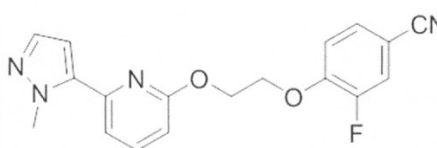
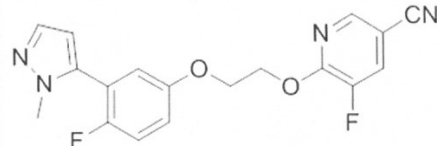
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

| 化合物<br>番号 | 構造                                                                                  | IUPAC名                                                         | ICMT<br>IC50 (μM) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------|
| 102       |    | 1-(3-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール          | 0.068             |
| 103       |    | 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン     | 0.0031            |
| 104       |    | 4-(2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン   | 0.0017            |
| 105       |  | 3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル  | 0.006             |
| 106       |  | 3-フルオロ-4-(2-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル | 0.3~1             |
| 107       |  | 5-フルオロ-6-(2-(4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ニコチニトリル  | 0.15              |

【0702】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                                                 | I CMT<br>I C 5 0 (μ M) |
|-----------|----|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1 0 8     |    | 4-(2-(4-フルオロ<br>-3-(2-メチル-1H-<br>イミダゾール-1-<br>イル)フェノキシ)<br>エトキシ)ベンゾ<br>ニトリル            | 0. 0 5 1               |
| 1 0 9     |    | 6-(2-(4-フルオロ<br>-3-(2-メチル-1H-<br>イミダゾール-1-<br>イル)フェノキシ)<br>エトキシ)ニコチ<br>ノニトリル           | 0. 1 7                 |
| 1 1 0     |    | 5-(3-(2-(4-クロ<br>ロフェノキシ)エ<br>トキシ)フェニ<br>ル)-1-メチル-1H-<br>ピラゾール                          | 0. 2 7                 |
| 1 1 1     |    | 4-(2-(3-(2-メチ<br>ル-1H-イミダゾ<br>ール-1-イル)フェ<br>ノキシ)エトキシ)-<br>3-(トリフルオロ<br>メチル)ベンゾニ<br>トリル | 0. 1 8                 |
| 1 1 2     |    | 1-(3-(2-(4-クロ<br>ロフェノキシ)エ<br>トキシ)フェニ<br>ル)-2-メチル-1H-<br>イミダゾール                         | 0. 2 5                 |
| 1 1 3     |    | 3-フルオロ-4-(2-<br>(4-フルオロ-3-<br>(1-メチル-1H-ピ<br>ラゾール-5-イル)<br>フェノキシ)エト<br>キシ)ベンゾニト<br>リル  | 0. 0 2 2               |

【 0 7 0 3】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                        | I CMT<br>I C 5 0 (μ M) |
|-----------|----|---------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1 1 4     |    | 5-フルオロ-2-(2-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル       | 0. 0 8 2               |
| 1 1 5     |    | 4-(2-(4-クロロフェノキシ)エトキシ)-2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン           | 0. 1 6                 |
| 1 1 6     |    | 4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル    | 0. 0 0 9 5             |
| 1 1 7     |    | 4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル           | 0. 0 5 5               |
| 1 1 8     |    | 3-クロロ-4-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ベンゾニトリル     | 0. 0 0 2 2             |
| 1 1 9     |    | 5-フルオロ-2-((2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ベンゾニトリル | 0. 0 8                 |

【 0 7 0 4】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

| 化合物<br>番号 | 構造 | IUPAC名                                                        | I CMT<br>I C 5 0 (μ M) |
|-----------|----|---------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1 2 0     |    | 4-((2-((1H-テトラゾール-1-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル      | 0. 0 1 2               |
| 1 2 1     |    | 4-((2-((4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)エトキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン | 0. 0 7                 |

## 【産業上の利用可能性】

## 【0705】

本明細書に記載された化合物は、I C M Tなどのメチルトランスフェラーゼを抑制し有用な多数の用途を有する可能性がある。また、当該化合物は、メチルトランスフェラーゼ及び／又はその補因子の阻害が、及び／又は詳細が不明なメカニズムにより、異常な病理又は症状を予防、阻止又は改善する異常又は疾患の治療又は予防に使用されてもよい。前記異常又は疾患は、癌又は早老症であってもよい。当該化合物は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、白血病、大腸癌、肺癌、肝細胞癌及び他の血管新生腫瘍並びに血管新生疾患のようなガンの治療に特に有用であるかもしれない。

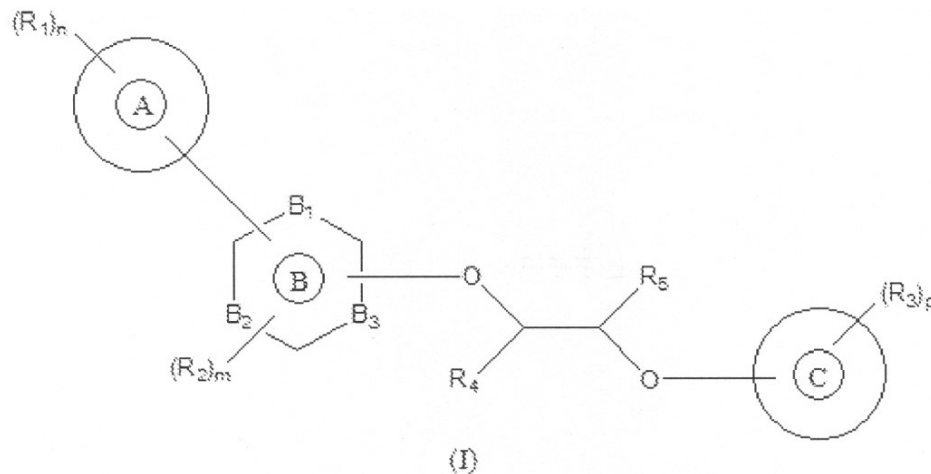
## 【0706】

この明細書を読んだ後、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することのない本発明の様々な他の修正及び適応は当業者にとって明らかであり、すべてのそのような修正及び適応は特許請求の範囲に含まれることが意図されている。

以下に、出願当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

## 【1】以下の式(I)：

## 【化191】



(式中、

## 【化192】



10

20

30

40

50

は芳香環系を表し；

環Aは、任意に1～4の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい5又は6員炭素環系であり；

B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>及びB<sub>3</sub>は、独立してC、CH又はNから選択され；

環Cは、任意に1～3の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい5又は6員炭素環系であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、独立して、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、独立してH又は脂肪族から選択され；

nは0から5までの整数であり（ここで、nが1以上である場合、環Aの各R<sub>1</sub>は同じであっても異なってもよい）；

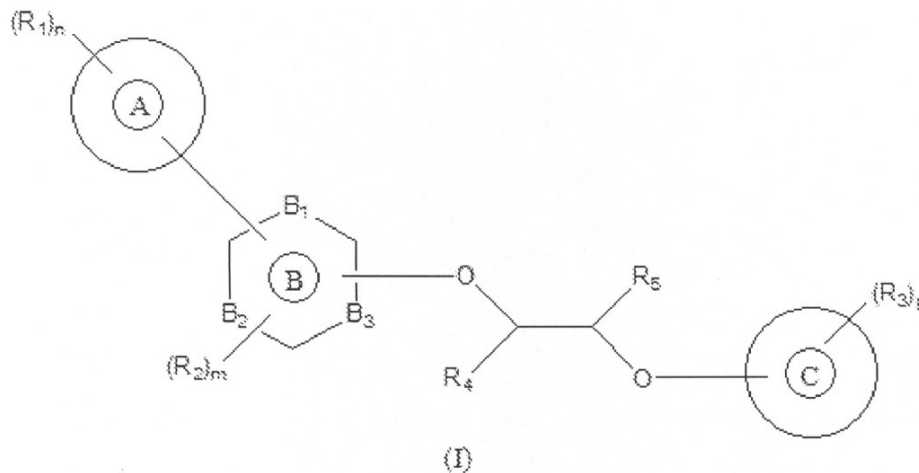
mは0から4までの整数であり（ここで、mが1以上である場合、環Bの各R<sub>2</sub>は同じであっても異なってもよい）；

pは0から5までの整数である（ここで、pが1以上である場合、環Cの各R<sub>3</sub>は同じであっても異なってもよい））

を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

〔2〕 以下の式（I）：

〔化193〕



（式中、

〔化194〕



は芳香環系を表し；

環Aは、任意に1～4の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい5又は6員炭素環系であり；

B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>及びB<sub>3</sub>は、独立してC、CH又はNから選択され（ここで、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>又はB<sub>3</sub>の1つがNである場合、残りのB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>又はB<sub>3</sub>はC又はCHである）；

環Cは、任意に1～3の炭素原子がヘテロ原子で置換されてもよい5又は6員炭素環系であり；

R<sub>1</sub>は、存在しないか、又は、H、OH、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハ

ロアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

$R_2$ は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、場合により置換されたアリール、若しくは場合により置換されたヘテロアリールから選択され；

$R_3$ は、存在しないか、又は、H、OH、シアノ、ハロゲン、場合により置換されたアルキル、ハロアルキル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアシル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたヘテロシクロアルキル、若しくは場合により置換されたアリールから選択され；

$R_4$ 及び $R_5$ は、独立してH又は脂肪族から選択され；

$n$ は0から5までの整数であり（ここで、 $n$ が1以上である場合、環Aの各 $R_1$ は同じであっても異なってもよい）；

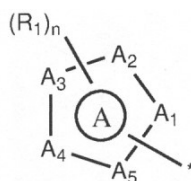
$m$ は0から4までの整数であり（ここで、 $m$ が1以上である場合、環Bの各 $R_2$ は同じであっても異なってもよく、かつ、 $R_2$ がハロゲンである場合、 $m$ は1である）；

$p$ は0から5までの整数である（ここで、 $p$ が1以上である場合、環Cの各 $R_3$ は同じであっても異なってもよい））

を有する化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

[3] 前記環Aが式(a a)：

【化195】



(aa)

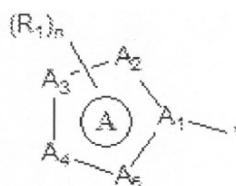
(式中、

\*は環Bへの結合位置を表し、

$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 及び $A_5$ は、独立してC、CH、N、O又はSから選択される。)である、[1]又は[2]に記載の化合物。

