

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7664156号  
(P7664156)

(45)発行日 令和7年4月17日(2025.4.17)

(24)登録日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C S P

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4725(2006.01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 28 (全282頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-529110(P2021-529110)

(86)(22)出願日 令和1年11月19日(2019.11.19)

(65)公表番号 特表2022-508203(P2022-508203  
A)

(43)公表日 令和4年1月19日(2022.1.19)

(86)国際出願番号 PCT/CN2019/119373

(87)国際公開番号 WO2020/103815

(87)国際公開日 令和2年5月28日(2020.5.28)

審査請求日 令和4年11月15日(2022.11.15)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2018/117047

(32)優先日 平成30年11月22日(2018.11.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
中国(CN)

(73)特許権者 521220895

キル・レガー・セラピューティクス・イ  
ンコーポレーテッド中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 シャンハ  
イ, チャンジャン・ロード, ナンバー  
1 2 0 6, ビルディング 1 0

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(72)発明者 チョン, ウェンジ

アメリカ合衆国カリフォルニア州9 1 3  
6 2, サウザンド・オークス, ベネジア  
最終頁に続く

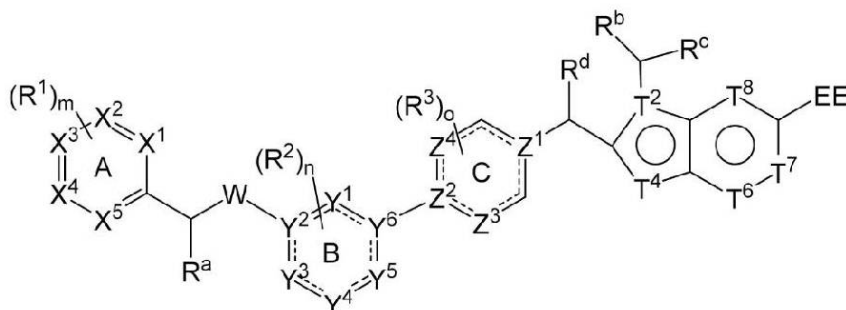
(54)【発明の名称】 G L P - 1 R アゴニスト及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(ⅠⅠ-A)で表される化合物、

【化1】



は、単結合又は二重結合を示し、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は、それぞれ独立して、N及びCHから選択され、式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ の3つ以下は、Nであり、環Aは3つの連続する位置に3個の窒素環原子を含まず、

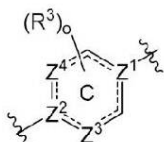
Wは、O、NH、または $CH_2$ であり、

$Y^1$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、及び $Y^5$ は、それぞれ独立して、N、NH、CH、及び $CH_2$ から選択され、

$Y^2$ 及び $Y^6$ は、それぞれ独立して、N、C又はCHから選択され、

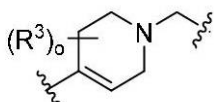
環Bには3個以下の窒素環原子が存在し、環Bは、3つの隣接する位置に3個の窒素環原子を含まず、

【化3】



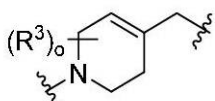
は、

【化4】



または、

【化5】



であり、

式中、

$T^2$ 、及び $T^4$ は、それぞれ独立して、N、 $NR^4$ 、O、S、C、及び $CR^4$ から選択され、

$T^6$ 、 $T^7$ 及び $T^8$ は、それぞれ独立して、N及び $CR^4$ から選択され、

式中、 $T^2$ 、 $T^4$ 、 $T^6$ 、 $T^7$ 、及び $T^8$ のうちの4つ以下は、N、O、及びSから選択され、

EEは、 $-COOH$ 、

10

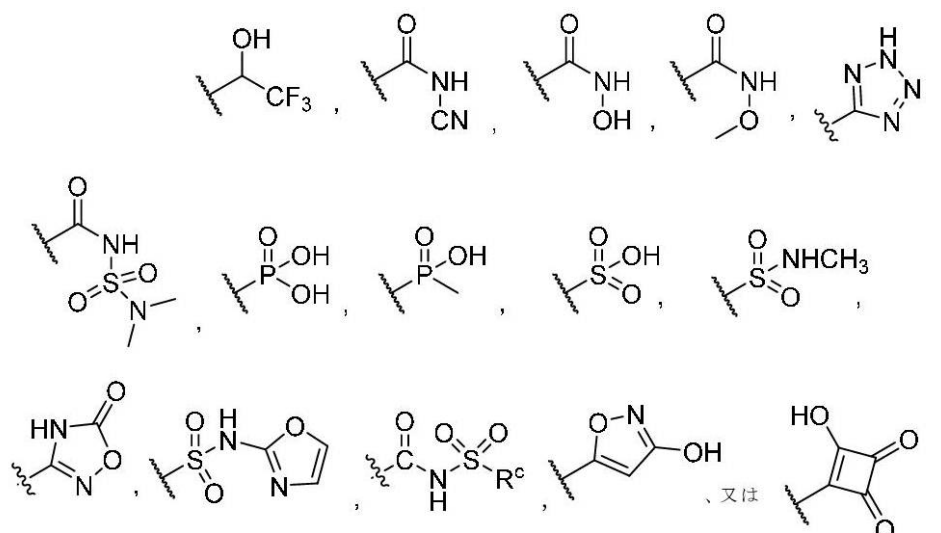
20

30

40

50

## 【化 6】



10

であり、

$R^a$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員のヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^a$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 及び $C_3 \sim C_6$ 飽和又は部分飽和シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、 $R^a$ で表される、又は $R^a$ で表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

20

$R^b$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員のヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^b$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 及び $C_3 \sim C_6$ 飽和又は部分飽和シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、 $R^b$ で表される、又は $R^b$ で表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

30

$R^c$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員のヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^c$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 及び $C_3 \sim C_6$ 飽和又は部分飽和シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、 $R^c$ で表される、又は $R^c$ で表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、及び $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

40

$R^d$ は、 $H$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、または $CF_3$ であり、

各 $R^1$ は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコ

50

キシ、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $NR^5R^6$ 、6～10員のアリー  
ル、5～8員のヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8  
員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^1$ によって表される $C_1 \sim C_6$   
 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル又は $C_1 \sim C_6$ アルキニルは、  
ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 及び飽和又は部分飽和  
 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$   
 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 及び飽和又は部分飽和  
から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される1個又は  
複数の基で置換されていてもよく、 $R^1$ によって表される、又は $R^1$ によって表される  
基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部  
分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、CN、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（F、O  
H及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ ア  
ルコキシ（F、OH及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）  
、並びに $NR^5R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

10

各 $R^2$ は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、OH、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$   
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員のヘテロアリール、3～8  
員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルか  
ら選択され、式中、 $R^2$ によって表される前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキ  
シは、ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 及び飽和又は部  
分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$   
 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される  
1個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^2$ によって表される、又は $R^2$ によって表  
される基の前記アリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは  
飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、CN、OH、 $C_1 \sim C_3$ アルキ  
ル（F、OH及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び  
 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（F、OH及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されてい  
てもよい）、並びに $NR^5R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく  
、

20

各 $R^3$ は、ハロゲン、CN、OH、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキ  
ル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、または $NR^5R^6$ であり、

各 $R^4$ は、H、重水素、ハロゲン、OH、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アル  
コキシ、又は $NR^5R^6$ であり、式中、 $R^4$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1$   
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$   
シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から  
選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される1個又は複数の基で置  
換されていてもよく、

30

$R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立して、水素、重水素、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択  
され、

場合により、2個の $R^1$ ；2個の $R^2$ ；2個の $R^3$ ；2個の $R^4$ ； $R^1$ 及び $R^2$ ； $R^2$ 及  
び $R^3$ ； $R^a$ 及び $R^1$ ； $R^a$ 及び $R^2$ ；または、 $R^c$ 及び $R^d$ は、それぞれの介在炭素原子  
又はヘテロ原子と一緒にあって、フェニル、5～6員のヘテロアリール、4～8員の飽和  
又は部分飽和シクロアルキルあるいは4～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルを形成  
し、これらはそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$   
 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、  
オキソ、及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される1個又は複数の  
基で置換されていてもよく、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、  
オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$   
シクロアルキルから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、シクロアル  
キルは、ハロゲン、オキソ、CN、 $CF_3$ 、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択され  
る1個又は複数の基で置換されていてもよく、

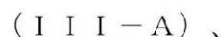
40

mは、0、1、2、3、及び4から選択された整数であり、

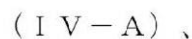
50

**【請求項 2】**

【化 7】



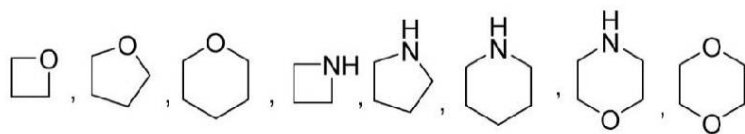
【化 8】



請求項 1 に記載の化合物。

R<sup>b</sup>が、

【化 9】

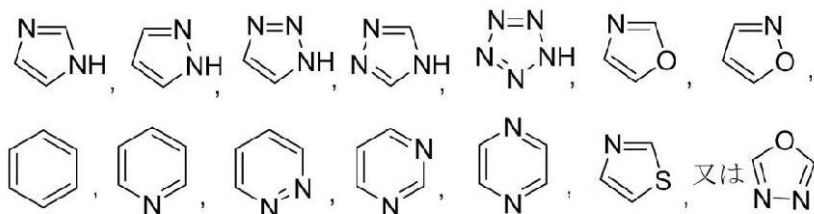


式中、R<sup>b</sup>は、オキソ、CN、F、Cl、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ

から選択される 1 個又は 2 個の基で置換されていてもよく、式中、 $R^b$  によって表される基中の前記  $C_1 \sim C_3$  アルキル又は  $C_1 \sim C_3$  アルコキシは、F、OH 及び  $OCH_3$  から選択される 1 個又は 2 個の基で置換されていてもよい、または

$R^b$  が、

【化 10】



10

であり、

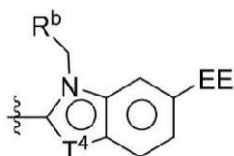
式中、 $R^b$  は、ハロゲン、OH、 $NR^{5'}R^{6'}$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、及び  $C_1 \sim C_3$  アルコキシから選択される 1 個又は 2 個の基で置換されていてもよく、 $R^b$  によって表される基中の前記  $C_1 \sim C_3$  アルキル又は  $C_1 \sim C_3$  アルコキシは、F、OH、及び  $OCH_3$  から選択される 1 個又は 2 個の基で置換されていてもよい、

請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

20

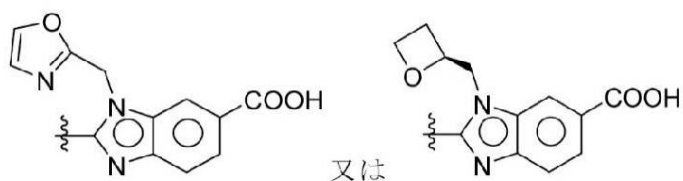
【請求項 4】

【化 11】



は、

【化 12】

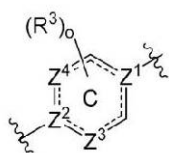


30

である、請求項 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

【請求項 5】

【化 13】

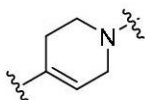


は、

40

50

## 【化 1 4】



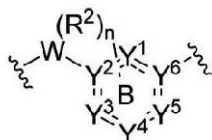
であり、ハロゲン、CN及びオキソから選択される1又は2個の基で置換されていてもよく、又は2つの $R^3$ 基が環Cと一緒にあって、架橋(C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>)ヘテロシクリル又は架橋(C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>)シクロアルキレンを形成する、

請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

10

## 【請求項6】

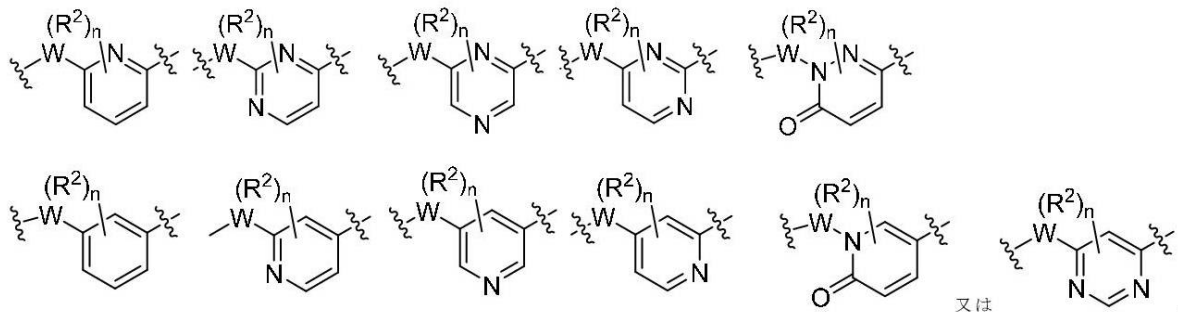
## 【化 1 5】



は、

20

## 【化 1 6】

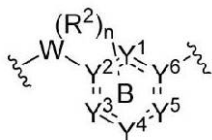


30

であり、

式中、各 $R^2$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ アルコキシから独立して選択され、 $n$ は、0、1、2、及び3から選択される整数である、または、

## 【化 1 7】

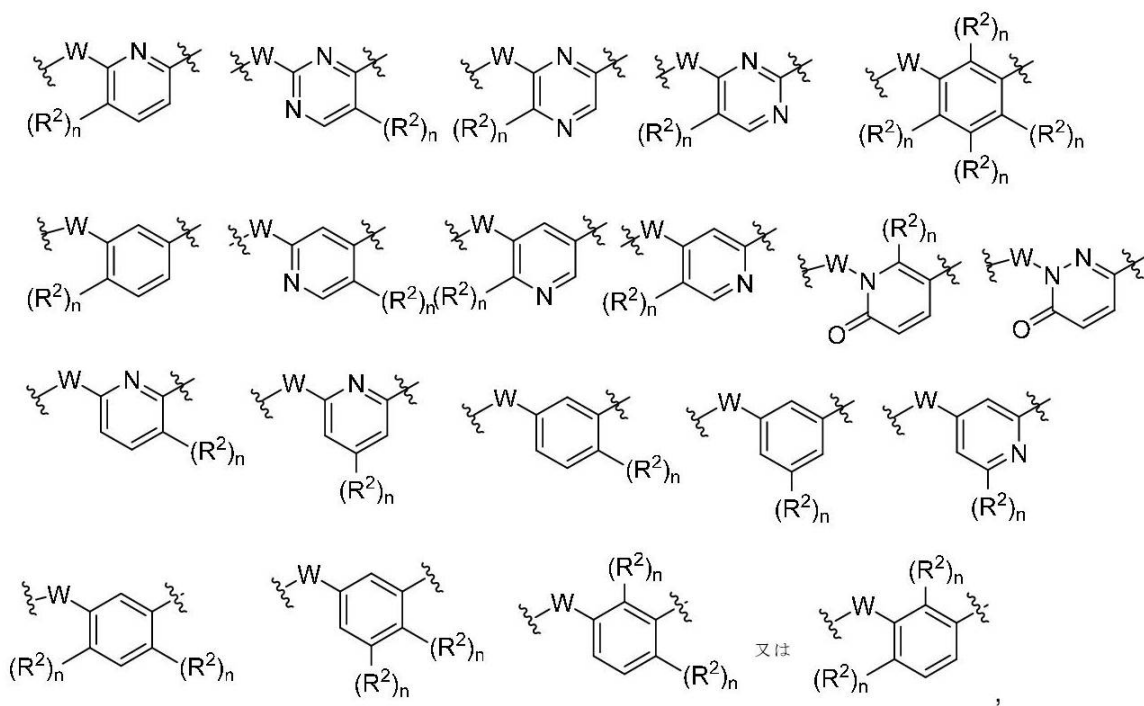


40

は、

50

## 【化 18】



10

20

であり、

式中、R<sup>2</sup>は、ハロゲン、-CN、OH、オキソ、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル又はC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルコキシであり、nは0又は1であり、2個以下のR<sup>2</sup>が環Bに結合している、または、

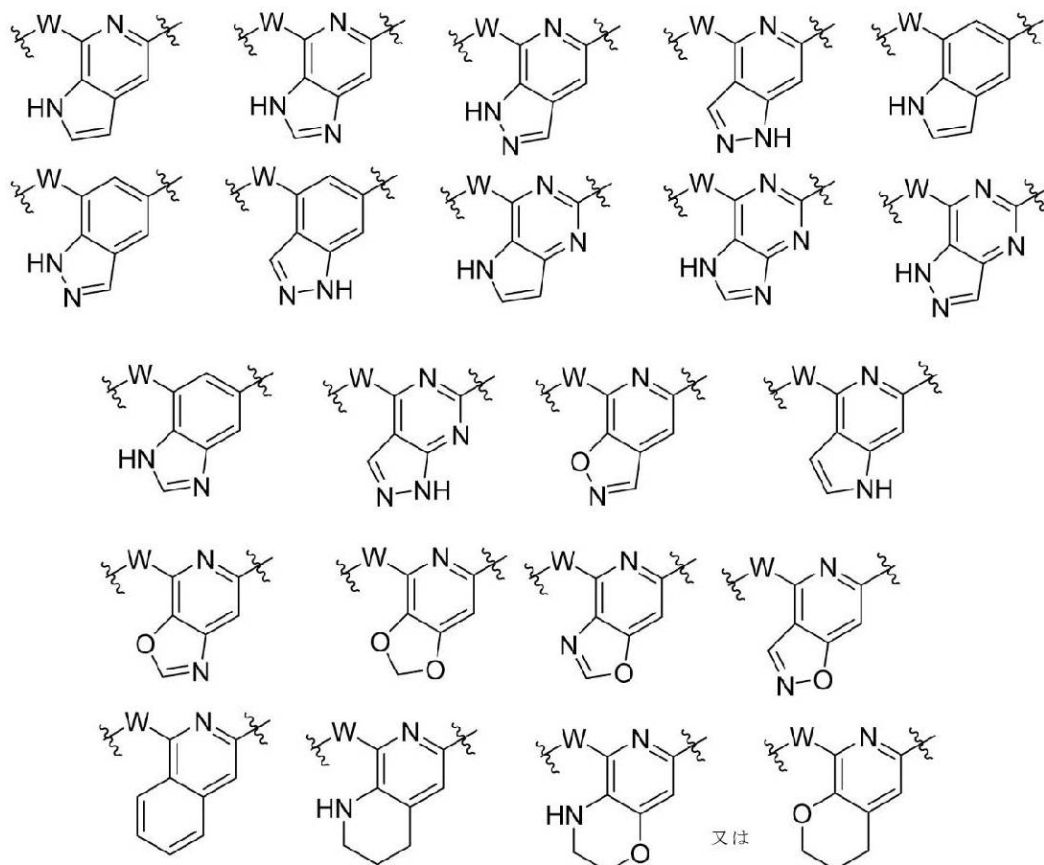
2つのR<sup>2</sup>基が環Bと一緒に二環式構造：

30

40

50

## 【化 19】



10

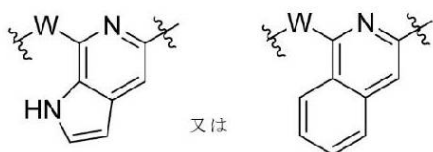
20

を形成し、

その各々が、ハロゲン、オキソ、CN、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル及び-N(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよい、または、  
2つのR<sup>2</sup>基が環Bと一緒に二環式構造：

30

## 【化 20】



を形成し、

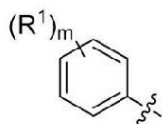
それぞれがハロゲンで置換されていてもよい、  
請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

40

## 【請求項7】

環Aが

## 【化 21】

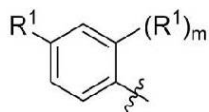


50

であり、各  $R^1$  が、ハロゲン、OH、CN、 $CF_3$ 、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_2$  アルキル、 $-N(C_1 \sim C_2$  アルキル) $_2$ 、及びシクロプロパンで置換されていてもよい  $C_2 \sim C_4$  アルキニルから独立して選択され、 $m$  は、0、1、2、及び3から選択される整数である、または、

環 A は

【化 2 2】

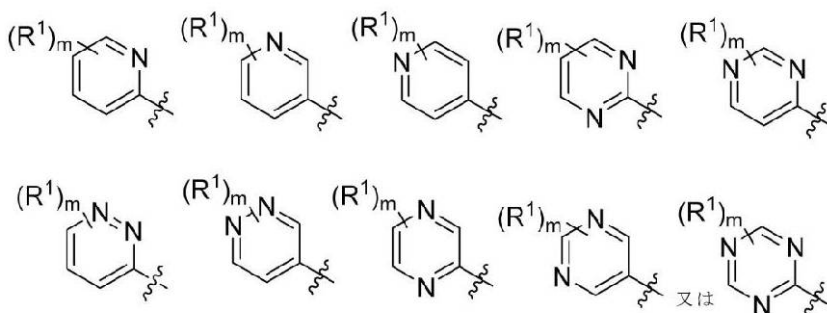


10

であり、 $m$  は 0 又は 1 であり、 $R^1$  はハロゲン、CN、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OH、又はシクロプロパンで置換されていてもよい  $C_2 \sim C_4$  アルキニルであり、または、

環 A は

【化 2 3】



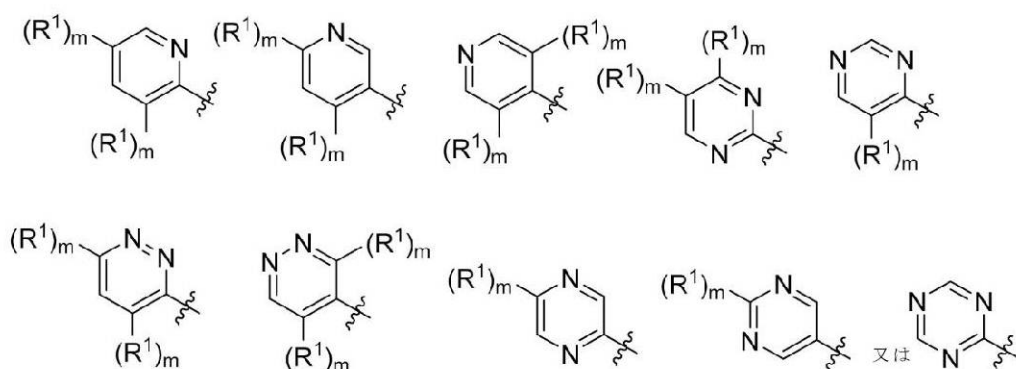
20

であり、

各  $R^1$  は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $CF_3$ 、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_2$  アルキル、 $-N(C_1 \sim C_2$  アルキル) $_2$ 、及びシクロプロパンで置換されていてもよい  $C_2 \sim C_4$  アルキニルから選択され、 $m$  は、0、1、及び2から選択される整数である、または、

環 A は

【化 2 4】



40

であり、その各々は、ハロゲン、OH、CN、 $C \equiv CH$ 、 $CH_3$  又は  $CF_3$  で置換されていてもよく、 $m$  は 0 又は 1 であり、

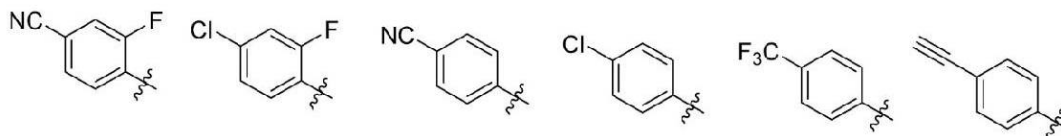
場合により  $R^1$  がハロゲン、CN、 $CH_3$ 、 $CF_3$  及び  $C \equiv CH$  から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

50

## 【請求項 8】

環 A は

## 【化 2 5】



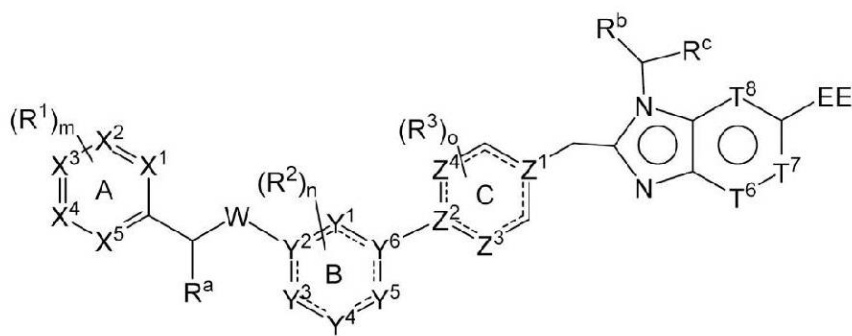
である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

10

## 【請求項 9】

前記化合物が、構造式 (I') により表されるか、

## 【化 2 6】



20

(I')、

又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物であり、式中、

## 【化 2 7】



30

は、単結合又は二重結合を示し、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>及びX<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、N及びCHから選択され、式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、及びX<sup>5</sup>の3つ以下は、Nであり、環 A は3つの連続する位置に3個の窒素環原子を含まず、

Wは、Oであり、

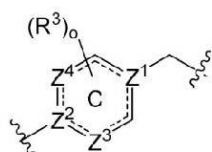
Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、及びY<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、N、NH、CH、及びCH<sub>2</sub>から選択され、

Y<sup>2</sup>及びY<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、N、C又はCHから選択され、

環 B には3個以下の窒素環原子が存在し、環 B は、3つの隣接する位置に3個の窒素環原子を含まず、

40

## 【化 2 8】



は、

50



<sup>1</sup>によって表される、又はR<sup>1</sup>によって表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、CN、OH、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ヒドロキシアルコキシ、及びNR<sup>5</sup> 'R<sup>6</sup> 'から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

各R<sup>2</sup>は独立して、ハロゲン、オキソ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、及びNR<sup>5</sup> 'R<sup>6</sup> 'から選択され、

各R<sup>3</sup>は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>ハロアルキルであり、

各R<sup>4</sup>は独立して、H、ハロゲンであるか、又はハロゲンから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>5</sup> 及びR<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、

式中、場合により2個のR<sup>1</sup> ; 2個のR<sup>2</sup> ; 2個のR<sup>3</sup> ; R<sup>a</sup> 及びR<sup>1</sup> ; R<sup>a</sup> 及びR<sup>2</sup> ; は、それぞれの介在炭素原子ヘテロ原子と一緒にあって、フェニル、5～6員のヘテロアリール、4～6員の飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは4～7員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルを形成し、その各々は、ハロゲン、-CN、-OH、

C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、及びNR<sup>5</sup> 'R<sup>6</sup> 'から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

mは、0、1、2、3、又は4であり、

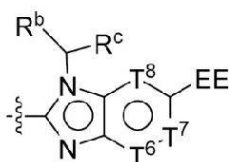
nは、0、1、2、3、又は4であり、及び

oは、0、1、又は2である、

請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

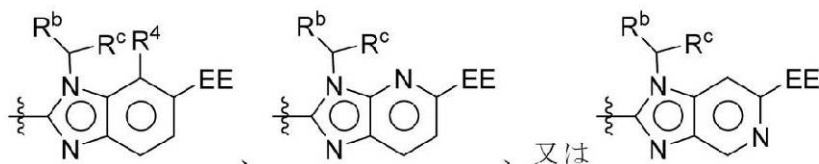
【請求項10】

【化32】



は、

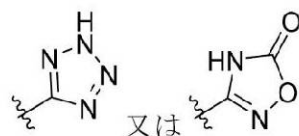
【化33】



であり、R<sup>4</sup>は、H又はハロゲン、および／または、

EEが、-COOH、-C(O)NHOH、  
-C(O)NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、

【化34】



である、および／または、

R<sup>b</sup>は、

10

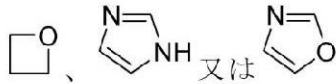
20

30

40

50

## 【化 3 5】



であり、その各々は、 $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択される 1 個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^c$  は、H 又は  $C_1 \sim C_3$  アルキルである、および／または、

$R^a$  は、H である、

請求項 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

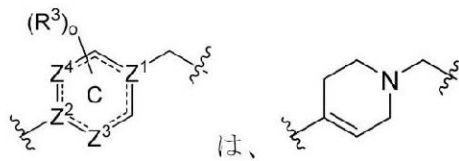
10

## 【請求項 1 1】

$R^4$  は、H 又は F である、請求項 1 0 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

## 【請求項 1 2】

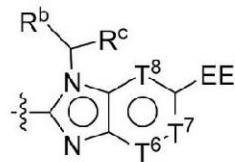
## 【化 3 6】



20

である、および／または、

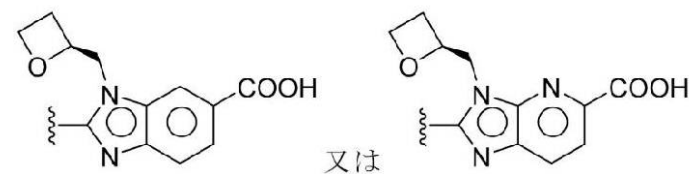
## 【化 3 7】



は、

30

## 【化 3 8】



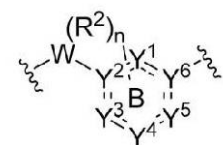
である、

請求項 9 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

40

## 【請求項 1 3】

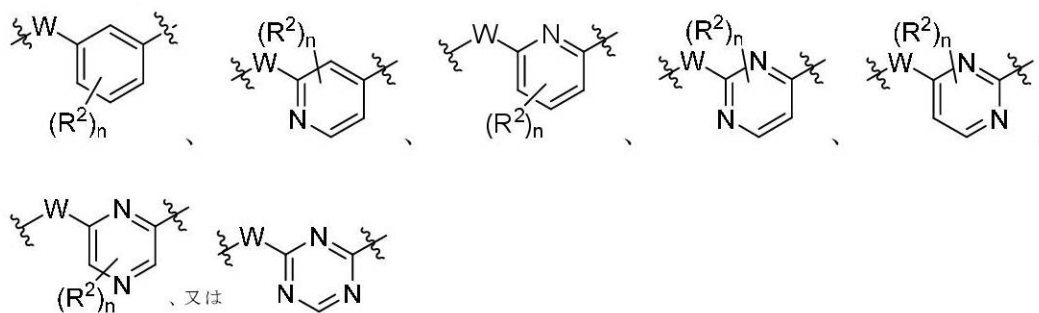
## 【化 3 9】



は、

50

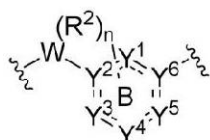
## 【化 4 0】



10

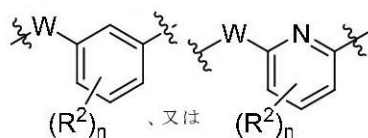
であり、 $R^2$  は、ハロゲンであり、 $n$  は、0、1、又は2である、または、

## 【化 4 1】



は、

## 【化 4 2】



20

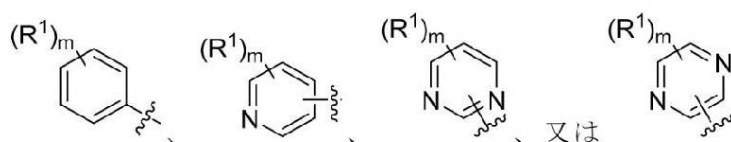
であり、 $R^2$  は F であり、 $n$  は、0、1、又は2である、

請求項 9 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

## 【請求項 1 4】

環 A は、

## 【化 4 3】



であり、

各  $R^1$  は独立して、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルコキシ、シクロプロピルで置換されていてもよい  $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  アルキルで置換されていてもよい 5～6 員のヘテロアリール（式中、ヘテロ環原子は窒素である）から選択され、及び／又は

40

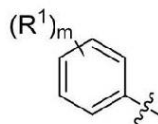
2 個の  $R^1$  は、それらのそれぞれの介在炭素原子と一緒に、 $C_1 \sim C_4$  アルキルで置換されていてもよい 4～7 員のヘテロシクリル（式中、ヘテロ環原子は窒素及び／又は酸素である）を形成し、

$m$  は、0、1、2、又は3である、および／または、

環 A が

50

## 【化 4 4】



であり、各  $R^1$  が、ハロゲン、 $CN$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、及びシクロプロピルで置換されていてもよい  $C_2 \sim C_4$  アルキニルから独立して選択され、 $m$  は 0、1、又は 2 である、および／または、

10

$R^1$  がハロゲン及び  $CN$  から選択される、  
請求項 9 から 13 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

## 【請求項 15】

以下から選択される化合物である、

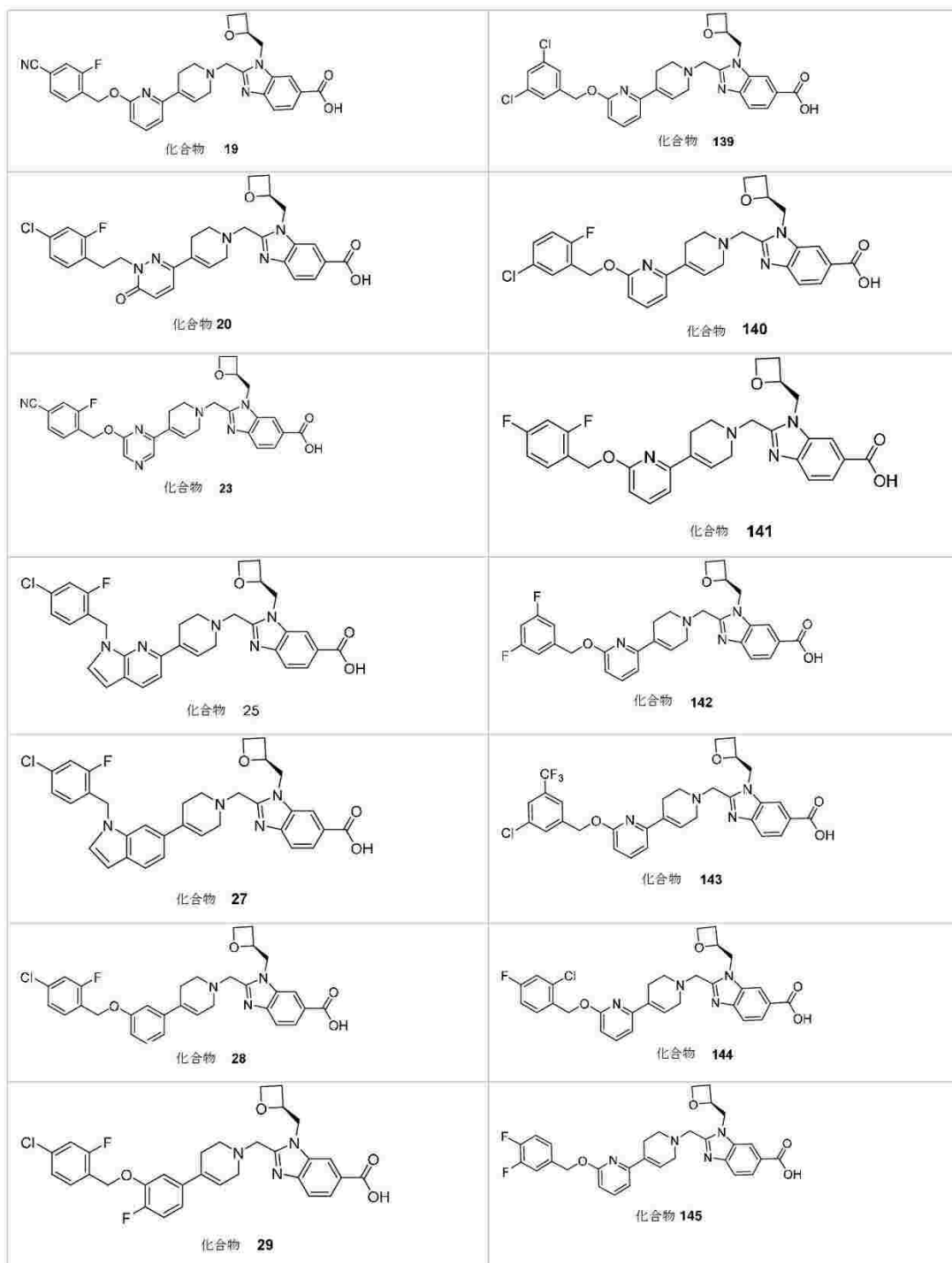
20

30

40

50

## 【化 4 5】



10

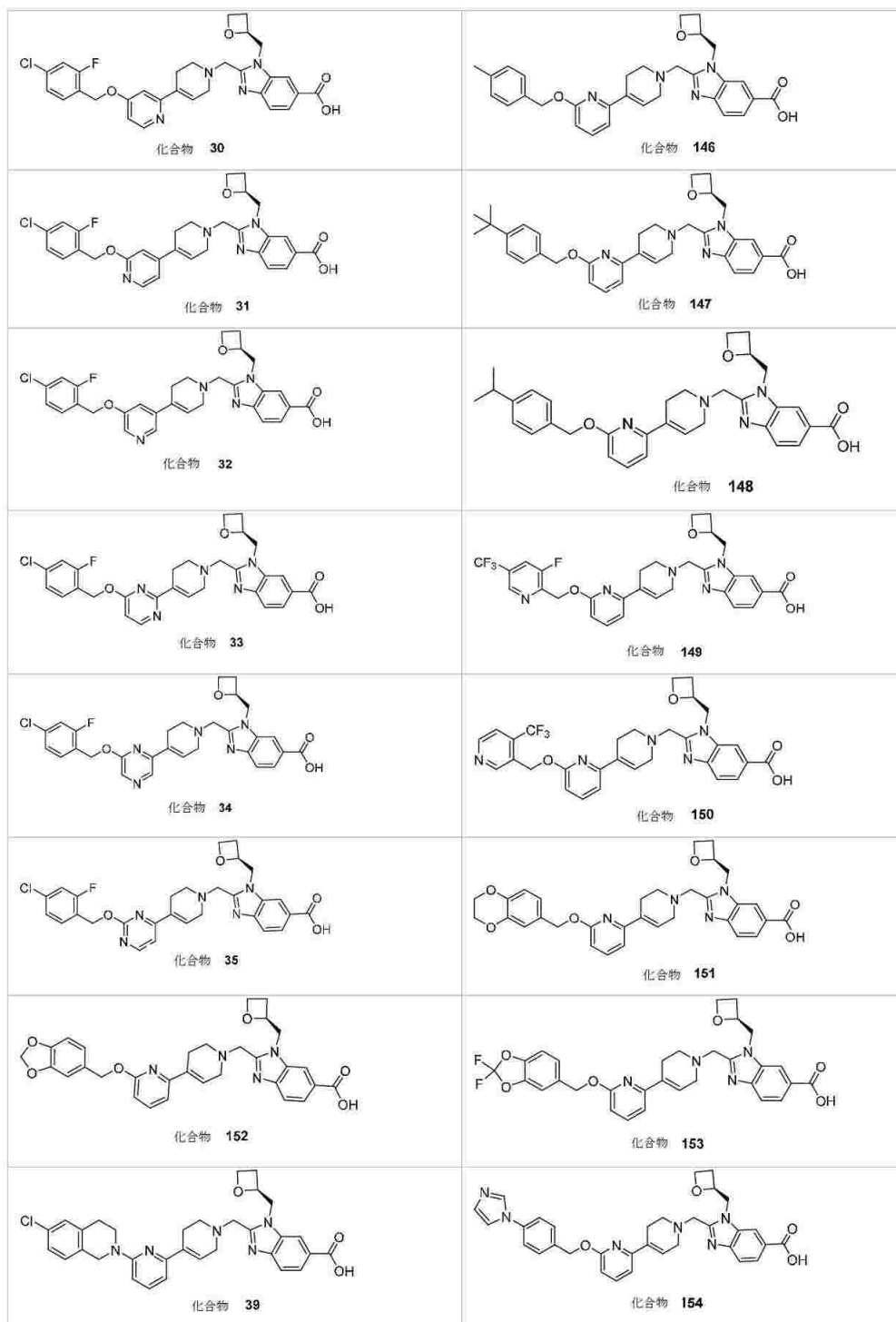
20

30

40

50

## 【化 4 6】



10

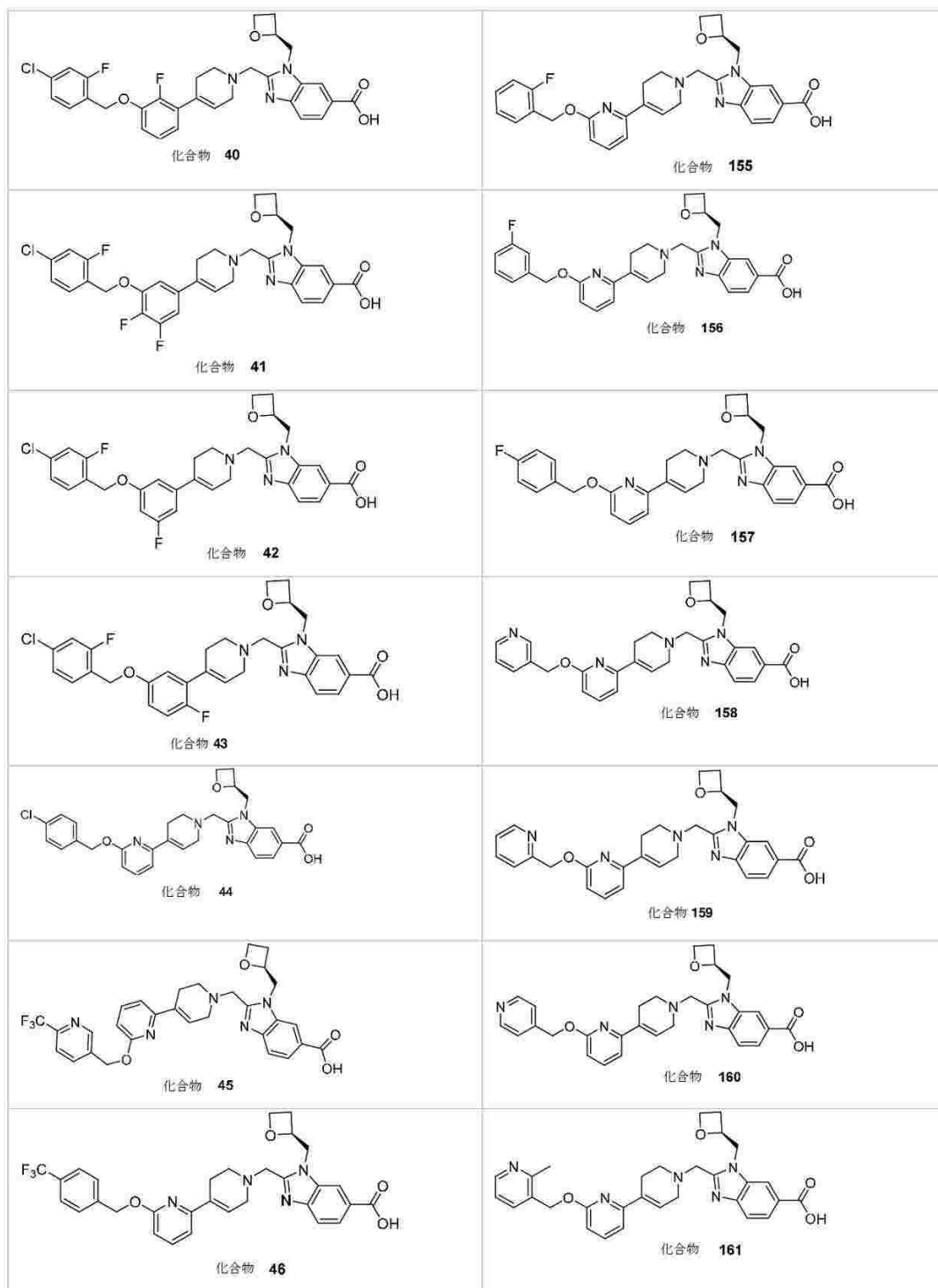
20

30

40

50

## 【化 4 7】



10

20

30

40

50

## 【化 48】

|               |                |
|---------------|----------------|
| <p>化合物 47</p> | <p>化合物 162</p> |
| <p>化合物 48</p> | <p>化合物 163</p> |
| <p>化合物 51</p> | <p>化合物 164</p> |
| <p>化合物 58</p> | <p>化合物 165</p> |
| <p>化合物 59</p> | <p>化合物 166</p> |
| <p>化合物 60</p> | <p>化合物 169</p> |
| <p>化合物 61</p> | <p>化合物 170</p> |

10

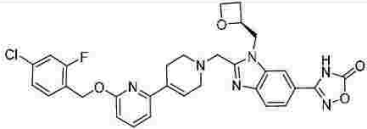
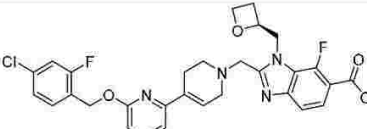
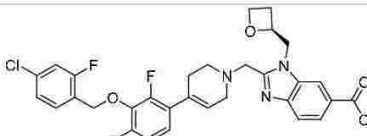
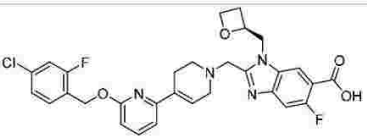
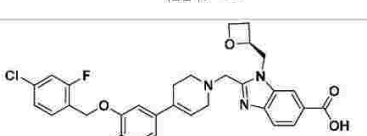
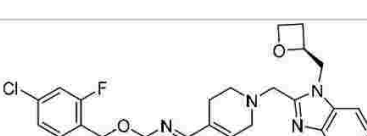
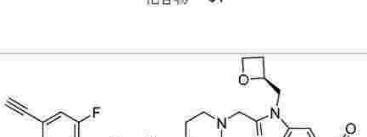
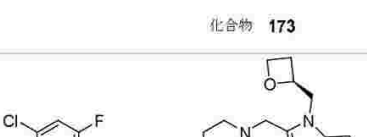
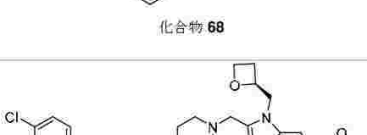
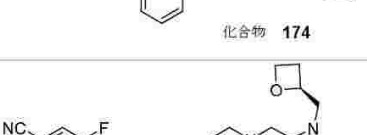
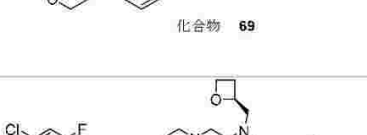
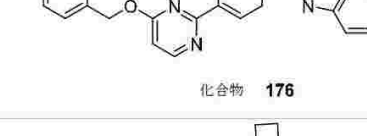
20

30

40

50

## 【化 4 9】

|                                                                                                   |                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>化合物 62</p>   |  <p>化合物 171</p>   |
|  <p>化合物 63</p>   |  <p>化合物 172</p>   |
|  <p>化合物 64</p>   |  <p>化合物 173</p>   |
|  <p>化合物 68</p>   |  <p>化合物 174</p>   |
|  <p>化合物 69</p>  |  <p>化合物 175</p>  |
|  <p>化合物 70</p> |  <p>化合物 176</p> |
|  <p>化合物 71</p> |  <p>化合物 177</p> |

10

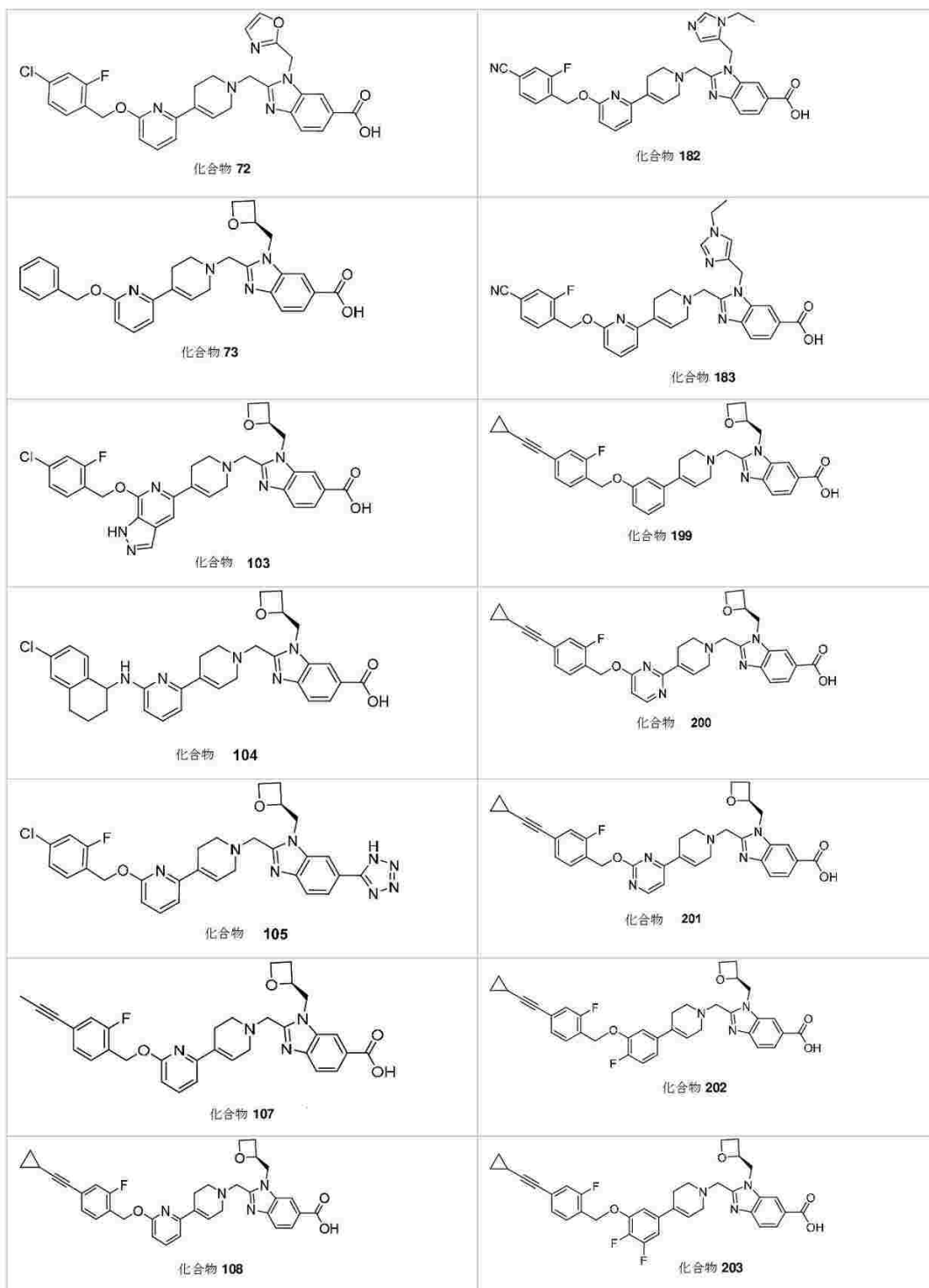
20

30

40

50

## 【化 50】



10

20

30

40

50

## 【化 5 1】

|                |                |
|----------------|----------------|
| <p>化合物 109</p> | <p>化合物 204</p> |
| <p>化合物 110</p> | <p>化合物 205</p> |
| <p>化合物 111</p> | <p>化合物 206</p> |
| <p>化合物 112</p> | <p>化合物 207</p> |
| <p>化合物 113</p> | <p>化合物 208</p> |
| <p>化合物 114</p> | <p>化合物 209</p> |
| <p>化合物 115</p> | <p>化合物 210</p> |

10

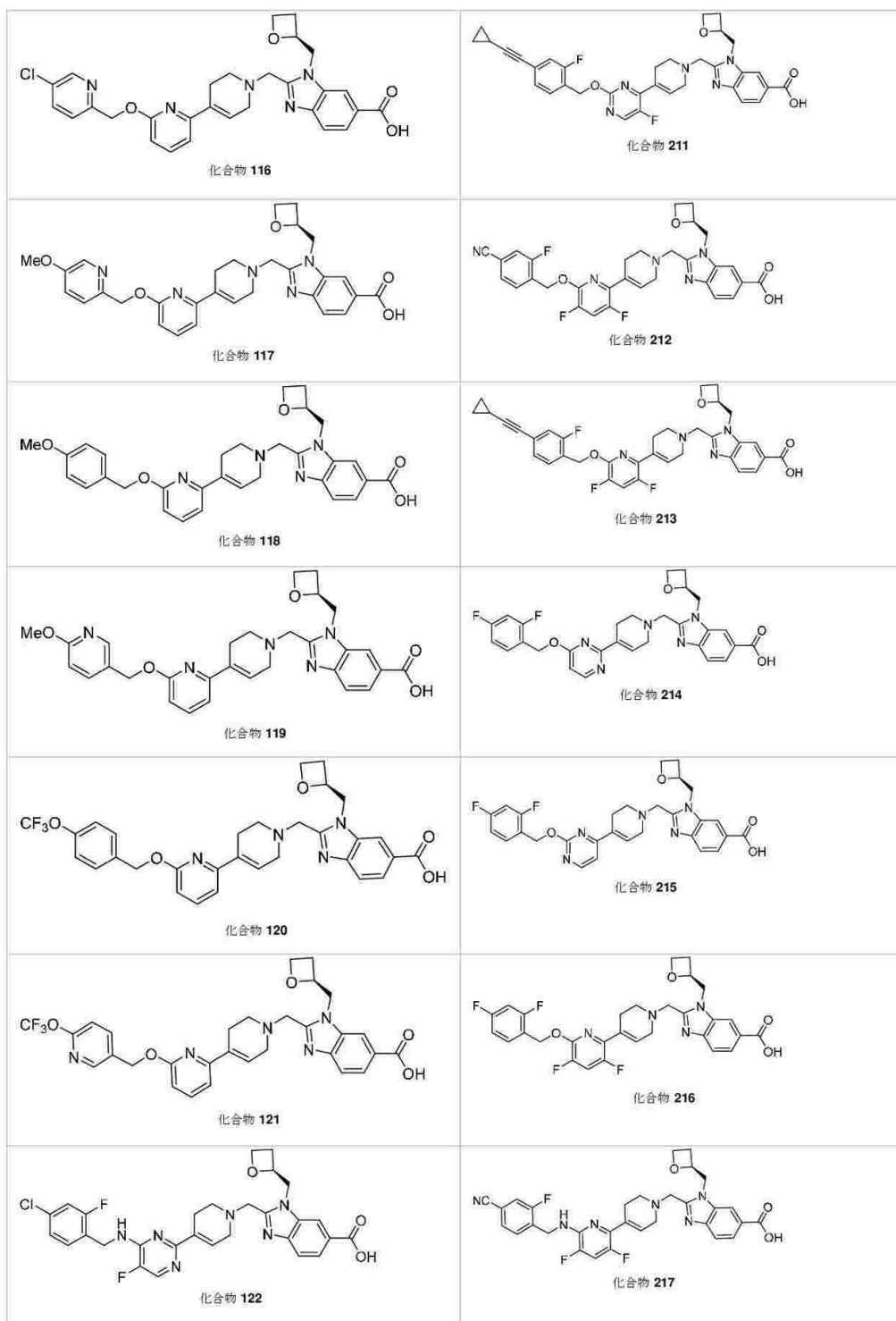
20

30

40

50

## 【化 5 2】



10

20

30

40

50

## 【化 5 3】

|                |                |
|----------------|----------------|
| <p>化合物 123</p> | <p>化合物 218</p> |
| <p>化合物 124</p> | <p>化合物 219</p> |
| <p>化合物 125</p> | <p>化合物 220</p> |
| <p>化合物 126</p> | <p>化合物 221</p> |
| <p>化合物 127</p> | <p>化合物 222</p> |
| <p>化合物 128</p> | <p>化合物 223</p> |

10

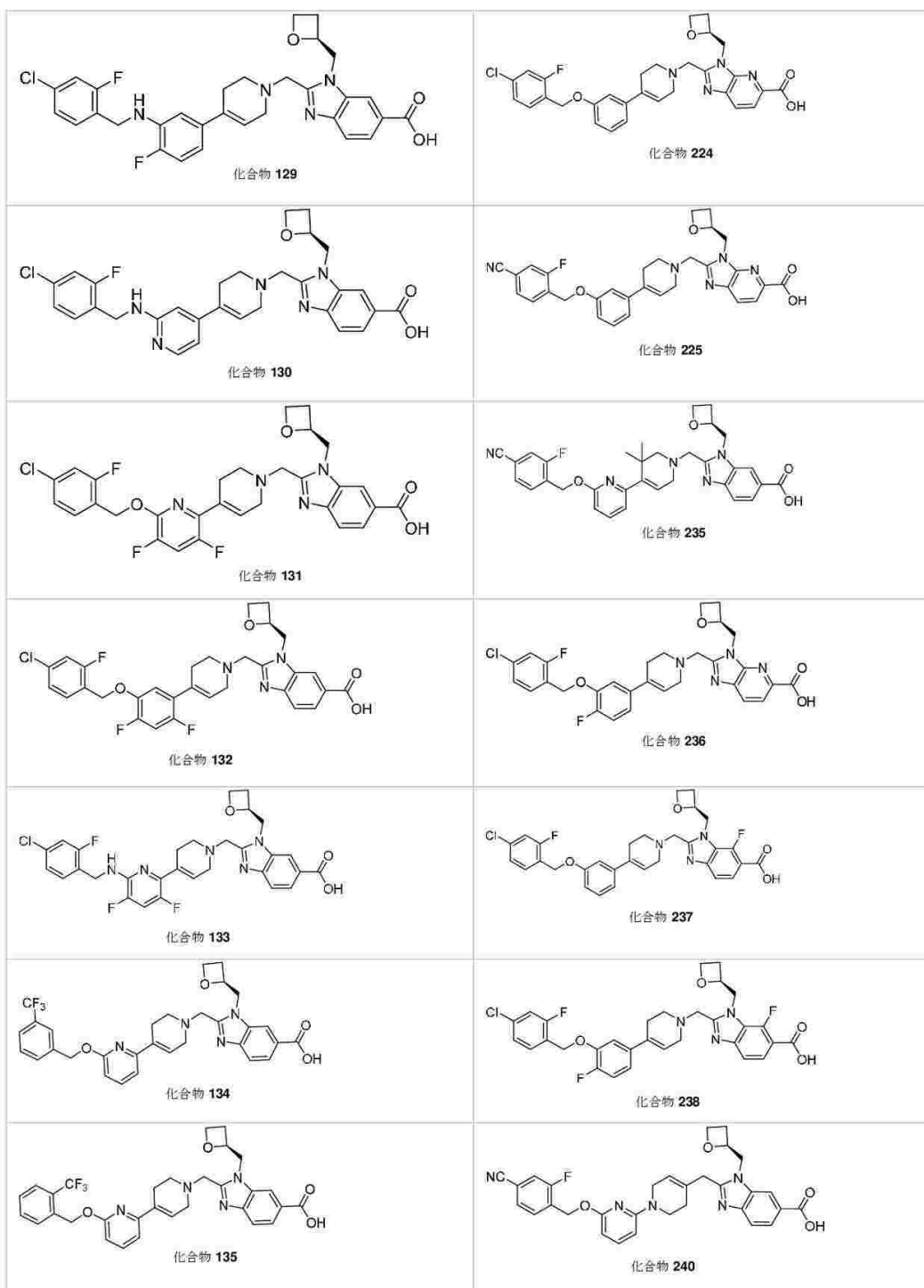
20

30

40

50

## 【化 5 4】



10

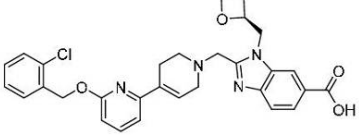
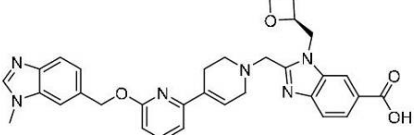
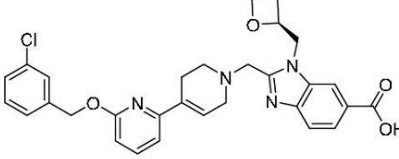
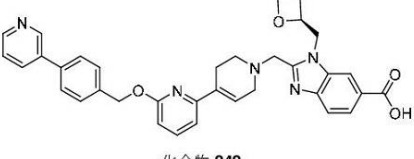
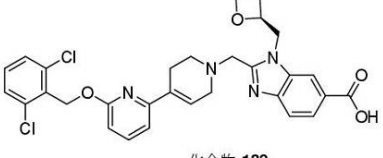
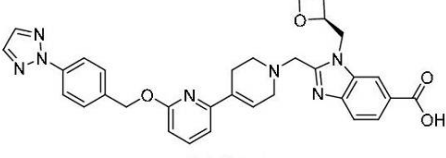
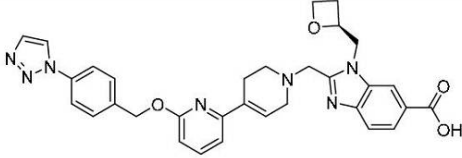
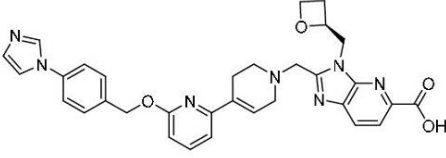
20

30

40

50

## 【化 5 5】

|                                                                                                  |                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>化合物 136</p> |  <p>化合物 241</p>            |
|  <p>化合物 137</p> |  <p>化合物 242</p>            |
|  <p>化合物 138</p> |  <p>化合物 243</p>            |
|  <p>化合物 244</p> | <p>および</p>  <p>化合物 245</p> |

10

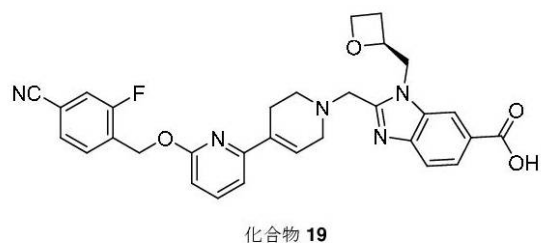
20

請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物。

## 【請求項 1 6】

下の構造式

## 【化 5 6】



30

の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 7】

下の構造式

## 【化 5 7】



40

50

の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、1 型糖尿病、2 型糖尿病、前糖尿病、特発性 1 型糖尿病、成人の潜在的自己免疫性糖尿病、早期発症型 2 型糖尿病、若年発症型非定型糖尿病、若年発症成人型糖尿病、栄養失調関連糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、腎臓病、糖尿病性網膜症、脂肪細胞機能障害、睡眠時無呼吸、肥満症、摂食障害、脂質異常症、高インスリン血症、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、線維症、肝硬変、肝細胞癌、心血管疾患、冠状動脈疾患、末梢血管疾患、高血圧、内皮障害、血管コンプライアンス障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、外傷性脳傷害、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、断続的な脳卒中、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、関節炎、骨粗鬆症、パーキンソン病、左心室肥大、末梢動脈疾患、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性虚血性発作、血管再狭窄、グルコース代謝障害、高尿酸血症、痛風、勃起障害、皮膚及び結合組織障害、乾癬、足潰瘍、潰瘍性大腸炎、高アポ B リポタンパク血症、アルツハイマー病、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、短腸症候群、クローン病、大腸炎、過敏性腸症候群、多嚢胞性卵巣症候群の予防又は治療、及び中毒の治療である、前記医薬組成物。

10

20

【請求項 20】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、アルツハイマー病、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高血糖、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、またはパーキンソン病である、前記医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、アルツハイマー病である、前記医薬組成物。

30

【請求項 22】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、1 型糖尿病である、前記医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、2 型糖尿病である、前記医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、高血糖である、前記医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎である、前記医薬組成物。

40

【請求項 26】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、肥満である、前記医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのものであり、前記疾患が、非アルコール性脂肪性肝疾患である、前記医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 18 に記載の医薬組成物であって、心血管代謝及び関連疾患を治療するためのも

50

のであり、前記疾患が、パーキンソン病である、前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2018年11月22日に出願された国際特許出願番号PCT/CN2018/117047に対する優先権の利益を主張する。前述の出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、その有病率の増加とそれに伴う健康リスクのために、主要な公衆衛生上の懸念事項である。この病気は、インスリン産生、インスリン作用、又はその両方の欠陥に起因する高レベルの血糖を特徴としている。糖尿病の2つの主要な形態である、1型と2型が認識されている。1型糖尿病(T1D)は、体の免疫系が膵臓のベータ細胞を破壊するときに発症し、膵臓のベータ細胞は、血糖を調節するホルモンであるインスリンを作る唯一の細胞である。1型糖尿病の人が生き残るためには、注射又はポンプでインスリンを投与する必要がある。2型糖尿病(一般にT2DMと呼ばれる)は通常、インスリン抵抗性で始まるか、許容可能なグルコース濃度を維持するのにインスリンの産生が不十分な場合に始まる。

【0003】

現在、高血糖症、続いてT2DMを治療するために、様々な薬理学的アプローチが利用可能である(Hamppら、Use of Antidiabetic Drugs in the US、2003~2012、Diabetes Care 37:1367-1374、2014)。これらは6つの主要なクラスにグループ化でき、それぞれが異なる主要なメカニズムを介して機能する。

【0004】

スルホニル尿素(例えば、グリピジド、グリムピリド、グリブリド)、メグリチニド(例えば、ナテグリジン、レパグリニド)、ジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-IV)阻害剤(例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、アログリプチン、デュグリプチン)、及びグルカゴン様ペプチド-1受容体(GLP-1R)アゴニスト(例えば、リラグルチド、アルビグルチド、エクセナチド、リナグリプチン、デュラグルチド、セマグルチド)を含むインスリン分泌促進物質は、膵臓ベータ細胞に作用することによってインスリンの分泌を増強する。スルホニル尿素及びメグリチニドは、有効性と忍容性が限られており、体重増加を引き起こし、しばしば低血糖症を誘発する。DPP-IV阻害剤の有効性は限られている。市販のGLP-1Rアゴニストは、皮下注射によって投与されるペプチドである。リラグルチドは、肥満の治療薬としてさらに承認されている。

【0005】

ビグアニド(例えば、メトホルミン)は、主に肝臓のグルコース産生を減少させることによって作用すると考えられている。ビグアニドはしばしば胃腸障害や乳酸アシドーシスを引き起こし、それらの使用をさらに制限する。

【0006】

$\alpha$ -グルコシダーゼの阻害剤(例えば、アカルボース)は腸のグルコース吸収を減少させる。これらの薬剤はしばしば胃腸障害を引き起こす。

【0007】

チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン)は、肝臓、筋肉及び脂肪組織の特定の受容体(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体-ガンマ)に作用する。チアゾリジンジオンは、脂質代謝を調節し、その後インスリンの作用に対するこれらの組織の反応を高める。これらの薬剤を頻繁に使用すると、体重が増加し、浮腫や貧血を引き起こす可能性がある。

10

20

30

40

50

## 【0008】

インスリンは、単独で、又は上記の薬剤と組み合わせて、より重症の場合に使用され、頻繁に使用すると、体重増加につながる可能性があり、低血糖のリスクがある。

## 【0009】

ナトリウム-グルコース結合トランスポーター共輸送体2 (SGLT2) 阻害剤 (例えば、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、エルツグリフロジン) は、腎臓でのグルコースの再吸収を阻害し、それによって血中のグルコース濃度を低下させる。この新しいクラスの薬剤は、ケトアシドーシスと尿路感染症に関連している可能性がある。

## 【0010】

しかし、GLP-1RアゴニストとSGLT2阻害剤を除いて、これらの薬剤の有効性は限られており、最も重要な問題であるβ細胞機能の低下とそれに伴う肥満には対処していない。

## 【0011】

肥満は、現代社会で非常に蔓延している慢性疾患であり、高血圧、高コレステロール血症、及び冠状動脈性心臓病を含む多くの医学的問題に関連している。肥満はさらに、T2DM及びインスリン抵抗性と高度に相関しており、後者は一般に高インスリン血症又は高血糖症、あるいはその両方を伴う。さらに、T2DMは冠状動脈疾患のリスクが2倍から4倍増加することに関連している。現在、肥満を効果的に解消する唯一の治療法は減量手術であるが、この治療法は費用とリスクが高くなる。薬理的介入は一般的に効果が低く、副作用を伴う。

