

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2020年3月19日(19.03.2020)



(10) 国際公開番号  
**WO 2020/054788 A1**

(51) 国際特許分類:  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/035792

(22) 国際出願日: 2019年9月12日(12.09.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2018-171839 2018年9月13日(13.09.2018) JP

(71) 出願人: キッセイ薬品工業株式会社  
(KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/  
JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 1 9  
番 4 8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者: 森山 彰博 (MORIYAMA Akihiro);  
〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6  
5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央

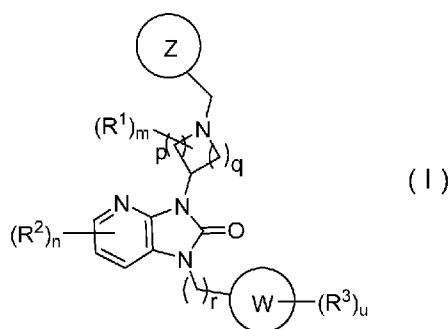
研究所内 Nagano (JP). 滝川 靖 (TAKIGAWA  
Yasushi); 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏  
原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式  
会社中央研究所内 Nagano (JP).

(74) 代理人: 柳 伸子, 外 (YANAGI Nobuko et al.);  
〒3998710 長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号 キッ  
セイ薬品工業株式会社 知的財産部 Nagano (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,  
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,  
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINONE COMPOUND

(54) 発明の名称: イミダゾピリジノン化合物



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a novel compound which has an inhibitory effect on prolyl hydroxylases (PHDs), and which is useful as a therapeutic agent for inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis. The present invention relates to an imidazopyridinone compound represented by formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof. A compound of the present invention or a pharmacologically acceptable salt thereof has an inhibitory effect on prolyl hydroxylases, and is thus useful as a therapeutic agent for inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis. One embodiment of the present invention relates to a method of therapy for inflammatory bowel diseases.

(57) 要約: 本発明は、プロリル水酸化酵素 (PHDs) の阻害作用を有し、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の治療剤として有用な新規化合物を提供することを課題とする。本発明は、下記式 (I) で表されるイミダゾピリジノン化合物又はその薬理的に許容される塩に関する。本発明の化合物又はその薬理的に許容される塩は、プロリル水酸化酵素の阻害作用を有し、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の治療剤として有用である。一つの実施態様として、本発明は、炎症性腸疾患の治療方法に関する

WO 2020/054788 A1

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：イミダゾピリジノン化合物

### 技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なイミダゾピリジノン化合物に関する。さらに詳しく述べれば、本発明は、プロリル水酸化酵素の阻害作用を有し、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患の治療剤として有用なイミダゾピリジノン化合物又はその薬理的に許容される塩に関する。

### 背景技術

[0002] 炎症性腸疾患（IBD）は、免疫の過剰応答により腸管粘膜に炎症及び潰瘍が生じる慢性疾患である。IBDには、例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病が含まれる。

潰瘍性大腸炎は、原因不明のびまん性非特異性炎症が生じる大腸の疾患である。大腸の粘膜が侵され、粘膜にびらん又は潰瘍を形成することがある。潰瘍性大腸炎は、血便、びらん、潰瘍等が認められる「活動期」と、活動期の所見が消失する「寛解期」に分けることができる。その経過中に再燃と寛解を繰り返すことが多いため、長期間の治療を要する。

潰瘍性大腸炎の治療には、まず5-アミノサリチル酸製剤（5-ASA）が標準薬として用いられる。しかしながら、5-ASAの有効性は50～65%程度であり、5-ASAの投与により寛解が認められる患者は、30～45%程度である。5-ASAの効果認められない場合、ステロイド剤が用いられる。それらの薬剤に加えて免疫抑制剤、抗TNF $\alpha$ 抗体等が潰瘍性大腸炎の治療に用いられることがある。しかしながら、いずれの薬剤にも副作用、慎重な投与が求められる等の課題があり、新たな作用メカニズムを有する潰瘍性大腸炎の治療剤が求められている。

[0003] IBDの病態において、低酸素誘導因子1 $\alpha$ （HIF-1 $\alpha$ ）が消化管上皮のバリア機能に関連した遺伝子の発現を誘導することが知られている。HIF-1 $\alpha$ は、低酸素誘導因子 $\alpha$ （HIF- $\alpha$ ）のサブタイプの1つである。HIF- $\alpha$ は低酸素の環境

下 (Hypoxia) で安定化され、低酸素に応答した様々な遺伝子の転写を活性化する。一方、酸素が豊富に存在する環境下 (Normoxia) では、HIF- $\alpha$  のプロリン残基がプロリル水酸化酵素 (PHDs) によって水酸化され、そのHIF- $\alpha$  はプロテアソーム分解を受ける。

[0004] PHDsは、PHD1、PHD2及びPHD3の3つのサブタイプが知られている。PHD2阻害剤としてAKB-4924が知られており、AKB-4924は、大腸組織においてHIF-1 $\alpha$  を安定化することが報告されている (非特許文献1)。さらに、AKB-4924はトリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘発大腸炎モデルにおいて、改善効果が認められている。

一方、PHDs阻害剤、例えばRoxadustat及びDaprodustatは、造血作用を有し、貧血治療剤としても開発されている (非特許文献2)。そのため、PHDs阻害剤をIBDの治療剤として用いる場合、造血作用等の全身作用とのきり分けが重要になる。

[0005] PHDs阻害剤として、例えば、スピロ化合物が特許文献1及び5、並びに非特許文献3及び4に記載されている。また、イミダゾピリジノンを含む化合物が特許文献2から4に記載又は例示されている。しかしながら、上記文献には、本願発明のイミダゾピリジノン化合物は、記載も示唆もされていない。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0006] 特許文献1：米国特許出願公開第2011/0152304号明細書  
特許文献2：国際公開第2009/029609号  
特許文献3：国際公開第2003/037890号  
特許文献4：国際公開第2017/066014号  
特許文献5：米国特許出願公開第2010/0137297号明細書

### 非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Ellen Marksら、「Inflamm. Bowel. Dis.」、2015年、第21巻、第2号、p.267-275  
非特許文献2：Mun Chiang Chanら、「Molecular Aspects of Medicine」、20

16年、第47-48巻、p.54-75

非特許文献3：Guanghai Dengら、「Bioorganic & Medicinal Chemistry」、2013年、第21巻、p.6349-6358

非特許文献4：Petr Vachalら、「Journal of Medicinal Chemistry」、2012年、第55巻、p.2945-2959

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

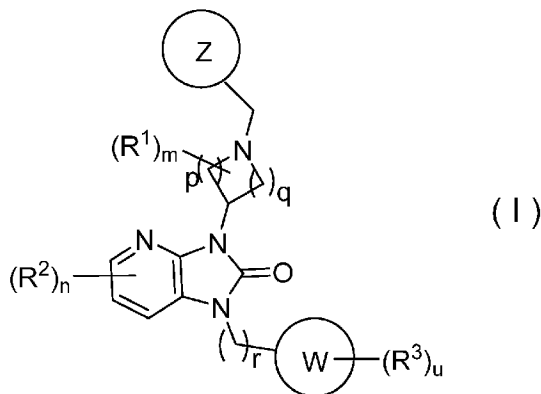
[0008] 本発明は、PHD2阻害作用を有し、炎症性腸疾患の治療に有用な新規化合物を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、下記式（1）で表される化合物又はその薬理的に許容される塩に関する。すなわち、本発明は、以下の〔1〕～〔16〕等に関する。

〔1〕式（1）で表される化合物：

[化1]



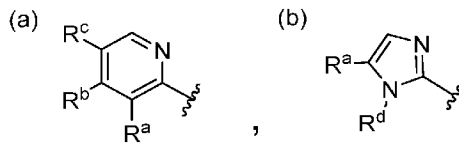
〔式中、

環Wは、C<sub>6-10</sub>アリール、5若しくは6員環ヘテロアリール、9若しくは10員環ヘテロアリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、又は3～8員環ヘテロシクロアルキルであり

；

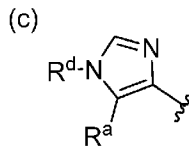
環Zは、以下の(a)～(c)からなる群から選択される基：

[化2]



及び

[化3]



(式中、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ヒドロキシ、又はカルボキシであり；

R<sup>d</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキルである）；

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、シアノ、ヒドロキシ、又はカルボキシであり（mが2又は3である場合、2以上のR<sup>1</sup>は互いに異なってもよい）；

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、又は-CONR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>であり（nが2又は3である場合、2以上のR<sup>2</sup>は互いに異なってもよい）；

R<sup>4</sup>は、水素原子、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、又は3～8員環ヘテロシクロアルキルであり；

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>8'</sup>、又は以下の基Aであり（uが2又は3である場合、2以上のR<sup>3</sup>は互いに異なってもよい）；

$R^6$ 及び $R^{6'}$  は、それぞれ独立して、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^7$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^8$ 及び $R^{8'}$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、又は3～8員環ヘテロシクロアルキルであり；

基Aは、以下の(a)～(h)からなる群から選択される基：

(a)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{6-10}$ アリール、

(b)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された5又は6員環ヘテロアリール、

(c)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル、

(d)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{6-10}$ アリールオキシ、

(e)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された5又は6員環ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル、

(f)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された5又は6員環ヘテロアリールオキシ、

(g)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、及び

(h)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された3～8員環ヘテロシクロアルキル；

置換基群Bは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-NR^9R^{9'}$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、及び $-CONR^{11}R^{11'}$  からなる群であり；

$R^9$ 及び $R^{9'}$  は、それぞれ独立して、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{11}$ 及び $R^{11'}$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{1-6}$ ア

ルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、又は3~8員環ヘテロシクロアルキルであり；

m、n及びuは、それぞれ独立して、1から3の整数であり；

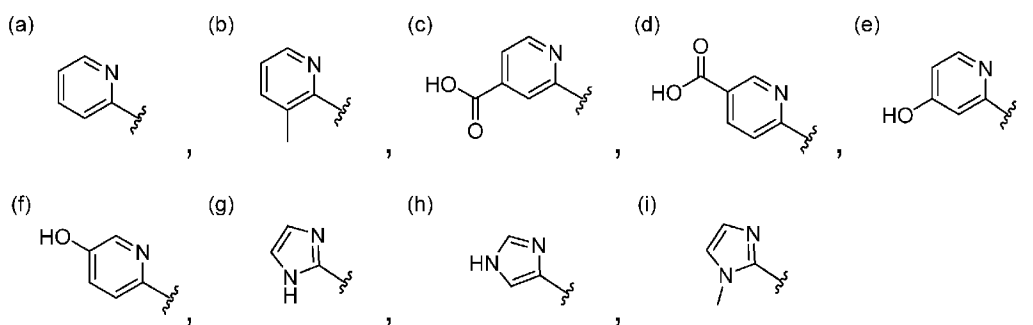
p及びqは、それぞれ独立して、1又は2であり；

rは、0から6の整数である]

又はその薬理的に許容される塩。

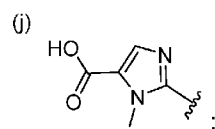
[2] 環Zが、以下の(a)~(j)からなる群から選択される基である前記 [1] に記載の化合物：

[化4]



及び

[化5]



又はその薬理的に許容される塩。

[3] 環Wが、フェニル、又は5若しくは6員環ヘテロアリアルである前記 [1]

又は [2] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[4] rが0である前記 [1] から [3] の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[5] pが2であって、かつqが1である前記 [1] から [4] の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[6] R<sup>1</sup>が、水素原子、又はハロゲン原子である前記 [1] から [5] の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[7] 前記〔1〕から〔6〕の何れかに記載の化合物であって：

$R^2$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、又は $-CONR^5R^{5'}$ であり；

$R^5$ 及び $R^{5'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル、又は3～8員環ヘテロシクロアルキルである化合物；

又はその薬理的に許容される塩。

[8] 前記〔1〕から〔7〕の何れかに記載の化合物であって：

$R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^8R^{8'}$ 、又は基Aであり；

$R^7$ 及び $u$ が、前記〔1〕と同じ意味であり；

$R^8$ 及び $R^{8'}$ が、それぞれ独立して、水素原子、又はカルボキシ $C_{1-6}$ アルキルであり；

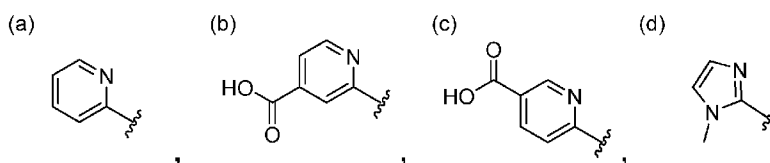
基Aが、非置換若しくは置換基群Bから選択される1から3個の基で置換されたフェニル、又は非置換5若しくは6員環ヘテロアリアルであり；

置換基群Bは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はカルボキシである化合物；

又はその薬理的に許容される塩。

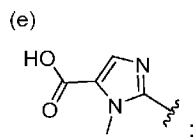
[9] 環Zが、以下の(a)～(e)からなる群から選択される基である前記〔3〕から〔8〕の何れかに記載の化合物：

[化6]



及び

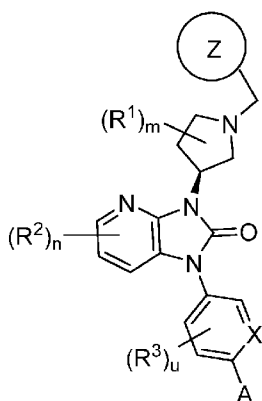
[化7]



又はその薬理的に許容される塩。

[10] 以下の式で表される化合物：

[化8]



[式中、

Xは、CR<sup>3</sup>、又はNであり；

uは、1又は2であり；

R<sup>1</sup>は、前記〔6〕と同じ意味であり；

R<sup>2</sup>は、前記〔7〕と同じ意味であり；

R<sup>3</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はヒドロキシであり；

基Aは、前記〔8〕と同じ意味であり；

環Zは、前記〔9〕と同じ意味であり；

m及びnは、前記〔1〕と同じ意味である]

又はその薬理的に許容される塩。

[11] 前記〔1〕に記載の化合物であって：

uが、2又は3であり；

1つのR<sup>3</sup>が、基Aであり；

それ以外のR<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル

、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-CO_2R^7$ 、又は $-CONR^8R^{8'}$  であり；

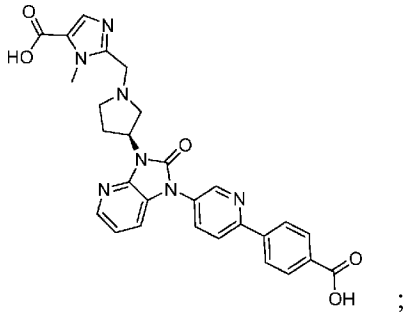
基A、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>8'</sup> が前記〔1〕と同じ意味である化合物；

又はその薬理的に許容される塩。

〔12〕前記〔1〕に記載の化合物であって、以下の化合物からなる群から選択される化合物：



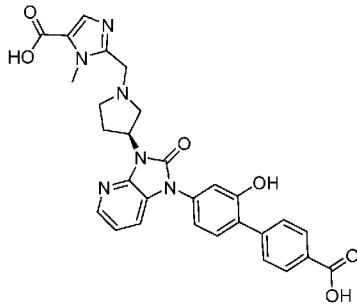
[化10]



又はその薬理的に許容される塩。

〔13〕 前記〔1〕に記載の化合物であって、以下の式で表される化合物：

[化11]



又はその薬理的に許容される塩。

〔14〕 前記〔1〕から〔13〕の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩、及び医薬品添加物を含む医薬組成物。

〔15〕 炎症性腸疾患の治療用医薬組成物である、前記〔14〕に記載の医薬組成物。

〔16〕 前記〔15〕に記載の医薬組成物であって、炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である医薬組成物。

[0010] 一つの実施態様として、本発明は、前記〔14〕に記載の医薬組成物を患者に必要量を投与することを含む、炎症性腸疾患の治療方法に関する。

[0011] 一つの実施態様として、本発明は、炎症性腸疾患の治療用医薬組成物を製造するための、前記〔1〕～〔13〕の何れかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩の使用に関する。

## 発明の効果

[0012] 本発明の化合物は、優れたPHD2阻害作用を有する。したがって、本発明の化合物又はその薬理的に許容される塩は、炎症性腸疾患の治療剤として有用である。

## 発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の実施形態についてより詳細に説明する。

[0014] 本発明において、各用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

[0015] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>としては、フッ素原子が好ましい。

「C<sub>1-6</sub>アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味する。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。

「C<sub>2-6</sub>アルケニル」とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を意味する。例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル等が挙げられる。

「C<sub>2-6</sub>アルキニル」とは、炭素数2～6の直鎖状又は分岐状のアルキニル基を意味する。例えば、エチニル、2-プロピニル等が挙げられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」とは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等が挙げられる。

[0016] 「カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル」とは、1個のカルボキシで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する。例えば、カルボキシメチル等が挙げられる。

「ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル」とは、1個の水酸基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1,1-ジメチルメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

「ハロC<sub>1-6</sub>アルキル」とは、1～3個の同種又は異種のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する。例えば、モノフルオロメチル、2-フルオロエチ

ル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル等が挙げられる。

「ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ」とは、1~3個の同種又は異種のハロゲン原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシを意味する。例えば、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

[0017] 「C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニル」とは、(C<sub>1-6</sub>アルキル)-S-で表される基を意味する。

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル」とは、(C<sub>1-6</sub>アルキル)-S(=O)-で表される基を意味する。

「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」とは、(C<sub>1-6</sub>アルキル)-SO<sub>2</sub>-で表される基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

[0018] 「C<sub>6-10</sub>アリアル」とは、フェニル、又はナフチルを意味する。基Aとしては、フェニルが好ましい。

「5又は6員環ヘテロアリアル」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を環内に含む5又は6員環の芳香族複素環基を意味する。例えば、フリル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル等が挙げられる。環Wとしては、チエニル、ピリジル等が好ましく、ピリジルがより好ましい。基Aとしては、ピリジル等が好ましい。

「9又は10員環ヘテロアリアル」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を環内に含む二環式の芳香族複素環基を意味する。例えば、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、プリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリル、プテリジニル、クロメニル、イソクロメニル等が挙げられる。環Wとしては、キノリル等が好ましい。

「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」とは、3～8員環の飽和炭化水素基を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「3～8員環ヘテロシクロアルキル」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1若しくは2個のヘテロ原子を環内に含む3～8員環のヘテロシクロアルキル基を意味する。例えば、アジリジノ、アゼチジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>としては、テトラヒドロピラニル等が好ましい。

[0019] 「C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル」とは、1個のC<sub>6-10</sub>アリールで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する。例えば、ベンジルが挙げられる。

「C<sub>6-10</sub>アリールオキシ」とは、(C<sub>6-10</sub>アリール)-O-で表される基を意味する。例えば、フェノキシが挙げられる。

「5又は6員環ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル」とは、1個の5又は6員環ヘテロアリールで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する。

「5又は6員環ヘテロアリールオキシ」とは、(5又は6員環ヘテロアリール)-O-で表される基を意味する。

置換基群Bから選択される2又は3個の基で置換される場合、それぞれの基は同一でも異なってもよい。

[0020] 本文中、図中及び表中の以下の略語は、それぞれ以下の意味である。

CDI : カルボニルジイミダゾール

CPME : シクロペンチルメチルエーテル

DEAD : アゾジカルボン酸ジエチル

DIPEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMTMM : 4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリドEDC · HCl : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HOBt · H<sub>2</sub>O : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物

LAH : 水素化リチウムアルミニウム

LDA : リチウムジイソプロピルアミド

NaBH(OAc)<sub>3</sub> : ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド

NMP : 1-メチル-2-ピロリジノン

Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> : ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)

THF : テトラヒドロフラン

TsCl : p-トルエンスルホニルクロリド

T3P (登録商標) : プロピルホスホン酸無水物 (環状トリマー)