[4] 前記環Aが式(a b)：

【化196】



(ab)

(式中、

\*は環Bへの結合位置を表し、

$A_1$ はN又はCであり；

$A_2$ はN、S、CH又はCであり；

$A_3$ はC、CH、N又はOであり；

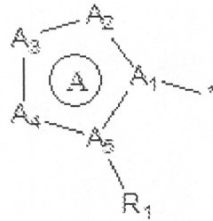
$A_4$ はNであり；

$A_5$ はC、CH、O又はNである。)

である、[1]～[3]のいずれか一つに記載の化合物。

[5] 前記環Aが式(ac)：

【化197】



(ac)

である、[1]～[4]のいずれか一つに記載の化合物。

[6] 環Aは、式(a1)～(a8)：

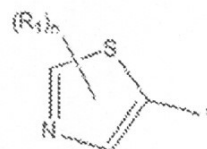
【化198】



(a1)



(a2)



(a3)



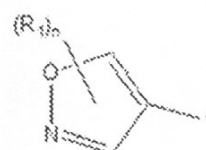
(a4)



(a5)



(a6)



(a7)



(a8)

(式中、\*は環Bへの結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1]～[4]のいずれか一つに記載の化合物。

[7] 環Aは、式(a1')～(a8')：

10

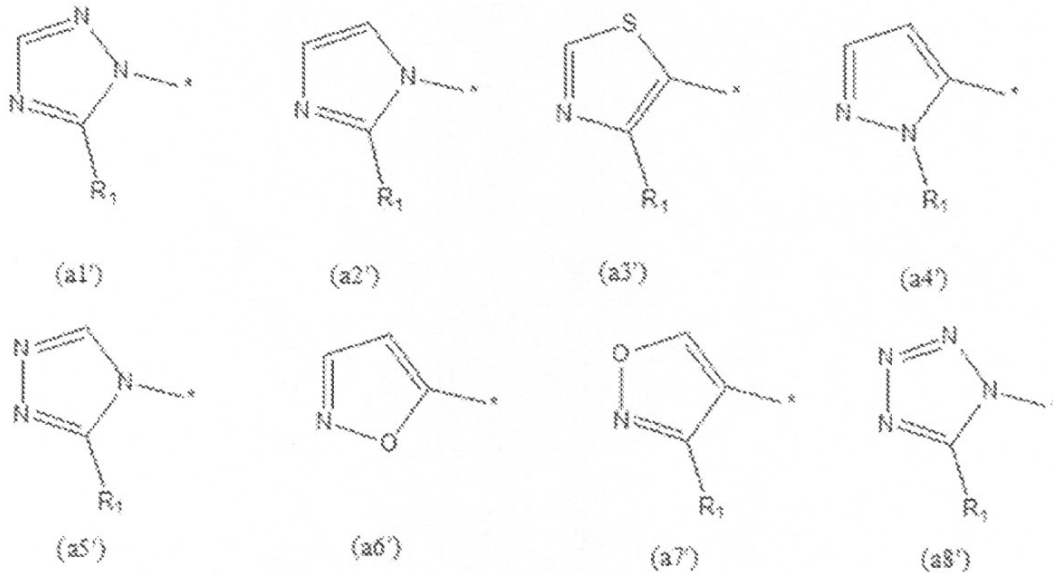
20

30

40

50

## 【化 1 9 9】



10

(式中、\*は環Bへの結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1] ~ [6] のいずれか一つに記載の化合物。

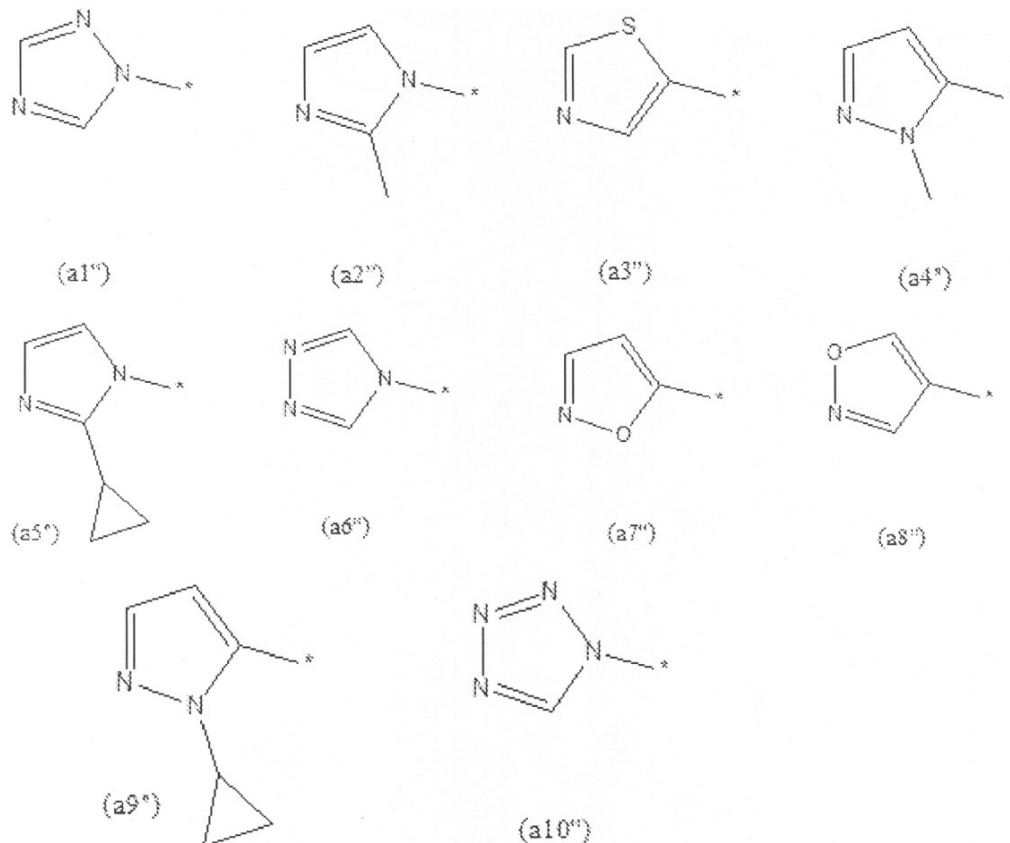
[8]  $R_1$  がアルキル又はシクロアルキルである、[1] ~ [7] のいずれか一つに記載の化合物。

20

[9]  $R_1$  がメチル又はシクロプロピルである、[1] ~ [8] のいずれか一つに記載の化合物。

[10] 環Aは、式 (a1'') ~ (a10'') :

## 【化 2 0 0】



30

40

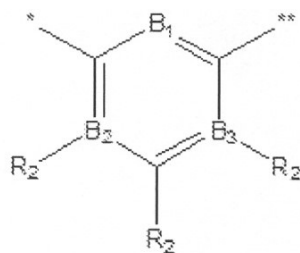
(式中、\*は環Bへの結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1] ~ [9] のいずれか一つに記載の化合物。

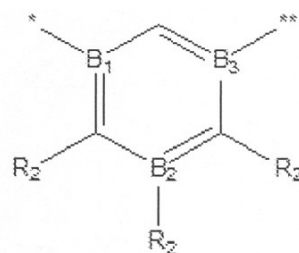
50

〔11〕 環Bは、式 (bb1) 又は式 (bb2) :

〔化201〕



(bb1)



(bb2)

10

(式中、

\*は環Aへの結合位置を表し；

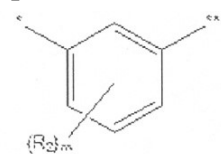
\*\*は式 (I) の -O(CHR<sub>4</sub>)-部分への結合位置を表す。)

である、〔1〕～〔10〕のいずれか一つに記載の化合物。

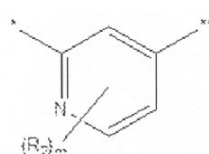
〔12〕 環Aは1～4の炭素原子がヘテロ原子で置換された5員炭素環系であり；環Bは式 (bb1) 又は式 (bb2) である、〔1〕～〔11〕のいずれか一つに記載の化合物。

〔13〕 環Bは、式 (b1) ～ (b5) :

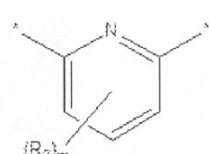
〔化202〕



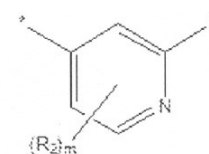
(b1)



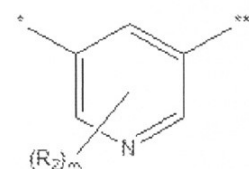
(b2)



(b3)



(b4)



(b5)

20

30

からなる群から選択される、〔1〕～〔12〕のいずれか一つに記載の化合物。

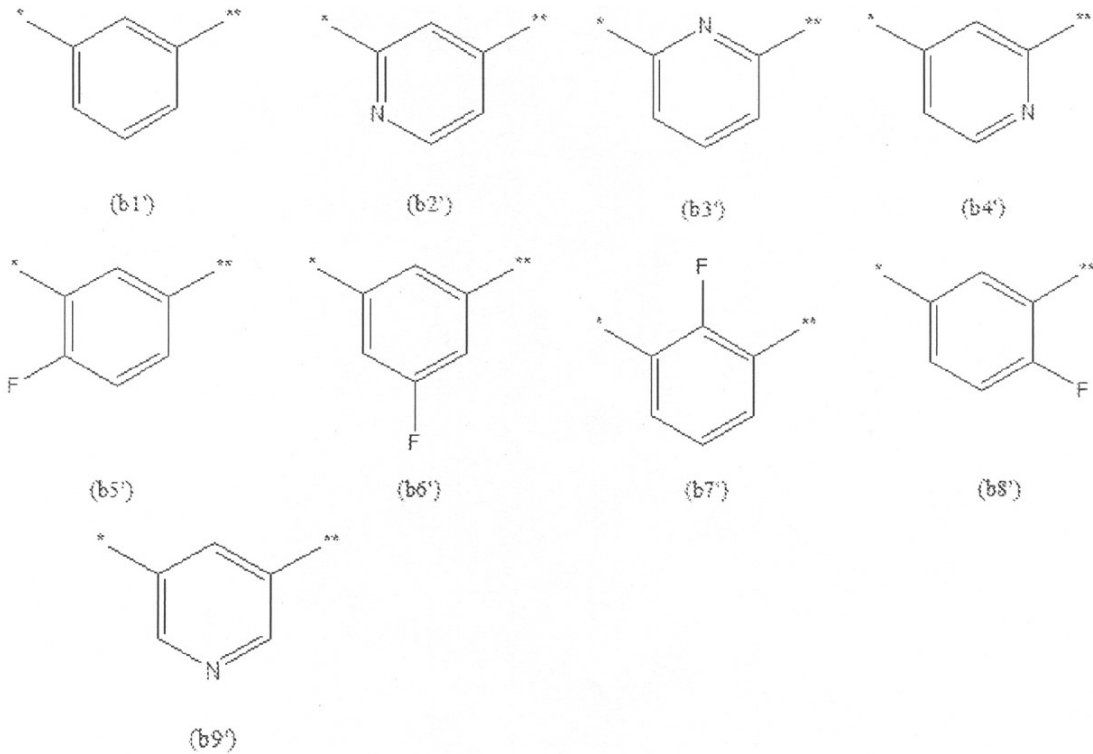
〔14〕 R<sub>2</sub>がH又はFである、〔1〕～〔13〕のいずれか一つに記載の化合物。