## 【0012】

したがって、副作用が少なく、投与が簡便な、より効果的な薬理的介入が必要である。

## 【0013】

T2DMは最も一般的に高血糖とインスリン抵抗性に関連しているが、T2DMに関連する他の疾患には、肝インスリン抵抗性、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥満、脂質異常症、高血圧、高インスリン血症及び非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が含まれる。

## 【0014】

NAFLDはメタボリックシンドロームの肝症状であり、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、線維症、肝硬変、そして最終的には肝細胞癌を含む一連の肝疾患である。NAFLDとNASHは、肝脂質が上昇している個人の最大の割合を占めるため、主要な脂肪肝疾患と見なされる。NAFLD/NASHの重症度は、脂質の存在、炎症性細胞浸潤、肝細胞のバリーニング、及び線維症の程度に基づいている。脂肪症のすべての人がNASHに進行するわけではないが、かなりの部分が進行する。

## 【0015】

GLP-1は、食物の摂取に反応して腸内のL細胞から分泌される30アミノ酸長のインクレチンホルモンである。GLP-1は、生理学的及びグルコース依存的にインスリン分泌を刺激し、グルカゴン分泌を減少させ、胃内容排出を阻害し、食欲を減少させ、ベータ細胞の増殖を刺激することが示されている。非臨床実験では、GLP-1は、グルコース依存性インスリン分泌に重要な遺伝子の転写を刺激し、ベータ細胞の新生を促進することにより、継続的なベータ細胞の能力を促進する (Meierら、Biodrugs、17 (2) : 93-102、2013)。

## 【0016】

健康な人では、GLP-1は、膵臓によるグルコース依存性インスリン分泌を刺激して末梢でのグルコース吸収を増加させることにより、食後のグルコース濃度を調節する重要な役割を果たす。GLP-1はまた、グルカゴン分泌を抑制し、肝臓のグルコース放出を低下させる。さらに、GLP-1は胃内容排出を遅らせ、小腸の運動を遅らせて食物の吸収を遅らせる。T2DMを有する人では、GLP-1の正常な食後性上昇が存在しないか、又は低下している (VilSBollら、Diabetes、50 : 609-613、

10

20

30

40

50

2001)。

【0017】

Hoist (Physiol. Rev. 87:1409, 2007) 及び Meier (Nat. Rev. Endocrinol. 8:728, 2012) は、GLP-1、リラグルチド及びエキセンディン-4などのGLP-1受容体アゴニストが、空腹時及び食後のブドウ糖 (FPG 及び PPG) を低下させることにより、T2DM 患者の血糖コントロールを改善する3つの主要な薬理活性 (i) グルコース依存性インスリン分泌の増加 (第1相及び第2相の改善)、(ii) 高血糖条件下でのグルカゴン抑制活性、(iii) 食事由来のグルコースの吸収が遅延する胃内容排出速度の遅延を有することを説明している。

【0018】

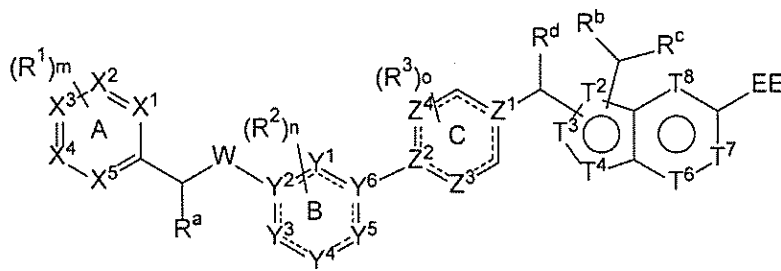
心血管代謝及び関連疾患のための容易に投与される予防及び／又は治療が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【0019】

第1の実施形態では、本発明は、構造式 (I) によって表される化合物を提供する：

【化1】



(I)、

あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物であって、式中、

【化2】

-----

【0020】

は、単結合又は二重結合を示し、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> 及び X<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、N 及び CH から選択され、式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> 及び X<sup>5</sup> の3つ以下は、N であり、環 A は3つの連続する位置に3個の窒素環原子を含まず、

W は、O、S、CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、及び NR<sup>5</sup> から選択され、

Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、及び Y<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、N、NH、CH、及び CH<sub>2</sub> から選択され、

Y<sup>2</sup> 及び Y<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、N、C 又は CH から選択され、

環 B には3個以下の窒素環原子が存在し、環 B は、3つの隣接する位置に3個の窒素環原子を含まず、

Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、N、C 及び CH から選択され、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> の少なくとも1つは N であり、Z<sup>3</sup> 及び Z<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、結合、CH、CH<sub>2</sub>、CH=CH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH、及び CHCH<sub>2</sub> から選択され、環 C が2個以下の二重結合を含み、

ただし、環 B が

10

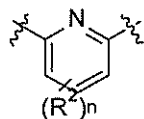
20

30

40

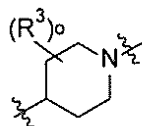
50

【化 3】



である場合、(1)  $W$  は  $0$  ではない、及び／又は (2) 環  $C$  は

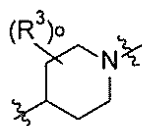
【化 4】



10

ではない、及び／又は (3) 環  $C$  は

【化 5】



20

ではなく、 $Z^{-1}$ はNである、及び／又は(4)環Aはフェニルではなく、  
式中、

$T^2$ 、 $T^3$ 、及び $T^4$ は、それぞれ独立して、N、 $NR^4$ 、O、S、C、及び $CR^4$ から選択され、

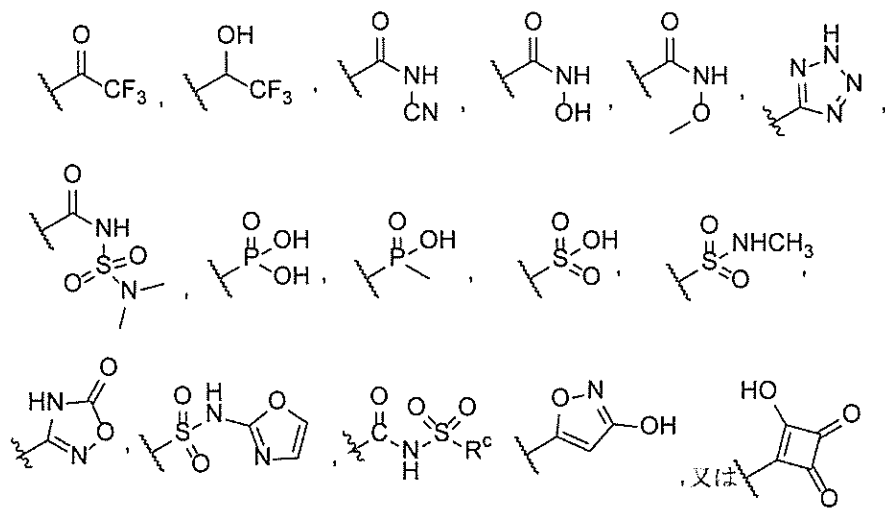
$T^6$ 、 $T^7$  及び  $T^8$  は、それぞれ独立して、 $N$  及び  $CR^4$  から選択され、

式中、 $T^2$ 、 $T^3$ 、 $T^4$ 、 $T^6$ 、 $T^7$ 、及び $T^8$ のうちの4つ以下は、N、O、及びSから選択され、

EE は、 $-COOH$  又はカルボン酸基代用物であり、場合により、カルボン酸基代用物は、

【化 6】

30



40

R<sup>a</sup>は、水素、重水素、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、6~10員のアリール、5~8員のヘテロアリール、3~8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3~8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、R<sup>a</sup>によって表されるC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシは、ハロゲン、オキソ、CN、OH及びC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>飽和又は部分飽和シクロアルキルから選択される1個

50

以上の基で置換されていてもよく、 $R^a$ で表される、又は $R^a$ で表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

$R^b$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員ヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^b$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 及び $C_3 \sim C_6$ 飽和又は部分飽和シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、 $R^b$ で表される、又は $R^b$ で表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

$R^c$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員ヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^c$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 及び $C_3 \sim C_6$ 飽和又は部分飽和シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、 $R^c$ で表される、又は $R^c$ で表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、及び $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

$R^d$ は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員ヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^d$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されていてもよく、 $R^d$ によって表される、又は $R^d$ で表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 及び $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

各 $R^1$ は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリール、5～8員ヘテロアリール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^1$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル又は $C_1 \sim C_6$ アルキニルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^1$ によって表される、又は $R^1$ によって表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

各 $R^2$ は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

$R^6$  アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリーール、5～8員のヘテロアリーール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^2$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^2$ によって表される、又は $R^2$ によって表される基のアリーール、ヘテロアリーール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

10

各 $R^3$ は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリーール、5～8員のヘテロアリーール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^3$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^3$ によって表される、又は $R^3$ によって表される基のアリーール、ヘテロアリーール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

20

各 $R^4$ は、 $H$ 、重水素、ハロゲン、 $OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $NR^5$ 、 $R^6$ であり、式中、 $R^4$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

30

$R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、6～10員のアリーール、5～8員のヘテロアリーール、3～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルから選択され、式中、 $R^5$ 又は $R^6$ によって表される $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル又は $C_1 \sim C_6$ アルキニルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 及び飽和又は部分飽和 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい）から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^5$ 又は $R^6$ によって表される、あるいは $R^5$ 又は $R^6$ によって表される基のアリーール、ヘテロアリーール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ（ $F$ 、 $OH$ 及び $OCH_3$ から選択される1～3個の基で置換されていてもよい）、並びに $NR^5$ 、 $R^6$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

40

$R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立して、水素、重水素、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

場合により、2個の $R^1$ ；2個の $R^2$ ；2個の $R^3$ ；2個の $R^4$ ； $R^1$ 及び $R^2$ ； $R^2$ 及び $R^3$ ； $R^a$ 及び $R^1$ ； $R^a$ 及び $R^2$ ； $R^1$ 及び $R^5$ のいずれか； $R^5$ （ $W$ で表される基中

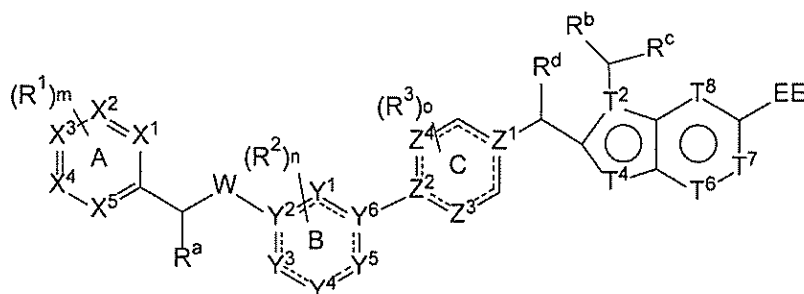
50

)、又は $R^6$ ； $R^a$ 及び $R^5$ のいずれか； $R^{5'}$ （Wで表される基中）、又は $R^6$ ； $R^2$ 及び $R^5$ のいずれか、 $R^{5'}$ （Wで表される基中）、又は $R^6$ ； $R^5$ 及び $R^6$ ； $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ から選択される2個の基のいずれか；又は $R^4$ 並びに $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ のいずれか1個は、それぞれの介在炭素原子又はヘテロ原子と一緒に、フェニル、5～6員のヘテロアリアル、4～8員の飽和又は部分飽和シクロアルキルあるいは4～8員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルを形成し、これらはそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $CF_3$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、オキソ、及び飽和又は部分飽和 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、 $C_1\sim C_6$ アルキル及び $C_1\sim C_6$ アルコキシは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、及び飽和又は部分飽和 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、シクロアルキルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、  
 $m$ は、0、1、2、3、及び4から選択された整数であり、  
 $n$ は、0、1、2、3、4、及び5から選択された整数であり、  
 $o$ は、0、1、2、3、4、及び5から選択される整数である。

#### 【0021】

第2の実施形態では、本発明は、第1の実施形態による化合物を提供し、式中、化合物は、構造式（I I - A）によって表され、

#### 【化7】



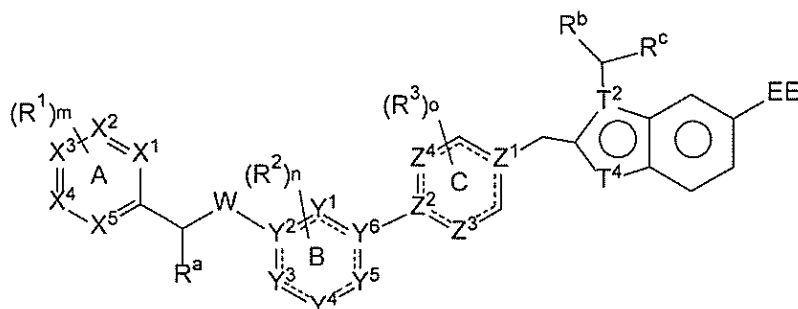
（I I - A）、

あるいは、その薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を提供し、 $R^d$ は、H、F、 $CH_3$ 、又は $CF_3$ であり、変数の残りは、第1の実施形態で定義された通りである。

#### 【0022】

第3の実施形態では、本発明は、第1又は第2の実施形態による化合物を提供し、式中、化合物は、構造式（I I I - A）によって表され、

#### 【化8】



（I I I - A）、

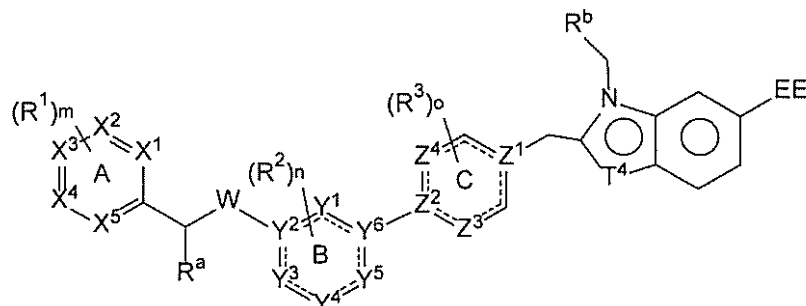
あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、 $T^2$ はNであり、 $T^4$ はN又は $CR^4$ であり、 $R^4$ はH、ハロゲン、 $OH$ 、 $CN$ 、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル又は $C_1\sim C_3$ アルコキシであり、あるいは $T^2$ はCであ

り、 $T^4$ は $NR^4$ であり、 $R^4$ はH、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルであり、変数の残りは、第1又は第2の実施形態で定義される通りである。

【0023】

第4の実施形態では、本発明は、第1、第2、又は第3の実施形態による化合物を提供し、式中、化合物は、構造式(IV-A)によって表され、

【化9】



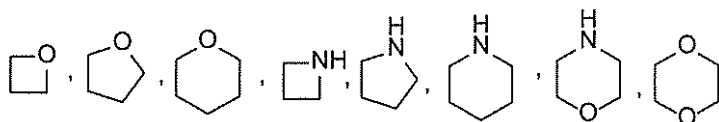
(IV-A)、

あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、 $T^4$ はN又はCHであり、 $R^a$ はH、 $CH_3$ 、又は $CF_3$ であり、あるいは $R^a$ 、 $R^1$ 及び $X^5$ は、それらのそれぞれの介在炭素と一緒に、5～7員のシクロアルケニル又は5～7員の部分飽和モノヘテロシクリルを形成し、変数の残りは、第1、第2又は第3の実施形態で定義される通りである。

【0024】

第5の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3又は第4の実施形態による化合物を提供し、式中、 $R^b$ は、

【化10】



であり、

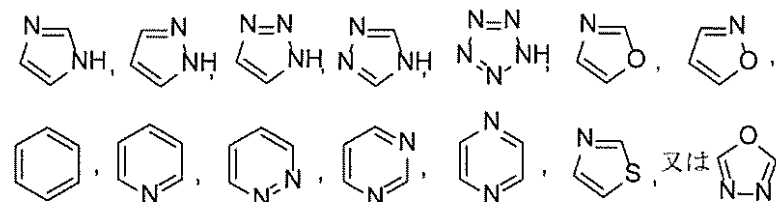
式中、 $R^b$ は、オキソ、CN、F、Cl、

$C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される1個又は2個の基で置換されていてもよく、式中、 $R^b$ によって表される基中の $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシは、F、OH及び $OCH_3$ から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよく、変数の残りは、第1、第2、第3又は第4の実施形態で定義される通りである。

【0025】

第6の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3又は第4の実施形態による化合物を提供し、式中、 $R^b$ は、

【化11】



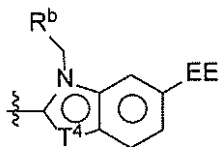
であり、

式中、 $R^b$ は、ハロゲン、OH、 $NR^5$ 、 $R^6$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される1個又は2個の基で置換されていてもよく、式中、 $R^b$ によって

表される基中の  $C_1 \sim C_3$  アルキル又は  $C_1 \sim C_3$  アルコキシは、F、OH、及び  $OCH_3$  から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよく、変数の残りは、第1、第2、第3又は第4の実施形態で定義される通りである。

【0026】

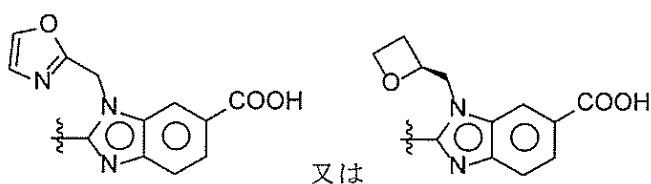
第7の実施形態では、本発明は、第4の実施形態による化合物を提供し、式中、  
【化12】



10

は、

【化13】



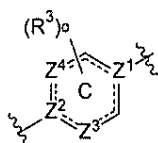
20

であり、式中、変数の残りは、第1、第2、第3又は第4の実施形態で定義された通りである。

【0027】

第8の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、又は第7の実施形態による化合物を提供し、式中、

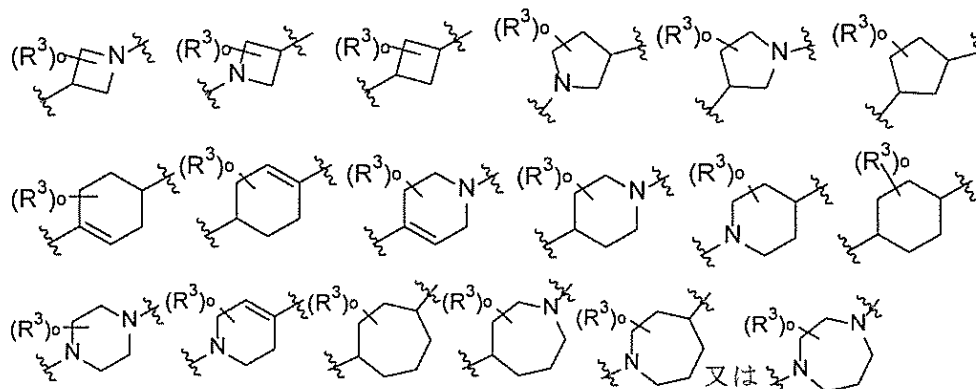
【化14】



30

は、

【化15】



40

であり、

式中、 $R^3$  は、ハロゲン、CN、OH、オキソ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ又は  $NR^5$ 、 $R^6$  であり、 $o$  は、0、1、2、及び3から選択される整数であり、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、又は第7の

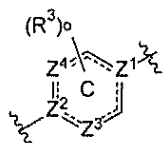
50

実施形態で定義された通りである。

【0028】

第9の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、又は第8の実施形態による化合物を提供し、式中、

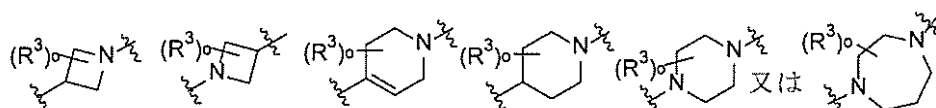
【化16】



10

は、

【化17】

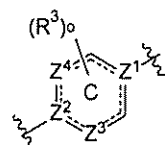


であり、式中、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、又は第8の実施形態で定義された通りである。

【0029】

第10の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8又は第9の実施形態による化合物を提供し、式中、

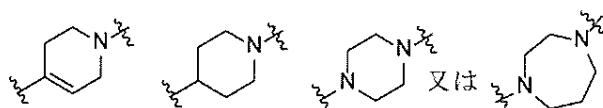
【化18】



20

は、

【化19】



30

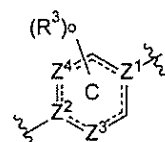
であり、その各々は、ハロゲン、CN及びオキソから選択される1又は2個の基で置換されていてもよく、又は環Cと一緒にあった2個のR<sup>3</sup>基は、架橋(C<sub>5</sub>~C<sub>8</sub>)ヘテロシクリル又は架橋(C<sub>5</sub>~C<sub>8</sub>)シクロアルキレンを形成し、式中、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8又は第9の実施形態で定義された通りである。

40

【0030】

第11の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、又は第9の実施形態による化合物を提供し、式中、

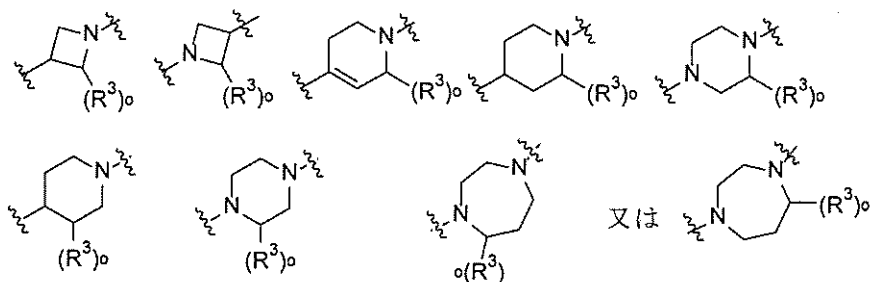
【化20】



は、

50

## 【化 2 1】



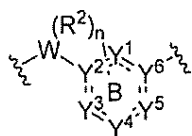
10

であり、式中、 $R^3$ は、ハロゲン、CN、オキソ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、又は $CH_2CF_3$ であり、 $o$ は0又は1であり、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、又は第9の実施形態で定義された通りである。

## 【0031】

第12の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、又は第11の実施形態による化合物を提供し、式中、

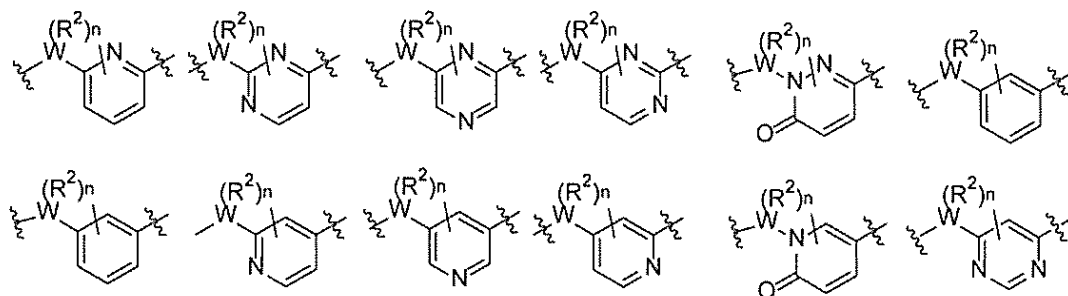
## 【化 2 2】



20

は、

## 【化 2 3】



30

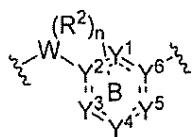
であり、式中、各 $R^2$ は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、OH、オキソ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ アルコキシから選択され、 $n$ は、0、1、2、及び3から選択される整数であり、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、又は第11の実施形態で定義された通りである。

## 【0032】

第13の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、又は第12の実施形態による化合物を提供し、式中、

40

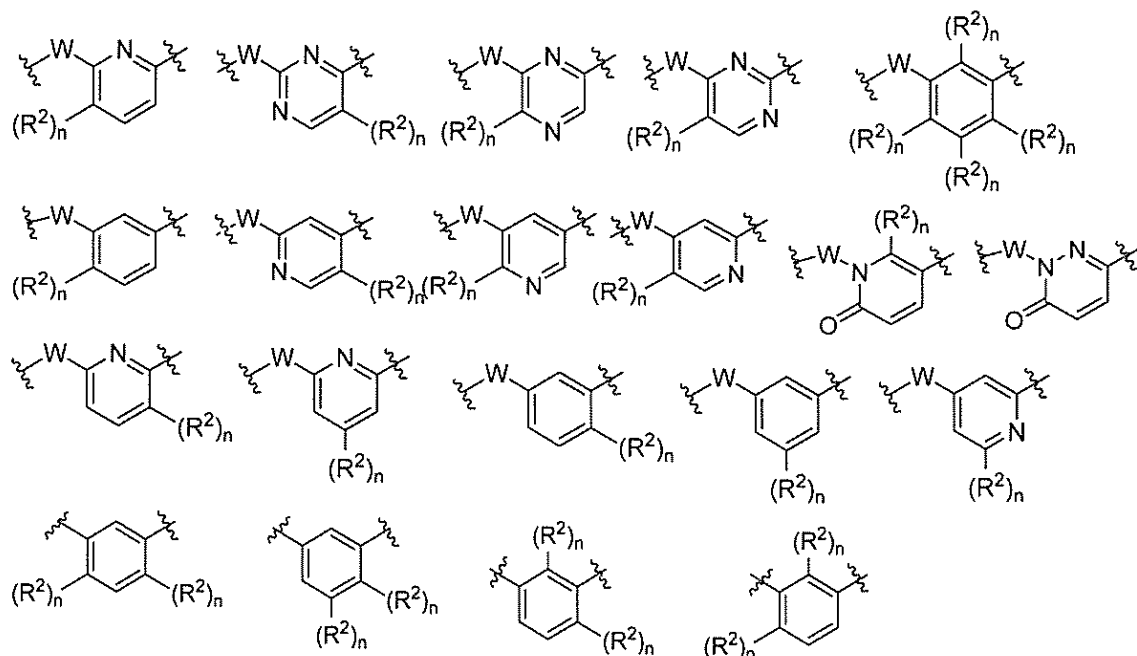
## 【化 2 4】



は、

50

## 【化 2 5】



10

であり、

20

式中、 $R^2$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル又は $C_1 \sim C_2$ アルコキシであり、 $n$ は、0又は1であり、2個以下の $R^2$ は、環Bに結合しており、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11又は第12の実施形態で定義された通りである。

## 【0033】

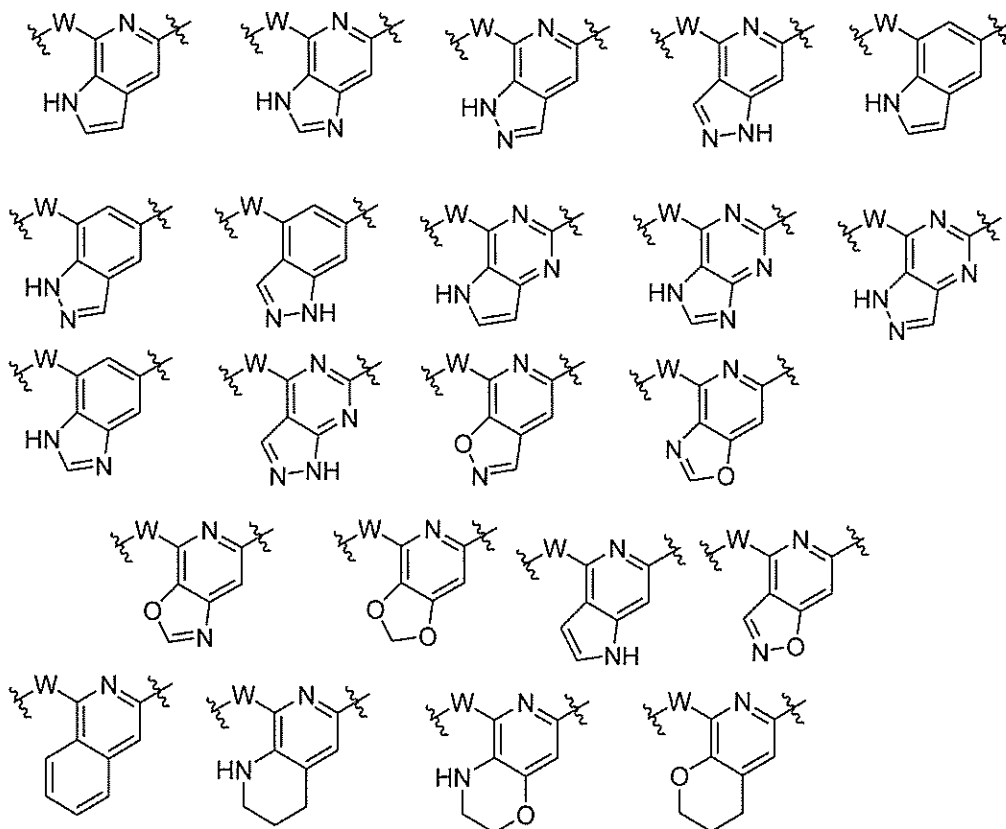
第14の実施形態では、本発明は、第12の実施形態による化合物を提供し、式中、2個の $R^2$ 基は、環Bと共に二環式構造を形成し、

30

40

50

## 【化 2 6】



10

20

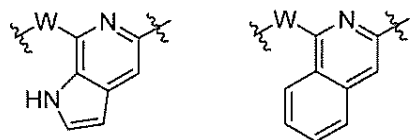
その各々は、ハロゲン、オキソ、CN、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル、及び-N(C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよく、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、又は第12の実施形態で定義された通りである。

30

## 【0034】

第15の実施形態では、本発明は、第14の実施形態による化合物を提供し、式中、2個のR<sup>2</sup>基は、環Bと共に二環式構造を形成し、

## 【化 2 7】



40

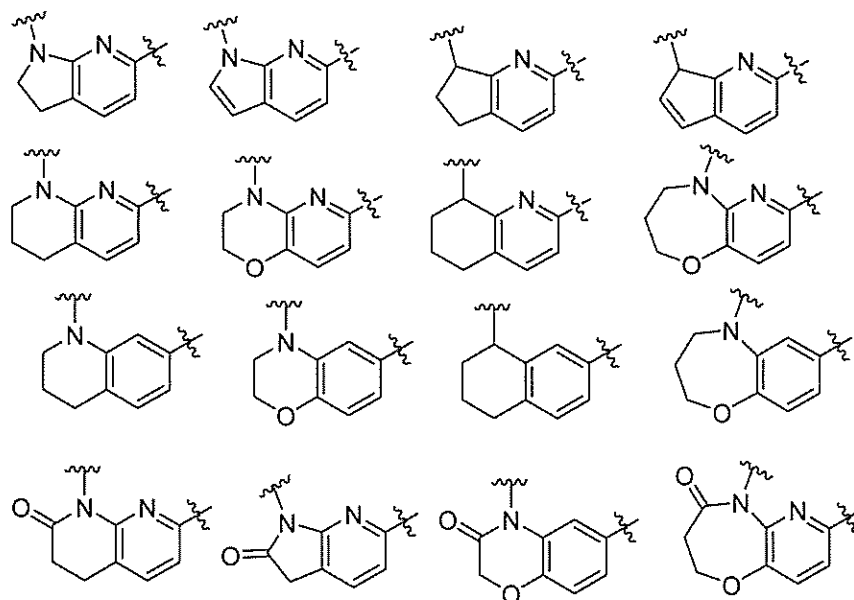
その各々は、ハロゲンで置換されていてもよく、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、又は第12の実施形態で定義された通りである。

## 【0035】

第16の実施形態では、本発明は、第12の実施形態による化合物を提供し、式中、W及び環Bは、二環式構造を形成し、

50

## 【化 28】



10

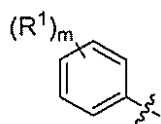
その各々は、ハロゲン、オキソ、CN、CF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル及び-N(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択される1個又は2個の基で置換されていてもよく、式中、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11又は第12の実施形態において定義された通りである。

20

## 【0036】

第17の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、又は第16の実施形態による化合物を提供し、環Aは、

## 【化 29】



30

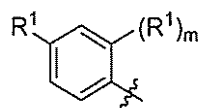
であり、各R<sup>1</sup>は独立して、ハロゲン、OH、CN、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル、-N(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキル)<sub>2</sub>、及びシクロプロパンで置換されていてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキニルから選択され、mは、0、1、2、及び3から選択される整数であり、変数の残りは、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、又は第16の実施形態で定義された通りである。

## 【0037】

第18の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、又は第17の実施形態による化合物を提供し、環Aは、

40

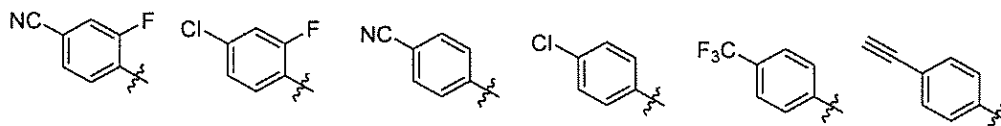
## 【化 30】



であり、mは、0又は1であり、R<sup>1</sup>は、ハロゲン、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OH、又はシクロプロパンで置換されていてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルキニルであり、好ましくは、環Aは、

50

## 【化 3 1】

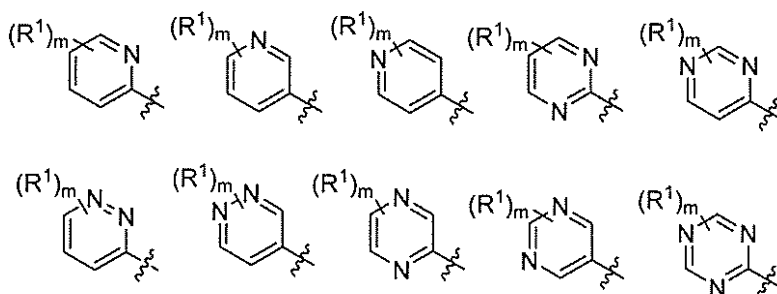


であり、変数の残りは、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、又は第 17 の実施形態で定義された通りである。

## 【0038】

第 19 の実施形態では、本発明は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、又は第 16 の実施形態による化合物を提供し、式中、環 A は、

## 【化 3 2】



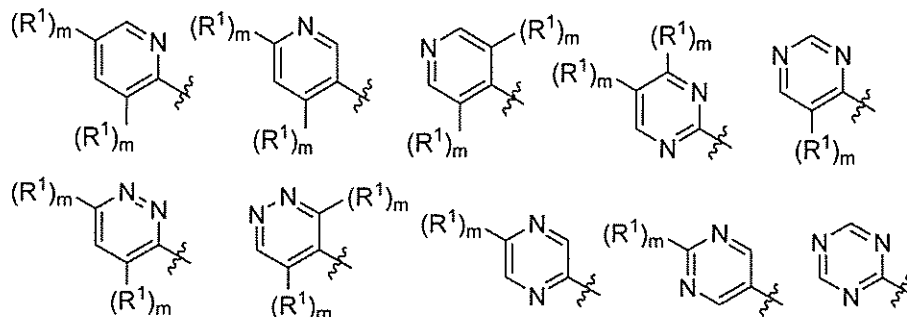
であり、

各  $R^1$  は、独立して、ハロゲン、OH、CN、 $CF_3$ 、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_2$  アルキル、 $-N(C_1 \sim C_2$  アルキル) $_2$ 、及びシクロプロパンで置換されていてもよい  $C_2 \sim C_4$  アルキニルから選択され、m は、0、1、及び 2 から選択される整数であり、変数の残りは、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、又は第 16 の実施形態で定義された通りである。

## 【0039】

第 20 の実施形態では、本発明は、第 19 の実施形態による化合物を提供し、環 A は、

## 【化 3 3】



であり、

その各々は、ハロゲン、OH、CN、 $C \equiv CH$ 、 $CH_3$ 、又は  $CF_3$  で置換されていてもよく、m は、0 又は 1 であり、変数の残りは、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、又は第 19 の実施形態で定義された通りである。

## 【0040】

第 21 の実施形態では、本発明は、第 1 から第 15 及び第 17 から第 20 の実施形態のいずれか一項に記載の化合物を提供し、式中、W は、O、NH 又は CH<sub>2</sub> であり、変数の残りは、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 17、第 18、第 19 又は第 20 の実施形態で定義された通りである。

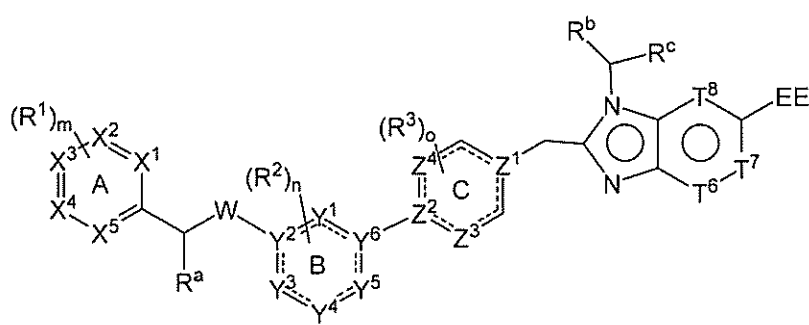
【0041】

第 22 の実施形態では、本発明は、第 1 から第 20 の実施形態のいずれか一項に記載の化合物を提供し、式中、R<sup>1</sup> は、ハロゲン、CN、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、及び C≡CH から選択され、変数の残りは、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 17、第 18、第 19、第 20、又は第 21 の実施形態で定義された通りである。

【0042】

第 23 の実施形態では、本発明は、第 1 の実施形態による化合物を提供し、式中、化合物は、構造式 (I') によって表され、

【化 34】



(I')、

又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を提供し、

【化 35】

は、単結合又は二重結合を示し、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> 及び X<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、N 及び CH から選択され、式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、及び X<sup>5</sup> の 3 つ以下は、N であり、環 A は 3 つの連続する位置に 3 個の窒素環原子を含まず、

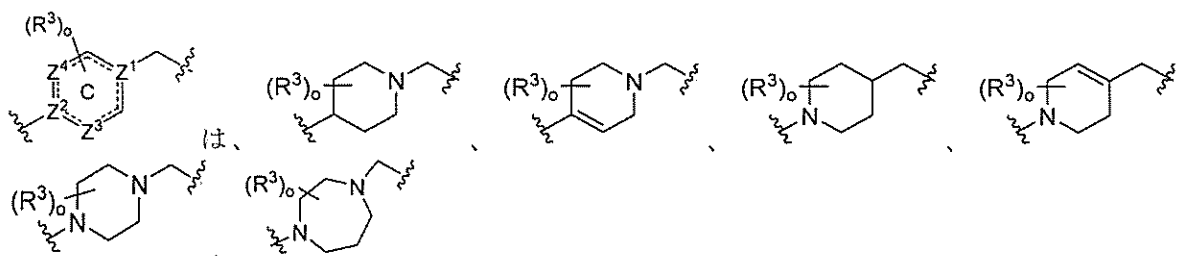
W は、O、CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、及び NR<sup>5</sup> から選択され、

Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、及び Y<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、N、NH、CH、及び CH<sub>2</sub> から選択され、

Y<sup>2</sup> 及び Y<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、N、C 又は CH から選択され、

環 B には 3 個以下の窒素環原子が存在し、環 B は、3 つの隣接する位置に 3 個の窒素環原子を含まず、

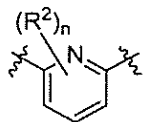
【化 36】



であり、

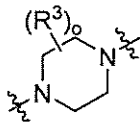
ただし、環 B が

## 【化 3 7】



である場合、(1) WはOではない、及び／又は(2) 環Cは

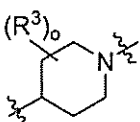
## 【化 3 8】



10

ではない、及び／又は(3) 環Cは

## 【化 3 9】



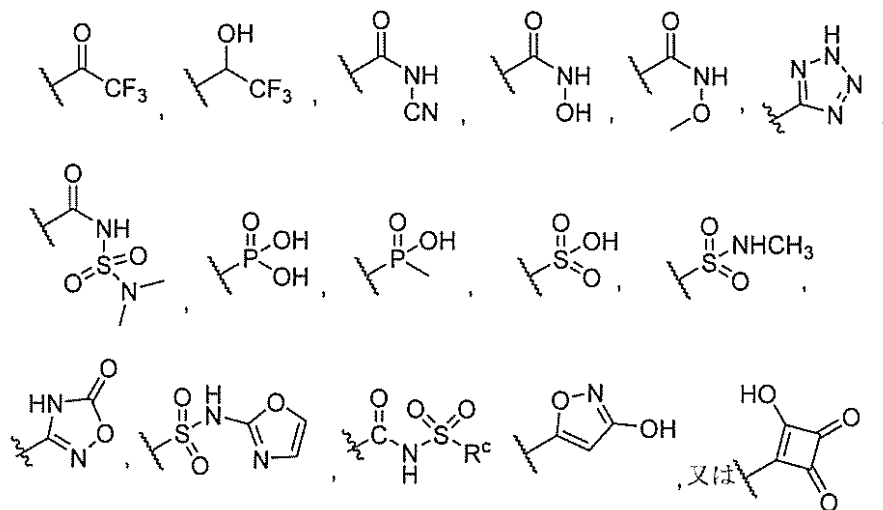
20

ではなく、Z<sup>1</sup>はNである、及び／又は(4) 環Aはフェニルではなく、

T<sup>6</sup>、T<sup>7</sup>及びT<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、N及びC R<sup>4</sup>から選択され、T<sup>6</sup>、T<sup>7</sup>及びT<sup>8</sup>のうちの2個以下は、Nから選択され、

E Eは、-COOH、

## 【化 4 0】



30

であり、

40

R<sup>a</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、NR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>から選択され、式中、R<sup>a</sup>によって表されるC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシは、ハロゲン、オキソ、CN及びOHから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

R<sup>b</sup>は、5～6員のヘテロアリアルあるいは4～7員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルであり、式中、R<sup>b</sup>によって表されるヘテロアリアルあるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ及びC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

R<sup>c</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルであり、

50

各  $R^1$  は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、

$C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $NR^5 R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール、4～6員の飽和又は部分飽和シクロアルキル及び3～7員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルであり、式中、 $R^1$  によって表される  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル又は  $C_2 \sim C_6$  アルキニルは、ハロゲン、 $CN$ 、 $OH$  及び  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^1$  によって表される、又は  $R^1$  によって表される基のアリール、ヘテロアリール、飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは飽和又は部分飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_3$  ヒドロキシアルコキシ、及び  $NR^5 R^6$  から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

各  $R^2$  は独立して、ハロゲン、オキソ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、及び  $NR^5 R^6$  から選択され、

各  $R^3$  は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、

$C_1 \sim C_6$  アルコキシ、又は  $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシであり、及び／又は

2個の  $R^3$  が環  $C$  と一緒になって、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、又は  $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい6～10員の架橋ヘテロシクリルを形成し、

各  $R^4$  は独立して、 $H$ 、ハロゲンであるか、又はハロゲンから選択される1個又は複数の基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^5$  及び  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素又は  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

式中、場合により2個の  $R^1$ ；2個の  $R^2$ ；2個の  $R^3$ ； $R^a$  及び  $R^1$ ； $R^a$  及び  $R^2$ ； $R^1$  及び  $R^5$ ； $R^2$  及び  $R^5$  は、それぞれの介在炭素原子ヘテロ原子と一緒に、フェニル、5～6員のヘテロアリール、4～6員の飽和又は部分飽和シクロアルキル、あるいは4～7員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリルを形成し、その各々は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、

$C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、及び  $NR^5 R^6$  から選択される1個又は複数の基で置換されていてもよく、

$m$  は、0、1、2、3、又は4であり、

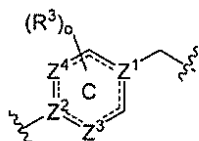
$n$  は、0、1、2、3、又は4であり、及び

$o$  は、0、1、2、3、又は4であり、変数の残りは、第1の実施形態で定義された通りである。

【0043】

第24の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、又は第23（例えば、第23）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を提供し、式中、

【化41】



は、

10

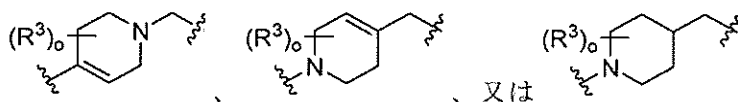
20

30

40

50

## 【化 4 2】



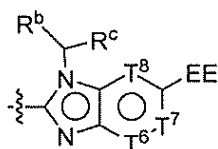
であり、式中、 $R^3$ は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり、 $o$ は、0、1、又は2である。

## 【0044】

第25の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、又は第24（例えば、第23又は第24）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を提供し、

10

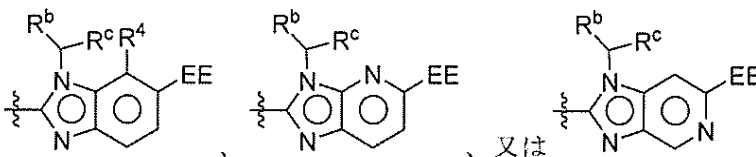
## 【化 4 3】



は、

20

## 【化 4 4】



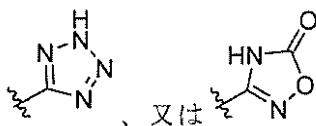
であり、式中、 $R^4$ は、H又はハロゲン、好ましくは、H又はFである。

## 【0045】

第26の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、又は第25（例えば、第23、第24又は第25）の実施形態による化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を提供し、式中、 $EE$ は、 $-COOH$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH SO_2 CH_3$ 、 $-C(O)NH SO_2 CF_3$ 、

30

## 【化 4 5】



40

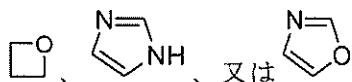
である。

## 【0046】

第27の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、又は第26（例えば、第23、第24、第25、又は第26）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を提供し、 $R^b$ は、

50

## 【化 4 6】



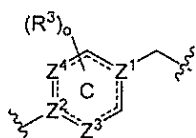
であり、その各々は、 $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択される 1 個又は複数の基で置換されていてもよく、 $R^c$  は、H 又は  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

## 【0047】

第 28 の実施形態では、本発明は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、又は第 27（例えば、第 23、第 24、第 25、第 26、又は第 27）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、

10

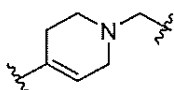
## 【化 4 7】



は、

20

## 【化 4 8】



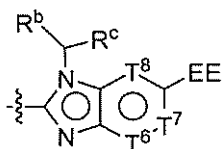
である。

## 【0048】

第 29 の実施形態では、本発明は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、又は第 28（例えば、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27 又は第 28）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、

30

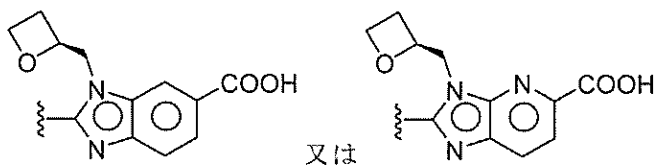
## 【化 4 9】



は、

40

## 【化 5 0】



である。

## 【0049】

第 30 の実施形態では、本発明は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8

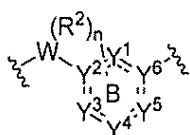
50

、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28 又は第 29（例えば、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、又は第 29）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、W は、O、NH 又は  $\text{CH}_2$  であり、 $\text{R}^a$  は、H である。

【0050】

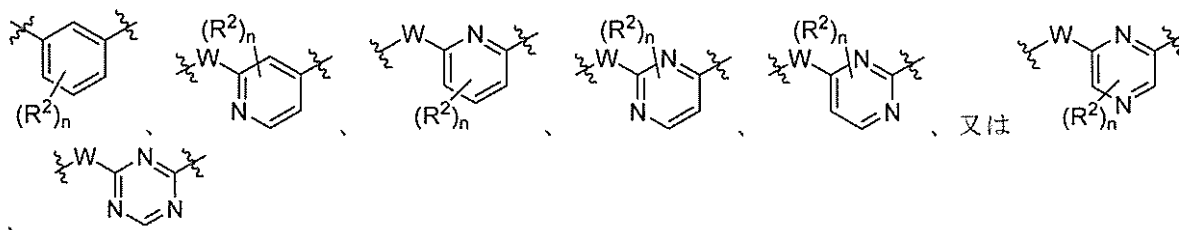
第 31 の実施形態では、本発明は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、又は第 30（例えば、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、又は第 30）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、

【化 5 1】



は、

【化 5 2】

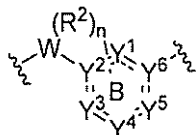


であり、 $\text{R}^2$  は、ハロゲンであり、n は、0、1、又は 2 である。

【0051】

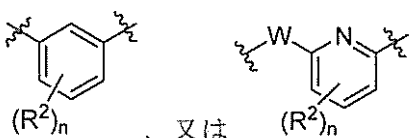
第 32 の実施形態では、本発明は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、第 30、又は第 31（例えば、第 23、第 24、第 25、第 26、第 27、第 28、第 29、第 30、又は第 31）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、

【化 5 3】



は、

【化 5 4】



10

20

30

40

50

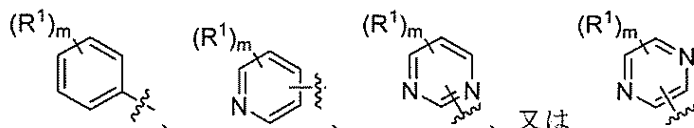
であり、 $R^2$ は、Fであり、 $n$ は、0、1、又は2である。

【0052】

第33の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、又は第32（例えば、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、又は第32）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、

環Aは、

【化55】



であり、

各 $R^1$ は独立して、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、シクロプロピルで置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい

5～6員のヘテロアリール（式中、ヘテロ環原子は窒素である）から選択され、及び／又は

2個の $R^1$ は、それらのそれぞれの介在炭素原子と一緒に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい4～7員のヘテロシクリル（式中、ヘテロ環原子は窒素及び／又は酸素である）を形成し、

$m$ は、0、1、2、又は3である。

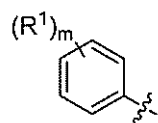
【0053】

第34の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、又は第33（例えば、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、又は第33）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、 $W$ は、Oである。

【0054】

第35の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33又は第34（例えば、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、又は第34）の実施形態の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、環Aは、

【化56】



であり、各 $R^1$ は独立して、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、及びシクロプロピルで置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、 $m$ は、0、1、又は2で

ある。

【0055】

第36の実施形態では、本発明は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34又は第35（例えば、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31、第32、第33、第34、又は第35）の実施形態による化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物又は水和物を提供し、 $R^1$ は、ハロゲン及びCNから選択される。

【0056】

第37の実施形態では、化合物、あるいはそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物は、例及び表1に開示される化合物から選択される。

【0057】

一実施形態では、本発明は、第1から第37の実施形態のいずれか一項に記載の化合物、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0058】

別の態様では、本発明は、心臓代謝性及び関連する疾患を治療する方法を提供し、そのような治療を必要とする対象に、第1から第22の実施形態のいずれか一項による化合物のいずれか1つの治療有効量のものを投与することを含み、疾患は、T1D、T2DM、前糖尿病、特発性T1D（1b型）、LADA（成人の潜在的自己免疫性糖尿病）、EOD（早期発症型T2DM）、YOAD（若年発症型非定型糖尿病）、MODY（若年発症成人型糖尿病）、栄養失調関連糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、腎臓病、糖尿病性網膜症、脂肪細胞機能障害、内臓脂肪沈着、睡眠時無呼吸、肥満症（視床下部性肥満症及び単一遺伝子肥満を含む）及び関連する併存疾患（例えば、骨関節炎及び尿失禁）、摂食障害（むちゃ食い障害、神経性大食症、及びPrader-Willi症候群やBardet-Biedl症候群などの症候群性肥満を含む）他の薬剤の使用による体重増加（例えば、ステロイドや抗精神病薬の使用による）、過剰な糖渴望、脂質異常症（高脂血症、高トリグリセリド血症、総コレステロールの増加、高LDLコレステロール、及び低HDLコレステロールを含む）、過剰な糖渴望、脂質異常症、高インスリン血症、NAFLD（脂肪症、NASH、線維症、肝硬変、及び肝細胞癌などの関連疾患を含む）、NASH、線維症、肝硬変、肝細胞癌、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症（冠状動脈疾患を含む）、冠状動脈疾患、末梢血管疾患、高血圧、内皮障害、血管コンプライアンス障害、うっ血性心不全、心筋梗塞（例えば、壊死及びアポトーシス）、脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、外傷性脳傷害、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、断続的な脳卒中、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、関節炎、骨粗鬆症、パーキンソン病、左心室肥大、末梢動脈疾患、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームX、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性虚血性発作、血管再狭窄、グルコース代謝障害、空腹時血漿グルコース障害の状態、高尿酸血症、痛風、勃起障害、皮膚及び結合組織障害、乾癬、足潰瘍、潰瘍性大腸炎、高アポBリポタンパク血症、アルツハイマー病、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、短腸症候群、クローン病、大腸炎、過敏性腸症候群、多嚢胞性卵巣症候群の予防又は治療、及び中毒の治療（例えば、アルコール及び／又は薬物乱用）である。

【0059】

さらなる態様では、本発明は、治療を必要とする心臓代謝性及び関連する疾患を有する対象を治療するための薬剤の製造における、第1から第22の実施形態のいずれか一項による化合物の治療有効量の使用を含み、疾患は、T1D、T2DM、前糖尿病、特発性T1D（1b型）、LADA（成人の潜在的自己免疫性糖尿病）、EOD（早期発症型T2DM）、YOAD（若年発症型非定型糖尿病）、MODY（若年発症成人型糖尿病）、栄養失調関連糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、耐

10

20

30

40

50

糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、腎臓病、糖尿病性網膜症、脂肪細胞機能障害、内臓脂肪沈着、睡眠時無呼吸、肥満症（視床下部性肥満症及び単一遺伝子肥満を含む）及び関連する併存疾患（例えば、骨関節炎及び尿失禁）、摂食障害（むちゃ食い障害、神経性大食症、及びPrader-Willi症候群やBardet-Biedl症候群などの症候群性肥満を含む）他の薬剤の使用による体重増加（例えば、ステロイドや抗精神病薬の使用による）、過剰な糖渴望、脂質異常症（高脂血症、高トリグリセリド血症、総コレステロールの増加、高LDLコレステロール、及び低HDLコレステロールを含む）、過剰な糖渴望、脂質異常症、高インスリン血症、NAFLD（脂肪症、NASH、線維症、肝硬変、及び肝細胞癌などの関連疾患を含む）、NASH、線維症、肝硬変、肝細胞癌、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症（冠状動脈疾患を含む）、冠状動脈疾患、末梢血管疾患、高血圧、内皮障害、血管コンプライアンス障害、うっ血性心不全、心筋梗塞（例えば、壊死及びアポトーシス）、脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、外傷性脳傷害、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、断続的な脳卒中、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、関節炎、骨粗鬆症、パーキンソン病、左心室肥大、末梢動脈疾患、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームX、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性虚血性発作、血管再狭窄、グルコース代謝障害、空腹時血漿グルコース障害の状態、高尿酸血症、痛風、勃起障害、皮膚及び結合組織障害、乾癬、足潰瘍、潰瘍性大腸炎、高アポBリポタンパク血症、アルツハイマー病、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、短腸症候群、クローン病、大腸炎、過敏性腸症候群、多嚢胞性卵巣症候群の予防又は治療、及び中毒の治療（例えば、アルコール及び／又は薬物乱用）である。

10

20

【0060】

例又は特許請求の範囲にのみ、あるいは明細書の1つのセクションにのみ記載されているものを含む本発明の任意の実施形態は、そのような組み合わせが明示的に否定されない、又は不適切でない限り、本発明の1つ又は複数の追加の実施形態と組み合わせることができることを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1A】図1Aは、本発明の特定の化合物及び対照としてGLP-1（7-37）を使用するGLP-1R／β-アレスチン動員アッセイの用量反応曲線を示す。

30

【図1B】図1Bは、本発明の特定の化合物及び対照としてGLP-1（7-37）を使用するGLP-1R／β-アレスチン動員アッセイの用量反応曲線を示す。縦軸は、天然リガンドGLP-1（7-37）による効果のパーセンテージに対して正規化された試験化合物の相対的效果を表す。図1Aは、化合物1、10、11、19、及び35をGLP-1（7-37）と比較する。図1Bの2つのパネルは、化合物225、237、及び239（左パネル）並びに236及び238（右パネル）をGLP-1（7-37）と比較する。

【図2A】図2Aは、本発明の特定の化合物及び対照としてGLP-1（7-37）を使用するGLP-1R／β-アレスチン内部移行アッセイの用量反応曲線を示す。

40

【図2B】図2Bは、本発明の特定の化合物及び対照としてGLP-1（7-37）を使用するGLP-1R／β-アレスチン内部移行アッセイの用量反応曲線を示す。縦軸は、天然リガンドGLP-1（7-37）による効果のパーセンテージに対して正規化された試験化合物の相対的效果を表す。図2Aの2つのパネルは、化合物19及び28（左パネル）、並びに化合物9、33、及び35（右パネル）をそれぞれGLP-1（7-37）と比較する。図2Bの3つのパネルは、化合物221、222、及び225（左パネル）、224及び239（中央パネル）、並びに236（右パネル）をそれぞれGLP-1（7-37）と比較する。

【図3】図3は、示された異なる濃度（連続4倍希釈）のGLP-1（7-37）ペプチド（GLP-1Rの天然アゴニスト）並びに本出願の2つの代表的な化合物（すなわち、化合物19及び35）の存在下で、NanoBiteアッセイによって測定されるGLP-

50

1 R 及び  $\beta$ -アレスチン 2 相互作用の経時的応答を示す。

【図 4】図 4 は、示された異なる濃度（連続 4 倍希釈）の GLP-1（7～37）ペプチド（GLP-1 R の天然アゴニスト）並びに本出願の 2 つの代表的な化合物（すなわち、化合物 19 及び 35）の存在下で、NanoBit アッセイによって測定される GLP-1 R 及び  $\beta$ -アレスチン 2 相互作用の経時的応答を示す。黒色の曲線は化合物 35 についてのものである。本発明の化合物が天然ペプチドアゴニスト GLP-1 とは異なる挙動を示したことは明らかである。

【図 5 A】図 5 A は、異なる化合物濃度での GLP-1（7～37）及び化合物 19 の両方についての NanoBit アッセイの経時的応答を示す。

【図 5 B】図 5 B は、異なる化合物濃度での GLP-1（7～37）及び化合物 10 の両方についての NanoBit アッセイの経時的応答を示す。

【図 5 C】図 5 C は、異なる化合物濃度での GLP-1（7～37）及び化合物 35 の両方についての NanoBit アッセイの経時的応答を示す。

【図 6】図 6 は、示された異なる時点（すなわち、0、15、30、60、120、210、及び 300 秒）の GLP-1 ペプチド（GLP-1 R の天然アゴニスト）並びに本出願の 3 つの代表的な化合物（すなわち、化合物 10、19 及び 35）の存在下で、NanoBit アッセイによって測定される GLP-1 R 及び  $\beta$ -アレスチン 2 相互作用の用量応答曲線を示す。任意に、 $t = 6$  分（300 秒）を用量反応  $EC_{50}$  決定のために選択した。あるいは、データ分析／報告を行って、化合物が約 450～500 秒（約 8 分）で最大シグナルに達したときの  $EC_{50}$  値を得ることができる。

【図 7 A】図 7 A は、本発明の特定の化合物及び対象として GLP-1（7～37）を使用した GLP-1 R /  $\beta$ -アレスチン NanoBit アッセイの用量応答曲線を示す。

【図 7 B】図 7 B は、本発明の特定の化合物及び対象として GLP-1（7～37）を使用した GLP-1 R /  $\beta$ -アレスチン NanoBit アッセイの用量応答曲線を示す。縦軸は、天然リガンド GLP-1（7～37）による効果のパーセンテージに対して正規化された試験化合物の相対的效果を表す。図 7 A の 2 つのパネルは、それぞれ 3 分及び 5 分の読み出しで化合物 19 及び 35 を GLP-1（7～37）と比較する。図 7 B の 2 つのパネルは、それぞれ 3 分及び 5 分の読み出しで化合物 10 を GLP-1（7～37）と比較する。

【図 8 A】図 8 A は、化合物 19（用量 1）についての実質的に一定の平均血漿濃度－時間プロファイルの形態で、対照化合物（「化合物 418」）と比較して、対象化合物の好ましい薬物動態（PK）特性を示す。

【図 8 B】図 8 B は、化合物 28（用量 1）についての実質的に一定の平均血漿濃度－時間プロファイルの形態で、対照化合物（「化合物 418」）と比較して、対象化合物の好ましい薬物動態（PK）特性を示す。

【図 8 C】図 8 C は、化合物 29（用量 2）についての実質的に一定の平均血漿濃度－時間プロファイルの形態で、対照化合物（「化合物 418」）と比較して、対象化合物の好ましい薬物動態（PK）特性を示す。

【図 8 D】図 8 D は、化合物 225（用量 2）についての実質的に一定の平均血漿濃度－時間プロファイルの形態で、対照化合物（「化合物 418」）と比較して、対象化合物の好ましい薬物動態（PK）特性を示す。

【図 8 E】図 8 E は、化合物 19（用量 2）についての実質的に一定の平均血漿濃度－時間プロファイルの形態で、対照化合物（「化合物 418」）と比較して、対象化合物の好ましい薬物動態（PK）特性を示す。

【図 8 F】図 8 F は、化合物 418（用量 2）についての実質的に一定の平均血漿濃度－時間プロファイルの形態で、対照化合物（「化合物 418」）と比較して、対象化合物の好ましい薬物動態（PK）特性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0062】

1. 概要

一態様では、本発明は、上記の式（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）のいずれか１つの化合物を提供する。

【００６３】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤との混合物中に、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を含む医薬組成物を提供する。

【００６４】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、薬剤として使用するための、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を含む医薬組成物を提供する。

10

【００６５】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、Ｔ２ＤＭ、前糖尿病、ＮＡＳＨ、及び心血管疾患を含む、本明細書に記載の心血管代謝及び関連疾患の予防及び／又は治療に使用するための、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を含む医薬組成物を提供する。

【００６６】

別の態様では、本発明は、ＧＬＰ－１Ｒのアゴニストが示される疾患の予防及び／又は治療を必要とする対象において、ＧＬＰ－１Ｒのアゴニストが示される疾患を治療する方法を提供し、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物の治療有効量を対象に投与することを含む。

20

【００６７】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、ＧＬＰ－１Ｒのアゴニストが示される疾患又は状態を治療するための薬剤を製造するための、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物の使用を提供する。

30

【００６８】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、ＧＬＰ－１Ｒのアゴニストが示される疾患又は状態の治療に使用するための、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物の使用を提供する。

【００６９】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を含む、ＧＬＰ－１Ｒのアゴニストが示される疾患又は状態の治療のための医薬組成物を提供する。

40

【００７０】

すべての例又はその薬学的に許容される塩は、個別に特許請求するか、又は本明細書に記載の任意の数それぞれ及びすべての実施形態との任意の組み合わせと一緒にグループ化することができる。

【００７１】

本発明はまた、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、Ｔ２ＤＭ、前糖尿病、ＮＡＳＨ、及び心血管疾患を含む、本明細書で論じられる心臓代謝性及び関連する疾患の治療及び／又は予防に使用するための、上記の式のいずれか１つの化合物

50

(例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ)、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を含む医薬組成物を提供する。

【００７２】

別の態様では、本発明は、糖尿病（前糖尿病を含むＴ１Ｄ及び／又はＴ２ＤＭ）、特発性Ｔ１Ｄ（１ｂ型）、成人の潜在的自己免疫性糖尿病（ＬＡＤＡ）、早期発症型Ｔ２ＤＭ（ＥＯＤ）、若年発症型非定型糖尿病（ＹＯＡＤ）、若年発症成人型糖尿病（ＭＯＤＹ）、栄養失調関連糖尿病、妊娠糖尿病、高血糖、インスリン抵抗性、肝臓インスリン抵抗性、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、腎臓病（例えば、急性腎障害、尿細管機能障害、近位尿細管への炎症誘発性変化）、糖尿病性網膜症、脂肪細胞機能障害、内臓脂肪沈着、睡眠時無呼吸、肥満症（視床下部性肥満症及び単一遺伝子肥満を含む）及び関連する併存疾患（例えば、骨関節炎及び尿失禁）、摂食障害（むちゃ食い障害、神経性大食症、及びＰｒａｄｅｒ－Ｗｉｌｌｉ症候群やＢａｒｄｅｔ－Ｂｉｅｄｌ症候群などの症候群性肥満を含む）、他の薬剤の使用による体重増加（例えば、ステロイドや抗精神病薬の使用による）、過剰な糖渴望、脂質異常症（高脂血症、高トリグリセリド血症、総コレステロールの増加、高ＬＤＬコレステロール、及び低ＨＤＬコレステロールを含む）、高インスリン血症、ＮＡＦＬＤ（脂肪症、ＮＡＳＨ、線維症、肝硬変、及び肝細胞癌などの関連疾患を含む）、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症（冠状動脈疾患を含む）、末梢血管疾患、高血圧、内皮障害、血管コンプライアンス障害、うっ血性心不全、心筋梗塞（例えば、壊死及びアポトーシス）、脳卒中、出血性脳卒中、虚血性脳卒中、外傷性脳傷害、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、断続的な脳卒中、食後脂肪血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、関節炎、骨粗鬆症、パーキンソン病、左心室肥大、末梢動脈疾患、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームＸ、月経前症候群、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、一過性虚血性発作、血管再狭窄、グルコース代謝障害、空腹時血漿グルコース障害の状態、高尿酸血症、痛風、勃起障害、皮膚及び結合組織障害、乾癬、足潰瘍、潰瘍性大腸炎、高アポＢリポタンパク血症、アルツハイマー病、統合失調症、認知障害、炎症性腸疾患、短腸症候群、クローン病、大腸炎、過敏性腸症候群、多嚢胞性卵巣症候群の予防又は治療、及び中毒の治療（例えば、アルコール及び／又は薬物乱用）を含む心臓代謝及び関連疾患の治療及び／又は治療に使用するための、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を提供する。

【００７３】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、肥満、摂食障害、他の薬剤の使用による体重増加、過剰な糖渴望、及び脂質異常症である。

【００７４】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、肥満である。

【００７５】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、前糖尿病である。

【００７６】

特定の実施形態では、疾患又は障害はＴ２ＤＭである。

【００７７】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、ＮＡＳＨである。

【００７８】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、ＮＡＦＬＤである。

【００７９】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、高血圧などの心血管疾患である。

【００８０】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の実施形態のいずれか一項で定義されるように、上記の式のいずれか１つの化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠⅠ－Ａ、ⅠⅠⅠ－Ａ、及びⅠⅤ－Ａ）、あるいはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、又は水和物を投与

することを含む、 $\beta$ -アレスチン／アレスチン-2動員の減少を伴うGLP-1R媒介cAMPシグナル伝達を増強又は刺激する方法を提供する。これは、本発明の化合物による活性化GLP-1Rへの最大 $\beta$ -アレスチン動員がGLP-1による最大 $\beta$ -アレスチン動員よりも低いという点で、本発明の化合物は、GLP-1R媒介cAMPシグナル伝達の完全アゴニストであるが、天然GLP-1RリガンドGLP-1と比較して、活性化GLP-1Rへの $\beta$ -アレスチン動員の部分アゴニストであるという驚くべき発見に部分的に基づいている。cAMPシグナル伝達のためのGLP-1Rのそのような部分的及び／又は偏ったアゴニストは、より良好な効力及びより低い副作用のためのより持続的なcAMPシグナル伝達活性を提供し得る。