9-BBN : 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン

アミノシリカゲル : アミノプロピル化シリカゲル

ODSカラムクロマトグラフィー : オクタデシルシリル化シリカゲルカラムクロマトグラフィー

Process : 工程

Scheme : スキーム

Ref. No. : 参考例番号

Ex. No. : 実施例番号

Structure : 構造式

Physical data : 物性値

IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度

(表中の「\*」付きの数字は、化合物濃度100 μMにおける阻害率を示す。)

FITC : フルオロセインイソチオシアネート

<sup>1</sup>H-NMR : 水素核磁気共鳴スペクトル

DMSO-d<sub>6</sub> : ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>

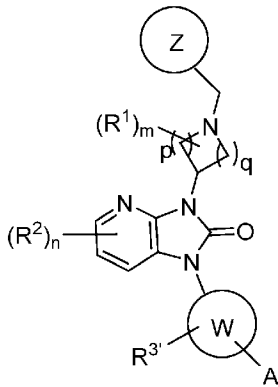
CDCl<sub>3</sub> : クロロホルム-d<sub>1</sub>

MS : 質量分析

ESI\_APCI : エレクトロスプレーイオン化法—大気圧化学イオン化法のマルチイオン化法

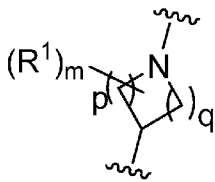
[0021] 式 (I) で表される化合物の一つの実施態様として、例えば、以下の式で表される化合物が挙げられる。式中、R<sup>3'</sup> は、上記〔1〕のR<sup>3</sup>と同じ意味である（ただし、R<sup>3'</sup> は、基Aではない）。それ以外の記号は、上記〔1〕と同じ意味である。

[化12]



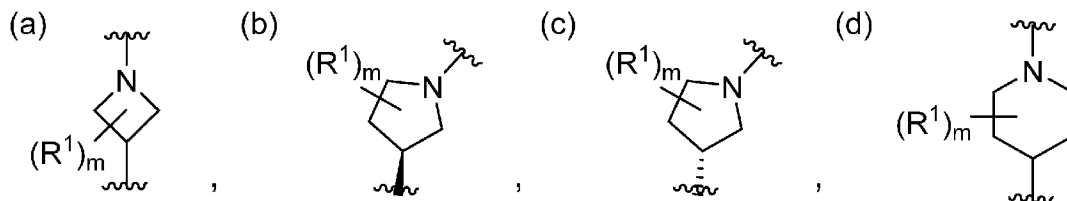
[0022] 式 (I) で表される化合物の一つの実施態様として、下記式で表される基が、以下の(a)~(d)からなる群から選択される基である化合物が挙げられる。

[化13]



式中の記号は、上記〔1〕と同じ意味である。

[化14]



[0023] 式 (I) で表される化合物の一つの実施態様として、上記 [1] に記載の化合物であって、以下の [A] ~ [I] からなる群から選択される基又はそれらの組合せが好ましい。

[A] 環Wは、フェニル、ナフチル、チエニル、ピリジル、キノリル、又はシクロヘキシルである。

[B]  $R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、メチル、シアノ、ヒドロキシ、又はカルボキシである。

[C]  $R^d$ は、水素原子、又はメチルである。

[D]  $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、又はメチルである。

[E]  $R^2$ は、水素原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、 $-CO_2H$ 、又は $-CONR^5R^{5'}$ であり；

$R^5$ 及び $R^{5'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシメチル、又はテトラヒドロピラニルである。

[F]  $R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ビニル、メチルチオ、エチルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ジメチルアミノ、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^8R^8$ 、又は基Aであり ( $u$ が2である場合、2つの $R^3$ は互いに異なってもよい)；

基Aは、以下の(a)~(f)からなる群から選択される基：

(a)非置換又は置換基群Bから選択される1から2個の基で置換されたフェニル

、

(b)ピリジル、

(c)ベンジル、

(d)フェニルオキシ、

(e)シクロプロピル、及び

(f)モルホリノ；

置換基群Bは、ハロゲン原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-NHSO_2R^{10}$ 及び $-CO_2R^{10'}$  からなる群；

$R^{10}$ 及び $R^{10'}$  は、それぞれ独立して、水素原子、又はメチルであり；

$R^7$ は、水素原子、又はメチルであり；

$R^8$ 及び $R^8'$  は、それぞれ独立して、水素原子、又はカルボキシメチルである。

[G] m、n、及びuは、それぞれ独立して、1又は2である。

[H] p、及びqは、それぞれ独立して、1又は2である。

[I] rは、0又は1である。

[0024] 式(1)で表される化合物において、1つ又はそれ以上の不斉炭素原子が存在する場合、本発明は、各々の不斉炭素原子がR配置の化合物、S配置の化合物及びそれらの任意の組み合わせの化合物も包含する。また、それらのラセミ化合物、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー及びジアステレオマー混合物も本発明の範囲に含まれる。

[0025] 式(1)で表される化合物において、シーストランス異性体が存在する場合、本発明は、そのシーストランス異性体のいずれも包含する。

[0026] 式(1)で表される化合物において、互変異性体が存在する場合、本発明は、その互変異性体の何れも含む。

[0027] 本発明において、立体化学の決定は、当技術分野で周知の方法で行うこともできる。

[0028] 式(1)で表される化合物は、必要に応じて常法に従い、その薬理学的に許容される塩にすることもできる。このような塩としては、酸付加塩又は塩基との塩を挙げることができる。

[0029] 酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン

酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、安息香酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

[0030] 塩基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、アルギニン、リジン、コリン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

[0031] 式(1)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩が、例えば結晶として存在する場合、本発明は、何れの結晶形も含む。例えば、薬理的に許容される塩には、水又はエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物、適当な共結晶形成剤(Coformer)との共結晶等も含まれる。

[0032] 式(1)で表される化合物において、各原子の一部は、それぞれ対応する同位体で置き換わっていてもよい。本発明は、これら同位体で置き換わった化合物も含む。同位体の例としては、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、及び $^{35}\text{S}$ で表される水素原子、炭素原子、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、及び硫黄原子の同位体が挙げられる。一つの実施態様として、式(1)で表される化合物の一部の水素原子が $^2\text{H}$ (D:重水素原子)で置き換わった化合物が挙げられる。

[0033] 式(1)で表される化合物において、一部の原子が同位体で置き換わった化合物は、市販の同位体が導入されたビルディングブロックを用いて、後述の製造方法と同様な方法で製造することができる。例えば、式(1)で表される化合物の一部の水素原子が重水素原子で置き換わった化合物は、前記方法、及び文献記載の方法(例えば、有機合成化学協会誌、第65巻、12号、1179-1190ページ、2007年参照)を用いて製造することもできる。また、例えば、式(1)で表される化合物の一部の炭素原子が $^{13}\text{C}$ で置き換わった化合物は、上記方法、及び文献記載の方法(例えば、RADIOISOTOPES、第56巻、11号、

35-44ページ、2007年参照)を用いて製造することもできる。

[0034] 式(1)で表される化合物は、例えばスキーム1~5に示す方法若しくはそれに準じた方法、又は文献記載の方法若しくはそれに準じた方法に従い製造することができる。

[0035] 各工程の反応において、原料物質や試薬が市販されている場合には、市販品を用いることができる。

各工程の反応において、反応時間は、使用する原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、特に記載の無い場合、通常30分~3日間である。

各工程の反応において、反応温度は、使用する原料物質や溶媒などにより異なるが、特に記載の無い場合、通常-78℃から還流温度である。

各工程の反応において、圧力は、使用する原料物質、溶媒、反応温度などにより異なるが、特に記載の無い場合、通常1気圧~20気圧である。

各工程の反応において、Biotage社製Initiatorなどのマイクロウェーブ反応装置を用いることもできる。マイクロウェーブ反応装置を用いて反応を行う場合、使用する原料物質、溶媒、及び機種などにより異なるが、圧力範囲:1~30bar、出力領域:1~400W、反応温度:室温~300℃、反応時間:1分~1日間の条件下で反応を行うことができる。

[0036] 各工程の反応において、特に記載の無い場合、これらの反応は、無溶媒、または適当な溶媒を用いて行われる。適当な溶媒の例としては、その反応に対して不活性な溶媒が挙げられる。溶媒の具体例としては、各工程に対応する参考例若しくは実施例に記載されている溶媒、又は以下の溶媒が挙げられる。

アルコール類:メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-プロパノールなど;

エーテル類:ジエチルエーテル、THF、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、2-メチルオキサラン、CPMEなど;

芳香族炭化水素類:クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、トルエン、キシレンなど;

飽和炭化水素類:シクロヘキサン、n-ヘキサンなど;

アミド類:DMF、DMA、NMPなど;

ハロゲン化炭化水素類:ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など;

ニトリル類:アセトニトリルなど;

スルホキシド類:ジメチルスルホキシドなど;

芳香族有機塩基類:ピリジンなど;

酸無水物類:無水酢酸など;

有機酸類:ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など;

エステル類:酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸イソプロピルなど;

ケトン類:アセトン、メチルエチルケトンなど;

水。

上記溶媒は、二種以上を適当な割合で混合して用いてもよい。

[0037] 各工程の反応において、塩基を用いる場合、これらの反応は、それぞれの反応に適した塩基を用いて行われる。塩基の具体例としては、各工程に対応する参考例若しくは実施例に記載されている塩基、又は以下の塩基が挙げられる。

無機塩基類:水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど;

有機塩基類:トリエチルアミン、DIPEA、ジエチルアミン、ピリジン、DMAP、2,6-ルチジン、ピペリジンなど;

金属アルコキシド類:ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど;

アルカリ金属水素化物類:水素化ナトリウムなど;

金属アミド類:ナトリウムアミド、LDA、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドなど;

有機マグネシウム類:メチルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウム

ムクロリド、アリルマグネシウムブロミド、フェニルマグネシウムブロミドなど;

有機リチウム類:n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなど。

[0038] 各工程の反応において、酸又は酸性触媒を用いる場合、これらの反応は、それぞれの反応に適した酸又は酸性触媒を用いて行われる。酸又は酸性触媒の具体例としては、各工程に対応する参考例若しくは実施例に記載されている酸若しくは酸性触媒、又は以下の酸若しくは酸性触媒が挙げられる。

無機酸類:塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など;

有機酸類:酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など;

ルイス酸:三フッ化ホウ素-ジエチルエーテルコンプレックス、よう化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、チタニウム(IV)クロリドなど。

[0039] 各工程の反応において、縮合剤を用いる場合、これらの反応は、それぞれの反応に適した縮合剤を用いて行われる。縮合剤の具体例としては、各工程に対応する参考例若しくは実施例に記載されている縮合剤、又は以下の縮合剤が挙げられる。

カルボジイミド類:EDC・HCl、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなど;

カルボジイミダゾール類:CDIなど;

ウロニウム及びホスホニウム塩類:0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファートなど;

トリアジン類:DMTMMなど;

その他:T3Pなど。

[0040] 各工程の反応において、還元剤を用いる場合、これらの反応は、それぞれの反応に適した還元剤を用いて行われる。還元剤の具体例としては、各工程に対応する参考例若しくは実施例に記載されている還元剤、又は以下の還元

剤が挙げられる。

金属水素化物類: LAH、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、NaBH(OAc)<sub>3</sub>、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなど;

ボラン類: ボラン-テトラヒドロフランコンプレックス、9-BBN、ピコリンボランなど。

[0041] 各工程において、官能基の種類により保護基が必要な場合は、常法に従い適宜導入及び除去の操作を組み合わせる実施をすることもできる。保護基の種類、保護、及び脱保護に関しては、例えば、Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts 著編、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、fourth edition、Wiley-Interscience、2006年に記載の方法を挙げることができる。

[0042] 各工程において、保護基の除去を行う場合、これらの反応は、加水分解反応などを用いて行うことができる。

[0043] 各工程において、加水分解反応を行う場合、これらの反応は、酸、又は塩基の存在下で反応を行うことができる。酸及び塩基としては、上述の例が挙げられる。

[0044] 各工程において、接触還元反応を行う場合、これらの反応は、水素雰囲気下、触媒の存在下で反応を行うことができる。触媒としては、パラジウム炭素粉末、白金炭素粉末、ラネーニッケルなどが挙げられる。

[0045] 各工程において、還元反応を行う場合、これらの反応は、還元剤の存在下で反応を行うことができる。還元剤としては、上述の例が挙げられる。

[0046] 各工程において、アミド化反応を行う場合、これらの反応は、縮合剤及び塩基の存在下、または縮合剤の存在下で反応を行うことができる。縮合剤及び塩基としては、上述の例が挙げられる。縮合剤としてカルボジイミド類を用いる場合は、必要に応じてHOBt、DMAPなどの添加剤を反応に加えてもよい。また、アミド化反応は、ハロゲン化アシル、又は酸無水物を用いて行うこともできる。

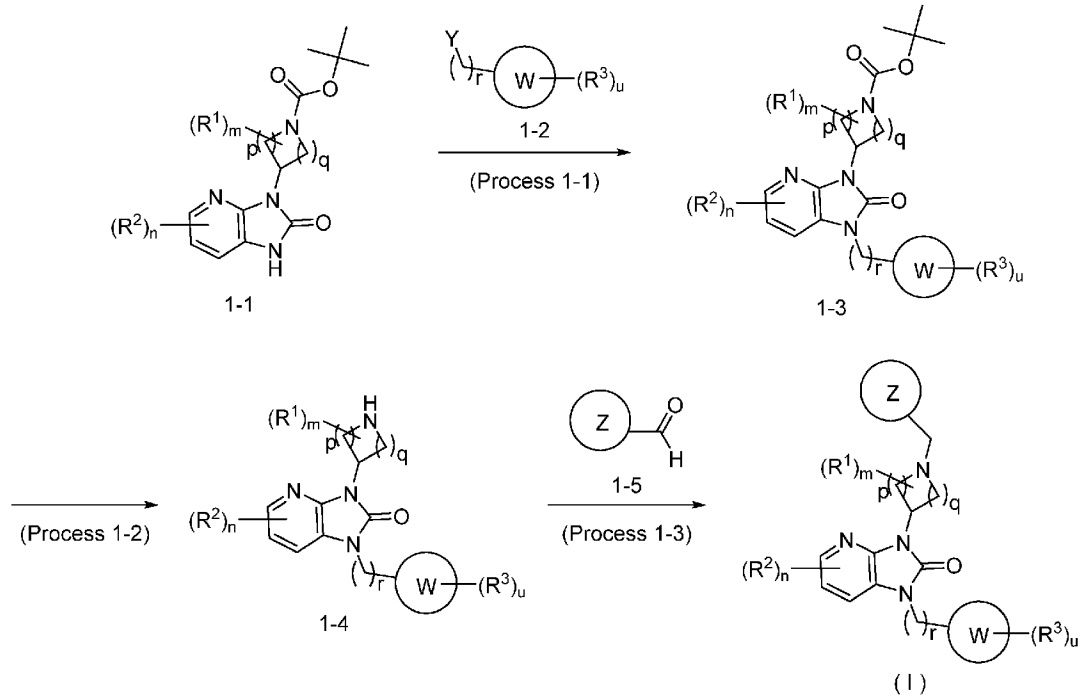
- [0047] 各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、これらの反応は、還元剤の存在下で反応を行うことができる。還元剤としては、上述の例が挙げられる。還元剤としては、好ましくは $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などが挙げられる。
- [0048] 各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、これらの反応は、塩基の存在下で反応を行うことができる。塩基としては、上述の例が挙げられる。
- [0049] 各工程において、分子内カルボニル化反応を行う場合、これらの反応は、縮合剤の存在下で反応を行うことができる。縮合剤としては、上述の例が挙げられる。
- [0050] 各工程において、ウルマン縮合反応を行う場合、これらの反応は、銅触媒、配位子及び塩基の存在下で反応を行うことができる。銅触媒としては、ヨウ化銅などが挙げられる。配位子としては、 $\text{N}, \text{N}'$ -ジメチルエチレンジアミンなどが挙げられる。塩基としては、上述の例が挙げられる。
- [0051] 各工程において、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応を行う場合、これらの反応は、銅触媒及び塩基の存在下で反応を行うことができる。銅触媒としては、酢酸銅(II)などが挙げられる。塩基としては、上述の例が挙げられる。
- [0052] 各工程において、光延反応を行う場合、これらの反応は、アゾジカルボン酸エステル及びホスフィンの存在下で反応を行うことができる。アゾジカルボン酸エステルとしては、DEADなどが挙げられる。ホスフィンとしては、トリフェニルホスフィンなどが挙げられる。
- [0053] 各工程において、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を行う場合、これらの反応は、パラジウム触媒及び塩基の存在下で反応を行うことができる。パラジウム触媒としては、 $\text{Pd}(\text{amphos})\text{Cl}_2$ などが挙げられる。塩基としては、上述の例が挙げられる。
- [0054] 各工程において、特に記載の無い場合、式中の記号は、前記〔1〕と同じ意味を持つ。Yは、臭素原子、ヨウ素原子、ボロン酸、又はヒドロキシである。Y'は、フッ素原子又は塩素原子である。Y''は、ボロン酸、又はボロン酸

エステルである。Xは、CR<sup>3</sup>又はNである。

[0055] 式(1)で表される化合物は、例えば、スキーム1に記載の工程1-1~1-3の方法に従い、製造することができる。

[化15]

Scheme 1



[0056] 工程1-1

化合物(1-3)は、化合物(1-1)と化合物(1-2)のウルマン縮合反応、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応、又は光延反応により製造することもできる。

Yが臭素原子又はヨウ素原子であり、rが0であり、Wがアリール又はヘテロアリールである場合、ウルマン縮合反応が好ましい。Yがボロン酸であり、rが0であり、Wがアリール又はヘテロアリールである場合、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応が好ましい。Yがヒドロキシであり、rが0であり、Wがシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである場合、光延反応が好ましい。Yがヒドロキシであり、rが1~6の整数である場合、光延反応が好ましい。

[0057] 工程1-2

化合物 (1-4) は、化合物 (1-3) の保護基を除去することにより製造することもできる。

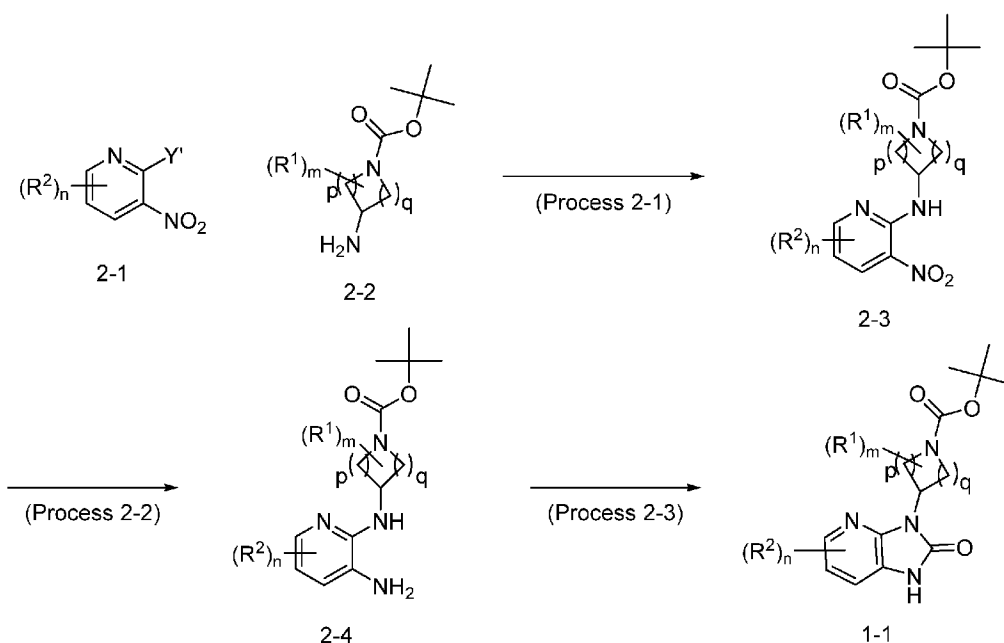
[0058] 工程1-3

化合物 (1) は、化合物 (1-4) と化合物 (1-5) の還元的アミノ化反応により製造することもできる。必要に応じて、保護基の除去を行っても良い。

[0059] 化合物 (1-1) は、例えば、スキーム2に記載の工程2-1~2-3の方法に従い、製造することができる。

[化16]