〔15〕 環Bは、式 (b1') ～ (b9') :

40

50

## 【化 2 0 3】



10

20

(式中、

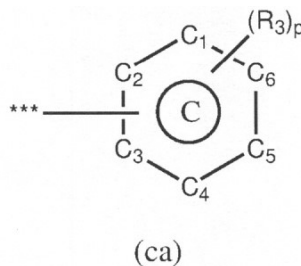
\*は環 A への結合位置を表し；

\*\*は式 (I) の  $-O(CHR_4)-$  部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1] ~ [14] のいずれか一つに記載の化合物。

[16] 環 C は式 (ca)：

【化 2 0 4】



30

(式中、

【化 2 0 5】



は芳香環系を表し；

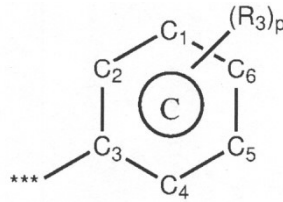
\*\*\*は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し；C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> 及び C<sub>6</sub> は、独立して C、CH 又は N から選択される。) である、[1] ~ [15] のいずれか一つに記載の化合物。

[17] 環 C は式 (cb)：

40

50

【化 2 0 6】



(cb)

(式中、

【化 2 0 7】



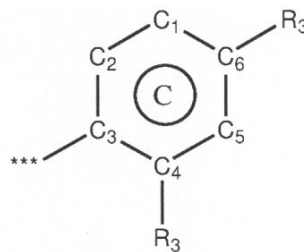
は芳香環系を表し；

\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し； $C_1$  及び  $C_2$  は、独立して、C、CH 又は N であり； $C_4$ 、 $C_5$  及び  $C_6$  は、C 又は CH であり； $C_3$  は C である。) 

である、「1」～「16」のいずれか一つに記載の化合物。

【18】 環 C は式 (cc)：

【化 2 0 8】



(cc)

(式中、

【化 2 0 9】



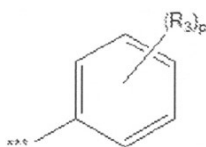
は芳香環系を表し；

\*\*\* は式 (I) の  $-O(CHR_5)-$  部分への結合位置を表し； $C_1$  及び  $C_2$  は、独立して、CH 又は N であり； $C_5$  は CH であり； $C_3$ 、 $C_4$  及び  $C_6$  は C である。) 

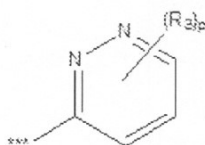
である、「1」～「17」のいずれか一つに記載の化合物。

【19】 環 C は、式 (c1) ～ (c4)：

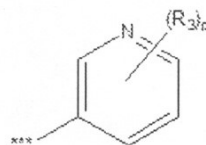
【化 2 1 0】



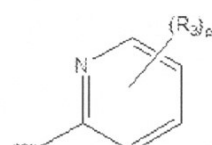
(c1)



(c2)



(c3)



(c4)

10

20

30

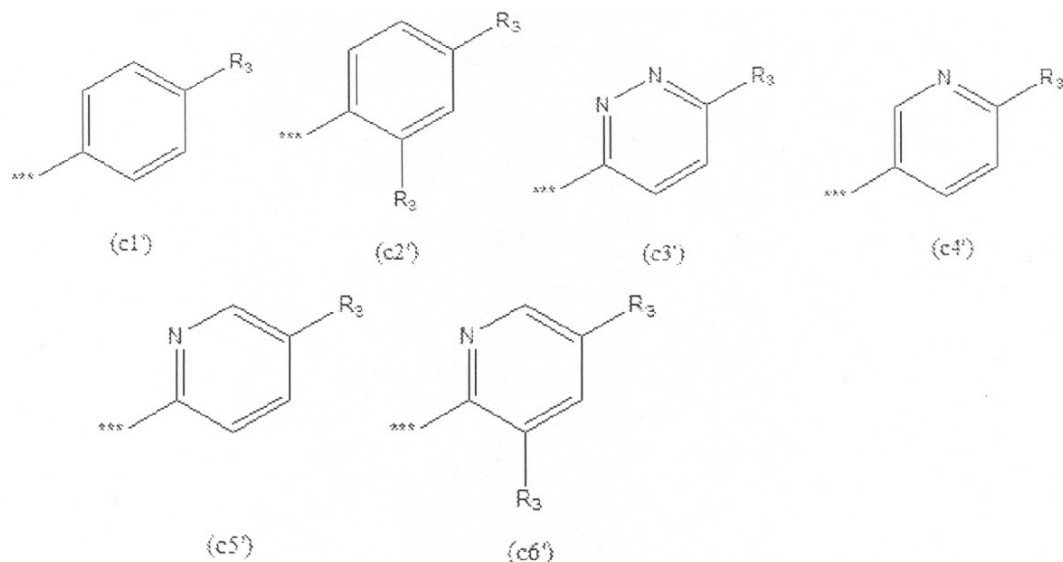
40

50

からなる群から選択される、[1] ~ [18] のいずれか一つに記載の化合物。

[20] 環Cは、式(c1') ~ (c6') :

【化211】



10

(式中、\*\*\*は式(I)の-O(CHR<sub>5</sub>)-部分への結合位置を表す。)

20

からなる群から選択される、[1] ~ [19] のいずれか一つに記載の化合物。

[21] R<sub>3</sub>は、ハロゲン、-CN、アルコキシ、アミノ、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ又はアルキルである、[1] ~ [20] のいずれか一つに記載の化合物。

[22] R<sub>3</sub>は、フルオロ、クロロ、ブロモ、-CN、メトキシ、メチル、-NH<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>又はCHF<sub>2</sub>である、[1] ~ [21] のいずれか一つに記載の化合物。

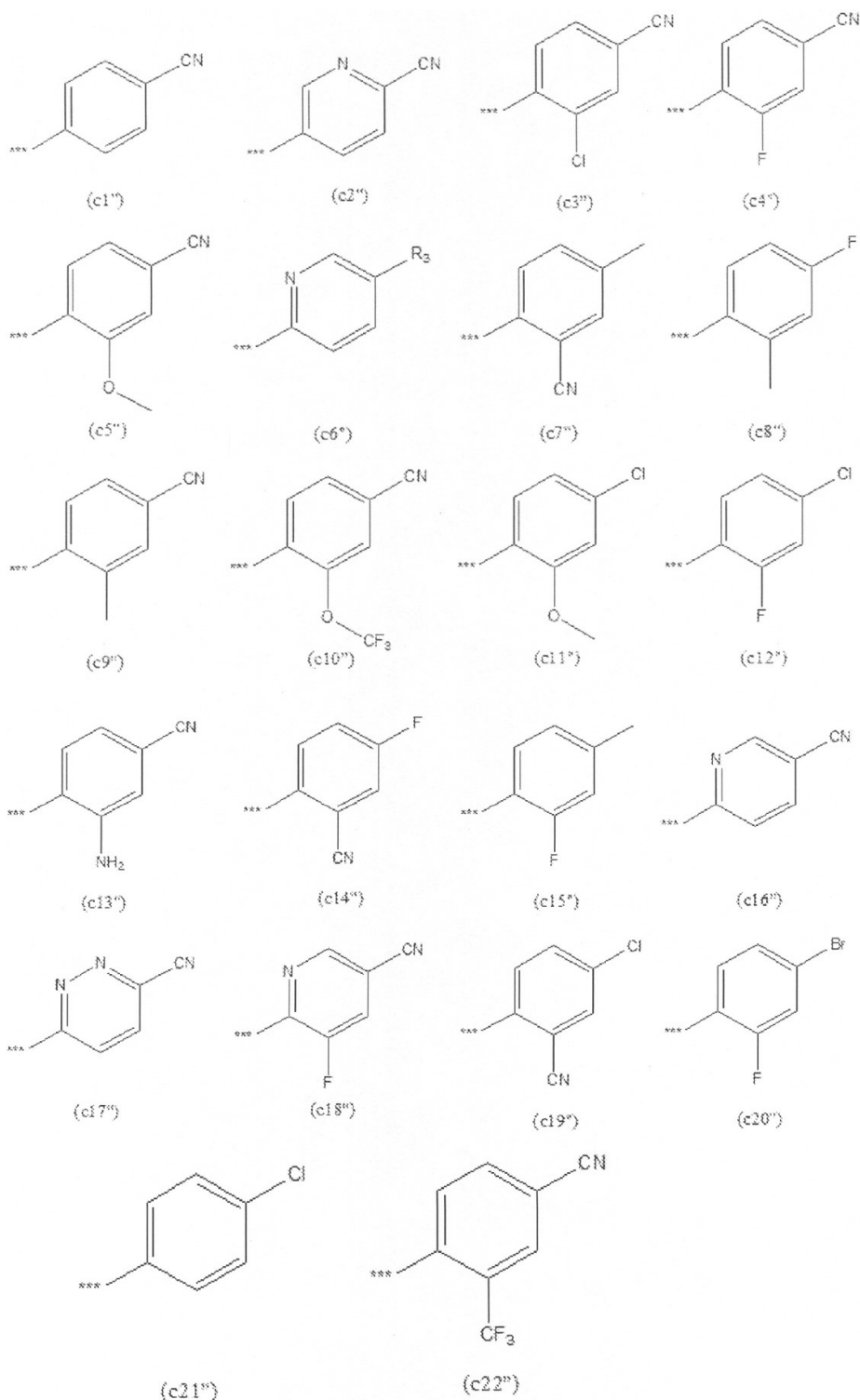
[23] 環Cは、式(c1'') ~ (c22'') :