【0081】

したがって、本発明の方法は、II型糖尿病(T2D)及び関連する疾患など、本明細書に記載の疾患又は状態のいずれかの治療に有利に使用することができる。

【0082】

特定の実施形態では、治療は、悪心、嘔吐、又は下痢などのGI副作用において、付随する増加なしに、又は少なくとも減少した増加なしに、血糖の利益を誘発する。特定の実施形態では、治療は、正常な又は増強された $\beta$ -アレスチン動員(GLP-1による $\beta$ -アレスチン動員など)を有する対照治療と比較して、より大きな耐容性を有する。

【0083】

## 2. 定義

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、式 $C_nH_{(2n+1)}$ の直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基を意味する。非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられる。

【0084】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、式 $C_nH_{2n}$ の直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素基を意味する。非限定的な例としては、エチレン、及びプロピレンが挙げられる。

【0085】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、少なくとも3個の炭素原子を含む環状炭化水素基(例えば、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、又は $C_3\sim 8$ 又は $C_3\sim 6$ )を意味する。シクロアルキルは、(完全に)飽和又は部分的に飽和(すなわち、芳香族ではない、例えば、シクロアルケニル又はシクロアルクニル)であってもよく、1つ又は複数の炭素-炭素二重結合を含んでいてもよい。

【0086】

完全飽和シクロアルキルは、式 $C_nH_{(2n-1)}$ を有する。非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0087】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、フッ化物、塩化物、臭化物、又はヨウ化物を指す。

【0088】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」という用語は、1個又は複数の環炭素原子(例えば、1~4)が-O-、-S-又は-N-から選択される基で置き換えられている、上で定義されるものなどの(完全飽和又は部分飽和、例えばヘテロシクロアルケニル)3~12員のシクロアルキル基を指し、窒素は、結合点を提供してもよく、又は各実施形態で提供されるように置換されてもよい。窒素が結合点を提供する場合、ヘテロシクロアルキルの構造図は、当該窒素上に水素を有する。

【0089】

一般に、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル／ヘテロシクリルは、非置換であってもよく、あるいは価数が許す限り1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、置換基は独立して、オキソ、-CN、ハロゲン、アルキル及びアルコキシルなどのいくつかの

10

20

30

40

50

基から選択することができ、場合により、アルキル置換はさらに置換されていてもよい。

#### 【0090】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、環炭素原子の少なくとも1個（典型的には1～4個、より典型的には1個又は2個）が酸素、窒素及び硫黄から独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられている単環式又は多環式芳香族炭化水素を指す。したがって、「5～14員のヘテロアリール」には、単環式、二環式、又は三環式環系が含まれる。好ましくは、ヘテロアリールは、その環炭素原子の1個又は複数がヘテロ原子で置き換えられたC<sub>5</sub>～<sub>8</sub>アリールに基づく。ヘテロアリール基は、環炭素原子を介して結合していてもよく、又は原子価が許容される場合、環窒素原子を介して結合していてもよい。一般に、ヘテロアリールは、非置換であってもよく、又は置換基がハロゲン、OH、アルキル、アルコキシル及びアミノ（例えば、NH<sub>2</sub>、NHアルキル、N（アルキル）<sub>2</sub>）から独立して選択されることを可能にする結合価として1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、場合により、アルキルはさらに置換されていてもよい。

#### 【0091】

本明細書で使用される特定の略語には、以下の室温：RT、メタノール：MeOH、エタノール：EtOH、イソプロパノール：iPrOH、酢酸エチル：EtOAc、テトラヒドロフラン：THF、トルエン：PhCH<sub>3</sub>、炭酸セシウム：Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド：LiHMDS、ナトリウム $\alpha$ -ブトキシド：NaOtBu、カリウム $\alpha$ -ブトキシド：KotBu、リチウムジイソプロピルアミド：LDA、トリエチルアミン：Et<sub>3</sub>N、N,N-ジイソプロピルエチルアミン：DIPEA、炭酸カリウム：K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、ジメチルホルムアミド：DMF、ジメチルアセトアミド：DMAc、ジメチルスルホキシド：DMSO、N-メチル-2-ピロリジノン：NMP、水素化ナトリウム：NaH、トリフルオロ酢酸：TFA、トリフルオロ酢酸無水物：TFAA、無水酢酸：Ac<sub>2</sub>O、ジクロロメタン：DCM、1,2-ジクロロエタン：DCE、塩酸：HCl、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン：DBU、ボラン-ジメチルスルフィド複合体：BH<sub>3</sub>-DMS、ボラン-テトラヒドロフラン複合体：BH<sub>3</sub>-THF、水素化リチウムアルミニウム：LAH、酢酸：AcOH、アセトニトリル：MeCN、p-トルエンスルホン酸：pTSA、ジベンジリジンアセトン：DBA、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフタレン：BINAP、1,1'-フェロセンジイル-ビス（ジフェニルホスフィン）：dppf、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン：DPPP、3-クロロ過安息香酸：m-CPBA、tert-ブチルメチルエーテル：MTBE、メタンスルホン酸：Ms、N-メチルピロリジノン：NMP、薄層クロマトグラフィ：TLC、超臨界流体クロマトグラフィ：SFC、4-（ジメチルアミノ）ピリジン：DMAp、tert-ブチルオキシカルボニル：Boc、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート：HATU、石油エーテル：PE、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート：HBTU、及び2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）プロパン-1,3-ジオール：tris、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム：Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>が含まれる。

#### 【0092】

<sup>1</sup>H核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、すべての場合において、提案された構造と一致していた。特徴的な化学シフト（ $\delta$ ）は、重水素化溶媒（7.27 ppmのCHCl<sub>3</sub>、3.31 ppmのCD<sub>2</sub>HOD、1.94 ppmのMeCN、2.50 ppmのDMSO）中の残留プロトンシグナルに対して百万分率で与えられ、主要なピークの指定のために従来の略語、例えば、sが一重項、dが二重項、tが三重項、qが四重項、mが多重項、brがブロードを使用して報告される。明記されていない限り、400又は600 MHzの電界強度で<sup>1</sup>H NMRスペクトルを得た。

#### 【0093】

本明細書で使用される場合、波線は、別の基への置換基の結合点を示す。

## 【0094】

薬学的に許容される塩

上記の式のいずれかの化合物の薬学的に許容される塩には、酸付加及び塩基塩が含まれる。

## 【0095】

適切な酸付加塩は、無毒の塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、硫酸メチル、ナフチル酸塩、2-ナフシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカレート、サッカレート、ステアリン酸塩、ステアリン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、1、5-ナフタレンジスルホン酸及びキシナホエート塩が挙げられる。

10

## 【0096】

適切な塩基塩は、無毒の塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミン(ジオラミン)、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、2-アミノエタノール(オラミン)、カリウム、ナトリウム、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール(トリス又はトロメタミン)及び亜鉛塩が挙げられる。

20

## 【0097】

酸及び塩基の半塩、例えば、半硫酸塩及び半カルシウム塩も形成され得る。適切な塩に関する総説については、Stahl及びWermuthによるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use(Wiley-VCH, 2002)を参照されたい。参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0098】

上記の式のいずれか1つの化合物の薬学的に許容される塩は、3つの方法のうちの1つ又は複数によって調製することができる。

30

(i) 上記の式のいずれか1つの化合物を所望の酸又は塩基と反応させることによって、

(ii) 酸又は塩基に不安定な保護基を上記の式のいずれか1つの化合物の適切な前駆体から除去することによって、又は適切な環状前駆体、例えばラクトン又はラクタムを、所望の酸又は塩基を使用して開環することによって、又は

(iii) 上記の式のいずれか1つの化合物の1つの塩を、適切な酸又は塩基との反応によって、適切なイオン交換カラムによって別の塩に変換することによって。

## 【0099】

3つの反応はすべて、通常、溶液中で行われる。得られた塩は沈殿して濾過により回収されるか、又は溶媒の蒸発により回収することができる。得られた塩のイオン化の程度は、完全にイオン化されたものからほとんどイオン化されていないものまで様々である。

40

## 【0100】

上記の式のいずれか1つの化合物、及びその薬学的に許容される塩は、非溶媒和及び溶媒和形態で存在することができる。

## 【0101】

溶媒和物及び水和物

「溶媒和物」という用語は、本明細書では、上記の式のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む分子複合体を説明するために使用される。

## 【0102】

50

「水和物」という用語は、当該溶媒が水である場合に使用される。

【0103】

有機水和物の現在受け入れられている分類系は、単離された部位、チャネル又は金属イオン配位水和物を定義するものであり、K. R. MorrisによるPolymorphism in Pharmaceutical Solids (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995年)を参照されたい。孤立部位水和物は、有機分子を介在させることによって水分子が互いに直接接触しないように孤立しているものである。チャネル水和物では、水分子は他の水分子の隣にある格子チャネルにある。金属イオン配位水和物では、水分子が金属イオンに結合している。

【0104】

溶媒又は水がしっかりと結合している場合、複合体は湿度に関係なく明確に定義された化学量論を有し得る。しかし、チャネル溶媒和物や吸湿性化合物のように、溶媒又は水が弱く結合している場合、水／溶媒含有量は湿度と乾燥条件に依存し得る。このような場合、非化学量論が標準になる。

【0105】

立体異性体及びその他の変形

上記の式のいずれか1つの化合物は、1つ又は複数の種類の異性（例えば、光学異性、幾何異性、又は互変異性）を示すことができる。上記の式のいずれか1つの化合物はまた、同位体標識されていてもよい。そのような変形は、それらの構造的特徴を参照することにより、したがって本発明の範囲内であるため、上記で定義された式のいずれか1つの化合物に暗黙のうちに含まれる。

【0106】

1個又は複数の不斉炭素原子を含む上記の式のいずれか1つの化合物は、2個以上の立体異性体として存在することができる。上記の式のいずれかの化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含む場合、幾何異性体（又はZ/E）異性体が可能である。構造異性体が低エネルギー障壁を介して相互変換可能である場合、互変異性異性（「互変異性」）が起こり得る。これは、例えば、イミノ、ケト、又はオキシム基を含む上記の式のいずれか1つの化合物におけるプロトン互変異性、又は芳香族部分を含む化合物におけるいわゆる原子価互変異性の形をとることができる。したがって、単一の化合物が複数のタイプの異性を示すことができる。

【0107】

1つ又は複数のキラル中心を有する化合物は、様々な立体異性体の形態で存在することができる。立体異性体は、空間配置のみが異なる化合物である。立体異性体には、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、並びにラセミ体及びそれらの混合物が含まれる。「幾何異性体」という用語は、少なくとも1つの二重結合を有する化合物を指し、二重結合は、シス（syn又はentgegen（E）とも呼ばれる）又はトランス（anti又はzusammen（Z）とも呼ばれる）形態並びにそれらの混合物で存在し得る。開示された化合物が立体化学を示さずに構造によって命名又は描写された場合、その名称又は構造は、1つ又は複数の可能な立体異性体、又は幾何異性体、又は包含される立体異性体又は幾何異性体の混合物を包含することが理解される。

【0108】

幾何異性体が名称又は構造によって描写された場合、命名又は描写された異性体は、別の異性体よりも大きな程度で存在すること、すなわち、命名又は描写された幾何異性体の幾何異性体純度は、50%より大きく、例えば、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%、又は99.9重量%純粋であることが理解されるべきである。幾何異性体の純度は、混合物中の指定又は描写された幾何異性体の重量を混合物中のすべての幾何異性体の総重量で割ることによって決定される。

【0109】

ラセミ混合物は、50%の1つのエナンチオマーを意味し、50%が対応するエナンチオマーである。1つのキラル中心を有する化合物が、キラル中心の立体化学を示さずに命

10

20

30

40

50

名又は描写された場合、その名称又は構造は、その化合物の可能な鏡像体形態（例えば、エナンチオマー的に純粋なもの、エナンチオマー的に富むもの、又はラセミ体の両方）の両方を包含すると理解される。2つ以上のキラル中心を有する化合物が、キラル中心の立体化学を示さずに命名又は描写された場合、その名称又は構造は、その化合物のすべての可能なジアステレオマー形態（例えば、ジアステレオマー的に純粋なもの、ジアステレオマー的に富むもの、及び1つ以上のジアステレオマーの等モル混合物（例えば、ラセミ混合物）を包含すると理解される。

#### 【0110】

エナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィ、キラル相高速液体クロマトグラフィ、化合物をキラル塩錯体として結晶化すること、又は化合物をキラル溶媒中で結晶化することなどの周知の方法によって、それらの成分エナンチオマー又は立体異性体に分割することができる。エナンチオマー及びジアステレオマーはまた、ジアステレオマー又はエナンチオマー的に純粋な中間体、試薬、及び触媒から、周知の不斉合成法によって得ることができる。

#### 【0111】

化合物が単一のエナンチオマーを示す名称又は構造によって指定される場合、特に明記しない限り、化合物は少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%光学的に純粋である（「エナンチオマー的に純粋」とも呼ばれる）。光学純度は、指定又は描写されたエナンチオマーの混合物の重量を、両方のエナンチオマーの混合物の総重量で割ったものである。

#### 【0112】

開示された化合物の立体化学が構造によって命名又は示され、命名又は描写された構造が2つ以上の立体異性体（例えば、ジアステレオマー対の場合のように）を包含する場合、包含された立体異性体の1つ又は包含された立体異性体の任意の混合物が含まれることを理解されたい。命名又は描写された立体異性体の立体異性体純度は、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%、又は99.9重量%であることをさらに理解されたい。この場合の立体異性体の純度は、名称又は構造に含まれる立体異性体の混合物の総重量を、すべての立体異性体の混合物の総重量で割ることによって決定される。

#### 【0113】

上記の式のいずれか1つの化合物の薬学的に許容される塩はまた、光学活性（例えば、d-乳酸又はL-リジン）又はラセミ体（例えば、d,L-酒石酸塩又はd,L-アルギニン）である対イオンを含み得る。

#### 【0114】

シス／トランス異性体は、当業者に周知の従来の技術、例えば、クロマトグラフィ及び分別結晶化によって分離することができる。

#### 【0115】

個々のエナンチオマーを調製／単離するための従来の技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えばキラル高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）を使用するラセミ体（又は塩又は誘導体のラセミ体）の分離が含まれる。あるいは、ラセミ体（又はラセミ前駆体）を、適切な光学活性化合物、例えばアルコールと反応させてもよく、又は上記式のいずれか1つの化合物が酸性又は塩基性部分を含む場合、1-フェニルエチルアミン又は酒石酸などの塩基又は酸と反応させてもよい。得られたジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィ及び／又は分別結晶化によって分離することができ、ジアステレオ異性体の一方又は両方を、当業者に周知の手段によって対応する純粋なエナンチオマーに変換することができる。上述の式のいずれか1つのキラル化合物（及びそのキラル前駆体）は、0～50体積%、典型的には2%～20%のイソプロパノール、及び0～5体積%のアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタン又はヘキサンからなる移動相を用いた非対称樹脂上でのクロマトグラフィ、典型的にはHPLCを使用して、鏡像異性的に濃縮された形態で得ることができる。

溶出液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。亜臨界及び超臨界流体を使用するキラルクロマトグラフィを使用することができる。本発明のいくつかの実施形態において有用なキラルクロマトグラフィの方法は、当該分野で公知である（例えば、Smith, Roger M.、ラフバラー大学、ラフバラー、英国、Chromatographic Science Series (1998)、75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns) 223~249 ページ及びそこに引用される参考文献を参照のこと）。カラムは、米国ペンシルベニア州ウエストチェスターのChiral Technologies社、日本の東京にあるDaicel（登録商標）Chemical Industries社の子会社から入手することができる。

10

#### 【0116】

上記の式のいずれか1つの化合物が本明細書において単一の互変異性形態で描かれており、すべての可能な互変異性形態が本発明の範囲内に含まれることを強調しなければならない。

#### 【0117】

本発明はまた、1個又は複数の原子が同じ原子番号を有するが、自然界で優勢である原子質量又は原子質量又は質量数とは異なる原子に置き換えられている、上記の式のいずれか1つのすべての薬学的に許容される同位体標識化合物を含む。

#### 【0118】

本発明の化合物に含めるのに適した同位体の例としては、 $^2\text{H}$ 及び $^3\text{H}$ などの水素、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及び $^{14}\text{C}$ などの炭素、 $^{36}\text{Cl}$ などの塩素、 $^{18}\text{F}$ などのフッ素、 $^{123}\text{I}$ 及び $^{125}\text{I}$ などのヨウ素、 $^{13}\text{N}$ 及び $^{15}\text{N}$ などの窒素、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 及び $^{18}\text{O}$ などの酸素、 $^{32}\text{P}$ などのリン、並びに $^{35}\text{S}$ などの硫黄の同位体が挙げられる。

20

#### 【0119】

上記の式のいずれか1つの特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び／又は基質組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、 $^3\text{H}$ 、及び炭素-14、すなわち、 $^{14}\text{C}$ は、それらの組み込みの容易さ及び容易な検出手段の観点から、この目的に特に有用である。

#### 【0120】

重水素、すなわち、 $^2\text{H}$ などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加又は必要投与量の減少から生じる特定の治療上の利点を提供し得る。

30

#### 【0121】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及び $^{13}\text{N}$ などの陽電子放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出トポグラフィー（PET）研究において有用であり得る。

#### 【0122】

上記の式のいずれか1つの同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技術によって、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、添付の例及び調製に記載されたものと同様の方法によって調製することができる。

#### 【0123】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物には、結晶化溶媒が同位体置換されていてもよいもの、例えば、 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{d}_6$ -アセトン、 $\text{d}_6$ -DMSOが含まれる。

40

#### 【0124】

##### プロドラッグ

本発明を実施する1つの方法は、プロドラッグの形態で上記の式のいずれか1つの化合物を投与することである。したがって、薬理学的活性をほとんど又は全く有し得ない上記式のいずれか1つの化合物の特定の誘導体は、体内又は身体上に投与されると、例えば加水分解性切断、特にエステラーゼ又はペプチダーゼ酵素によって促進される加水分解性切断によって、所望の活性を有する上記式のいずれか1つの化合物に変換することができる。そのような誘導体は「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグの使用に関するさら

50

なる情報は、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、第14巻、ACS Symposium Series (T. Higuchi及びW. Stella) 及びBioreversible Carriers in Drug Design、Pergamon Press、1987 (E. B. Roche編、米国製薬協会) に見出すことができる。Nature Reviews/Drug Discovery、7:355、2008、及びCurrent Opinion in Drug Discovery and Development、10:550、2007も参照することができる。

#### 【0125】

本発明によるプロドラッグは、例えば、H. Bundgaard (エルゼビア社、1985年) 及びY. M. Choi-Sledeski及びC. G. WermuthによるDesign of Prodrugs、Practice of Medicinal Chemistry (第4版) の第28章657～696におけるDesigning Prodrugs and Bioprecursors (エルゼビア社、2015年) に記載されているように、記の式のいずれか1つの化合物に存在する適切な官能基を、「プロ部分」として当業者に知られている特定の部分で置き換えることによって製造することができる。

#### 【0126】

したがって、本発明によるプロドラッグは、(a) 上述の式のいずれか1つの化合物中のカルボン酸のエステル又はアミド誘導体、(b) 上述の式のいずれか1つの化合物中のヒドロキシル基のエステル、カルボナート、カルバマート、ホスファート又はエーテル誘導体、(c) 上述の式のいずれか1つを形成する化合物中のアミノ基のアミド、イミン、カルボナート又はアミン誘導体、(d) 上述の式のいずれか1つの化合物中のカルボニル基のオキシム又はイミン誘導体、又は(e) 上述の式のいずれか1つの化合物中のカルボン酸に代謝的に酸化され得るメチル、第一級アルコール又はアルデヒド基である。

#### 【0127】

本発明によるプロドラッグのいくつかの特定の例には、以下が含まれる：

(i) 上記の式のいずれか1つの化合物がカルボン酸官能基( $-\text{COOH}$ )、そのエステルを含む場合、上記の式のいずれか1つの化合物のカルボン酸官能基の水素が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル (例えば、エチル) 又は( $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル)  $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$  (例えば、 $^t\text{BuC}(=\text{O})\text{OCH}_2-$ ) で置き換えられている化合物、

(ii) 上記の式のいずれか1つの化合物がアルコール官能基( $-\text{OH}$ )、そのエステルを含む場合、上記の式のいずれか1つの化合物のアルコール官能基の水素が、 $-\text{CO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{アルキル})$  (例えば、メチルカルボニル) で置き換えられているか、又はアルコールがアミノ酸でエステル化されている化合物、

(iii) 上記式のいずれか1つの化合物が、アルコール官能基( $-\text{OH}$ )、そのエーテルを含む場合、上記の式のいずれか1つの化合物のアルコール官能基の水素が、( $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル)  $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2-$  又は $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$  で置き換えられている化合物、

(iv) 上記の式のいずれか1つの化合物が、アルコール官能基( $-\text{OH}$ )、そのリン酸基を含む場合、上記の式のいずれか1つの化合物のアルコール官能基の水素が、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$  又は $-\text{P}(=\text{O})(\text{ONa})_2$  又は $-\text{P}(=\text{O})(\text{O}^-)_2\text{Ca}^{2+}$  で置き換えられる化合物、

(v) 上記の式のいずれか1つの化合物が、第一級又は第二級アミノ官能基( $-\text{NH}_2$  又は $\text{R} \neq \text{H}$ である $-\text{NHR}$ 、)、そのアミドを含む場合、例えば、場合によっては、上記の式のいずれか1つの化合物のアミノ官能基の水素の一方又は両方が、( $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ )アルカノイル、 $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$  で置き換えられているか、又はアミノ基がアミノ酸で誘導体化されている化合物、

(vi) 上記の式のいずれか1つの化合物が、第一級又は第二級アミノ官能基( $-\text{NH}_2$  又は $\text{R} \neq \text{H}$ である $-\text{NHR}$ )、そのアミンを含む場合、例えば、場合によっては、上記

の式のいずれか1つの化合物のアミノ官能基の水素の一方又は両方が、 $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ で置き換えられている化合物、

(vii) 上記の式のいずれか1つの化合物内のカルボン酸基が、メチル基、 $-CH_2OH$ 基又はアルデヒド基で置き換えられる化合物。

#### 【0128】

上記の式のいずれか1つの特定の化合物は、それ自体が、上記の式のいずれか1つの他の化合物のプロドラッグとして作用し得る。上記の式のいずれか1つの2つの化合物が、プロドラッグの形態で一緒に結合することも可能である。特定の状況では、上記の式のいずれか1つの化合物のプロドラッグは、例えばラク톤を形成することにより、上記の式のいずれか1つの化合物中の2つの官能基を内部的に連結することによって作成することができる。

10

#### 【0129】

上記の式のいずれか1つの化合物への言及は、化合物自体及びそのプロドラッグを含むと解釈される。本発明は、上記の式のいずれか1つのそのような化合物、並びにそのような化合物の薬学的に許容される塩、並びに当該化合物及び塩の薬学的に許容される溶媒和物を含む。

#### 【0130】

##### 3. 投与及び投薬

典型的には、本発明の化合物は、本明細書に記載されるような状態を治療するのに有効な量で投与される。本発明の化合物は、化合物自体として、あるいは、薬学的に許容される塩として投与することができる。投与及び投薬の目的のために、化合物自体又はその薬学的に許容される塩は、単に本発明の化合物と呼ばれる。

20

#### 【0131】

本発明の化合物は、そのような経路に適合された医薬組成物の形態で、意図された治療に有効な用量で、任意の適切な経路によって投与される。本発明の化合物は、経口、直腸、膺、非経口、又は局所的に投与することができる。

#### 【0132】

本発明の化合物は経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るように嚥下を伴う場合があり、又は化合物が口から直接血流に入る頬側又は舌下投与を使用する場合がある。

30

#### 【0133】

別の実施形態では、本発明の化合物はまた、血流、筋肉、又は内臓に直接投与することができる。非経口投与に適した手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内及び皮下が含まれる。非経口投与に適した装置には、針（マイクロニードルを含む）注射器、無針注射器、及び注入技術が含まれる。

#### 【0134】

別の実施形態では、本発明の化合物はまた、皮膚又は粘膜に局所的に、すなわち、皮膚又は経皮的に投与することができる。別の実施形態では、本発明の化合物はまた、鼻腔内又は吸入によって投与することができる。別の実施形態では、本発明の化合物は、直腸又は膺に投与することができる。別の実施形態では、本発明の化合物はまた、眼又は耳に直接投与することができる。

40

#### 【0135】

本発明の化合物及び／又は当該化合物を含む組成物の投与計画は、患者のタイプ、年齢、体重、性別及び病状、状態の重症度、投与経路、及び使用される特定の化合物の活性を含む様々な要因に基づく。したがって、投与計画は大きく異なってもよい。一実施形態では、本発明の化合物の総日用量は、本明細書で論じられる示された状態の治療のために、典型的には約0.001～約100mg/kg（すなわち、体重1kgあたりの本発明の化合物mg）である。別の実施形態では、本発明の化合物の総日用量は、約0.01～約30mg/kgであり、別の実施形態では、約0.03～約10mg/kgであり、さらに別の実施形態では、約0.1～約3mg/kgである。本発明の化合物の投与が1日に

50

複数回（典型的には4回以下）繰り返されることは珍しいことではない。必要に応じて、通常、1日あたりの複数回投与を使用して1日あたりの総投与量を増やすことができる。特定の実施形態では、患者は、本明細書の他の場所に記載されている治療可能な疾患の適応症又は障害のうちの1つを有するヒトなどのヒトである。

#### 【0136】

経口投与の場合、組成物は、患者への投与量の対症的調整のために、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、30.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250及び500ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供することができる。薬剤は、典型的には、約0.01mg～500mgの活性成分、又は別の実施形態では、約1mg～約100mgの活性成分を含む。静脈内に、用量は、一定速度の注入の間、約0.01～約10mg/kg/分の範囲であってもよい。

10

#### 【0137】

本発明による適切な対象又は患者には、ヒトを含む哺乳動物対象、又は霊長類、げっ歯類（マウス、ラット、ハムスター、ウサギなど）などの非ヒト哺乳動物が含まれる。一実施形態では、ヒトが適切な対象である。ヒト対象は、性別及び発達のどの段階であってもよい。特定の実施形態では、ヒトは、18歳未満、15歳又は約14歳、12歳、10歳、又は5歳未満の小児である。

#### 【0138】

##### 4. 医薬組成物

別の実施形態では、本発明は医薬組成物を含む。そのような医薬組成物は、薬学的に許容される担体と共に提示される本発明の化合物を含む。他の薬理学的に活性な物質も存在し得る。

20

#### 【0139】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」には、生理学的に適合性のあるすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれる。薬学的に許容される担体の例としては、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなど並びにそれらの組み合わせのうち1つ又は複数が挙げられ、組成物中に等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、あるいはマンニトール又はソルビトールなどの多価アルコールが含まれ得る。抗体又は抗体部分の貯蔵寿命又は有効性を高める、湿潤剤などの薬学的に許容される物質、あるいは湿潤剤又は乳化剤、防腐剤又は緩衝剤などの少量の補助物質。

30

#### 【0140】

本発明の組成物は、様々な形態であってもよい。これらには、例えば、液体溶液（例えば、注射可能及び注入可能な溶液）、分散液又は懸濁液、錠剤、丸薬、粉末、リポソーム及び坐剤などの液体、半固体及び固体の剤形が含まれる。形態は、意図された投与様式及び治療用途に依存する。

#### 【0141】

典型的な組成物は、一般に抗体によるヒトの受動免疫に使用されるものと同様の組成物などの注射可能又は注入可能な溶液の形態である。投与様式の1つは、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。別の実施形態では、抗体は、静脈内注入又は注射によって投与される。さらに別の実施形態では、抗体は筋肉内注射又は皮下注射によって投与される。

40

#### 【0142】

固体剤形の経口投与は、例えば、ハード又はソフトカプセル、ピル、カシェ、ロゼンジ、又は錠剤などの個別の単位で提示することができ、それぞれが本発明の少なくとも1つの化合物の所定量を含む。別の実施形態では、経口投与は、粉末又は顆粒の形態であってもよい。別の実施形態では、経口投与形態は、例えば、トローチなどの舌下である。そのような固体剤形では、上記の式のいずれか1つの化合物は、通常、1つ又は複数のアジュバントと組み合わせられる。そのようなカプセル又は錠剤は、徐放製剤を含んでいてもよい

50

。カプセル、錠剤、及びピルの場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでいてもよい、又は腸溶コーティングを用いて調製することができる。

【0143】

別の実施形態では、経口投与は、液体剤形であってもよい。経口投与用の液体剤形としては、例えば、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水）を含む薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。そのような組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、香味剤（例えば、甘味料）、及び／又は芳香剤などの補助剤を含んでいてもよい。

【0144】

別の実施形態では、本発明は、非経口剤形を含む。

10

【0145】

「非経口投与」としては、例えば、皮下注射、静脈内注射、腹腔内、筋肉内注射、胸骨内注射、及び注入が挙げられる。注射可能な調製物（すなわち、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液）は、適切な分散剤、湿潤剤、及び／又は懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。

【0146】

別の実施形態では、本発明は局所剤形を含む。

【0147】

「局所投与」としては、例えば、経皮パッチ又はイオン導入装置を介するなどの経皮投与、眼内投与、又は鼻腔内又は吸入投与が挙げられる。局所投与用の組成物はまた、例えば、局所ゲル、スプレー、軟膏、及びクリームを含む。局所製剤は、皮膚又は他の患部を通る活性成分の吸収又は浸透を増強する化合物を含み得る。本発明の化合物が経皮デバイスによって投与される場合、投与は、リザーバ及び多孔質膜タイプ又は固体マトリックスの種類のいずれかのパッチを使用して達成される。この目的のための典型的な製剤には、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、粉剤、包帯剤、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウエハ、インプラント、スポンジ、繊維、包帯及びマイクロエマルジョンが含まれる。リポソームも使用できる。典型的な担体としては、アルコール、水、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールが挙げられる。浸透促進剤を組み込むことができ、例えば、Finnin及びMorgan, J. PharmSci., 88:955~958、1999を参照する。

20

30

【0148】

眼への局所投与に適した製剤としては、例えば、本発明の化合物が適切な担体に溶解又は懸濁されている点眼薬が挙げられる。眼又は耳投与に適した典型的な製剤は、等張の、pH調整された滅菌生理食塩水中の微粉化された懸濁液又は溶液の液滴の形態であってもよい。眼及び耳投与に適した他の製剤としては、軟膏、生分解性（すなわち、吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）及び非生分解性（すなわち、シリコーン）インプラント、ウエハ、レンズ、並びにニオソーム又はリポソームなどの粒子又は小胞系が挙げられる。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸などのポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、又はメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー、又はジェランガムなどのヘテロ多糖ポリマーを、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤とともに組み込んでもよい。そのような製剤はまた、イオン導入によって送達され得る。

40

【0149】

鼻腔内投与又は吸入による投与の場合、本発明の化合物は、適切な噴射剤を使用して、患者によって圧搾又は圧送されるポンプスプレー容器からの溶液又は懸濁液の形態で、あるいは加圧容器又はネブライザからのエアロゾルスプレーの提供として好都合に送達される。鼻腔内投与に適した製剤は、典型的には、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤を使用して又は使用せずに、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末（単独で、混合物として、例えば、ラクトースとのドライブレンドで、又は混合成分粒子として、例えば、ホスファチジルコリン

50

などのリン脂質と混合されるかのいずれかで)の形態で、又は加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ(好ましくは電気流体力学を使用して微細なミストを生成するアトマイザ)、又はネブライザからのエアロゾルスプレーとして投与される。鼻腔内使用の場合、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサン又はシクロデキストリンを含み得る。

【0150】

別の実施形態では、本発明は、直腸剤形を含む。そのような直腸剤形は、例えば、坐剤の形態であってもよい。ココアバターは伝統的な坐剤基材であるが、必要に応じて様々な代替物を使用することができる。

【0151】

医薬品分野で公知の他の担体材料及び投与様式もまた使用され得る。本発明の医薬組成物は、効果的な製剤及び投与手順などの、薬学の公知の技術のいずれかによって調製することができる。

10

【0152】

効果的な製剤及び投与手順に関する上記の考慮事項は、当技術分野で公知であり、標準的なテキストに記載されている。薬物の製剤は、例えば、Hoover、John E.、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing社、ペンシルベニア州イーストン、1975年、Liebermanら編、Pharmaceutical Dosage Forms、Marcel Dekker、ニューヨーク州ニューヨーク、1980年、及びKibbeら編、Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版)、米国製薬協会、ワシントン、1999年に論じられている。

20

【0153】

#### 5. 同時投与

本発明の化合物は、単独で、又は他の治療剤と組み合わせて使用することができる。本発明は、本明細書中で定義される使用、方法又は組成物のいずれかを提供し、本明細書中の上記の式のいずれか1つの任意の実施形態の化合物、又はその薬学的に許容される塩、あるいは当該化合物又は塩の薬学的に許容される溶媒和物は、本明細書中で議論される1つ又は複数の他の治療剤と組み合わせて使用される。

【0154】

2つ以上の化合物を「組み合わせて」投与することは、すべての化合物が、それぞれが同じ時間枠で生物学的効果を生じ得るのに十分に近い時間に投与されることを意味する。1つの薬剤の存在は、他の化合物の生物学的効果を変える可能性がある。2つ以上の化合物は、同時に、並行して、又は逐次的に投与することができる。さらに、同時投与は、投与前に化合物を混合することによって、又は同じ時点であるが、同じ又は異なる投与部位で別々の剤形として化合物を投与することによって実施することができる。

30

【0155】

「同時投与 (concurrent administration)」、「同時投与 (co-administration)」、「並行投与 (simultaneous administration)」、及び「同時に投与される (administered simultaneously)」という語句は、化合物が組み合わせて投与されることを意味する。

40

【0156】

別の実施形態では、本発明は、1つ又は複数の他の薬剤と組み合わせて本発明の化合物を投与することを含む治療方法を提供し、1つ又は複数の他の薬剤は、本明細書で論じられる薬剤から選択され得る。

【0157】

一実施形態では、本発明の化合物を、具体的に指定された薬剤の薬学的に許容される塩並びに当該薬剤及び塩の薬学的に許容される溶媒和物を含む、ビグアニド(例えば、メトホルミン)、スルホニル尿素(例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド

50

、又はグリビジド)、チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン又はロベグリタゾン)、グリタザル(例えば、サログリタザル、アレグリタザル、ムラグリタザル又はテサグリタザル)、メグリチニド(例えば、ナテグリニド、レパグリニド)、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害剤(例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、アログリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチン又はオマリグリブチン)、グリタゾン(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、リボグリタゾン又はロベグリタゾン)、ナトリウム-グルコース結合輸送体2(SGLT2)阻害剤(例えば、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート又はエルツグリフロジン)、SGLTL1阻害剤、GPR40アゴニスト(FFAR1/FFA1アゴニスト、例えば、ファスジミフム)、グルコース依存性インスリン分泌性ペプチド(GIP)及びその類似体、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例えば、ボグリボース、アカルボース、又はミグリトール)、あるいはインスリン又はインスリン類似体を含むがこれらに限定されない抗糖尿病薬と共に投与する。

#### 【0158】

別の実施形態では、本発明の化合物を、具体的に指定された薬剤の薬学的に許容される塩並びに当該薬剤及び塩の薬学的に許容される溶媒和物を含む、ペプチドYY又はその類似体、神経ペプチドY受容体2型(NPYR2)アゴニスト、NPYR1又はNPYR5アンタゴニスト、カンナビノイド受容体1型(CBR)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤(例えば、オルリスタット)、ヒト臍島ペプチド(HIP)、メラノコルチン受容体4アゴニスト(例えば、セトメラノチド)、メラニン濃縮ホルモン受容体1アンタゴニスト、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト(例えば、オベチコール酸)、ゾニサミド、フェンテルミン(単独又はトピラマートとの組み合わせ)、ノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤(例えば、ブプロピオン)、オピオイド受容体アンタゴニスト(例えば、ナルトレキソン)、ノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤とオピオイド受容体アンタゴニストとの組み合わせ(例えば、ブプロピオンとナルトレキソンとの組み合わせ)、GDF-15類似体、シブトラミン、コレシストキニンアゴニスト、アミリン及びその類似体(例えば、プラムリンチド)、レプチン及びその類似体(例えば、メトロレプチン)、セロトニン作動薬(例えば、ロルカセリン)、メチオニンアミノペプチダーゼ2(MetAP2)阻害剤(例えば、ベロラニブ又はZGN-1061)、フェンジメトラジン、ジエチルプロピオン、ベンズフェタミン、SGLT2阻害剤(例えば、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、イブラグリフロジン、イブラグリフロジン、トフォグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、又はエルツグリフロジン)、SGLTL1阻害剤、デュアルSGLT2/SGLT1阻害剤、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)モジュレータ、AMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)活性化因子、ピオチン、MAS受容体モジュレータ、又はグルカゴン受容体アゴニスト(単独あるいは別のGLP-1Rアゴニスト、例えば、リラグルチド、エクセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、又はセマグルチドと組み合わせ)を含むがこれらに限定されない抗肥満剤と共に投与する。

#### 【0159】

別の実施形態では、本発明の化合物を、具体的に指定された薬剤の薬学的に許容される塩並びに当該薬剤及び塩の薬学的に許容される溶媒和物を含む、PF-05221304、FXRアゴニスト(例えば、オベチコール酸)、PPAR $\alpha$ / $\delta$ アゴニスト(例えば、エラフィブラノル)、合成脂肪酸-胆汁酸コンジュゲート(例えば、アラムコール)、カスパーゼ阻害剤(例えば、エムリカサン)、抗リジロキシダーゼホモログ2(LOXL2)、モノクローナル抗体(例えば、シンツズマブ)、ガレクチン3阻害剤(例えば、GR-MD-02)、MAPK5阻害剤(例えば、GS-4997)、ケモカイン受容体2(CCR2)及びCCR5の二重アンタゴニスト(例えば、セニクリビロク)、線維芽細胞増殖因子21(FGF21)アゴニスト(例えば、BMS-986036)、ロイコト

10

20

30

40

50

リエンド４（ＬＴＤ４）受容体アンタゴニスト（例えば、チペルカスト）、ナイアシン類似体（例えば、ＡＲＩ ３０３７ＭＯ）、ＡＳＢＴ阻害剤（例えば、ポリキシバト）、アセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼ（ＡＣＣ）阻害剤（例えば、ＮＤＩ ０１０９７６）、ケトエキソキナーゼ（ＫＨＫ）阻害剤、ジアシルグリセリルアシルトランスフェラーゼ２（ＤＧＡＴ２）阻害剤、ＣＢ１受容体アンタゴニスト、抗ＣＢ１Ｒ抗体、又はアポトーシスシグナル調節キナーゼ１（ＡＳＫ１）阻害剤を含むがこれらに限定されないＮＡＳＨを治療するための薬剤と共に投与する。

#### 【０１６０】

本発明のこれらの薬剤及び化合物は、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液などの薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることができる。特定の投与計画、すなわち、投与量、タイミング、及び繰り返しは、特定の個人及びその個人の病歴に依存する。

#### 【０１６１】

許容される担体、賦形剤、又は安定剤は、使用される用量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸などの緩衝液；塩化ナトリウムなどの塩；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾールなど）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン又はＩｇなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、又はソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／又はＴＷＥＥＮ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）又はポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含み得る。本発明のこれらの薬剤及び／又は化合物を含むリポソームは、米国特許第４，４８５，０４５号及び第４，５４４，５４５号に記載されているような当技術分野で知られている方法によって調製される。循環時間が増強されたリポソームは、米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール、及びＰＥＧ誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いた逆相蒸発法によって生成することができる。リポソームは、定義された孔径のフィルタを通して押し出され、所望の直径を有するリポソームを生成する。

#### 【０１６２】

これらの本発明の薬剤及び／又は化合物はまた、例えばコアセルベーション技術によって、又は界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えばそれぞれヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）又はマクロエマルジョンに封入され得る。そのような技術は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy、第２０版、Mack Publishing社（２０００年）に開示されている。

#### 【０１６３】

徐放性製剤を使用することができる。徐放性製剤の適切な例には、上記の式のいずれか１つの化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、このマトリックスは成形物品、例えば、フィルム又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、又は「ポリ（ビニルアルコール）」）、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸と７エチル－Ｌ－グルタマートとのコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、ＬＵＰＲＯＮ ＤＥＰＯＴ（商標）で使用されるもの

などの分解性乳酸－グリコール酸コポリマー（乳酸－グリコール酸コポリマーと酢酸リュ－プロリドからなる注射用ミクロスフェア）、スクロースアセラートイソブチラート及びポリ－D－（－）－3－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【0164】

静脈内投与に使用される製剤は無菌でなければならない。これは、例えば、滅菌濾過膜による濾過によって容易に達成される。本発明の化合物は、一般に、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルに入れられる。

【0165】

適切なエマルジョンは、イントラリピッド（商標）、リポシン（商標）、Infonutrol（商標）、リポフンディン（商標）及びLipiphysan（商標）などの市販の脂肪エマルジョンを使用して調製することができる。活性成分は、予め混合されたエマルジョン組成物に溶解されてもよく、あるいは油（例えば、大豆油、ベニバナ油、綿実油、ゴマ油、トウモロコシ油又はアーモンド油）及びリン脂質（例えば、卵リン脂質、大豆リン脂質又は大豆レシチン）並びに水と混合すると形成されるエマルジョンに溶解されてもよい。エマルジョンの張度を調整するために、他の成分、例えば、グリセロール又はグルコースを添加することができることが理解される。適切なエマルジョンは、典型的には、最大20%、例えば5～20%の油を含有する。脂肪乳剤は、0.1 μm～1.0 μm、特に0.1 μm～0.5 μmの脂肪滴を含むことができ、5.5～8.0の範囲のpHを有する。

【0166】

エマルジョン組成物は、本発明の化合物をイントラリピッド（商標）又はその成分（大豆油、卵リン脂質、グリセロール及び水）と混合することによって調製されたものであってもよい。

【0167】

吸入又は吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性又は有機溶媒あるいはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、並びに粉末を含む。液体又は固体の組成物は、上記のように適切な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的又は全身の効果のために経口又は鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは無菌の薬学的に許容される溶媒中の組成物は、ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧装置から直接呼吸することができ、又は噴霧装置をフェイスマスク、テント、又は断続的な陽圧呼吸装置に取り付けることができる。溶液、懸濁液又は粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達する装置から、好ましくは経口又は経鼻的に投与することができる。

【0168】

6. キット

本発明の別の態様は、上記の式のいずれか1つの化合物を含むキット、又は本発明の上記の式のいずれか1つの化合物を含む医薬組成物を提供する。キットは、上記の式のいずれか1つの化合物に加えて、本発明又はその医薬組成物の診断薬又は治療薬を含み得る。キットはまた、診断又は治療方法で使用するための説明書を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、上記の式のいずれか1つの化合物、又はその医薬組成物及び診断薬を含む。他の実施形態では、キットは、上記の式のいずれか1つの化合物、又はその医薬組成物を含む。

【0169】

さらに別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の治療方法を実施する際に使用するのに適したキットを含む。一実施形態では、キットは、本発明の方法を実施するのに十分な量の本発明の化合物の1つ又は複数を含む第1の剤形を含む。別の実施形態では、キットは、本発明の方法を実施するのに十分な量の本発明の1つ又は複数の化合物、並びに投薬のための容器及び投薬のための容器を含む。

【0170】

## 7. 調製

上記の式のいずれか1つの化合物は、合成有機化学の当業者の一般的な一般知識を使用して、以下に記載される一般的かつ特定の方法によって調製することができる。そのような共通の一般知識は、Comprehensive Organic Chemistry、Barton及びOllis編、エルゼビア社、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、Larock、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社、及びCompendium of Organic Synthetic Methods、第1～12巻（ワイリー・インターサイエンス社により出版）などの標準的な参考書に見出すことができる。本明細書で使用される出発物質は、市販されているか、又は当技術分野で公知の通常の方法によって調製することができる。

10

### 【0171】

上記の式のいずれか1つの化合物の調製において、本明細書に記載の調製方法のいくつかは、遠隔官能基（例えば、上記の式のいずれか1つの前駆体における第一級アミン、第二級アミン、カルボキシル）の保護を必要とし得ることに留意されたい。そのような保護の必要性は、遠隔官能基の性質及び調製方法の条件に応じて変わる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。そのような保護／脱保護方法の使用もまた、当業者の技術の範囲内である。保護基及びその使用の一般的な説明については、GreeneのProtective Groups in Organic Synthesis、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク、1991年を参照されたい。

20

### 【0172】

例えば、特定の化合物は、保護されていないままである場合、分子の他の部位での反応を妨害し得る第一級アミン又はカルボン酸官能基を含有する。したがって、そのような官能基は、次のステップで除去され得る適切な保護基によって保護され得る。アミン及びカルボン酸保護に適した保護基には、ペプチド合成で一般に使用される保護基（例えば、アミンの場合はN-tert-ブトキシカルボニル（Boc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Fmoc）、カルボン酸の場合は低級アルキル又はベンジルエステルなど）が含まれ、これらは一般に、記載される反応条件下で化学的に反応せず、典型的には、上記化合物の式のいずれか1つの他の官能基を化学的に変化させることなく除去することができる。

30

### 【0173】

以下に記載されるスキームは、本発明の化合物の調製に使用される方法論の一般的な説明を提供することを意図している。本発明の化合物のいくつかは、立体化学的名称（R）又は（S）を有する単一又は複数のキラル中心を含み得る。材料がエナンチオ濃縮されているかラセミ体であるかにかかわらず、すべての合成変換を同様の方法で実施できることは当業者には明らかである。さらに、所望の光学活性材料への分解は、本明細書及び化学文献に記載されているような周知の方法を使用して、シーケンス内の任意の所望の時点で行うことができる。

### 【0174】

本明細書に記載の方法によって調製されたアミン化合物は、それだけに限らないが、DMF、DMAc、DMSO又はNMPなどの極性非プロトン性溶媒中、 $K_2CO_3$ 、 $Et_3N$ 、NaH又はLiHMDSなどの適切な塩基の存在下で、保護された2-ブロモアセテートでアルキル化して、化合物を送達することができる。標準的なエステル加水分解を行って酸を得ることができる。 $pg^2$ がtert-ブチルである場合、TFA/DCM、HCl/1, 4-ジオキサン、HCl/ $EtOAc$ 又は他の適切な条件などの標準的な酸性脱保護方法を使用して、酸を送達することができる。

40

### 【0175】

#### 例

天然リガンドGLP-1によるGタンパク質共役受容体（GPCR）GLP-1Rの活性化は、複数の細胞内タンパク質の動員を引き起こし、その各々は、異なるシグナル伝達

50

経路を活性化することができ、最も顕著には、下流のGタンパク質の活性化（cAMP産生によって測定することができる）、 $\beta$ -アレスチンの動員、及び／又はその後のGPCR（すなわち、GLP-1R）- $\beta$ -アレスチン複合体の内部移行を引き起こす。天然リガンドGLP-1とは異なり、特定のGLP-1Rアゴニストは、 $\beta$ -アレスチンの動員及び／又はその後のGPCR（すなわち、GLP-1R）- $\beta$ -アレスチン複合体の内部移行と比較して、Gタンパク質活性化／cAMP産生経路などの天然のシグナル伝達経路の中のサブセットを優先的に刺激するという点で、いわゆる「偏ったアゴニスト」である。以下のアッセイは、対象化合物による活性化の際の様々な下流シグナル伝達経路を測定するための手段を提供する。

#### 【0176】

生物学的例1：小分子化合物媒介GLP-1R/ $\beta$ -アレスチン相互作用活性化を実証するためのGLP-1R/ $\beta$ -アレスチンアッセイ及び内部移行アッセイ

GLP-1は、血中グルコースホメオスタシスの維持において重要な生理学的役割を果たす。GLP-1Rは、膵臓ベータ細胞において発現されることが知られている。GLP-1は、G $\alpha$ s共役経路を介してその効果を媒介する。活性化されたGLP-1Rは、アデニル酸シクラーゼ経路を刺激し、cAMPの細胞内濃度を増加させ、これにより、インスリン合成とインスリン放出が増加する。その結果、GLP-1Rは糖尿病の治療の潜在的な標的として提案されている。

#### 【0177】

アゴニスト／リガンド結合後のGLP-1R活性化はまた、GLP-1受容体への $\beta$ -アレスチン動員をもたらし、GLP-1受容体は、例えばヘテロ三量体Gタンパク質のGLP-1R上の結合部位を閉塞してその活性化（脱感作）を防止することによって、及びGLP-1Rを、被覆ピットを介した受容体内部移行及びその後の内部区画エンドソームへの輸送を促進するクラスリン及びクラスリンアダプターAP2などの内部移行機構の要素に連結することによって、GLP-1Rシグナル伝達を遮断する。その後、受容体は分解コンパートメント（リソソーム）に向けられるか、又は原形質膜に再利用されて再び信号を送ることができる。アレスチン-受容体相互作用の強さは、この選択において役割を果たすと考えられており、より密な複合体は受容体分解の確率を増加させる傾向があり（クラスB）、より多くの一過性の複合体はリサイクルに有利である（クラスA）が、この「規則」は絶対的ではない。

#### 【0178】

$\beta$ -アレスチン動員に関するGLP-1Rアゴニスト活性は、PathHunter eXpress GLP1R CHO-K1  $\beta$ -アレスチンGPCRアッセイキット（Discover Xカタログ番号93-0300E2CP0M）を使用した細胞ベースの機能アッセイで測定することができる。

#### 【0179】

PathHunter  $\beta$ -アレスチンGPCRアッセイ技術は、より小さい酵素ドナー（ED）及びより大きい酵素アクセプターEA）の2つの断片に分割された $\beta$ -ガラクトシダーゼ（ $\beta$ -gal）酵素を利用する。これらの断片は、EA- $\beta$ -アレスチンやED-GLP-1Rなど、相互作用する可能性のある2つのタンパク質に融合させることができる。融合物は、以下に説明するPathHunter CHO-K1 GLP1R  $\beta$ -アレスチン細胞などの試験細胞株で安定して発現させることができる。

#### 【0180】

独立して、これらのフラグメント融合物は $\beta$ -gal活性を有さないが、しかし、溶液中又は生細胞中では、融合したタンパク質間の相互作用により、それらは一緒になって補体化されて活性な $\beta$ -gal酵素を形成し、したがって適切な $\beta$ -gal基質の存在下で化学発光シグナルを生成することができる。

#### 【0181】

この実験では、アッセイキットからのPathHunter CHO-K1 GLP1R  $\beta$ -アレスチン細胞を、384ウェル白色／透明底プレート（Greinerカタログ番

10

20

30

40

50

号781098)に1000又は2000細胞/20 $\mu$ L/ウェルの密度で播種した。凍結細胞を急速に解凍し、10mLの細胞播種培地(キットによって提供される)を解凍した細胞に添加した。細胞を5%CO<sub>2</sub>下の37℃インキュベータに保存し、アッセイを実行する準備ができるまで約48時間維持した。

#### 【0182】

参照化合物及び試験化合物を100%DMSOに溶解した。5 $\times$ 濃度のアゴニストを無血清DMEM(Thermoカタログ番号11965)中で調製した。5 $\mu$ Lのこの溶液を、アッセイプレート中の20 $\mu$ Lの細胞培地に、10 $\mu$ Mの最終最高濃度で添加した。次いで、プレートを37℃、5%CO<sub>2</sub>下で90分間インキュベートした。

#### 【0183】

90分間のインキュベーション後、1部のGalacton Star Substrateと5部のEmerald IITM Solution、及び19部のPathHunter Cell Assay Bufferをそれぞれ組み合わせて検出試薬を作成した。12.5 $\mu$ Lの検出試薬を各ウェルに添加した。次いで、プレートを室温で暗所で60分間インキュベートした。次いで、プレートをEnvisionで0.1秒/ウェル読み取った。

#### 【0184】

EC<sub>50</sub>決定を、4パラメータロジスティック用量反応式を使用するカーブフィッティングプログラムで分析したアゴニスト用量反応曲線から行った。

#### 【0185】

GLP-1R/ $\beta$ -アレスチン相互作用活性化又は $\beta$ -アレスチン動員に対する本発明の1つなどの小分子化合物の効果は、以下に記載されるアッセイ及び市販の試薬を使用して実証及び測定することができる。

#### 調製

#### 【表1】

試薬及び消耗品:

| 試薬                          | ベンダー       | カタログ番号        |
|-----------------------------|------------|---------------|
| PathHunter eXpress          | Discover X | 93-0300E2CP0M |
| GLP1R CHO-K1 $\beta$ -アレスチン |            |               |
| GPCRアッセイキット                 |            |               |
| 384ウェル白色/透明底プレート            | Greiner    | 781098        |

#### 【表2】

機器:

| 機器       | ベンダー      | 内部コード        |
|----------|-----------|--------------|
| EnVision | パーキンエルマー社 | HD-4HYSG2330 |

#### 【0186】

#### 培地及び溶液

1部のGalacton Star(登録商標)Substrateを5部のEmerald IITM Solution及び19部のPathHunter Cell Assay Bufferとそれぞれ組み合わせることによって、検出用希釈標準溶液を調製する。

#### 【0187】

調製されると、希釈標準溶液は室温で少なくとも24時間安定であり、アッセイ性能に影響を及ぼさない。示された数のアッセイを実施するのに十分な試薬が各キットに提供される。

#### 【0188】

#### 手順

## 1. 細胞の播種

細胞を1000又は2000細胞／20μL／ウェルの密度で播種した。凍結細胞を急速に解凍し、10mLの細胞播種培地に添加した。細胞を5%CO<sub>2</sub>下の37℃インキュベータに保存し、アッセイを実行する準備ができるまで約48時間放置した。

【0189】

## 2. 化合物の調製

1) 参照アゴニスト化合物GLP1 (7~37) : DMSOに溶解して1mMストック溶液を作製し、アリコートに分けて-80℃で保存した。

2) 試験化合物(本発明の化合物など)を100%DMSOに可溶化した。無血清DMEM中に10倍濃度のアゴニストを調製し、すべての溶液を化合物プレートに添加する。2.5μLのこの溶液をアッセイプレート中の20μLの細胞培地に添加して、最終的な最高濃度を10μMにした。プレートを37℃、5%CO<sub>2</sub>下で30分間インキュベートした。さらに2.5μLの緩衝液をアゴニストモードのためにプレート全体に添加し、37℃でさらに90分間インキュベートした。

【0190】

## 3. 検出試薬

90分間のインキュベーション後、検出試薬を記載のように構成した。12.5μLをすべてのウェルに添加した。次いで、プレートを室温で暗所で60分間インキュベートした。次いで、プレートをEnvisionで0.1秒間／ウェル読み取った。

【0191】

## 4. β-アレスチンアッセイデータ処理

データ分析: GraphPad Prism6を進行曲線の確立に使用した。EC<sub>50</sub>又はIC<sub>50</sub>を4パラメータロジスティック用量応答方程式によって決定した。

【0192】

対照としてのGLP-1 (7~37)と比較した、本発明の選択された化合物のβ-アレスチン動員用量応答曲線を図1A及び図1Bに示した。試験した化合物には、図1Aの化合物1、10、11、19及び35、並びに図1Bの化合物225及び236~239が含まれる。

【0193】

このアッセイ系を使用して、β-アレスチン動員も本発明の選択された化合物について測定し、結果を以下の表にまとめる。

【表3】

PathHunter CHO-K1に基づくアッセイによって測定されたβ-アレスチン動員

| 化合物番号 | B <sub>max</sub> (POC) * | 化合物番号 | B <sub>max</sub> (POC) * |
|-------|--------------------------|-------|--------------------------|
| 1     | 2.80 (n=1)               | 35    | 19.9±4.44 (n=4)          |
| 10    | 4.48 (n=1)               | 221   | 35.6±5.38 (n=2)          |
| 11    | 7.16 (n=1)               | 222   | 31.1±4.67 (n=2)          |
| 12    | 9.66 (n=1)               | 224   | 33.4±3.78 (n=2)          |
| 18    | 26.2±1.55 (n=2)          | 225   | 32.5±3.55 (n=3)          |
| 19    | 26.0±2.78 (n=2)          | 236   | 40.3±4.10 (n=3)          |
| 21    | 19.0±0.982 (n=2)         | 237   | 37.9±4.66 (n=3)          |
| 22    | 10.9±0.0317 (n=2)        | 238   | 55.8±14.1 (n=3)          |
| 23    | 18.2±1.51 (n=2)          | 239   | 25.6±5.31 (n=2)          |
| 28    | 28.5±6.36 (n=3)          | 242   | 22.5±4.32 (n=2)          |
| 29    | 36.6±7.77 (n=3)          | 245   | 38.0±6.42 (n=2)          |
| 34    | 20.2±1.89 (n=2)          |       |                          |

\*この値は、該当する場合、平均B<sub>max</sub>を表す(POC、又は対照の割合)。

【0194】

本発明のこれらの試験化合物では、少数の例外を除いて、試験化合物の部分最大相対効

果  $B_{max}$  (アッセイで試験した最高濃度) は、一般に、天然リガンド GLP-1 (7~37) の  $B_{max}$  の約 10%~約 40% 以内に入ることに留意されたい。上記の表の  $B_{max}$  値を参照されたい。

【0195】

同様のアッセイを使用して、GLP-1 R 内部移行に起因するシグナル減衰の程度を評価することもできる ( $\beta$ -アレスチン内部移行アッセイ)。このアッセイでは、活性化 GLP-1 R 内部移行細胞を操作して、エンドソームに局在するタグなし GLP-1 R、酵素受容体 (EA) タグ付き  $\beta$ -アレスチン、及び ProLink (商標) (PK) タグを共発現させた。GLP-1 R の活性化は  $\beta$ -アレスチン動員を誘導し、これは PK タグ付きエンドソームにおける受容体/アレスチン-EA 複合体の内部移行をもたらす。これにより、2つの  $\beta$ -ガラクトシダーゼ酵素断片 (EA 及び PK) が強制的に相補されて、基質を加水分解して化学発光シグナルを生成する機能性酵素が形成される。これらの細胞は、アッセイ性能に明らかな影響を及ぼさない独自の化合物を使用して、長期の増殖及び拡大を防ぐように改変されている。

【0196】

具体的には、アッセイキット (カタログ番号 93-0724E3CP0L) からの PathHunter によって操作された U2OS 細胞を、384 ウェル白色/透明底プレート (Greiner カタログ番号 781098) に 2000 細胞/20  $\mu$ L/ウェルの密度で播種した。凍結細胞を急速に解凍し、10 mL の細胞播種培地 (キットによって提供される) を解凍した細胞に添加した。細胞を 37°C インキュベータに保存し、アッセイの準備ができるまで約 48 時間維持した。

【0197】

参照化合物及び試験化合物を 100% DMSO に溶解した。5 $\times$ 濃度のアゴニストを無血清 DMEM (Thermo カタログ番号 11965) 中で調製した。5  $\mu$ L のこの溶液を、アッセイプレート中の 20  $\mu$ L の細胞培地に、10  $\mu$ M の最終最高濃度で添加した。プレートを 37°C で 180 分間インキュベートした。

【0198】

180 分間のインキュベーション後、1 部の Galacton Star Substrate と 5 部の Emerald IITM Solution、及び 19 部の PathHunter Cell Assay Buffer をそれぞれ組み合わせて検出試薬を作成した。12.5  $\mu$ L の検出試薬を各ウェルに添加した。次いで、プレートを室温で 60 分間インキュベートした。次いで、プレートを Envision で 0.1 秒間/ウェル読み取った。

【0199】

EC<sub>50</sub> 決定を、4 パラメータロジスティック用量反応式を使用するカーブフィッティングプログラムで分析したアゴニスト用量反応曲線から行った。

【0200】

対照としての GLP-1 (7~37) と比較した、本発明の選択された化合物の GLP-1 R 内部移行用量-反応曲線を図 2A~図 2B に示した。試験した化合物には、図 2A の化合物 19 及び 28 (左パネル) 並びに化合物 9、33 及び 35 (右パネル) 並びに図 2B の化合物 221、222、及び 225 (左パネル)、224 及び 239 (中央パネル) 並びに 236 (右パネル) が含まれる。

【0201】

このアッセイ系を使用して、 $\beta$ -アレスチン-媒介 GLP-1 R 内部移行も本発明の他の選択された化合物について測定し、結果を以下の表にまとめる。

10

20

30

40

50

【表 4】

PathHunterアッセイで測定した $\beta$ -アレスチンを介したGLP1Rの内部移行

| 化合物番号 | B <sub>max</sub> (POC) * | 化合物番号 | B <sub>max</sub> (POC) * |
|-------|--------------------------|-------|--------------------------|
| 9     | 27.03 (n=1)              | 47    | 22.8 (n=1)               |
| 18    | 21.3±3.47 (n=3)          | 105   | 24.2 (n=1)               |
| 19    | 20.1 (n=1)               | 221   | 30.0±6.40 (n=2)          |
| 21    | 6.64±1.55 (n=2)          | 222   | 31.4±2.62 (n=2)          |
| 22    | 7.40±6.97 (n=2)          | 224   | 22.5±1.41 (n=2)          |
| 23    | 8.92±3.70 (n=2)          | 225   | 24.0±6.70 (n=2)          |
| 28    | 17.6±6.62 (n=3)          | 236   | 30.0 (n=1)               |
| 29    | 25.9±1.24 (n=3)          | 237   | 17.7±1.20 (n=2)          |
| 34    | 8.88±3.19 (n=2)          | 238   | 52.8±1.14 (n=2)          |
| 35    | 14.3±9.21 (n=3)          | 239   | 14.1±1.57 (n=2)          |
| 45    | 19.1 (n=1)               | 242   | 15.4 (n=1)               |
| 46    | 27.4 (n=1)               | 245   | 27.7 (n=1)               |

\*この値は、該当する場合、平均B<sub>max</sub>を表す(POC、又は対照の割合)。

## 【0202】

ここでも、各場合において、わずかな例外を除いて、試験した化合物の部分最大相対効果B<sub>max</sub> (アッセイで試験した最高濃度)は、一般に、天然リガンドGLP-1 (7~37)のB<sub>max</sub>の約10%~約35%以内に入ることに留意されたい。

## 【0203】

生物学的例2：低分子化合物媒介GLP1R及び $\beta$ -アレスチン相互作用活性化を実証するためのNanoBit GLP1R/ $\beta$ -アレスチン相互作用アッセイ

アゴニスト活性による $\beta$ -アレスチンとのGLP-1R媒介性相互作用を、生細胞においてGLP-1Rと $\beta$ -アレスチンとの相互作用を検出するように設計されたNanoLuc (登録商標) Binary Technology (NanoBit) (Promega N2015)を利用する細胞ベースの機能アッセイで決定する。この方法は、タンパク質：タンパク質相互作用 (PPI)の細胞内検出に使用することができるNanoLuc (登録商標) ルシフェラーゼに基づく2サブユニット系である。2つのサブユニットは、Large Bit (LgBit、17.6 kDa)及びSmall Bit (SmBit、11アミノ酸)として知られている。これらの2つのサブユニットは、それぞれ目的の2つのタンパク質に融合される。両方が発現されると、PPIはサブユニットを近接させて、明るい発光シグナルを生成する機能性酵素を形成する。

## 【0204】

より具体的には、ヒトGLP-1Rコード配列 (NCBI参照配列NM\_002062)及び $\beta$ -Arrestin2コード配列 (NCBI参照配列NM\_004313.3)を、GLP-1R-LgBit及びSmBit- $\beta$ -Arrestin2融合物が生成されるように、NanoBitキットに提供された一過性発現ベクターにサブクローニングした。天然リガンドGLP-17~37による活性化を伴うHEK293Tに基づくトランスフェクションを使用して、合計8つの組み合わせを選択した。組み合わせは、本発明の化合物を試験するために最も高いアッセイウィンドウ (GLP-1R-LgBit及びSmBit- $\beta$ -アレスチン2)を選択したことを示した。

## 【0205】

NanoBitアッセイを、本明細書中に簡単に記載されるように行った：HEK293T細胞 (7.5k細胞/ウェル)を、熱不活性化された10%FBS (Biosera カタログ番号FB-10581)及び25mMグルコースを含むDMEM (Thermo カタログ番号11965)中の96ウェル培養プレート (Corning カタログ番号3917)に播種した。48時間後、細胞を、Lipofectamine2000 (Thermo カタログ番号11668019)を製造者のアッセイプロトコルに従って使用し

て、GLP-1R-LgBiT及びSmBiT-β-Arrestin2構築物でトランスフェクトした。簡潔には、GLP-1R-LgBiT及びSmBiT-β-Arrestin2融合物をコードするプラスミド、及びトランスフェクション試薬をOpti-MEM (Thermoカタログ番号31985-070)で希釈した。次いで、約50ngのGLP-1R-LgBiT及び50ngのSmBiT-β-Arrestin2プラスミド構築物を混合し、得られたプラスミド混合物を希釈したトランスフェクション試薬に添加した。プラスミド(μg)：リポフェクタミン2000(μl)の比は1：10であった。次いで、混合物を室温で5分間インキュベートした後に細胞に添加した。トランスフェクションの約48時間後、培地を65μl/ウェルの新鮮なOpti-MEMと交換した。  
【0206】

10

次いで、Nano-Glo(登録商標)生細胞基質をNano-Glo(登録商標)LCS Dilution Bufferで1：24の比率で希釈した。約25μlのNano-Glo(登録商標)生細胞試薬を各ウェルに添加した様々な濃度の試験対象の各化合物(DMSO中)を、0.1%BSAを含むOpti-MEM(Sigmaカタログ番号A7409)で希釈して、10×ストックを作成した。約10μlの化合物ストックを、ピペットを使用して各ウェルに添加した。ルミネセンスを、EnVisionにより40回、60回又は120回の反復について、ウェルあたり0.25秒で直ちに測定した。  
【0207】

EC50決定を、4パラメータロジスティック用量反応式を使用するカーブフィッティングプログラムで分析したアゴニスト用量反応曲線から行った。  
【0208】

20

GLP-1R/β-Arrestin相互作用活性化又はβ-Arrestin動員に対する本発明の1つなどの小分子化合物の効果は、本明細書に記載のアッセイ及び市販の試薬又はその等価物を使用して実証及び測定することができる。この例で使用される試薬及び詳細な実験プロトコルを以下にさらに説明する。

#### 調製

#### 【表5】

試薬及び消耗品：

| 試薬                                | ベンダー       | カタログ番号        |
|-----------------------------------|------------|---------------|
| NanoBiT(登録商標)タンパク質：タンパク質相互作用系     | プロメガ社      | N2015         |
| Opti-MEM(商標)I低血清培地                | サーモフィッシャー社 | 31985-070     |
| Lipofectamine(商標)2000トランスフェクション試薬 | サーモフィッシャー社 | 11668019      |
| ヒトGLP-1-(7-36)-アミド96ウェルプレート、白色    | MCEコーニング社  | HY-P0054A3917 |
| DMEM                              | サーモフィッシャー社 | 11965         |
| ウシ胎仔血清                            | バイオセラ社     | FB-10581/500  |
| DMSO                              | シグマ社       | D2650         |

30

#### 【表6】

機器：

| 機器       | ベンダー      | 内部コード        |
|----------|-----------|--------------|
| EnVision | パーキンエルマー社 | HD-4HYSG2330 |

40

#### 【0209】

Nano-Glo(登録商標)生細胞試薬の調製：

1. 初めて使用する場合は、Nano-Glo(登録商標)LCS Dilution Bufferを周囲温度に平衡化する。

2. Nano-Glo(登録商標)生細胞基質を貯蔵から取り出し、混合する。

50

3. 1体積のNano-Glo（登録商標）生細胞基質を24体積のNano-Glo（登録商標）LCS Dilution Buffer（25倍希釈）と合わせ、4xストックを作成して細胞培養培地と混合することによって、所望量の再構成Nano-Glo（登録商標）生細胞試薬を調製する。