Scheme 2



[0060] 工程2-1

化合物 (2-3) は、化合物 (2-1) と化合物 (2-2) の芳香族求核置換反応により製造することもできる。

[0061] 工程2-2

化合物 (2-4) は、化合物 (2-3) の接触還元反応により製造することもできる。

[0062] 工程2-3

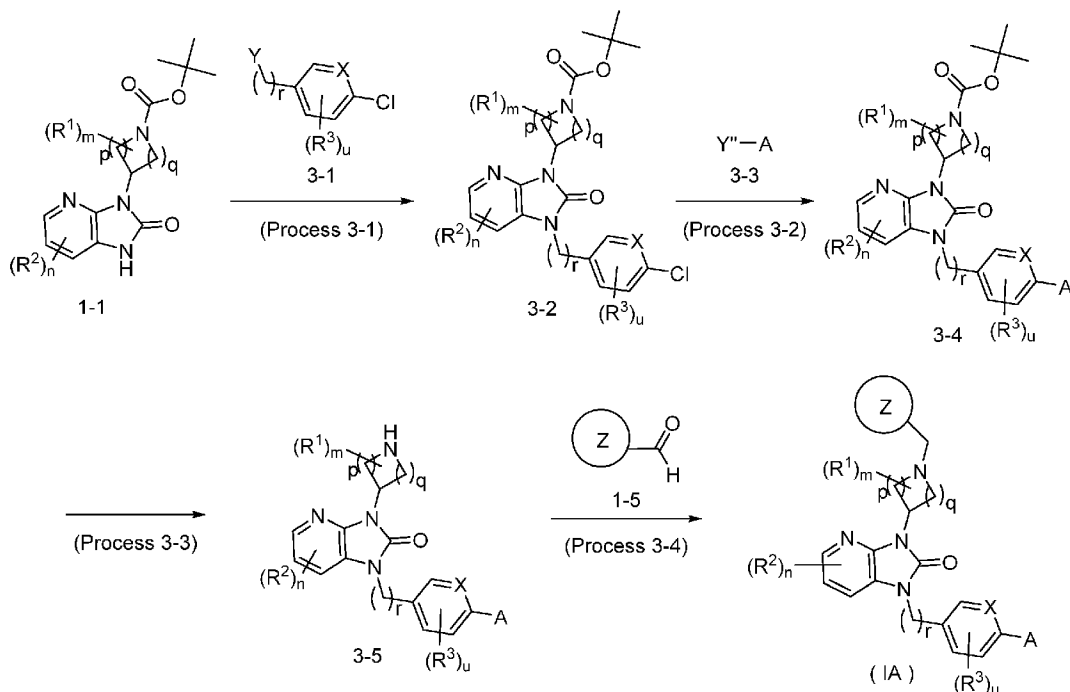
化合物 (1-1) は、化合物 (2-4) の分子内カルボニル化反応により製造す

することもできる。

[0063] 化合物 (IA) は、例えば、スキーム3に記載の工程3-1~3-4の方法に従い、製造することができる。

[化17]

Scheme 3



[0064] 工程3-1

化合物 (3-2) は、化合物 (1-1) と化合物 (3-1) のウルマン縮合反応、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応、又は光延反応により製造することもできる。

Yが臭素原子又はヨウ素原子であり、rが0である場合、ウルマン縮合反応が好ましい。Yがボロン酸であり、rが0である場合、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応が好ましい。Yがヒドロキシであり、rが1~6の整数である場合、光延反応が好ましい。

[0065] 工程3-2

化合物 (3-4) は、化合物 (3-2) と化合物 (3-3) の鈴木-宮浦クロスカップリング反応により製造することもできる。

## [0066] 工程3-3

化合物 (3-5) は、化合物 (3-4) の保護基を除去することにより製造することもできる。

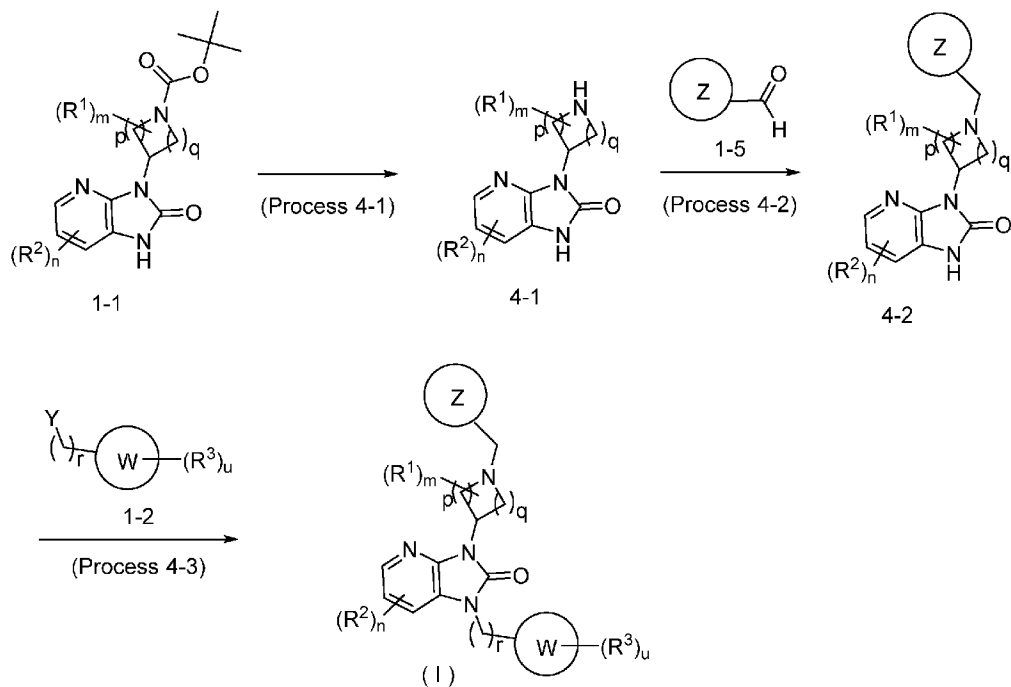
## [0067] 工程3-4

化合物 (IA) は、化合物 (3-5) と化合物 (1-5) の還元的アミノ化反応により製造することもできる。必要に応じて、保護基の除去を行っても良い。

[0068] 化合物 (1) は、例えば、スキーム4に記載の工程4-1~4-3の方法に従い、製造することができる。

## [化18]

Scheme 4



## [0069] 工程4-1

化合物 (4-1) は、化合物 (1-1) の保護基を除去することにより製造することもできる。

## [0070] 工程4-2

化合物 (4-2) は、化合物 (4-1) と化合物 (1-5) の還元的アミノ化反応により製造することもできる。

## [0071] 工程4-3

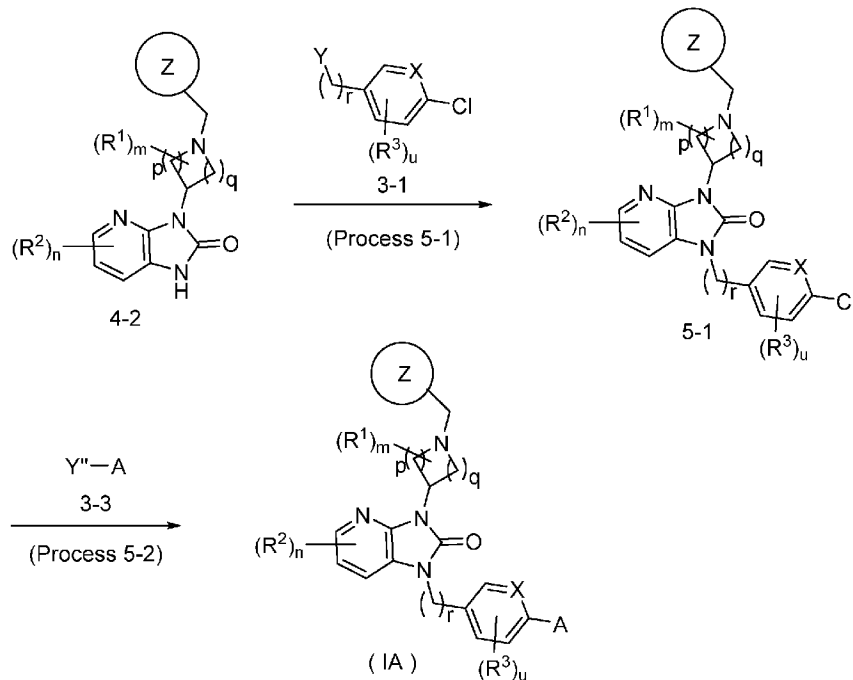
化合物(1)は、化合物(4-2)と化合物(1-2)のウルマン縮合反応、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応、又は光延反応により製造することもできる。必要に応じて、保護基の除去を行っても良い。

Yが臭素原子又はヨウ素原子であり、rが0であり、Wがアリール又はヘテロアリールである場合、ウルマン縮合反応が好ましい。Yがボロン酸であり、rが0であり、Wがアリール又はヘテロアリールである場合、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応が好ましい。Yがヒドロキシであり、rが0であり、Wがシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである場合、光延反応が好ましい。Yがヒドロキシであり、rが1~6の整数である場合、光延反応が好ましい。

[0072] 化合物(IA)は、例えば、スキーム5に記載の工程5-1~5-2の方法に従い、製造することができる。

[化19]

Scheme 5



[0073] 工程5-1

化合物(5-1)は、化合物(4-2)と化合物(3-1)のウルマン縮合反応、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応、又は光延反応により製造するこ

ともできる。

Yが臭素原子又はヨウ素原子であり、rが0である場合、ウルマン縮合反応が好ましい。Yがボロン酸であり、rが0である場合、チャン・ラム・エヴァンスカップリング反応が好ましい。Yがヒドロキシであり、rが1~6の整数である場合、光延反応が好ましい。

[0074] 工程5-2

化合物 (IA) は、化合物 (5-1) と化合物 (3-3) の鈴木-宮浦クロスカップリング反応により製造することもできる。必要に応じて、保護基の除去を行っても良い。

[0075] 上記に示したスキームは、式 (1) で表される化合物又はその製造中間体を製造する為の方法の例示である。上記スキームは、当業者の容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

[0076] 式 (1) で表される化合物及びその製造中間体は、必要に応じて、当該技術分野の当業者にとって周知の単離及び精製手段である、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等により、単離及び精製することもできる。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー及びアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィーとしては、例えば、SNAP Ultra及びSNAP Isolute NH<sub>2</sub> (バイオタージ)、並びにHi-Flashカラム (山善) 等を用いたフラッシュクロマトグラフィーが挙げられる。

ODSカラムクロマトグラフィーとしては、例えば、分取精製LCシステム (Gilson、流速: 30 mL/min、検出: UV at 225 nm) 及びカラム: CAPCELL PAK C18 UG80 (5 μm 20x50 mm) を用いた分取が挙げられる。

[0077] 本発明の化合物は、優れたPHD2阻害作用を有するので、IBDの治療剤として使用できる (Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13, p.852-869参照)。本発明において、IBDには、例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管型ベーチェット、感染性腸炎、放射線性腸炎、薬剤性腸炎、虚血性腸炎、腸間膜静脈硬化症 (静脈硬化性大腸炎)、閉塞性大腸炎、及び膠原病に伴う腸炎が

含まれる。好ましくは、本発明の化合物は、潰瘍性大腸炎又はクローン病の治療剤として用いることができる (Inflamm. Bowel. Dis., 2015, 21 (2), p. 267-275参照)。

[0078] 本発明において、「治療」には「予防」の意味が含まれる。例えば、潰瘍性大腸炎の治療には、「再燃予防」及び「寛解維持」の意味が含まれる。

[0079] 本発明の化合物の大腸炎に対する治療効果は、試験例2に記載した方法又は当該技術分野において周知の方法に従い確認することができる。例えば、Bio l. Pharm. Bull., 2004, 27 (10), p. 1599-1603等に記載の方法又はそれに準じた方法が挙げられる。

[0080] 一つの実施態様として、HIF- $\alpha$ の安定化によるオフターゲット作用を限定するため、本発明の化合物は、大腸組織に特異的に作用するPHD2阻害剤である。「大腸組織に特異的に作用」とは、例えば、化合物が血中に比較して大腸組織で高濃度を示し、全身性の作用（例えば、造血作用）が認められず大腸における治療効果を発揮することを意味する（試験例2及び3参照）。

[0081] 本発明の医薬組成物は、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、及び注腸剤を挙げることができる。

[0082] 本発明の医薬組成物は、式(1)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含む。

[0083] 本発明の医薬組成物は、式(1)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩、及び少なくとも1つの医薬品添加物を用いて調製される。これら医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等の医薬品添加物と適宜混合、希釈又は溶解することにより調製することもできる。

[0084] 本発明の医薬組成物を治療に用いる場合、式(1)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患及

び治療の程度等により適宜決定される。1日投与量を1回、2回、3回又は4回に分けて投与してもよい。好ましくは、本発明の医薬組成物は、経口投与される。

経口投与の場合、成人に対する投与量は、例えば、0.1~1000mg/日の範囲で定めることができる。一つの実施態様として、経口投与量は、1~500mg/日の範囲で定めることもでき、好ましくは10~200mg/日の範囲である。

非経口投与の場合、成人に対する投与量は、例えば、0.1~1000mg/日で定めることができる。一つの実施態様として、非経口投与量は、0.5~200mg/日の範囲で定めることもでき、好ましくは1~20mg/日の範囲である。

[0085] 一つの実施態様として、本発明の医薬組成物は、PHDs阻害剤以外の他の薬剤と組み合わせて使用することもできる。炎症性腸疾患の治療において組み合わせて使用することができる他の薬剤としては、例えば、5-ASA、ステロイド剤、免疫抑制剤、抗TNF $\alpha$ 抗体、ヤヌスキナーゼ阻害剤、及び $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体が挙げられる。

[0086] 式(1)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩と他の薬剤とを組み合わせて使用する場合、これらの有効成分と一緒に含有する製剤、又はこれらの有効成分の個々を別々に製剤化した製剤として投与することができる。別々に製剤化した場合、それらの製剤を別々に、又は同時に投与することができる。また、式(1)で表される化合物又はその薬理的に許容される塩の投与量は、組み合わせて使用する他の薬剤の投与量に応じて、適宜減量してもよい。

[0087] 式(1)で表される化合物は、適宜プロドラッグに変換して使用してもよい。例えば、式(1)で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、プロドラッグを構成する基を導入し、精製することにより製造することもできる。プロドラッグを構成する基としては、例えば、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 p.163-198に記載の基が挙げられる。

## 実施例

[0088] 以下に、本発明を実施例にもとづいてさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

[0089] 下記の実施例に記載された化合物名は、市販の試薬を除き、ChemDraw Professional (PerkinElmer)、MarvinSketch (ChemAxon)等を用いて命名した。

[0090] 参考例A-1

(S)-3-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

氷冷下、NMP (100mL) に、2-フルオロ-3-ニトロピリジン (10.00g)、(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (13.10g) 及び炭酸カリウム (11.67g) を加えた。その反応混合物を150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷し、酢酸エチル及び水を加えて混合した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (21.70g) を得た。

[0091] 参考例A-2

(R)-3-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-フルオロ-3-ニトロピリジン (2.00g)、(R)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.62g)、炭酸カリウム (2.33g) 及びNMP (15mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけて攪拌した。その混合物をセライト (登録商標) ろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5~70/30) にて精製し、表題化合物 (3.61g) を得た。

[0092] 参考例A-3

4-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-フルオロ-3-ニトロピリジン (1.00g)、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.41g)、炭酸カリウム (1.94g) 及びDMF (10mL) の混合物

を、マイクロ波照射下、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (2.25g) を得た。

[0093] 参考例A-4

3-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用い、参考例A-3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0094] 参考例A-5

(3R, 4R)-3-フルオロ-4-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-フルオロ-3-ニトロピリジン (0.69g)、(3R, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.00g)、炭酸カリウム (1.35g) 及びDMF (10mL) 混合物を、マイクロ波照射下、80℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加えて混合した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~20/80) にて精製し、表題化合物 (1.40g) を得た。

[0095] 参考例A-6

(S)-3-((3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.00g)、(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.82g)、炭酸カリウム (1.22g) 及びDMF (10mL) 混合物を、マイクロ波照射下、80℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加えて混合した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~20/80）にて精製し、表題化合物（1.66g）を得た。

[0096] 参考例A-7

4-メチル-4-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(3R, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用い、参考例A-5と同様の方法により表題化合物を得た。

[0097] 参考例A-8

(S)-6-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-ニトロピコリン酸メチル

6-クロロ-5-ニトロピコリン酸メチル（1.00g）、(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.86g）、炭酸カリウム（1.27g）及びDMF（10mL）の混合物を、マイクロ波照射下、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物（1.47g）を得た。

[0098] 参考例A-9

(S)-3-((5-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに2-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジンを用い、参考例A-6と同様の方法により表題化合物を得た。

[0099] 参考例A-10

(S)-3-((5-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2-クロロ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに2-クロロ-

5-メトキシ-3-ニトロピリジンを用い、参考例A-6と同様の方法により表題化合物を得た。

[0100] 参考例B-1

(S)-3-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1 (21.70g) 及びエタノール (300mL) の混合物にアルゴン雰囲気下、パラジウム10%-炭素 (2.17g, wet) を加えた。その混合物を水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮して表題化合物 (19.74g) を得た。

[0101] 参考例B-2

(R)-3-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1の代わりに参考例A-2を用い、参考例B-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0102] 参考例B-3

4-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)ペペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-3 (2.25g)、エタノール (20mL) 及びTHF (10mL) の混合物にアルゴン雰囲気下、パラジウム10%-炭素 (0.22g, wet) を加えた。その混合物を水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮して表題化合物 (2.06g) を得た。

[0103] 参考例B-4

3-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1の代わりに参考例A-4を用い、参考例B-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0104] 参考例B-5

(3R, 4R)-3-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1の代わりに参考例A-5を用い、参考例B-1と同様の方法により表題

化合物を得た。

[0105] 参考例B-6

(S)-3-((3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1の代わりに参考例A-6を用い、参考例B-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0106] 参考例B-7

4-((3-アミノピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1の代わりに参考例A-7を用い、参考例B-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0107] 参考例B-8

(S)-5-アミノ-6-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピコリン酸メチル

参考例A-1の代わりに参考例A-8を用い、参考例B-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0108] 参考例B-9

(S)-3-((3-アミノ-5-メチルピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1の代わりに参考例A-9を用い、参考例B-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0109] 参考例B-10

(S)-3-((3-アミノ-5-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例A-1の代わりに参考例A-10を用い、参考例B-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0110] 参考例C-1

(S)-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリ

## ジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-1 (19.59g) 及びTHF (200mL) の混合物に氷冷攪拌下、CDI (22.82 g) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 30mL) を加えて10分間攪拌した。反応混合物に塩酸 (2mol/L, 75mL) を加えて攪拌し、減圧下濃縮した。得られた混合物に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100) にて精製し、表題化合物 (17.61g) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 303 (M-H) -

## [0111] 参考例C-2

## (R)-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-2 (3.68g) 及びTHF (20mL) の混合物にCDI (4.28g) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5 mol/L, 4mL) を加えて5分間攪拌した。反応混合物に塩酸 (2mol/L, 10mL) を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100) にて精製し、表題化合物 (4.00g) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 303 (M-H) -