30

40

50

## 【化 2 1 2】



(式中、\*\*\*は式(I)の $-O(CHR_5)-$ 部分への結合位置を表す。)

からなる群から選択される、[1] ~ [22] のいずれか一つに記載の化合物。

[24]  $R_4$  及び  $R_5$  は、独立して、H又はアルキルである、[1] ~ [23] のいずれか一つに記載の化合物。

[25]  $R_4$  及び  $R_5$  は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル又はブチルである、[1] ~ [24] のいずれか一つに記載の化合物。

[26]  $R_4$  及び  $R_5$  はH、 $R_4$  はHで  $R_5$  はメチル、 $R_4$  はメチルで  $R_5$  はH、又は、 $R_4$  はメチルで  $R_5$  はメチルである、[1] ~ [25] のいずれか一つに記載の化合物。

[27] 以下の式(IA)：

10

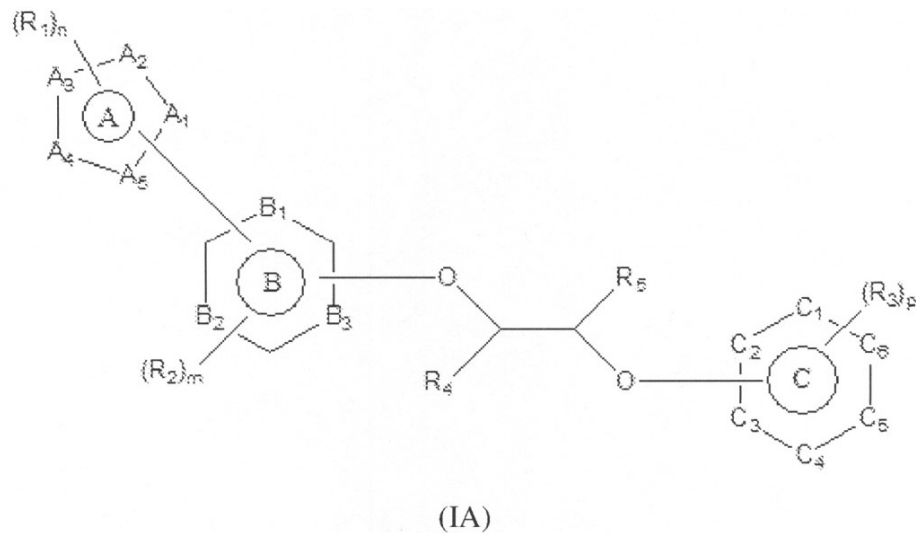
20

30

40

50

【化 2 1 3】



(式中、

【化 2 1 4】



は芳香環系を表し；

$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $R_1$ 、 $n$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $R_2$ 、 $m$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $R_3$  及び  $p$  は、[1] ~ [26] のいずれか一つで定義されているとおりである。）

を有する、[1] 又は [2] に記載の化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

[28] 以下の式 (IE) 又は式 (IF)：

10

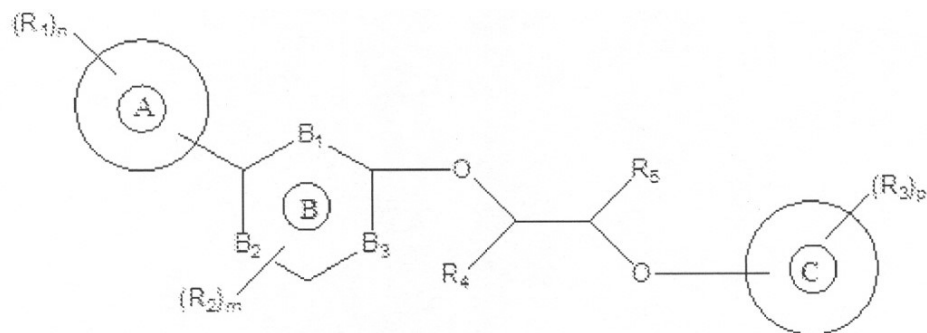
20

30

40

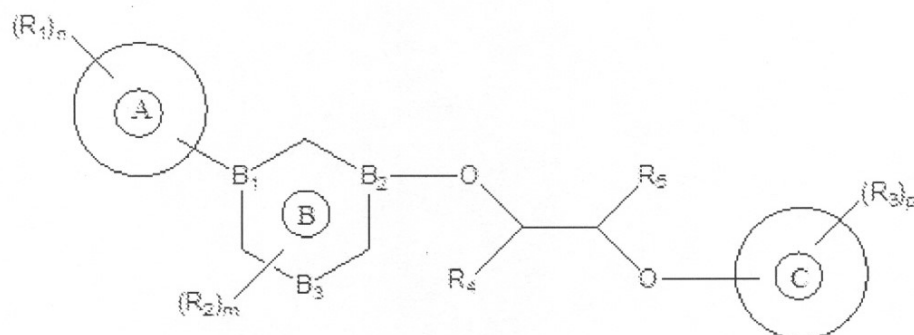
50

【化 2 1 5】



(IE)

10



(IF)

20

(式中、

【化 2 1 6】



は芳香環系を表し；

30

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>、A<sub>5</sub>、R<sub>1</sub>、n、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>、R<sub>2</sub>、m、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、R<sub>3</sub>及びpは、[1]～[27]のいずれか一つで定義されているとおりである。）

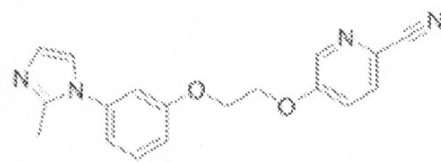
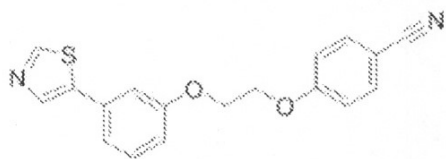
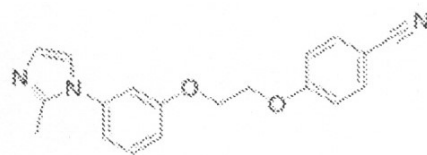
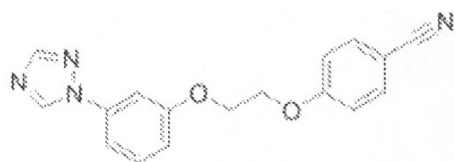
を有する、[1]又は[2]に記載の化合物、及び／又は、その互変異性体、鏡像異性体、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩。

[29]

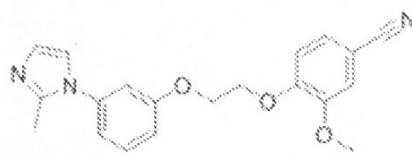
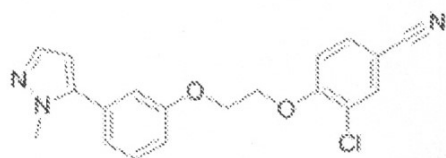
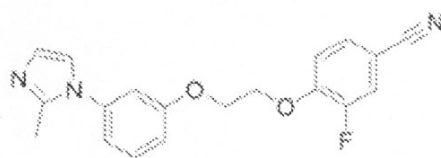
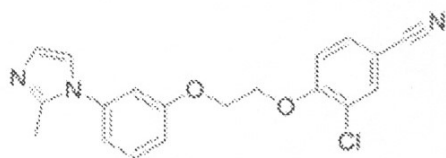
40

50

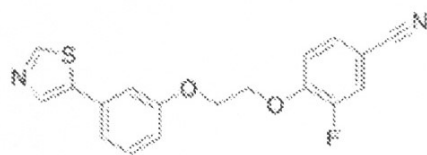
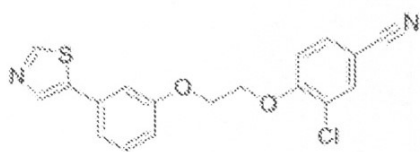
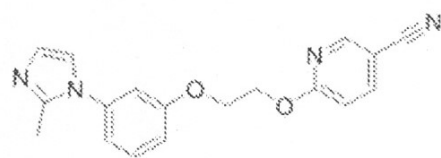
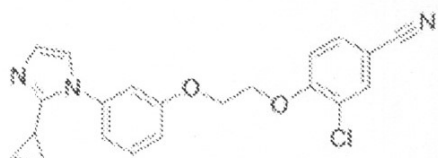
## 【化 2 1 7 - 1】



10



20

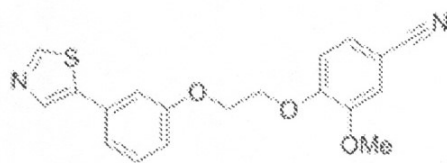
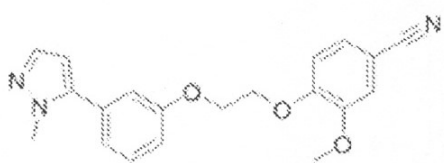
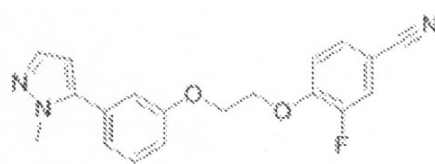
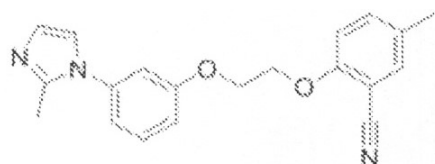