#### 【0210】

手順

化合物の調製：

GLP-1（7～36）を100%DMSOに溶解し、ストック濃度は1mMである。GLP-1の典型的なプレートレイアウトを以下に示す。

#### 【表7】

|   | 1     | 2   | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10       | 11  | 12 |
|---|-------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|----|
| A |       |     |          |          |          |          |          |          |          |          |     |    |
| B | GLP-1 | HPE | 1.00E-05 | 2.50E-06 | 6.25E-07 | 1.56E-07 | 3.91E-08 | 9.77E-09 | 2.44E-09 | 6.10E-10 | ZPE |    |
| C |       |     |          |          |          |          |          |          |          |          |     |    |
| D |       |     |          |          |          |          |          |          |          |          |     |    |
| E |       |     |          |          |          |          |          |          |          |          |     |    |
| F |       |     |          |          |          |          |          |          |          |          |     |    |
| G |       |     |          |          |          |          |          |          |          |          |     |    |
| H |       |     |          |          |          |          |          |          |          |          |     |    |

HPE：10  $\mu$ M GLP-1（7～36）

ZPE：0.1% DMSO

#### 【0211】

試験化合物については、1%BSAを含有するOpti-MEMを使用して1mMストックを100  $\mu$ Mに希釈し、最終最高濃度は10  $\mu$ M、1/4 log（4倍）希釈、8希釈点、各希釈について2連のサンプルである。レイアウトは、上記のGLP-1（図示せず）と同様である。

#### 【0212】

アッセイ手順：

細胞培養及びトランスフェクション：

1. 10% FBS（熱不活性化及び25mMグルコース）を含むDMEM中の96ウェル培養プレート（コニング社カタログ番号3917）に7.5k細胞／ウェル293T細胞を播種した。

2. 48時間後、Lipofectamine 2000のプロトコルに従ってパフォーマンストランスフェクションを行った。

3. 50ngのLg-Bit及び50ngのSm-Bit／ウェルであり、プラスミド（ $\mu$ g）：リポフェクタミン2000（ $\mu$ L）の比は1：10である。

4. トランスフェクションの48時間後、培地を新鮮な65  $\mu$ LのOpti-MEM／ウェルと交換した。

#### 【0213】

活性化及び発光測定：

5. Nano-Glo（登録商標）LCS希釈緩衝液を1：24の比率で用いて、Nano-Glo（登録商標）生細胞試薬、希釈Nano-Glo（登録商標）生細胞基質を調製する。

6. 25  $\mu$ LのNano-Glo（登録商標）生細胞試薬を各ウェルに添加する。

7. 10  $\mu$ Lの10%DMSO又は10 $\times$ GLP-1溶液又は試験化合物を各ウェルに添加する。

8. 0.25秒／ウェルで、40回、60回又は120回の反復の発光を直ちに測定する。

#### 【0214】

図3及び図4に示すように、試験した化合物19及び35は、天然アゴニストGLP-

1 (7~37)とは明らかに異なる挙動であった。

【0215】

図5A~図5Cは、異なる化合物濃度でのGLP-1 (7~37) 及び化合物19、10、又は35それぞれの両方についてのNanoBitアッセイの経時的応答を示す。

【0216】

EC<sub>50</sub>値も用量応答曲線に基づいて測定した。図6に示すように、化合物10、19及び35について、用量反応EC<sub>50</sub>決定のために任意にt = 6分の時点を選択した。結果を図6に示す。

【0217】

図7A~図7Bは、化合物19及び35 (図7A) 並びに化合物10 (図7B) を用い、対照としてGLP-1 (7~37) を用いたGLP-1R/β-アレスチンNanoBitアッセイについての3分 (180秒) 及び5分 (300秒) の読み出しにおける用量応答曲線を示す。これらの図の各々において、試験された化合物B<sub>max</sub>の最大相対効果は、試験された最高濃度について、一般に、GLP-1 (7~37) の最大相対効果の40%以下 (通常、約20~40%) である。

【0218】

あるいは、化合物が450~500秒 (約8分) などで最大シグナルに達する場合に、EC<sub>50</sub>値を得るためのデータ分析/報告を行うこともできる。

【0219】

生物学的例3：低分子化合物媒介GLP-1R活性化を実証するためのGLP1R cAMPアッセイ

HEK293/GLP-1R/CRE/Luc、クローン4-cAMPアッセイ

細胞内のcAMPレベルを測定するHTRF (均一時間分解蛍光) cAMP検出キット (cAMP Dynamic 2アッセイキット、CisBioカタログ番号62AM4PEC) を利用する細胞ベースの機能アッセイで、GLP-1R媒介アゴニスト活性を決定した。この方法は、細胞によって産生された天然cAMPと色素d2で標識された外因性cAMPとの間の競合免疫アッセイである。トレーサ結合は、クリプタートで標識されたmAb抗cAMPによって可視化される。特異的シグナル (すなわち、エネルギー伝達) は、標準又は実験サンプルのいずれかにおけるcAMPの濃度に反比例する。

【0220】

ヒトGLP-1Rコード配列 (NCBI参照配列NM\_002062) をpCDNA3.1+/Hygroベクター (Invitrogen) にサブクローニングし、HEK293/CRE/Luc親細胞株にトランスフェクトした。受容体を安定して発現する細胞株を単離した。<sup>125</sup>I-GLP-1<sub>7~36</sub> (パーキンエルマー社) を用いた飽和結合分析 (濾過アッセイ手順) は、この細胞株に由来する原形質膜が高いGLP-1R密度 (K<sub>d</sub>: <1 nM、B<sub>max</sub>: >800 fmol/mgタンパク質) を発現することを示す。

【0221】

様々な濃度の試験対象の各化合物 (DMSO中) をDMSOで希釈して、最初に200×化合物希釈標準溶液を得て、次いで50nLの化合物をECHOを含む白色384ウェルアッセイプレート (Greiner 784075) に添加した。最終的なDMSO濃度は0.5%であった。化合物濃度範囲はいつでも調整することができる。

【0222】

細胞を凍結保存から取り出し、5mLのダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (DPBS-Sigmaカタログ番号D8537) に再懸濁し、22℃で5分間、900gで遠心分離した。次いで、細胞ペレットを1mLのアッセイ緩衝液 [500µM IBMXを含むDPBS (シグマ社カタログ番号I5879) 及び0.1% BSA (シグマ社カタログ番号A1933) に再懸濁した。IMBX及びBSAをアッセイの日に新たに添加した]。細胞懸濁液の10µLサンプルをInvitrogen Countess IIで計数して、細胞生存率及び細胞数/mLを決定した。次いで、残りの細胞懸濁液をアッセイ緩衝液で調整して、Matrix Combi Multidrop 試薬ディスペンサを使用して

10

20

30

40

50

ウェルあたり1000個の生存細胞を送達した。10  $\mu$ Lの細胞懸濁液を、化合物を既に含有するアッセイプレートの各ウェルに添加した。プレートを密封し、37℃、5%CO<sub>2</sub>で30分間インキュベートした。

#### 【0223】

30分間のインキュベーション後、5  $\mu$ Lの標識d2 cAMP及び5  $\mu$ Lの抗cAMP抗体（両方とも細胞溶解緩衝液で1：20に希釈、製造業者のアッセイプロトコルに記載されているように）をアッセイプレートの各ウェルに添加した。次いで、プレートを室温でインキュベートし、60分後、HTRFシグナルの変化を、330nmの励起並びに615nm及び665nmの発光を使用してEnvisionマルチラベルプレートリーダーで読み取った。生データをcAMP標準曲線（製造業者のアッセイプロトコルに記載）からの補間によってnM cAMPに変換し、各プレートに含まれる完全アゴニストGLP-1<sub>7-37</sub>（10nM）の飽和濃度に対して効果パーセントを決定した。EC<sub>50</sub>決定を、4パラメータロジスティック用量反応式を使用するカーブフィッティングプログラムで分析したアゴニスト用量反応曲線から行った。

#### 【0224】

このアッセイは、本発明の化合物がcAMP経路を介してGLP-1Rシグナル伝達を活性化し、したがってGLP-1Rアゴニストとして挙動することを実証する。そのようなアッセイに使用することができる代表的な市販の試薬／キットを以下に記載する。

#### 調製

#### 【表8】

試薬及び消耗品：

| 試薬                   | ベンダー    | カタログ番号       |
|----------------------|---------|--------------|
| HEK/GLP1R/CRE/Luc細胞株 | HDB     |              |
| DMEM                 | Gibco   | 12100        |
| エキセンディン（9～39）        | MCE     | HY-P0264     |
| ヒトGLP-1-（7～37）-アミド   | MCE     | HY-P0055     |
| 384ウェルプレート、白色        | Greiner | 784075       |
| cAMPダイナミック2          | Cisbio  | 62AM4PEC     |
| ウシ胎仔血清               | バイオセラ社  | FB-10581/500 |
| IBMX                 | シグマ社    | 15879        |
| BSA                  | シグマ社    | A1933-5G     |
| DPBS                 | シグマ社    | D8537        |

#### 【表9】

機器：

| 機器       | ベンダー      | 内部コード        |
|----------|-----------|--------------|
| Envision | パーキンエルマー社 | HD-4HYSG2330 |

#### 【0225】

培地及び溶液：

##### 1) アッセイ緩衝液

500  $\mu$ M IBMX及び0.1%BSAを含むDPBS。IBMX及びBSAをアッセイの日に新たに添加した。

#### 【0226】

##### 2) cAMP-d2希釈標準溶液調製

a) 凍結乾燥物を製造者の指示に従って適切な量の蒸留水で再構成して、等分して凍結することができる作業用ストックを作成した（-20℃）。

b) 使用前に、作業ストック溶液をコンジュゲート及び溶解緩衝液で1：20に希釈した。

## 【0227】

## 3) 抗cAMP抗体-クリプタート希釈標準溶液調製

c) 凍結乾燥物を、製造者の指示に従って適切な量の蒸留水で再構成して、等分して凍結することができる作業用ストックを作成した(−20℃)。

d) 使用前に、作業ストック溶液をコンジュゲート及び溶解緩衝液で1:20に希釈した。

## 【0228】

## 手順

## 細胞懸濁液の調製手順

1. 凍結細胞を、37℃の水浴中、滅菌条件下で、連続的に撈拌しながら氷が完全に融解する直前まで(約1分間)非常に短時間解凍した。インキュベーション時間が長くなると細胞死を引き起こす可能性があるため、注意を払った。

2. 解凍した細胞を滅菌15/50mLチューブに慎重に移し、37℃に予熱した10~50mLの完全培地をチューブに充填し、細胞を5分間静置した後、細胞収集のために900rpmで5分間遠心分離することによって、培地からDMSOを除去した。

3. 細胞をアッセイ緩衝液で再懸濁した。

4. 安定なGLP1-Rアッセイの場合、最適化された細胞密度は1000細胞/ウェルである。細胞密度の最適化が重要であり、異なる研究所で最適化する必要があったため、注意を払った。細胞によって産生されるcAMPのレベルは、標準曲線の線形範囲内になければならない。

## 【0229】

## 化合物調製の手順

1) 参照アゴニスト化合物GLP1(7~37)をDMSOで溶解して1mMストック溶液を作成し、次いでこれを等分して−80℃で保存した。

2) 参照アンタゴニスト化合物であるエキセンジン(9~39)をDMSOに溶解して2mMストック溶液を作製し、次いでこれを等分して−80℃で保存した。

3) 試験化合物をDMSOで溶解してストック溶液を作製し、等分し、−80℃で保存した。化合物溶液の段階希釈をDMSOを使用して行い、最初に200×化合物の希釈標準溶液を得て、次いでECHOを用いて50nLの希釈標準溶液を384ウェルプレートに得た。最終DMSO濃度は0.5%である。化合物濃度範囲はいつでも調整することができる。

4) IBMX: DMSOに溶解した500mMストック溶液、アリコート、及び−20℃で保存。

## 【0230】

## アゴニストアッセイの手順

1) 化合物の調製: アッセイの前に化合物添加プレートを調製した。上記の手順に従って、200倍の化合物希釈標準溶液を調製した。

2) 細胞調製: アッセイを実行する前に、上記の手順に従って細胞懸濁液を調製した。

3) 化合物添加: 50nL/ウェルの200倍の化合物希釈標準溶液を、ECHOを備えた低容量384白色アッセイプレートに添加した。

4) 細胞添加: 10μLの細胞懸濁液を、化合物希釈標準溶液を既に含有していたアッセイプレートの各ウェルに添加した。プレートを密封し、37℃、5%CO<sub>2</sub>で30分間インキュベートした。

5) 5μLのcAMP-d2希釈標準溶液をアッセイプレートの各ウェルに添加した。

6) 5μLの抗cAMP抗体-クリプタート希釈標準溶液をアッセイプレートの各ウェルに添加した。プレートを蓋で覆った。室温で1時間インキュベートする。

7) 蛍光を、指定された設定を使用してTRF LASERを備えたEnVisionプレートリーダーを用いて665nm及び615nmで読み取り、データを保存した。

## 【0231】

## アンタゴニストブロッキングアッセイの手順

1) 化合物の調製：アッセイの前に化合物添加プレート調製する。上記の手順に従って、200倍濃度の化合物希釈標準溶液を調製する。

2) 細胞調製：アッセイを行う前に、細胞懸濁液を上記の手順に従って調製する。

3) 化合物添加：50 nL／ウェルの作業濃度の200倍の化合物を低容量384白色アッセイプレートに添加する。

4) 細胞添加：5  $\mu$ Lの2X細胞懸濁液を、既に化合物を含有するアッセイプレートの各ウェルに添加する。

5) エキセンディン（9～39）アンタゴニスト添加：化合物及び細胞を既に含有するアッセイプレートの各ウェルに、5  $\mu$ Lの2Xエキセンディン（9～39）を添加する。エキセンディン（9～39）の最終濃度はIC80である。プレートを密封し、37℃、5%CO<sub>2</sub>で30分間インキュベートする。

6) 5  $\mu$ LのcAMP-d2希釈標準溶液をアッセイプレートの各ウェルに添加する。

7) 5  $\mu$ Lの抗cAMP抗体-クリプテート希釈標準溶液をアッセイプレートの各ウェルに添加する。プレートを蓋で覆う。室温で1～4時間インキュベートする。

8) 指定された設定を使用して、TRF LASERを備えたEnVisionプレートリーダーで665 nm及び615 nmの蛍光を読み取り、データを保存する。

【0232】

HTRF cAMP測定のためのEnVisionの設定

必要なフィルタ及びミラー

・励起：TRFレーザ

・発光#1：665 nm (CWL 665 nm BW 7.5 nm)

・発光#2：615 nm (CWL 615 nm BW 8.5 nm)

・ダイクロイックミラー：DELTA/LANCE Dual Enh D400/D

630

必要な設定：

・遅延：50  $\mu$ 秒

・ウィンドウ時間：300  $\mu$ 秒（「積分時間」とも呼ばれる）

・シーケンスウィンドウの数：1

・サイクル：デフォルト2000  $\mu$ 秒（「フラッシュ間の時間」とも呼ばれる）

・フラッシュ間時間：2000  $\mu$ 秒

・フラッシュ回数：20回

・第2検出部のフラッシュ回数：10回

・測定高さ（mm）：6.5

・Z高さ：最適化（最適化ウィザードを使用し、最大FRETでウェルを最適化する）

・励起及び排出はウェルの上部で行われる。

cAMPアッセイデータ処理

データ分析：GraphPad Prism 5又はIDBS XLfitソフトウェアを進行曲線の確立に使用する。EC<sub>50</sub>又はIC<sub>50</sub>を4パラメータロジスティック用量応答方程式によって決定した。

代表的なプレート配置

【表 10】

|   | 1 | 2                      | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13          | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |  |
|---|---|------------------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| A |   | 化合物1                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物1        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| B |   | 化合物2                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物2        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| C |   | 化合物3                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物3        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| D |   | 化合物4                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物4        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| E |   | 化合物5                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物5        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| F |   | 化合物6                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物6        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| G |   | 化合物7                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物7        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| H |   | 化合物8                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物8        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| I |   | 化合物9                   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物9        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| J |   | 化合物10                  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物10       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| K |   | 化合物11                  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物11       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| L |   | 化合物12                  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物12       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| M |   | 化合物13                  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物13       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| N |   | 化合物14                  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物14       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| O |   | 化合物15                  |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 化合物15       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| P |   | GLP-1(7-37)            |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | GLP-1(7-37) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |   | HPE GLP-1 2μM 100%DMSO |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |   | ZPE:100% DMSO          |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |   | 作業プレート化合物開始濃度：2 mM     |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |   | 最終化合物濃度：10 μM 0.5%DMSO |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |   | 化合物開始ウェル：A2 A13        |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |   | 化合物希釈倍率：3倍 11時点        |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|   |   | 作業プレート容量：50 n l /ウェル   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

## 【0233】

実質的に上記のアッセイを使用して、以下に試験する各化合物の用量反応曲線を得て、それぞれのEC<sub>50</sub>値を計算し、表にした。ここで、各化合物のEC<sub>50</sub>値は、同じ化合物で達成された最大cAMPレベルの50%をもたらした化合物濃度として定義される。

## 【0234】

2つの異なる細胞型をこのアッセイに使用した。1つのアッセイでは、各化合物をHEK293T細胞で試験した。結果を以下の表1に示す。別のアッセイでは、選択した化合物を、ヒトGLP-1Rを発現するように安定にトランスフェクトしたCHO細胞でも試験した。結果を以下の表2に示す。

【表 1 1 - 1】

表 1. HEK 2 9 3 T細胞における化合物のEC<sub>50</sub>値

| 化合物番号   | EC <sub>50</sub>                                                     | 化合物番号     | EC <sub>50</sub>                                                     |
|---------|----------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|
|         | A = ≤ 0. 0 1 5 μ M<br>B = ≤ 0. 1 5 μ M<br>C = ≤ 1 μ M<br>D = > 1 μ M |           | A = ≤ 0. 0 1 5 μ M<br>B = ≤ 0. 1 5 μ M<br>C = ≤ 1 μ M<br>D = > 1 μ M |
| 化合物 1   | A                                                                    | 化合物 1 3 8 | C                                                                    |
| 化合物 2   | D                                                                    | 化合物 1 3 9 | B                                                                    |
| 化合物 3   | D                                                                    | 化合物 1 4 0 | B                                                                    |
| 化合物 4   | D                                                                    | 化合物 1 4 1 | A                                                                    |
| 化合物 5   | D                                                                    | 化合物 1 4 2 | B                                                                    |
| 化合物 6   | D                                                                    | 化合物 1 4 3 | A                                                                    |
| 化合物 7   | D                                                                    | 化合物 1 4 4 | A                                                                    |
| 化合物 8   | D                                                                    | 化合物 1 4 5 | A                                                                    |
| 化合物 9   | A                                                                    | 化合物 1 4 6 | A                                                                    |
| 化合物 1 0 | B                                                                    | 化合物 1 4 7 | C                                                                    |
| 化合物 1 1 | A                                                                    | 化合物 1 4 8 | A                                                                    |
| 化合物 1 2 | A                                                                    | 化合物 1 4 9 | A                                                                    |
| 化合物 1 3 | B                                                                    | 化合物 1 5 0 | C                                                                    |
| 化合物 1 4 | D                                                                    | 化合物 1 5 1 | A                                                                    |
| 化合物 1 5 | B                                                                    | 化合物 1 5 2 | A                                                                    |
| 化合物 1 6 | B                                                                    | 化合物 1 5 3 | A                                                                    |
| 化合物 1 7 | D                                                                    | 化合物 1 5 4 | A                                                                    |
| 化合物 1 8 | A                                                                    | 化合物 1 5 5 | A                                                                    |
| 化合物 1 9 | A                                                                    | 化合物 1 5 6 | B                                                                    |
| 化合物 2 0 | C                                                                    | 化合物 1 5 7 | A                                                                    |
| 化合物 2 1 | A                                                                    | 化合物 1 5 8 | B                                                                    |
| 化合物 2 2 | B                                                                    | 化合物 1 5 9 | B                                                                    |
| 化合物 2 3 | A                                                                    | 化合物 1 6 0 | B                                                                    |
| 化合物 2 4 | B                                                                    | 化合物 1 6 1 | B                                                                    |
| 化合物 2 5 | B                                                                    | 化合物 1 6 2 | B                                                                    |
| 化合物 2 6 | D                                                                    | 化合物 1 6 3 | A                                                                    |
| 化合物 2 7 | D                                                                    | 化合物 1 6 4 | B                                                                    |
| 化合物 2 8 | A                                                                    | 化合物 1 6 5 | C                                                                    |
| 化合物 2 9 | A                                                                    | 化合物 1 6 6 | B                                                                    |
| 化合物 3 0 | B                                                                    | 化合物 1 6 7 | B                                                                    |
| 化合物 3 1 | C                                                                    | 化合物 1 6 8 | A                                                                    |
| 化合物 3 2 | C                                                                    | 化合物 1 6 9 | A                                                                    |
| 化合物 3 3 | A                                                                    | 化合物 1 7 0 | A                                                                    |
| 化合物 3 4 | A                                                                    | 化合物 1 7 1 | A                                                                    |
| 化合物 3 5 | A                                                                    | 化合物 1 7 2 | A                                                                    |
| 化合物 3 6 | C                                                                    | 化合物 1 7 3 | C                                                                    |
| 化合物 3 7 | D                                                                    | 化合物 1 7 4 | A                                                                    |
| 化合物 3 8 | C                                                                    | 化合物 1 7 5 | A                                                                    |
| 化合物 3 9 | B                                                                    | 化合物 1 7 6 | A                                                                    |
| 化合物 4 0 | C                                                                    | 化合物 1 7 7 | A                                                                    |
| 化合物 4 1 | A                                                                    | 化合物 1 7 8 | A                                                                    |
| 化合物 4 2 | A                                                                    | 化合物 1 7 9 | A                                                                    |
| 化合物 4 3 | A                                                                    | 化合物 1 8 0 | A                                                                    |
| 化合物 4 4 | A                                                                    | 化合物 1 8 1 | A                                                                    |
| 化合物 4 5 | A                                                                    | 化合物 1 8 2 | A                                                                    |
| 化合物 4 6 | A                                                                    | 化合物 1 8 3 | B                                                                    |
| 化合物 4 7 | A                                                                    | 化合物 1 8 4 | A                                                                    |
| 化合物 4 8 | B                                                                    | 化合物 1 8 5 | A                                                                    |

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

|           |   |           |   |
|-----------|---|-----------|---|
| 化合物 4 9   | D | 化合物 1 8 6 | B |
| 化合物 5 0   | D | 化合物 1 8 7 | A |
| 化合物 5 1   | D | 化合物 1 8 8 | B |
| 化合物 5 2   | D | 化合物 1 8 9 | B |
| 化合物 5 3   | D | 化合物 1 9 0 | B |
| 化合物 5 4   | D | 化合物 1 9 1 | B |
| 化合物 5 5   | A | 化合物 1 9 2 | B |
| 化合物 5 6   | D | 化合物 1 9 3 | B |
| 化合物 5 7   | C | 化合物 1 9 4 | B |
| 化合物 5 8   | D | 化合物 1 9 5 | A |
| 化合物 5 9   | D | 化合物 1 9 6 | B |
| 化合物 6 0   | C | 化合物 1 9 7 | C |
| 化合物 6 1   | C | 化合物 1 9 8 | C |
| 化合物 6 2   | B | 化合物 1 9 9 | B |
| 化合物 6 3   | C | 化合物 2 0 0 | A |
| 化合物 6 4   | B | 化合物 2 0 1 | A |
| 化合物 6 6   | D | 化合物 2 0 2 | B |
| 化合物 6 7   | B | 化合物 2 0 3 | B |
| 化合物 6 8   | A | 化合物 2 0 4 | A |
| 化合物 6 9   | C | 化合物 2 0 5 | B |
| 化合物 7 0   | A | 化合物 2 0 6 | A |
| 化合物 7 1   | D | 化合物 2 0 8 | B |
| 化合物 7 2   | A | 化合物 2 0 8 | B |
| 化合物 7 3   | B | 化合物 2 0 9 | A |
| 化合物 1 0 3 | B | 化合物 2 1 0 | A |
| 化合物 1 0 4 | C | 化合物 2 1 1 | A |
| 化合物 1 0 5 | A | 化合物 2 1 2 | A |
| 化合物 1 0 6 | A | 化合物 2 1 3 | A |
| 化合物 1 0 7 | A | 化合物 2 1 4 | B |
| 化合物 1 0 8 | A | 化合物 2 1 5 | B |
| 化合物 1 0 9 | C | 化合物 2 1 6 | A |
| 化合物 1 1 0 | A | 化合物 2 1 7 | A |
| 化合物 1 1 1 | A | 化合物 2 1 8 | B |
| 化合物 1 1 2 | C | 化合物 2 1 9 | C |
| 化合物 1 1 3 | B | 化合物 2 2 0 | A |
| 化合物 1 1 4 | A | 化合物 2 2 1 | A |
| 化合物 1 1 5 | A | 化合物 2 2 2 | A |
| 化合物 1 1 6 | A | 化合物 2 2 3 | A |
| 化合物 1 1 7 | A | 化合物 2 2 4 | A |
| 化合物 1 1 8 | A | 化合物 2 2 5 | A |
| 化合物 1 1 9 | A | 化合物 2 2 6 | A |
| 化合物 1 2 0 | A | 化合物 2 2 7 | A |
| 化合物 1 2 1 | B | 化合物 2 2 8 | A |
| 化合物 1 2 2 | B | 化合物 2 2 9 | A |
| 化合物 1 2 3 | A | 化合物 2 3 0 | B |
| 化合物 1 2 4 | C | 化合物 2 3 1 | B |
| 化合物 1 2 5 | B | 化合物 2 3 2 | B |
| 化合物 1 2 6 | A | 化合物 2 3 3 | B |
| 化合物 1 2 7 | B | 化合物 2 3 4 | B |
| 化合物 1 2 8 | B | 化合物 2 3 5 | C |
| 化合物 1 2 9 | A | 化合物 2 3 6 | A |
| 化合物 1 3 0 | C | 化合物 2 3 7 | A |
| 化合物 1 3 1 | A | 化合物 2 3 8 | A |
| 化合物 1 3 2 | C | 化合物 2 3 9 | A |

【表 1 1 - 3】

|           |   |           |   |
|-----------|---|-----------|---|
| 化合物 1 3 3 | A | 化合物 2 4 0 | B |
| 化合物 1 3 4 | A | 化合物 2 4 1 | B |
| 化合物 1 3 5 | B | 化合物 2 4 2 | A |
| 化合物 1 3 6 | A | 化合物 2 4 3 | B |
| 化合物 1 3 7 | C | 化合物 2 4 4 | A |
|           |   | 化合物 2 4 5 | A |

10

20

30

40

50

## 【表 1 2】

表 2. G L P - 1 R を安定的に発現する C H O 細胞における化合物の E C <sub>50</sub> 値

| 化合物番号     | CHO cAMP安定EC <sub>50</sub><br>A = $\leq 0.015 \mu\text{M}$<br>B = $\leq 0.15 \mu\text{M}$<br>C = $\leq 1 \mu\text{M}$<br>D = $> 1 \mu\text{M}$ | 化合物番号     | CHO cAMP安定EC <sub>50</sub><br>A = $\leq 0.015 \mu\text{M}$<br>B = $\leq 0.15 \mu\text{M}$<br>C = $\leq 1 \mu\text{M}$<br>D = $> 1 \mu\text{M}$ |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 1 8   | B                                                                                                                                              | 化合物 2 2 2 | A                                                                                                                                              |
| 化合物 1 9   | A                                                                                                                                              | 化合物 2 2 4 | B                                                                                                                                              |
| 化合物 2 1   | C                                                                                                                                              | 化合物 2 2 5 | A                                                                                                                                              |
| 化合物 2 2   | C                                                                                                                                              | 化合物 2 2 7 | B                                                                                                                                              |
| 化合物 2 3   | C                                                                                                                                              | 化合物 2 2 8 | B                                                                                                                                              |
| 化合物 2 8   | B                                                                                                                                              | 化合物 2 3 6 | B                                                                                                                                              |
| 化合物 2 9   | B                                                                                                                                              | 化合物 2 3 7 | B                                                                                                                                              |
| 化合物 3 4   | B                                                                                                                                              | 化合物 2 3 8 | B                                                                                                                                              |
| 化合物 3 5   | B                                                                                                                                              | 化合物 2 3 9 | B                                                                                                                                              |
| 化合物 2 2 1 | A                                                                                                                                              | 化合物 2 4 5 | A                                                                                                                                              |

10

## 【0 2 3 5】

データは、G L P - 1 (7 ~ 3 7) と同様に、多くの試験化合物が c A M P アッセイにおいてナノモル又はサブナノモル ( $< 10 \text{ nM}$ ) の E C <sub>50</sub> 値を有することを示す。これは、多くの試験化合物がまた、G L P - 1 (7 ~ 3 7) の B <sub>max</sub> 値と実質的に同じレベルに達する B <sub>max</sub> 値を有するという事実と相まって、本発明の試験化合物の多くが、c A M P 産生をもたらす G L P - 1 R シグナル伝達の完全アゴニストであることを示唆する。

20

## 【0 2 3 6】

対照的に、上記の例 1 及び 2 に示されるように、本発明の化合物は、一般に、 $\beta$ -アレステチン動員アッセイ及び G L P - 1 R 内部移行アッセイにおいて G L P - 1 (7 ~ 3 7) の B <sub>max</sub> の約 20 ~ 40 % に近い B <sub>max</sub> を有し、N a n o B i t 時間経過プロファイルは、本発明の化合物と G L P - 1 (7 ~ 3 7) の化合物との間で異なる。

## 【0 2 3 7】

## 生物学的例 4 : サルの経口薬物動態 (P K) 研究

この例は、本発明の化合物が、試験された単回経口用量で、試験化合物の血漿中濃度が 24 時間にわたって非常に漸減的に減少するように、優れた薬物動態特性 (例えば、経口 P K 特性) を有することを実証している。

30

## 【0 2 3 8】

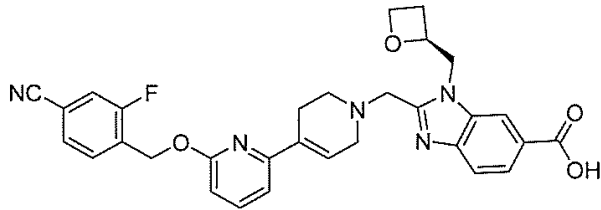
## 被験物質

本発明の以下の例示的な化合物をこの試験で試験した：化合物 1 9、化合物 2 8、化合物 2 9、化合物 2 2 5 及び対照化合物としての化合物 4 1 8 :

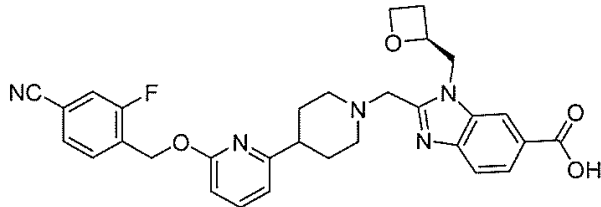
40

50

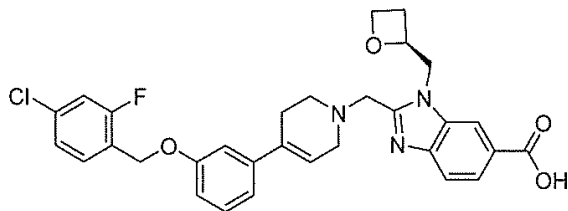
## 【化 5 7】



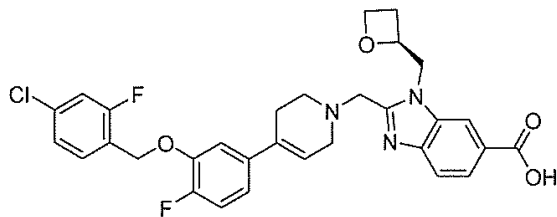
化合物 1 9



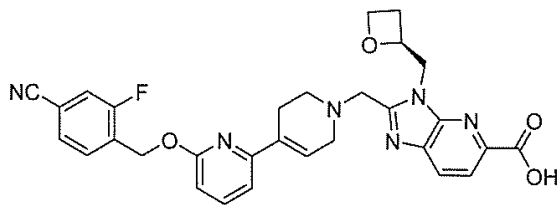
化合物 4 1 8



化合物 2 8



化合物 2 9



化合物 2 2 5

## 【 0 2 3 9 】

## 用量製剤の準備

正確な量の試験化合物、すなわち、化合物 1 9、化合物 2 8、化合物 2 9、化合物 2 2 5 又は化合物 4 1 8（対照化合物）を乳鉢に秤量し、明らかな顆粒が残なくなるまで粉碎した。次いで、適切な体積の賦形剤（例えば、生理食塩水中の 2 % Tween 8 0（v : v）及び 0 . 5 % MC（w : v）又は水中の 0 . 5 % MC（w : v）を粉碎化合物を含む乳鉢に添加し、次いで、混合物を均一なペーストが形成されるまで乳棒で粉碎した。追加の適切な体積の賦形剤を各化合物を含有する乳鉢に添加し、均一な懸濁液が得られるまで混合物を乳棒でさらに粉碎した。

## 【0240】

次に、懸濁液をガラス瓶に移した。乳鉢又は乳棒に化合物が残らなくなるまで、乳鉢及び乳棒を賦形剤ですすいだ。

## 【0241】

賦形剤の残りを添加して、約1mg/mL又は2mg/mL（すなわち、約5mL/kgの最終投与量）の最終投与量を構成し、均質な懸濁液を投与前及び投与中に連続的に攪拌した。

## 【0242】

## 試験動物

ナীবでないカニクイザル雄性サル（n=3／試験品、中国、海南省、海口市、江山区、Fucheng Town、Nayang XintanのHainan Jingang Biotech社から入手）、又は非ナীব加齢、肥満及び糖尿病の雄カニクイザル（n=3／被験物質、出典：Kunming Biomed International Colony）を前臨床インビボ試験で使用した。すべてのナীবでないカニクイザル雄サルは、およそ3～5歳であり、体重が約2.5～5kgであり、平均体重の±20%以内であった。ナীবでない加齢、肥満及び糖尿病の雄のカニクイザルはすべて、およそ12歳から20歳であり、体重は約8～12kg超であった。

10

## 研究設計

## 群指定及び経口用量計画

| 用量 (mg/kg) | 動物数 | 性別 | 用量体積 (mL/kg) |
|------------|-----|----|--------------|
| 用量1        | 3   | M  | 5            |
| 用量2        | 3   | M  | 5            |

20

## 【0243】

すべての動物を投与前に一晩絶食させ、投与の約4時間後に食物を供給した（常に水に自由にアクセスできる）。

## 【0244】

## サンプル採取

動物を採血のための指定の時点で拘束した。約500μLの血液サンプルを撓側又は伏在静脈を介してEDTA-K2チューブに採取した。血液サンプルを湿った氷上に置いた後、遠心分離した。

30

## 【0245】

## 収集間隔

用量1又は用量2のいずれかの経口投与（PO）の場合、血液サンプルを、用量前、並びに用量の15分後、30分後、1時間後、2時間後、4時間後（カニクイザルのみの化合物19及び28については6時間後）、8時間後、12時間後、及び24時間後（すなわち、各用量における各化合物の合計9又は10の時点）に採取した。

## 【0246】

## サンプル手順

血液サンプルを2～8℃で約2,000～4,000rpmで約10～15分間遠心分離し、次いで、得られた各血漿部分を個々のチューブに移した。

40

## 【0247】

## サンプル保管条件

分析まですべての血漿サンプルを-70℃の冷凍庫で保存した（移送サンプルをドライアイス上で保存した）。残りのサンプルは-20℃の冷凍庫で保管し、最終報告書の発行後最大1～2年間保管することができる。

## 【0248】

## 生物分析的分析

LC-MS/MS法を開発し、開発したLC-MS/MS法に従ってサル血漿中の被験物質の生物分析を実施した。

## 【0249】

50

### サンプル調製

未希釈血漿試料について、20～50  $\mu\text{L}$ の血漿サンプルのアリコートをし、内部標準（IS、例えば、ジクロフェナク又はテルフェナジン）のうちの1つを含有する200  $\mu\text{L}$ のACN又はMeOHと混合した。次いで、混合物を約1～5分間ボルテックスし、約4,000～5,800 rpmで約10～15分間遠心分離した。1  $\mu\text{L}$ の上清のアリコートをLC-MS/MS分析に使用した。

#### 【0250】

10倍希釈した血漿サンプルについて、2  $\mu\text{L}$ の血漿サンプルのアリコートを最初に18  $\mu\text{L}$ のブランク血漿と混合し、次いで100 ng/mLのIS（例えば、ジクロフェナク）を含有する200  $\mu\text{L}$ のACNを混合物に添加した。次いで、混合物を約10分間ボルテックスし、約5,800 rpmで約10分間遠心分離した。1  $\mu\text{L}$ の上清のアリコートをLC-MS/MS分析に使用した。

#### 【0251】

##### LC/MS MS法

MS条件：陽イオン、ESI、親イオン及び娘イオンによるMRM検出、内部標準ジクロフェナク。

化合物ID：化合物19、28、29、225又は418（対照）

#### 【表13】

HPLC条件

方法1：

移動相A：H<sub>2</sub>O－0.025%FA－1mM NH<sub>4</sub>OAC

移動相B：MeOH－0.025%FA－1mM NH<sub>4</sub>OAC

| 時間（分） | 移動相B（％） |
|-------|---------|
| 0.20  | 10      |
| 0.50  | 65      |
| 1.00  | 90      |
| 1.50  | 90      |
| 1.51  | 10      |
| 2.00  | 停止      |

カラム：Xbridge BEH C18（2.1×50mm、2.5  $\mu\text{m}$ ）

流速：0.60 mL/分

カラム温度：60℃

保持時間：分析物について約1.0～1.4分

ジクロフェナク：約1.4分

#### 【表14】

方法2：

移動相A：0.05%FA－5mM NH<sub>4</sub>OAC

移動相B：1%FA－アセトニトリル

| 時間（分） | 移動相B（％） |
|-------|---------|
| 0.40  | 15      |
| 1.20  | 95      |
| 1.60  | 95      |
| 1.61  | 15      |
| 2.50  | 15      |

カラム：Kinetex 2.6  $\mu\text{m}$  C18 100Aカラム（30mm×3.0mm）

流量：0.70 mL/分

カラム温度：室温

保持時間：分析物について約1.7分

テルフェナジン：約 1.2 分

【0252】

薬物動態（PK）パラメータ

薬物動態パラメータは、曲線下面積（ $AUC_{0-t}$ ）、最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）、最大血漿濃度に達するまでの時間（ $T_{max}$ ）、経口バイオアベイラビリティ（ $F\%$ ）などを含み、Phoenixソフトウェア（バージョン 6.4）及び非コンパートメントモデルを使用して計算した。

【0253】

薬物動態試験の結果を表 3 及び図 8A～図 8F に示す。

【0254】

図 8F において明らかであるように、比較化合物／対照化合物（化合物 418）は、本発明のいくつかの化合物（すなわち、用量 2）において使用されるのと同じ経口用量を投与した後に妥当な PK プロフィールを有するが、経口投与後約 24 時間の期間にわたって血漿濃度が約 10 倍と比較的急激に低下する。

【0255】

対照的に、図 8A～図 8E に示すように、同じ用量レベル（すなわち、用量 2）での PO 投与化合物 19、28、29 及び 225 の血漿中濃度は、驚くべきことに、経口投与後約 24 時間の全経過にわたってより一定のレベルで維持され、血漿中濃度の低下は比較的最小限であった。同様のデータも得られている（データは示さず）か、又は本発明の他の化合物について予想される。まとめると、これらのデータは、本発明の化合物が、単回経口用量の投与後少なくとも約 1 日（24 時間）にわたって、長期又は持続的なバイオアベイラビリティを有することを示唆している。

【0256】

実際、予備データ（ここには示さず）は、本発明の特定の化合物が、ここで使用されるものと同様の選択された用量で肥満及び糖尿病の雄カニクイザルに投与された場合、インスリン分泌の増加、グルコース濃度の低下などに関してサルにおいて有効であると思われることを示した。

【表 15】

表 3. インビゴサル PK プロファイル

| 化合物番号                | 経口用量<br>(任意単位) | $C_{max}$<br>(任意単位) | $T_{max}$<br>(時間) | $AUC_{0\sim 24\text{時間}}$<br>(任意単位) | $F\%$ |
|----------------------|----------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------|-------|
| 化合物 19               | 用量 1           | 125                 | 2.7               | 1130                                | 10.8  |
| 化合物 28               | 用量 1           | 3910                | 3.3               | 24900                               | 56.1  |
| 化合物 29               | 用量 2           | 3380                | 1.2               | 21800                               | 41.0  |
| 化合物 225              | 用量 2           | 184                 | 4.0               | 1500                                | 9.93  |
| 化合物 19 <sup>a</sup>  | 用量 2           | 413                 | 8.8               | 2470                                | 15.5  |
| 化合物 418 <sup>b</sup> | 用量 2           | 232                 | 1.7               | 774                                 | 8.17  |

a. サイブでない老化した、肥満の、そして糖尿病の雄カニクイザル

b. 化合物 418 は対照化合物である。

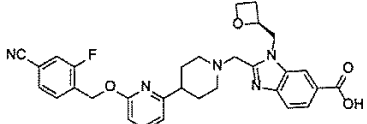
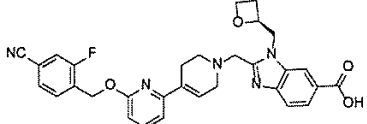
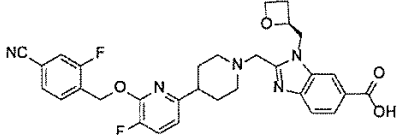
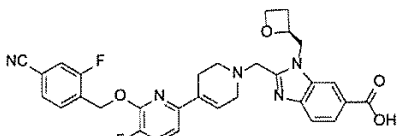
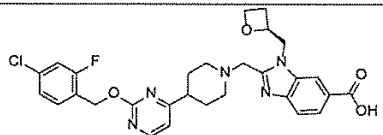
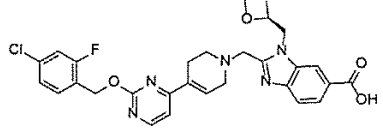
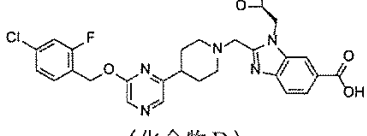
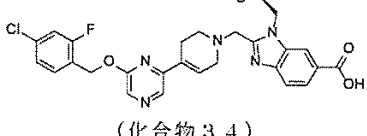
【0257】

生物学的例 5：比較データ

以下の 8 対の化合物を評価して、HEK293T 細胞及び CHO 細胞におけるそれらの cAMP アッセイ  $EC_{50}$  値（上記の生物学的例 3 を参照）を比較した。表 4 の結果は、一般に、（式（I）に関して）不飽和環 C を有する化合物が、飽和環 C を有する対応する化合物よりも優れた（すなわち、より低い） $EC_{50}$  値を有することを示す。 $EC_{50}$  値は、最大半量 cAMP 刺激／応答を生じる薬物濃度を示すので、より低い  $EC_{50}$  値は、最大半量 cAMP 刺激／応答を達成するためにより低い薬物濃度が必要であることを示す。

## 【表 16-1】

表 4. HEK 293T 細胞及び CHO 細胞における比較 EC<sub>50</sub> 値

| 化合物及び比較体構造                                                                                             | HEK 293T 細胞 EC <sub>50</sub> (μM)                           | CHO 細胞 EC <sub>50</sub> (μM)                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <br>(化合物 A 又は化合物 418) | $5.44 \times 10^{-4} \pm 2.30 \times 10^{-4}$<br>(n = 3)    | $1.53 \times 10^{-2} \pm 0.464 \times 10^{-2}$<br>(n = 6)   |
| <br>(化合物 19)          | $2.19 \times 10^{-4} \pm 0.898 \times 10^{-4}$<br>(n = 16)  | $0.225 \times 10^{-2} \pm 0.0590 \times 10^{-2}$<br>(n = 6) |
| <br>(化合物 B)           | $5.65 \times 10^{-3} \pm 0.386 \times 10^{-3}$<br>(n = 2)   | $463 \times 10^{-3} \pm 93.1 \times 10^{-3}$<br>(n = 5)     |
| <br>(化合物 222)         | $0.517 \times 10^{-3} \pm 0.337 \times 10^{-3}$<br>(n = 2)  | $6.05 \times 10^{-3} \pm 2.64 \times 10^{-3}$<br>(n = 5)    |
| <br>(化合物 C)         | $1.98 \times 10^{-3} \pm 1.30 \times 10^{-3}$<br>(n = 2)    | $9.58 \times 10^{-2} \pm 1.49 \times 10^{-2}$<br>(n = 5)    |
| <br>(化合物 35)        | $1.80 \times 10^{-3} \pm 1.18 \times 10^{-3}$<br>(n = 6)    | $7.37 \times 10^{-2} \pm 1.47 \times 10^{-2}$<br>(n = 5)    |
| <br>(化合物 D)         | $1.05 \times 10^{-2} \pm 0.439 \times 10^{-2}$<br>(n = 2)   | $0.289 \pm 0.0530$<br>(n = 5)                               |
| <br>(化合物 34)        | $0.294 \times 10^{-2} \pm 0.0798 \times 10^{-2}$<br>(n = 2) | $0.136 \pm 0.0326$<br>(n = 5)                               |

10

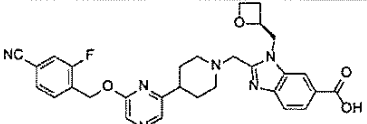
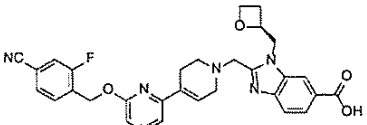
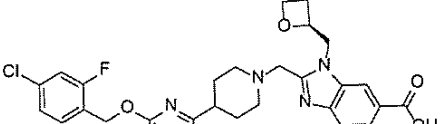
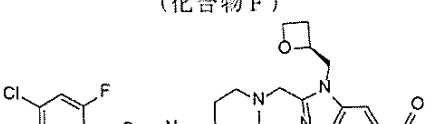
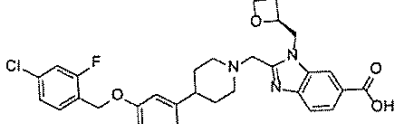
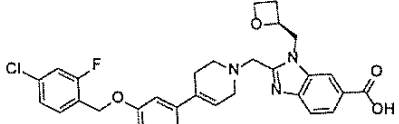
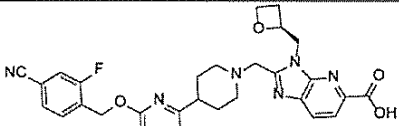
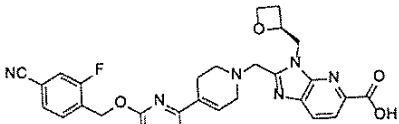
20

30

40

50

【表 16-2】

|                                                                                                      |                                                            |                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|  <p>(化合物 E)</p>     | $1.59 \times 10^{-2} \pm 0.768 \times 10^{-2}$<br>(n = 2)  | $0.924 \pm 0.230$<br>(n = 4)                              |
|  <p>(化合物 23)</p>    | $0.985 \times 10^{-2} \pm 0.866 \times 10^{-2}$<br>(n = 2) | $0.260 \pm 0.0380$<br>(n = 5)                             |
|  <p>(化合物 F)</p>     | $4.12 \times 10^{-4} \pm 3.73 \times 10^{-4}$<br>(n = 2)   | $7.65 \times 10^{-3}$ (n = 1)                             |
|  <p>(化合物 221)</p>   | $3.93 \times 10^{-4} \pm 0.698 \times 10^{-4}$<br>(n = 2)  | $3.28 \times 10^{-3}$ (n = 1)                             |
|  <p>(化合物 G)</p>    | $8.58 \times 10^{-3} \pm 1.10 \times 10^{-3}$<br>(n = 2)   | $0.105 \pm 0.0327$<br>(n = 3)                             |
|  <p>(化合物 28)</p>  | $3.94 \times 10^{-3} \pm 0.971 \times 10^{-3}$<br>(n = 13) | $0.0426 \pm 0.0115$<br>(n = 8)                            |
|  <p>(化合物 H)</p>   | $3.00 \times 10^{-4} \pm 0.327 \times 10^{-4}$<br>(n = 2)  | $3.50 \times 10^{-3} \pm 0.700 \times 10^{-3}$<br>(n = 3) |
|  <p>(化合物 225)</p> | $1.68 \times 10^{-4} \pm 0.488 \times 10^{-4}$<br>(n = 4)  | $3.86 \times 10^{-3} \pm 1.27 \times 10^{-3}$<br>(n = 6)  |

## 【0258】

## 例 6 化合物合成

(S)-2-((4-((6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 1)

10

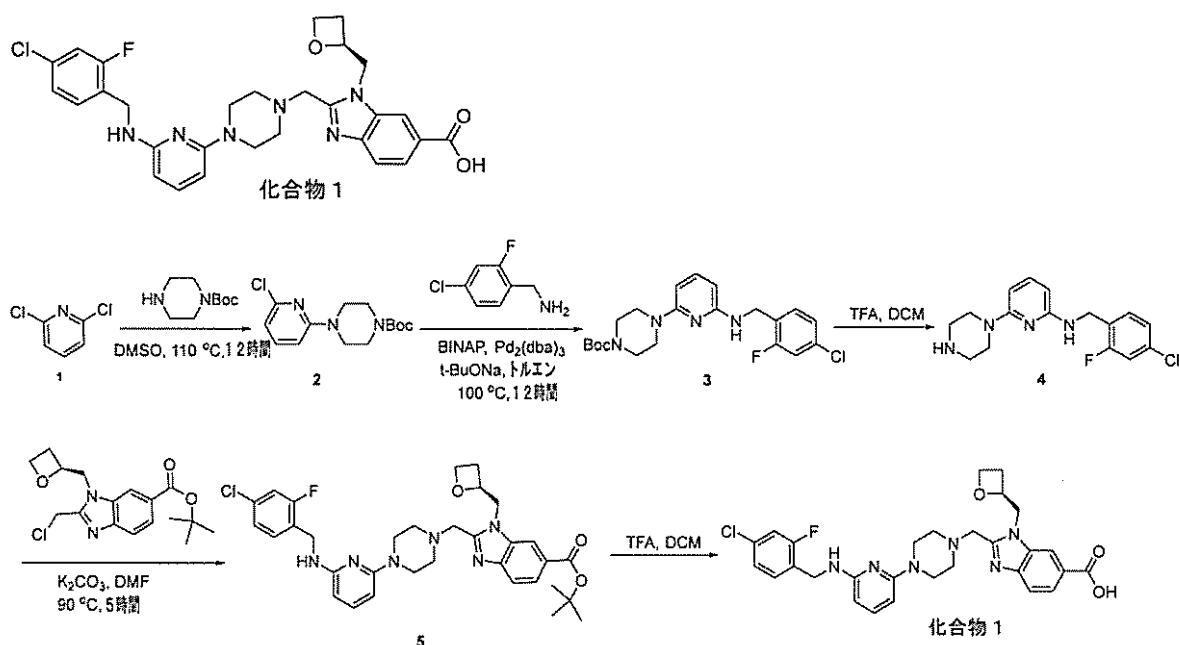
20

30

40

50

## 【化 5 8】



## ステップ 1

DMSO (100 mL) 中の 2, 6-ジクロロピリジン (10.0 g、67.6 mmol) の溶液に、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (15.1 g、81.1 mmol) を添加した。混合物を 110 °C で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、EA (30 mL × 3 回) で抽出し、飽和ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を石油エーテル (200 mL) から再結晶すると、tert-ブチル 4-(6-クロロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (9.5 g、収率 48%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 298.1、保持時間 (0.01% TFA) = 1.78 分。

## ステップ 2

トルエン (8 mL) 中の (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メタンアミン (176 mg、1.1 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(6-クロロピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (297 mg、1 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 mg、0.05 mmol)、BINAP (62 mg、0.1 mmol) 及び t-BuONa (288 mg、3 mmol) を N<sub>2</sub> 下で添加した。反応混合物を 90 °C で 12 時間撹拌した。50 mL の氷水を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (50 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) によって精製すると、tert-ブチル 4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (320 mg、76%) が黄色油として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 420.8、保持時間 (0.01% TFA) = 1.75 分。

## ステップ 3

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (320 mg、0.8 mmol) の溶液に、0 °C で TFA (10 mL) を添加した。反応混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した。10 mL の氷水を添加して反応をクエンチした。水溶液 NaHCO<sub>3</sub> を添加して pH を 9 に調整し、次いで、溶液を EA (40 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) によって精製すると、N-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (120 mg、43%) が黄色油として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 321.0、保持時間 (10 mM NH

$4 \text{HCO}_3$ ) = 1.72 分。

#### ステップ 4

DMF (6 mL) 中の N-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (120 mg、0.4 mmol) の溶液に、(S)-tert-ブチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (100 mg、0.3 mmol、合成は国際出願公開 2018/109607 に開示されており、参照により本明細書に組み込まれる) を添加し、旋光度の値は、 $[\alpha]_{25.0^\circ\text{C}}^{589\text{nm}} = -25.02$  ( $c = 0.1$ , MeOH) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (415 mg、1.1 mmol) であった。反応混合物を  $60^\circ\text{C}$  で 12 時間撹拌した。60 mL の氷水を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (30 mL  $\times$  3) で抽出し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) で精製すると、(S)-tert-ブチル 2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (140 mg、60%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.77 分。

#### ステップ 5

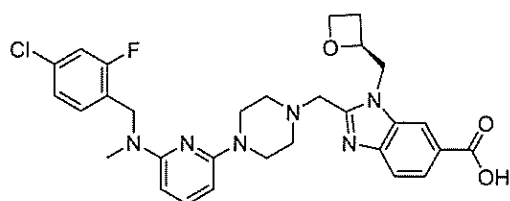
DCM (6 mL) 中の (S)-tert-ブチル 2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (120 mg、0.1 mmol) の溶液に、 $0^\circ\text{C}$  で TFA (3 mL) を添加した。反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  で 6 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を HPLC で精製すると、(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (60 mg、73%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.48 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (d、 $J = 0.8$  Hz、1 H)、7.82–7.80 (m、1 H)、7.64 (d、 $J = 8.4$  Hz、1 H)、7.38–7.34 (m、2 H)、7.23–7.15 (m、2 H)、6.83 (t、 $J = 6.4$  Hz、1 H)、5.90–5.82 (m、2 H)、5.11–5.08 (m、1 H)、4.79 (dd、 $J = 7.2$ 、15.2 Hz、1 H)、4.64 (dd、 $J = 2.4$ 、15.2 Hz、1 H)、4.51–4.46 (m、1 H)、4.41–4.35 (m、3 H)、3.97–3.75 (m、2 H)、2.71–2.67 (m、1 H)、2.48–2.40 (m、8 H)。

[0259]

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 2)

[化 59]



化合物 2

化合物 1 と同様の方法で調製

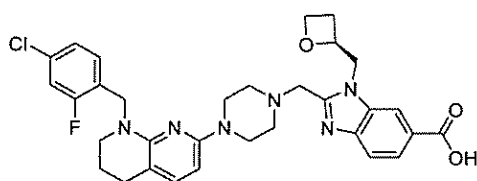
LCMS:  $[M+H]^+ = 579$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.70 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.30 (s, 1 H)、7.99–7.97 (m, 1 H)、7.66 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H)、7.35–7.32 (m, 1 H)、7.17–7.08 (m, 3 H)、6.01 (dd,  $J=8.0$ 、26.4 Hz, 1 H)、5.27 (dd,  $J=4.8$ 、7.2 Hz, 1 H)、4.91–4.89 (m, 1 H)、4.88–4.86 (m, 1 H)、4.79 (s, 2 H)、4.73 (dd,  $J=2.4$ 、15.2 Hz, 1 H)、4.65–4.63 (m, 1 H)、4.49–4.46 (m, 1 H)、4.04–3.89 (m, 2 H)、3.46–3.44 (m, 4 H)、3.04 (s, 3 H)、2.82–2.77 (m, 1 H)、2.59–2.53 (m, 5 H)。

【0260】

(S)-2-((4-(8-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキサタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 3)

【化60】



化合物 3

化合物 5 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 605.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.45 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29–8.25 (brs, 1 H)、7.80 (dd,  $J=8.4$ 、1.4 Hz, 1 H)、7.64 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.37 (dd,  $J=10.1$ 、1.7 Hz, 1 H)、7.26–7.19 (m, 2 H)、7.01 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)、5.90 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)、5.12–5.04 (m, 1 H)、4.77 (dd,  $J=15.2$ 、7.3 Hz, 1 H)、4.71 (s, 2 H)、4.66–4.59 (m, 1 H)、4.52–4.44 (m, 1 H)、4.40–4.32 (m, 1 H)、3.93 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.75 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.28–3.20 (brs, 4 H)、2.72–2.64 (m, 1 H)、2.59 (t,  $J=6.0$  Hz, 2 H)、2.49–2.31 (m, 7 H)、1.89–1.80 (m, 2 H)。

【0261】

(S)-2-((4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキサタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 4)

10

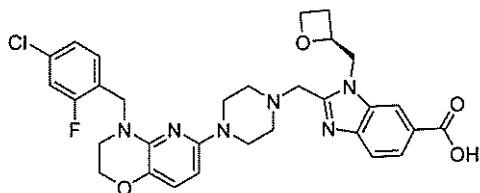
20

30

40

50

## 【化 6 1】



化合物 4

化合物 5 と同様の方法で調製

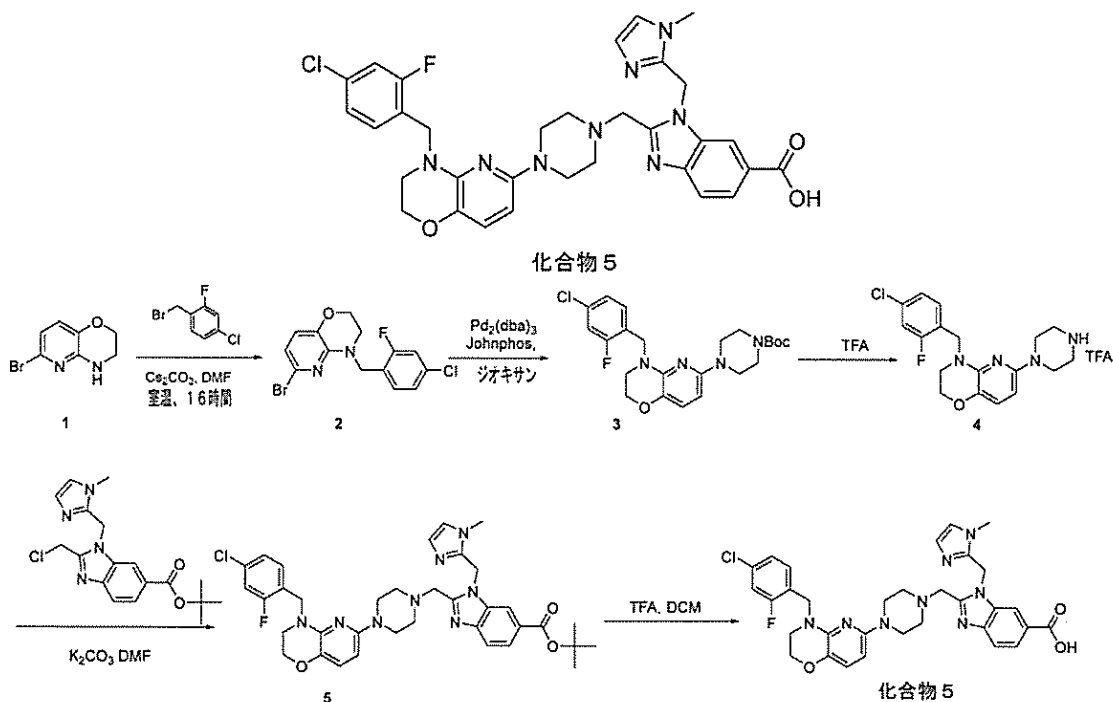
LCMS:  $[M+H]^+ = 607.6$ 、保持時間 (10 mmol NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.63 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29–8.25 (brs, 1 H)、7.80 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1 H)、7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H)、7.40 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1 H)、7.32 (t, J=8.2 Hz, 1 H)、7.23 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1 H)、6.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H)、5.90 (d, J=8.4 Hz, 1 H)、5.13–5.05 (m, 1 H)、4.78 (dd, J=15.2, 7.3 Hz, 1 H)、4.71 (s, 2 H)、4.63 (dd, J=12.8 Hz, 1 H)、4.51–4.45 (m, 1 H)、4.40–4.34 (m, 1 H)、4.12–4.07 (m, 2 H)、3.95 (d, J=13.5 Hz, 1 H)、3.76 (d, J=13.5 Hz, 1 H)、3.25–3.15 (brs, 6 H)、2.72–2.64 (m, 1 H)、2.57–2.52 (m, 1 H)、2.50–2.33 (m, 4 H)。

【0262】

2-((4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 5)

【化 6 2】



10

20

30

40

50

## ステップ 1

DMF (10 mL) 中の 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン (0.5 g、2.3 mmol) の溶液に、1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロベンゼン (0.6 g、2.5 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.3 g、6.9 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。溶液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィカラム (PE : EA = 10 : 1 で溶出) により精製すると、6-ブロモ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン (0.72 g、収率 72.7%) が黄色固体として得られた。

10

LCMS :  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 356.8$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.91 分。

## ステップ 2

1, 4-ジオキサジン (5 mL) 中の 6-ブロモ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン (200 mg、0.56 mmol) の溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (135 mg、0.73 mmol)、JohnPhos (16 mg、0.06 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 mg) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (292 mg、0.90 mmol、1.6 当量) を添加した。混合物を窒素下で 100℃ で 16 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、次に水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィカラム (PE : EA = 5 : 1 で溶出) によって精製すると、tert-ブチル 4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.1 g、0.22 mmol、収率 37.9%) が黄色固体として得られた。LCMS :  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 462.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 2.13 分。

20

## ステップ 3

TFA (1 mL) 及び DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン-6-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.1 g、0.22 mmol、1.0 当量) の溶液を、25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を飽和水溶液  $\text{NaHCO}_3$  を pH が 7 に調整されるまで添加し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮すると、4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン (65 mg、収率 70%) が黄色固体として得られた。LCMS :  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 362.8$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.45 分。

30

## ステップ 4

DMF (5 mL) 中の 4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジン (40 mg、0.1 mmol)、tert-ブチル 2-(クロロメチル)-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (32 mg、0.13 mmol、合成は国際出願公開第 2018/109607 号に開示されている) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (132.6 mg、0.96 mmol) の混合物を 60℃ に加熱し、 $\text{N}_2$  雰囲気下で 3 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を EA (10 mL × 2) で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾液を濃縮して粗生成物を得て、これを Biotage flash (EA : PE = 1 : 10 で溶出) によって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 2-((4-(

40

50

4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(23 mg、0.03 mmol、収率30%)が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 687.0$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.85分。

#### ステップ5

DCE(3 mL)及びTFA(1 mL)中のtert-ブチル2-((4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(23 mg、0.03 mmol)の溶液を1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を真空中で除去し、残渣を分取HPLCによって精製すると、所望の生成物(6 mg、収率35%)が得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 631.2$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.31分。

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.20-8.17(brs, 1 H)、8.04(dd,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.84-7.80(m, 1 H)、7.30-7.25(m, 2 H)、7.19-7.12(m, 2 H)、7.03(d,  $J=1.2$  Hz, 1 H)、6.95-6.90(m, 1 H)、6.01(d,  $J=8.3$  Hz, 1 H)、5.93(s, 2 H)、4.75(s, 2 H)、4.30(s, 2 H)、4.14-4.20(m, 2 H)、3.93(s, 3 H)、3.53-3.46(m, 2 H)、3.29-3.20(brs, 4 H)、2.94-2.86(m, 4 H)。

#### 【0263】

(S)-2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物6)

10

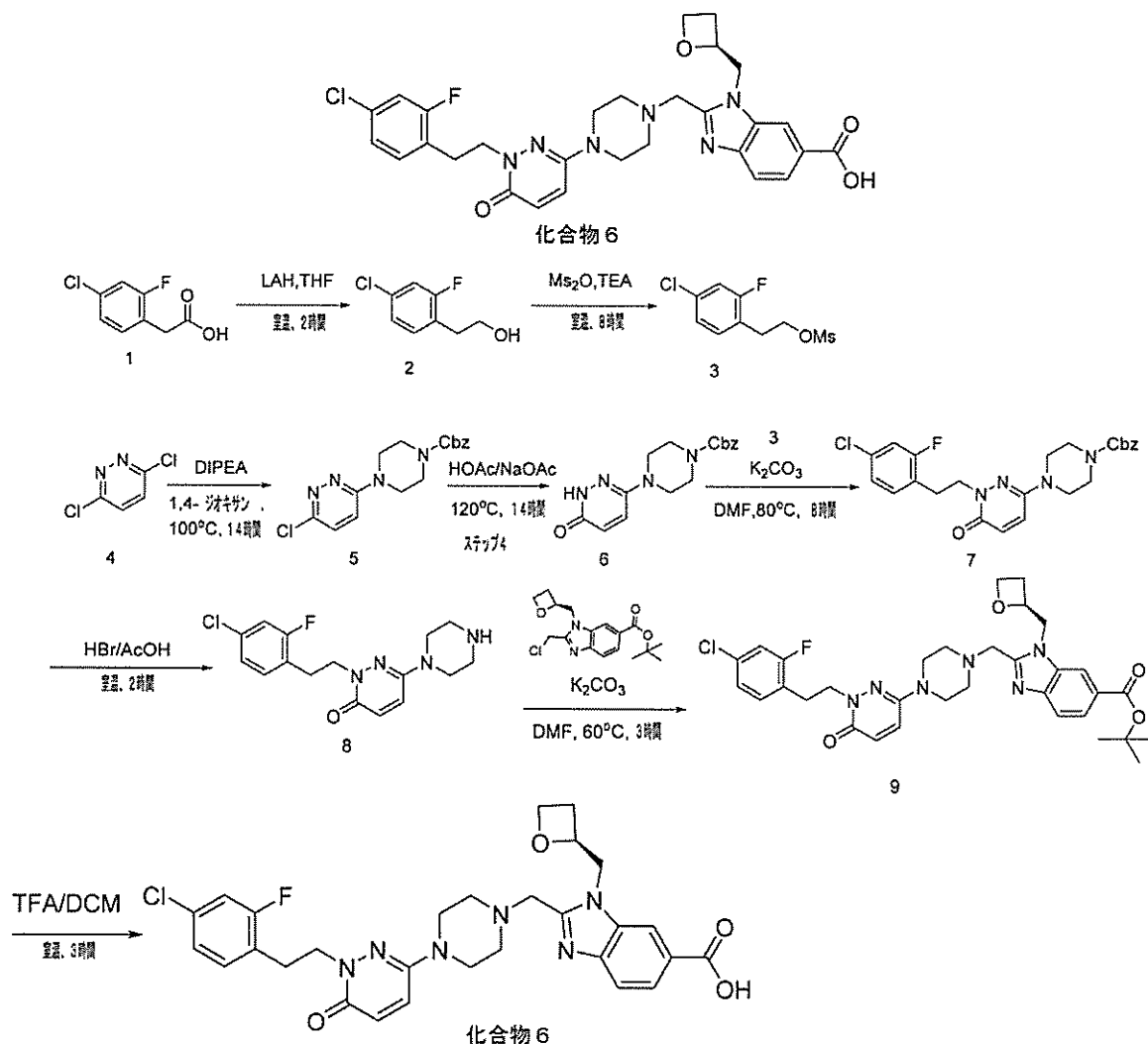
20

30

40

50

## 【化 6 3】



## ステップ 1

THF (20 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸 (1.8 g、9.6 mmol) の溶液に、LAH (19 mL、19.1 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エタノール (1.5 g、収率 89%) が黄色油として得られた。LCMS: [M-18+H]<sup>+</sup> = 157.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.61 分。