## [0112] 参考例C-3

## 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-3 (2.06g) 及びTHF (30mL) の混合物にCDI (2.29g) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100）にて精製し、表題化合物（1.96g）を得た。MS（ESI\_APCI, m/z）：317（M-H）-

[0113] 参考例C-4

3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-1の代わりに参考例B-4を用い、参考例C-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS（ESI\_APCI, m/z）：289（M-H）-

[0114] 参考例C-5

(3R,4R)-3-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-2の代わりに参考例B-5を用い、参考例C-2と同様の方法により表題化合物を得た。MS（ESI\_APCI, m/z）：321（M-H）-

[0115] 参考例C-6

(S)-3-(2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-2の代わりに参考例B-6を用い、参考例C-2と同様の方法により表題化合物を得た。MS（ESI\_APCI, m/z）：371（M-H）-

[0116] 参考例C-7

4-メチル-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-2の代わりに参考例B-7を用い、参考例C-2と同様の方法により表題化合物を得た。MS（ESI\_APCI, m/z）：331（M-H）-

[0117] 参考例C-8

(S)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

参考例B-3の代わりに参考例B-8を用い、参考例C-3と同様の方法により表題化合物を得た。MS（ESI\_APCI, m/z）：361（M-H）-

[0118] 参考例C-9

(S)-3-(6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-2の代わりに参考例B-9を用い、参考例C-2と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 317 (M-H) -

[0119] 参考例C-10

(S)-3-(6-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例B-2の代わりに参考例B-10を用い、参考例C-2と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 333 (M-H) -

[0120] 参考例D-1

(S)-3-(1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1 (168mg)、(4-クロロ-2-メチルフェニル)ボロン酸 (282mg)、酢酸銅 (II) (201mg)、トリエチルアミン (0.383mL) 及びジクロロメタン (3mL) の混合物を、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水及び塩酸 (1mol/L) を加えて攪拌した後、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (114mg) を得た。

[0121] 参考例D-2

(S)-3-(1-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1 (500mg)、1-クロロ-4-ヨードベンゼン (431mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.212mL)、ヨウ化銅 (I) (375mg)、炭酸カリウム (681mg) 及びアセトニトリル (10mL) の混合物を、マイクロ波照射下、90°C で1時間攪拌した。反応混合物を水及び塩酸 (1mol/L) の混合物にあけ、その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル＝80/20～50/50）にて精製し、表題化合物（583mg）を得た。

[0122] 参考例D-3

(R)-3-(1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1の代わりに参考例C-2を用い、参考例D-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0123] 参考例D-4

(S)-3-(1-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1（100mg）、5-クロロ-2-ヨードフェノール（125mg）、N,N'-ジメチルエチレンジアミン（0.042mL）、ヨウ化銅（I）（75mg）、炭酸カリウム（136mg）及びアセトニトリル（3mL）の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を水及び塩酸（1mol/L）の混合物にあげ、その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル＝35/65）にて精製し、表題化合物（61mg）を得た。

[0124] 参考例D-5

(S)-3-(1-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1（100mg）、2-クロロ-5-ヨードフェノール（100mg）、N,N'-ジメチルエチレンジアミン（0.042mL）、ヨウ化銅（I）（75mg）、炭酸カリウム（136mg）及びアセトニトリル（3mL）の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及び塩酸（1mol/L）の混合物にあげた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル

=35/65) にて精製し、表題化合物 (135mg) を得た。

[0125] 参考例D-6

(S)-3-(1-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1 (100mg)、2-クロロ-5-ヨードピリジン (94mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.042mL)、ヨウ化銅 (I) (75mg)、炭酸カリウム (136mg) 及びアセトニトリル (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び塩酸 (1mol/L) の混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=35/65) にて精製し、表題化合物 (117mg) を得た。

[0126] 参考例D-7

(R)-3-(1-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-2 (500mg)、2-クロロ-5-ヨードピリジン (433mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.212mL)、ヨウ化銅 (I) (375mg)、炭酸カリウム (681mg) 及びアセトニトリル (10mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~45/55) にて精製し、表題化合物 (420mg) を得た。

[0127] 参考例E-1

(S)-3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1 (113mg)、4-ヨード-1,1'-ビフェニル (125mg)、N,N'-ジメチル

ルエチレンジアミン (0.048mL)、ヨウ化銅 (I) (85mg)、炭酸カリウム (154mg) 及びアセトニトリル (4mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び塩酸 (1mol/L) の混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (138mg) を得た。

[0128] 参考例E-2

(R)-3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1の代わりに参考例C-2を用い、参考例E-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0129] 参考例E-3

(S)-3-(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-ヨード-1,1'-ビフェニルの代わりにヨードベンゼンを用い、参考例E-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0130] 参考例E-4

4-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1の代わりに参考例C-3を用い、参考例E-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0131] 参考例E-5

3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-4 (100mg)、4-ヨード-1,1'-ビフェニル (96mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.044mL)、ヨウ化銅 (I) (79mg)、炭酸カリウム (143mg) 及びアセトニトリル (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1

時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50）にて精製し、表題化合物（105mg）を得た。

[0132] 参考例E-6

(S)-3-(1-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1（200mg）、4-ヨード安息香酸メチル（172mg）、N,N'-ジメチルエチレンジアミン（0.085mL）、ヨウ化銅（I）（150mg）、炭酸カリウム（272mg）及びアセトニトリル（1mL）の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~45/55）にて精製し、表題化合物（271mg）を得た。

[0133] 参考例E-7

(S)-3-(1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1（100mg）、1-ヨード-4-メトキシベンゼン（85mg）、N,N'-ジメチルエチレンジアミン（0.042mL）、ヨウ化銅（I）（75mg）、炭酸カリウム（136mg）及びアセトニトリル（1mL）の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及び塩酸（1mol/L）の混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50）にて精製し、表題化合物（119mg）を得た。

)を得た。

[0134] 参考例E-8

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

参考例C-8 (100mg)、4-ヨード-1,1'-ビフェニル (93mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.036mL)、ヨウ化銅 (I) (63mg)、炭酸カリウム (14mg) 及びアセトニトリル (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~45/55) にて精製し、表題化合物 (120mg) を得た。

[0135] 参考例E-9

4-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-7 (50mg)、4-ヨード-1,1'-ビフェニル (51mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.019mL)、ヨウ化銅 (I) (34mg)、炭酸カリウム (50mg) 及びアセトニトリル (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~40/60) にて精製し、表題化合物 (70mg) を得た。

[0136] 参考例E-10

(S)-3-(6-メトキシ-1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-10 (136mg)、4'-ブromo-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル (131mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.053mL)、ヨウ化銅 (I) (94mg)、炭酸カリウム (136mg) 及びアセトニトリル (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~25/75) にて精製し、表題化合物 (128mg) を得た。

[0137] 参考例E-11

(3R,4R)-3-フルオロ-4-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-10の代わりに参考例C-5を用い、参考例E-10と同様の方法により表題化合物を得た。

[0138] 参考例E-12

(S)-3-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-10の代わりに参考例C-6を用い、参考例E-10と同様の方法により表題化合物を得た。

[0139] 参考例E-13

(S)-3-(1-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-1 (114mg)、フェニルボロン酸 (39mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (19mg)、炭酸ナトリウム (68mg)、DMF (1mL) 及び水 (0.1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサ

ン/酢酸エチル=80/20~50/50)にて精製し、表題化合物(87mg)を得た。

[0140] 参考例E-14

(S)-3-(1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
参考例D-2(100mg)、o-トリルボロン酸(39mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>(17mg)、炭酸ナトリウム(61mg)、DMF(1mL)及び水(0.1mL)の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50)にて精製し、表題化合物(105mg)を得た。

[0141] 参考例E-15

(R)-3-(1-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
参考例D-1の代わりに参考例D-3を用い、参考例E-13と同様の方法により表題化合物を得た。

[0142] 参考例E-16

(S)-3-(1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
o-トリルボロン酸の代わりに(4-フルオロフェニル)ボロン酸を用い、参考例E-14と同様の方法により表題化合物を得た。

[0143] 参考例E-17

(S)-3-(1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
o-トリルボロン酸の代わりに(4-メトキシフェニル)ボロン酸を用い、参考例E-14と同様の方法により表題化合物を得た。

[0144] 参考例E-18

(S)-3-(2-オキソ-1-(2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-

1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

o-トリルボロン酸の代わりに(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸を用い、参考例E-14と同様の方法により表題化合物を得た。

[0145] 参考例E-19

(S)-3-(1-(4'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

o-トリルボロン酸の代わりに(4-シアノフェニル)ボロン酸を用い、参考例E-14と同様の方法により表題化合物を得た。

[0146] 参考例E-20

(S)-3-(2-オキソ-1-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

o-トリルボロン酸の代わりに(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を用い、参考例E-14と同様の方法により表題化合物を得た。

[0147] 参考例E-21

(S)-3-(1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-ヨード-1,1'-ビフェニルの代わりに4'-ヨード-[1,1'-ビフェニル]-4-オールを用い、参考例E-1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0148] 参考例E-22

(S)-3-(2-オキソ-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

o-トリルボロン酸の代わりに4-ピリジルボロン酸を用い、参考例E-14と同様の方法により表題化合物を得た。

[0149] 参考例E-23

(S)-3-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-

1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-2 (200mg)、(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (104mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (34mg)、炭酸ナトリウム (123mg)、DMF (2mL) 及び水 (0.2mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (212mg) を得た。

[0150] 参考例E-24

(R)-3-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-2の代わりに参考例D-3を用い、参考例E-23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0151] 参考例E-25

(S)-3-(1-(3-ヒドロキシ-4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-4 (61mg)、(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (31mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (10mg)、炭酸ナトリウム (36mg)、DMF (1mL) 及び水 (0.1 mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~35/65) にて精製し、表題化合物 (55mg) を得た。

## [0152] 参考例E-26

(S)-3-(1-(2-ヒドロキシ-4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-5 (135mg)、(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (113mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (22mg)、炭酸ナトリウム (80mg)、NMP (3mL) 及び水 (0.3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで5時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~30/70) にて精製し、表題化合物 (122mg) を得た。

## [0153] 参考例E-27

(S)-3-(1-(6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-6 (117mg)、(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (61mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (20mg)、炭酸ナトリウム (72mg)、DMF (3mL) 及び水 (0.3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~30/70) にて精製し、表題化合物 (95mg) を得た。

## [0154] 参考例E-28

(S)-3-(1-(4'-ヒドロキシ-3'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-2 (121mg)、2-ヒドロキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル (98mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (21mg)、炭酸ナトリウム (75mg)、DMF (1mL) 及び水 (0.1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~30/70) にて精製し、表題化合物 (71mg) を得た。

[0155] 参考例E-29

(S)-3-(1-(2'-ヒドロキシ-4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-2 (200mg)、3-ヒドロキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル (147mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (34mg)、炭酸ナトリウム (123mg)、DMF (1mL) 及び水 (0.1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~35/65) にて精製し、表題化合物 (165mg) を得た。

[0156] 参考例E-30

(S)-3-(1-(6-(4-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-6 (353mg)、(4-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)ボロン酸 (198mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (60mg)、炭酸ナトリウム (216mg)、DMF (10mL

) 及び水 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~35/65) にて精製し、表題化合物 (406mg) を得た。

[0157] 参考例K-19

(S)-3-(1-(4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-5 (1.29g) およびTHF (15mL) の混合物にDIPEA (1.55mL) 及びクロロメチルメチルエーテル (0.34mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (1.33g) を得た。

[0158] 参考例E-31

(S)-3-(1-(3'-シアノ-4'-ヒドロキシ-2-(メトキシメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例K-19 (500mg)、2-ヒドロキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル (387mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (75mg)、炭酸ナトリウム (268mg)、DMF (10mL) 及び水 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~40/60) にて精製し、表題化合物 (332mg) を得た。

## [0159] 参考例E-32

(S)-3-(1-(6-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例K-19の代わりに参考例D-6を用い、参考例E-31と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0160] 参考例K-20

(S)-3-(1-(4-クロロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-5の代わりに参考例D-4を用い、参考例K-19と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0161] 参考例E-33

(S)-3-(1-(3'-シアノ-4'-ヒドロキシ-3-(メトキシメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例K-19の代わりに参考例K-20を用い、参考例E-31と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0162] 参考例K-2

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

参考例E-8 (251mg)、メタノール (0.5mL)、THF (0.5mL) 及び水 (1mL) の混合物に水酸化リチウム・一水和物 (103mg) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に塩酸 (2mol/L, 1.2mL) を加えて攪拌した後、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (227mg) を得た。

## [0163] 参考例E-34

(S)-3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例K-2 (100mg) 及びDMF (1mL) の混合物に、EDC・HCl (77mg)、HOBt・H<sub>2</sub>O (61mg)、トリエチルアミン (0.139mL) 及び4-アミノテトラヒドロピラン (24mg) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加えて攪拌した後、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~20/80) にて精製し、表題化合物 (19mg) を得た。

[0164] 参考例E-35

(S)-3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-5-((2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-アミノテトラヒドロピランの代わりにグリシンメチルエステル塩酸塩を用い、参考例E-34と同様の方法により表題化合物を得た。

[0165] 参考例E-36

(R)-3-(1-(6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例D-7 (420mg)、(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸 (236mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (72mg)、炭酸ナトリウム (257mg)、DMF (10mL) 及び水 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、120℃で1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=

80/20~40/60) にて精製し、表題化合物 (377mg) を得た。

[0166] 参考例E-37

(S)-3-(1-(ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1 (200mg)、2-ブロモナフタレン (136mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.085mL)、ヨウ化銅 (I) (150mg)、炭酸カリウム (218mg) 及びアセトニトリル (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけた。攪拌後、その混合物をセライトろ過した。そのろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (250mg) を得た。

[0167] 参考例E-38

(S)-3-(1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-1 (200mg)、3-ブロモ-1,1'-ビフェニル (153mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.085mL)、ヨウ化銅 (I) (150mg)、炭酸カリウム (218mg) 及びアセトニトリル (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (345mg) を得た。

[0168] 参考例E-39

(S)-3-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

参考例C-10の代わりに参考例C-9を用い、参考例E-10と同様の方法により表

題化合物を得た。

[0169] 参考例F-1

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1 (138mg) 及び塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 1mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (110 mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 357 (M+H) +

[0170] 参考例F-2

(R)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-2を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 357 (M+H) +

[0171] 参考例F-3

(S)-1-フェニル-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-3 (360mg)、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 2mL) 及びメタノール (2mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (400mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 281 (M+H) +

[0172] 参考例F-4

1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-4を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 371 (M+H) +

[0173] 参考例F-5

1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(アゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-5を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 343 (M+H) +

## [0174] 参考例F-6

(S)-4-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)安息香酸メチル塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-6を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 339 (M+H) +

## [0175] 参考例F-7

(S)-1-(4-メトキシフェニル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-7を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0176] 参考例F-8

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-8を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0177] 参考例F-9

1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(4-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-9を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0178] 参考例F-10

(S)-4'-(6-メトキシ-2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-10を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0179] 参考例F-11

4'-(3-((3R,4R)-4-フルオロピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-

イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-11を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0180] 参考例F-12

(S)-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-12を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0181] 参考例F-13

(S)-1-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-13を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 371 (M+H) +

[0182] 参考例F-14

(S)-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-14を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 371 (M+H) +

[0183] 参考例F-15

(R)-1-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-15を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 371 (M+H) +

[0184] 参考例F-16

(S)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-16を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 375 (M+H) +

[0185] 参考例F-17

(S)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-17を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 387 (M+H) +

[0186] 参考例F-18

(S)-3-(ピロリジン-3-イル)-1-(2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-18を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 425 (M+H) +

[0187] 参考例F-19

(S)-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-19を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 382 (M+H) +

[0188] 参考例F-20

(S)-3-(ピロリジン-3-イル)-1-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-20を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 441 (M+H) +

[0189] 参考例F-21

(S)-1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-21を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 373 (M+H) +

[0190] 参考例F-22

(S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-22を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 358 (M+H) +

[0191] 参考例F-23

(S)-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-23 (212mg) 及び塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 1mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (205mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 415 (M+H) +

[0192] 参考例F-24

(R)-3'-メチル-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-1の代わりに参考例E-24を用い、参考例F-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 429 (M+H) +

[0193] 参考例F-25

(S)-3'-ヒドロキシ-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-25 (55mg)、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 1mL) 及びメタノール (1mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (59mg) を得た。

[0194] 参考例F-26

(S)-2'-ヒドロキシ-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-26 (122mg)、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 1mL) 及び

メタノール（1mL）の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物（147mg）を得た。

[0195] 参考例F-27

(S)-4-(5-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル塩酸塩

参考例E-27（95mg）、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4mol/L, 1mL）及びメタノール（1mL）の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物（126mg）を得た。

[0196] 参考例F-28

(S)-4-ヒドロキシ-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-28（71mg）及び塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4mol/L, 1mL）の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物（67mg）を得た。

[0197] 参考例F-29

(S)-2-ヒドロキシ-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-29（165mg）、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4mol/L, 1mL）及びメタノール（1mL）の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物（147mg）を得た。

[0198] 参考例F-30

(S)-3-メチル-4-(5-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル塩酸塩

参考例E-30（406mg）、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（4mol/L, 3mL）及びメタノール（2mL）の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物（308mg）を得た。

## [0199] 参考例F-31

(S)-2',4-ジヒドロキシ-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル塩酸塩

参考例E-31 (332mg)、塩化水素-1,4-ジオキササン溶液 (4mol/L, 3mL) 及びメタノール (2mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (384mg) を得た。

## [0200] 参考例F-32

(S)-2-ヒドロキシ-5-(5-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル塩酸塩

参考例E-32 (472mg)、塩化水素-1,4-ジオキササン溶液 (4mol/L, 2mL) 及びメタノール (2mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (349mg) を得た。

## [0201] 参考例F-33

(S)-3',4-ジヒドロキシ-4'-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル塩酸塩

参考例E-33 (77mg)、塩化水素-1,4-ジオキササン溶液 (4mol/L, 1mL) 及びメタノール (1mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (73mg) を得た。

## [0202] 参考例F-34

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボキサミド塩酸塩

参考例E-34 (19mg)、塩化水素-1,4-ジオキササン溶液 (4mol/L, 1mL) 及びメタノール (1mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (18mg) を得た。

## [0203] 参考例F-35

メチル(S)-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボニル)グリシナート塩酸塩

参考例E-35 (91mg)、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 1mL) 及びメタノール (1mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (79mg) を得た。

[0204] 参考例F-36

(R)-4-(5-(2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル塩酸塩

参考例E-36 (377mg)、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 2mL) 及びメタノール (1mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (418mg) を得た。

[0205] 参考例F-37

(S)-1-(ナフタレン-2-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-37を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0206] 参考例F-38

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-38を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0207] 参考例F-39

(S)-4'-(6-メチル-2-オキソ-3-(ピロリジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル塩酸塩

参考例E-3の代わりに参考例E-39を用い、参考例F-3と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0208] 参考例G-1

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-1 (30mg)、2-ホルミルイソニコチン酸メチル (25mg) 及びジクロロメタン (1mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (65mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~45/55) にて精製し、表題化合物 (26mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 506 (M+H) +

## [0209] 参考例G-2

(S)-6-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ニコチン酸メチル

2-ホルミルイソニコチン酸メチルの代わりに6-ホルミルニコチン酸メチルを用い、参考例G-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 506 (M+H) +

## [0210] 参考例G-3

(S)-2-((3-(1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-1の代わりに参考例F-7を用い、参考例G-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 460 (M+H) +

## [0211] 参考例G-4

(S)-2-((3-(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-1の代わりに参考例F-3を用い、参考例G-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 430 (M+H) +

## [0212] 参考例J-1

1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (5.00g)、tert-ブタノール (37.7mL)、ピリジン (16.0mL) 及びTsCl (15.11g) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加えて攪拌した後、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (6.24g) を得た。