30

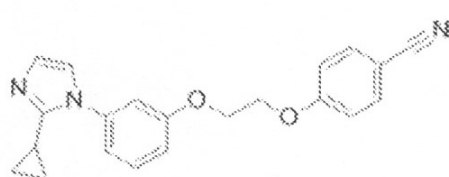
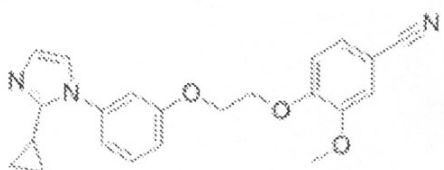
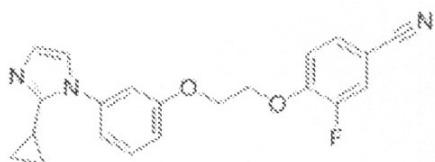
40

50

【化 2 1 7 - 2】



10



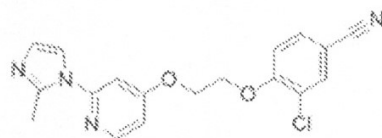
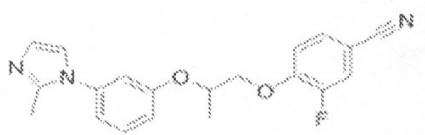
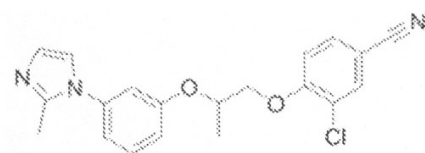
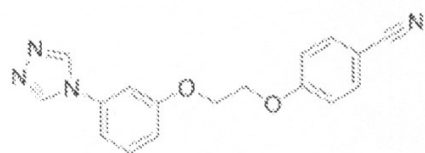
20

30

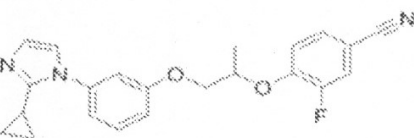
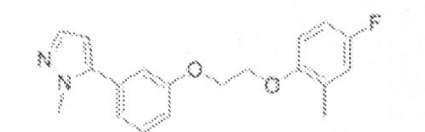
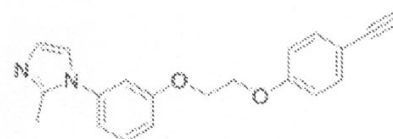
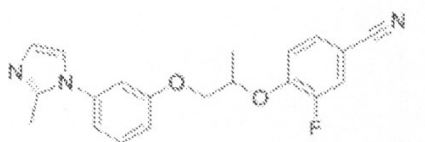
40

50

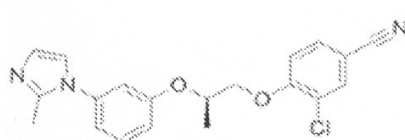
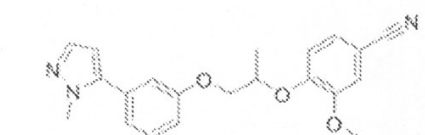
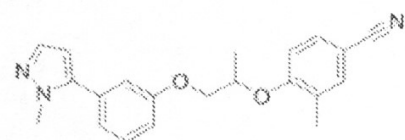
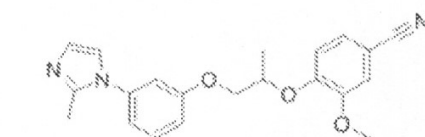
## 【化 2 1 7 - 3】



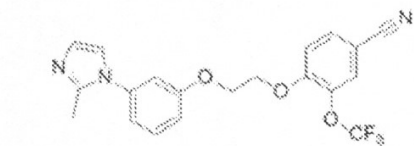
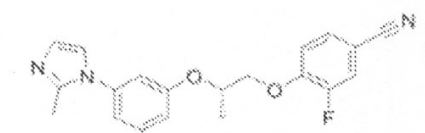
10



20



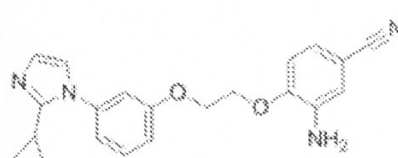
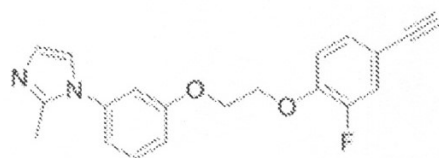
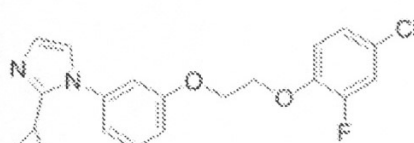
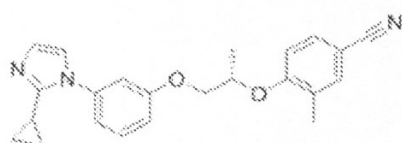
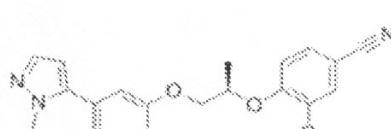
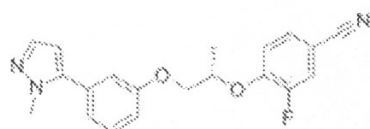
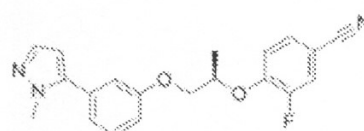
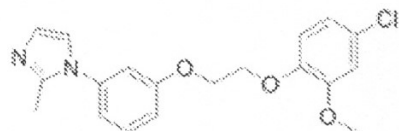
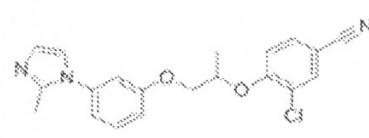
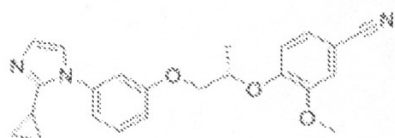
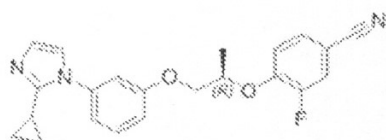
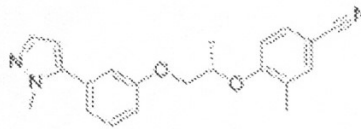
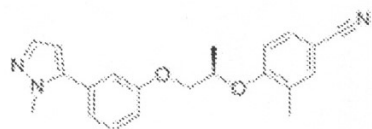
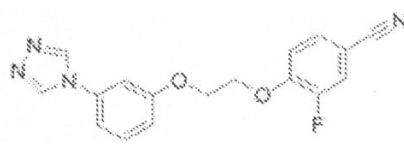
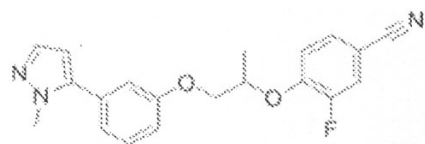
30



40

50

## 【化 2 1 7 - 4】



10

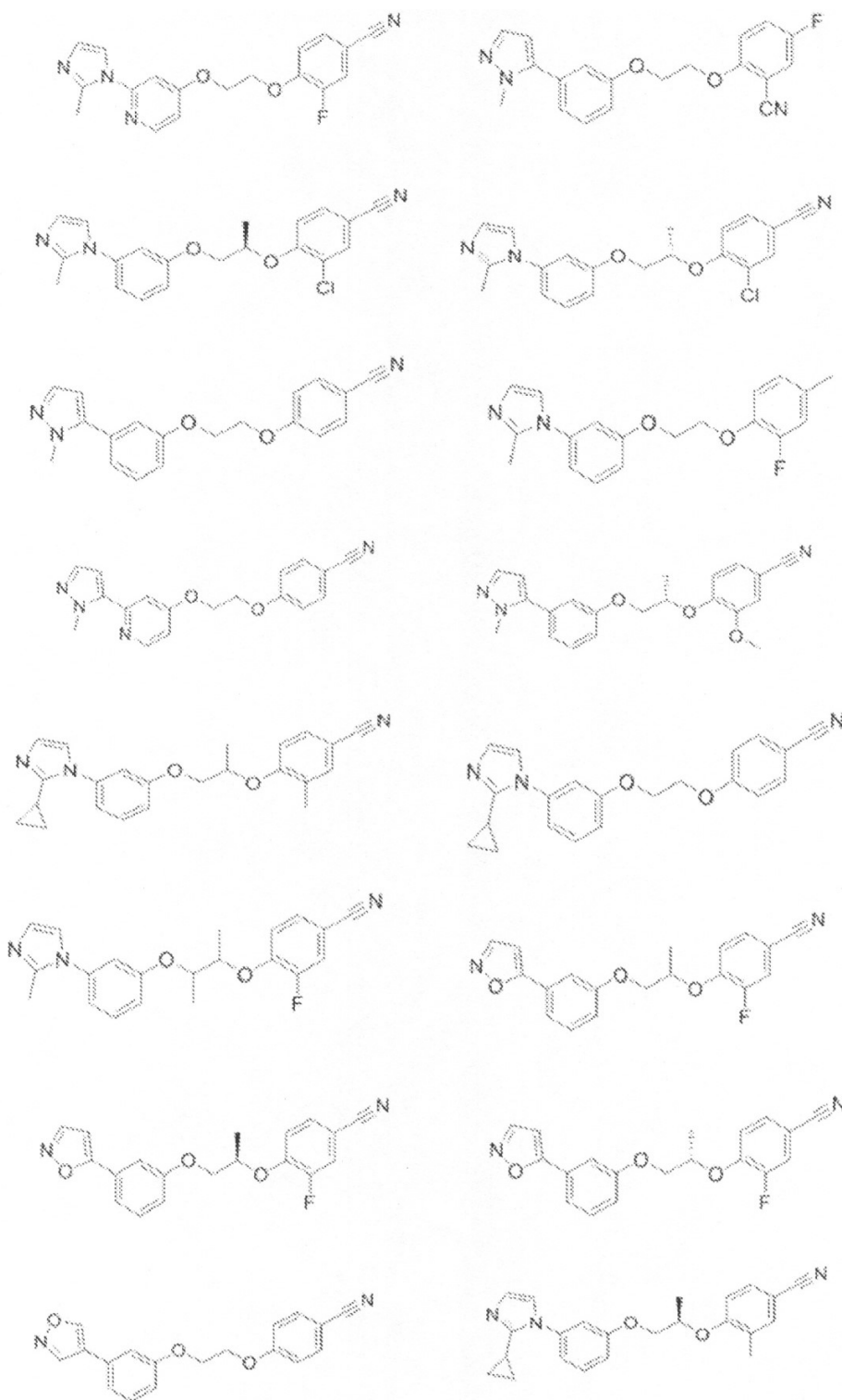
20

30

40

50

## 【化 2 1 7 - 5】



10

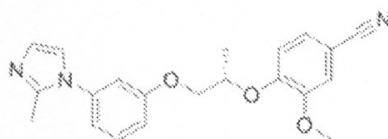
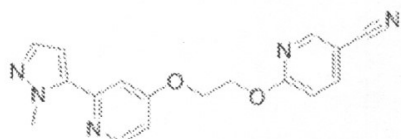
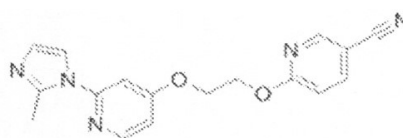
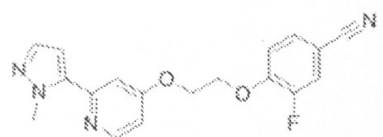
20