## ステップ 2

DCM (30 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エタノール (1.5 g、8.6 mmol) の溶液に、メタンスルホン酸無水物 (2.2 g、12.9 mmol) 及び TEA (3.6 mL、25.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 8 時間撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE:EA = 10:1) により精製すると、4-クロロ-2-フルオロフェニルメタンスルホナート (1.2 g、収率 55%) が黄色油状物として得られた。

LCMS: [M+Na]<sup>+</sup> = 275.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.79 分。

## ステップ 3

1,4-ジオキサン (20 mL) 中の 3,6-ジクロロピリダジン (1.0 g、6.7

mmol) の溶液に、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート (1.6 g、7.4 mmol) 及び DIPEA (3.6 mL、20.1 mmol) を添加した。混合物を 100 °C で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮すると、所望の生成物ベンジル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.2 g、収率 55%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 332.1、保持時間 (0.01% TFA) = 1.61 分。

#### ステップ 4

HOAc (75 mL) 中のベンジル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.0 g、3.0 mmol) の溶液に、NaOAc (0.25 g、3.05 mmol) を添加した。混合物を 120 °C で 16 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、NaHCO<sub>3</sub> (1N、30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮すると、ベンジル 4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (900 mg、収率 95%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 314.1、保持時間 (0.01% TFA) = 1.46 分。

#### ステップ 5

DMF (10 mL) 4-クロロ-2-フルオロフェネチルメタンスルホナート (80 mg、0.32 mmol) の溶液に、ベンジル 4-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.32 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg、1.0 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 3 時間撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 TLC (DCM: MeOH = 10:1) によって精製すると、ベンジル 4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、収率 67%) が褐色油状物として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 471.1、保持時間 (0.01% TFA) = 1.89 分。

#### ステップ 6

AcOH (10 mL) 中のベンジル 4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.9 mmol、1.0 当量) の溶液に、HBr/AcOH (33%) (3 mL、12.37 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) により精製すると、2-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3(2H)-オン (60 mg、収率 21%) が褐色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 336.7、保持時間 (0.01% TFA) = 1.41 分。

#### ステップ 7

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-(ピペラジン-1-イル)ピリダジン-3(2H)-オン (60 mg、0.18 mmol、1.0 当量) の溶液に、(S)-tert-ブチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (60 mg、0.179 mmol) 及び DIPEA (69 mg、0.54 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 3 時間撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 TLC (DCM

10

20

30

40

50

: MeOH=10:1) によって精製すると、(S)-tert-ブチル 2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (80 mg、収率 70%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 637.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.76 分。

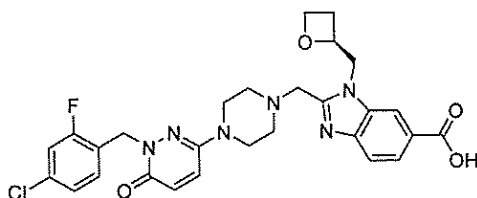
#### ステップ 8

DCM (8 mL) 中の (S)-tert-ブチル 2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (80 mg、0.13 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC によって精製すると、(S)-2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (22.8 mg、収率 32%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 581.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.35 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.37–8.36 (brs, 1 H)、8.00 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.70 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.42 (d,  $J=10.0$  Hz, 1 H)、7.11 (ddt,  $J=10.1, 8.1, 5.1$  Hz, 3 H)、6.84 (d,  $J=9.9$  Hz, 1 H)、5.27 (td,  $J=7.2, 4.9$  Hz, 1 H)、4.88 (d,  $J=7.1$  Hz, 1 H)、4.74 (dd,  $J=15.4, 2.5$  Hz, 1 H)、4.66 (dd,  $J=13.8, 7.9$  Hz, 1 H)、4.48 (dt,  $J=9.1, 5.9$  Hz, 1 H)、4.29 (t,  $J=6.6$  Hz, 2 H)、4.06 (d,  $J=13.7$  Hz, 1 H)、3.95 (d,  $J=13.7$  Hz, 1 H)、3.20 (t,  $J=4.7$  Hz, 4 H)、3.11 (t,  $J=6.5$  Hz, 2 H)、2.88–2.77 (m, 1 H)、2.67–2.48 (m, 5 H)。

[0264]

(S)-2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 7) [化 64]



化合物 7

化合物 6 と同様の方法で調製

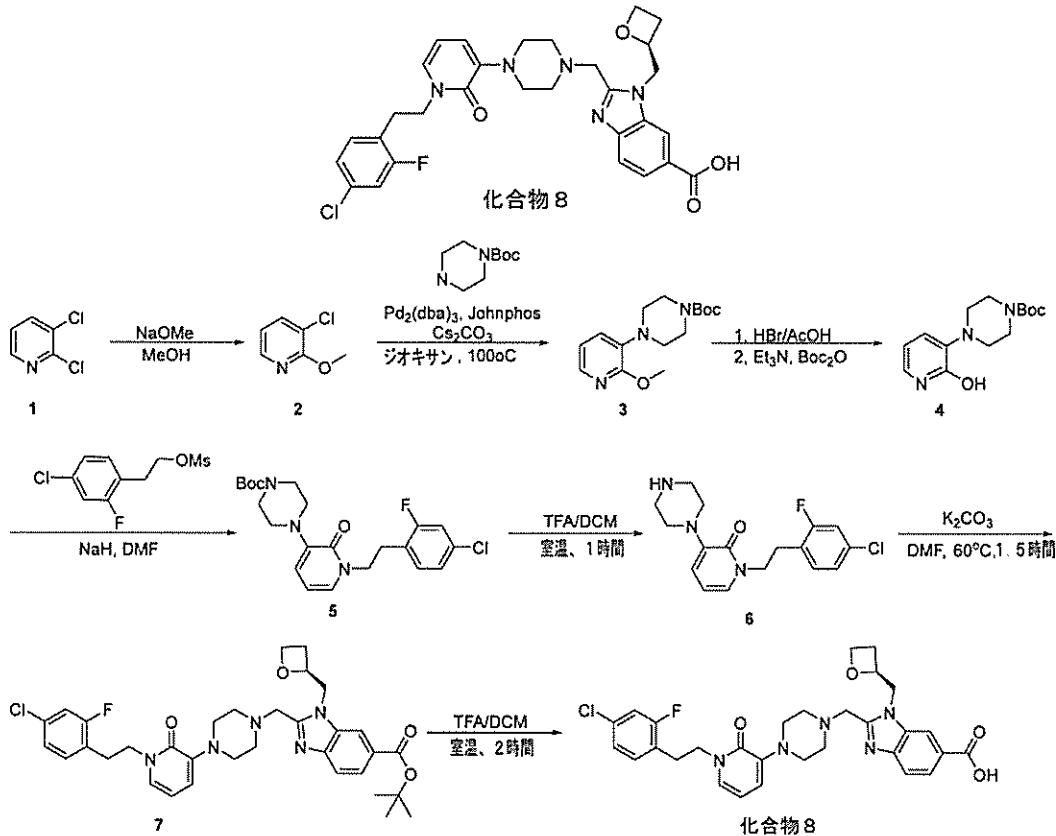
LCMS:  $[M+H]^+ = 567.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.28 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.23–8.22 (brs, 1 H)、7.87 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1 H)、7.57 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.38 (d,  $J=10.0$  Hz, 1 H)、7.18 (t,  $J=8.1$  Hz, 1 H)、7.08 (ddd,  $J=10.2, 9.1, 1.8$  Hz, 2 H)、6.80 (d,  $J=10.0$  Hz, 1 H)、5.21–5.11 (m, 3 H)、4.7

7-4.73 (m, 1 H)、4.61 (dd,  $J=15.4$ 、 $2.6$  Hz、1 H)、4.55-4.47 (m, 1 H)、4.35 (dt,  $J=9.1$ 、 $5.9$  Hz、1 H)、3.93 (d,  $J=13.7$  Hz、1 H)、3.82 (d,  $J=13.7$  Hz、1 H)、3.22-3.21 (brs, 4 H)、2.69 (dt,  $J=14.1$ 、 $8.2$  Hz、1 H)、2.57-2.47 (m, 4 H)、2.44-2.36 (m, 1 H)。

[0265]

(S)-2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1*h*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物8)  
[化65]



#### ステップ1

MeOH (50 mL) 中の 2, 3-ジクロロピリジン (5.0 g、34 mmol) の溶液に、NaOMe (54 mL、MeOH 中 1 N) を添加した。得られた混合物を 5 時間還流した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を氷水に注ぎ、HCl (水中 1 N) により pH 5~6 に調整し、EA (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を回収し、濃縮すると、所望の生成物 3-クロロ-2-メトキシピリジン (4 g、収率 81%) が黄色油として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

#### ステップ2

ジオキサン (20 mL) 中の 3-クロロ-2-メトキシピリジン (500 mg、3.49 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (845 mg、4.53 mmol)、Johnphos (208 mg、0.69 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (320 mg) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.45 g、10.47 mmol) の混合物を 100°C で 16 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を EA (50 mL) で希釈し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得て、これを Biotage flash (EA/PE=1/30) によって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 4-(2-メトキシピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カル

ボキシラート (1 g、収率 96%) が得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 294.0$ 、保持時間 = 1.62 分。

#### ステップ 3

HBr (AcOH 中 40%、10 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-メトキシピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (1 g、3.41 mmol) の溶液を一晩還流した。室温まで冷却した後、固体を回収した。固体を DCM (15 mL) に溶解し、次いで、Et<sub>3</sub>N (3.1 mL、4 当量) 及びジ-tert-ブチルジカルボナート (2.43 g、2 当量) を順次添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EA/PE = 1/4) によって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (600 mg、収率 63.5%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 280.0$ 、保持時間 = 1.27 分。

10

#### ステップ 4

DMF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (400 mg、1.43 mmol) の溶液に、NaH (68 mg、油中 60%、1.2 当量) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、4-クロロ-2-フルオロフェネチルメタンスルホナート (722 mg) を一度に添加した。反応溶液を室温で一晩攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、分取 HPLC によって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (17 mg、収率 2.7%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 435.9$ 、保持時間 = 1.75 分。

20

#### ステップ 5

DCM (1.5 mL) 中の tert-ブチル 4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (17 mg、0.039 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液に注ぎ、DCM (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、所望の生成物 1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-3-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-2(1H)-オン (12 mg、収率 92.3%) が褐色油として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 336.0$ 、保持時間 = 1.31 分。

30

#### ステップ 6

CH<sub>3</sub>CN (3 mL) 中の 1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-3-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-2(1H)-オン (12 mg、0.035 mmol)、tert-ブチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (15 mg、0.041 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 mg、0.020 mmol) の混合物を 60°C に加温し、N<sub>2</sub> 下で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。溶液を水に注ぎ、DCM (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、所望の生成物 (S)-tert-ブチル 2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル) メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (20 mg、収率 90%) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS:  $[M+H]^+ = 636.0$ 、保持時間 = 1.79 分。

40

#### ステップ 7

DCM (1.5 mL) 中の (S)-tert-ブチル 2-((4-(1-(4-クロロ

50

－２－フルオロフェネチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボキシラート（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶液を飽和水溶液ＮａＨＣＯ<sub>3</sub>に注ぎ、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をＮａ<sub>2</sub>ＳＯ<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製すると、所望の生成物（Ｓ）－２－（（４－（１－（４－クロロ－２－フルオロフェネチル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボン酸（３．３ｍｇ、収率１８％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ：[M+H]<sup>+</sup>=５７９．８、保持時間（０．０１％ＴＦＡ）＝１．２１分。

10

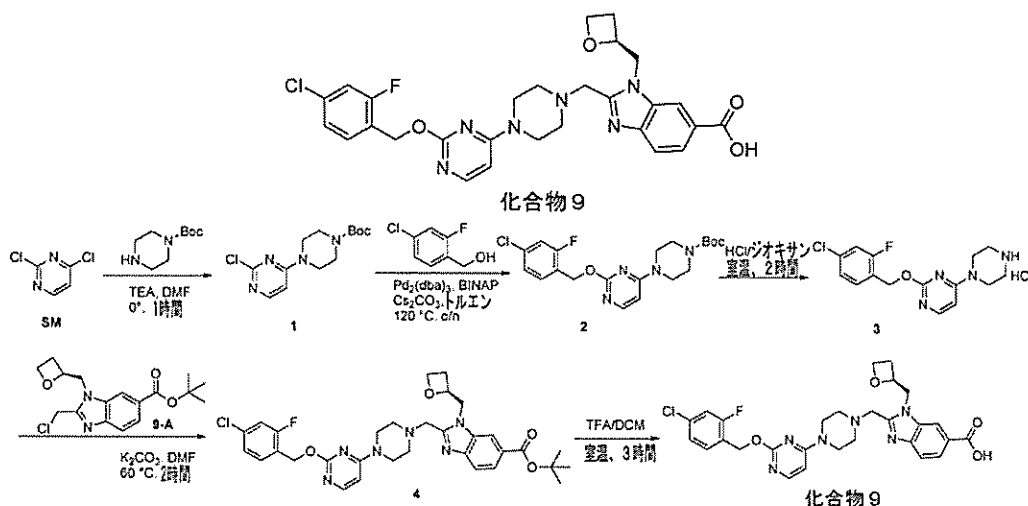
<sup>1</sup>H NMR（４００ MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ ８．２５－８．２９（br s、１ H）、７．８０（dd、J＝７．４、１．４ Hz、１ H）、７．６４（d、J＝８．４ Hz、１ H）、７．３５（dd、J＝７．２、１．６ Hz、１ H）、７．２６（t、J＝８．４ Hz、１ H）、７．２０（dd、J＝６．４、１．４ Hz、１ H）、７．１０（d、J＝５．２ Hz、１ H）、６．６５（d、J＝６．０ Hz、１ H）、６．０６（t、J＝８．０ Hz、１ h）、５．０８－５．１０（m、１ H）、４．６２－４．７８（m、２ H）、４．３６－４．４９（m、２ H）、４．０６－４．１０（m、２ H）、３．９８（d、J＝１３．６ Hz、１ H）、３．８０（d、J＝１３．２ Hz、１ H）、２．９５－３．００（m、６ H）、２．５７－２．６７（m、４ H）、２．３９－２．４４（m、２ H）。

20

【０２６６】

（Ｓ）－２－（（４－（２－（（４－クロロ－２－フルオロベンジル）オキシ）ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１－（オキセタン－２－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－６－カルボン酸（化合物９）

【化６６】



30

40

### ステップ 1

DMF（１０ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン（１ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）、tert-ブチルピペラジン－１－カルボキシラート（１．３８ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１．０２ｇ、１０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を、氷浴で１時間攪拌した。次に、反応物を室温で１８時間攪拌した。混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（８０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ<sub>2</sub>ＳＯ<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ＰＥ：ＥＡ／０％～２６％）によって精製すると、tert-ブチル４－（２－クロロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシラート（１．９８ｇ、９８％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ：

50

$[M+H]^+ = 299.1$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.70 分。

#### ステップ 2

トルエン (30 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(2-クロロピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1 g、3.36 mmol)、(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メタノール (662 g、3.69 mmol) の溶液に、 $Cs_2CO_3$  (2.18 g、6.71 mmol)、BINAP (230 mg、0.336 mmol) 及び  $Pa_2(dba)_3$  (172 mg、0.168 mmol) を  $N_2$  下、120°C で 18 時間添加した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (PE: EA / 0% ~ 28%) によって精製すると、*tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (910 mg、80%) が淡褐色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 423.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.50 分。

10

#### ステップ 3

HCl/ジオキサン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (905 mg、2.14 mmol) の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。反応物を濾過すると、2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン塩酸塩 (745 mg、収率 97%) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 323.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.55 分。

#### ステップ 4

DMF (3 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン塩酸塩 (37 mg、0.107 mmol)、(S)-*tert*-ブチル 2-(クロロメチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (30 mg、0.0893 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (19 mg、0.134 mmol) の溶液を、60°C で 2 時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) で希釈し、EA (30 mL × 3) で抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 TLC (PE: EA / 1:5) によって精製すると、(S)-*tert*-ブチル 2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (43 mg、81%) が無色油として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 623.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.04 分。

20

30

#### ステップ 5

DCM (4 mL) 中の (S)-*tert*-ブチル 2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (47 mg、0.08 mmol) の溶液に、室温で TFA (0.8 mL) を添加した。混合物を 1 時間攪拌した。反応物を蒸発させ、ACN (4 mL) に溶解し、穂話  $NaHCO_3$  水溶液で pH = 7 ~ 8 に調整した。反応物を蒸発させ、THF (1 mL) に溶解し、分取 HPLC ( $NH_4HCO_3$ ) によって精製すると、(S)-2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (15.6 mg、36%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 567.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.37 分。

40

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.21-8.20 (brs, 2 H)、8.06 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 H)、7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H)、7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H)、7.11 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2 H)、6.18 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1 H)、5.37 (s, 2 H)、5.23-5.22 (brs, 1 H)、4.72-4.70 (m, 1 H)、4.66-4.60 (m, 1 H)、4.38-4.34 (m, 1 H)、4.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2

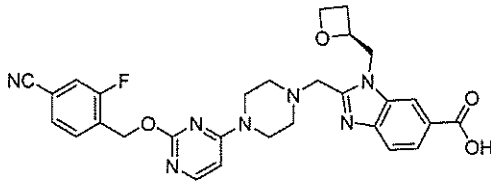
50

H)、3.66 (s、4 H)、2.77–2.70 (m、1 H)、2.61 (s、4 H)、2.49–2.40 (m、2 H)。

【0267】

(S)–2–((4–(2–((4–シアノ–2–フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン–4–イル)ピペラジン–1–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物10)

【化67】



化合物10

化合物9と同様の方法で調製

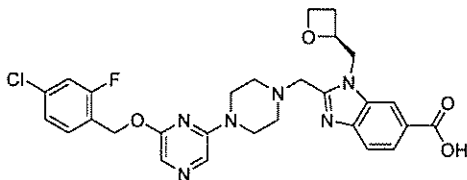
LCMS:  $[M+H]^+ = 558.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.26分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21–8.20 (brs、2 H)、8.07 (t、 $J=9.6$  Hz、2 H)、7.83 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.68 (t、 $J=7.6$  Hz、1 H)、7.44 (d、 $J=8$  Hz、1 H)、7.35 (d、 $J=9.2$  Hz、1 H)、6.19 (d、 $J=6.0$  Hz、1 H)、5.45 (s、2 H)、5.25–5.23 (m、1 H)、4.69–4.68 (brs、2 H)、4.66–4.60 (m、1 H)、4.39–4.34 (m、1 H)、4.10 (dd、 $J=13.2$  11.2 Hz、2 H)、3.64 (s、4 H)、2.77–2.72 (m、1 H)、2.57 (s、4 H)、2.49–2.40 (m、2 H)。

【0268】

(S)–2–((4–(6–(4–クロロ–2–フルオロベンジルオキシ)ピラジン–2–イル)ピペラジン–1–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物11)

【化68】



化合物11

化合物9と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 566.9$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.90分。

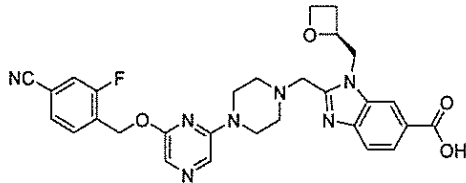
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.28 (s、1 H)、7.87–7.76 (m、2 H)、7.65 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.59–7.43 (m、3 H)、7.31 (dd、 $J=8.3$ 、1.7 Hz、1 H)、5.34 (s、2 H)、5.10 (d、 $J=7.0$  Hz、1 H)、4.80 (dd、 $J=15.3$ 、7.2 Hz、1 H)、4.66 (d、 $J=12.7$  Hz、1 H)、4.49 (dd、 $J=13.6$ 、7.7 Hz、1 H)、4.38 (dt、 $J=9.0$ 、5.9 Hz、1 H)、3.99 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.82 (d、 $J=13.$

6 Hz、1 H)、3.54-3.53 (brs、4 H)、2.74-2.61 (m、1 H)、2.61-2.53 (m、4 H)、2.50-2.42 (m、1 H)。

【0269】

(S)-2-((4-((6-((4-シアノ-2-フルオロベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物12)

【化69】



化合物12

化合物9と同様の方法で調製

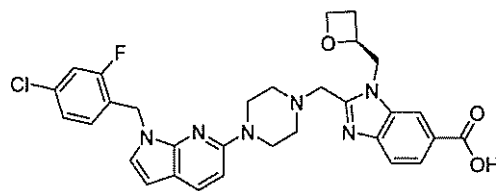
LCMS:  $[M+H]^+ = 558.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.18分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (s、1 H)、7.90 (d、 $J=10.4$  Hz、1 H)、7.85-7.78 (m、2 H)、7.73-7.71 (m、2 H)、7.65 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.55 (s、1 H)、5.43 (s、2 H)、5.14-5.03 (m、1 H)、4.80 (dd、 $J=15.2$ 、7.3 Hz、1 H)、4.65 (d、 $J=12.7$  Hz、1 H)、4.49 (dd、 $J=13.5$ 、7.8 Hz、1 H)、4.38 (dt、 $J=9.0$ 、5.9 Hz、1 H)、3.98 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.81 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.51-3.50 (brs、4 H)、2.78-2.63 (m、1 H)、2.59-2.51 (m、4 H)、2.44-2.35 (m、1 H)。

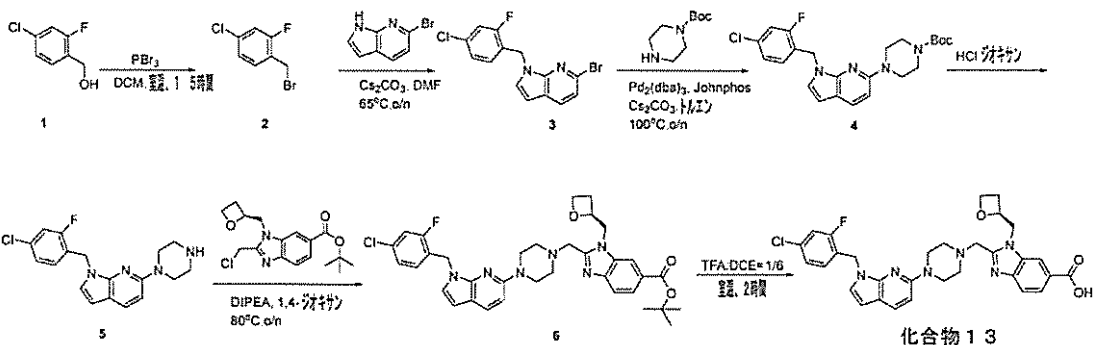
【0270】

(S)-2-((4-((1-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物13)

【化70】



化合物13



ステップ1

DCM (40 mL) 中の (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メタノール (3.0 g、18.69 mmol) の溶液に、0℃で PBr<sub>3</sub> (1.2 mL、13.1 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示す。反応物を 0℃で水 (20 mL) でクエンチし、DCM (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及びブライン (20 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮すると、所望の生成物 (3.0 g、収率 73%) が黄色油状物として得られた。

#### ステップ 2

DMF (80 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロベンゼン (1.0 g、5.08 mmol) の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.0 g、15.3 mmol) 及び 6-ブロモ-1*h*-ピロロ [2, 3-*b*] ピリジン (1.4 g、6.1 mmol) を添加した。混合物を 65℃で一晩攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (30 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム (PE : EA = 20 : 1) で精製すると、所望の生成物 (1.0 g、収率 59%) が黄色固体として得られた。

#### ステップ 3

トルエン (50 mL) 中の 6-ブロモ-1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1*h*-ピロロ [2, 3-*b*] ピリジン (1 g、2.94 mmol、1.0 当量) の溶液に、*tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (657 mg、3.53 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.9 g、8.9 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (269 mg、0.29 mmol) 及び Johnphos (175 mg、0.59 mmol) を添加した。混合物を 100℃で一晩攪拌した。反応混合物は、飽和水溶液 NH<sub>4</sub>Cl を添加することにより後処理し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム (PE : EA = 20 : 1) により精製すると、所望の生成物 (100 mg、収率 8%) が黄色固体として得られた。LCMS : [M+H]<sup>+</sup> = 444.1、保持時間 (0.01% TFA) = 2.33 分。

#### ステップ 4

HCl/ジオキサン (4 N、10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1*h*-ピロロ [2, 3-*b*] ピリジン-6-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.23 mmol) の溶液を、25℃で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮すると、所望の生成物 (60 mg、収率 80%) が白色固体として得られた。LCMS : [M+H]<sup>+</sup> = 344.7、保持時間 (0.01% TFA) = 1.49 分。

#### ステップ 5

1, 4-ジオキサン (3 mL) 中の 1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-(ピペラジン-1-イル)-1*h*-ピロロ [2, 3-*b*] ピリジン (34 mg、0.01 mmol、1.1 当量) の溶液に、DIPEA (1 mL、1 mmol) 及び *tert*-ブチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1*h*-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (30 mg、0.09 mmol) を添加し、混合物を 80℃で一晩攪拌した。反応物を分取 TLC (PE : EA = 1 : 1、R<sub>f</sub> = 0.25) によって精製し、次いで、分取 HPLC によって精製すると、所望の生成物 (20 mg、収率 30%) が黄色固体として得られた。LCMS : [M+H]<sup>+</sup> = 645.2、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.00 分。

#### ステップ 6

TFA (1 mL) 及び DCE (6 mL) 中の *tert*-ブチル (S)-2-(4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1*h*-ピロロ [2, 3-*b*] ピリジン-6-イル) ピペラジン-1-イル) メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1*h*-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (20 mg、0.03 mmol) の

10

20

30

40

50

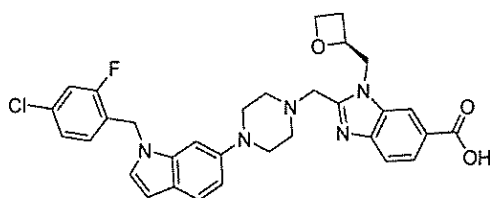
溶液を室温で2時間攪拌した。混合物をアンモニア水（0.1 mL）によってpH約7に中和し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物（14.1 mg、収率79.9%）が白色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>=589.0、保持時間（10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）=1.56分。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.27（s、1 H）、7.81（dd、J=8.4、1.4 Hz、1 H）、7.73（d、J=8.7 Hz、1 H）、7.65（d、J=8.5 Hz、1 H）、7.43（dd、J=10.0、1.7 Hz、1 H）、7.24–7.16（m、3 H）、6.66（d、J=8.7 Hz、1 H）、6.30（d、J=3.5 Hz、1 H）、5.33（s、2 H）、5.10（dt、J=7.3、5.0 Hz、1 H）、4.81（dd、J=15.2、7.3 Hz、1 H）、4.66（dd、J=15.2、2.5 Hz、1 H）、4.49（dd、J=13.5、7.9 Hz、1 H）、4.38（dt、J=9.0、5.9 Hz、1 H）、3.99（d、J=13.5 Hz、1 H）、3.81（d、J=13.4 Hz、1 H）、3.48–3.47（brs、4 H）、2.77–2.65（m、1 H）、2.63–2.52（m、4 H）、2.50–2.43（m、1 H）。

【0271】

（S）-2-（（4-（1-（4-クロロ-2-フルオロベンジル）-1h-インドール-6-イル）ピペラジン-1-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（化合物14）

【化71】



化合物 1 4

化合物13と同様の方法で調製

LCMS：[M+H]<sup>+</sup>=588.2、保持時間（10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）=1.34分。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.26（s、1 H）、7.81（dd、J=8.4、1.5 Hz、1 H）、7.64（d、J=8.4 Hz、1 H）、7.45（dd、J=10.1、2.0 Hz、1 H）、7.38（d、J=8.7 Hz、1 H）、7.26–7.18（m、2 H）、6.97（dd、J=21.0、12.8 Hz、2 H）、6.79（dd、J=8.7、2.0 Hz、1 H）、6.35（d、J=3.1 Hz、1 H）、5.39（s、2 H）、5.15–5.05（m、1 H）、4.80（dd、J=15.2、7.3 Hz、1 H）、4.70–4.61（m、1 H）、4.48（dd、J=13.3、8.1 Hz、1 H）、4.38（dt、J=9.2、6.0 Hz、1 H）、4.00（d、J=13.5 Hz、1 H）、3.82（d、J=13.4 Hz、1 H）、3.08–3.07（brs、5 H）、2.75–2.54（m、5 H）。

【0272】

（S）-2-（（4-（6-（4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ）ピリジン-2-イル）-1,4-ジアゼパム-1-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（化合物15）

10

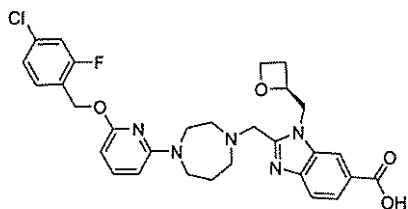
20

30

40

50

## 【化 7 2】



化合物 1 5

化合物 9 と同様の方法で調製

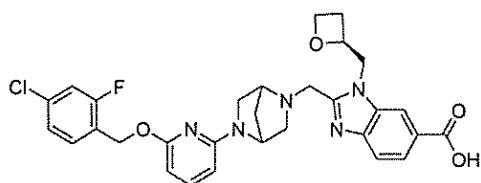
LCMS:  $[M+H]^+ = 579.8$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.41 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.76 (s, 1 H)、8.22–8.25 (brs, 1 H)、7.79 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H)、7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H)、7.40–7.45 (m, 1 H)、7.25 (dd,  $J=6.4, 1.6$  Hz, 1 H)、6.16 (d,  $J=8$  Hz, 1 H)、6.01 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H)、5.25 (s, 2 H)、4.30–4.97 (m, 5 H)、3.85–4.05 (m, 2 H)、3.53–3.72 (m, 4 H)、2.55–2.80 (m, 5 H)、2.23–2.35 (m, 1 H)、1.65–1.79 (m, 2 H)。

## 【0 2 7 3】

2-((5-(6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1*h*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 1 6)

## 【化 7 3】



化合物 1 6

化合物 9 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 578.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.36 分。

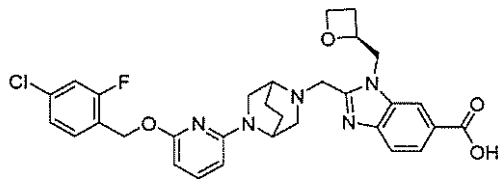
$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.32–8.24 (brs, 1 H)、7.99 (dd,  $J=8.5, 1.3$  Hz, 1 H)、7.71 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.44 (t,  $J=7.9$  Hz, 2 H)、7.17–7.09 (m, 2 H)、6.10 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H)、6.05 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H)、5.42 (d,  $J=13.0$  Hz, 1 H)、5.28 (d,  $J=13.0$  Hz, 1 H)、5.22–5.15 (m, 1 H)、4.78–4.62 (m, 3 H)、4.58–4.51 (m, 1 H)、4.51–4.37 (m, 2 H)、4.32–4.25 (m, 1 H)、4.10 (s, 1 H)、3.65 (d,  $J=10.6$  Hz, 1 H)、3.52 (dd,  $J=10.6, 1.8$  Hz, 1 H)、3.19 (dd,  $J=10.4, 1.6$  Hz, 1 H)、2.99 (d,  $J=10.2$  Hz, 1 H)、2.78–2.64 (m, 1 H)、2.49–2.36 (m, 1 H)、2.19 (d,  $J=10.4$  Hz, 1 H)、2.07 (d,  $J=10.5$  Hz, 1 H)。

## 【0 2 7 4】

2-((5-(6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-

イル) - 2, 5-ジアザピシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) メチル) - 1 - ( (S) - オキシタン-2-イル) メチル) - 1 h-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 17)

【化 7 4】



化合物 17

化合物 9 と同様の方法で調製

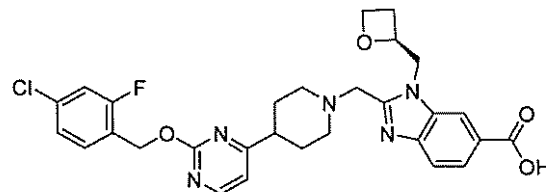
LCMS:  $[M+H]^+ = 591.6$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.74 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.36–8.33 (brs, 1 H)、8.05–8.00 (m, 1 H)、7.77 (dd,  $J=8.5, 2.9$  Hz, 1 H)、7.53–7.43 (m, 2 H)、7.21–7.14 (m, 2 H)、6.13 (dd,  $J=12.4, 5.2$  Hz, 2 H)、5.40–5.31 (m, 2 H)、5.25–5.16 (m, 1 H)、4.86–4.61 (m, 5 H)、4.61–4.52 (m, 1 H)、4.40–4.31 (m, 1 H)、3.98 (d,  $J=11.9$  Hz, 1 H)、3.80–3.68 (brs, 2 H)、3.59–3.39 (m, 3 H)、2.81–2.70 (m, 1 H)、2.54–2.45 (m, 1 H)、2.05–1.93 (m, 3 H)。

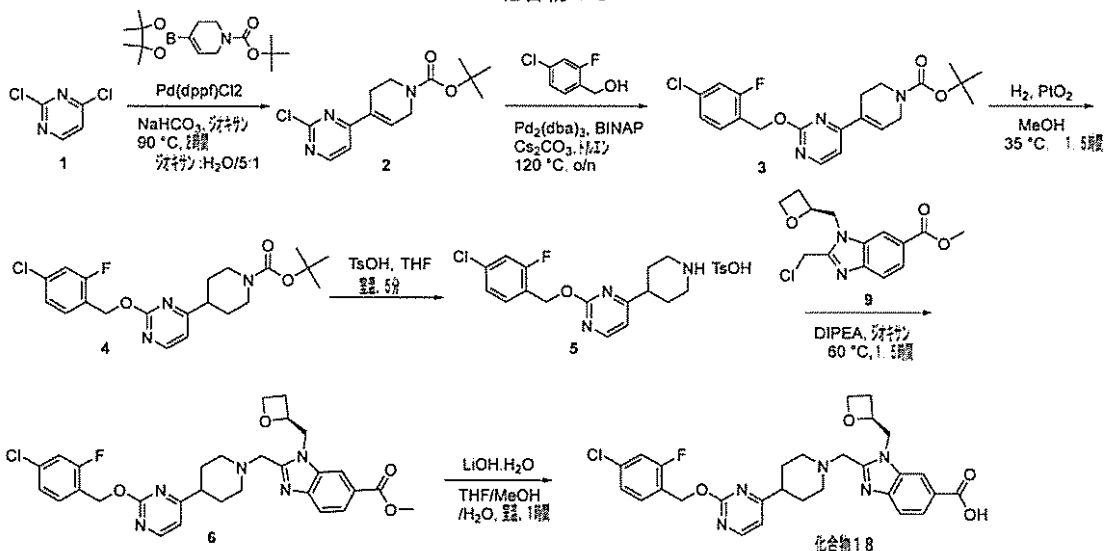
【0275】

(S) - 2 - ( (4 - (2 - ( (4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 1 - (オキシタン-2-イルメチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 18)

【化 7 5】



化合物 18



化合物 18

## ステップ 1

ジオキサン (60 mL) 及び水 (12 mL) 中の 2, 4-ジクロロピリミジン (5 g、34.01 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (11.56 g、37.4 mmol、1.1 当量) の溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (4.29 g、51.0 mmol、1.5 当量) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (497 mg、3.4 mmol、0.04 当量) を添加した。混合物を N<sub>2</sub> 下、90℃で 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (PE:EA=10:1) によって精製すると、tert-ブチル 4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (7 g、70%) が淡黄色油として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=296.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.83 分。

10

## ステップ 2

トルエン (80 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (4.0 g、13.56 mmol)、(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メタノール (2.6 g、16.27 mmol)、BINAP (844 mg、1.36 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.81 g、27.12 mmol) の混合物に、Pa<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (622 mg、0.68 mmol) を添加し、反応物を 120℃で 18 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (PE:EA=0%~25%) によって精製すると、tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (2.7 g、47%) が淡黄色がかった油として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=420.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.22 分。

20

## ステップ 3

MeOH (8 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (200 mg、0.477 mmol、1.0 当量) の溶液に、PtO<sub>2</sub> (20 mg) を添加し、反応物を室温で 1.5 時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (100 mg、50%) が無色油状物として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=422.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.15 分。

30

## ステップ 4

THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (90 mg、0.021 mmol) の溶液に、p-TsOH (203 mg、1.07 mmol) を添加し、反応物を室温で 15 分間撹拌した。混合物を濃縮すると、2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-4-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩 (96 mg、粗生成物) が黄色固体として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=321.8、保持時間 (0.01% TFA) = 1.42 分。

40

## ステップ 5

ジオキサン (12 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-4-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩 (96 mg、0.16 mmol)、(S)-メチル 2-(クロロメチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート (40 mg、0.14 mmol) 及び DIPEA (53 mg、0.41 mmol) の溶液を、60℃で 1.5 時間撹拌した。混合物を蒸発させ、EA (60 mL) で希釈し、水 (20 mL×2) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製

50

すると、(S)-メチル2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート(20mg、26%)が淡白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 580.0$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.96分。

#### ステップ6

THF(2mL)、MeOH(2mL)及びH<sub>2</sub>O(1mL)中の(S)-メチル2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート(20mg、0.0345mmol)の溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O(8mg、0.17mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を蒸発させ、水(0.5mL)で希釈し、pH=6に調整するために、水溶液HCl(1N)を添加し、溶液を濃縮し、分取HPLCによって精製すると、(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(9.3mg、47%)が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 566.0$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.48分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51(d、J=5.2 Hz、1 H)、8.25-8.24(brs、2 H)、7.81(d、J=8.4 Hz、1 H)、7.63-7.55(m、2 H)、7.51(dd、J=1.6、1.6 Hz、1 H)、7.33(dd、J=1.6、8.4 Hz、1 H)、7.10(d、J=5.2 Hz、1 H)、5.39(s、2 H)、5.09(dd、J=5.2、1.6 Hz、1 H)、4.82(dd、J=6.8、6.8 Hz、1 H)、4.67-4.63(m、1 H)、4.50(dd、J=7.2、7.2 Hz、1 H)、4.39(dd、J=6、5.6 Hz、1 H)、3.96(d、J=13.2 Hz、1 H)、3.80(d、J=13.6 Hz、1 H)、3.00(d、J=10.8 Hz、1 H)、2.87(d、J=11.2 Hz、1 H)、2.72-2.61(m、2 H)、2.44(dd、J=8.4、1.2 Hz、1 H)、2.26-2.14(m、2 H)、1.85-1.76(m、2 H)、1.72-1.64(m、2 H)。

[0276]

(S)-2-((4-(6-(4-シアノ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物19)

10

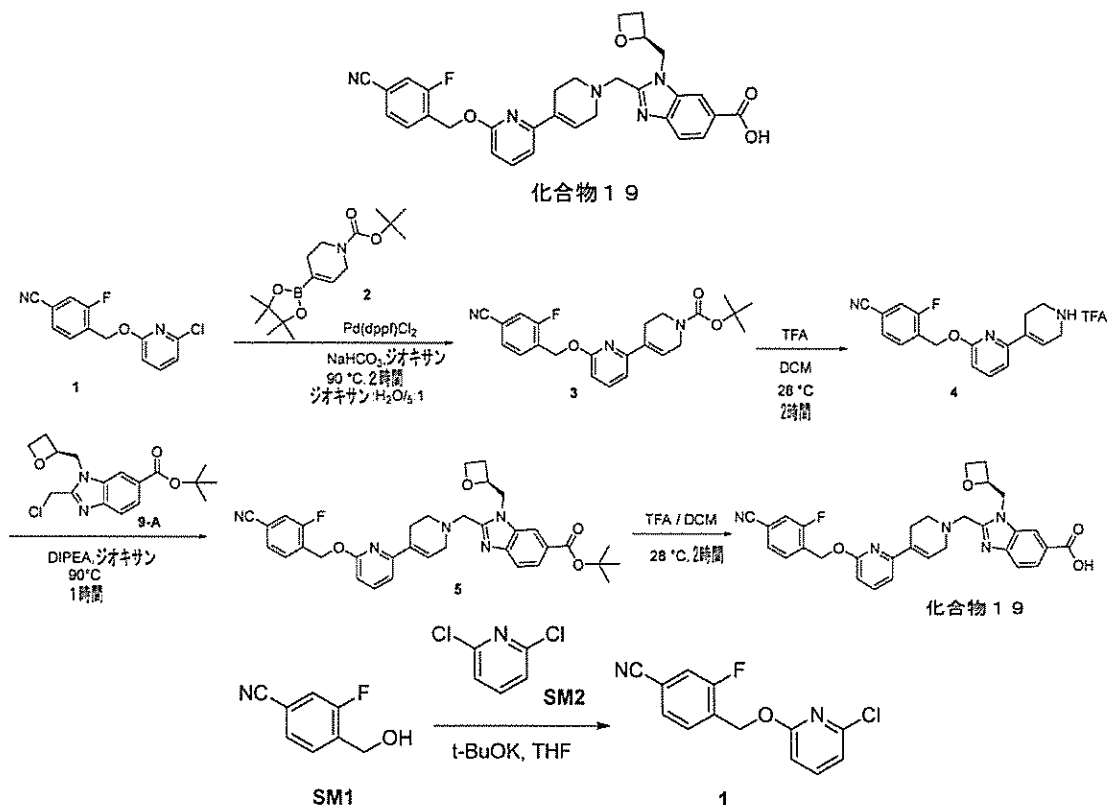
20

30

40

50

## 【化 7 6】



## ステップ 1

THF (500 mL) 中の *t*-BuOK (31.3 g、279.7 mmol) の攪拌懸濁液に、3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル (28.1 g、186.5 mmol) を 10~15℃ で少しずつ添加した。混合物を 15℃ で 45 分間攪拌し、2,6-ジクロロピリジン (23.0 g、155.4 mmol) を反応混合物に 15℃ で数回に分けて添加し、混合物を 15℃ で 18 時間攪拌した。混合物を水溶液 NH<sub>4</sub>Cl (1000 mL) に注いだ。EtOAc (1000 mL) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過した。有機層を分離し、水層を EtOAc (2×600 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EtOAc=10/1) によって精製すると、4-(6-クロロピリジン-2-イルオキシ)メチル-3-フルオロベンゾニトリル (26.0 g、収率 64%) が淡黄色固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67–7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.59–7.55 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.49–7.46 (dd, J<sub>1</sub>=8.0 Hz, J<sub>2</sub>=1.2 Hz, 1H)、7.40–7.37 (dd, J<sub>1</sub>=9.2 Hz, J<sub>2</sub>=1.2 Hz, 1H)、6.97–6.95 (d, J=7.6 Hz, 1H)、6.75–6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H)、5.48 (s, 2H)。

## ステップ 1 a

ジオキサン (20 mL) 及び H<sub>2</sub>O (4 g、222.22 mmol) 中の 4-[(6-クロロ-2-ピリジル)オキシメチル]-3-フルオロベンゾニトリル (1 g、3.81 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (1.29 g、4.19 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (278.3 mg、0.38 mmol) 及び NaHCO<sub>3</sub> (479.69 mg、5.71 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、90℃ で 2 時間攪拌した

。反応混合物を、EtOAcを用いたセライトパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン／EtOAc＝0～11％）によって精製すると、所望の生成物tert-ブチル4-〔6-〔（4-シアノ-2-フルオロフェニル）メトキシ〕-2-ピリジル〕-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート（1.5g、3.63mmol、収率95.4％）が淡黄色液体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝410.1、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝2.22分。

#### ステップ2

DCM（20mL）中のtert-ブチル4-〔6-〔（4-シアノ-2-フルオロフェニル）メトキシ〕-2-ピリジル〕-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート（1.5g、3.66mmol）の溶液に、TFA（7.40g、64.90mmol、5mL）をゆっくり添加した。反応物を28℃で2時間撹拌した。LCMSによって判定した反応の完了後、反応混合物を真空中で濃縮すると、3-フルオロ-4-〔〔6-（1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-2-ピリジル〕オキシメチル〕ベンゾニトリル（1.8g、3.94mmol）TFA塩が淡黄色がかった液体として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝310.1、保持時間（0.01％TFA）＝1.42分。

#### ステップ3

ジオキサン（10mL）中の3-フルオロ-4-〔〔6-（1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-2-ピリジル〕オキシメチル〕ベンゾニトリル（340mg、0.80mmol）、tert-ブチル2-（クロロメチル）-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（225mg、670mmol）及びDIPEA（216.42mg、1.67mmol）の混合物を90℃で1時間撹拌し、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン／EtOAc＝20：1）によって精製すると、所望の生成物tert-ブチル2-〔〔4-〔6-〔（4-シアノ-2-フルオロフェニル）メトキシ〕-2-ピリジル〕-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕メチル〕-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（366mg、0.31mmol）が淡褐色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝610.0、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝1.87分。

#### ステップ4

DCM（6mL）中のtert-ブチル2-〔〔4-〔6-〔（4-シアノ-2-フルオロフェニル）メトキシ〕-2-ピリジル〕-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル〕メチル〕-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（180mg、0.30mmol）の溶液に、DCM（2mL）中のTFA（2.96g、25.96mmol、2mL）を28℃でゆっくり添加し、1時間撹拌した。LCMSによって判定した反応の完了後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を分取HPLC（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）によって精製すると、（S）-2-（（4-（6-（4-シアノ-2-フルオロベンジルオキシ）ピリジン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イル）メチル-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（54mg、収率33％）が白色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝554.2、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝1.42分。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 12.73-12.72（brs、1 H）、8.27-8.26（brs、1 H）、7.90（d、J＝10.3 Hz、1 H）、7.81（dd、J＝8.5、1.5 Hz、1 H）、7.69（dt、J＝13.2、8.0 Hz、4 H）、7.10（d、J＝7.5 Hz、1 H）、6.85-6.61（m、2 H）、5.49（s、2 H）、5.15-5.02（m、1 H）、4.80（dd、J＝15.2、7.3 Hz、1 H）、4.71-4.60（m

10

20

30

40

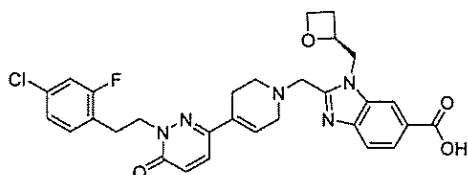
50

、1 H)、4.40 (ddt、 $J=11.9, 8.9, 6.0$  Hz、2 H)、4.07 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.91 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.28–3.17 (m、2 H)、2.73 (d、 $J=2.5$  Hz、2 H)、2.70–2.60 (m、1 H)、2.43–2.42 (m、2 H)、2.44–2.34 (m、1 H)。

【0277】

(S)-2-((4-((1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物20)

【化77】



化合物20

化合物26と同様の方法で調製

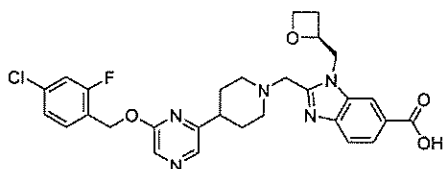
LCMS:  $[M+H]^+ = 578.2$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.34分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.35 (d、 $J=0.8$  Hz、1 H)、8.00 (dd、 $J=8.5, 1.4$  Hz、1 H)、7.74 (dd、 $J=23.2, 9.2$  Hz、2 H)、7.10 (ddt、 $J=10.1, 8.1, 5.0$  Hz、3 H)、6.90 (d、 $J=9.8$  Hz、1 H)、6.41–6.40 (brs、1 H)、5.23 (tt、 $J=7.2, 3.6$  Hz、1 H)、4.90–4.81 (m、1 H)、4.72 (dd、 $J=15.4, 2.5$  Hz、1 H)、4.64 (dd、 $J=13.9, 7.9$  Hz、1 H)、4.52–4.45 (m、1 H)、4.42 (t、 $J=6.6$  Hz、2 H)、4.17 (d、 $J=13.8$  Hz、1 H)、4.06 (d、 $J=13.7$  Hz、1 H)、3.29–3.28 (brs、2 H)、3.14 (t、 $J=6.5$  Hz、2 H)、2.86–2.71 (m、3 H)、2.56–2.47 (m、1 H)、2.36–2.35 (brs、2 H)。

【0278】

(S)-2-((4-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物21)

【化78】



化合物21

化合物18と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 566.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.45分。

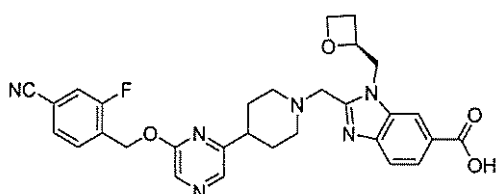
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (s、1 H)、8.18 (d、 $J=3.4$  Hz、2 H)、7.80 (dd、 $J=8.4, 1.4$  Hz、1 H)

)、7.67–7.54 (m、2 H)、7.49 (dd、 $J=10.0$ 、 $2.0$  Hz、1 H)、7.32 (dd、 $J=8.2$ 、 $1.7$  Hz、1 H)、5.41 (s、2 H)、5.13 (d、 $J=7.0$  Hz、1 H)、4.81 (dd、 $J=15.2$ 、 $7.3$  Hz、1 H)、4.67 (dd、 $J=15.1$ 、 $2.5$  Hz、1 H)、4.51–4.31 (m、2 H)、3.97 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.79 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.02 (d、 $J=11.0$  Hz、1 H)、2.87 (d、 $J=11.3$  Hz、1 H)、2.74–2.68 (m、2 H)、2.46–2.38 (m、1 H)、2.33–2.11 (m、2 H)、1.81–1.72 (m、4 H)。

【0279】

(S)–2–((4–(6–(4–シアノ–2–フルオロベンジルオキシ)ピラジン–2–イル)ピペリジン–1–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1h–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物22)

【化79】



化合物22

化合物18と同様の方法で調製

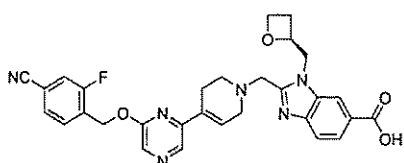
LCMS:  $[M+H]^+ = 557.1$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.35分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (d、 $J=0.9$  Hz、1 H)、8.23 (s、1 H)、8.19 (s、1 H)、7.92 (d、 $J=9.4$  Hz、1 H)、7.80 (dd、 $J=8.4$ 、 $1.5$  Hz、1 H)、7.78–7.70 (m、2 H)、7.64 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.51 (s、2 H)、5.16–5.04 (m、1 H)、4.81 (dd、 $J=15.1$ 、 $7.2$  Hz、1 H)、4.67 (dd、 $J=15.1$ 、 $2.5$  Hz、1 H)、4.49 (dd、 $J=13.6$ 、 $7.8$  Hz、1 H)、4.39 (dt、 $J=9.0$ 、 $5.9$  Hz、1 H)、3.96 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.79 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.00 (d、 $J=11.0$  Hz、1 H)、2.86 (d、 $J=11.0$  Hz、1 H)、2.79–2.63 (m、2 H)、2.48–2.37 (m、1 H)、2.25–2.16 (m、2 H)、1.83–1.60 (m、4 H)。

【0280】

(S)–2–((4–(6–(4–シアノ–2–フルオロベンジルオキシ)ピラジン–2–イル)–5,6–ジヒドロピリジン–1(2H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1h–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物23)

【化80】



化合物23

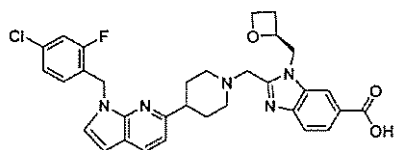
化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 555.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.35 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.39 (s, 1 H)、8.29–8.18 (m, 2 H)、7.91 (dd,  $J=10.0, 1.1$  Hz, 1 H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1 H)、7.78–7.69 (m, 2 H)、7.65 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、6.83 (s, 1 H)、5.53 (s, 2 H)、5.10–4.98 (m, 1 H)、4.79 (dd,  $J=15.2, 7.2$  Hz, 1 H)、4.64 (dd,  $J=15.2, 2.7$  Hz, 1 H)、4.46 (dd,  $J=13.6, 7.7$  Hz, 1 H)、4.36 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1 H)、4.08 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H)、3.93 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.28–3.25 (m, 2 H)、2.78–2.75 (m, 2 H)、2.68–2.63 (m, 1 H)、2.53–2.51 (m, 2 H)、2.42–2.39 (m, 1 H)。

【0281】

(S)-2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物24)  
【化81】



化合物24

化合物26と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 588.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.41 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.29–8.25 (brs, 1 H)、7.88 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)、7.80 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1 H)、7.63 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.49 (d,  $J=3.5$  Hz, 1 H)、7.45 (dd,  $J=9.9, 1.9$  Hz, 1 H)、7.22 (dd,  $J=8.3, 1.8$  Hz, 1 H)、7.15 (t,  $J=8.2$  Hz, 1 H)、7.02 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H)、6.45 (d,  $J=3.5$  Hz, 1 H)、5.48 (s, 2 H)、5.16–5.08 (m, 1 H)、4.81 (dd,  $J=15.1, 7.4$  Hz, 1 H)、4.67 (dd,  $J=12.6$  Hz, 1 H)、4.52–4.35 (m, 2 H)、3.97 (d,  $J=13.4$  Hz, 1 H)、3.78 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.02 (d,  $J=11.6$  Hz, 1 H)、2.86 (d,  $J=10.9$  Hz, 1 H)、2.78–2.67 (m, 2 H)、2.47–2.41 (m, 1 H)、2.34–2.17 (m, 2 H)、1.88–1.73 (m, 4 H)。

【0282】

(S)-2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物25)

10

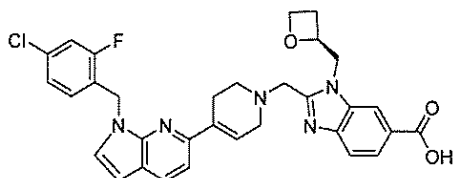
20

30

40

50

## 【化 8 2】



化合物 2 5

化合物 2 6 と同様の方法で調製

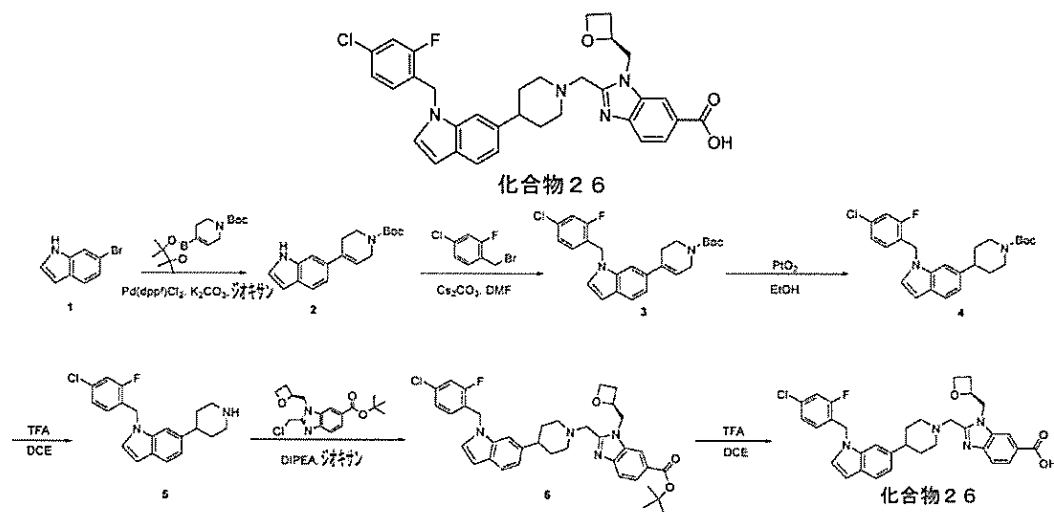
LCMS:  $[M+H]^+ = 586$ . 2、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.39 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H)、8.01–7.99 (m, 1 H)、7.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H)、7.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H)、7.37–7.32 (m, 2 H)、7.22–7.07 (m, 3 H)、6.62 (brs, 1 H)、6.47 (d,  $J=3.6$  Hz, 1 H)、5.51 (brs, 2 H)、5.27–5.24 (m, 1 H)、4.88 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H)、4.73 (dd,  $J=4.8, 15.2$  Hz, 1 H)、4.63–4.60 (m, 1 H)、4.50–4.45 (m, 1 H)、4.15 (dd,  $J=13.6, 49.2$  Hz, 2 H)、3.36–3.33 (m, 2 H)、2.94–2.91 (m, 2 H)、2.82–2.74 (m, 3 H)、2.54–2.47 (m, 1 H)。

## 【0 2 8 3】

(S)-2-(4-(1-(4-chloro-2-fluorobenzyl)-1H-indol-6-yl)pyrrolidin-1-yl)methyl-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid (化合物 2 6)

## 【化 8 3】



## ステップ 1

ジオキサソラン (30 mL) /  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (618.4 mg, 2 mmol) の溶液に、6-ブロモ-1H-インドール (392 mg, 2 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (100 mg, 10%) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.83 g, 6 mmol) を添加した。反応混合物を  $\text{N}_2$  で 3 回パージし、80℃に 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

で乾燥させ、濃縮すると、tert-ブチル4-(1h-インドール-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(730mg、収率100%)が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M-55]^+ = 243.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.97分。

#### ステップ2

DMF(20mL)中の1-(ブromoメチル)-4-クロロ-2-フルオロベンゼン(0.55g、2.45mmol)の混合物に、tert-ブチル4-(1h-インドール-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.73g、2.45mmol)及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.4g、7.34mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$ (10mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE:EA=30:1)によって精製すると、tert-ブチル4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1h-インドール-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(730mg、収率68%)が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 441.0$ 、純度=62.0%(254nm)、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2.45分。

#### ステップ3

EtOH(20mL)中のtert-ブチル4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1h-インドール-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(200mg、0.45mmol)の混合物に、 $\text{PtO}_2$ (20mg、10%)を添加した。反応混合物を $\text{H}_2$ で3回パージし、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、蒸発乾固させると、tert-ブチル4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1h-インドール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(200mg、収率100%)が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M-55]^+ = 387.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2.42分。

#### ステップ4

DCE(15mL)中のtert-ブチル4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1h-インドール-6-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(200mg、0.45mmol、1.0当量)の混合物に、TFA(3mL、過剰)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させると、1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-(ピペリジン-4-イル)-1h-インドール(150mg、97%収率)が淡黄色の固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 343.0$ 、純度=64.3%(254nm)、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2.01分。

#### ステップ5

ジオキサン(20mL)中の(S)-tert-ブチル2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(80mg、0.24mmol)の混合物に、1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-6-(ピペリジン-4-イル)-1h-インドール(110mg、0.32mmol)、DIPEA(125mg、0.97mmol)及びNaI(10mg、0.067mmol)を添加した。反応混合物を80℃に2時間加熱した。混合物を蒸発乾固させ、残渣を分取HPLCで精製すると、(S)-tert-ブチル2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1h-インドール-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(11mg、収率9%)が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 643.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2.44分。

#### ステップ6

DCE(15mL)中の(S)-tert-ブチル2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-1h-インドール-6-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カル

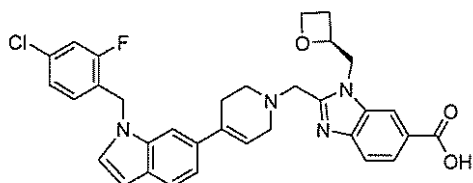
ボキシラート（11mg、0.017mmol）の混合物に、TFA（3mL）を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させた。残渣をDMFに溶解し、分取HPLCによって精製すると、（S）-2-（（4-（1-（4-クロロ-2-フルオロベンジル）-1*h*-インドール-6-イル）ピペリジン-1-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1*h*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（1.8mg、収率18%）が白色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>=587.0、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）=1.60分。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ 8.26（s、1 H）、7.81-7.78（t、J=8.0 Hz、1 H）、7.64-7.61（d、J=8.4 Hz、1 H）、7.48-7.44（m、2 H）、7.37-7.36（d、J=2.8 Hz、1 H）、7.32（s、1 H）、7.23-7.20（t、J=8.4 Hz、1 H）、7.02-6.97（t、J=8.8 Hz、1 H）、6.95-6.92（d、J=8.4 Hz、1 H）、6.43-6.42（d、J=3.2 Hz、1 H）、5.45（s、2 H）、5.10-5.09（d、J=1.6 Hz、1 H）、4.80-4.78（d、J=7.6 Hz、1 H）、4.69（s、1 H）、4.51-4.49（d、J=5.2 Hz、1 H）、4.39-4.37（t、J=2.8 Hz、1 H）、3.97-3.93（d、J=13.6 Hz、1 H）、3.80-3.76（d、J=13.6 Hz、1 H）、3.02-2.85（m、6 H）、2.68-2.67（d、J=2.0 Hz、1 H）、2.22-1.64（m、4 H）。

【0284】

（S）-2-（（4-（1-（4-クロロ-2-フルオロベンジル）-1*h*-インドール-6-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1*h*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（化合物27）

【化84】



化合物27

化合物26と同様の方法で調製

LCMS：[M+H]<sup>+</sup>=585.0、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）=1.60分。

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CDCl<sub>3</sub>）δ 8.00-7.97（d、J=8.8 Hz、1 H）、7.74（s、2 H）、7.64-7.61（d、J=8.0 Hz、1 H）、7.18-7.13（m、3 H）、7.03-7.02（d、J=5.6 Hz、2 H）、6.77-6.73（t、J=8.4 Hz、1 H）、6.57-6.56（d、J=2.8 Hz、1 H）、6.09（s、1 H）、5.38-5.30（m、4 H）、5.16-5.13（d、J=10.8 Hz、1 H）、4.61-4.56（m、1 H）、4.35（s、1 H）、2.70-2.68（d、J=7.2 Hz、1 H）、2.27-2.23（t、J=8.0 Hz、2 H）、2.05-2.02（t、J=6.0 Hz、4 H）、1.69-1.60（m、4 H）。

【0285】

（S）-2-（（4-（3-（（4-クロロ-2-フルオロベンジル）オキシ）フェニル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1*h*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（化合物28）

10

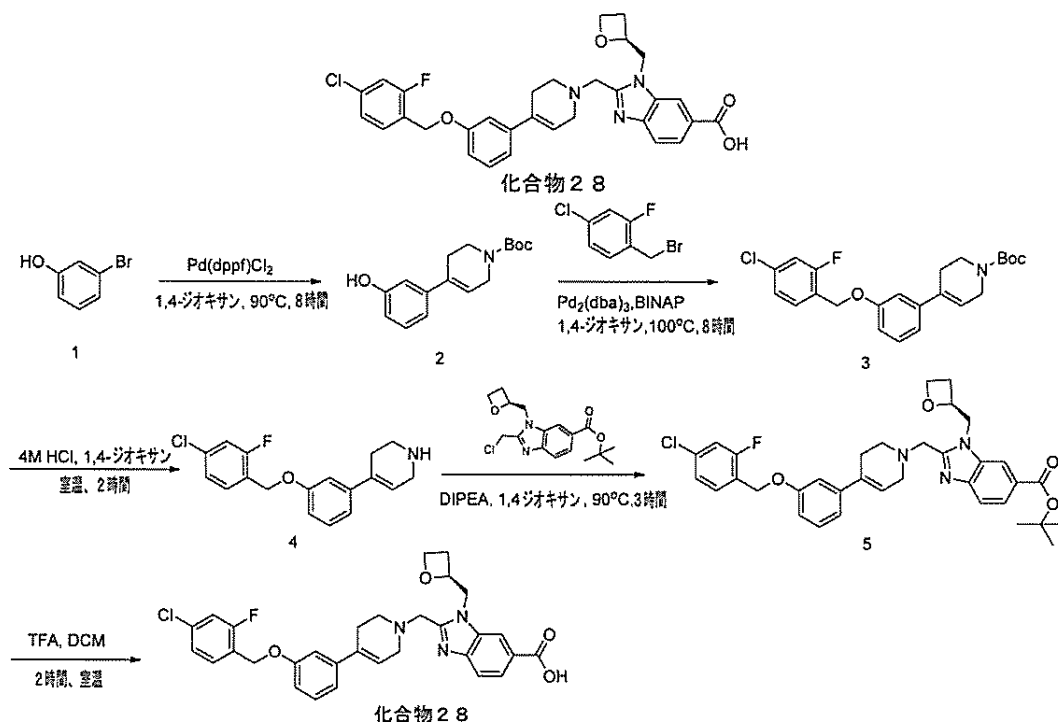
20

30

40

50

## 【化 8 5】



10

20

## ステップ 1

1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の 3-ブロモフェノール (1.0 g、5.8 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.9 g、6.4 mmol)、並びに Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.8 g、11.6 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (416 mg、0.58 mmol) を添加した。混合物を窒素下、90°C で 8 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過して溶液を得て、水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (150 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 TLC (PE : EA = 2 : 1) によって精製すると、tert-ブチル 4-(3-ヒドロキシフェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.51 g、収率 94%) が白色固体として得られた。LCMS : [M+H]<sup>+</sup> = 221、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.81 分。

30

## ステップ 2

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-ヒドロキシフェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (275 mg、1.0 mmol) の溶液に、1-(プロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロベンゼン (223 mg、1.0 mmol) 及び Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91.5 mg、0.1 mmol) 及び BINAP (62.2 mg、0.1 mmol) を添加した。混合物を窒素下、100°C で 8 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、反応物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (150 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。次いで、粗生成物を分取 TLC (PE : EA = 3 : 1) によって精製すると、tert-ブチル 4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (241 mg、収率 57.8%) が黄色油状物として得られた。LCMS : [M+H]<sup>+</sup> = 363、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.04 分。

40

## ステップ 3

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレー

50

ト (322 mg、0.77 mmol) の溶液に、HCl / 1, 4-ジオキサン (1.2 mL) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC (PE : EA = 5 : 1) によって精製すると、4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (198 mg) が黄色油状物として得られた。LCMS :  $[M+H]^+ = 318$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.61分。

#### ステップ4

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (90 mg、0.28 mmol) の溶液に、tert-ブチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (85 mg、0.28 mmol) 及びDIPEA (0.3 mL、1.4 mol) を添加した。混合物を90℃で3時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLCによって精製すると、tert-ブチル (S)-2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (80 mg、収率46%) が黄色固体として得られた。

LCMS :  $[M+H]^+ = 618$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.36分。

#### ステップ5

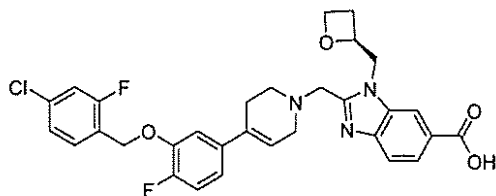
DCM (12 mL) 中のtert-ブチル (S)-2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (80 mg、0.13 mmol) の溶液に、TFA (2 mL、26.93 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC ( $NH_4HCO_3$ ) によって精製すると、(S)-2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (18.5 mg、収率25%) が白色固体として得られた。LCMS :  $[M+H]^+ = 562.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.40分。

$^1H$  NMR (400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.21-8.20 (brs、1 H)、7.97 (dd、 $J=8.5$ 、1.4 Hz、1 H)、7.62 (d、 $J=8.5$  Hz、1 H)、7.54 (t、 $J=8.2$  Hz、1 H)、7.25 (ddd、 $J=6.3$ 、5.6、2.0 Hz、3 H)、7.11-7.02 (m、2 H)、6.89 (dd、 $J=7.3$ 、1.9 Hz、1 H)、6.13-6.12 (brs、1 H)、5.28 (dd、 $J=9.4$ 、5.0 Hz、1 H)、5.13 (s、2 H)、4.92 (d、 $J=7.1$  Hz、1 H)、4.77-4.71 (m、1 H)、4.63 (dd、 $J=13.4$ 、8.2 Hz、1 H)、4.53-4.46 (m、1 H)、4.14 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、4.03 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.25 (d、 $J=2.4$  Hz、2 H)、2.80 (ddd、 $J=22.5$ 、12.9、7.2 Hz、3 H)、2.62-2.48 (m、3 H)。