[0213] 参考例J-2

2-ホルミル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例J-1 (5.82g)、DMF (7.43mL) 及びTHF (60mL) の混合物にドライアイス/アセトン浴中、-70°C以下でLDA (1.0mol/L, THF/n-ヘキサン溶液, 48mL) をゆっくり滴下した。反応混合物を氷冷下で10分間攪拌した。再度、反応混合物にドライアイス/アセトン浴中、-70°C以下でLDA (1.0 mol/L, THF/n-ヘキサン溶液, 16mL) およびDMF (1mL) をゆっくり滴下した。さらに反応混合物を氷冷下で10分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて5分間攪拌した後、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (6.72g) を得た。

[0214] 参考例G-6

2-((4-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-9 (67mg)、THF (1mL) 及びトリエチルアミン (0.112mL) の混合物に参考例J-2 (41mg) 及びNaBH(OAc)<sub>3</sub> (68mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (73mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 579 (M+H) +

[0215] 参考例G-7

(S)-2-((3-(6-メトキシ-1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-

イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-9の代わりに参考例F-10を用い、参考例G-6と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 639 (M+H) +

[0216] 参考例G-8

2-(((3R,4R)-3-フルオロ-4-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-9の代わりに参考例F-11を用い、参考例G-6と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 627 (M+H) +

[0217] 参考例G-9

(S)-2-(((3-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-9の代わりに参考例F-12を用い、参考例G-6と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 677 (M+H) +

[0218] 参考例G-14

(S)-2-(((3-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-1の代わりに参考例F-23を用い、参考例G-1と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 564 (M+H) +

[0219] 参考例G-16

(S)-2-(((3-(1-(2-ヒドロキシ-4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-26 (200mg)、2-ホルミルイソニコチン酸メチル (141mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (363mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/80/20) にて精製し、表題化合物 (207mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 580 (M+H) +

[0220] 参考例G-17

(S)-2-((3-(1-(6-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-26の代わりに参考例F-27を用い、参考例G-16と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 565 (M+H) +

[0221] 参考例G-18

(S)-2-((3-(1-(3-ヒドロキシ-4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-25 (502mg)、参考例J-2 (339mg) 及びジクロロメタン (3mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (912mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/90/10) にて精製し、表題化合物 (450mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 625 (M+H) +

[0222] 参考例G-19

(S)-2-((3-(1-(6-(4-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリ

ジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル  
参考例F-30 (308mg)、参考例J-2 (221mg) 及びジクロロメタン (3mL) の  
混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (561mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。  
反応混合物にメタノール (3mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減  
圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合  
物 (558mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 624 (M+H) +

[0223] 参考例G-20

(S)-2-((3-(1-(3'-シアノ-2,4'-ジヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2  
-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-  
イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-31 (150mg)、2-ホルミルイソニコチン酸メチル (110mg) 及びジ  
クロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (283mg) を加えた。反応混合物を  
室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、30分間攪拌  
した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/  
20/0~0/100/0~0/50/50) にて精製し、表題化合物 (188mg) を得た。MS (ES  
I\_APCI, m/z) : 563 (M+H) +

[0224] 参考例G-21

(S)-2-((3-(1-(6-(3-シアノ-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オ  
キソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル  
)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-32 (200mg)、2-ホルミルイソニコチン酸メチル (152mg) 及びジ  
クロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (390mg) を加えた。反応混合物を  
室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、10分間攪拌  
した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/  
20/0~0/100/0~0/50/50) にて精製し、表題化合物 (495mg) を得た。MS (ES

I\_APCI, m/z) : 548 (M+H) +

[0225] 参考例G-22

(S)-2-((3-(1-(3'-シアノ-3,4'-ジヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸メチル

参考例F-33 (63mg)、2-ホルミルイソニコチン酸メチル (46mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (119mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/50/50) にて精製し、表題化合物 (77mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 563 (M+H) +

[0226] 参考例G-23

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-9の代わりに参考例F-37を用い、参考例G-6と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 525 (M+H) +

[0227] 参考例G-24

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-9の代わりに参考例F-38を用い、参考例G-6と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 551 (M+H) +

[0228] 参考例H-1

(S)-3-(ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例C-1 (3.00g)、塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (4mol/L, 10mL) 及び

メタノール (4mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (2.80g) を得た。

[0229] 参考例I-1

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例H-1 (2.68g)、参考例J-2 (3.05g)、THF (30mL) 及びトリエチルアミン (4.67mL) の混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (3.55g) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチル及び水を加えた。その混合物を攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=95/5/0~0/100/0~0/90/10) にて精製し、表題化合物 (3.52g) を得た。

[0230] 参考例G-25

(S)-2-((3-(1-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例I-1 (100mg)、4-ブromo-N,N-ジメチルアニリン (55mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.032mL)、ヨウ化銅 (I) (57mg)、炭酸カリウム (83mg) 及びアセトニトリル (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~20/80) にて精製し、表題化合物 (77mg) を得た。MS (ESI-APCI, m/z) : 518 (M+H)<sup>+</sup>

[0231] 参考例G-26

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ヨード-4-フェノキシベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 567 (M+H) +

[0232] 参考例G-27

(S)-2-((3-(1-(4-ベンジルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ベンジル-4-ヨードベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 565 (M+H) +

[0233] 参考例G-28

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(p-トリル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ヨード-4-メチルベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 489 (M+H) +

[0234] 参考例G-29

(S)-2-((3-(1-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-クロロ-4-ヨードベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 509 (M+H) +

[0235] 参考例G-30

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4-(メチルチオ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに4-ヨードチオアニソールを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 521 (M+H) +

[0236] 参考例G-31

(S)-2-((3-(1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ブロモ-4-(エチルスルホニル)ベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 567 (M+H) +

[0237] 参考例G-32

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 559 (M+H) +

[0238] 参考例G-33

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 543 (M+H) +

[0239] 参考例G-34

(S)-2-((3-(1-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに4-ブロモベンゾニトリルを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 500 (M+H) +

[0240] 参考例G-35

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ブロモ-4-ニトロベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 520 (M+H) +

[0241] 参考例G-36

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(キノリン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに3-ブロモキノリンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 526 (M+H) +

[0242] 参考例G-37

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4-モルホリノフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに4-(4-ヨードフェニル)モルホリンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。

[0243] 参考例G-38

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-フェニルシクロヘキシル)-1,2-ジヒド

ロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例I-1 (100mg)、4-フェニルシクロヘキサン-1-オール(44mg)、トリフェニルホスフィン (99mg) 及びTHF (3mL) の混合物に氷冷攪拌下、DEAD (40%トルエン溶液, 0.171mL) をゆっくり加えた。反応混合物を同温で10分間攪拌し、さらに室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (59mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 557 (M+H) +

[0244] 参考例G-39

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-ビニルフェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ブロモ-4-ビニルベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 501 (M+H) +

[0245] 参考例G-40

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに3-ブロモチオフェンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 481 (M+H) +

[0246] 参考例G-41

(S)-2-((3-(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-フェニルシクロヘキサン-1-オールの代わりにベンジルアルコールを用い

、参考例G-38と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 489 (M+H) +

[0247] 参考例G-42

(S)-2-((3-(1-(4-シクロプロピルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに1-ブロモ-4-シクロプロピルベンゼンを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 515 (M+H) +

[0248] 参考例G-43

(S)-2-((3-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリンの代わりに4-ブロモフェノールを用い、参考例G-25と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 491 (M+H) +

[0249] 参考例G-44

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4'-(メチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例G-29 (50mg)、4-(メチルスルホニルアミノ)フェニルボロン酸 (25mg)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (6.8mg)、炭酸ナトリウム (25mg)、DMF (1mL) 及び水 (0.1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルの混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/90/10) にて精製し、表題化合物 (37mg) を得た。MS (ESI

\_APCI, m/z) : 644 (M+H) +

[0250] 参考例G-45

(S)-2-((3-(1-(4'-(メトキシカルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-39 (72mg) 及びTHF (3mL) の混合物にトリエチルアミン (0.065mL) 及び参考例J-2 (36mg) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (98mg) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、5分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~30/70) にて精製し、表題化合物 (65mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 623 (M+H) +

[0251] 参考例G-46

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-34 (18mg)、トリエチルアミン (0.024mL) 及びTHF (1.0mL) の混合物に参考例J-2 (8.7mg) 及びNaBH(OAc)<sub>3</sub> (15mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (20mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 678 (M+H) +

[0252] 参考例G-47

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-5-((2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例F-35 (79mg)、トリエチルアミン (0.11mL) 及びTHF (1.0mL) の混合物に参考例J-2 (40mg) 及びNaBH(OAc)<sub>3</sub> (67mg) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~20/80) にて精製し、表題化合物 (92mg) を得た。

[0253] 参考例K-1

メチル (S)-(4-(3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)グリシナート

実施例21 (50mg)、グリシンメチルエステル塩酸塩 (15mg)、EDC·HCl (31mg)、HOBt·H<sub>2</sub>O (22mg)、トリエチルアミン (0.119mL) 及びDMF (1mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した後、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/90/10) にて精製し、表題化合物 (7mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 501 (M+H) +

[0254] 参考例K-3

メチル(5-ブromoピリジン-2-カルボニル)グリシナート

5-ブromoピコリン酸 (300mg)、グリシンメチルエステル塩酸塩 (224mg)、EDC·HCl (427mg)、HOBt·H<sub>2</sub>O (341mg)、トリエチルアミン (1.03mL) 及びTHF (3mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加えて攪拌した。その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50/50) にて精製し、表題化合物 (247mg) を得た。

## [0255] 参考例K-4

(S)-2-((3-(1-(6-((2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸tert-ブチル

参考例I-1 (100mg)、参考例K-3 (75mg)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.032mL)、ヨウ化銅 (I) (57mg)、炭酸カリウム (83mg) 及びアセトニトリル (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (25mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 591 (M+H) +

[0256] 一部の参考例の化学構造式を以下の表に示す。

[0257]

[表1]

Ref. No.	Structure	Ref. No.	Structure
C-1		C-6	
C-2		C-7	
C-3		C-8	
C-4		C-9	
C-5		C-10	

## [0258] 実施例G-5

(S)-1-([1,1'-ピフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

参考例F-8 (105mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (51mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (197mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、5分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20

～0/100) にて精製し、表題化合物 (128mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 509 (M+H) +

[0259] 実施例G-10

(S)-3'-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-8の代わりに参考例F-25を用い、実施例G-5と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 525 (M+H) +

[0260] 実施例G-11

(S)-2'-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-8の代わりに参考例F-26を用い、実施例G-5と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 525 (M+H) +

[0261] 実施例G-12

(S)-4-(5-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル

参考例F-8の代わりに参考例F-27を用い、実施例G-5と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 510 (M+H) +

[0262] 実施例G-13

(S)-4-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

参考例F-8の代わりに参考例F-28を用い、実施例G-5と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 525 (M+H) +

[0263] 実施例G-15

(S)-2-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピ

ロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-8の代わりに参考例F-29を用い、実施例G-5と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 525 (M+H) +

[0264] 実施例G-48

(S)-4'-(3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-23 (100mg)、3-メチル-2-ピリジンカルボキシアルデヒド (54mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (282mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (80mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 520 (M+H) +

[0265] 実施例K-5

(S)-3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-21 (200mg)、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (139mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (415mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (286mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 545 (M+H) +

[0266] 実施例K-6

(S)-2-((3-(1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジ

ヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル

実施例K-5 (286mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (61mg)、シアン化亜鉛(123mg)及びNMP(3mL)の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/90/10)にて精製し、表題化合物(185mg)を得た。MS(ESI\_APCI, m/z): 492 (M+H)<sup>+</sup>

[0267] 実施例K-7

(S)-4'-(3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-23(200mg)、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(168mg)及びジクロロメタン(2mL)の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub>(376mg)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール(2mL)を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100)にて精製し、表題化合物(218mg)を得た。MS(ESI\_APCI, m/z): 587 (M+H)<sup>+</sup>

[0268] 実施例K-8

(S)-4'-(3-(1-((5-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

実施例K-7(218mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(43mg)、シアン化亜鉛(87mg)及びNMP(3mL)の混合物を、マイクロ

波照射下、150℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100）にて精製し、表題化合物（319mg）を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 534 (M+H) +

[0269] 実施例K-9

(S)-4'-(3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-26 (200mg)、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (162mg) 及びジクロロメタン (3mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (363mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (3mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/80/20）にて精製し、表題化合物 (297mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 603 (M+H) +

[0270] 実施例K-10

(S)-4'-(3-(1-((5-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-2'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

実施例K-9 (297mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (57mg)、シアン化亜鉛 (116mg) 及びNMP (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150℃で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/80/20）にて精製し

、表題化合物 (178mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 550 (M+H) +

[0271] 実施例K-11

(S)-4-(5-(3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル

参考例F-27 (200mg)、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (167mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (375mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (214mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 588 (M+H) +

[0272] 実施例K-12

(S)-4-(5-(3-(1-((5-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル

実施例K-11 (214mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (42mg)、シアン化亜鉛 (86mg) 及びNMP (3mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけた。その混合物を攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (244mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 535 (M+H) +

[0273] 実施例K-13

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-27の代わりに参考例F-1を用い、実施例K-11と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 529 (M+H) +

[0274] 実施例K-14

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル

実施例K-11の代わりに実施例K-13を用い、実施例K-12と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 476 (M+H) +

[0275] 実施例K-15

(S)-3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-27の代わりに参考例F-3を用い、実施例K-11と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 453 (M+H) +

[0276] 実施例K-16

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル

実施例K-15 (103mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (26mg)、シアン化亜鉛 (53mg) 及びDMF (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、150°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (75mg) を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 400 (M+H) +

[0277] 実施例K-17

(R)-4-(5-(3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イ

ル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル

参考例F-27の代わりに参考例F-36を用い、実施例K-11と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 588 (M+H) +

[0278] 実施例K-18

(R)-4-(5-(3-(1-((5-シアノ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸メチル

実施例K-15の代わりに実施例K-17を用い、実施例K-16と同様の方法により表題化合物を得た。MS (ESI\_APCI, m/z) : 535 (M+H) +

[0279] 実施例1

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-1 (20mg)、3-メチル-2-ピリジんカルボキシアルデヒド (8.0mg) 及びジクロロメタン (1mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (65mg) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) にて精製し、表題化合物 (16mg) を得た。

[0280] 実施例2

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-1 (20mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (7.2mg) 及びジクロロメタン (1mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (65mg) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100)、次いでODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニト

リル=80/20~30/70)にて精製し、表題化合物(11mg)を得た。

[0281] 実施例3

(R)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-2(20mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(11mg)及びジクロロメタン(1mL)の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub>(65mg)を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物にメタノール(1mL)を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:水/アセトニトリル=80/20~30/70)にて精製し、表題化合物(10mg)を得た。

[0282] 実施例4

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの代わりに2-ピリジんカルボキシアルデヒドを用い、実施例2と同様の方法により表題化合物を得た。

[0283] 実施例5

(S)-3-(1-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

3-メチル-2-ピリジんカルボキシアルデヒドの代わりに1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドを用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0284] 実施例6

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例F-1(30mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(17mg)及びジクロロメタン(1mL)の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub>(81mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール(1mL)を加え、30分間攪拌した。

反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/90/10）にて精製した。得られた生成物に塩化水素（1mol/L, エタノール溶液, 0.2mL）を加えて攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、表題化合物（37 mg）を得た。

[0285] 実施例7

(S)-3-(1-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン  
3-メチル-2-ピリジンカルボキシアルデヒドの代わりに1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドを用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0286] 実施例8

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((3-ヒドロキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン  
3-メチル-2-ピリジンカルボキシアルデヒドの代わりに3-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシアルデヒドを用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0287] 実施例9

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((5-ヒドロキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン  
3-メチル-2-ピリジンカルボキシアルデヒドの代わりに5-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシアルデヒドを用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0288] 実施例10

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((4-ヒドロキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-1 (30mg)、4-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシアリド (19mg) 及びジクロロメタン (1mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (65mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニトリル=80/20~30/70) にて精製し、表題化合物 (14mg) を得た。

[0289] 実施例11

(S)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例F-3 (100mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (70mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (268mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100)、次いでODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニトリル=80/20~30/70) にて精製した。得られた生成物に塩化水素 (4mol/L, 酢酸エチル溶液, 2mL) を加えて攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (59mg) を得た。

[0290] 実施例12

1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-4 (237mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (128mg) 及びジクロロメタン (3mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (495mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物に水を加えて攪拌した後、その混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶

出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~20/80)、次いでODSカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：水/アセトニトリル=80/20~30/70)にて精製し、表題化合物(144mg)を得た。

[0291] 実施例13

1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-5(105mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(61mg)及びジクロロメタン(2mL)の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub>(354mg)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール(1mL)を加え、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：水/アセトニトリル=80/20~30/70)にて精製した。得られた生成物に塩化水素(4mol/L,酢酸エチル溶液)及びメタノールを加えて攪拌した。その混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：水/アセトニトリル=80/20~30/70)にて精製し、表題化合物(2.8mg)を得た。

[0292] 実施例14

(S)-1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-2の代わりに参考例F-21を用い、実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0293] 実施例15

(S)-4-(3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)安息香酸メチル

参考例F-1の代わりに参考例F-6を用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0294] 実施例16

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-1 (26mg)、メタノール (0.5mL) 及びTHF (0.5mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 1mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩酸 (2mol/L) で中和した。その混合物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニトリル=90/10~30/70) にて精製し、表題化合物 (9.5mg) を得た。

[0295] 実施例17

(S)-6-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ニコチン酸

参考例G-1の代わりに参考例G-2を用い、実施例16と同様の方法により表題化合物を得た。

[0296] 実施例18

(S)-2-((3-(1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-1の代わりに参考例G-3を用い、実施例16と同様の方法により表題化合物を得た。

[0297] 実施例19

(S)-2-((3-(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-1の代わりに参考例G-4を用い、実施例16と同様の方法により表題化合物を得た。

[0298] 実施例20

(S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

実施例G-5 (118mg)、メタノール (0.5mL) 及びTHF (0.5mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 1mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪

拌した。反応混合物を塩酸（2mol/L）で中和し、20分間攪拌した。析出物をろ取し、得られた固体を乾燥して表題化合物（44mg）を得た。

[0299] 実施例21

(S)-4-(3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)安息香酸塩酸塩

実施例15（257mg）、メタノール（1mL）、及びTHF（1mL）の混合物に水酸化ナトリウム水溶液（5mol/L, 2mL）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に塩酸（2mol/L, 5mL）を加えて中和した。その混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン及び無水硫酸マグネシウムを加えた。混合物を10分間攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン及び塩化水素（4mol/L, 酢酸エチル溶液, 1mL）を加えて攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、表題化合物（120mg）を得た。

[0300] 実施例22

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-23（154mg）、酢酸エチル（1mL）及びメタノール（0.5mL）の混合物に塩化水素（4mol/L, 酢酸エチル溶液, 2mL）を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温に放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ギ酸水溶液（0.1%）/アセトニトリル=90/10~30/70）にて精製し、表題化合物（107mg）を得た。

[0301] 実施例23

2-((4-(1-([1,1'-ピフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6（73mg）、ジクロロメタン（0.5mL）及びトリフルオロ酢酸（0.5mL）の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温に放冷した後、減圧下

濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ギ酸水溶液（0.1%）/アセトニトリル=90/10~30/70）にて精製し、表題化合物（39 mg）を得た。

[0302] 実施例24

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-メトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-7（145mg）、水（0.5mL）及び濃硫酸（0.024mL）の混合物を90°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に放冷した後、メタノール（0.5mL）及び水酸化リチウム・一水和物（95mg）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ギ酸水溶液（0.1%）/アセトニトリル=90/10~30/70）にて精製し、表題化合物（85mg）を得た。