30

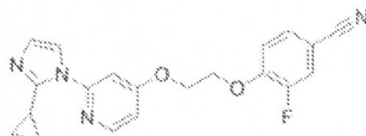
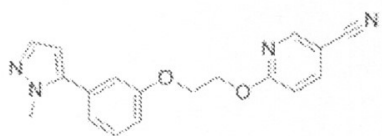
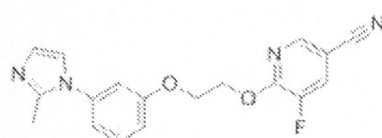
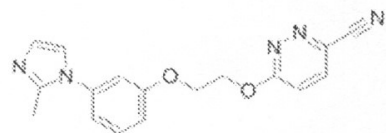
40

50

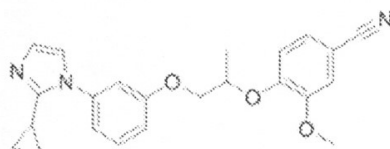
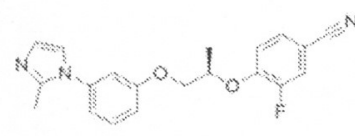
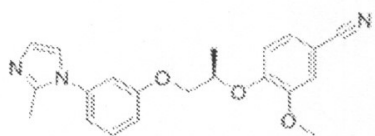
## 【化 2 1 7 - 6】



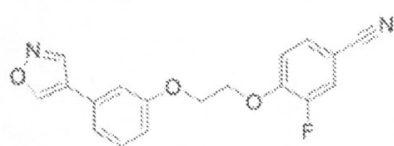
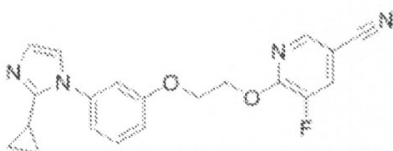
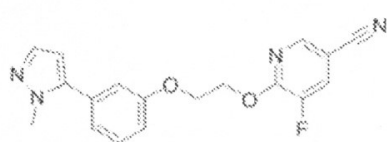
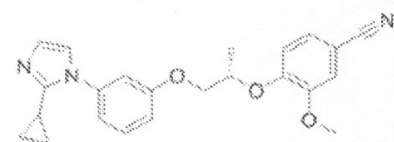
10



20



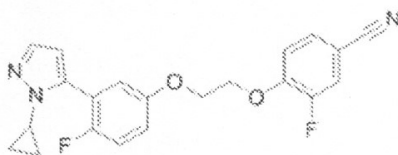
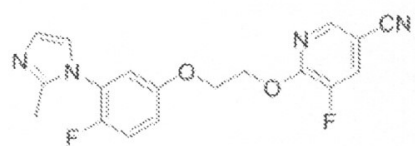
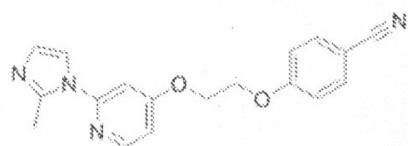
30



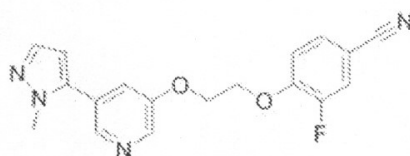
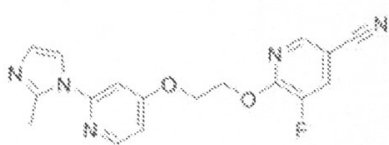
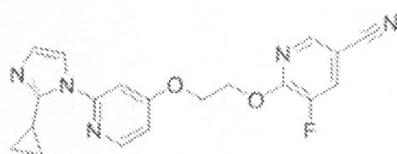
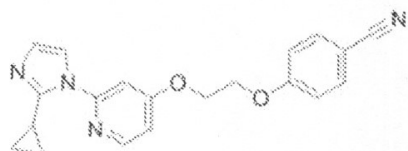
40

50

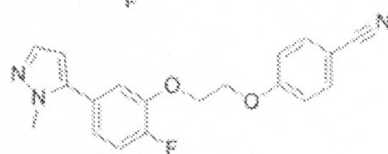
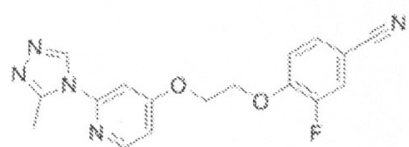
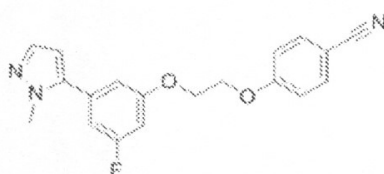
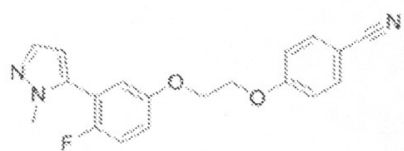
【化 2 1 7 - 7】



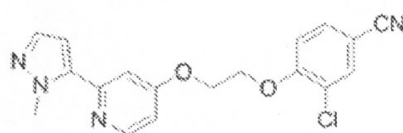
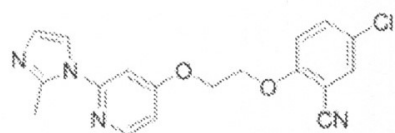
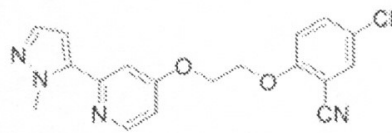
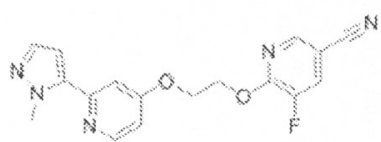
10