[0286]

(S)-2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物29)

## 【化 8 6】



化合物 2 9

化合物 2 8 と同様の方法で調製

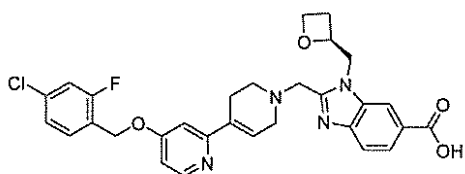
LCMS:  $[M+H]^+ = 580.0$ 、保持時間 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.5 9 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26–8.25 (brs, 1 H)、7.82 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H)、7.69–7.58 (m, 2 H)、7.52 (dd,  $J=9.9, 2.0$  Hz, 1 H)、7.38–7.30 (m, 2 H)、7.17 (dd,  $J=11.2, 8.6$  Hz, 1 H)、7.02–7.01 (brs, 1 H)、6.16–6.15 (brs, 1 H)、5.24 (s, 2 H)、5.06 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H)、4.79 (dd,  $J=14.8, 6.9$  Hz, 1 H)、4.65 (d,  $J=12.4$  Hz, 1 H)、4.47 (dd,  $J=13.2, 7.9$  Hz, 1 H)、4.39–4.29 (m, 1 H)、4.06 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H)、3.91 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H)、3.19–3.18 (brs, 2 H)、2.75–2.74 (brs, 2 H)、2.66 (d,  $J=11.8$  Hz, 1 H)、2.48–2.45 (m, 2 H)、2.41 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H)。

## 【0 2 8 7】

(S)-2-((4-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 3 0)

## 【化 8 7】



化合物 3 0

化合物 2 8 と同様の方法で調製

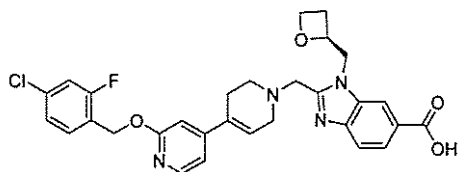
LCMS:  $[M+H]^+ = 563.2$ 、保持時間 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.2 9 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.33 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H)、8.00 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H)、7.55 (t,  $J=8.1$  Hz, 1 H)、7.29 (t,  $J=8.3$  Hz, 2 H)、7.15 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H)、6.96 (dd,  $J=5.8, 2.3$  Hz, 1 H)、6.59–6.58 (brs, 1 H)、5.25 (s, 3 H)、4.96 (m, 1 H)、4.74 (d,  $J=12.7$  Hz, 1 H)、4.64 (d,  $J=5.9$  Hz, 1 H)、4.48 (dd,  $J=15.0, 5.9$  Hz, 1 H)、4.19 (d,  $J=13.9$  Hz, 1 H)、4.06 (d,  $J=13.7$  Hz, 1 H)、3.31–3.28 (m, 2 H)、2.88–2.87 (brs, 2 H)、2.78 (m, 1 H)、2.67–2.66 (brs, 2 H)、2.53 (m, 1 H)。

【0288】

(S)-2-((2'-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3,6-ジヒドロ-[4,4'-ビピリジン]-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物31)

【化88】



化合物 3 1

化合物28と同様の方法で調製

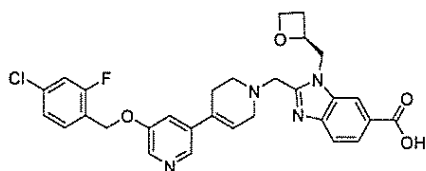
LCMS:  $[M+H]^+ = 563.0$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.54分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J=1.0$  Hz, 1 H)、8.09 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1 H)、7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H)、7.56 (t,  $J=8.2$  Hz, 1 H)、7.47 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1 H)、7.31 (dd,  $J=8.2, 1.7$  Hz, 1 H)、7.11 (dd,  $J=5.5, 1.5$  Hz, 1 H)、6.86-6.81 (brs, 1 H)、6.51-6.45 (m, 1 H)、5.37 (s, 2 H)、5.05 (dt,  $J=6.8, 4.4$  Hz, 1 H)、4.77 (dd,  $J=15.3, 7.2$  Hz, 1 H)、4.63 (dd,  $J=15.2, 2.8$  Hz, 1 H)、4.50-4.42 (m, 1 H)、4.38-4.32 (m, 1 H)、4.05 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H)、3.91 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.23-3.17 (m, 2 H)、2.78-2.70 (m, 2 H)、2.69-2.62 (m, 1 H)、2.46-2.41 (m, 3 H)。

【0289】

(S)-2-((5-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物32)

【化89】



化合物 3 2

化合物28と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 563.2$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.26分。

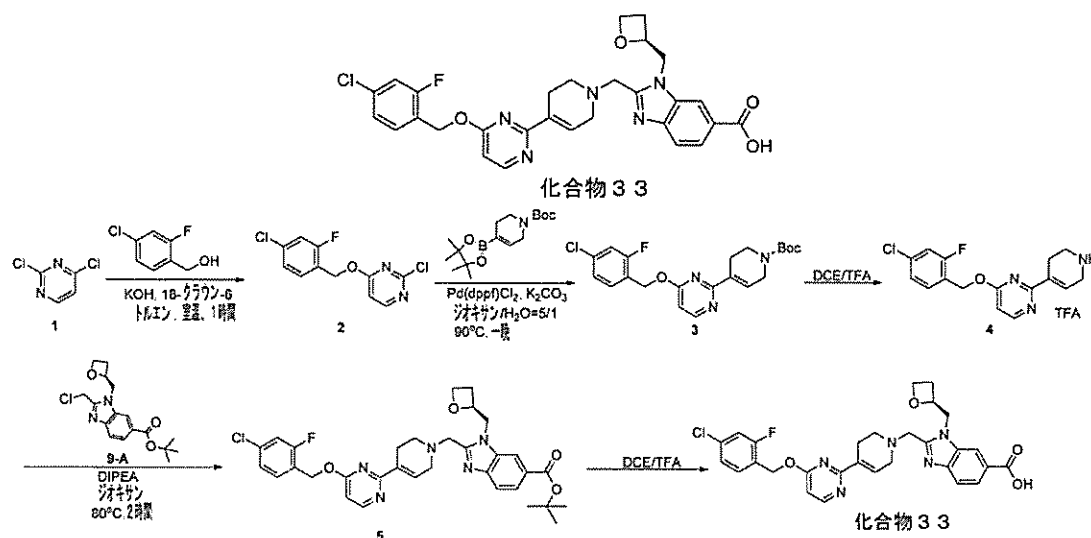
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H)、8.25 (dd,  $J=8.9, 1.9$  Hz, 2 H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1 H)、7.68-7.59 (m, 2 H)、7.53-7.48 (m, 2 H)、7.35 (dd,  $J=8.2, 1.8$  Hz, 1 H)、6.35-6.27 (brs, 1 H)、5.24 (s, 2 H)、5.10-5.03 (m, 1 H)、4.80 (dd,  $J=15.3, 7.2$  Hz, 1 H)、4.65 (dd,  $J=15.$

2、2.7 Hz、1 H)、4.51–4.43 (m、1 H)、4.39–4.32 (m、1 H)、4.07 (d、J=13.6 Hz、1 H)、3.92 (d、J=13.5 Hz、1 H)、3.23–3.15 (m、2 H)、2.80–2.71 (m、2 H)、2.70–2.63 (m、1 H)、2.47–2.30 (m、3 H)。

【0290】

(S)-2-(4-(4-(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)pyrimidin-2-yl)-5,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1h-benzo[d]imidazole-6-carboxylic acid (compound 33)

【化90】



### ステップ1

トルエン (20 mL) 中の 2,4-ジクロロピリミジン (1.0 g、6.8 mmol) の溶液に、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタノール (1.2 g、7.48 mmol)、KOH (419 mg、7.48 mmol) 及び 18-クラウン-6 (90 mg、0.34 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (PE:EA=0%~28%) により精製すると、2-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン (3.6 g、95%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=272.8、保持時間 (0.01% TFA)=2.01 分。

### ステップ2

ジオキサン (100 mL) 及び H<sub>2</sub>O (20 mL) 中の tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (3.17 g、10.25 mmol) の混合物に、2-クロロ-4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン (2.8 g、10.25 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (500 mg、1.03 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.24 g、30.76 mmol) を添加した。反応混合物を 90 °C に一晩加熱した。混合物を蒸発乾固し、EtOAc/H<sub>2</sub>O で抽出し、有機層を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/EA=50/1) によって精製して粗生成物を得て、次いで、分取 HPLC によって精製すると、tert-ブチル 4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (364 mg、収率 8.5%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=420.0、保持時間 (0.01% TFA)=2.31 分。

### ステップ3

1, 2-ジクロロエタン (15 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (200 mg、0.476 mmol) の混合物に、TFA (3 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させると、4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン (270 mg、収率100%) が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 320.0$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.74 分。

#### ステップ4

ジオキサン (20 mL) 中の (S)-*tert*-ブチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (140 mg、0.41 mmol) の混合物に、4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリミジン (180 mg、0.41 mmol) 及び DIPEA (215 mg、1.66 mmol) 及び NaI (10 mg) を添加した。反応混合物を 80 °C に2時間加熱した。混合物を蒸発乾固させ、溶媒を除去した後、残渣を EtOAc/H<sub>2</sub>O によって抽出すると、(S)-*tert*-ブチル 2-(4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (86 mg、収率58%) が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 620.0$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 2.28 分。

#### ステップ5

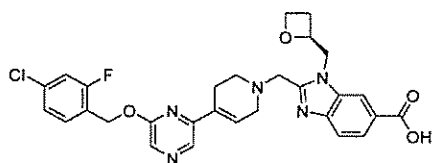
1, 2-ジクロロエタン (15 mL) 中の (S)-*tert*-ブチル 2-(4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (86 mg、0.134 mmol) の混合物に、TFA (3 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させた。残渣を DMF に溶解し、分取 HPLC によって精製すると、(S)-2-(4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (28 mg、収率36%) が白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 564.0$ 、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.48 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51-8.49 (d、J=5.6 Hz、1 H)、8.26-8.25 (d、J=1.2 Hz、1 H)、7.83-7.80 (dd、J<sub>1</sub>=8.4 Hz、J<sub>2</sub>=1.6 Hz、1 H)、7.66-7.64 (d、J=8.0 Hz、1 H)、7.60-7.56 (t、J=8.4 Hz、1 H)、7.50-7.47 (dd、J<sub>1</sub>=10.0 Hz、J<sub>2</sub>=2.0 Hz、1 H)、7.33-7.30 (dd、J<sub>1</sub>=8.4 Hz、J<sub>2</sub>=2.0 Hz、1 H)、7.17 (s、1 H)、6.82-6.80 (d、J=5.6 Hz、1 H)、5.48 (s、2 H)、5.08-5.05 (dd、J<sub>1</sub>=7.2 Hz、J<sub>2</sub>=2.4 Hz、1 H)、4.83-4.77 (dd、J<sub>1</sub>=15.2 Hz、J<sub>2</sub>=7.2 Hz、1 H)、4.67-4.62 (dd、J<sub>1</sub>=15.2 Hz、J<sub>2</sub>=2.8 Hz、1 H)、4.48-4.44 (m、1 H)、4.39-4.33 (m、1 H)、4.11-4.07 (d、J=13.6 Hz、1 H)、3.95-3.91 (d、J=13.6 Hz、1 H)、3.30-3.26 (m、2 H)、2.76-2.72 (d、J=7.6 Hz、2 H)、2.67-2.63 (m、1 H)、2.59 (s、2 H)、2.44-2.37 (m、2 H)。

[0291]

(S)-2-((4-(6-(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylic acid (Compound 34)  
【化91】



化合物 34

10

化合物 19 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 564.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.51 分。

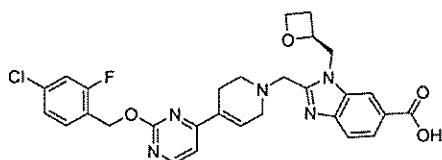
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.37 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.81 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1 H), 7.67–7.56 (m, 2 H), 7.50 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1 H), 7.32 (dd,  $J=8.2, 1.6$  Hz, 1 H), 6.86–6.85 (brs, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 5.06 (dd,  $J=14.2, 7.0$  Hz, 1 H), 4.79 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1 H), 4.69–4.60 (m, 1 H), 4.47 (dd,  $J=13.7, 7.5$  Hz, 1 H), 4.36 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1 H), 4.08 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H), 3.93 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H), 3.29–3.21 (m, 2 H), 2.79–2.75 (m, 2 H), 2.68–2.64 (m, 1 H), 2.56–2.55 (brs, 2 H), 2.45–2.30 (m, 1 H).

20

【0292】

(S)-2-((4-(2-((4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)pyrimidin-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylic acid (Compound 35)  
【化92】

30



化合物 35

化合物 18 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 564.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.46 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J=5.2$  Hz, 1 H), 8.15–8.14 (brs, 1 H), 8.02 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 7.48 (dd,  $J=4.4, 8.8$  Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 6.89 (d,  $J=5.2$  Hz, 1 H), 6.92–6.91 (brs, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.19–5.17 (m, 1 H), 4.81–4.74 (m, 1 H), 4.72–4.65 (m, 1 H), 4.64 (dd,  $J=8.8, 8.8$  Hz, 1 H), 4.39–4.36 (m, 1 H), 4.35–4.13 (m, 2 H), 3.46–3.19 (m, 2 H), 3.01–2.84

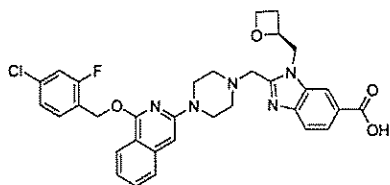
40

50

(m、1 H)、2.74–2.66 (m、3 H)、2.48–2.40 (m、2 H)。  
【0293】

(S)–2–((4–(1–((4–クロロ–2–フルオロベンジル)オキシ)イソキノリン–3–イル)ピペラジン–1–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1h–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物36)

【化93】



化合物 3 6

化合物 9 と同様の方法で調製

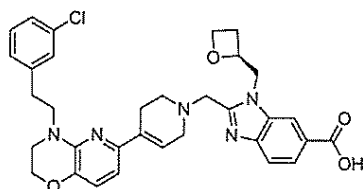
LCMS:  $[M+H]^+ = 616.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.69 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (s、1 H)、7.94 (d、 $J=8.3$  Hz、1 H)、7.82 (dd、 $J=8.5$ 、1.5 Hz、1 H)、7.69–7.63 (m、2 H)、7.62–7.57 (m、1 H)、7.54–7.48 (m、2 H)、7.32 (dd、 $J=8.2$ 、1.8 Hz、1 H)、7.20 (m、1 H)、6.52 (s、1 H)、5.55 (s、2 H)、5.17–5.08 (m、1 H)、4.82 (m、1 H)、4.67 (m、1 H)、4.49 (m、1 H)、4.39 (m、1 H)、4.01 (m、1 H)、3.83 (m、1 H)、3.49 (m、4 H)、2.76–2.68 (m、1 H)、2.60 (m、4 H)、2.47–2.40 (m、1 H)。

【0294】

(S)–2–((4–(4–(3–クロロフェネチル)–3,4–ジヒドロ–2h–ピリド[3,2–b][1,4]オキサジン–6–イル)–5,6–ジヒドロピリジン–1(2H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1h–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物37)

【化94】



化合物 3 7

化合物 2 6 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 600.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.55 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.31–8.30 (brs、1 H)、7.99 (dd、 $J=8.5$ 、1.4 Hz、1 H)、7.69 (d、 $J=8.5$  Hz、1 H)、7.28–7.27 (brs、1 H)、7.26–7.21 (m、1 H)、7.18–7.15 (m、2 H)、6.86 (d、 $J=8.0$  Hz、1 H)、6.65 (d、 $J=8.0$  Hz、1 H)、6.53–6.52 (brs、1 H)、5.27 (d、 $J=5.0$  Hz、1 H)、4.87 (d、 $J=9.7$  Hz、1 H)、4.74 (dd、 $J=15.4$ 、2.6 Hz、1 H)、4.63 (dd、 $J=13.9$ 、7.8 Hz、3 H)、4.48 (dt、 $J=9.2$ 、6.0 Hz、1 H)、4.19

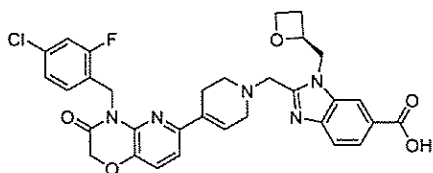
(d、J=13.6 Hz、1 H)、4.14-4.09 (m、2 H)、4.07 (d、J=13.7 Hz、1 H)、3.88-3.78 (m、2 H)、3.45-3.38 (m、2 H)、2.95 (d、J=7.4 Hz、2 H)、2.88 (d、J=5.5 Hz、2 H)、2.83-2.76 (m、1 H)、2.67-2.66 (brs、2 H)、2.56-2.49 (m、1 H)。

【0295】

(S)-2-((4-(4-(4-chloro-2-fluorobenzyl)-3-oxiso-3,4-dihydro-2H-pyrid[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)-5,6-dihydropyridazin-1(2H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benz[d]imidazole-6-carboxylic acid (compound 38)

10

【化95】



化合物 38

化合物 26 と同様の方法で調製

20

LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 618.2, 保持時間 (0.01% TFA) = 1.44 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 (s, 1 H)、7.81 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1 H)、7.65 (d, J=8.5 Hz, 1 H)、7.47-7.35 (m, 2 H)、7.30-7.12 (m, 3 H)、6.48 (s, 1 H)、5.24 (s, 2 H)、5.08-4.98 (m, 1 H)、4.87 (s, 2 H)、4.77 (dd, J=15.4, 7.3 Hz, 1 H)、4.62 (d, J=12.6 Hz, 1 H)、4.45 (dd, J=13.7, 7.7 Hz, 1 H)、4.35 (dt, J=9.0, 6.0 Hz, 1 H)、4.04 (d, J=13.6 Hz, 1 H)、3.88 (d, J=13.4 Hz, 1 H)、3.16 (d, J=6.6 Hz, 2 H)、2.70 (dd, J=13.3, 8.5 Hz, 2 H)、2.64-2.57 (m, 1 H)、2.40 (s, 3 H)。

30

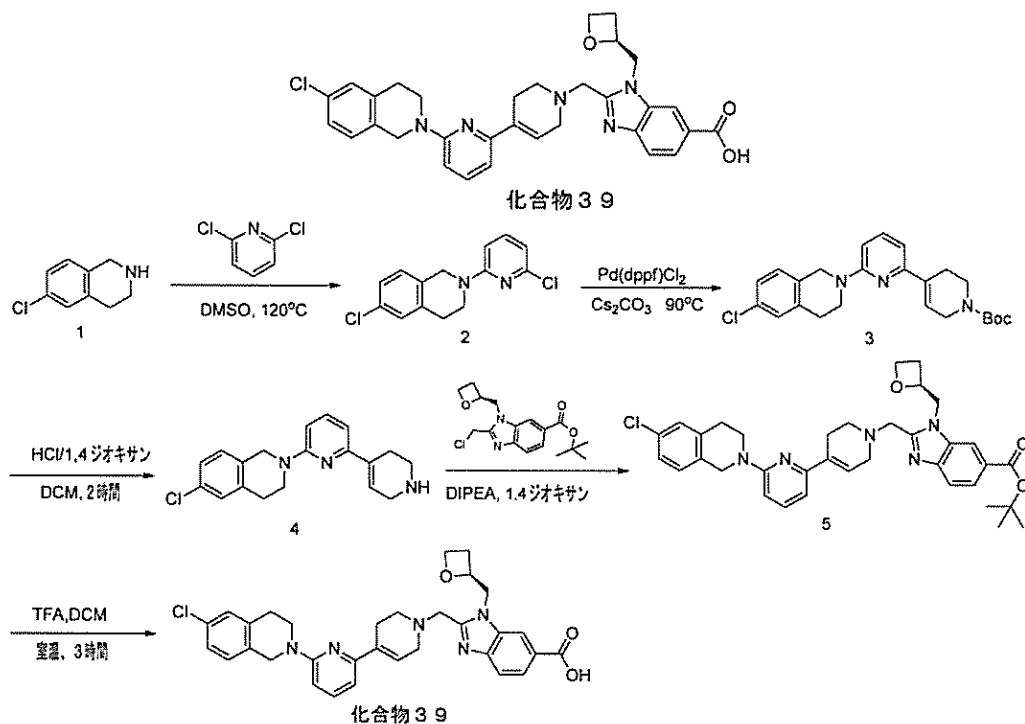
【0296】

(S)-2-((6-(6-chloro-3,4-dihydroisoxynol-2(1H)-yl)-3',6'-dihydro[2,4'-bipyridine]-1'(2'H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benz[d]imidazole-6-carboxylic acid (compound 39)

40

50

## 【化 9 6】



10

20

## ステップ 1

DMSO (30 mL) 中の 6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (500 mg、30 mmol、1.0 当量) の溶液に、2, 6-ジクロロピリジン (480 mg、33 mmol) を添加し、混合物を 120°C で 8 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮して粗生成物を得て、粗生成物を分取 TLC (PE : EA = 5 : 1) によって精製すると、6-クロロ-2-(6-クロロピリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (620 mg、収率 73%) が白色固体として得られた。LCMS : [M + H]<sup>+</sup> = 279、保持時間 (0.01% TFA) = 2.23 分。

## ステップ 2

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の 6-クロロ-2-(6-クロロピリジン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (310 mg、1.11 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (413 mg、1.11 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (79 mg、0.111 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.08 g、3.33 mmol) を添加した。混合物を窒素下、90°C で 8 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。これを PE での濾過によって精製すると、tert-ブチル 6-(6-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート (157 mg、収率 54%) が黄色固体として得られた。

30

40

LCMS : [M + H]<sup>+</sup> = 426、保持時間 (0.01% TFA) = 2.58 分。

## ステップ 3

DCM (16 mL) 中の tert-ブチル 6-(6-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート (157 mg、0.37 mmol) の溶液に、HCl/1, 4-ジオキサン (2 mL) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 TLC (P

50

E : EA = 5 : 1) によって精製すると、6-クロロ-2-(1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (65 mg、収率54%) が黄色油状物として得られた。LCMS :  $[M+H]^+ = 326$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.46分。

#### ステップ4

1, 4-ジオキササン (10 mL) 中の6-クロロ-2-(1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (65 mg、0.2 mmol) の溶液に、tert-ブチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (66 mg、0.2 mmol) を添加し、DIPEA (0.1 mL、1 mmol) を添加した。混合物を90℃で3時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL×3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC (PE : PA = 3 : 1) によって精製すると、tert-ブチル (R)-2-(6-(6-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (45 mg、収率47%) が黄色固体として得られた。LCMS :  $[M+H]^+ = 626$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 2.13分。

#### ステップ5

DCM (8 mL) 中のtert-ブチル (S)-2-(6-(6-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (45 mg、0.072 mmol) の溶液に、TFA (2 mL、26.93 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCにより精製すると、(S)-2-(6-(6-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (5.4 mg、収率13%) が黄色固体として得られた。LCMS :  $[M+H]^+ = 570.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.59分。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.35-8.34 (brs、1 H)、8.00 (d、J=8.4 Hz、1 H)、7.71 (d、J=8.7 Hz、1 H)、7.53 (t、J=7.9 Hz、1 H)、7.21 (t、J=6.9 Hz、3 H)、6.81 (d、J=7.6 Hz、1 H)、6.72 (d、J=8.5 Hz、1 H)、6.67-6.66 (brs、1 H)、5.26-5.25 (m、1 H)、4.89-4.88 (brs、1 H)、4.74 (d、J=17.9 Hz、1 H)、4.69 (s、2 H)、4.64 (d、J=5.9 Hz、1 H)、4.48 (d、J=9.3 Hz、1 H)、4.21 (d、J=13.6 Hz、1 H)、4.09 (d、J=13.6 Hz、1 H)、3.88 (t、J=6.0 Hz、2 H)、3.31-3.25 (m、2 H)、2.97-2.88 (m、4 H)、2.78-2.77 (brs、1 H)、2.71-2.70 (brs、2 H)、2.53-2.52 (brs、1 H)。

[0297]

(S)-2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物40)

10

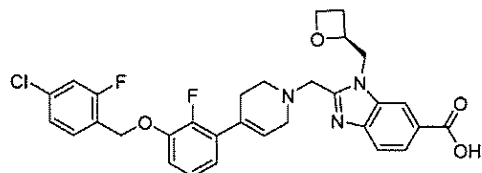
20

30

40

50

## 【化 9 7】



化合物 4 0

28と同様の方法で調製

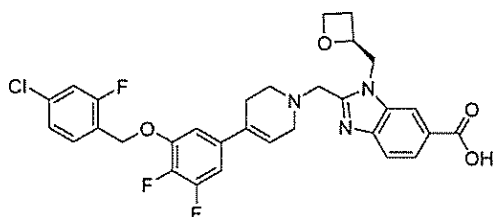
LCMS:  $[M+H]^+ = 580.1$ 、保持時間 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.41分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (s, 1 H)、7.81 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H)、7.68–7.55 (m, 2 H)、7.51 (dd,  $J=10.0, 1.8$  Hz, 1 H)、7.35 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H)、7.17 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H)、7.08 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H)、6.91 (t,  $J=6.7$  Hz, 1 H)、5.94–5.93 (brs, 1 H)、5.18 (s, 2 H)、5.07 (d,  $J=4.7$  Hz, 1 H)、4.78 (dd,  $J=14.9, 7.2$  Hz, 1 H)、4.65 (d,  $J=13.9$  Hz, 1 H)、4.47 (dd,  $J=14.0, 7.4$  Hz, 1 H)、4.36 (dd,  $J=14.7, 5.8$  Hz, 1 H)、4.06 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H)、3.90 (d,  $J=13.6$  Hz, 1 H)、3.24–3.08 (m, 2 H)、2.74–2.62 (m, 3 H)、2.46–2.38 (m, 3 H)。

【0298】

(S)-2-((4-(3-(4-chloro-2-fluorobenzoyloxy)-4,5-difluorophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-yl)methyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid (化合物 41)

【化 9 8】



化合物 4 1

化合物 28と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 598.0$ 、保持時間 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.64分。

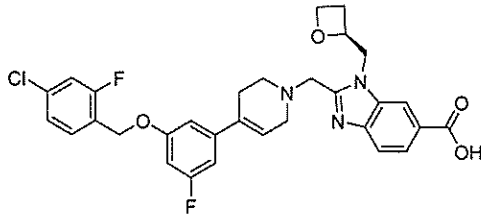
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (s, 1 H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1 H)、7.62 (dd,  $J=14.9, 8.2$  Hz, 2 H)、7.53 (dd,  $J=10.0, 1.9$  Hz, 1 H)、7.36 (dd,  $J=8.2, 1.7$  Hz, 1 H)、7.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H)、7.10 (dd,  $J=11.8, 6.7$  Hz, 1 H)、6.26 (s, 1 H)、5.29 (s, 2 H)、5.11–5.00 (m, 1 H)、4.79 (dd,  $J=15.2, 7.2$  Hz, 1 H)、4.64 (d,  $J=12.7$  Hz, 1 H)、4.47 (dd,  $J=13.6, 7.7$  Hz, 1 H)、4.36 (dt,  $J=9.0, 6.0$  Hz, 1 H)、4.06 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.91 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.25–3.10 (m, 2 H)、2.79–2.58 (m, 3 H)

、 2.47-2.31 (m、3 H) .

【0299】

(S)-2-((4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-5-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物42)

【化99】



化合物 4 2

化合物 28 と同様の方法で調製

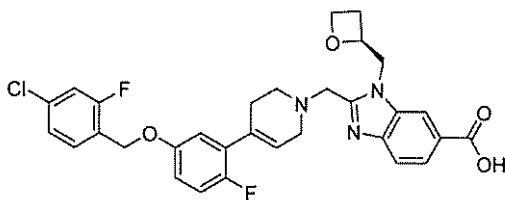
LCMS:  $[M+H]^+ = 580.2$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.41 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.32 (s、1 H)、7.99 (d、 $J=8.5$ 、1.4 Hz、1 H)、7.69 (d、 $J=8.5$  Hz、1 H)、7.53 (t、 $J=8.2$  Hz、1 H)、7.29-7.24 (m、2 H)、6.89 (s、1 H)、6.81 (d、 $J=10.1$  Hz、1 H)、6.69 (d、 $J=10.5$  Hz、1 H)、6.19 (s、1 H)、5.28-5.21 (m、1 H)、5.13-5.12 (brs、2 H)、4.88 (d、 $J=7.1$  Hz、1 H)、4.73 (dd、 $J=15.3$ 、2.5 Hz、1 H)、4.64 (dd、 $J=13.9$ 、7.8 Hz、1 H)、4.47 (dt、 $J=9.0$ 、5.9 Hz、1 H)、4.16 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、4.05 (d、 $J=13.7$  Hz、1 H)、3.22 (dd、 $J=31.9$ 、14.1 Hz、2 H)、2.90-2.81 (m、2 H)、2.81-2.72 (m、1 H)、2.46-2.60 (m、3 H)。

【0300】

(S)-2-((4-(5-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物43)

【化100】



化合物 4 3

化合物 28 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 580.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.61 分。

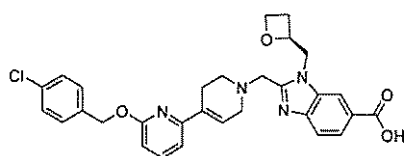
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.26-8.25 (brs、1 H)、7.82 (dd、 $J=1.6$ 、6.8 Hz、1 H)、7.66 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.60 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.91 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.81 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.71 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.61 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、6.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.91 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.81 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.71 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.61 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.91 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.81 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.71 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.61 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、4.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.91 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.81 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.71 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.61 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、3.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.91 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.81 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.71 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.61 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、2.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.91 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.81 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.71 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.61 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、1.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.91 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.81 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.71 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.61 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.51 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.41 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.31 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.21 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.11 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)、0.01 (dd、 $J=8.4$  Hz、1 H)。

= 2.8 Hz、1 H)、7.34 (dd、 $J=1.6, 6.4$  Hz、1 H)、7.13 (dd、 $J=9.2, 1.6$  Hz、1 H)、6.97–6.91 (m、2 H)、5.99–5.98 (brs、1 H)、5.10 (s、2 H)、5.08 (dd、 $J=2.4, 8$  Hz、1 H)、4.82 (dd、 $J=7.2, 8$  Hz、1 H)、4.67 (dd、 $J=2.4, 12.8$  Hz、1 H)、4.48 (dd、 $J=5.6, 8$  Hz、1 H)、4.38–4.35 (m、1 H)、4.07 (d、 $J=13.2$  Hz、1 H)、3.92 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.19 (dd、 $J=2.3, 6$  Hz、2 H)、2.75–2.723 (m、2 H)、2.69–2.65 (m、1 H)、2.44–2.38 (m、3 H)。

【0301】

(S)-2-((6-((4-クロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物44)

【化101】



化合物44

化合物19と同様の方法で調製

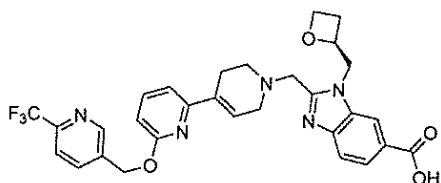
LCMS:  $[M+H]^+ = 545.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.5 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28–8.25 (brs、1 H)、7.81 (dd、 $J=8.4, 1.5$  Hz、1 H)、7.71–7.64 (m、2 H)、7.47 (d、 $J=8.5$  Hz、2 H)、7.42 (d、 $J=8.5$  Hz、2 H)、7.07 (d、 $J=7.4$  Hz、1 H)、6.73 (d、 $J=8.1$  Hz、2 H)、5.36 (s、2 H)、5.10–5.03 (m、1 H)、4.80 (dd、 $J=15.2, 7.3$  Hz、1 H)、4.65 (dd、 $J=15.2, 2.5$  Hz、1 H)、4.50–4.43 (m、1 H)、4.40–4.33 (m、1 H)、4.07 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.91 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.33–3.26 (m、1 H)、3.26–3.12 (m、2 H)、2.78–2.69 (m、2 H)、2.69–2.61 (m、1 H)、2.49–2.31 (m、2 H)。

【0302】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((4-(6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物45)

【化102】



化合物45

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 580.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.48分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.86 (s, 1 H)、8.26 (s, 1 H)、8.14–8.12 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)、7.92–7.89 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)、7.83–7.80 (dd,  $J_1=8.4$  Hz、 $J_2=1.6$  Hz, 1 H)、7.72–7.64 (m, 2 H)、7.10–7.08 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H)、6.79–6.77 (d,  $J=8.0$  Hz, 1 H)、6.73 (s, 1 H)、5.53 (s, 2 H)、5.07–5.04 (q, 1 H)、4.82–4.76 (m, 1 H)、4.66–4.62 (t,  $J=2.0$  Hz, 1 H)、4.48–4.43 (m, 1 H)、4.38–4.32 (m, 1 H)、4.08–4.05 (d,  $J=13.2$  Hz, 1 H)、3.93–3.89 (d,  $J=13.2$  Hz, 1 H)、3.28–3.21 (t,  $J=18.4$  Hz, 4 H)、2.74 (s, 2 H)、2.67–2.62 (m, 1 H)、2.41–2.36 (m, 1 H)。

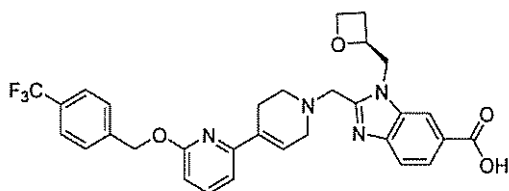
10

【0303】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'-H)-イル)メチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物46)

【化103】

20



化合物46

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 579.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.60分。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.28–8.24 (brs, 1 H)、7.81 (dd,  $J=8.4$ 、 $1.4$  Hz, 1 H)、7.69 (dt,  $J=14.1$ 、 $8.2$  Hz, 6 H)、7.08 (d,  $J=7.4$  Hz, 1 H)、6.77 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H)、6.75–6.70 (brs, 1 H)、5.48 (s, 2 H)、5.10–5.02 (m, 1 H)、4.80 (dd,  $J=15.2$ 、 $7.3$  Hz, 1 H)、4.68–4.58 (m, 1 H)、4.49–4.43 (m, 1 H)、4.39–4.33 (m, 1 H)、4.07 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.91 (d,  $J=13.5$  Hz, 1 H)、3.25–3.16 (m, 2 H)、2.77–2.68 (m, 2 H)、2.68–2.60 (m, 1 H)、2.48–2.31 (m, 3 H)。

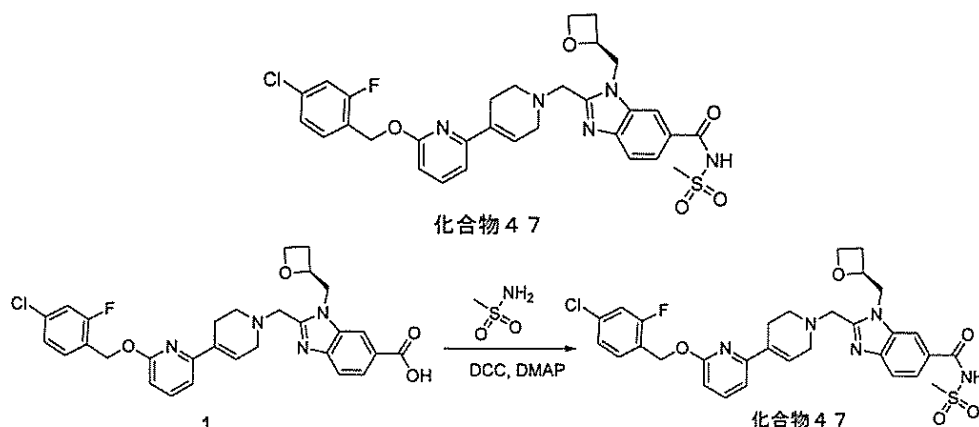
40

【0304】

(S)-2-((4-(6-(4-(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)pyridin-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl)-N-(メチルスルホニル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド(化合物47)

50

## 【化 104】



## ステップ 1

DCM (3 mL) 中の DCC (88 mg、0.426 mmol) を、DCM (7 mL) 中の (S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (80 mg、0.142 mmol)、DMAP (52 mg、0.426 mmol) 及びメタンサルホンアミド (41 mg、0.426 mmol) の溶液に添加した。混合物を 20℃ で 8 時間撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (25 mL × 3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) により精製すると、(S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-N-(メチルスルホニル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (27.3 mg、収率 30%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 640.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.61 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.06–12.05 (brs、1 H)、8.25–8.24 (brs、1 H)、7.83 (dd、J=8.5、1.4 Hz、1 H)、7.73–7.61 (m、2 H)、7.56 (t、J=8.2 Hz、1 H)、7.48 (dd、J=10.0、2.0 Hz、1 H)、7.30 (dd、J=8.2、1.8 Hz、1 H)、7.09 (d、J=7.4 Hz、1 H)、6.74 (t、J=6.0 Hz、2 H)、5.40 (s、2 H)、5.18–5.04 (m、1 H)、4.79 (dd、J=15.1、7.4 Hz、1 H)、4.63 (dd、J=15.1、3.0 Hz、1 H)、4.48 (dd、J=13.7、7.6 Hz、1 H)、4.39 (dt、J=9.0、6.0 Hz、1 H)、4.13 (d、J=13.7 Hz、1 H)、3.95 (d、J=13.6 Hz、1 H)、3.28 (d、J=9.7 Hz、2 H)、3.23 (s、3 H)、2.79–2.78 (brs、2 H)、2.69 (dd、J=12.6、4.8 Hz、1 H)、2.54–2.53 (brs、2 H)、2.44–2.38 (m、1 H)。

## 【0305】

(S)-2-((4-(7-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 48)

10

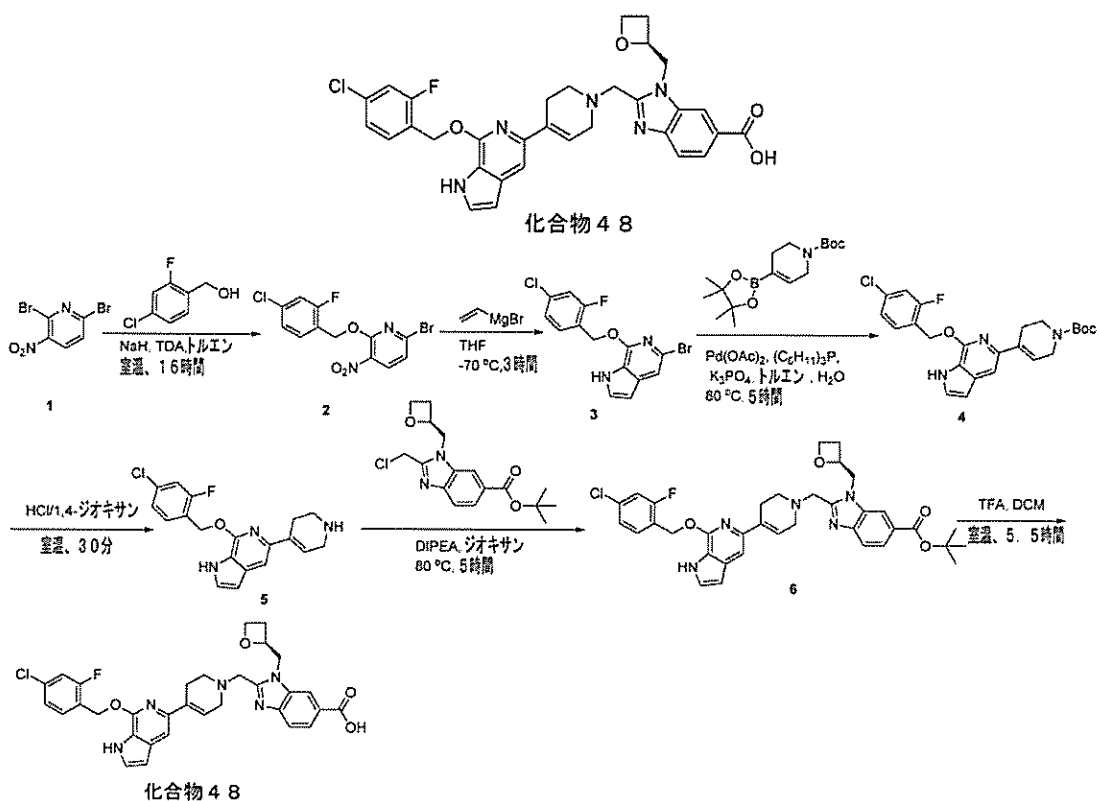
20

30

40

50

## 【化 105】



## ステップ 1

トルエン (15 mL) 中の (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メタノール (1.2 g、7.47 mmol) の溶液に、NaH (350 mg、8.75 mmol) を 0℃ で添加した。次いで、トルエン (15 mL) 中の 2,6-ジブromo-3-ニトロピリジン (2.0 g、7.09 mmol) の溶液を上記混合物に添加し、続いて 0℃ で TDA (200 mg、0.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温に加熱した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチし、EA (50 mL × 2) で抽出した。有機相を飽和 NH<sub>4</sub>Cl で洗浄した。溶媒を蒸発させて残渣を得て、これをクロマトグラフィ (PE : EA = 10 : 1) によって精製すると、所望の生成物 (1.6 g、収率 62%) が淡黄色固体として得られた。LCMS : [M + Na]<sup>+</sup> = 382.9、保持時間 (0.01% TFA) = 2.02 分。

## ステップ 2

THF 中の 6-ブromo-2-((4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ) -3-ニトロピリジン (1.0 g、2.77 mmol) の溶液に、ビニルマグネシウムブロミド (THF 中 1 N、8.5 mL、8.30 mmol) を -70℃ で添加した。反応混合物を -70℃ で 3 時間攪拌した。反応を水溶液 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) でクエンチし、EA (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NH<sub>4</sub>Cl で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> によって乾燥させ、蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィ (PE : EA = 10 : 1) によって精製すると、所望の生成物 (300 mg、収率 31%) が淡黄色固体として得られた。LCMS : [M + H]<sup>+</sup> = 354.6、保持時間 (0.01% TFA) = 2.17 分。

## ステップ 3

5-ブromo-7-((4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ) -1h-ピロロ [2,3-c] ピリジン (100 mg、0.32 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (120 mg、0.39 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mg、0.06 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220 mg、1.04 mmol)

10

20

30

40

50

)、トリシクロヘキシルホスファン (9 mg、0.03 mmol)、トルエン (3 mL) 及び水 (0.3 mL) の混合物を 80℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィ (PE:EA=10:1) によって精製すると、予測される生成物 (50 mg、収率39%) が淡黄色の固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 457.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 2.25 分。

#### ステップ 4

HCl/ジオキサン (4 N、5 mL) 中の tert-ブチル 4-(7-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1*h*-ピロロ [2,3-*c*]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1 (2*H*)-カルボキシラート (50 mg、0.11 mmol) の溶液を室温で30分間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させると、予測される生成物 (40 mg、収率59%) が淡黄色の固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 357.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.52 分。

#### ステップ 5

ジオキサン (5 mL) 中の 7-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1*h*-ピロロ [2,3-*c*]ピリジン (40 mg、0.11 mmol)、tert-ブチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1*h*-ベンゾ [d]イミダゾール-6-カルボキシラート (40 mg、0.12 mmol) 及び DIPEA (150 mg、1.16 mmol) の溶液を 80℃で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取 TLC (PE:EA=1:1) によって精製すると、予測される生成物 (10 mg、収率13%) が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 657.8$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.92 分。

#### ステップ 6

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル (S)-2-(4-(7-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1*h*-ピロロ [2,3-*c*]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1 (2*H*)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1*h*-ベンゾ [d]イミダゾール-6-カルボキシラート (10 mg、0.11 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で5.5時間攪拌した。DCM及び過剰の TFA を蒸発させ、DMF中の淡黄色の溶液を得た。DMF溶液を分取 HPLC によって精製すると、予測される生成物 (1.3 mg、14%の収率) が白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 602.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.48 分。

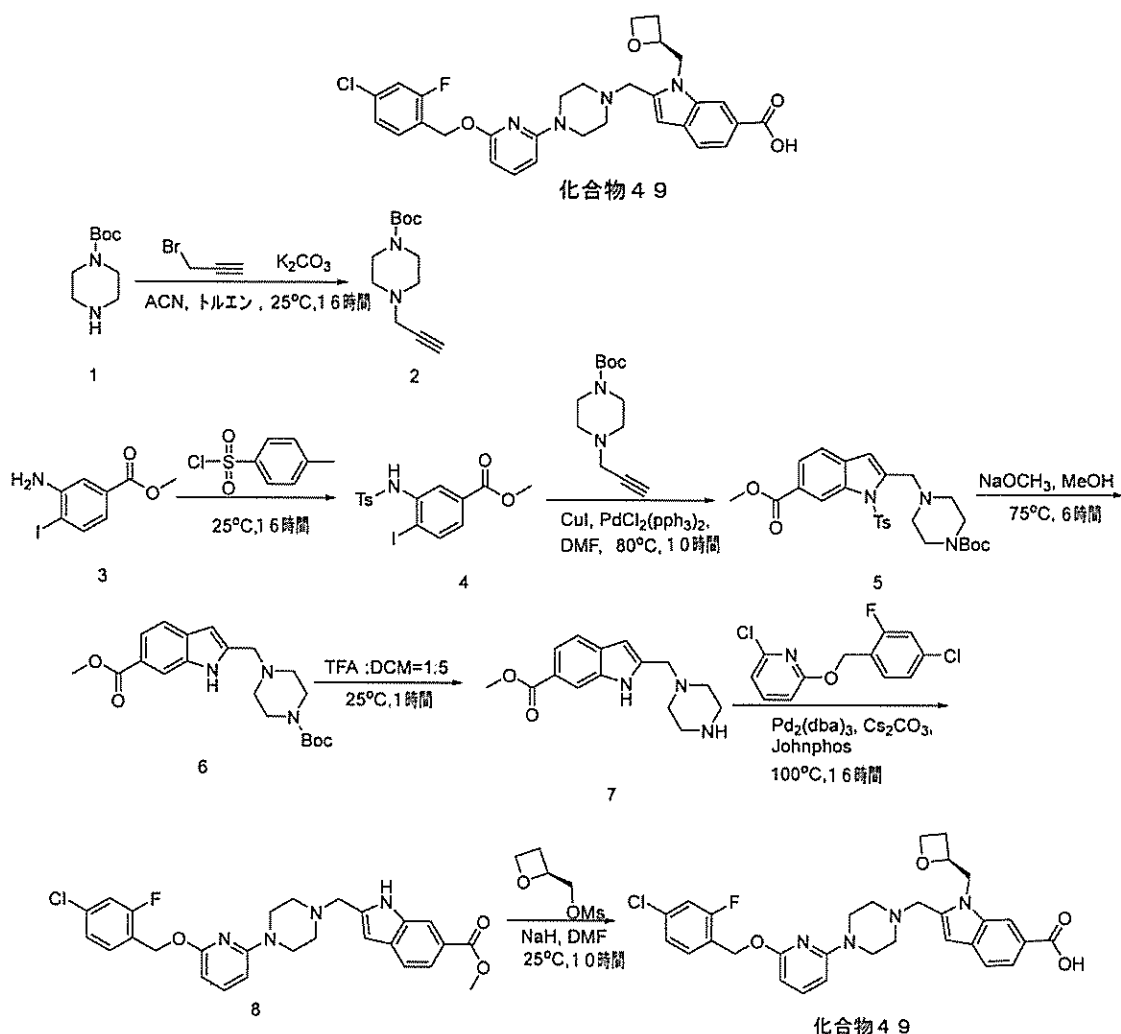
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO-*d*6)  $\delta$  11.78-11.71 (brs、1 H)、8.27-8.21 (brs、1 H)、7.82 (dd、 $J=8.3$  Hz、1 H)、7.70 (t、 $J=8.2$  Hz、1 H)、7.63 (d、 $J=8.3$  Hz、1 H)、7.52-7.47 (m、1 H)、7.39 (t、 $J=2.7$  Hz、1 H)、7.33 (dd、 $J=8.2$  Hz、1 H)、7.21-7.19 (m、1 H)、6.69-6.65 (m、1 H)、6.47-6.41 (m、1 H)、5.59 (s、2 H)、5.12-5.04 (m、1 H)、4.84-4.76 (m、1 H)、4.66 (d、 $J=15.2$  Hz、1 H)、4.50-4.43 (m、1 H)、4.41-4.33 (m、1 H)、4.07 (d、 $J=13.1$  Hz、1 H)、3.91 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.25-3.21 (m、2 H)、2.78-2.71 (m、2 H)、2.69-2.64 (m、1 H)、2.58-2.53 (m、2 H)、2.46-2.41 (m、1 H)。

【0306】

(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1

## h-インドール-6-カルボン酸 (化合物 49)

【化 106】



## ステップ 1

ACN (30 mL) 中の *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (5.0 g、26.8 mmol、1.0 当量) の溶液に、 $K_2CO_3$  (7.42 g、53.6 mmol、2.0 当量) を添加し、混合物を 0℃ に冷却し、次いで、トルエン (0.8 mL) 中の 3-ブロモプロパ-1-イン (3.2 mL、37.52 mmol、1.4 当量) を 0℃ での攪拌反応物に 10 分間かけて滴加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (石油中の 0% 酢酸エチル ~ 50% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、*tert*-ブチル 4-(プロパ-2-イニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.9 g、8.5 mmol、収率 32%) が褐色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 225.1$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.43 分。

## ステップ 2

ピリジン (30 mL) 中のメチル 3-アミノ-4-ヨードベンゾアート (2.0 g、7.2 mmol) の溶液に、4-メチルベンゼン-1-スルホンクロリド (2.1 g、10.8 mmol) を添加した。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水溶液 HCl (2 N、30 mL) で酸性化し、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、ブライン (200 mL) で洗浄した。合わせた有機物を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (石油中の 0% 酢酸エチル ~ 50% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、メチル 4-ヨード-3-(4-メチルフェニルスルホンアミド)ベンゾアート (1.64 g、3.8 mmol)

し、収率78%)が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 453.5$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.94分。

#### ステップ3

DMF (10 mL) 中のメチル4-ヨード-3-(4-メチルフェニルスルホンアミド)ベンゾアート(1.0 g、2.3 mmol)の溶液に、tert-ブチル4-(プロパ-2-イニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.78 g、3.5 mmol)、トリエチルアミン(1.0 mL、6.9 mmol)、CuI (35 mg、0.2 mmol、0.08当量)及びPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (81 mg、0.1 mmol)を添加した。混合物を80℃で10時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50 mL×3)で洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(ジクロロメタン中0%メタノール~50%メタノールで溶出)によって精製すると、メチル2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-インドール-6-カルボキシレート(0.89 g、1.69 mmol、収率74%)が白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 527.7$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.69分。

#### ステップ4

メタノール(10 mL)中のメチル2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-インドール-6-カルボキシレート(890 mg、1.7 mmol)の溶液に、ナトリウムメトキシド(666 mg、12.2 mmol)を添加し、混合物を攪拌し、75℃で6時間還流した。反応物を室温に冷却し、水(50 mL)で希釈し、DCM(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50 mL×3)で洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮すると、メチル2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-インドール-6-カルボキシレート(500 mg、収率65%)が褐色油状物として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 373.8$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.46分。

#### ステップ5

TFA(1 mL)及びDCM(5 mL)中のメチル2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-インドール-6-カルボキシレート(500 mg、1.34 mmol)の溶液に、混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を飽和水溶液NaHCO<sub>3</sub>をpHが7に調整されるまで添加し、DCM(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(20 mL×3)で洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮すると、メチル2-(ピペラジン-1-イルメチル)-1-インドール-6-カルボキシレート(0.31 g、収率70%)が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 273.9$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.06分。

#### ステップ6

1,4-ジオキサン(5 mL)中のメチル2-(ピペラジン-1-イルメチル)-1-インドール-6-カルボキシレート(310 mg、1.13 mmol)の溶液に、2-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン(370 mg、2.26 mmol)、JohnPhos(70 mg、0.23 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(110 mg、0.11 mmol)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(590 mg、1.81 mmol)を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、次に水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(20 mL×3)で洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーカラム(石油中0%酢酸エチル~20%酢酸エチルで溶出)によって精製すると、メチル2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-インドール-6-カルボキシレート(54 mg、収率9.4%)が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 509.2$ 、保持時間(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2

． 35 分。

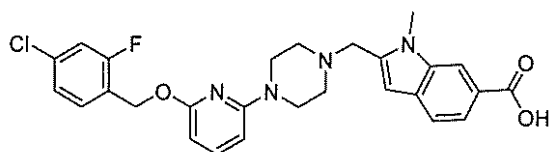
#### ステップ 7

DMF (5 mL) 中のメチル 2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1*h*-インドール-6-カルボキシラート (54 mg、0.11 mmol) の溶液を 0℃ に冷却し、次いで、NaH (5.2 mg、0.22 mmol) を添加し、反応物を 25℃ で 1 時間攪拌した。次いで、(S)-オキセタン-2-イルメチルメタンシルホナート (44 mg、0.35 mmol) を攪拌反応物に添加した。混合物を 55℃ に加温し、10 時間攪拌した。次いで、粗生成物を分取 HPLC、引き続いて SFC によって精製すると、(S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1*h*-インドール-6-カルボン酸 (2.3 mg、収率 4%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 565.0; Retention time (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.71 min. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14–8.05 (brs, 1 H)、7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.53–7.42 (m, 4 H)、7.29 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H)、6.44 (s, 1 H)、6.32 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、5.30 (s, 2 H)、5.09–5.00 (m, 1 H)、4.68 (dd, J = 15.2, 6.9 Hz, 1 H)、4.57–4.44 (m, 2 H)、4.39–4.33 (m, 1 H)、3.83 (d, J = 13.7 Hz, 1 H)、3.65 (d, J = 13.6 Hz, 1 H)、3.46–3.43 (m, 4 H)、2.70–2.61 (m, 1 H)、2.48–2.42 (m, 5 H)。

【0307】

2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1*h*-インドール-6-カルボン酸 (化合物 50)

【化107】



化合物 50

化合物 49 と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 509.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.71 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06–8.00 (brs, 1 H)、7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)、7.51–7.43 (m, 4 H)、7.31–7.27 (m, 1 H)、6.42 (s, 1 H)、6.32 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、5.30 (s, 2 H)、3.84 (s, 3 H)、3.70 (s, 2 H)、3.46–3.41 (m, 4 H)、2.49–2.46 (m, 4 H)。

【0308】

(S)-2-((4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-2-オキソピリジン-1(2*H*)-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2*H*)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1*h*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 51)

10

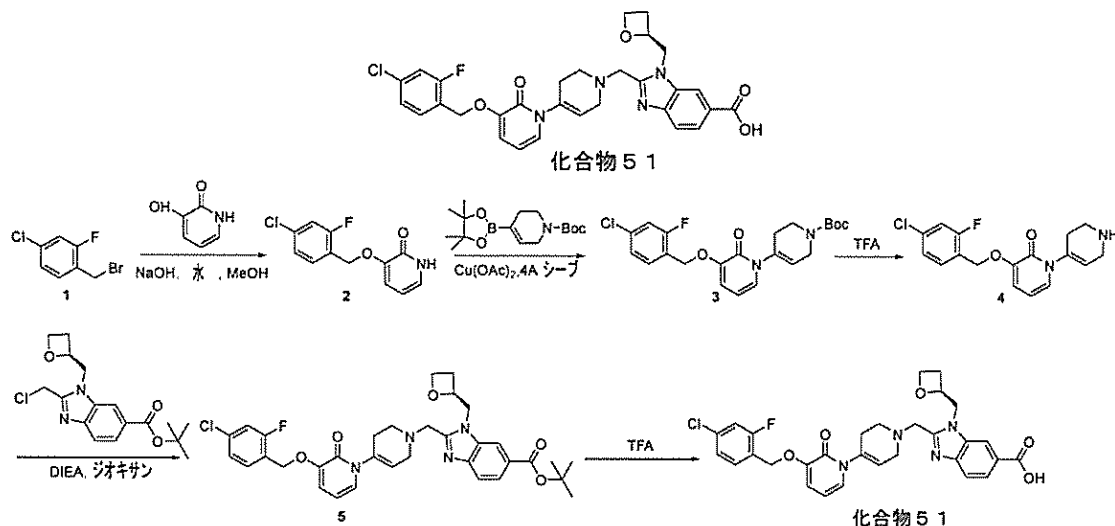
20

30

40

50

## 【化 108】



## ステップ 1

MeOH (15 mL) 中の 3-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン (433 mg、3.9 mmol) の溶液に、NaOH (1 N、3.9 mL) を 0℃ で添加した。MeOH (5 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロベンゼン (669 mg、3.0 mmol) の溶液をこの混合物に滴加した。反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。氷水 (80 mL) を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (30 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて粗生成物 (700 mg、収率 92%) を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 253.8、保持時間 (0.01% TFA) = 1.47 分。

## ステップ 2

DMF (10 mL) 及び DCM (10 mL) 中の 3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2(1H)-オン (800 mg、3.16 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.95 g、6.32 mmol)、Cu(OAc)<sub>2</sub> (862 mg、4.74 mmol)、TEA (957 mg、9.48 mmol) 及び 4 Å シーブを添加した。反応混合物を室温で 36 時間撹拌した。50 mL の氷水を添加して反応をクエンチした。溶液を EA で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE:EA=2:1) で精製すると、tert-ブチル 4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (275 mg、収率 20%) が黄色油状物として得られた。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 435.1、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.68 分。

## ステップ 3

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (60 mg、0.14 mmol) の溶液に、0℃ で TFA (2 mL) を添加した。反応混合物を 0℃ で 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をジオキサン (4 mL) に溶解し、次いで、(S)-tert-ブチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (50 mg、0.15 mmol) 及び DIEA (90 mg、0.7 mmol) を添加した。反応混合物を 90℃ で 6 時間撹拌した。氷水 (60 mL) を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (30 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>

SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィ（PE：EA＝1：1）で精製すると、（S）-tert-ブチル2-（（4-（3-（4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート（30mg、収率34%）が黄色固体として得られた。

LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝635.2、保持時間（0.01%TFA）＝1.77分。

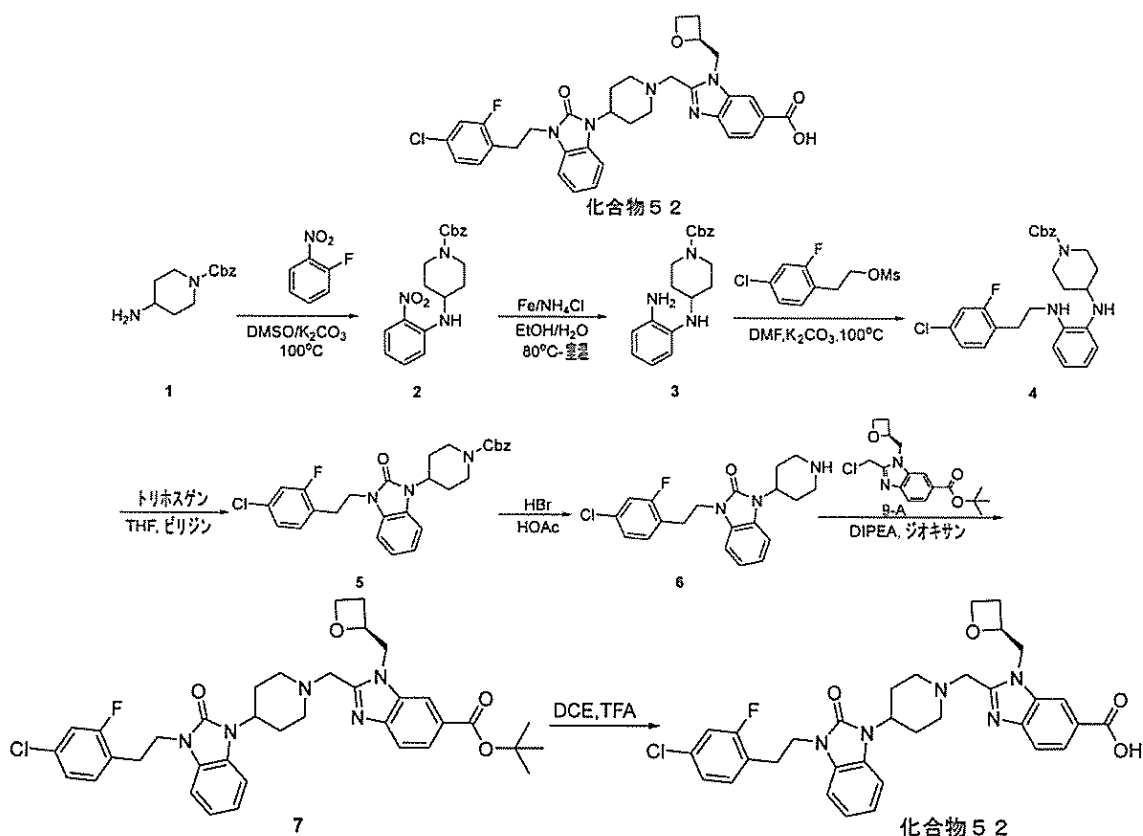
#### ステップ4

DCM（2mL）中の（S）-tert-ブチル2-（（4-（3-（4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート（30mg、0.05mmol）の溶液に、0℃でTFA（2mL）を添加した。反応混合物を0℃で6時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をHPLCで精製すると、（S）-2-（（4-（3-（4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ）-2-オキソピリジン-1（2H）-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（3.2mg、収率11%）が黄色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝578.6、保持時間（0.01%TFA）＝1.48分。

【0309】

（S）-2-（（4-（3-（4-クロロ-2-フルオロフェネチル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（化合物52）

【化109】



#### ステップ1

DMSO（15mL）中の1-フルオロ-2-ニトロベンゼン（1.76g、12.5

10

20

30

40

50

mmol)の混合物に、ベンジル4-アミノピペリジン-1-カルボキシラート(2g、8.5mmol)及び $K_2CO_3$ (1.32g、9.6mmol)を添加した。反応混合物を100℃に一晩加熱した。混合物を氷水に注ぎ、EtOAc(50mL×3)で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した後、残渣をフラッシュカラムで精製すると、ベンジル4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(3g、収率98%)が黄色油状物として得られた。

#### ステップ2

EtOH(20mL)及び $H_2O$ (10mL)中のベンジル4-(2-ニトロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.7g、2mmol、1.0当量)の混合物に、Fe(1.12g、20mmol、10当量)及び $NH_4Cl$ (1.07g、20mmol)を添加した。反応混合物を15分間80℃に加熱し、次いで、室温に冷却し、一晩攪拌した。混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、セライトで濾過し、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、ベンジル4-(2-アミノフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.7g、収率100%)が暗褐色油状物として得られた。

#### ステップ3

DMF(10mL)中のベンジル4-(2-アミノフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.7g、2.15mmol)の混合物に、4-クロロ-2-フルオロフェネチルメタンスルホナート(0.82g、3.23mmol)、 $K_2CO_3$ (1.19g、8.6mmol)及びNaI(30mg、0.2mmol)を添加した。反応混合物を100℃に一晩加熱した。混合物を冷却し、水(20mL)で処理し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE:EA=20:1)によって精製すると、ベンジル4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェネチルアミノ)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.2g、収率20%)が暗褐色油状物として得られた。

#### ステップ4

THF(5mL)中のベンジル4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェネチルアミノ)フェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.2g、0.42mmol)の混合物に、ピリジン(0.33g、4.15mmol)及びトリホスゲン(0.12g、0.415mmol)を添加した。反応混合物を50℃に一晩加熱した。混合物を冷却し、水(20mL)で処理し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、溶媒を除去した後、残渣を分取TLC(PE:EA=20:1)によって精製すると、ベンジル4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(0.1g、収率48%)が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+=508.0$ 、保持時間(0.01%TFA)=2.13分。

#### ステップ5

HOAc(1mL)中のベンジル4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(200mg、0.4mmol)の混合物に、HBr/HOAc(40%、3mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を $H_2O$ で希釈し、pH=7に飽和水溶液 $NaHCO_3$ で調整し、EtOAc(30mL×3)で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、溶媒を除去した後、 $Na_2SO_4$ で乾燥させると、1-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1h-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン(140mg、収率95%)が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+=373.5$ 、保持時間(0.01%TFA)=1.25分。

#### ステップ6

ジオキサン (20 mL) 中の (S) -tert-ブチル 2- (クロロメチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1h-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (105 mg、0.312 mmol) の混合物に、1- (4-クロロ-2-フルオロフェネチル) -3- (ピペリジン-4-イル) -1h-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オン (140 mg、0.37 mmol)、DIPEA (161 mg、1.25 mmol) 及び NaI (10 mg、0.1 当量) を添加した。反応混合物を 80 °C に 2 時間加熱した。混合物を H<sub>2</sub>O でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を除去した後、残渣を分取 HPLC で精製すると、(S) -tert-ブチル 2- ( (4- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェネチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1h-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1h-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (45 mg、収率 22%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 674.1、純度 = 100% (254 nm)、保持時間 (0.01% TFA) = 2.21 分。

10

#### ステップ 7

DCE (8 mL) 中の (S) -tert-ブチル 2- ( (4- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェネチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1h-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1h-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (45 mg、66.7 mmol) の混合物に、TFA (1 mL、過剰) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させた。残渣を DMF に溶解し、分取 HPLC によって精製すると、(S) -2- ( (4- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェネチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1h-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1h-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (22.4 mg、収率 55%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 618.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.54。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.28 (s、1 H)、7.81-7.78 (dd、J<sub>1</sub> = 8.4 Hz、J<sub>2</sub> = 1.6 Hz、1 H)、7.64-7.62 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.30-7.27 (dd、J<sub>1</sub> = 10.0 Hz、J<sub>2</sub> = 2.0 Hz、1 H)、7.25-7.18 (m、2 H)、7.15-7.12 (dd、J<sub>1</sub> = 8.4 Hz、J<sub>2</sub> = 2.0 Hz、1 H)、7.09-7.07 (m、1 H)、7.04-6.98 (m、2 H)、5.14-5.10 (m、1 H)、4.84-4.79 (m、1 H)、4.70-4.66 (m、1 H)、4.55-4.50 (m、1 H)、4.43-4.38 (m、1 H)、4.17-4.12 (m、1 H)、4.05-4.01 (t、J = 6.8 Hz、2 H)、3.99-3.94 (m、1 H)、3.84-3.80 (d、J = 13.2 Hz、1 H)、3.03-2.89 (m、5 H)、2.80-2.73 (m、1 H)、2.36-2.21 (m、5 H)、1.64-1.58 (m、2 H)。