[0303] 実施例25

2-(((3R,4R)-3-(1-(4'-カルボキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-7の代わりに参考例G-8を用い、実施例24と同様の方法により表題化合物を得た。

[0304] 実施例26

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-7の代わりに参考例G-9を用い、実施例24と同様の方法により表題化合物を得た。

[0305] 実施例27

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)

メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-45 (65mg)、メタノール (0.2mL)、水 (1mL) 及び濃硫酸 (0.04mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化リチウム・一水和物 (100mg) を加えて50°Cで1時間攪拌した。反応混合物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ギ酸水溶液 (0.1%) /アセトニトリル=90/10~30/70) にて精製し、表題化合物 (27mg) を得た。

[0306] 実施例28

(S)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-2の代わりに参考例F-13を用い、実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0307] 実施例29

(S)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-2の代わりに参考例F-14を用い、実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0308] 実施例30

(R)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-2の代わりに参考例F-15を用い、実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0309] 実施例31

(S)-1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-1の代わりに参考例F-16を用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0310] 実施例32

(S)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-1の代わりに参考例F-17を用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0311] 実施例33

(S)-3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-1の代わりに参考例F-18を用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0312] 実施例34

(S)-4'-(3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル

参考例F-1の代わりに参考例F-19を用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0313] 実施例35

(S)-3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-1の代わりに参考例F-20を用い、実施例1と同様の方法により表題化合物を得た。

[0314] 実施例36

(S)-3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-

1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

参考例F-22 (43mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (22mg) 及びジクロロメタン (1mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (127mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニトリル=80/20~30/70) にて精製した。得られた生成物に塩化水素 (4mol/L, 酢酸エチル溶液) 及びメタノールを加えて攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、表題化合物 (25mg) を得た。

[0315] 実施例37

(S)-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-2の代わりに参考例F-23を用い、実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0316] 実施例38

(R)-3'-メチル-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル

参考例F-2の代わりに参考例F-24を用い、実施例3と同様の方法により表題化合物を得た。

[0317] 実施例39

(S)-3'-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

実施例G-10 (20mg)、メタノール (0.5mL)、THF (0.5mL) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 1mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸 (2mol/L, 2.5mL) を加えて攪拌した。その混合物を減圧下濃縮した。得

られた残渣にメタノールを加えて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：水/アセトニトリル=90/10~30/70）にて精製し、表題化合物（6.3mg）を得た。

[0318] 実施例40

(S)-2'-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

実施例G-10の代わりに実施例G-11を用い、実施例39と同様の方法により表題化合物を得た。

[0319] 実施例41

(S)-4-(5-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)安息香酸

実施例G-10の代わりに実施例G-12を用い、実施例39と同様の方法により表題化合物を得た。

[0320] 実施例42

(S)-4-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

参考例G-1の代わりに実施例G-13を用い、実施例16と同様の方法により表題化合物を得た。

[0321] 実施例43

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-1の代わりに参考例G-14を用い、実施例16と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0322] 実施例44

(S)-2-ヒドロキシ-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

参考例G-1の代わりに実施例G-15を用い、実施例16と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0323] 実施例45

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-2-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-16 (207mg)、メタノール (0.5mL) 及びTHF (0.5mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 1mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を塩酸で中和した。その混合物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (109mg) を得た。

## [0324] 実施例46

(S)-2-((3-(1-(6-(4-カルボキシフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-17 (455mg)、メタノール (0.5mL) 及びTHF (0.5mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 1mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸 (2mol/L) を加えて中和し、析出物をろ取した。得られた固体をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (280mg) を得た。

## [0325] 実施例47

(S)-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

実施例37 (48mg)、メタノール (0.5mL) 及びTHF (0.5mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 1mL) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に塩酸 (2mol/L, 2.5mL) を加えて混合した。その混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノールを加えて混合した。不溶物をセライトを通して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：水/アセトニトリル=90/10~30/70) にて精製し、表題化合物 (17mg) を得た。

[0326] 実施例48

(R)-3'-メチル-4'-(3-(1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

実施例37の代わりに実施例38を用い、実施例47と同様の方法により表題化合物を得た。

[0327] 実施例49

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-3-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-18 (450mg) 及び濃塩酸 (2mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温で静置し、析出物をろ取した。得られた固体を冷水で洗浄し、乾燥した。得られた生成物の一部 (222mgの内、26mg) をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ギ酸水溶液 (0.1%) /アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (15mg) を得た。

[0328] 実施例50

(S)-2-((3-(1-(6-(4-カルボキシ-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-19 (413mg) 及び濃塩酸 (2mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L) を加

えて中和し、不溶物をフィルターで除去した。ろ液をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ギ酸水溶液（0.1%）/アセトニトリル=90/10~70/30~10/90）にて精製し、表題化合物（224mg）を得た。

[0329] 実施例51

(S)-2-((3-(1-(3'-カルボキシ-2,4'-ジヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-20（188mg）及び濃塩酸（1mL）の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、濃硫酸（0.2mL）を加えた。反応混合物を4日間加熱還流した。反応混合物を室温に放冷した後、水酸化ナトリウム水溶液（5mol/L）を加えて中和した。析出物をろ取した。得られた固体をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：水/アセトニトリル=98/2~30/70）にて精製し、表題化合物（16mg）を得た。

[0330] 実施例52

(S)-2-((3-(1-(6-(3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-20の代わりに参考例G-21を用い、実施例51と同様の方法により表題化合物を得た。

[0331] 実施例53

(S)-2-((3-(1-(3'-カルボキシ-3,4'-ジヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)イソニコチン酸

参考例G-22（77mg）、水（0.5mL）及び濃硫酸（0.5mL）の混合物を7時間加熱還流した。反応混合物を室温に放冷した後、氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液（5mol/L, 4mL）を加えた。その混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をODSカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：水/アセトニトリル=98/2~30/70）にて精製し、表題化合物（3mg）を得た。

## [0332] 実施例54

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-24を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0333] 実施例55

(S)-2-((3-(1-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-25を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0334] 実施例56

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-26を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0335] 実施例57

(S)-2-((3-(1-(4-ベンジルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-27を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0336] 実施例58

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(p-トリル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-28を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0337] 実施例59

(S)-2-((3-(1-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-29を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0338] 実施例60

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4-(メチルチオ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-30を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0339] 実施例61

(S)-2-((3-(1-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-31を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0340] 実施例62

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-32を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0341] 実施例63

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2-

ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-33を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0342] 実施例64

(S)-2-((3-(1-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-34を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0343] 実施例65

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-35を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0344] 実施例66

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(キノリン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-36を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0345] 実施例67

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4-モルホリノフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-37を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0346] 実施例68

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-フェニルシクロヘキシル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-38を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0347] 実施例69

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-ビニルフェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-39を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0348] 実施例70

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-40を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0349] 実施例71

(S)-2-((3-(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-41を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0350] 実施例72

(S)-2-((3-(1-(4-シクロプロピルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-42を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0351] 実施例73

(S)-2-((3-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-43を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0352] 実施例74

(S)-1-メチル-2-((3-(1-(4'-(メチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-44を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

[0353] 実施例75

(S)-(4-(3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ベンゾイル)グリシン

参考例K-1 (7.7mg)、メタノール (0.5mL) 及びTHF (0.5mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 1mL) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 水/アセトニトリル=90/10~30/70) にて精製し、表題化合物 (2.5mg) を得た。

[0354] 実施例76

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-6の代わりに参考例G-46を用い、実施例23と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0355] 実施例77

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-5-((カルボキシメチル)カルバモイル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-47 (92mg)、メタノール (0.5mL)、水 (0.5mL) 及び濃硫酸 (0.022mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温に放冷した後、水酸化リチウム・一水和物 (70mg) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応混合物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ギ酸水溶液 (0.1%) / アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (33mg) を得た。

## [0356] 実施例78

(S)-2-((3-(1-(6-((カルボキシメチル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

参考例G-47の代わりに参考例K-4を用い、実施例77と同様の方法により表題化合物を得た。

## [0357] 実施例79

(S)-3-(1-((5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-22 (285mg)、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (250mg) 及びジクロロメタン (2mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (561mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (2mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100) にて精製し、表題化合物 (363mg) を得た。

## [0358] 実施例80

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-

## イミダゾール-5-カルボニトリル

実施例79 (351mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (77mg)、シアン化亜鉛(155mg)及びNMP(3mL)の混合物を、マイクロ波照射下、120°Cで90分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水の混合物にあけて攪拌した。その混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/90/10)にて精製し、表題化合物(68mg)を得た。

## [0359] 実施例81

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例80(190mg)及び濃塩酸(1mL)の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、水酸化ナトリウム水溶液(5mol/L)を析出物が生じるまで加えた。析出物をろ取した。得られた固体をODSカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:水/アセトニトリル=98/2~30/70)にて精製し、表題化合物(25mg)を得た。

## [0360] 実施例82

(S)-2-((3-(1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例K-6(150mg)及び濃塩酸(2mL)の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液(5mol/L)を加えて中和した。その混合物にDMSOを加えて希釈した後、ODSカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:水/アセトニトリル=98/2~30/70)にて精製し、表題化合物(83mg)を得た。

## [0361] 実施例83

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例K-8 (199mg) 及び濃塩酸 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L) を加えて中和した。その混合物にDMSOを加えて希釈した後、ODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：水/アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (101mg) を得た。

[0362] 実施例84

(S)-2-((3-(1-(4'-カルボキシ-2-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例K-10 (178mg) 及び濃塩酸 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L) で中和した後、ODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：水/アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製した。得られた生成物の一部 (107 mgの内、16 mg) をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ギ酸水溶液 (0.1%) /アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (8 mg) を得た。

[0363] 実施例85

(S)-2-((3-(1-(6-(4-カルボキシフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例K-12 (195mg) 及び濃塩酸 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L) を加えて中和した。その混合物にDMSOを加えて希釈した後、不溶物をセライトを通して除去した。そのろ液をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：水/アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (60mg) を得た。

[0364] 実施例86

(S)-2-((3-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例K-14 (58mg) 及び濃塩酸 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L) を加えて中和した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にDMSOを加えた後、不溶物をセライトを通して除去した。そのろ液をODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：水/アセトニトリル=90/10~30/70) にて精製し、表題化合物 (2.2mg) を得た。

[0365] 実施例87

(S)-1-メチル-2-((3-(2-オキソ-1-フェニル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例K-16 (75mg) 及び濃塩酸 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L) を加えて中和した。その混合物にDMSOを加えて希釈した後、ODSカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：水/アセトニトリル=98/2~30/70) にて精製し、表題化合物 (48mg) を得た。

[0366] 実施例88

(R)-2-((3-(1-(6-(4-カルボキシフェニル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

実施例K-18 (207mg) 及び濃塩酸 (1mL) の混合物を、マイクロ波照射下、110°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L) を加えて中和した。析出物をろ取し、得られた固体を乾燥して表題化合物 (40mg) を得た。

[0367] 実施例89

(S)-1-(4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1-((3-メチルピリジ

ン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピロリジン-2-オン

参考例F-21 (35mg)、3-メチル-2-ピリジンカルボキシアルデヒド (18mg) 及びジクロロメタン (1mL) の混合物にNaBH(OAc)<sub>3</sub> (94mg) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=80/20/0~0/100/0~0/90/10) にて精製し、表題化合物 (32mg) を得た。

[0368] 実施例90

(S)-3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

参考例F-21の代わりに参考例F-22を用い、実施例89と同様の方法により表題化合物を得た。

[0369] 実施例91

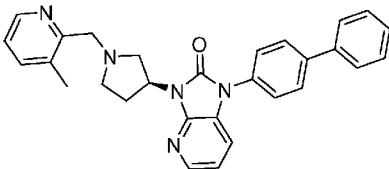
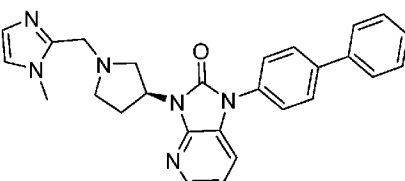
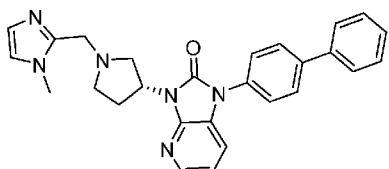
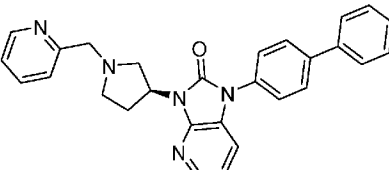
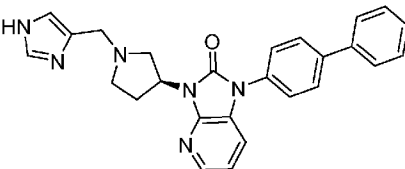
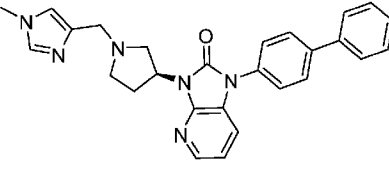
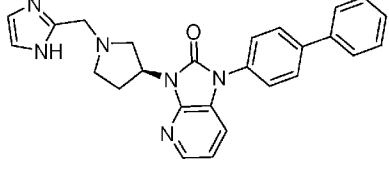
(S)-4'-(3-(1-((3-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

実施例G-48 (72mg)、メタノール (1mL) 及びTHF (1mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (5mol/L, 2mL) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に塩酸 (2mol/L, 5mL) を加えた後、氷冷下30分間攪拌した。析出物をろ取り、得られた固体を乾燥して表題化合物 (37mg) を得た。

[0370] 実施例の化学構造式、物性値、及びPHD2阻害活性 (試験例1参照) を以下の表に示す。

[0371]

[表2]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.30–2.48 (4H, m), 2.50–2.60 (1H, m), 3.10–3.13 (3H, m), 3.17–3.25 (1H, m), 3.83–3.99 (2H, m), 5.25–5.38 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38–7.54 (4H, m), 7.56–7.66 (4H, m), 7.71–7.78 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37–8.42 (1H, m)	8.43
2		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.25–2.41 (1H, m), 2.52–2.64 (1H, m), 2.89–3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80–3.90 (2H, m), 5.21–5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.36–7.52 (3H, m), 7.55–7.65 (4H, m), 7.72–7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.79
3		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.23–2.40 (1H, m), 2.53–2.64 (1H, m), 2.89–3.09 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.81–3.89 (2H, m), 5.23–5.32 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38–7.52 (3H, m), 7.56–7.64 (4H, m), 7.71–7.76 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	3.90
4		MS(ESLAPCI, m/z) : 448(M+H) <sup>+</sup>	3.45
5		MS(ESLAPCI, m/z) : 437(M+H) <sup>+</sup>	2.98
6		MS(ESLAPCI, m/z) : 451(M+H) <sup>+</sup>	*34%
7		MS(ESLAPCI, m/z) : 437(M+H) <sup>+</sup>	15.64

[0372]

[表3]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
8		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO) $\delta$ ppm: 2.25–2.36 (1H, m), 2.42–2.55 (1H, m), 2.72–2.80 (1H, m), 2.99–3.10 (2H, m), 3.15–3.22 (1H, m), 3.86–4.10 (2H, m), 5.15–5.26 (1H, m), 7.09–7.18 (3H, m), 7.38–7.55 (4H, m), 7.65–7.70 (2H, m), 7.73–7.77 (2H, m), 7.84–7.90 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	*29%
9		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d6) $\delta$ ppm: 2.14–2.27 (1H, m), 2.39–2.53 (1H, m), 2.80–3.05 (4H, m), 3.69 (2H, s), 5.04–5.15 (1H, m), 7.07–7.16 (2H, m), 7.25–7.32 (1H, m), 7.38–7.55 (4H, m), 7.64–7.69 (2H, m), 7.71–7.78 (2H, m), 7.83–7.89 (2H, m), 8.01–8.04 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.77 (1H, brs)	8.03
10		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d6) $\delta$ ppm: 2.20–2.31 (1H, m), 2.43–2.54 (1H, m), 2.83–3.09 (4H, m), 3.51–3.70 (2H, m), 5.08–5.23 (1H, m), 5.90–6.14 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.38–7.59 (5H, m), 7.64–7.70 (2H, m), 7.72–7.78 (2H, m), 7.84–7.90 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 11.23 (1H, brs)	5.49
11		MS (ESI/APCI, m/z): 375 (M+H) <sup>+</sup>	85.38
12		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl3) $\delta$ ppm: 1.80–1.88 (2H, m), 2.24–2.33 (2H, m), 2.74–2.87 (2H, m), 2.93–3.02 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.50–4.61 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=1.2Hz), 6.93 (1H, d, J=1.2Hz), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.31–7.42 (2H, m), 7.45–7.51 (2H, m), 7.57–7.65 (4H, m), 7.71–7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	4.95
13		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl3) $\delta$ ppm: 3.98 (3H, s), 4.46–4.56 (2H, m), 4.61–4.70 (2H, m), 4.98–5.07 (2H, m), 5.57–5.70 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07–7.12 (2H, m), 7.38–7.43 (2H, m), 7.46–7.53 (2H, m), 7.56–7.65 (4H, m), 7.74–7.79 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.12
14		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl3) $\delta$ ppm: 2.24–2.39 (1H, m), 2.47–2.61 (1H, m), 2.93–3.11 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.80–3.97 (2H, m), 5.14–5.26 (1H, m), 6.81–6.89 (3H, m), 6.92–7.00 (2H, m), 7.19–7.24 (1H, m), 7.29–7.42 (4H, m), 7.54–7.59 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.36

[0373]

[表4]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
15		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.28–2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47–2.57 (1H, m), 2.98–3.10 (3H, m), 3.15–3.23 (1H, m), 3.82–3.98 (5H, m), 5.24–5.35 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.06–7.11 (1H, m, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41–7.46 (1H, m), 7.62–7.67 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.17–8.23 (2H, m), 8.37–8.40 (1H, m)	64.50
16		MS (ESI/APCI, m/z) : 492 (M+H) <sup>+</sup>	0.14
17		MS (ESI/APCI, m/z) : 492 (M+H) <sup>+</sup>	0.52
18		MS (ESI/APCI, m/z) : 446 (M+H) <sup>+</sup>	1.95
19		MS (ESI/APCI, m/z) : 416 (M+H) <sup>+</sup>	6.34
20		MS (ESI/APCI, m/z) : 495 (M+H) <sup>+</sup>	6.71
21		MS (ESI/APCI, m/z) : 430 (M+H) <sup>+</sup>	*39%

[0374]

[表5]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
22		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.16-2.29 (1H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.58-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08-8.16 (3H, m), 12.79 (1H, brs)	0.30
23		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.56 (3H, s), 1.79-1.92 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.55 (5H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.72 (1H, brs)	5.50
24		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.16-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.77-3.83 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.99-5.09 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86-7.96 (4H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 12.34-13.27 (2H, m)	0.11
25		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.82-2.90 (1H, m), 2.94-3.26 (3H, m), 3.85 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.99-5.15 (1H, m), 5.67-5.86 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.92-7.97 (2H, m), 8.04-8.11 (3H, m), 12.50-13.28 (2H, m)	0.11
26		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14-2.32 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.81-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.18 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=1.8Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 12.41-13.27 (2H, m)	0.13
27		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.01-5.11 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.67-7.73 (2H, m), 7.85-7.97 (5H, m), 8.03-8.09 (2H, m), 12.91 (2H, brs)	0.11
28		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.22 (3H, d, J=5.3Hz), 2.29-2.41 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.90-3.11 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.95-6.97 (2H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 8.06-8.09 (1H, m)	28.2

[0375]