20



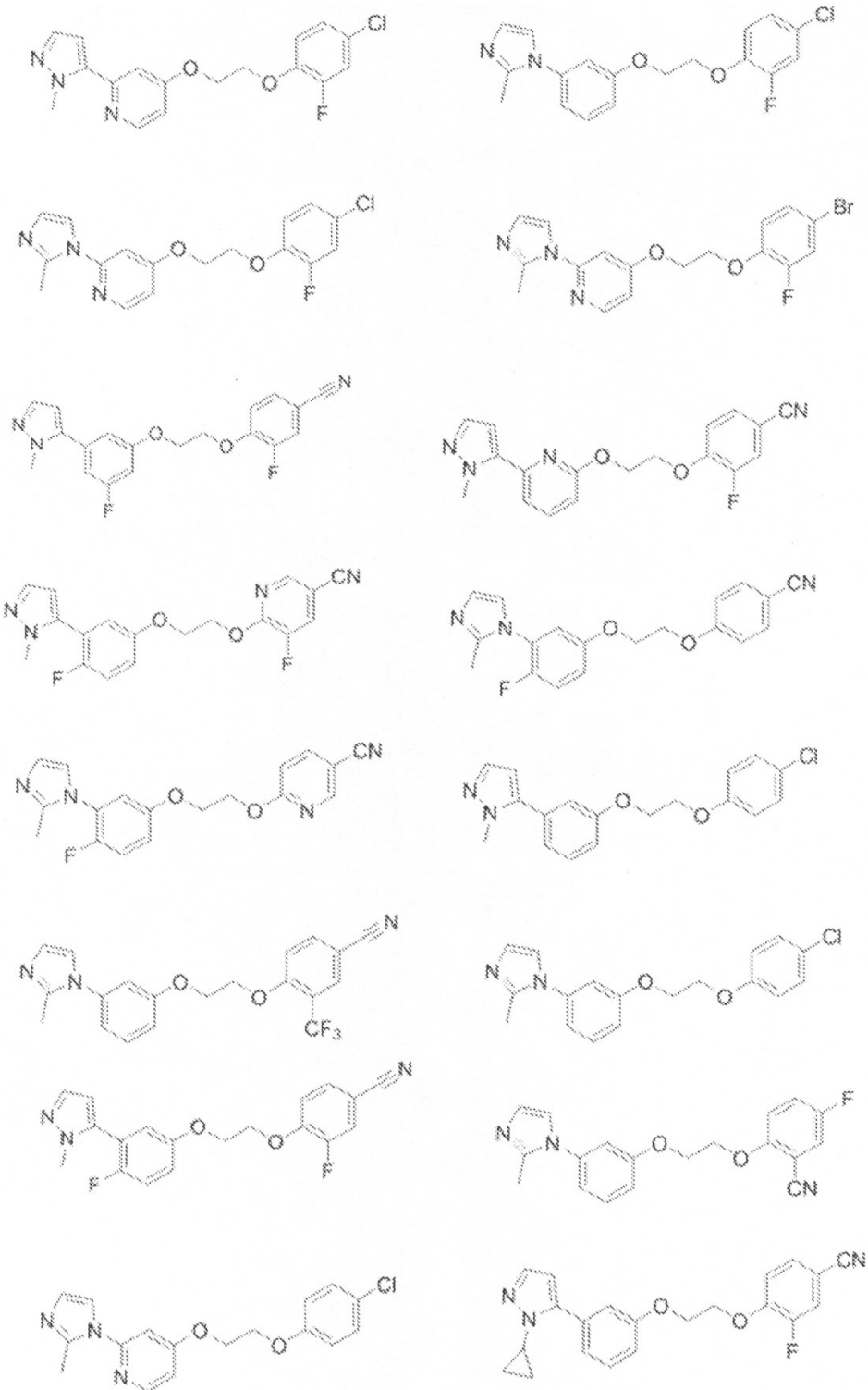
30



40

50

## 【化 2 1 7 - 8】



10

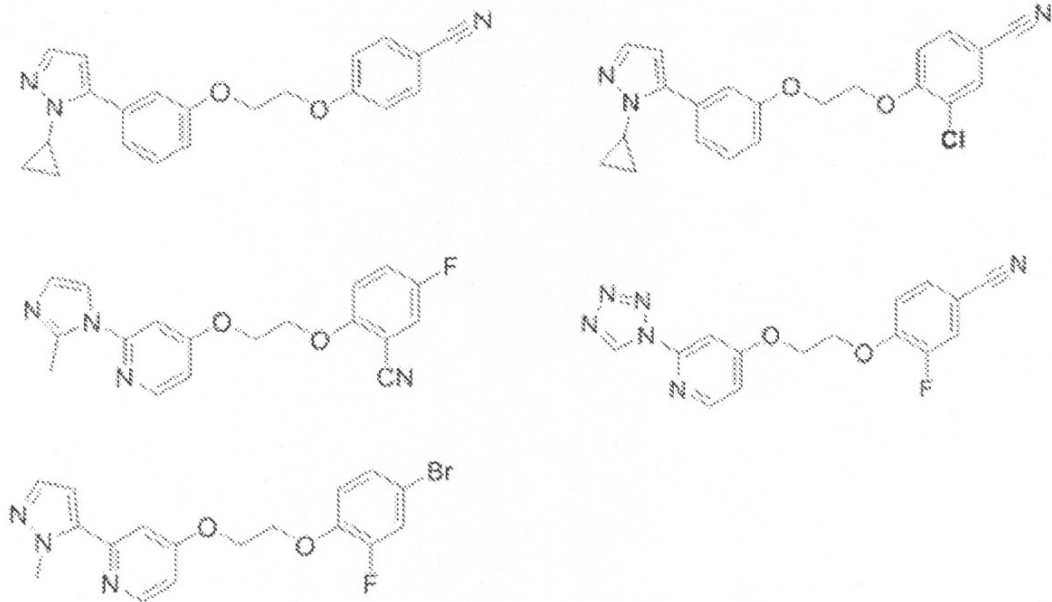
20

30

40

50

## 【化 2 1 7 - 9】



10

からなる群から選択される、〔1〕～〔28〕のいずれか一つに記載の化合物。

〔30〕 〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

20

〔31〕 イソプレニルシステインカルボキシルメチルトランスフェラーゼ（ICMT）によるイソプレニル化システイン又はイソプレニルシステインのメチル化を阻害する方法であって、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物又は〔30〕に記載の医薬組成物とICMTを接触させることを含む、方法。

〔32〕 細胞内のICMTを阻害する方法であって、前記細胞と、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物、その薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の医薬組成物を接触させることを含む、方法。

〔33〕 前記ICMTの阻害が、さらに細胞増殖の阻害を含む、〔32〕に記載の方法。

〔34〕 ICMT関連疾患を治療する方法であって、治療を必要とする対象に、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物又は〔30〕に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

30

〔35〕 前記疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（HGPS）である、〔34〕に記載の方法。

〔36〕 ガンが変異Rasの異常活性化に関連するものである、〔35〕に記載の方法。

〔37〕 ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病からなる群から選択される、〔35〕に記載の方法。

〔38〕 前記対象に、追加の治療薬を投与するステップをさらに含む、〔33〕～〔37〕のいずれか一つに記載の方法。

〔39〕 治療に使用するための、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の組成物。

40

〔40〕 ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防に使用するための、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の組成物。

〔41〕 ICMT関連疾患の治療に使用するための、〔1〕～〔29〕のいずれか一つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔30〕に記載の組成物

〔42〕 前記疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（HGPS）である、〔41〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

50

〔４３〕 ガンが変異  $Ras$  の異常活性化に関連するものである、〔４２〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

〔４４〕 ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病である、〔４２〕若しくは〔４３〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

〔４５〕 前記化合物が、追加の治療薬と組み合わせて投与される、〔３９〕～〔４４〕に記載の化合物又はその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ。

〔４６〕 ガン及び／又は早老症の治療及び／又は予防のための医薬の製造における、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔３０〕に記載の組成物の使用。

〔４７〕  $ICMT$  関連疾患の治療のための医薬の製造における、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される形態若しくはプロドラッグ、又は〔３０〕に記載の組成物の使用。

〔４８〕 前記疾患は、ガン、早期老化又はハッチンソン・ギルフォード早老症候群（ $HGPS$ ）である、〔４７〕に記載の使用。

〔４９〕 ガンが変異  $Ras$  の異常活性化に関連するものである、〔４８〕に記載の使用。

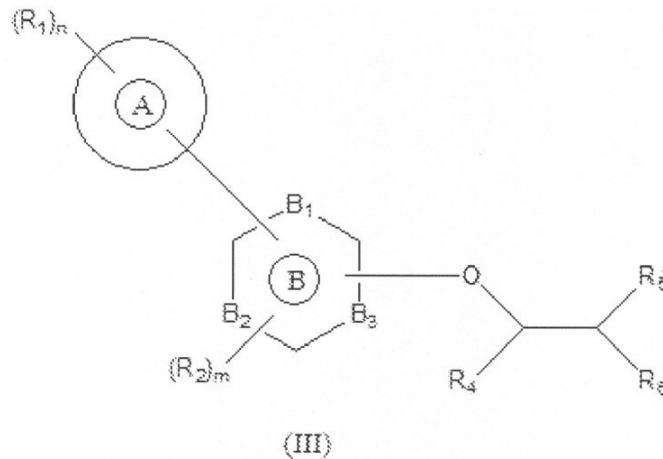
〔５０〕 ガンは、肝細胞癌、乳癌、卵巣癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌又は白血病である、〔４８〕又は〔４９〕に記載の使用。

〔５１〕 医薬が、追加の治療薬と組み合わせて投与される、〔４６〕～〔５０〕のいずれか一つに記載の使用。

〔５２〕  $ICMT$  に対する  $IC_{50}$  が約  $5 \mu M$  未満である、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物。

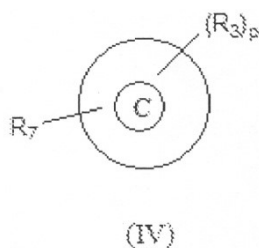
〔５３〕  $ICMT$  に対する  $IC_{50}$  が約  $0.001 \mu M \sim 5 \mu M$  である、〔１〕～〔２９〕のいずれか一つに記載の化合物。

〔５４〕 (a) 式 (III) :  
〔化 218〕



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$ 及び $m$ は、〔１〕又は〔２〕で定義されているとおりであり、 $R_6$ は脱離基である。〕

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (IV) :  
〔化 219〕

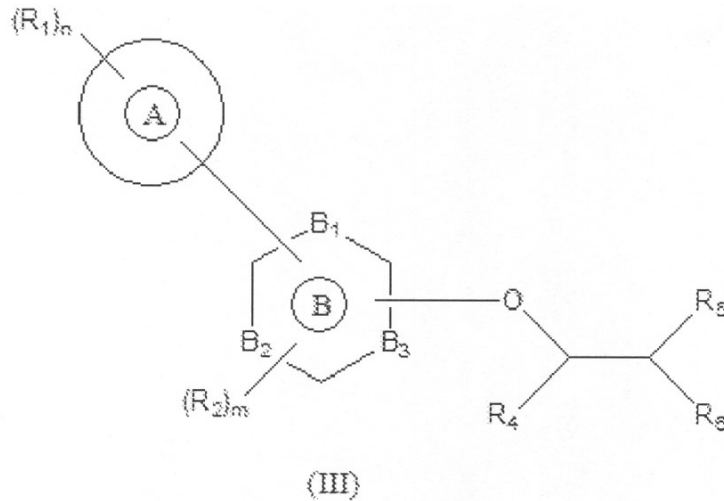


(式中、 $R_3$  及び  $p$  は [1] 又は [2] で定義されているとおりであり、 $R_7$  は  $-OH$  である。)

の化合物と反応させるか、又は

(b) 式 (III) :

【化 2 2 0】



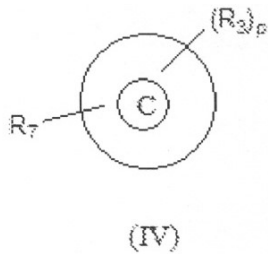
10

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $n$  及び  $m$  は、[1] 又は [2] で定義されているとおりであり、 $R_6$  は  $OH$  又はアルコキシドである。)

20

の化合物を、有機溶媒中、塩基の存在下で、式 (IV) :

【化 2 2 1】



30

(式中、 $R_3$  及び  $p$  は [1] 又は [2] で定義されているとおりであり、 $R_7$  はハロゲンである。)