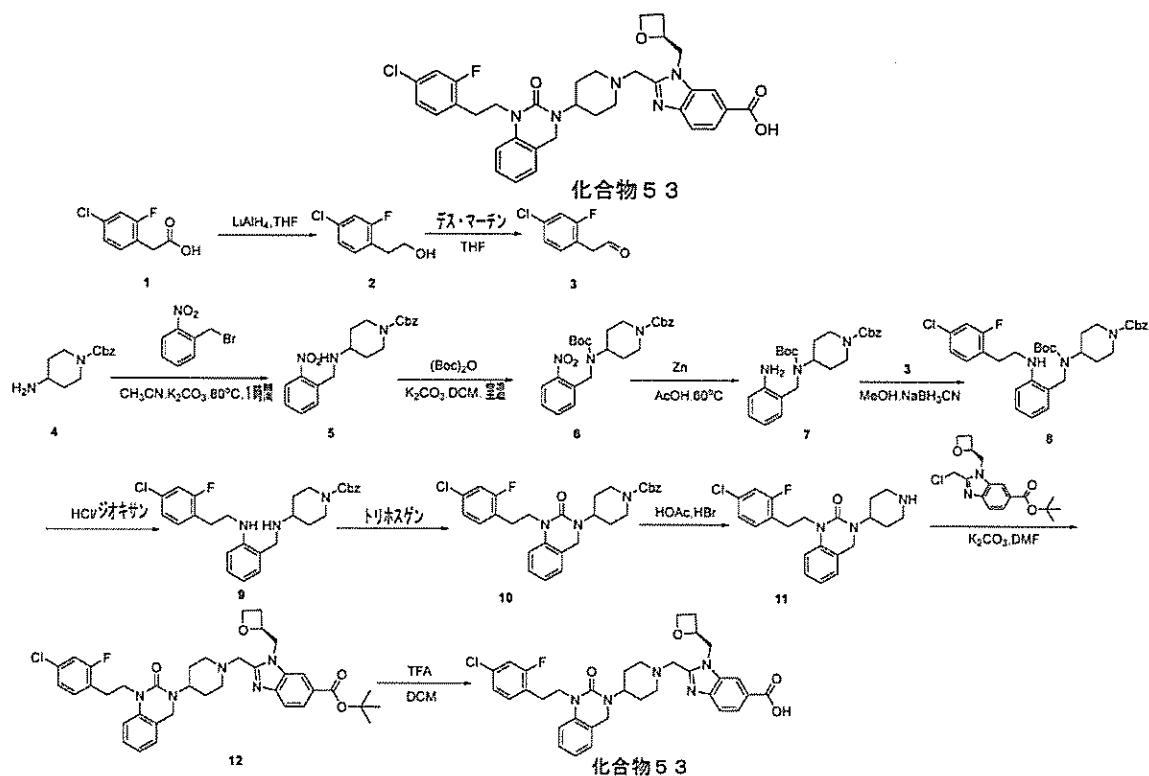
30

[0310]

(S) -2- ( (4- (1- (4-クロロ-2-フルオロフェネチル) -2-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-3 (2H) -イル) ピペリジン-1-イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1h-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 53)

40

## 【化 1 1 0】



## ステップ 1

THF (4 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸 (500 mg、2.65 mmol) の溶液に、 $\text{LiAlH}_4$  (152 mg、4 mmol) を 0°C で添加した。混合物を 0°C で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が良好に機能したことを示した。その混合物を 0°C の水でクエンチし、EA (50 mL × 3) で抽出し、濃縮して、粗生成物 (400 mg、収率 86.5%) を黄色油状物として得た。LCMS:  $[\text{M}-18+\text{H}]^+=157.0$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.47 分。

## ステップ 2

THF (5 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エタノール (400 mg、2.29 mmol) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (974 mg、3 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。LCMS は、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濾過し、濃縮して、粗生成物 (250 mg、収率 63%) を黄色油状物として得た。保持時間 (0.01% TFA) = 2.19 分。

## ステップ 3

MeCN (30 mL) 中のベンジル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、5.12 mmol) の溶液に、1-(ブロモメチル)-2-ニトロベンゼン (1 g、5.12 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.93 g、15.3 mmol) を添加した。混合物を 80°C で 4 時間撹拌した。LCMS は、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (PE:EA=10:1) によって精製すると、所望の生成物 (1.5 g、87% の収率) が白色油状物として得られた。

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=370.2$ 、純度 = 96.5% (254 nm)、保持時間 (0.01% TFA) = 1.68 分。

## ステップ 4

DCM (20 mL) 中のベンジル 4-(2-ニトロベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、4.06 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (1.75 g、8.12 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.66 g、12.18 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間撹拌した。LCMS は、良好に機能したことを示した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム (PE:EA=1:1) によ

って精製すると、所望の生成物（1.7 g、収率89%）が白色油状物として得られた。

LCMS:  $[M-100+H]^+ = 370.1$ 、純度93%（254 nm）、保持時間（0.01% TFA）= 1.88分。

#### ステップ5

AcOH（16 mL）及びH<sub>2</sub>O（2 mL）中のベンジル4-（tert-ブトキシカルボニル（2-ニトロベンジル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（1.7 g、3.62 mmol）の溶液に、Zn（460 mg、7.24 mmol）を添加した。混合物を60℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムPE:EA=2:1によって精製すると、生成物（1.45 g、収率91%）が白色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 440.3$ 、純度=98%（254 nm）、保持時間（0.01% TFA）= 1.77分。

10

#### ステップ6

MeOH（5 mL）中のベンジル4-（（2-アミノベンジル）（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（250 mg、0.57 mmol）の溶液に、2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）アセトアルデヒド（638 mg、3.7 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、NaBH<sub>3</sub>CN（91 mg、1.4 mmol）を添加した。混合物を3時間攪拌し続けた。LCMSは、反応が良好に機能したことを示した。混合物を水でクエンチし、EAで抽出し（30 mL×3）、合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物質を得て、これを分取HPLCで精製すると、生成物（100 mg）が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 596.2$ 、純度=100%（254 nm）、保持時間（0.01% TFA）= 2.62分。

20

#### ステップ7

ベンジル4-（tert-ブトキシカルボニル（2-（4-クロロ-2-フルオロフェネチルアミノ）ベンジル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（200 mg、0.33 mmol）を入れた50 mL丸底フラスコに、HCl/ジオキサン（4 N、5 mL）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濃縮して粗生成物（150 mg、収率90%）を得た。LCMS:  $[M+H]^+ = 496.3$ 、保持時間（0.01% TFA）= 2.05分。

#### ステップ8

THF（4 mL）中のベンジル4-（2-（4-クロロ-2-フルオロフェネチルアミノ）ベンジルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシラート（150 mg、0.30 mmol）の溶液に、トリホスゲン（177 mg、0.60 mmol）及びTEA（2 mL）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濃縮して、粗生成物（140 mg、収率88%）を黄色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ = 522.2$ 、保持時間（0.01% TFA）= 2.23分。

30

#### ステップ9

THF（4 mL）中のベンジル4-（1-（4-クロロ-2-フルオロフェネチル）-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3（4H）-イル）ピペリジン-1-カルボキシラート（140 mg、0.27 mmol）の溶液に、HBr（1 mL）及びAcOH（3 mL）を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。LCMSは、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濃縮して、粗生成物（90 mg、収率88%）を黄色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ = 388.1$ 、保持時間（0.01% TFA）= 1.47分。

40

#### ステップ10

1,4-ジオキサン（5 mL）中の1-（4-クロロ-2-フルオロフェネチル）-3-（ピペリジン-4-イル）-3,4-ジヒドロキナゾリン-2（1H）-オン（90 mg、0.23 mmol）の溶液に、（S）-tert-ブチル2-（クロロメチル）-3-（オキセタン-2-イルメチル）-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート（84 mg、0.25 mmol）及びDIPEA（262 mg、0.69 mmol）

50

を添加した。混合物を90℃で30分間攪拌した。LCMSは、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濃縮して粗物質を得た。粗物質を分取HPLCによって精製して、所望の生成物(20mg、収率13%)を白色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ = 388.2$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.96分。

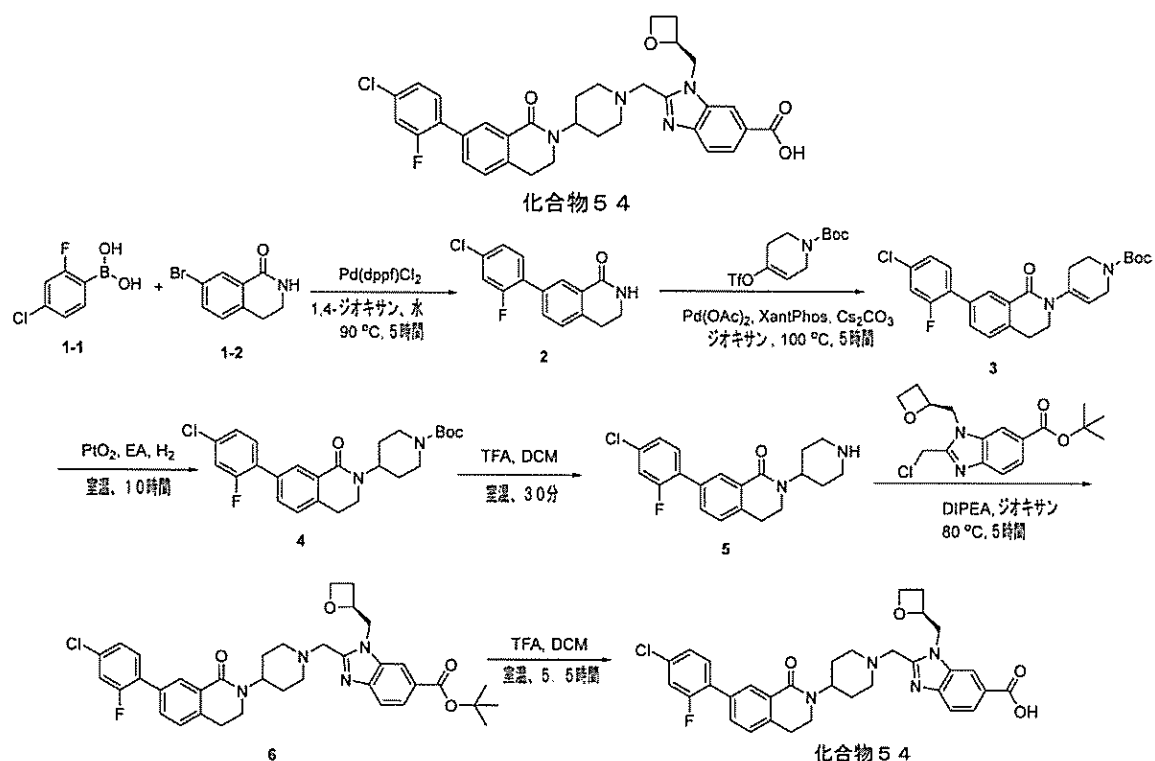
#### ステップ11

DCM(2mL)中の(S)-tert-ブチル2-((4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート(20mg、0.03mmol)の溶液に、TFA(0.3mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が良好に機能したことを示した。混合物を濃縮して粗物質を得た。粗物質を分取HPLCによって精製して、所望の生成物4.5mg、収率25%)を白色固体として得た。LCMS:  $[M+H]^+ = 631.2$ 、純度=95.9%(254nm)、保持時間(0.01% TFA) = 1.54分。

【0311】

(S)-2-((4-(7-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物54)

【化111】



#### ステップ1

1,4-ジオキサン(15mL)中の7-ブロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(436mg、2.50mmol)及び(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸(678mg、3.00mmol)の溶液に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(183mg、0.25mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.83g、5.62mmol)及び水(3mL)を室温で添加した。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィ(PE:EA=3:2)によって精製すると、所望の生成物(350mg、収率51%)が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 275.8$ 、保持時間(0.01% TFA

) = 1.77 分。

#### ステップ 2

1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 7- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H) -オン (100 mg、0.36 mmol) 及び *tert*-ブチル 4- ( (トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシラート (180 mg、0.54 mmol) の溶液に、Pd (OAc)<sub>2</sub> (8 mg、0.04 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg、0.46 mmol) 及びキサントホス (25 mg、0.04 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80 °C で 5 時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィ (PE : EA = 3 : 2) によって精製すると、予測される生成物 (50 mg、収率 31 %) が淡黄色固体として得られた。LCMS : [M + Na]<sup>+</sup> = 478.6、保持時間 (0.01 % TFA) = 2.19 分。

10

#### ステップ 3

EA (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4- (7- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボキシラート (80 mg、0.18 mmol) の溶液に、PtO<sub>2</sub> (5 mg、0.02 mmol) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 10 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をクロマトグラフィ (PE : EA = 3 : 2) によって精製すると、予測される生成物 (50 mg、収率 10 %) が淡黄色固体として得られた。LCMS : [M + H]<sup>+</sup> = 458.1、保持時間 (0.01 % TFA) = 2.06 分。

20

#### ステップ 4

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4- (7- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (50 mg、0.07 mmol) の溶液に、TFA (1.0 mL) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物の LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を蒸発させると、予測される生成物 (25 mg、収率 100 %) が淡黄色固体として得られ、生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS : [M + H]<sup>+</sup> = 359.1、保持時間 (0.01 % TFA) = 1.45 分。

#### ステップ 5

ジオキサン (5 mL) 中の 7- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -2- (ピペリジン-4-イル) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H) -オン (25 mg、0.07 mmol) の溶液に、*tert*-ブチル (S) -2- (クロロメチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1*h*-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (25 mg、0.07 mmol) 及び DIPEA (150 mg、1.16 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取 HPLC によって精製すると、予測される生成物 (10 mg、収率 22 %) が淡黄色固体として得られた。

30

LCMS : [M + H]<sup>+</sup> = 658.9、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.95 分。

40

#### ステップ 6

DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル (S) -2- ( (4- (7- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) ピペリジン-1-イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1*h*-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (10 mg、0.11 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で 5.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、予測される生成物 (5.7 mg、収率 14 %) が白色固体として得られた。LCMS : [M + H]<sup>+</sup> = 603.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.52 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (s、1 H)、8.00

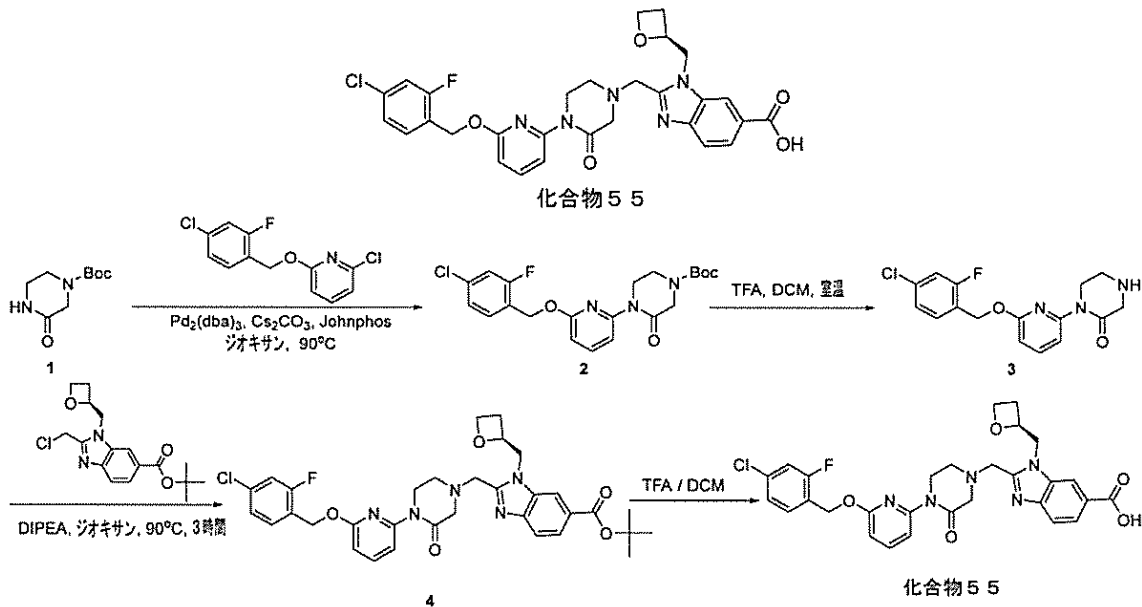
50

(s, 1 H)、7.80 (m, 1 H)、7.69–7.62 (m, 2 H)、7.62–7.55 (m, 2 H)、7.45–7.39 (m, 2 H)、5.09 (m, 1 H)、4.81 (m, 1 H)、4.66 (m, 1 H)、4.57–4.44 (m, 2 H)、4.39 (m, 1 H)、3.95 (m, 1 H)、3.80 (m, 1 H)、3.75 (m, 1 H)、3.49 (m, 2 H)、3.08 (m, 1 H)、3.02 (m, 1 H)、2.96 (m, 2 H)、2.88 (m, 1 H)、2.81–2.65 (m, 2 H)、2.44 (m, 2 H)、2.26 (m, 2 H)。

【0312】

(S)-2-((4-(6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物5)

【化112】



#### ステップ 1

1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の *tert*-ブチル 3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg、1.01 mmol) の溶液に、2-クロロ-6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン (182 mg、0.67 mmol)、Johnphos (40 mg、0.13 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (31 mg、0.03 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (349 mg、1.07 mmol) を添加した。混合物を 90°C で 12 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EA = 4/1) により精製すると、*tert*-ブチル 4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (70 mg、収率 16%) が黄色油状物として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 462.7、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.22 分。

#### ステップ 2

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (70 mg、0.16 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加し、混合物を 25°C で 1 時間攪拌した。混合物を飽和水溶液 NaHCO<sub>3</sub> で pH が 7 に調整されるまで希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮すると、1-(6-(4-クロロ-2-フルオロ

ベンジルオキシ) ピリジン-2-イル) ピペラジン-2-オン (40 mg、0.12 mmol) が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 335.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.40 分。

#### ステップ 3

1, 4-ジオキササン (5 mL) 中の 1- (6- (4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ) ピリジン-2-イル) ピペラジン-2-オン (40 mg、0.12 mmol) の溶液に、(S)-tert-ブチル 2- (クロロメチル) -3- (オキセタン-2-イルメチル) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシラート (40 mg、0.12 mmol) 及び DIPEA (46 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL × 3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EA = 3/1) により精製すると、(S)-tert-ブチル 2- ( (4- (6- (4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ) ピリジン-2-イル) -3-オキソピペラジン-1-イル) メチル) -3- (オキセタン-2-イルメチル) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシラート (35 mg、0.06 mmol、収率 46.1%) が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 635.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.91 分。

#### ステップ 4

DCM (5 mL) 中の (S)-tert-ブチル 2- ( (4- (6- (4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ) ピリジン-2-イル) -3-オキソピペラジン-1-イル) メチル) -3- (オキセタン-2-イルメチル) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキシラート (35 mg、0.06 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。次いで、混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC によって精製すると、(S)-2- ( (4- (6- (4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ) ピリジン-2-イル) -3-オキソピペラジン-1-イル) メチル) -3- (オキセタン-2-イルメチル) -3H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボン酸 (11.9 mg、収率 37.2%) が白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 580.0$ 、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.43 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29–8.25 (d、J = 0.9 Hz、1 H)、7.82 (dd、J = 8.4、1.5 Hz、1 H)、7.75 (t、J = 8.0 Hz、1 H)、7.67 (d、J = 8.5 Hz、1 H)、7.58–7.53 (m、2 H)、7.48 (dd、J = 10.0、2.0 Hz、1 H)、7.31 (dd、J = 8.2、1.8 Hz、1 H)、6.69 (d、J = 7.9 Hz、1 H)、5.35 (s、2 H)、5.10–5.04 (m、1 H)、4.80 (dd、J = 15.3、7.3 Hz、1 H)、4.65 (dd、J = 15.2、2.5 Hz、1 H)、4.47 (dd、J = 13.6、7.7 Hz、1 H)、4.36 (dt、J = 9.0、5.9 Hz、1 H)、4.08 (d、J = 13.7 Hz、1 H)、3.95 (d、J = 13.7 Hz、1 H)、3.86 (t、J = 5.5 Hz、2 H)、3.42 (d、J = 16.5 Hz、2 H)、2.93 (t、J = 5.3 Hz、2 H)、2.71–2.64 (m、1 H)、2.45–2.35 (m、1 H)。

[0313]

(S)-2- ( (4- (6- ( (4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-2-イル) -3-オキソ-1, 4-ジアゼパム-1-イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 56

10

20

30

40

50

O=C(O)c1ccc2nc3c(ncn3CCN4C(=O)NCCN4Cc5ccc(F)c(Cl)c5O)nn2O=C(O)c1ccc2c(c1)n(cnc2C3CCN(C3)c4ccc(OCc5cc(F)cc(Cl)c5)n4)C(=O)N6CCCCC6

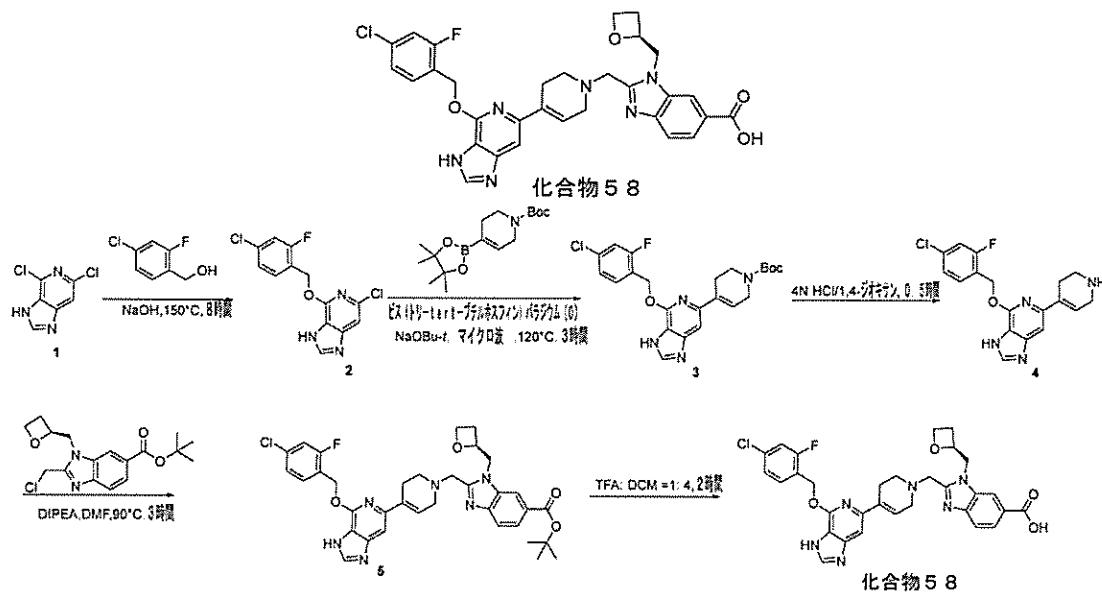
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29–8.25 (br s, 1 H)、7.80 (dd、J=8.4、1.5 Hz、1 H)、7.72 (t、J=8.0 Hz、1 H)、7.64 (d、J=8.4 Hz、1 H)、7.50–7.43 (m、2 H)、7.38 (d、J=7.8 Hz、1 H)、7.29 (dd、J=8.2、1.8 Hz、1 H)、6.65 (d、J=8.0 Hz、1 H)、5.32–5.23 (m、2 H)、5.09–5.02 (m、1 H)、4.77 (dd、J=15.3、7.4 Hz、1 H)、4.61 (dd、J=15.2、2.4 Hz、1 H)、4.49–4.43 (m、1 H)、4.39–4.32 (m、1 H)、4.18–4.08 (m、2 H)、4.04 (d、J=13.8 Hz、1 H)、3.90 (d、J=13.7 Hz、1 H)、2.85–2.81 (m、2 H)、2.80–2.71 (m、4

H)、2.70-2.64 (m、1 H)、2.41-2.32 (m、1 H)。

【0315】

(S)-2-((4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物58)

【化115】



10

20

### ステップ1

DMF (10 mL) 中の4,6-ジクロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (500 mg、2.67 mmol) 及びNaOH (642 mg、8.02 mmol) の混合物に、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタノール (1.3 g、16.04 mmol) を添加し、混合物を150°Cで8時間撹拌した。混合物を水で希釈し、TFAを添加してpHを7に調整し、DCM (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (10 mL×3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルカラム (PE:EA=1:5) により精製すると、所望の生成物 (400 mg、収率40%) が得られた。

30

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=312.0、314.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.58分。

### ステップ2

DMF (4 mL) 及びH<sub>2</sub>O (1 mL) 中の6-クロロ-4-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (200 mg、0.64 mmol) 及びtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (238 mg、0.72 mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (33 mg、0.064 mmol) 及びt-BuONa (185 mg、1.92 mmol) の混合物を、マイクロ波下、120°Cで3時間撹拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、これを分取HPLCによって精製すると、所望の生成物 (60 mg、収率20%) が得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=459.2、保持時間 (0.01% TFA) = 1.90分。

40

### ステップ3

HCl/ジオキサン (4 N、1 mL) 中のtert-ブチル4-(4-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (60 mg、0.13 m

50

mol) の溶液を 25℃で 0.5 時間攪拌した。反応物を濃縮して残渣 (45 mg、粗化合物) を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LCMS:  $[M+H]^+ = 358.9$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.28 分。

#### ステップ 4

DMF (3 mL) 中の 4-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン (45 mg、0.125 mmol、1.0 当量) の溶液に、tert-ブチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (40 mg、0.119 mmol、0.950 当量) 及び DIPEA (161 mg、1.25 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を TLC (PE:EA=1:1、 $R_f=0.25$ ) によって精製すると、所望の生成物 (40 mg、0.06 mmol、収率 40%) が得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 659.7$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.77 分。

#### ステップ 5

TFA (1 mL) 及び DCM (4 mL) 中の tert-ブチル (S)-2-((4-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (40 mg、0.06 mmol) の溶液を 20℃で 2 時間攪拌した。混合物をアンモニア水溶液 (0.1 mL) によって pH=7 に中和し、分取 HPLC によって精製すると、所望の生成物 (S)-2-((4-((4-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (10.6 mg、収率 29%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 603.2$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.24 分。

$^1H$  NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ )  $\delta$  8.34 (s、1H)、8.20 (s、1H)、8.00 (dd、 $J=8.5, 1.4$  Hz、1H)、7.70 (d、 $J=8.5$  Hz、1H)、7.61 (t、 $J=7.9$  Hz、1H)、7.29 (dd、 $J=8.0, 1.5$  Hz、1H)、7.23 (d、 $J=7.8$  Hz、2H)、6.24 (s、1H)、5.60-5.58 (brs、2H)、5.34-5.18 (m、1H)、4.88 (d、 $J=7.3$  Hz、1H)、4.74 (dd、 $J=15.4, 2.5$  Hz、1H)、4.70-4.56 (m、2H)、4.47 (dt、 $J=9.2, 5.9$  Hz、1H)、4.18 (d、 $J=13.7$  Hz、1H)、4.06 (d、 $J=13.7$  Hz、1H)、3.27 (d、 $J=21.8$  Hz、2H)、2.88 (d、 $J=5.7$  Hz、2H)、2.79 (dt、 $J=22.0, 7.9$  Hz、1H)、2.60-2.58 (brs、2H)、2.51 (dd、 $J=19.2, 8.3$  Hz、1H)。

[0316]

(S)-2-((4-(5-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 59)

10

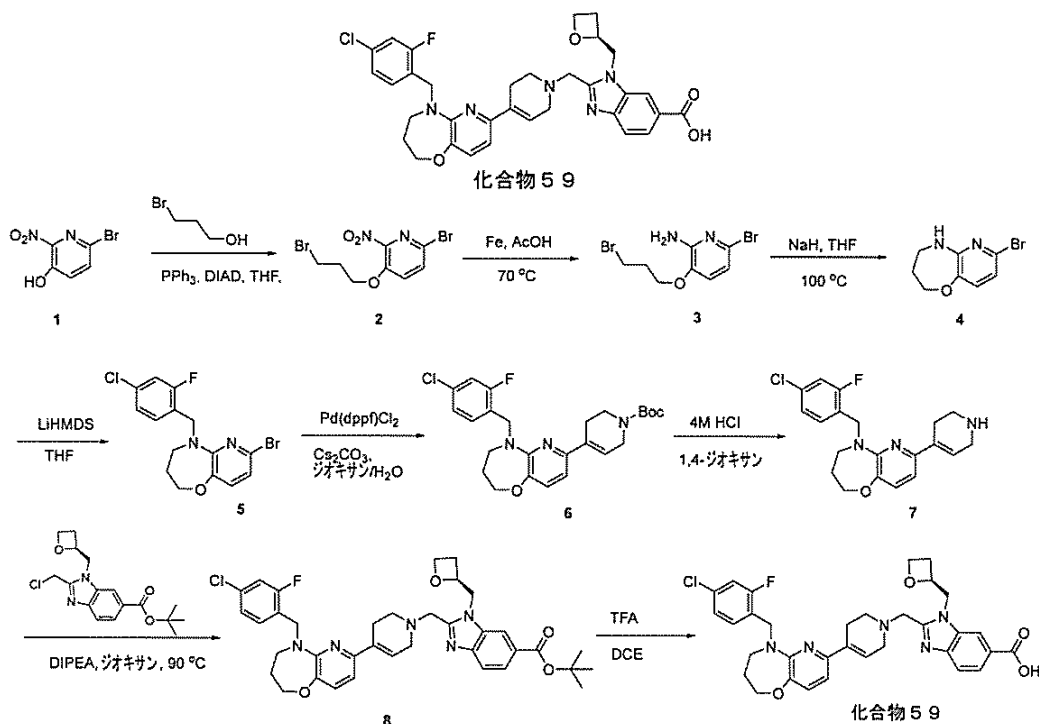
20

30

40

50

## 【化 1 1 6】



10

20

## ステップ 1

THF (50 mL) 中の 3-ブロモプロパン-1-オール (1.5 g、10.8 mmol)、6-ブロモ-2-ニトロピリジン-3-オール (2.6 g、11.9 mmol) 及び  $\text{PPh}_3$  (4.3 g、16.2 mmol) の溶液に、DIAD (3.3 g、16.2 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 25 °C で 24 時間撹拌した。水 (80 mL) を添加し、酢酸エチル (75 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (70 mL  $\times$  3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE/E A = 8/1) によって精製すると、6-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロピリジン (2.95 g、収率 80.4%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 340.9$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.85 分。

30

## ステップ 2

AcOH (80 mL) 中の 6-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)-2-ニトロピリジン (2.5 g、7.35 mmol) の溶液に、Fe (3.29 g、58.8 mmol) を添加した。混合物を 70 °C で 2 時間撹拌した。反応溶液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。水 (100 mL) を添加し、酢酸エチル (70 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL  $\times$  2) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (PE/E A = 4/1) によって精製すると、6-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)ピリジン-2-アミン (1.2 g、収率 52.6%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 310.9$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.75 分。

40

## ステップ 3

THF (50 mL) 中の 6-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)ピリジン-2-アミン (0.4 g、1.29 mmol) の溶液に、NaH (0.103 g、2.58 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 100 °C に加熱し、24 時間撹拌した。水 (60 mL) を添加し、酢酸エチル (40 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL  $\times$  2) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE/E A = 5/1) によって精製すると、7-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼ

50

ピン (160 mg、収率 53%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 229.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.17 分。

#### ステップ 4

7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン (110 mg、0.48 mmol) を THF (6 mL) に溶解し、 $-50^\circ C$  に冷却した。LiHMDS (0.48 mL、0.96 mmol) を反応混合物に滴加し、混合物を 20 分間攪拌した。THF (1 mL) 中の 1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-フルオロベンゼン (160 mg、0.72 mmol) の溶液を反応混合物に  $-50^\circ C$  で添加した。混合物を  $25^\circ C$  に加温し、3 時間攪拌した。水 (25 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL  $\times$  2) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 5/1) によって精製すると、7-ブロモ-5-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン (72 mg、収率 40%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 370.9$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.33 分。

#### ステップ 5

ジオキサン (5 mL) 及び  $H_2O$  (1.3 mL) 中の 7-ブロモ-5-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン (70 mg、0.19 mmol)、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (87 mg、0.28 mmol)、 $Cs_2CO_3$  (122 mg、0.38 mmol) の溶液に、Pd(dppf) $Cl_2$  (14 mg、0.019 mmol、0.1 当量) を  $25^\circ C$  で添加した。反応混合物を  $N_2$  下、 $90^\circ C$  で 3 時間攪拌した。水 (15 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL  $\times$  2) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 1/1) によって精製すると、tert-ブチル 4-(5-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-7-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (61 mg、収率 56%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 474.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 4.10 分。

#### ステップ 6

tert-ブチル 4-(5-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-7-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (45 mg、0.095 mmol) を DCM (3 mL) に溶解した。反応混合物に HCl/ジオキサン (1 mL、4 N) を添加し、 $25^\circ C$  で 2 時間攪拌した。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、DIPEA (1 mL) を上記反応混合物に添加した。溶液を濃縮すると、所望の生成物 5-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン (40 mg、粗生成物) が得られ、これを次のステップに直接使用した。LCMS:  $[M+H]^+ = 374.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.65 分。

#### ステップ 7

DMF (3 mL) 中の 5-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン (35 mg、0.094 mmol)、tert-ブチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (38 mg、0.113 mmol)、DIPEA (121 mg、0.94 mmol) の混合物を  $60^\circ C$  で 3 時間攪拌した。MeOH (1 mL) を反応溶液に添加した。溶液を分取 HPLC によって精製すると、tert-ブチ

ル (S) - 2 - ( ( 4 - ( 5 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 7 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) メチル ) - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキシラート ( 12 mg、収率 19% ) が黄色固体として得られた。LCMS : [ M + H ] <sup>+</sup> = 674.0、保持時間 ( 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) = 2.48 分。

#### ステップ 8

tert-ブチル (S) - 2 - ( ( 4 - ( 5 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 7 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) メチル ) - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキシラート ( 12 mg、0.018 mmol、1.0 当量 ) を TFA ( 0.5 mL ) 及び DCE ( 4 mL ) に溶解した。反応混合物を 25 °C で 8 時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC によって精製すると、(S) - 2 - ( ( 4 - ( 5 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 7 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) メチル ) - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 2.1 mg、収率 19% ) が黄色固体として得られた。

LCMS : [ M + H ] <sup>+</sup> = 618.2、保持時間 ( 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) = 1.4 分。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO ) δ 8.24 ( s、1 H )、7.80 ( d、J = 8.4 Hz、1 H )、7.64 ( d、J = 8.5 Hz、1 H )、7.39 ( dd、J = 10.1、2.0 Hz、1 H )、7.33 ( t、J = 8.3 Hz、1 H )、7.21 ( d、J = 8.0 Hz、1 H )、7.06 ( d、J = 8.0 Hz、1 H )、6.74 ( d、J = 8.0 Hz、1 H )、6.38 ( s、1 H )、5.03 ( d、J = 7.0 Hz、1 H )、4.76 ( d、J = 14.3 Hz、3 H )、4.62 ( d、J = 12.7 Hz、1 H )、4.47 - 4.32 ( m、1 H )、4.15 ( t、J = 6.2 Hz、2 H )、3.94 ( dd、J = 65.8、13.5 Hz、1 H )、3.51 ( s、2 H )、3.13 ( s、2 H )、2.66 ( d、J = 9.8 Hz、4 H )、2.35 ( d、J = 11.4 Hz、4 H )、1.99 - 1.91 ( m、3 H )。

[ 0317 ]

2 - ( ( 6 - ( ( 6 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) オキシ ) - 3 ' , 6 ' - ジヒドロ - [ 2 , 4 ' - ビピリジン ] - 1 ' ( 2 ' H ) - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 化合物 60 )

10

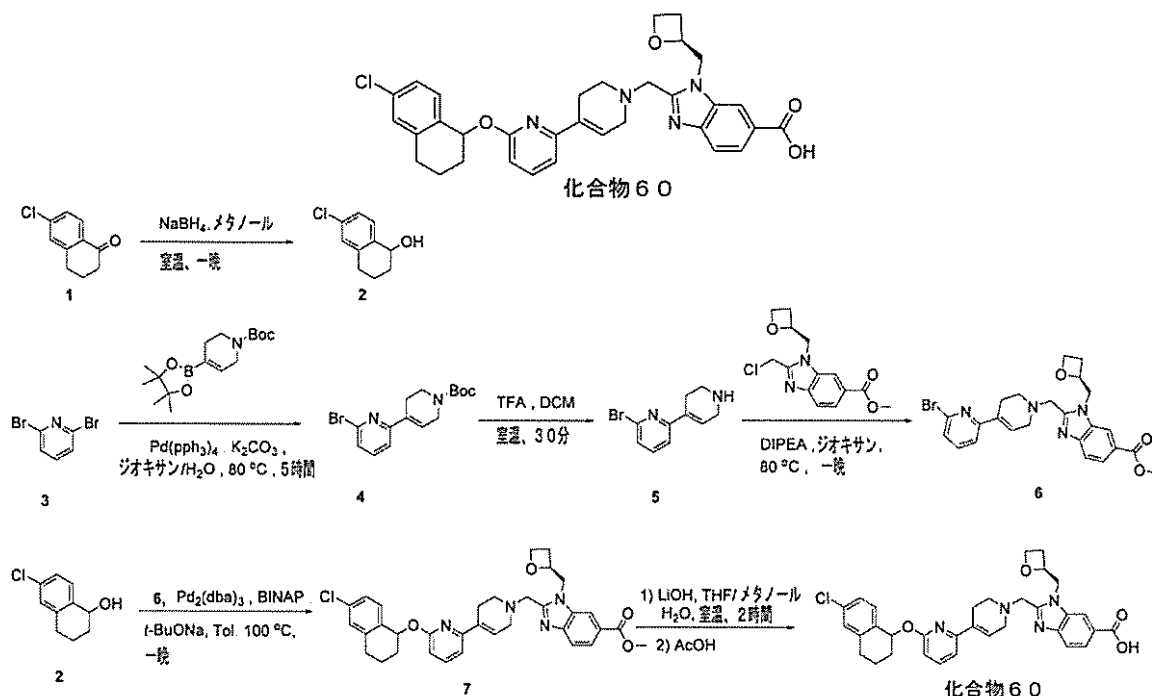
20

30

40

50

## 【化 1 1 7】



## ステップ 1

メタノール (5 mL) 中の 6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン (500 mg、2.768 mmol) の溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (126 mg、3.330 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。メタノールを蒸発させ、白色固体を得た。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) 及び EA (100 mL) を添加し、水相を EA (50 mL  $\times$  2) によって抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させると、粗生成物 6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール (520 mg、収率 100%) が淡黄色液体として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS:  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 183.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.73 分。

## ステップ 2

ジオキサン (25 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 中の 2,6-ジブロモピリジン (1 g、4.221 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.56 g、5.045 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_4)_3$  (500 mg、0.422 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.46 g、10.552 mmol) を  $\text{N}_2$  下で添加した。反応混合物を 80 °C で 5 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、EA (100 mL) を添加した。反応混合物を濾過し、混合物を EA (50 mL  $\times$  2) で抽出した。合わせた有機相を飽和  $\text{NaCl}$  で洗浄した。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  によって乾燥させた。粗生成物をクロマトグラフィ (PE/EA = 10/1) によって精製すると、所望の化合物 tert-ブチル 6-ブロモ-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート (530 mg、収率 37%) が淡黄色液体として得られた。LCMS:  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 361.0$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 2.15 分。

## ステップ 3

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 6-ブロモ-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート (150 mg、0.442 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。DCM を蒸発させると、粗生成物 6-ブロモ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン (90 mg、収率 85%) が淡黄色液体として得られた。粗生成物をさらに精製す

ることなく次のステップに使用した。LCMS:  $[M+H]^+ = 239.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.13 分。

#### ステップ 4

ジオキサン (5 mL) 中の 6-ブロモ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-2, 4'-ビピリジン (90 mg、0.376 mmol) の溶液に、(S)-メチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (100 mg、0.339 mmol、旋光度の値、 $[\alpha]_{25.1^\circ}^{589\text{nm}} = -30.06$  (c=0.1, MeOH)) 及び DIPEA (700 mg、5.416 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80°C で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取 HPLC によって精製すると、予測される生成物 (150 mg、収率 80%) が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 499.7$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.49 分。

10

#### ステップ 5

トルエン (5 mL) 中の (S)-メチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (10 mg、0.020 mmol)、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オール (5 mg、0.027 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2 mg、0.002 mmol)、BINAP (2 mg、0.003 mmol) 及び  $t\text{-BuONa}$  (5 mg、0.052 mmol) を  $\text{N}_2$  下で添加した。反応混合物を 100°C に加熱した。反応混合物を 100°C で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取 HPLC によって精製すると、予測される生成物メチル 2-(6-(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (7.5 mg、収率 63%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 599.2$ 、保持時間 (10 mm  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2.05 分。

20

#### ステップ 6

THF (0.5 mL) 中のメチル 2-(6-(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート (7.5 mg、0.013 mmol) の溶液に、メタノール (0.5 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL) 及び  $\text{LiOH}$  (7.5 mg、0.407 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取 HPLC によって精製すると、予測される生成物 2-(6-(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ)-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (1.3 mg、収率 19%) が白色固体として得られた。

30

LCMS:  $[M+H]^+ = 585.0$ 、保持時間 (10 mm  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.49 分。

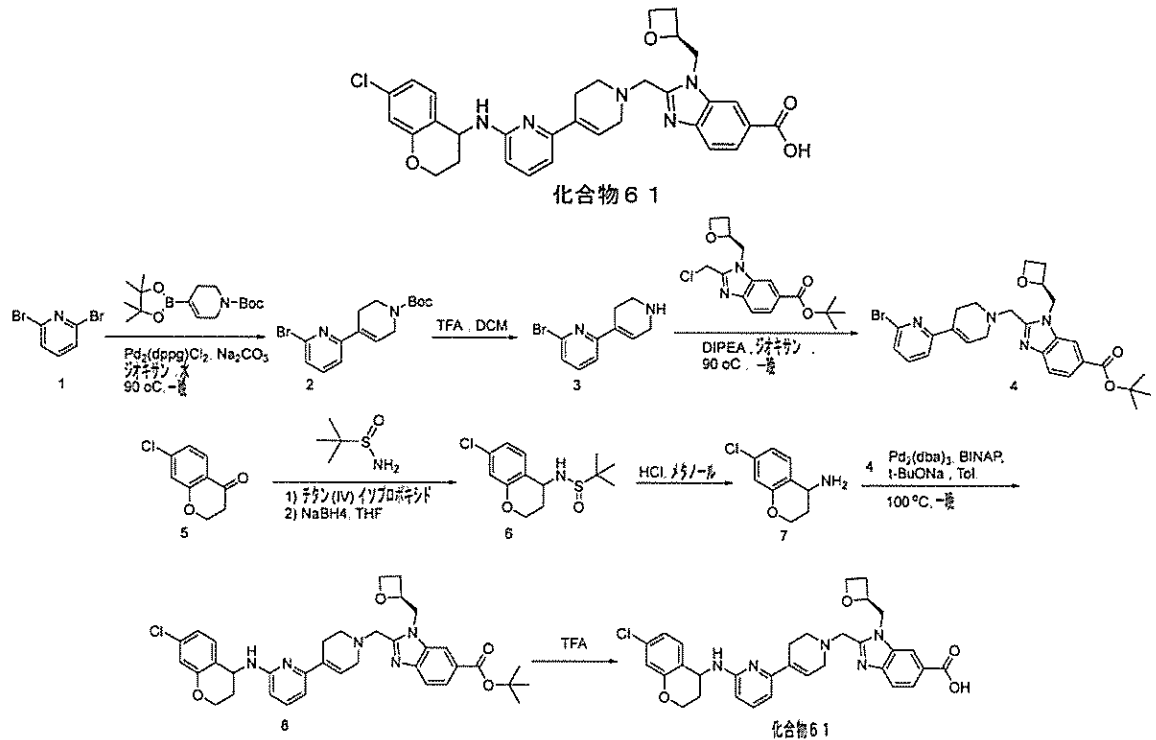
40

#### [0318]

2-(4-(6-(7-クロロクロマン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 61)

50

## 【化 1 1 8】



## ステップ 1

ジオキサン (60 mL) 及び水 (12 mL) 中の 2, 6-ジブロモピリジン (2.37 g、10 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (3.70 g、12 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (146 mg、0.2 mmol) 及び Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.12 g、20 mmol) を N<sub>2</sub> 下で添加した。反応混合物を 90 °C で 12 時間撹拌した。氷水 80 mL を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (80 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 5/1) で精製すると、tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.8 g、53%) が黄色油として得られた。LCMS: [M - 55]<sup>+</sup> = 283.0、保持時間 (10 mm NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.84 分。

## ステップ 2

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (1.69 g、5 mmol) の溶液に、TFA (10 mL) を 0 °C で添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく次の操作に使用した。

LCMS: [M + H]<sup>+</sup> = 322、保持時間 (0.01% TFA) = 1.59 分。

## ステップ 3

ジオキサン (10 mL) 中の 2-ブromo-6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン (238 mg、1 mmol) の溶液に、(S)-tert-ブチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (370 mg、1.1 mmol) 及び DIEA (388 mg、3.0 mmol) を添加した。反応混合物を 90 °C で 6 時間撹拌した。60 mL の氷水を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (40 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 1/1) で精製すると、(S)-tert-ブチル 2-(4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メ

チル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシラート (323 mg、60%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 539.2、保持時間 (0.01% TFA) = 1.72 分。

#### ステップ 4

DCM (10 mL) 中の 7-クロロクロマン-4-オン (546 mg、3 mmol) の溶液に、2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (472 mg、3.9 mmol) 及びチタンテトライソプロパノラート (3.3 g、12 mmol) を添加した。混合物を 70°C で一晩加熱した。反応混合物を 0°C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (228 mg、6 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。NH<sub>4</sub>Cl 溶液を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (50 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムクロマトグラフィ (PE/EA = 2/1) で精製すると、N-(7-クロロクロマン-4-イル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (400 mg、46%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 288、保持時間 (0.01% TFA) = 1.77 分。

#### ステップ 5

メタノール (5 mL) 中の N-(7-クロロクロマン-4-イル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (400 mg、1.39 mmol) の溶液に、ジオキサン中の HCl (5 mL、4 N) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をさらに精製することなく次の操作に使用した。LCMS: [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> = 167.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.13 分。

#### ステップ 6

トルエン (5 mL) 中の 7-クロロクロマン-4-アミン (30 mg、0.16 mmol) の溶液に、(S)-tert-ブチル 2-((4-(6-プロモピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (45 mg、0.08 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18 mg、0.02 mmol)、BINAP (25 mg、0.04 mmol) 及び t-BuONa (46 mg、0.48 mmol) を N<sub>2</sub> 下で添加した。反応混合物を 100°C で 12 時間撹拌した。氷水 20 mL を添加して反応をクエンチした。溶液を EA (40 mL × 3) で抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を HPLC で精製すると、tert-ブチル 2-((4-(6-(7-クロロクロマン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (30 mg、29%) が黄色油として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 642.3、保持時間 (0.01% TFA) = 1.85 分。

#### ステップ 7

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 2-((4-(6-(7-クロロクロマン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (30 mg、0.05 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を HPLC で精製すると、2-((4-(6-(7-クロロクロマン-4-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (6 mg、21%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 586.2、保持時間 (0.01% TFA) = 1.48 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.31 (s、1H)、7.99 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.68 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.39-7.35 (m、1H)、7.25 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.85-6.82 (m、1H)、6.79 (d、J = 2.0 Hz、1H)、6.69 (d、J = 7.2 Hz、1

10

20

30

40

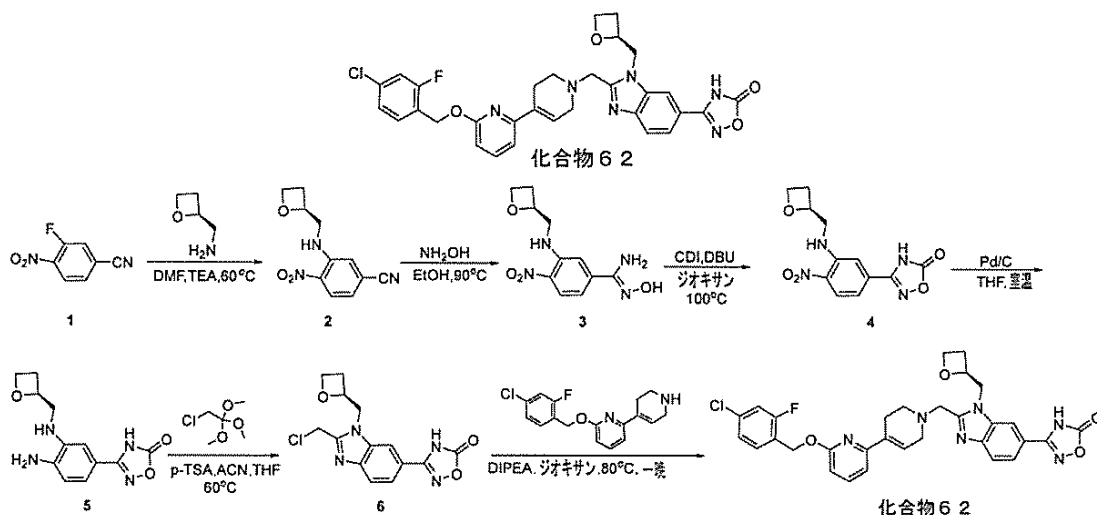
50

H)、6.65-6.64 (brs、1H)、6.40 (d、J=8.0 Hz、1H)、5.28-5.24 (m、2 H)、4.90-4.86 (m、2H)、4.72 (d、J=15.2 Hz、1H)、4.65-4.60 (m、1H)、4.50-4.45 (m、1H)、4.28-4.25 (m、2H)、4.20-4.04 (m、2H)、3.32-3.29 (m、2H)、2.87-2.84 (m、2H)、2.80-2.73 (m、1H)、2.66 (bs、2H)、2.56-2.47 (m、1H)、2.14 (dd、J=5.2 Hz、10.4 Hz、2H)。

【0319】

(S)-3-(2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物62)

【化119】



### ステップ1

DMF (50 mL) 中の3-フルオロ-4-ニトロベンズニトリル (3.0 g、18.1 mmol)、(S)-オキセタン-2-イルメチルアミン (1.6 g、18.4 mmol) 及びTEA (7.5 mL、54.3 mmol、3当量) の溶液を60℃で3時間撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL×3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (PE:E A=3:1) により精製すると、(S)-4-ニトロ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)ベンズニトリル (2.0 g、収率47.6%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=234.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.59分。

### ステップ2

EtOH (15 mL) 中の (S)-4-ニトロ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)ベンズニトリル (470 mg、2 mmol) の混合物に、NH<sub>2</sub>OH (0.238 mL、4 mmol) を添加した。反応混合物を90℃に18時間加熱した。混合物を蒸発乾固させると、(S,Z)-N'-ヒドロキシ-4-ニトロ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)ベンズイミドアミド (450 mg、収率84%) が黄色固体として得られた。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=267.1、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.28分。

### ステップ3

ジオキサン (50 mL) 中の (S,Z)-N'-ヒドロキシ-4-ニトロ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)ベンズイミドアミド (250 mg、0.939 mmol、

1.0当量)の混合物に、DBU(157.2mg、1.033mmol)を添加し、続いてCDI(182.7mg、1.13mmol)を添加した。反応混合物を100℃に18時間加熱した。混合物を蒸発乾固し、分取HPLCによって精製すると、粗(S)-3-(4-ニトロ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(260mg、収率95%)が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 292.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.18分。

#### ステップ4

THF(15mL)中の(S)-3-(4-ニトロ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(150mg、0.513mmol、1.0当量)の混合物に、Pd/C(15mg、10%、w/w)を添加した。反応混合物を水素下、室温で18時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、蒸発乾固すると、(S)-3-(4-アミノ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(120mg、収率89%)が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 263.1$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 0.35分。

#### ステップ5

MeCN(20mL)中の(S)-3-(4-アミノ-3-(オキセタン-2-イルメチルアミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(120mg、0.457mmol)の溶液に、2-クロロ-1,1,1-トリメトキシエタン(112mg、0.723mmol)及びp-TSA(12mg、1mmol)を添加した。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を蒸発乾固させると、(S)-3-(2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(150mg、収率100%)が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS:  $[M+H]^+ = 321.1$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 0.35分。

#### ステップ6

ジオキサン(20mL)中の2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピリジン(150mg、0.47mmol)の溶液に、(S)-3-(2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(150mg、0.47mmol)、DIPEA(523mg、4.05mmol)及びNaI(15mg、0.1当量)を添加した。反応混合物を80℃で2時間加熱した。混合物を蒸発乾固させ、残渣をEtOAc/H<sub>2</sub>O(1:1)で抽出し、濃縮し、残渣をDMFに溶解し、分取HPLCにより精製すると、(S)-3-(2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(16mg、収率5.7%)が淡褐色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 603.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.65分。

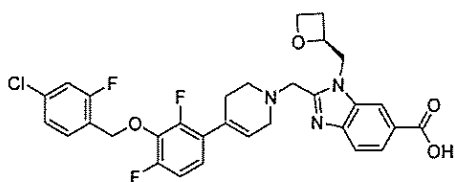
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12(s、1H)、7.76-7.74(d、J=8.4 Hz、1H)、7.71-7.67(t、J=7.6 Hz、1H)、7.65-7.63(dd、J<sub>1</sub>=8.4 Hz、J<sub>2</sub>=1.2 Hz、1H)、7.58-7.53(t、J=8.0 Hz、1H)、7.49-7.46(dd、J<sub>1</sub>=10.0 Hz、J<sub>2</sub>=2.0 Hz、1H)、7.32-7.29(dd、J<sub>1</sub>=8.0 Hz、J<sub>2</sub>=1.6 Hz、1H)、7.10-7.08(d、J=7.6 Hz、1H)、6.75-6.72(t、J=3.2 Hz、2H)、5.39(s、2H)、5.10-5.08(m、1H)、4.80-4.74(m、1H)、4.65-4.60(dd、J<sub>1</sub>=14.8 Hz、J<sub>2</sub>=2.8 Hz、1H)、4.50-4.38(m

、2 H)、4.10–4.06 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.95–3.91 (d、 $J=13.2$  Hz、1 H)、3.26–3.23 (m、3 H)、2.75 (s、2 H)、2.71–2.64 (m、1 H)、2.46–2.39 (m、2 H)。

【0320】

(S)-2-((4-(3-(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)-2,4-difluorophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid (化合物63)

【化120】



化合物63

化合物28と同様の方法で調製

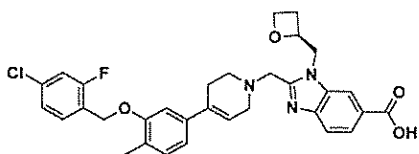
LCMS:  $[M+H]^+ = 598.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.63分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 (s、1 H)、7.81 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.64 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、7.58–7.45 (m、2 H)、7.32 (d、 $J=8.2$  Hz、1 H)、7.09 (d、 $J=8.2$  Hz、2 H)、5.93 (brs、1 H)、5.17 (s、2 H)、5.07 (d、 $J=4.5$  Hz、1 H)、4.79 (dd、 $J=15.2, 6.9$  Hz、1 H)、4.65 (d、 $J=13.1$  Hz、1 H)、4.48 (dd、 $J=13.9, 7.5$  Hz、1 H)、4.36 (dd、 $J=14.7, 6.0$  Hz、1 H)、4.05 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.90 (d、 $J=13.5$  Hz、1 H)、3.22–3.16 (m、2 H)、2.80–2.61 (m、3 H)、2.46–2.40 (m、3 H)。

【0321】

(S)-2-((4-(3-(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)-4-methylphenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid (化合物64)

【化121】



化合物64

化合物28と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 576.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.65分。

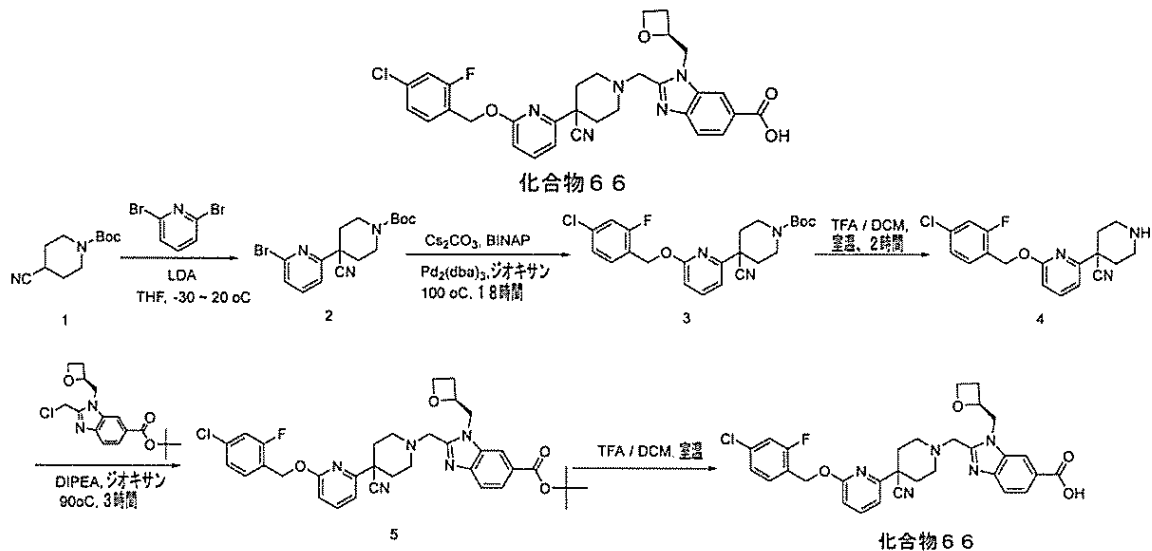
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.17 (s、1 H)、7.80 (d、 $J=8.3$  Hz、1 H)、7.63–7.48 (m、3 H)、7.35 (d、 $J=8.2$  Hz、1 H)、7.10 (d、 $J=7.1$  Hz、2 H)、6.93 (d、 $J=7.6$  Hz、1 H)、6.15 (s、1 H)、5.18 (s、2 H)、5.06 (d、 $J=7.2$

H z、1 H)、4.76 (dd、 $J=15.2, 7.1$  Hz、1 H)、4.63 (d、 $J=12.6$  Hz、1 H)、4.47 (dd、 $J=13.6, 7.7$  Hz、1 H)、4.36 (dt、 $J=12.2, 6.0$  Hz、1 H)、4.04 (d、 $J=13.4$  Hz、1 H)、3.89 (d、 $J=13.4$  Hz、1 H)、3.15 (d、 $J=24.0$  Hz、4 H)、2.71 (d、 $J=26.0$  Hz、2 H)、2.42 (d、 $J=9.2$  Hz、2 H)、2.13 (s、3 H)。

【0322】

(S)-2-((4-(6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物66)

【化122】



### ステップ1

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、4.76 mmol) の溶液を窒素下で-30℃に冷却し、次いで、LDA (2.5 mL、2 N) をゆっくり添加し、反応物を-30℃で0.5時間攪拌した。次いで、2,6-ジブロモピリジン (1.13 g、4.76 mmol) を攪拌反応物に添加した。混合物を25℃で攪拌し、3時間攪拌した。混合物をHCl (1 N) でpH 7に希釈し、DCM (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL×3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮すると、tert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.73 mmol、収率57.5%) が褐色固体として得られた。LCMS: [M-100]<sup>+</sup>=266.1、保持時間 (0.01% TFA)=1.91分。

### ステップ2

1,4-ジオキサン (10 mL) 中のtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.37 mmol) の溶液に、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタノール (264 mg、1.64 mmol)、BINAP (85 mg、0.14 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (63 mg、0.07 mmol) 及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.33 g、4.11 mmol) を添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL×3) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EA=2/1) により精製すると、tert-ブチル4-(6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (239 mg、0.54 mmol、収率

30.7%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M-55]^+ = 389.9$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.97分。

### ステップ3

DCM (5mL) 中のtert-ブチル4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート (239mg、0.54mmol) の溶液に、TFA (1mL) を添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を飽和水溶液  $\text{NaHCO}_3$  でpH7まで希釈し、DCM (50mL×3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20mL×3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮すると、4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (150mg、0.43mmol、収率81%) が黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 346.1$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.60分。

### ステップ4

1,4-ジオキサン (5mL) 中の4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (40mg、0.12mmol) の溶液に、(S)-tert-ブチル2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート (39mg、0.12mmol) 及びDIPEA (45mg、0.36mmol) を添加し、混合物を90℃で3時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、次いで、水 (50mL) で希釈し、DCM (50mL×3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50mL×3) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE/EA=3/1) により精製すると、(S)-tert-ブチル2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート (40mg、0.06mmol、収率32.9%) が黄色油状物として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 646.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.97分。

### ステップ5

DCM (5mL) 中の(S)-tert-ブチル2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシラート (40mg、0.06mmol) の溶液に、TFA (1mL) を添加し、混合物を25℃で4時間攪拌した。次いで、混合物を水 (50mL) で希釈し、DCM (50mL×3) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCにより精製すると、(S)-2-(4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸 (13.5mg、収率37%) が白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 590.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.55分。

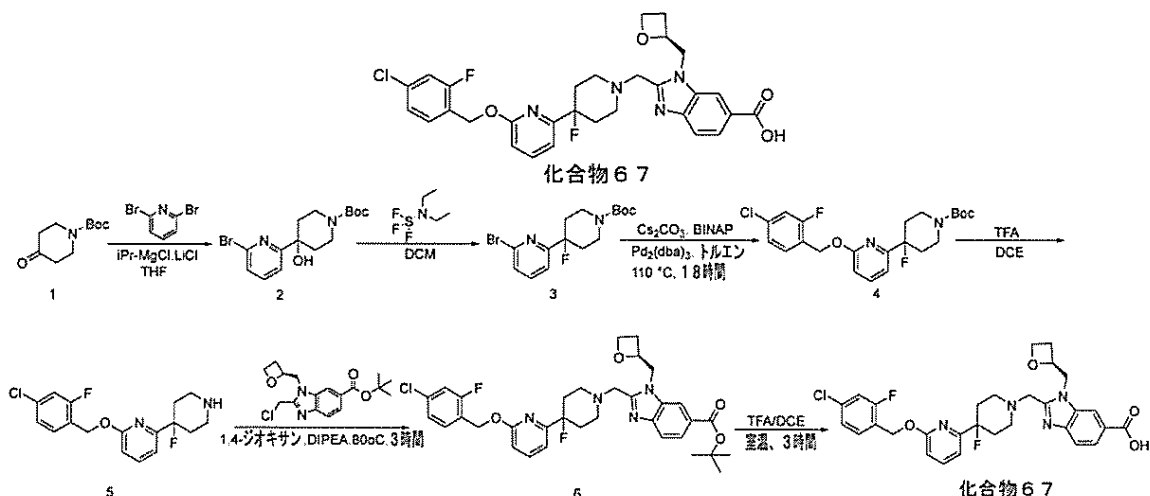
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO):  $\delta$  8.27 (d、 $J=0.9$  Hz、1H)、7.84-7.78 (m、2H)、7.65 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.60 (t、 $J=8.2$  Hz、1H)、7.47 (dd、 $J=10.0$ 、1.9 Hz、1H)、7.29 (dd、 $J=8.2$ 、1.8 Hz、1H)、7.22 (d、 $J=7.4$  Hz、1H)、6.88 (d、 $J=8.3$  Hz、1H)、5.41 (s、2H)、5.12-5.05 (m、1H)、4.78 (dd、 $J=15.3$ 、7.1 Hz、1H)、4.65 (dd、 $J=15.2$ 、2.5 Hz、1H)、4.49-4.42 (m、1H)、4.36 (dt、 $J=9.0$ 、5.9 Hz、1H)、4.02 (d、 $J=13.6$  Hz、1H)、3.87 (d、 $J=13.6$  Hz、1H)、3.09-3.03 (m、

1 H)、2.98-2.91 (m、1 H)、2.73-2.65 (m、1 H)、2.49-2.37 (m、3 H)、2.19-2.06 (m、4 H)。

【0323】

(S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物67)

【化123】



#### ステップ1

無水THF(20mL)中の2,6-ジブロモピリジン(1.18g、5mmol)の溶液に、iPr-MgCl·LiCl(3.85mL、5mmol)をN<sub>2</sub>下で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(1.0g、5mmol)を混合物に添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を20mLの飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、EtOAc(20mL×3)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を除去した後、残渣を分取HPLCによって精製すると、tert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(280mg、収率16%)が淡黄色油状物として得られた。

LCMS:[M-55]<sup>+</sup>=301.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.84分。

#### ステップ2

DCM(20mL)中のtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(120mg、0.336mmol)の混合物をN<sub>2</sub>下で-78℃に冷却し、次いで、その混合物にDAST(0.25mL、1.86mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を氷水でクエンチし、EtOAc(20mL×3)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を除去した後、tert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(118mg、収率97%)が淡黄色油として得られた。

LCMS:[M-55]<sup>+</sup>=303.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=2.08分。

#### ステップ3

トルエン(20mL)中のtert-ブチル4-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(118mg、0.328mmol)及び(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタノール(58mg、0.361mmol)の攪拌懸濁液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(214mg、0.67mmol)、BINAP(20mg、0.0328mmol)及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(30mg、0.0328mmol)をN<sub>2</sub>下、15℃で添加した。反応混合物を脱気し、N<sub>2</sub>を3回再充填した。得られた

混合物を  $N_2$  下で  $120^\circ C$  に 18 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc ( $30 mL \times 2$ ) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( $PE/EA = 100/1$ ) によって精製すると、粗生成物 tert-ブチル 4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート ( $200 mg$ 、粗収率  $100\%$ ) が淡黄色油状物として得られた。

LCMS:  $[M-55]^+ = 383.0$ 、保持時間 ( $10 mM NH_4HCO_3$ ) = 2.47 分。

#### ステップ 4

DCE ( $15 mL$ ) 中の tert-ブチル 4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート ( $200 mg$ 、 $0.456 mmol$ ) の混合物に、TFA ( $3 mL$ ) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させると、2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-6-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリジン ( $190 mg$ 、収率  $100\%$ ) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 339.0$ 、保持時間 ( $10 mM NH_4HCO_3$ ) = 1.82 分。

#### ステップ 5

ジオキサン ( $20 mL$ ) 中の (S)-tert-ブチル 2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート ( $60 mg$ 、 $0.18 mmol$ ) の混合物に、2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-6-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ピリジン ( $60 mg$ 、 $0.177 mmol$ )、DIPEA ( $91.5 mg$ 、 $0.71 mmol$ ) 及び NaI ( $12 mg$ 、 $0.1$  当量) を添加した。反応混合物を  $80^\circ C$  に 2 時間加熱した。混合物を蒸発乾固し、残渣を水でクエンチし、溶媒を除去した後、EtOAc ( $20 mL \times 3$ ) によって抽出すると、粗 (S)-tert-ブチル 2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート ( $100 mg$ 、粗収率  $88\%$ ) が淡黄色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 639.0$ 、保持時間 ( $10 mM NH_4HCO_3$ ) = 2.43 分。

#### ステップ 6

DCE ( $15 mL$ ) 中の (S)-tert-ブチル 2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート ( $100 mg$ 、 $0.16 mmol$ ) の混合物に、TFA ( $3 mL$ ) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させた。残渣を DMF に溶解し、分取 HPLC によって精製すると、(S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 ( $19.4 mg$ 、収率  $21\%$ ) が白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 583.0$ 、保持時間 ( $10 mM NH_4HCO_3$ ) = 1.59 分。

$^1H$  NMR ( $400 MHz$ 、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28-8.27 (d、 $J = 0.4 Hz$ 、1H)、7.82-7.76 (m、2H)、7.65-7.62 (d、 $J = 8.0 Hz$ 、1H)、7.58-7.54 (t、 $J = 8.4 Hz$ 、1H)、7.48-7.45 (dd、 $J_1 = 10.0 Hz$ 、 $J_2 = 2.0 Hz$ 、1H)、7.31-7.28 (dd、 $J_1 = 8.4 Hz$ 、 $J_2 = 2.0 Hz$ 、1H)、7.16-7.14 (d、 $J = 6.8 Hz$ 、1H)、6.84-6.81 (d、 $J = 8.4 Hz$ 、1H)、5.39 (s、2H)、5.15-5.12 (m、1H)、4.84-4.78 (m、1H)、4.71-4.66 (m、1H)、4.48-4.35 (m、2H)、4.02-3.98 (d、 $J = 13.6 Hz$ 、1H)、3.85-3.82 (d、 $J = 13.2 Hz$ 、1