[表6]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
29		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.26–2.39 (4H, m), 2.53–2.64 (1H, m), 2.91–3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80–3.89 (2H, m), 5.21–5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.24–7.32 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.46–7.58 (4H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	2.09
30		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.21 (3H, d, J=5.3Hz), 2.27–2.40 (1H, m), 2.51–2.65 (1H, m), 2.89–2.99 (1H, m), 3.01–3.12 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80–3.90 (2H, m), 5.18–5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94–6.97 (2H, m), 7.29–7.64 (8H, m), 8.07–8.09 (1H, m)	3.48
31		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.28–2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48–2.60 (1H, m), 2.99–3.10 (3H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.82–3.99 (2H, m), 5.25–5.37 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.12–7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41–7.46 (1H, m), 7.49–7.61 (4H, m), 7.65–7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37–8.41 (1H, m)	12.45
32		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.28–2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47–2.60 (1H, m), 2.99–3.10 (3H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.83–3.98 (5H, m), 5.23–5.37 (1H, m), 6.95–7.03 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.29–7.33 (1H, m), 7.41–7.46 (1H, m), 7.50–7.58 (4H, m), 7.66–7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37–8.41 (1H, m)	42.10
33		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.28–2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48–2.60 (1H, m), 2.98–3.12 (3H, m), 3.14–3.25 (1H, m), 3.82–4.00 (2H, m), 5.24–5.40 (1H, m), 6.95–7.03 (1H, m), 7.05–7.13 (1H, m), 7.28–7.63 (9H, m), 7.75–7.80 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36–8.42 (1H, m)	*41%
34		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.27–2.60 (5H, m), 2.99–3.11 (3H, m), 3.17–3.23 (1H, m), 3.82–3.99 (2H, m), 5.25–5.39 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41–7.47 (1H, m), 7.62–7.80 (8H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36–8.42 (1H, m)	5.70
35		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.28–2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47–2.60 (1H, m), 2.99–3.10 (3H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.82–3.99 (2H, m), 5.23–5.36 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=5.2, 7.8Hz), 7.06–7.11 (1H, m), 7.28–7.35 (3H, m), 7.40–7.54 (2H, m), 7.57–7.73 (5H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36–8.42 (1H, m)	80.5

[0376]

[表7]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
36		MS(ESI/APCI, m/z) : 452(M+H) <sup>+</sup>	1.51
37		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.26–2.39 (1H, m), 2.52–2.64 (1H, m), 2.90–2.98 (1H, m), 3.00–3.10 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80–3.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.22–5.33 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.60–7.65 (2H, m), 7.67–7.72 (2H, m), 7.75–7.81 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.12–8.17 (2H, m)	6.28
38		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.23 (3H, d, J=5.3Hz), 2.28–2.40 (1H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 2.90–2.99 (1H, m), 3.00–3.11 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.79–3.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.20–5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94–6.97 (2H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.62–7.65 (1H, m), 7.66–7.71 (2H, m), 8.07–8.10 (1H, m), 8.11–8.17 (2H, m)	4.63
39		MS(ESI/APCI, m/z) : 511(M+H) <sup>+</sup>	0.34
40		MS(ESI/APCI, m/z) : 511(M+H) <sup>+</sup>	0.76
41		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.15–2.27 (1H, m), 2.41–2.49 (1H, m), 2.82–3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.03–5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07 (1H, d, J=1.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 8.06–8.14 (3H, m), 8.17 (1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 8.25–8.30 (3H, m), 8.93–8.96 (1H, m), 13.11 (1H, brs)	1.46

[0377]

[表8]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
42		MS (ESI/APCI, m/z) : 511 (M+H) <sup>+</sup>	0.32
43		MS (ESI/APCI, m/z) : 536 (M+H) <sup>+</sup>	0.20
44		MS (ESI/APCI, m/z) : 511 (M+H) <sup>+</sup>	0.97
45		MS (ESI/APCI, m/z) : 552 (M+H) <sup>+</sup>	0.27
46		MS (ESI/APCI, m/z) : 537 (M+H) <sup>+</sup>	0.15
47		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.26 (1H, m), 2.39–2.56 (1H, m), 2.81–3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.73 (2H, s), 5.03–5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.1Hz), 7.07 (1H, d, J=1.1Hz), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.68–7.74 (2H, m), 7.85–7.91 (2H, m), 7.91–7.97 (2H, m), 8.03–8.08 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 13.06 (1H, brs)	0.41
48		MS (ESI/APCI, m/z) : 509 (M+H) <sup>+</sup>	0.35

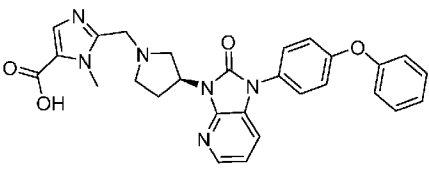
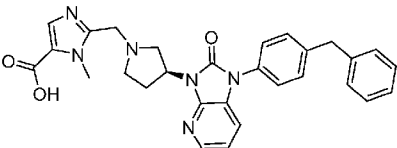
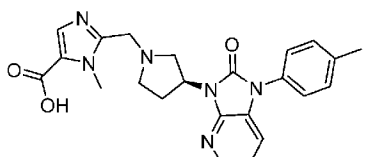
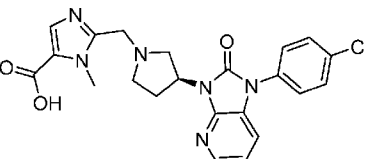
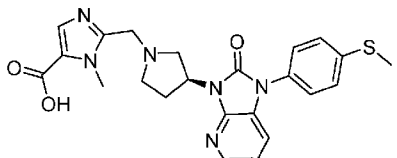
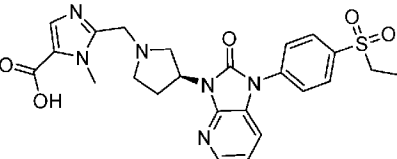
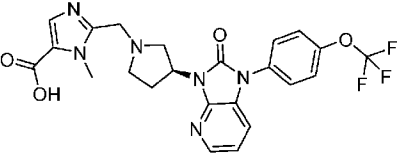
[0378]

[表9]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
49		MS (ESLAPCI, m/z) : 555 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.30 (1H, m), 2.38–2.56 (1H, m), 2.82–3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.00–5.14 (1H, m), 7.01–7.09 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0Hz), 7.44–7.52 (2H, m), 7.77–7.83 (2H, m), 8.02–8.08 (3H, m), 10.21 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.12
50		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.17–2.29 (1H, m), 2.38–2.55 (4H, m), 2.84–3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04–5.18 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.86–7.95 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 8.93 (1H, dd, J=0.7, 2.6Hz), 12.90 (2H, brs)	0.14
51		MS (ESLAPCI, m/z) : 568 (M+H) <sup>+</sup>	0.14
52		MS (ESLAPCI, m/z) : 553 (M+H) <sup>+</sup>	0.28
53		MS (ESLAPCI, m/z) : 568 (M+H) <sup>+</sup>	0.14
54		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.15–2.28 (1H, m), 2.40–2.55 (1H, m), 2.80–3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03–5.17 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37–7.53 (5H, m), 7.54–7.59 (1H, m), 7.63–7.70 (1H, m), 7.71–7.79 (3H, m), 7.84–7.87 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.77
55		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.11–2.26 (1H, m), 2.38–2.57 (1H, m), 2.81–3.02 (10H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.98–5.12 (1H, m), 6.79–6.88 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.27–7.33 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	0.49

[0379]

[表10]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
56		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.10–2.27 (1H, m), 2.38–2.54 (1H, m), 2.81–3.01 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01–5.14 (1H, m), 7.05–7.24 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41–7.49 (3H, m), 7.53–7.60 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	0.41
57		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.13–2.27 (1H, m), 2.37–2.54 (1H, m), 2.81–3.00 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.00–5.12 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.18–7.24 (1H, m), 7.27–7.36 (5H, m), 7.39–7.50 (5H, m), 8.06 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.71
58		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.26 (1H, m), 2.36–2.46 (4H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02–5.13 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.35–7.46 (4H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.73 (1H, brs)	1.02
59		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.13–2.27 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.81–3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01–5.13 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.58–7.67 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.75 (1H, brs)	0.18
60		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.27 (1H, m), 2.38–2.49 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.83–3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01–5.13 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.41–7.54 (5H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	0.59
61		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.15–2.28 (1H, m), 2.38–2.50 (1H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.38 (2H, q, J=7.4Hz), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04–5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.88–7.93 (2H, m), 8.04–8.09 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	7.07
62		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.28 (1H, m), 2.38–2.49 (1H, m), 2.82–3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03–5.14 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.54–7.61 (2H, m), 7.69–7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	1.85

[0380]

[表11]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
63		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.15–2.28 (1H, m), 2.38–2.49 (1H, m), 2.81–3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03–5.16 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.82–7.88 (2H, m), 7.92–7.98 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	1.92
64		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.13–2.27 (1H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03–5.14 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.80–7.86 (2H, m), 8.02–8.08 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	7.89
65		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.28 (1H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04–5.16 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 7.88–7.95 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.39–8.45 (2H, m), 12.82 (1H, brs)	2.40
66		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.17–2.30 (1H, m), 2.42–2.54 (1H, m), 2.83–3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06–5.19 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.69–7.75 (1H, m), 7.83–7.89 (1H, m), 8.08–8.15 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=2.5Hz), 9.12 (1H, d, J=2.5Hz), 12.82 (1H, brs)	1.17
67		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.12–2.27 (1H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 2.81–3.01 (4H, m), 3.14–3.22 (4H, m), 3.72–3.79 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00–5.13 (1H, m), 7.02–7.13 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.34–7.40 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.52
68		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.58–1.69 (2H, m), 1.88–2.57 (9H, m), 2.74–3.12 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.27–4.39 (1H, m), 4.89–5.01 (1H, m), 6.93–7.00 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.21–7.27 (1H, m), 7.33–7.49 (5H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 12.79 (1H, brs)	8.15
69		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.27 (1H, m), 2.36–2.56 (1H, m), 2.83–3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02–5.13 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.7Hz), 6.82 (1H, dd, J=11.0, 17.7Hz), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53–7.58 (2H, m), 7.64–7.71 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.50

[0381]

[表12]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
70		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.26 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.82–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01–5.13 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4, 3.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	1.45
71		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.12–2.25 (1H, m), 2.31–2.44 (1H, m), 2.80–3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.98–5.10 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23–7.37 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	13.9
72		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 0.69–0.78 (2H, m), 0.96–1.06 (2H, m), 1.96–2.06 (1H, m), 2.14–2.27 (1H, m), 2.36–2.49 (1H, m), 2.81–3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01–5.14 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23–7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.39–7.43 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.10
73		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.13–2.26 (1H, m), 2.37–2.48 (1H, m), 2.81–2.99 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00–5.11 (1H, m), 6.87–6.93 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.28–7.35 (2H, m), 7.47 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.82 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)	3.00
74		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.15–2.29 (1H, m), 2.39–2.48 (1H, m), 2.83–3.02 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03–5.15 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.30–7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.61–7.67 (2H, m), 7.70–7.76 (2H, m), 7.80–7.86 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 9.93 (1H, s), 12.78 (1H, brs)	1.85
75		MS(ESI/APCI, m/z): 487(M+H) <sup>+</sup>	99.90
76		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 1.61–1.85 (4H, m), 2.22–2.52 (2H, m), 2.84–2.99 (3H, m), 3.04–3.12 (1H, m), 3.38–3.48 (2H, m), 3.77–3.95 (7H, m), 3.98–4.12 (1H, m), 5.30–5.43 (1H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.47–7.57 (4H, m), 7.65–7.71 (2H, m), 7.72–7.82 (3H, m), 7.85–7.92 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 12.79 (1H, brs)	9.74

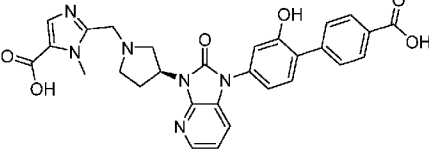
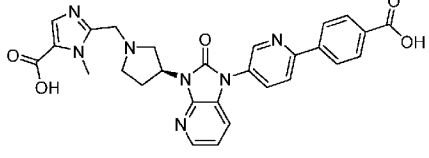
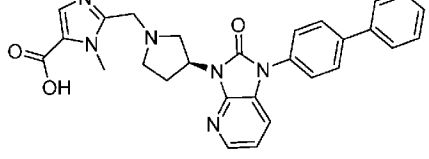
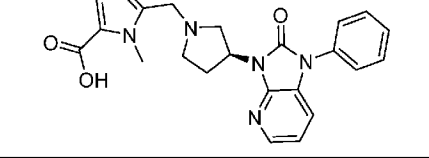
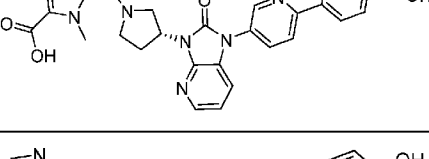
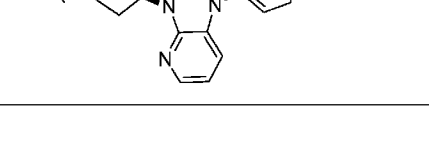
[0382]

[表13]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
77		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.19–2.34 (1H, m), 2.38–2.51 (1H, m), 2.85–3.08 (4H, m), 3.80–3.91 (5H, m), 4.01 (2H, d, J=5.9Hz), 5.26–5.39 (1H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.47–7.58 (4H, m), 7.66–7.72 (2H, m), 7.73–7.82 (3H, m), 7.85–7.92 (2H, m), 8.84 (1H, t, J=5.9Hz)	0.61
78		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.15–2.29 (1H, m), 2.39–2.50 (1H, m), 2.83–3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=6.0Hz), 5.03–5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.20–8.29 (2H, m), 8.93 (1H, dd, J=0.8, 2.3Hz), 9.06 (1H, t, J=6.0Hz), 12.80 (2H, brs)	11.0
79		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.25–2.40 (1H, m), 2.52–2.65 (1H, m), 2.89–2.98 (1H, m), 3.00–3.10 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.80–3.91 (2H, m), 5.22–5.34 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51–7.56 (2H, m), 7.64–7.68 (2H, m), 7.78–7.82 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.69–8.72 (2H, m)	32.85
80		<sup>1</sup> H-NMR(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm: 2.29–2.41 (1H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 2.86–2.95 (1H, m), 3.02–3.15 (3H, m), 3.89–3.91 (5H, m), 5.23–5.37 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51–7.56 (3H, m), 7.63–7.69 (2H, m), 7.78–7.83 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.68–8.74 (2H, m)	65.88
81		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.16–2.28 (1H, m), 2.39–2.48 (1H, m), 2.84–3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04–5.15 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44–7.51 (2H, m), 7.71–7.77 (2H, m), 7.77–7.82 (2H, m), 7.98–8.04 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.65–8.72 (2H, m), 12.74 (1H, brs)	0.50
82		<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm: 2.14–2.28 (1H, m), 2.39–2.49 (1H, m), 2.81–3.00 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.03–5.15 (1H, m), 6.86–6.94 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 7.53–7.63 (4H, m), 7.72–7.79 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz)	0.13
83		MS(ESI/APCI, m/z): 539(M+H) <sup>+</sup>	0.14

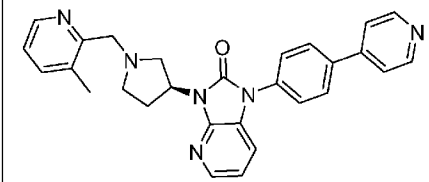
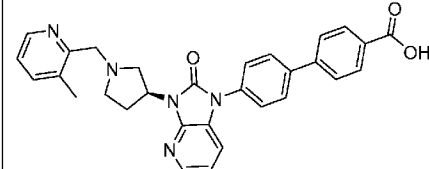
[0383]

[表14]

Ex. No.	Structure	Physical data	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
84		MS (ESI/APCI, m/z) : 555 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm : 2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.46 (1H, s), 7.47-7.52 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.97-8.02 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 10.30 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.15
85		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm : 2.15-2.30 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.82-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.05-5.17 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.25-8.32 (3H, m), 8.95 (1H, dd, J=0.5, 2.6Hz), 12.95 (2H, brs)	0.18
86		MS (ESI/APCI, m/z) : 495 (M+H) <sup>+</sup>	0.27
87		MS (ESI/APCI, m/z) : 419 (M+H) <sup>+</sup>	3.99
88		MS (ESI/APCI, m/z) : 540 (M+H) <sup>+</sup>	0.27
89		MS (ESI/APCI, m/z) : 478 (M+H) <sup>+</sup>	3.17

[0384]

[表15]

90		MS (ESI/APCI, m/z) : 463 (M+H) <sup>+</sup>	7.46
91		MS (ESI/APCI, m/z) : 506 (M+H) <sup>+</sup>	0.96

## [0385] 試験例1 PHD2阻害試験

(1) ヒトPHD2<sub>184-418</sub>の発現・調製

GenBankアクセッションID : CAC42509で表されるタンパク質の184~418番のアミノ酸残基を含むヒトPHD2<sub>184-418</sub>を以下の方法で発現・調製した。

ヒトPHD2<sub>184-418</sub>の発現コンストラクトにN-末端ヒスチジンタグを組み込んだものをpET-30a(+)ベクターに導入し、配列を確認した。このベクターをBL21(DE3)株に導入し、抗生物質を含んだLB培地にて37℃で培養した。培養後、細胞溶解溶液を細胞に加え、超音波破碎により破碎懸濁した。破碎懸濁液を遠心し、上清をNiカラムを用いて精製し、ヒトPHD2<sub>184-418</sub>を得た。

## (2) 試験方法

ヒトHIF-1 $\alpha$ の556~574番のアミノ酸残基（部分ペプチド）を含むHIF-1 $\alpha$ <sub>556-574</sub>のN-末端にFITC-Ahxが組み込まれたヒトHIF-1 $\alpha$ <sub>556-574</sub>（FITCラベル化HIF-1 $\alpha$ <sub>556-574</sub>）を基質とした。FITCラベル化HIF-1 $\alpha$ <sub>556-574</sub>を用いて、2-oxoglutarateと試験化合物（PHD阻害剤）との競合阻害をFITCラベル化HIF-1 $\alpha$ <sub>556-574</sub>の蛍光偏光の変化により、以下の方法で評価した。

酵素（ヒトPHD2<sub>184-418</sub>）及び基質を10 mM HEPES、150 mM NaCl、10  $\mu$ M MnCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O、2  $\mu$ M 2-oxoglutarate及び0.05% Tween-20を含んだアッセイ緩衝液（pH 7.4）で希釈した。試験化合物をDMSOで希釈した。試験化合物、ヒトPHD2<sub>184-418</sub>を384ウェルプレート（Corning、黒色、不透明底）にあらかじめ添加し、FITCラベル化HIF-1 $\alpha$ <sub>556-574</sub>を添加することにより反応を開始した。37℃で60分間

インキュベーションした後に、PHERAstar FSX (BMG Labtech) にて蛍光偏光 (励起波長470 nm、蛍光波長530 nm) を測定した。各ウェルの蛍光偏光を測定し、試験化合物のヒトPHD2結合阻害活性を試験物質無添加群の値に基づいて計算した。

### (3) 結果

上述の表に示したように、本発明の化合物は、PHD2とHIF-1 $\alpha$ との結合を阻害した。したがって、本発明の化合物は、PHD2阻害剤として有用であることが明らかとなった。

## [0386] 試験例2 大腸炎モデルにおける治療効果

### (1) TNBS誘発大腸炎モデルラット

TNBSをラットの大腸内に投与することにより大腸局所的に炎症が惹起され、腸管内のバリア機能が破綻し、腸間膜の透過性が亢進することが知られている。そこで、試験化合物の経口投与による腸間膜の透過性抑制作用を薬効の指標として評価した。

### (2) 試験方法

8週齢のSLC : SD雄性ラット (日本エスエルシー) を用いた。ペントバルビタール麻酔下にて50%エタノールで調整した28 mg/mL TNBSを大腸内の肛門から8 cmの部位に300  $\mu$ L投与し、炎症を惹起させた。溶媒処置群には50%エタノールを300  $\mu$ L投与した。TNBSを投与する前に48時間絶食を行った。翌日から、0.05%メチルセルロース溶液で調製した試験化合物 (3 mg/kg) を1日1回経口投与し、計3日間投与した。投与3日後、試験化合物投与4時間後に50 mg/kg FITCを経口投与し、4時間後にイソフルラン麻酔下にて頸静脈から採血を行った。血清を遠心分離し、PHERAstar FSX (BMG Labtech) にて蛍光強度を検出することにより、腸間膜を介して循環血に透過したFITC濃度を測定した。試験化合物の腸間膜の透過性抑制率を試験物質無添加群の値を0、TNBS未処置群の値を100として計算した。