の化合物と反応させることを含む、[1] ~ [29] のいずれか一つに記載の化合物を製造する方法。

40

50

【図面】

【図 1 A】

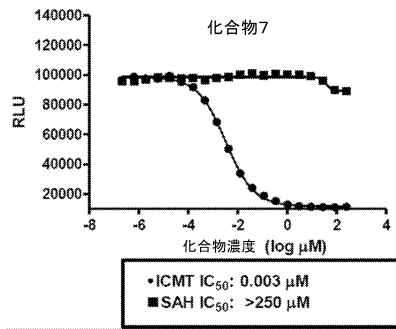


Fig. 1A

【図 1 B】

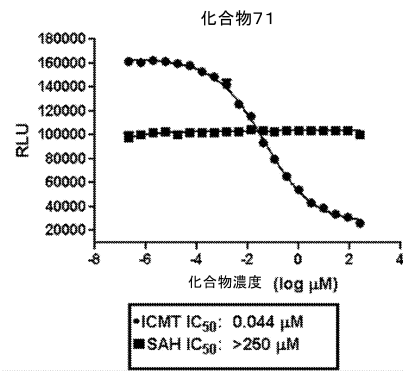


Fig. 1B

【図 1 C】

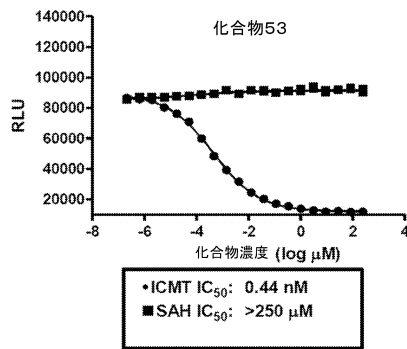


Fig. 1C

【図 1 D】

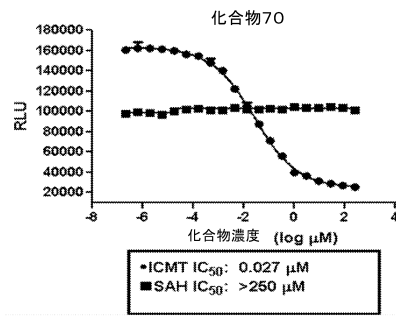


Fig. 1D

10

20

30

40

50

【図 1 E】

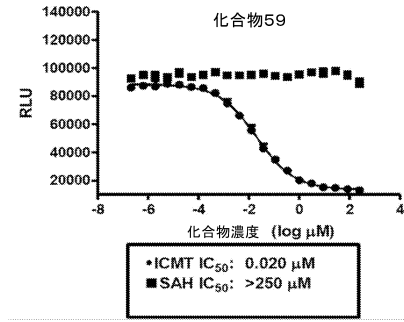


Fig. 1E

【図 1 F】

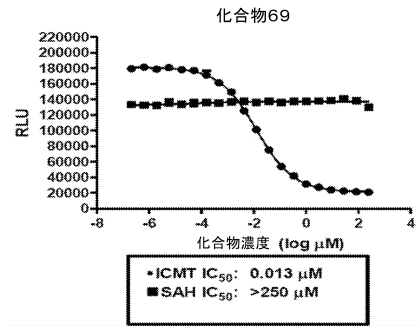


Fig. 1F

【図 1 G】

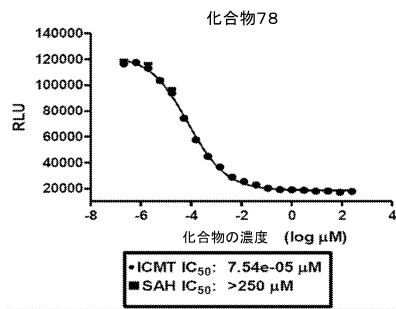


Fig. 1G

【図 2】

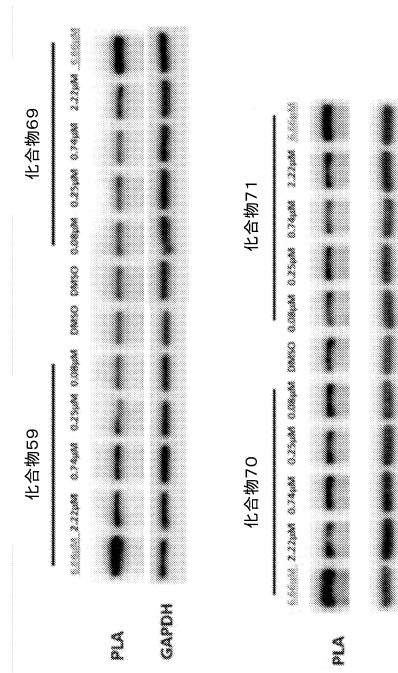


Fig. 2

10

20

30

40

50

【図 3 A】

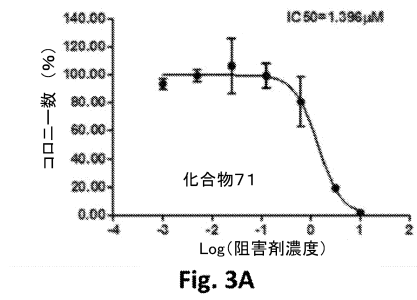


Fig. 3A

【図 3 B】

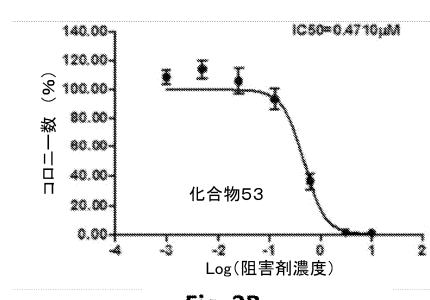


Fig. 3B

10

【図 3 C】

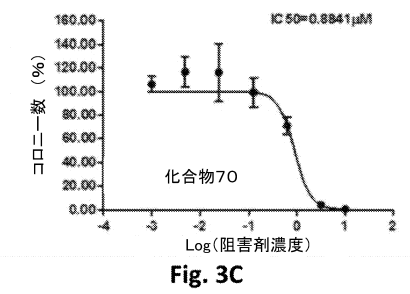


Fig. 3C

【図 3 D】

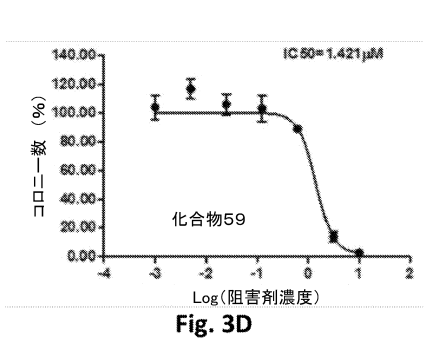


Fig. 3D

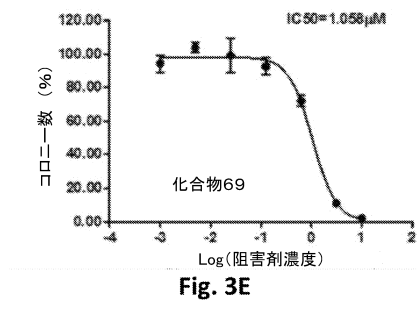
20

30

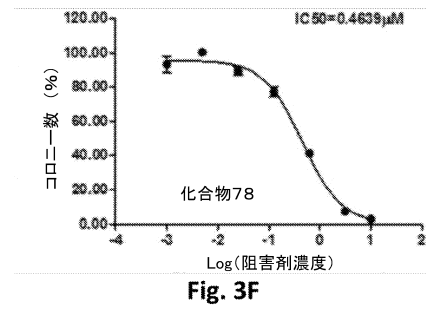
40

50

【図 3 E】



【図 3 F】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 D 249/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4196(2006.01)  
 C 0 7 D 233/60 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4164(2006.01)  
 C 0 7 D 277/24 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/426(2006.01)  
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)  
 A 6 1 K 31/415(2006.01)  
 C 0 7 D 261/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/444(2006.01)  
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/501(2006.01)

## F I

A 6 1 K 45/00  
 C 0 7 D 249/08 5 1 3  
 A 6 1 K 31/4196  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 C 0 7 D 233/60 1 0 1  
 A 6 1 K 31/4164  
 C 0 7 D 277/24  
 A 6 1 K 31/426  
 C 0 7 D 401/12  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 31/415  
 C 0 7 D 261/08  
 A 6 1 K 31/42  
 C 0 7 D 401/04  
 C 0 7 D 401/14  
 A 6 1 K 31/444  
 C 0 7 D 403/12  
 A 6 1 K 31/501

弁理士 飯野 茂

(74)代理人 100219542

弁理士 大宅 郁治

(74)代理人 100153051

弁理士 河野 直樹

(74)代理人 100162570

弁理士 金子 早苗

(72)発明者 ホ、ソー・ウェイ

シンガポール国、1 3 8 6 6 7 シンガポール、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、バイオポリス・ウェイ 1 1、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター内

(72)発明者 ポールセン、アンダース

シンガポール国、1 3 8 6 6 7 シンガポール、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、バイオポリス・ウェイ 1 1、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター内

(72)発明者 タン、サム・ワイ・エルドウィン

シンガポール国、1 3 8 6 6 7 シンガポール、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、バイオポリス・ウェイ 1 1、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター内

(72)発明者 アング、シ・ファ

シンガポール国、1 3 8 6 6 7 シンガポール、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、バイオポリス・ウェイ 1 1、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター内

(72)発明者 ケラー、トーマス・ヒューゴ

シンガポール国、1 3 8 6 6 7 シンガポール、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、バイオポリス・ウェイ 1 1、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター内

審査官 高橋 直子

## (56)参考文献

国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 4 5 5 6 (WO, A 2)  
 国際公開第 2 0 1 7 / 1 3 6 6 9 9 (WO, A 1)  
 国際公開第 2 0 1 0 / 0 5 8 4 1 7 (WO, A 1)  
 国際公開第 2 0 1 2 / 1 0 4 8 7 5 (WO, A 1)  
 特開 2 0 0 4 - 2 6 2 8 9 0 (JP, A)  
 韓国公開特許第 1 0 - 2 0 0 9 - 0 0 7 7 0 9 1 (KR, A)  
 国際公開第 2 0 0 2 / 0 0 0 6 4 8 (WO, A 1)  
 国際公開第 2 0 0 8 / 1 2 6 8 9 9 (WO, A 1)  
 国際公開第 2 0 0 6 / 1 0 9 8 4 6 (WO, A 1)

特開 2008-239614 (JP, A)

特表 2016-525069 (JP, A)

特表 2009-545597 (JP, A)

Russian Journal of General Chemistry, 2015年, Vol.85, No.3, 673-678

European Journal of Medicinal Chemistry, 2015年, 94, 317-339

REGISTRY(STN)[online], (検索日2022年9月28日)2015年 7月 9日RN:1798056-84-4, 2015年 7月 5日RN:1794887-30-1, 2014年 5月20日RN:1607309-75-0, 2013年 5月17日RN:1424456-53-0, 2011年 4月27日RN:1286626-09-2, 2011年 4月26日RN:1285917-66-9, 2011年 4月 7日RN:1276433-33-0, 2009年12月16日RN:1197591-14-2, 2009年 2月24日RN:1110902-15-2, 2008年12月28日RN:1090566-29-2, 2008年 6月29日RN:1031644-68-4, 2007年10月 9日RN:949678-80-2, 2006年 5月24日RN:877967-21-0, 他 (計17化合物)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 231/12

A61P 43/00

A61P 35/00

A61P 35/02

A61K 45/00

C07D 249/08

A61K 31/4196

C07D 233/60

A61K 31/4164

C07D 277/24

A61K 31/426

C07D 401/12

A61K 31/4439

A61K 31/415

C07D 261/08

A61K 31/42

C07D 401/04

C07D 401/14

A61K 31/444

C07D 403/12

A61K 31/501

CAPLUS/REGISTRY (STN)