### (3) 結果

各試験化合物の腸間膜の透過性抑制率 (%、平均値) (Inhibition) を以下

に示す。

[表16]

Ex. No.	Inhibition (%)	Ex. No.	Inhibition (%)
39	95	47	85
40	84	49	82
41	74	82	96
43	59	83	85
45	51	84	117
46	63	85	101

TNBSの投与により亢進したFITCの腸管膜透過性は、本発明の化合物の投与により抑制された。したがって、本発明の化合物は、炎症性腸疾患の治療剤として有用であることが明らかとなった。

[0387] 試験例3 大腸組織における化合物濃度

(1) ラットPK試験

0.05%メチルセルロースで調製した試験化合物 (3mg/kg/5mL) を非絶食下ラット (SD、8週齢、雄性、日本エスエルシー) に経口投与した。投与0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6及び8時間後に頸部静脈より採血し、イソフルラン麻酔下で開腹し、大腸を摘出した。遠位大腸5cm程度を採取して切り開き、摘出した大腸をデッシュ上で生理食塩水を用いて洗浄した。洗浄後、大腸を小ばさみでミンスし、その150mg程度をチューブに移した。チューブに100 $\mu$ L生理食塩水を添加し、混合物をシェイクマスター (1000rpm x 30分間) にてホモジナイズした。最終ボリュームとして、4倍量の生理食塩水を添加し、検体を調製した。大腸組織中と血漿中の試験化合物濃度を液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) を用いた定量分析により測定した。

(2) 大腸組織と血漿中における化合物濃度

下記表に示すように、本発明の化合物は血漿中濃度に比して、大腸組織における濃度が高いことが明らかとなった。したがって、本発明の好ましい化合物は、大腸組織に特異的に作用するPHD2阻害剤である。

[表17]

Ex. No.	Cmax	AUC	Plasma	Colon	C / P
39	7	2090	3	214	71
40	<1	NC	<1	209	>209
43	8	2111	2	84	42
45	2	401	<1	87	>87
46	3	314	<1	174	>174
47	60	20011	18	317	18
49	4	898	<1	201	>201
83	5	1292	<1	54	>54
84	1	76	<1	99	>99
85	1	117	<1	164	>164

表中の記号は、以下の意味である。

Cmax : 試験化合物の経口投与における最高血漿中濃度 (ng/mL)

AUC : 血漿中試験化合物濃度 - 時間曲線下面積 (ng\*min/mL)

Plasma : 8時間後の血漿中試験化合物の濃度 (ng/mL)

Colon : 8時間後の大腸組織における試験化合物の濃度 (ng/g)

C / P : 上記ColonとPlasmaの比

NC : Not Calculated (算出限界以下)

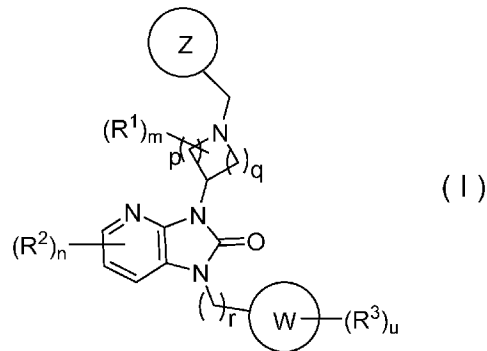
### 産業上の利用可能性

[0388] 本発明の化合物又はその薬理的に許容される塩は、炎症性腸疾患の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

[請求項1] 式(1)で表される化合物：

[化1]

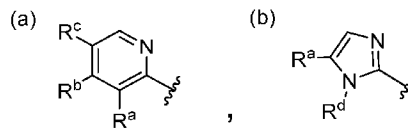


[式中、

環Wは、 $C_{6-10}$ アリール、5若しくは6員環ヘテロアリール、9若しくは10員環ヘテロアリール、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、又は3~8員環ヘテロシクロアルキルであり；

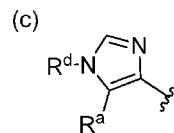
環Zは、以下の(a)~(c)からなる群から選択される基：

[化2]



及び

[化3]



(式中、

$R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、又はカルボキシであり；

$R^d$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルである)；

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ

、又はカルボキシであり（ $m$ が2又は3である場合、2以上の $R^1$ は互いに異なってもよい）；

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CO_2R^4$ 、又は $-CONR^5R^{5'}$ であり（ $n$ が2又は3である場合、2以上の $R^2$ は互いに異なってもよい）；

$R^4$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^5$ 及び $R^{5'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、又は3～8員環ヘテロシクロアルキルであり；

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 $-NR^6R^{6'}$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CONR^8R^{8'}$ 、又は以下の基Aであり（ $u$ が2又は3である場合、2以上の $R^3$ は互いに異なってもよい）；

$R^6$ 及び $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^7$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^8$ 及び $R^{8'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、又は3～8員環ヘテロシクロアルキルであり；

基Aは、以下の(a)～(h)からなる群から選択される基：

(a)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{6-10}$ アリール、

(b)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された5又は6員環ヘテロアリール、

(c)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル、

(d)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{6-10}$ アリールオキシ、

(e)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された5又は6員環ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル、

(f)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された5又は6員環ヘテロアリールオキシ、

(g)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された $C_{3-8}$ シクロアルキル、及び

(h)非置換又は置換基群Bから選択される1から3個の基で置換された3～8員環ヘテロシクロアルキル；

置換基群Bは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、 $-NR^9R^9$ 、 $-NR^9SO_2R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、及び $-CONR^{11}R^{11}$  からなる群であり；

$R^9$ 及び $R^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{10}$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^{11}$ 及び $R^{11}$  は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、又は3～8員環ヘテロシクロアルキルであり；

m、n及びuは、それぞれ独立して、1から3の整数であり；

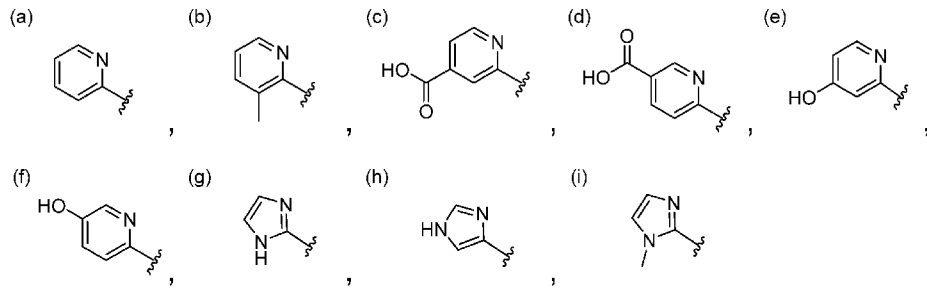
p及びqは、それぞれ独立して、1又は2であり；

rは、0から6の整数である]

又はその薬理学的に許容される塩。

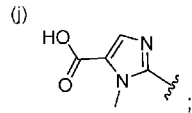
[請求項2] 環Zが、以下の(a)～(j)からなる群から選択される基である請求項1に記載の化合物：

## [化4]



及び

## [化5]



又はその薬理的に許容される塩。

[請求項3] 環Wが、フェニル、又は5若しくは6員環ヘテロアリアルである請求項2に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項4] rが0である請求項3に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項5] pが2であって、かつqが1である請求項4に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項6] R<sup>1</sup>が、水素原子、又はハロゲン原子である請求項5に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項7] 請求項6に記載の化合物であって：

R<sup>2</sup>が、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、カルボキシ、又は-CONR<sup>5</sup>R<sup>5'</sup>であり；

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、カルボキシC<sub>1-6</sub>アルキル、又は3~8員環ヘテロシクロアルキルである化合物；

又はその薬理的に許容される塩。

[請求項8] 請求項7に記載の化合物であって：

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>

アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-CONR<sup>8</sup>R<sup>8'</sup>、又は基Aであり；

R<sup>7</sup>及びuが、請求項1と同じ意味であり；

R<sup>8</sup>及びR<sup>8'</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、又はカルボキシC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

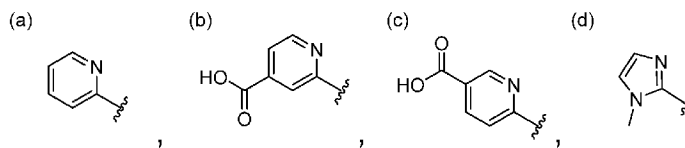
基Aが、非置換若しくは置換基群Bから選択される1から3個の基で置換されたフェニル、又は非置換5若しくは6員環ヘテロアリールであり；

置換基群Bは、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、又はカルボキシである化合物；

又はその薬理的に許容される塩。

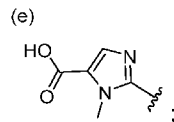
[請求項9] 環Zが、以下の(a)～(e)からなる群から選択される基である請求項8に記載の化合物：

[化6]



及び

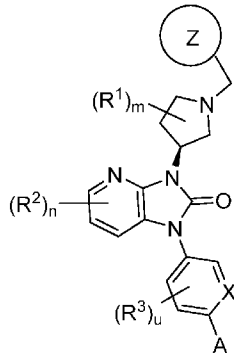
[化7]



又はその薬理的に許容される塩。

[請求項10] 請求項9に記載の化合物であって、以下の式で表される化合物：

[化8]



〔式中、

Xは、CR<sup>3</sup>、又はNであり；

uは、1又は2であり；

R<sup>1</sup>は、請求項6と同じ意味であり；R<sup>2</sup>は、請求項7と同じ意味であり；R<sup>3</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はヒドロキシであり；

基Aは、請求項8と同じ意味であり；

環Zは、請求項9と同じ意味であり；

m及びnは、請求項1と同じ意味である〕

又はその薬理的に許容される塩。

[請求項11] 請求項1に記載の化合物であって：

uが、2又は3であり；

1つのR<sup>3</sup>が、基Aであり；

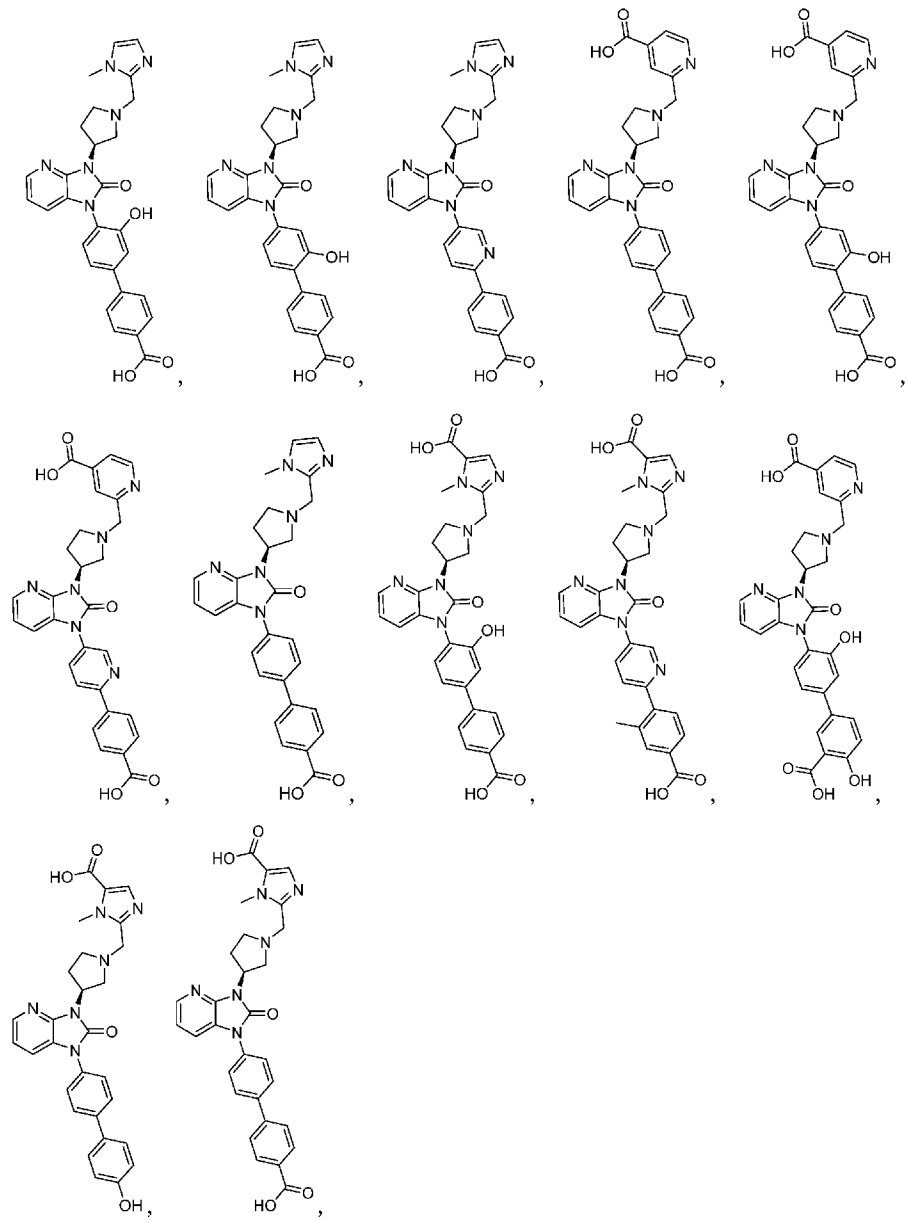
それ以外のR<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、-NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、又は-CONR<sup>8</sup>R<sup>8'</sup>であり；

基A、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>8'</sup>が請求項1と同じ意味である化合物；

又はその薬理的に許容される塩。

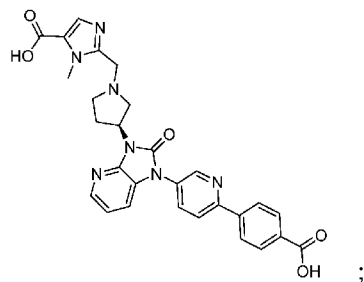
[請求項12] 以下の化合物からなる群から選択される化合物：

[化9]



及び

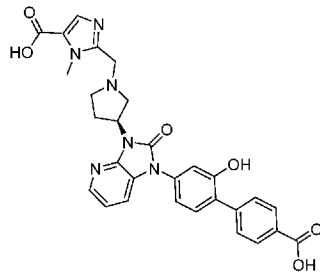
[化10]



又はその薬理的に許容される塩。

[請求項13] 以下の式で表される化合物：

[化11]



又はその薬理的に許容される塩。

[請求項14] 請求項1～13の何れか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩、及び医薬品添加物を含む医薬組成物。

[請求項15] 炎症性腸疾患の治療用医薬組成物である、請求項14に記載の医薬組成物。

[請求項16] 請求項15に記載の医薬組成物であって、炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎又はクローン病である医薬組成物。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/035792

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl. C07D471/04 (2006.01) i, A61K31/437 (2006.01) i, A61K31/444 (2006.01) i,  
A61K31/4545 (2006.01) i, A61K31/4709 (2006.01) i,  
A61K31/5377 (2006.01) i, A61P1/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/4709,  
A61K31/5377, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/036469 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 01 March 2018, entire text & US 2019/0177318 A1 & EP 3502111 A1 & CN 109661395 A	1-16
A	JP 2010-503654 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 04 February 2010, entire text & US 2009/0298811 A1 & WO 2008/032164 A2 & EP 2114897 A2	1-16
A	JP 2008-533121 A (PFIZER JAPAN INC.) 21 August 2008, entire text & US 2009/0181957 A1 & WO 2006/097808 A1 & EP 1861377 A1	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“I” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 October 2019 (31.10.2019)

Date of mailing of the international search report  
12 November 2019 (12.11.2019)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer  
  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/035792

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-505127 A (KEMIA, INC.) 08 March 2007, entire text & US 2005/0107399 A1 & WO 2005/023761 A2 & CN 1878769 A & KR 10-1170175 B1	1-16
A	WO 2015/139619 A1 (BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 September 2015, entire text & CN 104926733 A	1-16
A	WO 2015/052675 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS S. A.) 16 April 2015, entire text & CA 2933618 A	1-16
A	WO 2014/181813 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 13 November 2014, entire text (Family: none)	1-16
A	WO 2011/096490 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 11 August 2011, entire text (Family: none)	1-16
A	WO 2007/015877 A2 (KALYPSYS, INC.) 08 February 2007, entire text (Family: none)	1-16
A	WO 2001/072751 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 04 October 2001, entire text & AU 4057000 A	1-16
A	JP 2002-526500 A (BASF AG.) 20 August 2002, entire text & US 6589666 B1 & US 2003/0153752 A1 & WO 2000/017203 A1 & EP 1114053 A1 & EP 1135617 A1 & CN 1335849 A	1-16
A	JP 2011-519857 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 14 July 2011, entire text & US 2011/0046132 A1 & WO 2009/134750 A1 & EP 2294066 A1 & CN 102076680 A & CN 105622580 A	1-16
A	JP 2011-037841 A (JAPAN TOBACCO INC.) 24 February 2011, entire text & US 2011/0077267 A1 & WO 2011/007856 A1 & EP 2455381 A1 & EP 2746282 A1 & CN 102471337 A & KR 10-2012-0051704 A	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/5377, A61P1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2018/036469 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 2018.03.01, 全文 & US 2019/0177318 A1 & EP 3502111 A1 & CN 109661395 A	1-16
A	JP 2010-503654 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2010.02.04, 全文 & US 2009/0298811 A1 & WO 2008/032164 A2 & EP 2114897 A2	1-16
A	JP 2008-533121 A (ファイザー株式会社) 2008.08.21, 全文 & US 2009/0181957 A1 & WO 2006/097808 A1 & EP 1861377 A1	1-16

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 31.10.2019	国際調査報告の発送日 12.11.2019
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 三木 寛 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2007-505127 A (ケミア, インコーポレイテッド) 2007. 03. 08, 全文 & US 2005/0107399 A1 & WO 2005/023761 A2 & CN 1878769 A & KR 10-1170175 B1	1-16
A	WO 2015/139619 A1 (BEIJING HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2015. 09. 24, 全文 & CN 104926733 A	1-16
A	WO 2015/052675 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS S. A.) 2015. 04. 16, 全文 & CA 2933618 A	1-16
A	WO 2014/181813 A1 (武田薬品工業株式会社) 2014. 11. 13, 全文 (ファミリーなし)	1-16
A	WO 2011/096490 A1 (第一三共株式会社) 2011. 08. 11, 全文 (ファミリーなし)	1-16
A	WO 2007/015877 A2 (KALYPSYS, INC.) 2007. 02. 08, 全文 (ファミリーなし)	1-16
A	WO 2001/072751 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2001. 10. 04, 全文 & AU 4057000 A	1-16
A	JP 2002-526500 A (ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャフ ト) 2002. 08. 20, 全文 & US 6589666 B1 & US 2003/0153752 A1 & WO 2000/017203 A1 & EP 1114053 A1 & EP 1135617 A1 & CN 1335849 A	1-16
A	JP 2011-519857 A (ジヤンセン・ファーマシユーチカ・ナムロー ゼ・フエンノートシャツプ) 2011. 07. 14, 全文 & US 2011/0046132 A1 & WO 2009/134750 A1 & EP 2294066 A1 & CN 102076680 A & CN 105622580 A	1-16
A	JP 2011-037841 A (日本たばこ産業株式会社) 2011. 02. 24, 全文 & US 2011/0077267 A1 & WO 2011/007856 A1 & EP 2455381 A1 & EP 2746282 A1 & CN 102471337 A & KR 10-2012-0051704 A	1-16