10

20

30

40

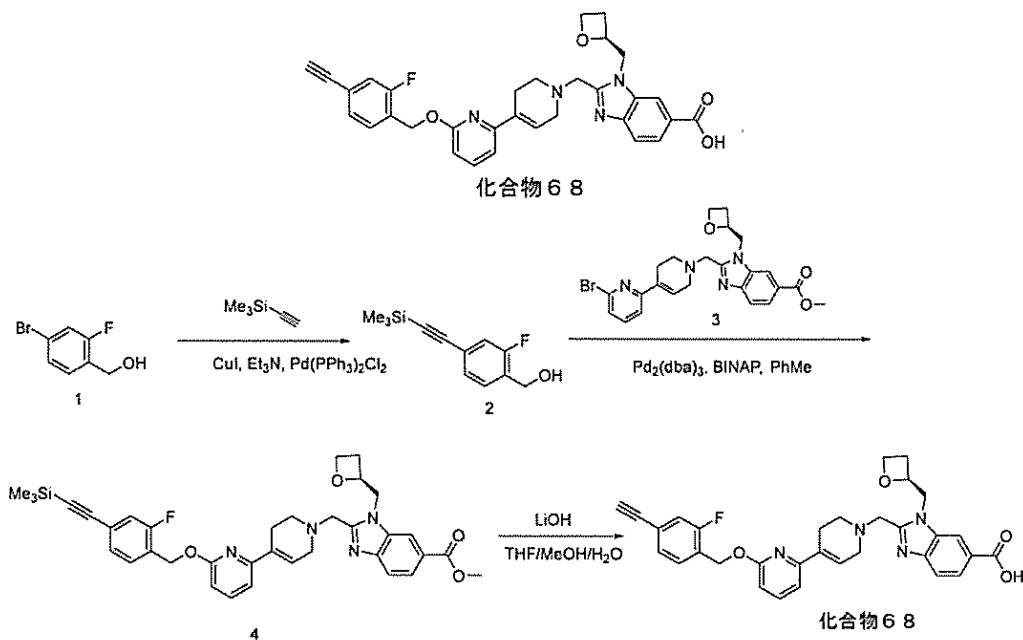
50

H)、2.91–2.88 (d、J=10.0 Hz、1H)、2.77–2.68 (m、2H)、2.46–2.39 (m、3H)、2.28–2.12 (m、2H)、1.86–1.76 (m、2H)。

【0324】

(S)–2–((6–((4–エチニル–2–フルオロベンジル)オキシ)–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ビピリジン]–1'–(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物68)

【化124】



#### ステップ1

ジオキサン(6mL)、CuI(23mg、0.12mmol)及びDIPEA(630mg、4.88mmol)中の(4–ブromo–2–フルオロフェニル)メタノール(500mg、2.44mmol)の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(86mg、0.12mmol)を添加した。最後に、エチニルトリメチルシラン(287mg、2.93mmol)を反応混合物に添加し、N<sub>2</sub>下、90℃で12時間撹拌した。水(30mL)を反応溶液に添加し、酢酸エチル(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL×2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ(PE/EA=5/1)により精製すると、(2–フルオロ–4–((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)メタノール(0.2g、収率37%)が黄色固体として得られた。

#### ステップ2

トルエン(4.0mL)、BINAP(9.4mg、0.015mmol)、t-BuONa(11mg、0.11mmol)中のメチル(S)–2–((6–ブromo–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ビピリジン]–1'–(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボキシレート(30mg、0.060mmol)の溶液に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(5.7mg、0.006mmol)を添加した。(2–フルオロ–4–((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)メタノール(20mg、0.09mmol)を反応混合物に添加し、N<sub>2</sub>下、90℃で12時間撹拌した。水(10mL)を反応溶液に添加し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ(PE/EA=1/5)によって精製すると、メチル(S)–2–((6–((2–フルオロ–4–((トリメチルシリル)エチニル)ベンジル)オキシ)–3',6'–ジヒド

ロー [2, 4'-ビピリジン] -1' (2' H) -イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (10 mg、収率 26%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 639.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.53 分。

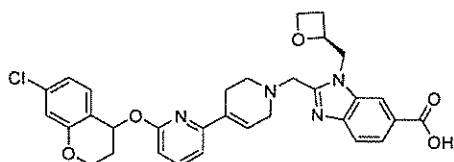
### ステップ 3

MeOH (0.5 mL)、THF (0.5 mL) 及び  $H_2O$  (0.5 mL) 中のメチル (S) -2- ((6- ((2-フルオロ-4- ((トリメチルシリル) エチニル) ベンジル) オキシ) -3', 6'-ジヒドロ [2, 4'-ビピリジン] -1' (2' H) -イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (10 mg、0.016 mmol) の溶液に、LiOH· $H_2O$  (3.8 mg、0.16 mmol) を添加した。反応混合物を 25°C で 12 時間攪拌し、AcOH で pH 7~8 に調整し、分取 HPLC によって精製すると、(S) -2- ((6- ((4-エチニル-2-フルオロベンジル) オキシ) -3', 6'-ジヒドロ [2, 4'-ビピリジン] -1' (2' H) -イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イルメチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (2.2 mg、収率 25%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 553.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.57 分。 $^1H$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.26 (s, 1H)、7.81 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.73-7.63 (m, 2H)、7.52 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.38 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H)、7.32 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.09 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.74 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H)、5.42 (s, 2H)、5.06 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H)、4.80 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.65 (d,  $J=13.0$  Hz, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.6, 7.8$  Hz, 1H)、4.41-4.31 (m, 2H)、4.07 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.91 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.31-3.12 (m, 3H)、2.74 (s, 2H)、2.64 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H)、2.40 (dd,  $J=25.8, 17.3$  Hz, 2H)。

### [0325]

2- ((6- ((7-クロロクロマン-4-イル) オキシ) -5', 6'-ジヒドロ [2, 4'-ビピリジン] -1' (2' H) -イル) メチル) -1- ((S) -オキセタン-2-イルメチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 69)

### [化125]



化合物 69

化合物 19 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 587.3$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.74 分。

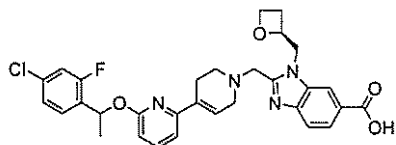
$^1H$  NMR (400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.34 (s, 1H)、8.01-7.98 (m, 1H)、7.70 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.66-7.62 (m, 1H)、7.32 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.09 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H)、6.87-6.85 (m, 2H)、6.80-6.78 (brs, 1H)、6.62 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、6.35-6.33 (m, 1H)、5.29-5.24 (m, 1H)、4.92-4.88 (m, 2H)、4.77-4.72 (m, 1H)、4.65-4.61 (m, 1H)、4.51-4.45 (m, 1H)、4.33-4

. 30 (m、2H)、4.22–4.06 (m、2H)、3.39–3.33 (m、2H)、2.91–2.88 (m、2H)、2.81–2.72 (m、3H)、2.57–2.48 (m、1H)、2.29–2.25 (m、2H)。

【0326】

2-((6-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物70)

【化126】



化合物70

化合物19と同様の方法で調製

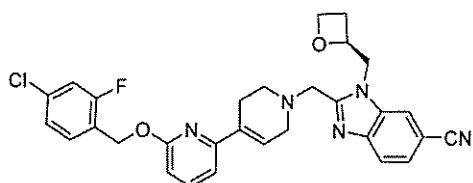
LCMS:  $[M+H]^+ = 577.0$ 、純度=100% (254nm)、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.63分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.35–8.29 (brs、1H)、8.00 (d、 $J=8.3$  Hz、1H)、7.70 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.60 (t、 $J=7.9$  Hz、1H)、7.42 (t、 $J=7.8$  Hz、1H)、7.18–7.10 (m、2H)、7.01 (d、 $J=7.5$  Hz、1H)、6.69 (d、 $J=8.2$  Hz、1H)、6.40–6.30 (m、1H)、5.27–5.20 (m、1H)、4.83–4.86 (m、1H)、4.73–4.63 (m、3H)、4.50–4.41 (m、1H)、4.16 (dd、 $J=13.8$ 、3.3 Hz、1H)、4.04 (dd、 $J=13.7$ 、6.6 Hz、1H)、3.27–3.21 (m、2H)、2.84–2.71 (m、3H)、2.64–2.44 (m、3H)、1.61 (d、 $J=6.6$  Hz、3H)。

【0327】

(S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル(化合物71)

【化127】



化合物71

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 544.0$ 、純度=100% (254nm)、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 2.17分。

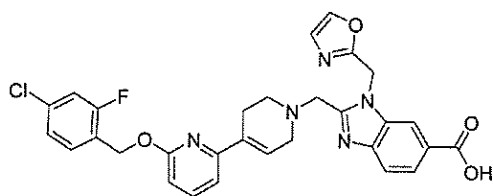
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.16–8.15 (brs、1H)、7.80 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.66–7.58 (m、2H)、7.50 (t、 $J=8.0$  Hz、1H)、7.29–7.16 (m、2H)、7.07 (d、 $J$

= 7.4 Hz、1H)、6.77–6.66 (m、2H)、5.44 (s、2H)、5.23 (dt、J=7.2、5.2 Hz、1H)、4.92–4.83 (m、1H)、4.71 (dd、J=15.3、2.3 Hz、1H)、4.64 (dd、J=13.9、7.9 Hz、1H)、4.49 (dt、J=9.2、6.0 Hz、1H)、4.18 (d、J=13.8 Hz、1H)、4.03 (d、J=13.8 Hz、1H)、3.27 (dt、J=17.4、8.7 Hz、2H)、2.88–2.81 (m、2H)、2.81–2.71 (m、1H)、2.64–2.63 (brs、2H)、2.51 (dq、J=11.5、7.3 Hz、1H)。

【0328】

2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシル酸(化合物72)

【化128】



化合物72

化合物19と同様の方法で調製

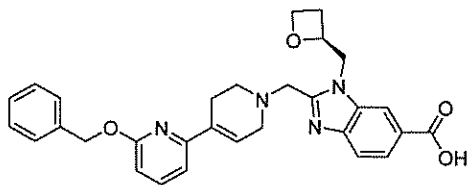
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=574.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.63分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.17–8.16 (brs、1H)、7.97–7.96 (brs、1H)、7.83–7.82 (brs、1H)、7.67–7.66 (brs、2H)、7.52 (d、J=25.1 Hz、2H)、7.32–7.31 (brs、1H)、7.06 (d、J=15.4 Hz、2H)、6.68 (d、J=22.8 Hz、2H)、5.90 (s、2H)、5.39 (s、2H)、3.99 (s、2H)、3.19–3.18 (brs、2H)、2.66–2.65 (brs、2H)、2.36–2.35 (brs、2H)。

【0329】

(S)-2-((6-(ベンジルオキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキサタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物73)

【化129】



化合物73

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=511.2、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.52分。

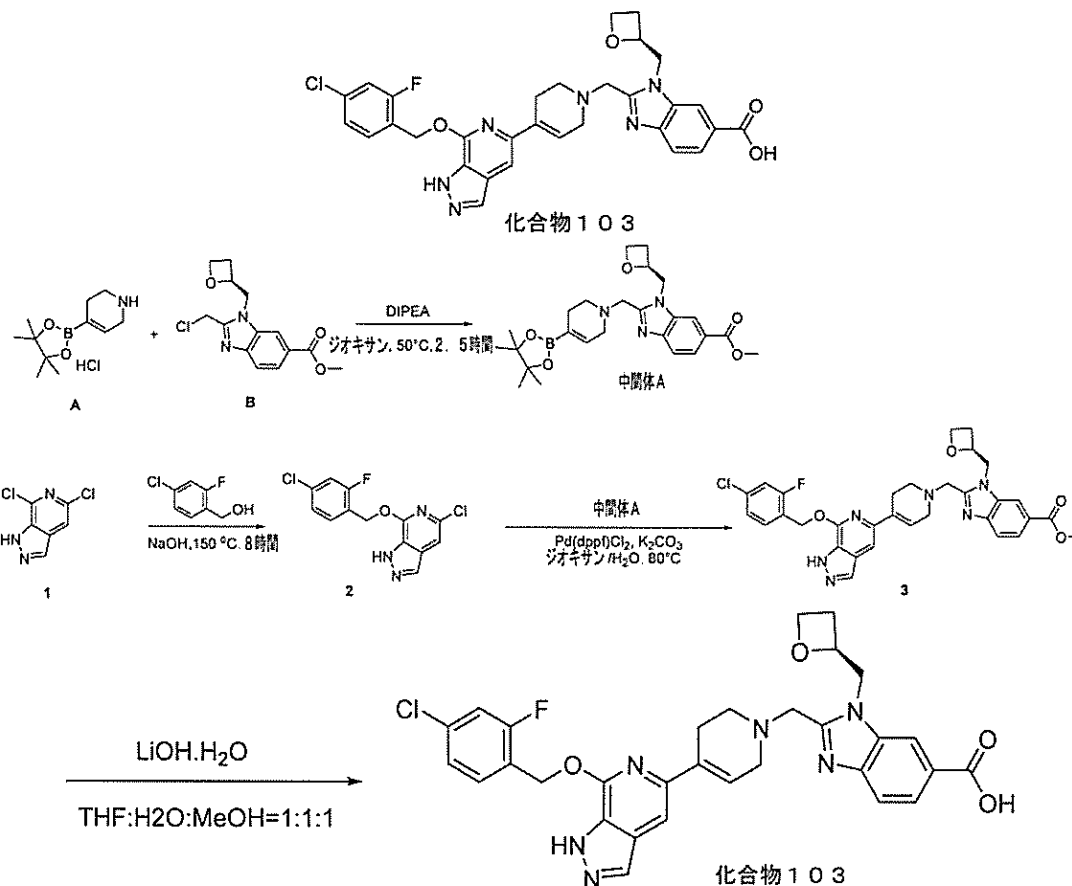
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.36–8.34 (brs、1H)、8.03 (dd、J=1.2、8 Hz、1H)、7.77 (d、J=8.4 Hz、1H)

)、7.66 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.28–7.45 (m、5H)、7.11 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.73–6.76 (m、2H)、5.41 (s、2H)、5.22–5.25 (m、1H)、4.82–4.88 (m、1H)、4.43–4.73 (m、5H)、3.67–3.80 (m、2H)、3.21–3.32 (m、2H)、2.51–2.83 (m、4H)。

【0330】

(S)-2-((4-(7-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物103)

【化130】



#### ステップ1

1, 4-ジオキサソラン (10 mL) 中のメチル (S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (200 mg、0.68 mmol、1.0 当量) の溶液に、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)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (200 mg、0.68 mmol、1.0 当量) 及び DIPEA (298 mg、2.38 mmol、3.5 当量) を添加し、次いで、混合物を 50°C で 2.5 時間撹拌した。反応物を水 (15 mL) でクエンチし、DCM (30 mL×3) で抽出し、合わせた有機物をブライン (10 mL×3) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物 (メチル (S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート、280 mg) が黄色固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS:  $[M+H]^+ = 468.2$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$

3) = 1.66分。

#### ステップ2

(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタノール(5mL)中の5,7-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(200mg、1.07mmol、1.0当量)の溶液に、NaOH(256mg、6.42mmol、6当量)を添加した。混合物を150℃で8時間攪拌した。反応物を分取HPLCによって精製すると、生成物(5-クロロ-7-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、80mg、0.25mmol)が得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 311.8$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.73分。

#### ステップ3

1,4-ジオキサン(4mL)及びH<sub>2</sub>O(1mL)中の5-クロロ-7-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(50mg、0.1mmol、1.0当量)及びメチル(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(56mg、0.12mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(15mg、0.01mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(69mg、0.5mmol)の溶液を80℃で16時間攪拌した。反応物を分取HPLCによって精製すると、生成物(メチル(S)-2-((4-(7-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート、30mg、0.05mmol)が得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 617.3$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.54分。

#### ステップ4

メチル(S)-2-((4-(7-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(30mg、0.05mmol)の溶液、LiOH・H<sub>2</sub>O(20mg、0.2mmol)

ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸、1.3mg、0.002mmol)。LCMS:  $[M+H]^+ = 603.0$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.31分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21(s, 1H)、7.94-7.85(m, 2H)、7.58(d, J=8.5 Hz, 1H)、7.51(d, J=7.9 Hz, 1H)、7.20(s, 1H)、7.18-7.09(m, 2H)、6.70(s, 1H)、5.56(brs, 2H)、5.19-5.11(m, 1H)、4.82(d, J=2.3 Hz, 1H)、4.63(dd, J=15.4, 2.5 Hz, 1H)、4.52(dd, J=13.9, 7.9 Hz, 2H)、4.36(dt, J=9.2, 6.0 Hz, 1H)、4.08(t, J=10.9 Hz, 1H)、3.97(d, J=13.8 Hz, 1H)、3.24(d, J=5.3 Hz, 1H)、2.80(t, J=5.5 Hz, 2H)、2.66(dt, J=14.4, 8.1 Hz, 1H)、2.58(brs, 2H)、2.46-2.35(m, 1H)。

[0331]

2-((6-((6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物104)

10

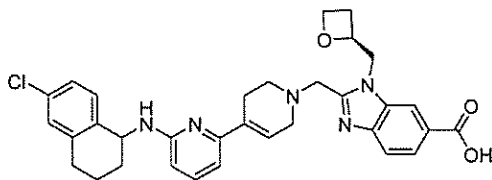
20

30

40

50

## 【化 1 3 1】



化合物 1 0 4

化合物 6 1 と同様の方法で調製

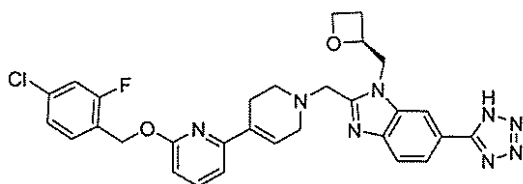
LCMS:  $[M+H]^+ = 584.1$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.62 分

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.33–8.32 (brs, 1H)、7.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.69 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.42–7.25 (m, 2H)、7.14–7.04 (m, 2H)、6.68 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H)、6.61–6.60 (brs, 1H)、6.40 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)、5.26 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H)、4.88 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H)、4.73 (d,  $J=13.0$  Hz, 1H)、4.66–4.58 (m, 1H)、4.48 (dt,  $J=8.9, 5.9$  Hz, 1H)、4.20 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、4.07 (d,  $J=14.0$  Hz, 1H)、3.32–3.29 (m, 2H)、2.88–2.87 (brs, 2H)、2.78 (t,  $J=17.9$  Hz, 3H)、2.65–2.64 (brs, 2H)、2.57–2.48 (m, 1H)、2.05–1.77 (m, 4H)。

## 【0 3 3 2】

(S)-2-(4-(6-(4-chloro-2-fluorobenzyl oxy)pyridin-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl-1-(oxetan-2-ylmethyl)-6-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazole (化合物 105)

## 【化 1 3 2】



化合物 1 0 5

化合物 1 9 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 587.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.64 分。

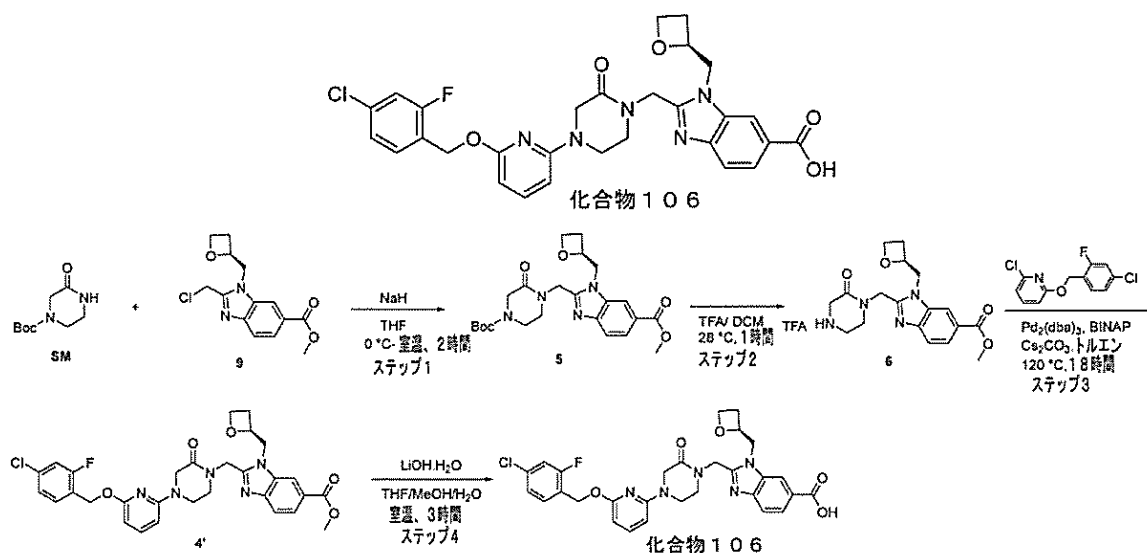
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.35 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H)、7.87 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1H)、7.78 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.68 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H)、7.56 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.48 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H)、7.30 (dd,  $J=8.2, 1.8$  Hz, 1H)、7.09 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.79–6.70 (m, 2H)、5.40 (s, 2H)、5.18–5.07 (m, 1H)、4.81 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.67 (dd,  $J=15.2, 2.9$  Hz, 1H)、4.48 (dd,  $J=14.3, 7.1$  Hz, 1H)、4.41 (

d t、J=9.0、6.0 Hz、1H)、4.10 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.95 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.27 (d、J=9.5 Hz、2H)、2.78-2.77 (brs、2H)、2.71-2.63 (m、1H)、2.53-2.52 (brs、2H)、2.48-2.41 (m、1H)。

【0333】

(S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物106)

【化133】



#### ステップ1

THF (5 mL) 中のtert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.25 mmol) の溶液を、THF (10 mL) 中のNaH (50 mg、1.25 mmol) の溶液に氷浴で30分間滴加し、次いで、THF (5 mL) 中の(S)-メチル2-(クロロメチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (73 mg、0.25 mmol) の溶液を氷浴で30分間滴加し、次いで、反応物を室温に加温し、室温で2時間攪拌した。混合物を氷浴で水で希釈し、EA (2×10 mL) で抽出し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ブフナー漏斗で濾過し、濃縮し、分取TLC (PE:EA=1:3) によって精製すると、(S)-メチル2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (73 mg、42%) が淡白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=459.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.55 分。

#### ステップ2

DCM (12 mL) 中の(S)-メチル2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (73 mg、0.16 mmol) の溶液に、氷浴でTFA (3 mL) を滴加した。次いで、反応物を28°Cで4時間攪拌した。混合物を濃縮すると、(S)-メチル3-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート (87 mg、116%、TF塩) が淡黄色がかった油状物として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=359.1、保持時間 (0.01% TFA) = 1.02 分。

#### ステップ3

トルエン (20 mL) 中の (S) -メチル 3 - (オキセタン -2 -イルメチル) -2 -  
 ( (2 -オキソピペラジン -1 -イル) メチル) -3 H -ベンゾ [d] イミダゾール -5  
 -カルボキシラート (87 mg、0.16 mmol、TF 塩)、2 -クロロ -6 - (4 -  
 クロロ -2 -フルオロベンジルオキシ) ピリジン (48 mg、0.18 mmol)、BI  
 NAP (10 mg、0.016 mmol)、 $\text{Pa}_2(\text{dba})_3$  (8 mg、0.008  
 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (103 mg、0.32 mmol) の溶液を 120°C で 18  
 時間攪拌した。混合物をブフナー漏斗で濾過し、濃縮し、分取 HPLC ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )  
 ) によって精製すると、(S) -メチル 2 - ( (4 - (6 - (4 -クロロ -2 -フルオロ  
 ベンジルオキシ) ピリジン -2 -イル) -2 -オキソピペラジン -1 -イル) メチル) -  
 3 - (オキセタン -2 -イルメチル) -3 H -ベンゾ [d] イミダゾール -5 -カルボキ  
 シラート (30 mg、31%) が淡黄色がかった固体として得られた。

10

LCMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 593.9$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.7  
 6 分。

#### ステップ 4

THF : MeOH :  $\text{H}_2\text{O}$  (1 : 1 : 1、3 mL) 中の (S) -メチル 2 - ( (4 - (6 -  
 (4 -クロロ -2 -フルオロベンジルオキシ) ピリジン -2 -イル) -2 -オキソピ  
 ペラジン -1 -イル) メチル) -3 - (オキセタン -2 -イルメチル) -3 H -ベンゾ [d]  
 イミダゾール -5 -カルボキシラート (30 mg、0.05 mmol) 及び LiOH  
 ·  $\text{H}_2\text{O}$  (17 mg、0.40 mmol) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を蒸発  
 させ、1 N の HCl 水溶液で pH = 6 に調整し、EA で抽出し (3 × 10 mL)、 $\text{Na}_2$   
 $\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を THF (3 mL) に溶解し、分取 HP  
 LC ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) によって精製すると、(S) -2 - ( (4 - (6 - (4 -クロ  
 ロ -2 -フルオロベンジル) オキシ) ピリジン -2 -イル) -2 -オキソピペラジン -1  
 -イル) メチル) -1 - (オキセタン -2 -イルメチル) -1 H -ベンゾ [d] イミダゾ  
 ール -6 -カルボン酸 (5.4 mg、28%) が白色固体として得られた。LCMS: [  
 M + H] $^+ = 580.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.51 分。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.23 (br s、1H)、7.82 (dd、 $J = 1.6, 6.8$  Hz、1H)、7.65 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、7.55 (dd、 $J = 8, 9.2$  Hz、1H)、7.47 (dd、 $J = 2.4, 7.6$  Hz、1H)、7.29 (dd、 $J = 2.4, 6$  Hz、1H)、6.38 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、6.15 (d、 $J = 7.6$  Hz、1H)、5.33 (s、2H)、5.08 (d、 $J = 15.6$  Hz、1H)、5.01 (qd、 $J = 2, 4.8$  Hz、1H)、4.90 (d、 $J = 16$  Hz、1H)、4.77 (dd、 $J = 7.6, 8.4$  Hz、1H)、4.60 (dd、 $J = 2.4, 12.8$  Hz、1H)、4.47 - 4.42 (m、1H)、4.35 - 4.30 (m、1H)、4.13 (s、2H)、3.81 (q、 $J = 5.2$  Hz、2H)、3.95 (q、 $J = 5.2$  Hz、2H)、2.68 - 2.66 (m、1H)、2.37 - 2.28 (m、1H)。

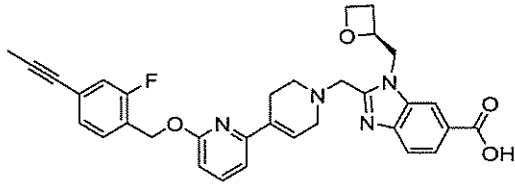
30

#### 【0334】

(S) -2 - ( (6 - ( (2 -フルオロ -4 - (プロプ -1 -イン -1 -イル) ベンジ  
 ル) オキシ) -3', 6' -ジヒドロ [2, 4' -ビピリジン] -1' (2' H) -イル) メ  
 チル) -1 - (オキセタン -2 -イルメチル) -1 H -ベンゾ [d] イミダゾール -6 -  
 カルボン酸 (化合物 107)

50

## 【化 1 3 4】



化合物 1 0 7

化合物 1 9 と同様の方法で調製

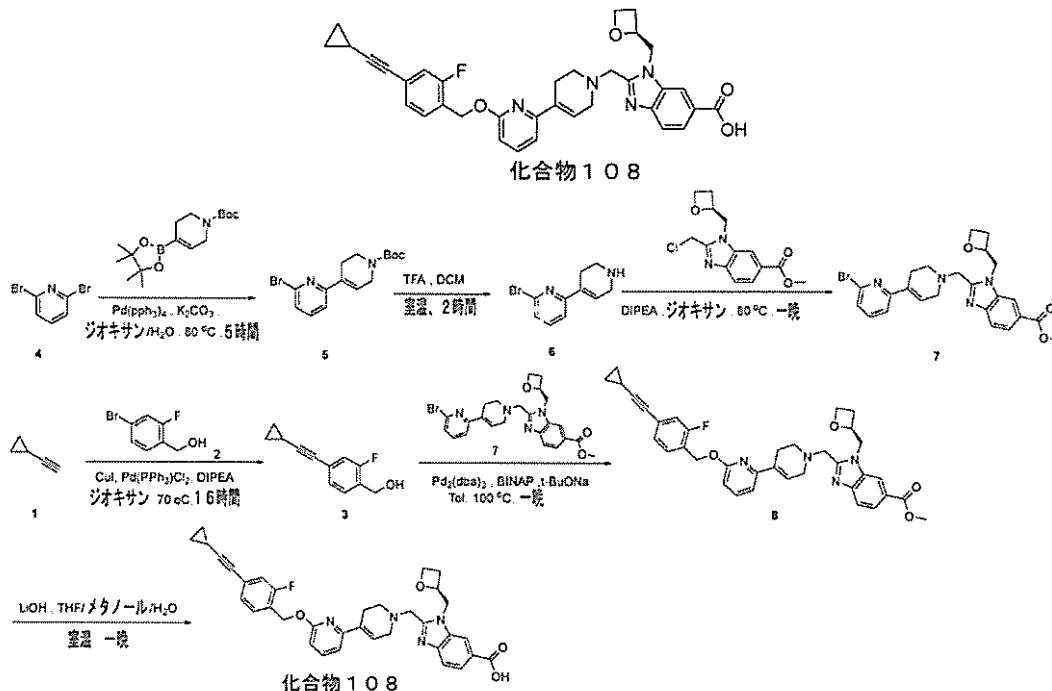
LCMS:  $[M+H]^+ = 567.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.63 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.34 (s, 1H)、8.00 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H)、7.70 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.66–7.60 (m, 1H)、7.42 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.17–7.04 (m, 3H)、6.73 (s, 1H)、6.69 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、5.44 (s, 2H)、5.26 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、4.77–4.70 (m, 1H)、4.67–4.60 (m, 1H)、4.52–4.44 (m, 2H)、4.19 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、4.07 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、3.29–3.23 (m, 2H)、2.88 (s, 3H)、2.76 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H)、2.66 (s, 2H)、2.56–2.45 (m, 2H)、2.04 (d,  $J=8.9$  Hz, 3H)、1.33 (d,  $J=18.2$  Hz, 1H)。

## 【0 3 3 5】

(S)-2-(6-(4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジルオキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 1 0 8)

## 【化 1 3 5】



## ステップ 1

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中の (4-ブromo-2-フルオロフェニル) メタノール (1.03 g, 5.0 mmol) の溶液に、エチニルシクロプロパン (396 mg, 6

、0 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(180 mg、0.25 mmol)、CuI(50 mg、0.25 mmol)及びDIPEA(1.94 g、15 mmol)をN<sub>2</sub>下で添加し、反応物を70℃で16時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EAで抽出し(30 mL×2回)、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ブフナー漏斗で濾過し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製すると、(4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)メタノール(770 mg、収率80%)が黄色固体として得られた。LCMS [M-OH]<sup>+</sup>=173.1、保持時間(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.71分。

#### ステップ2

1,4-ジオキサン(25 mL)及びH<sub>2</sub>O(5 mL)中の2,6-ジブromoピリジン(1 g、4.22 mmol、1.0当量)の溶液に、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(1.56 g、5.06 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(500 mg、0.42 mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.46 g、10.5 mmol)をN<sub>2</sub>下で添加した。反応混合物を80℃で5時間撹拌した。反応混合物を30℃に冷却し、EA(100 mL)を添加した。反応混合物を濾過し、混合物をEA(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥させた。粗生成物をクロマトグラフィ(PE:EA=10:1)によって精製すると、tert-ブチル6-bromo-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシラート(530 mg、収率37%)が淡黄色油状物として得られた。LCMS [M+Na]<sup>+</sup>=361.0、保持時間(0.01% TFA)=2.15分。

#### ステップ3

DCM(8 mL)中のtert-ブチル6-bromo-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシラート(750 mg、2.21 mmol)の溶液に、TFA(3 mL)を添加した。反応混合物を30℃で2時間撹拌した。DCMを蒸発させると、6-bromo-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン(450 mg、収率85%)が淡黄色油状物として得られ、これを精製することなく次のステップに使用した。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=240.9、保持時間(0.01% TFA)=1.11分。

#### ステップ

1,4-ジオキサン(5 mL)中の6-bromo-1',2',3',6'-テトラヒドロ-2,4'-ビピリジン(450 mg、1.88 mmol、1.0当量)の溶液に、メチル(S)-2-(クロロメチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(500 mg、1.69 mmol)及びDIPEA(3.5 g、27.1 mmol)を添加した。反応混合物を80℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取HPLCによって精製すると、メチル(S)-2-(6-bromo-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(240 mg、収率26%)が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=497.0、保持時間(0.01% TFA)=1.48分。

#### ステップ5

トルエン(5 mL)中のメチル(S)-2-(6-bromo-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシラート(30 mg、0.06 mmol)、(4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)メタノール(15 mg、0.08 mmol)の溶液に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(6 mg、0.01 mmol)、BINNP(6 mg、0.01 mmol)及びt-BuONa(15 mg、0.16 mmol)をN<sub>2</sub>下で添加した。反応混合物を100℃に加熱した。反応混合物を100℃で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取HPLCによって精製すると、メチル(S)-2-(6-(4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)

オキシ) - 3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシラート (8 mg、収率 22%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 607.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.30 分。

#### ステップ 6

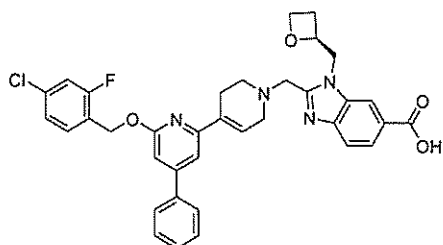
THF (0.5 mL)、メタノール (0.5 mL) 及び  $H_2O$  (0.5 mL) 中の (S) - 2 - ((6 - ((4 - (シクロプロピルエチニル) - 2-フルオロベンジル) オキシ) - 3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (8 mg、0.01 mmol) の溶液に、LiOH (8 mg、0.33 mmol) を添加した。反応混合物を 30°C で 72 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を分取 HPLC によって精製すると、(S) - 2 - ((6 - ((4 - (シクロプロピルエチニル) - 2-フルオロベンジル) オキシ) - 3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (5.5 mg、収率 70%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 593.1$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.685 分。

$^1H$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.26 (s、1H)、7.82 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.70-7.65 (m、2H)、7.46 (t、 $J=7.8$  Hz、1H)、7.25-7.18 (m、2H)、7.08 (d、 $J=7.4$  Hz、1H)、6.75-6.72 (m、2H)、5.39 (s、2H)、5.06 (m、1H)、4.84-4.78 (m、1H)、4.68-4.63 (m、1H)、4.50-4.44 (m、1H)、4.39-4.34 (m、1H)、3.99 (dd、 $J=63.5$ 、13.4 Hz、2H)、3.27-3.18 (m、4H)、2.76-2.72 (m、2H)、2.68-2.64 (m、1H)、2.44-2.36 (m、1H)、1.59-1.49 (m、1H)、0.97-0.82 (m、2H)、0.75-0.72 (m、2H)。

#### 【0336】

(S) - 2 - ((6 - ((4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ) - 4-フェニル-3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 109)

#### 【化136】



化合物 109

化合物 19 と同様の方法で調製

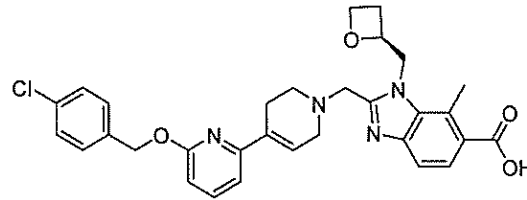
LCMS:  $[M+H]^+ = 639.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.77 分。

$^1H$  NMR (400 MHz、MeOD)  $\delta$  8.23 (br s、1H)、7.97 (dd、 $J=1.2$ 、7.6 Hz、1H)、7.20-7.71 (m、10H)、6.82-6.93 (m、2H)、5.50 (s、2H)、5.22-5.30 (m、1H)、4.47-4.88 (m、4H)、4.40-4.19 (m、2H)、3.20-3.32 (m、2H)、2.71-2.88 (m、5H)、2.48-2.60 (m、1H)。

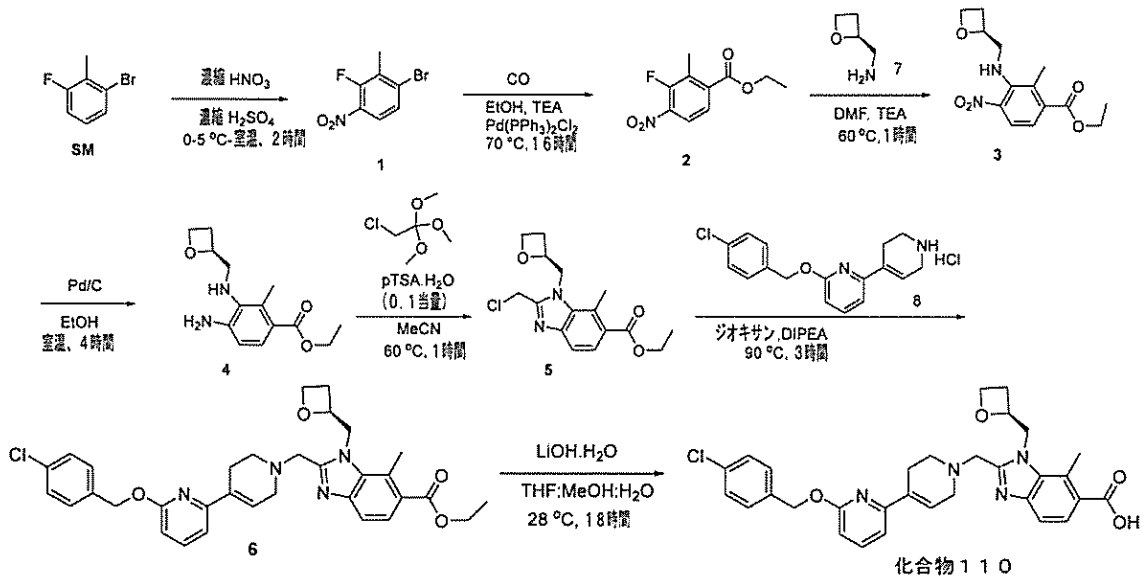
【0337】

(S)-2-((4-(S)-2-((6-((4-クロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-7-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【化137】



化合物 110



## ステップ 1

25 mL 丸底フラスコ中で、1-ブromo-3-フルオロ-2-メチルベンゼン (2 g、10.58 mmol、1当量) 及び濃硫酸 (7 mL) を-5~0℃に冷却した後、濃硝酸 (1.03 g、10.58 mmol、65%) を10分間にわたって滴加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を氷に注ぎ、EA (2×100 mL) で抽出し、飽和水溶液 NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (1×30 mL) 及びブライン (1×30 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、ブフナー漏斗で濾過し、濃縮した。粗固体を分取TLC (PE:EA=30:1) によって精製すると、1-ブromo-3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (1.67 g、収率64%) が淡黄色がかった固体として得られた。

## ステップ 2

EtOH:DMSO=4:3 (60 mL) 中の1-ブromo-3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (1.3 g、5.56 mmol) 及び3-ブromo-1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (1.30 g、5.56 mmol) の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (195 mg、0.278 mmol) 及びN,N-ジエチルエタニン (1.12 g、11.11 mmol、1.55 mL) を添加した。混合物を30℃に冷却し、ブフナー漏斗でセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、分取TLC (PE:EA/2:1) によって精製すると、エチル3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゾアート (140 mg、0.616 mmol、純度100%) が淡黄色がかった液体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=228.1、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) =1.61分。

## ステップ 3

ジオキサン (5 mL) 中のエチル3-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゾア-

ト (140 mg、0.616 mmol)、エチル 3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロ-ベンゾアート (140 mg、0.616 mmol) 及び TEA (125 mg、1.23 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、90℃で 1 時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、分取 TLC (ヘキサン/EtOAc = 2:1) によって精製すると、所望の生成物エチル 2-メチル-4-ニトロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (18 mg、61 mmol、収率 9.9%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 295.1$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.83 分。

#### ステップ 4

EtOH (6 mL) 中のエチル 2-メチル-4-ニトロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (34 mg、116 mmol) 及び Pd/C (10 mg、0.082 mmol) の混合物を、H<sub>2</sub> 下、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、26℃で 4 時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮すると、所望の生成物エチル 4-アミノ-2-メチル-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (21 mg、0.044 mmol、収率 38.4%、純度 55.9%) が淡黄色液体として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS:  $[M+H]^+ = 265.0$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.28 分。

#### ステップ 5

MeCN (5 mL) エチル 4-アミノ-2-メチル-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (21 mg、0.079 mmol)、2-クロロ-1,1,1-トリメトキシエタン (15 mg、0.095 mmol) 及び pTSA・H<sub>2</sub>O (7.6 mg、0.040 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、60℃で 1 時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) によって精製すると、所望の生成物エチル 2-(クロロメチル)-4-メチル-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (24 mg、0.074 mmol、収率 93.6%) が淡白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 323.0$ 、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.64 分。

#### ステップ 6

ジオキサン (3 mL) 中の 2-(クロロメチル)-4-メチル-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (24 mg、0.074 mmol)、2-[[ (4-クロロフェニル) メトキシ] -6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン (15 mg、0.031 mmol、HC)、及び DIPEA (6 mg、0.050 mmol) の混合物を、LCMS によって示される反応が完了するまで、90℃で 3 時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc = 20:1) によって精製すると、所望の生成物エチル 2-[[4-[[6-[[ (4-クロロフェニル) メトキシ] -2-ピリジル] -3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル] -4-メチル-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (23 mg、0.027 mmol、純度 69.3%) が淡黄色液体として得られた。粗生成物をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS:  $[M+H]^+ = 587.0$ 、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.38 分。

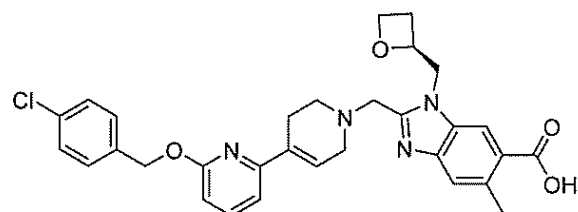
#### ステップ 7

H<sub>2</sub>O (1.0 mL)、MeOH (1.0 mL) 及び THF (1.0 mL) 中のエチル 2-[[4-[[6-[[ (4-クロロフェニル) メトキシ] -2-ピリジル] -3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル] -4-メチル-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (23 mg、0.039 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで 28℃

で18時間攪拌し、反応混合物を濃縮し、水(1 mL)を添加し、酢酸でpH=6に調整し、EA(2×20 mL)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ブフナー漏斗で濾過し、真空中で濃縮し、分取HPLC(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)によって精製すると、所望の生成物(S)-2-((6-((4-クロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-7-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(5 mg、0.010 mmol、収率24.7%、純度100%)が淡白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=559.0、保持時間(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.64分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70(t、J=8、7.6 Hz、1H)、7.56(d、J=8.4 Hz、1H)、7.47-7.40(m、5H)、7.08(d、J=7.6 Hz、1H)、6.74-6.72(m、2H)、5.36(s、2H)、5.08-5.02(m、2H)、4.83(d、J=13.2 Hz、1H)、4.51(dd、J=8、5.6 Hz、1H)、4.37-4.31(m、1H)、4.10(d、J=13.6 Hz、1H)、3.90(d、J=13.2 Hz、1H)、3.23-3.15(m、2H)、2.80(s、3H)、2.74-2.66(m、3H)、2.54-2.51(m、2H)、2.40-2.32(m、1H)。  
[0338]

(S)-2-((4-(6-(4-chlorobenzoyloxy)pyridin-2-yl)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-5-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物111)



化合物111

化合物110と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=559.0、保持時間(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.58分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.07-8.06(brs、1H)、7.68(t、J=7.8 Hz、1H)、7.44(d、J=10.5 Hz、4H)、7.36-7.31(m、1H)、7.07(d、J=7.5 Hz、1H)、6.73(d、J=8.1 Hz、2H)、5.39-5.30(m、2H)、5.04-5.03(brs、1H)、4.72(dd、J=14.8、6.3 Hz、1H)、4.59(d、J=13.1 Hz、1H)、4.46-4.41(m、1H)、4.33(d、J=9.0 Hz、1H)、4.03(d、J=13.5 Hz、1H)、3.89(d、J=13.4 Hz、1H)、3.39(dd、J=13.4、6.7 Hz、2H)、3.20(s、3H)、2.72-2.71(brs、2H)、2.59-2.58(brs、3H)、2.37-2.36(brs、1H)。

[0339]

2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(1-(オキサゾール-2-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物112)

10

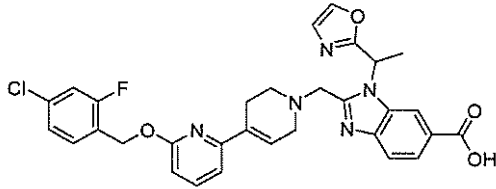
20

30

40

50

## 【化 1 3 9】



化合物 1 1 2

化合物 1 9 と同様の方法で調製

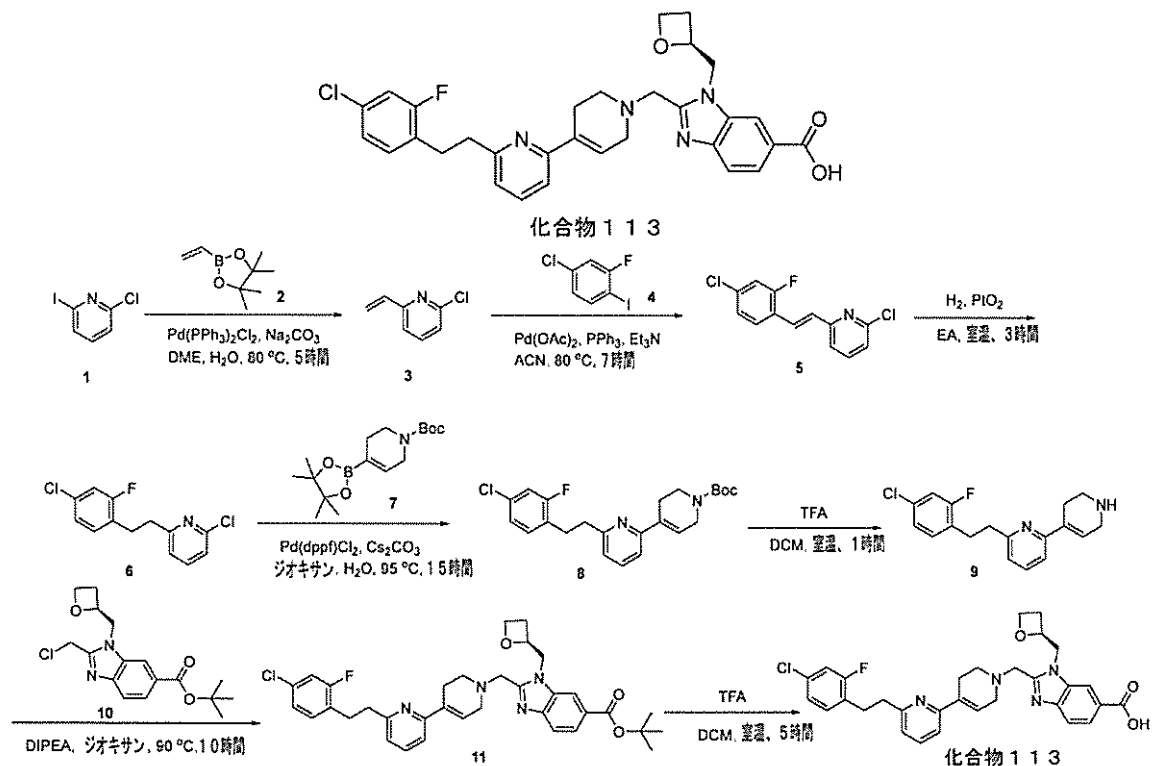
LCMS:  $[M+H]^+ = 588.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.62 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.03 (s, 1H)、7.76 (d,  $J=9.4$  Hz, 1H)、7.66 (dd,  $J=16.9, 9.2$  Hz, 2H)、7.54 (dd,  $J=14.9, 8.2$  Hz, 2H)、7.47 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H)、7.34–7.22 (m, 2H)、7.07 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.79–6.66 (m, 2H)、6.44 (q,  $J=6.9$  Hz, 1H)、5.39 (s, 2H)、4.09 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.95 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.24 (d,  $J=16.3$  Hz, 2H)、2.76–2.59 (m, 2H)、2.47 (s, 2H)、1.93 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

【0 3 4 0】

(S)-2-((6-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキサタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 1 1 3)

【化 1 4 0】



## ステップ 1

1, 2-ジメトキシエタン (2.5 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 mL) 中の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (354 mg, 2.30

mmol)、2-クロロ-6-ヨードピリジン(500mg、2.09mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (332mg、3.13mmol)及びジクロロパラジウムトリフェニルホスファン(146mg、209mmol)の混合物を、 $\text{N}_2$ 下、丸底フラスコ中で80℃で5時間攪拌した。そして、LCMSによって判断されるように、反応の完了時に、反応混合物を濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE:EA=50:1)によって精製すると、粗生成物2-クロロ-6-ビニルピリジン(400mg、粗)が得られた。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=140.3$ 、保持時間(0.01%TFA)=1.83分。

#### ステップ2

ACN(5mL)中の2-クロロ-6-ビニルピリジン(400mg、2.87mmol)、4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン(588mg、2.29mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (580mg、5.73mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (64mg、0.287mmol)及び $\text{PPh}_3$ (90mg、0.344mmol)の混合物を $\text{N}_2$ 下、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、80℃で7時間攪拌し、反応混合物を $\text{EtOAc}$ を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物2-クロロ-6-[(E)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ビニル]ピリジン(180mg、収率18.0%)が淡黄色固体として得られた。

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=268.0$ 、保持時間(0.01%TFA)=2.40分。

#### ステップ3

EA(10mL)中の2-クロロ-6-[(E)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ビニル]ピリジン(105mg、392mmol)及び $\text{PtO}_2$ (9mg、39mmol)の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、 $\text{H}_2$ 下、RBF中、室温で3時間攪拌し、反応混合物を、 $\text{EtOAc}$ を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物2-クロロ-6-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル]ピリジン(35mg、収率33.1%)が白色固体として得られた。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=270.1$ 、保持時間(0.01%TFA)=2.017分、純度=100%(214nm)。

#### ステップ4

ジオキサン(4mL)及び $\text{H}_2\text{O}$ (0.8mL)中の2-クロロ-6-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル]ピリジン(25mg、0.093mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(57mg、0.185mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7mg、0.009mmol)及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (90mg、0.278mmol)の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、 $\text{N}_2$ 下、95℃で15時間攪拌し、反応混合物を $\text{EtOAc}$ を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン:EA=3:1)によって精製すると、所望の生成物tert-ブチル4-[6-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(20mg、0.047mmol、収率51.8%)が淡黄色固体として得られた。

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=417.3$ 、保持時間(0.01%TFA)=1.99分、純度=98.4%(254nm)。

#### ステップ5

DCM(2mL)中のtert-ブチル4-[6-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(20mg、0.048mmol)の溶液に、TFA(0.4mL)を添加した。TLCによって示されるように反応が完了するまで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させると、粗生成物2-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)]

ル) エチル] - 6 - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン (15 mg、粗) が得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 317.3$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.57 分、純度 = 94.0% (254 nm)。

#### ステップ 6

ジオキサン (3.5 mL) 中の 2- [2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル] - 6 - (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン (15 mg、0.047 mmol)、tert-ブチル 2- (クロロメチル) - 3- [ [(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (15.95 mg、0.047 mmol) 及び DIPEA (371 mg、2.87 mmol、0.5 mL) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、90 °C で 10 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 1:2) によって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 2- [ [4- [6- [2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル] - 2-ピリジル] - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル] - 3- [ [(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (10 mg、0.016 mmol、収率 34.2%) が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 617.0$ 、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.33 分、純度 = 88.6% (254 nm)。

#### ステップ 7

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 2- [ [4- [6- [2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル] - 2-ピリジル] - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル] - 3- [ [(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (10 mg、0.016 mmol) の溶液に、室温で TFA (740 mg、6.49 mmol、0.5 mL) をゆっくり添加し、N<sub>2</sub> 下で 5 時間攪拌した。LCMS によって判断されるように反応が完了した後、TFA 及び DCM を蒸発させた。残渣を分取 HPLC によって精製すると、2- [ [4- [6- [2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチル] - 2-ピリジル] - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル] - 3- [ [(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (3.7 mg、0.007 mmol、収率 40.7%) が無色液体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 561.0$ 、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.58 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.22 (s、1H)、7.84-7.79 (m、1H)、7.66-7.59 (m、2H)、7.36-7.25 (m、3H)、7.17 (dd、J = 8.3、2.0 Hz、1H)、7.07 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.68-6.63 (m、1H)、5.11-5.03 (m、1H)、4.84-4.76 (m、1H)、4.70-4.62 (m、1H)、4.51-4.44 (m、1H)、4.41-4.33 (m、1H)、3.99 (dd、J = 62.1、13.5 Hz、2H)、3.25-3.20 (m、4H)、3.03-2.98 (m、4H)、2.78-2.72 (m、2H)、2.71-2.62 (m、1H)、2.45-2.38 (m、1H)。

[0341]

(S)-2- ( (6- ( (2, 4-ジクロロベンジル) オキシ) -3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] -1' (2'H)-イル) メチル) -1- (オキセタン-2-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 114)

10

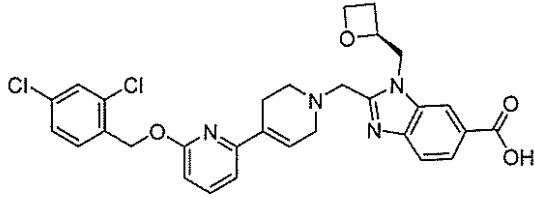
20

30

40

50

## 【化 1 4 1】



化合物 1 1 4

化合物 1 9 と同様の方法で調製

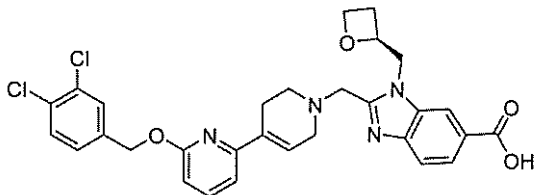
LCMS:  $[M+H]^+ = 579.1$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.50 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.32–8.29 (brs, 1H)、7.99 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H)、7.69–7.63 (m, 2H)、7.54–7.48 (m, 2H)、7.33 (dd,  $J=8.3, 2.1$  Hz, 1H)、7.08 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.76–6.71 (m, 2H)、5.49 (s, 2H)、5.28–5.24 (m, 1H)、4.91–4.86 (m, 1H)、4.76–4.67 (m, 1H)、4.65–4.61 (m, 1H)、4.48 (dt,  $J=9.1, 5.9$  Hz, 1H)、4.17 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.31–3.26 (m, 2H)、2.88–2.83 (m, 2H)、2.80–2.74 (m, 1H)、2.66–2.60 (m, 2H)、2.57–2.49 (m, 1H)。

【0 3 4 2】

(S)-2-((6-((3,4-ジクロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 1 1 5)

【化 1 4 2】



化合物 1 1 5

化合物 1 9 と同様の方法で調製

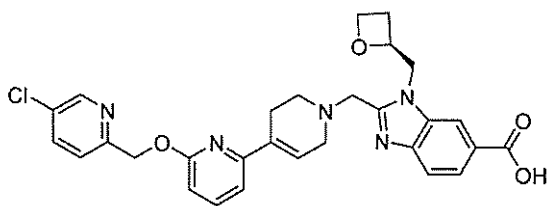
LCMS:  $[M+H]^+ = 579.2$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.50 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.26–8.23 (brs, 1H)、7.98 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H)、7.67–7.61 (m, 3H)、7.49 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)、7.37 (dd,  $J=8.3, 1.9$  Hz, 1H)、7.06 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.74–6.70 (m, 2H)、5.39 (s, 2H)、5.29–5.23 (m, 1H)、4.92–4.86 (m, 1H)、4.76–4.69 (m, 1H)、4.60–4.59 (m, 1H)、4.47 (dt,  $J=9.1, 6.0$  Hz, 1H)、4.16 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、4.04 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.31–3.23 (m, 2H)、2.87–2.81 (m, 2H)、2.80–2.72 (m, 1H)、2.66–2.60 (m, 2H)、2.57–2.48 (m, 1H)。

【0343】

(S)-2-((6-((5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物116)

【化143】



化合物 1 1 6

化合物 19 と同様の方法で調製

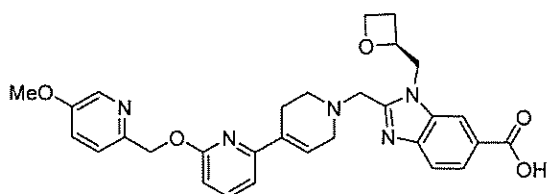
LCMS:  $[M+H]^+ = 546.2$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.30 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.51 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H)、8.35–8.31 (brs, 1H)、7.99 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H)、7.84 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H)、7.72–7.62 (m, 2H)、7.51 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.07 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.78 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.68–6.63 (brs, 1H)、5.48 (s, 2H)、5.26–5.22 (m, 1H)、4.86–4.84 (m, 1H)、4.72 (dd,  $J=15.3, 2.4$  Hz, 1H)、4.66–4.60 (m, 1H)、4.47 (dt,  $J=9.2, 6.0$  Hz, 1H)、4.17 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H)、3.31–3.26 (m, 2H)、2.87–2.82 (m, 2H)、2.79–2.72 (m, 1H)、2.61–2.56 (m, 2H)、2.54–2.46 (m, 1H)。

【0344】

(S)-2-((6-((5-メトキシピリジン-2-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物117)

【化144】



化合物 1 1 7

化合物 19 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 542.1$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.40 分。

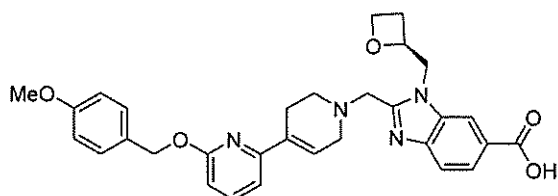
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 (dd,  $J=2.8, 0.7$  Hz, 1H)、8.24–8.21 (brs, 1H)、7.80 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1H)、7.71–7.66 (m, 1H)、7.62 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.42 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.38 (dd,  $J=8.6, 2.8$  Hz, 1H)、7.07 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.76–6.71 (m, 2

H)、5.36 (s、2H)、5.09–5.02 (m、1H)、4.78 (dd、J=15.2、7.2 Hz、1H)、4.64 (dd、J=15.2、2.7 Hz、1H)、4.46 (dd、J=13.6、7.7 Hz、1H)、4.36 (dt、J=9.0、5.9 Hz、1H)、4.06 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.91 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.81 (s、3H)、3.24–3.18 (m、2H)、2.73 (s、2H)、2.65 (dd、J=11.9、5.2 Hz、1H)、2.48–2.30 (m、3H)。

【0345】

(S)-2-((6-((4-メトキシベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物118)

【化145】



化合物118

化合物19と同様の方法で調製

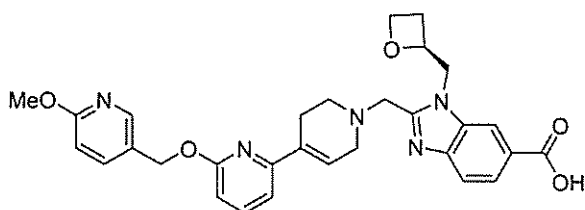
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=540.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.45分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.31 (brs、1H)、7.99 (dd、J=1.2、6.8 Hz、1H)、7.68 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.59 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.34–7.37 (m、2H)、7.02 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.88–6.90 (m、2H)、6.72–6.78 (m、1H)、6.63 (d、J=8.0 Hz、1H)、5.31 (s、2H)、5.23–5.26 (m、1H)、4.88 (t、J=7.2 Hz、1H)、4.72 (dd、J=2.8 Hz、12.4 Hz、H)、4.59–4.65 (m、1H)、4.44–4.49 (m、1H)、4.04–4.19 (m、2H)、3.78 (s、2H)、3.21–3.32 (m、2H)、2.48–2.28 (m、6H)。

【0346】

(S)-2-((6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物119)

【化146】



化合物119

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=542.1、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.43分。

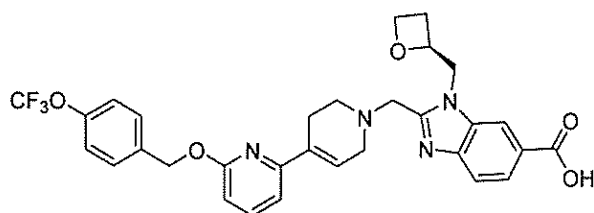
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H)、8.24–8.21 (brs, 1H)、7.83–7.78 (m, 2H)、7.69–7.60 (m, 2H)、7.07 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.82 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、6.80–6.76 (brs, 1H)、6.69 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)、5.10–5.03 (m, 1H)、4.79 (dd,  $J=15.2, 7.2$  Hz, 1H)、4.65 (dd,  $J=15.1, 2.7$  Hz, 1H)、4.50–4.44 (m, 1H)、4.36 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1H)、4.07 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.92 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.27–3.22 (m, 2H)、2.80–2.72 (m, 2H)、2.70–2.64 (m, 1H)、2.57–2.52 (m, 2H)、2.44–2.37 (m, 1H)。

10

【0347】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-((4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物120)

【化147】



20

化合物120

化合物19と同様の方法で調製

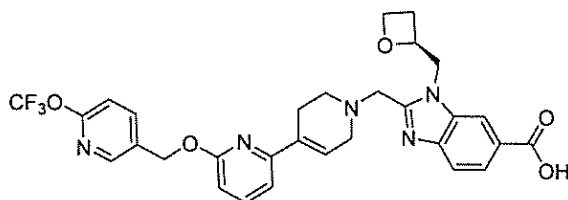
LCMS:  $[M+H]^+ = 595.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.48分。

【0348】

30

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-((6-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物121)

【化148】



40

化合物121

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 596.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.47分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.47 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.10 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H)、7.82 (dd,  $J=8.4, 1.3$  Hz, 1H)、7.68 (dd,  $J=16.2, 8.2$

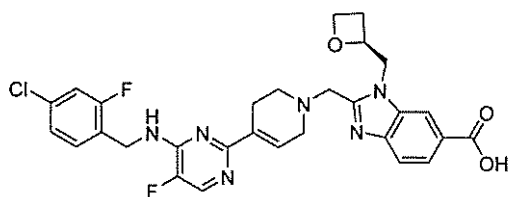
50

Hz、2H)、7.30 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.09 (d、J=7.5 Hz、1H)、6.74 (d、J=8.1 Hz、2H)、5.43 (brs、2H)、5.07 (qd、J=7.2、2.8 Hz、1H)、4.80 (dd、J=15.2、7.3 Hz、1H)、4.65 (dd、J=15.1、2.5 Hz、1H)、4.47 (dd、J=13.6、7.7 Hz、1H)、4.36 (dt、J=8.9、5.9 Hz、1H)、4.08 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.92 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.21 (dd、J=24.1、6.4 Hz、4H)、2.80-2.71 (m、2H)、2.65 (m、J=16.2、8.7、5.6 Hz、1H)、2.40 (m、J=15.9、11.1、7.1 Hz、1H)。

【0349】

(S)-2-((4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物122)

【化149】



化合物122

化合物61と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 581.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.41分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26-8.25 (d、J=0.8 Hz、1H)、8.22-8.19 (t、J=6.0 Hz、1H)、8.14-8.13 (d、J=3.6 Hz、1H)、7.82-7.79 (dd、J1=8.4 Hz、J2=1.6 Hz、1H)、7.65-7.63 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.41-7.37 (m、2H)、7.24-7.22 (dd、J1=8.0 Hz、J2=1.6 Hz、1H)、6.86 (s、1H)、5.05-5.01 (m、1H)、4.81-4.75 (m、1H)、4.65-4.59 (m、3H)、4.48-4.42 (m、1H)、4.38-4.33 (m、1H)、4.06-4.03 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.89-3.86 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.24-3.12 (m、2H)、2.66-2.61 (m、3H)、2.46 (s、2H)、2.42-2.36 (m、1H)。

【0350】

(S)-2-((4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物123)

10

20

30

40

50

O=C(O)c1ccc2nc3c(c1)ccccc3n2CNC4=CC=CC=C4N5C=CC(=C5)C6=CC=C(C=C6)C(F)=N7C(=N7)COC8=CC=C(C=C8)C(F)=C9C=C(C=C9)Cl

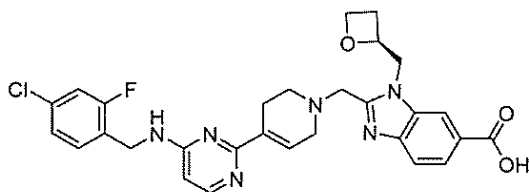
10

LCMS:  $[M+H]^+ = 582.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.53 分。

20

(S)-2-((4-(4-(4-cyclohexyl-2-fluorobenzyl)amino)pyrimidin-2-yl)-5,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzod[e]imidazole-6-carboxylic acid (Compound 124)

30



化合物 6 1 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 563.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.37 分。

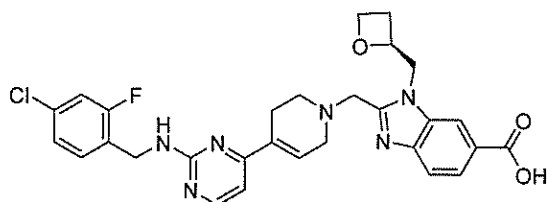
50

m、1 H) .

【0352】

(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物125)

【化152】



化合物125

化合物61と同様の方法で調製

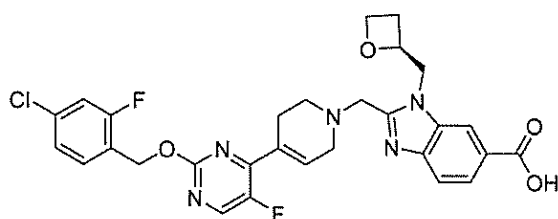
LCMS:  $[M+H]^+ = 562.9$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.24分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27-8.18 (m, 2H)、7.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、7.35 (t,  $J=8.2$  Hz, 2H)、7.22 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)、6.84-6.69 (m, 2H)、5.05 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H)、4.78 (dd,  $J=15.2, 7.2$  Hz, 1H)、4.63 (d,  $J=14.9$  Hz, 1H)、4.47 (dd,  $J=20.0, 6.6$  Hz, 3H)、4.41-4.30 (m, 1H)、4.05 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.17 (brs, 2H)、2.77-2.59 (m, 3H)、2.46-2.33 (m, 3H) .

【0353】

(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物126)

【化153】



化合物126

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 582.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.52分。

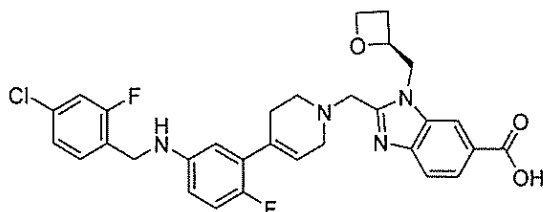
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (s, 1H)、8.04-8.02 (t,  $J=4.4$  Hz, 1H)、7.71-7.69 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H)、7.39-7.35 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.11-7.02 (m, 3H)、6.86 (s, 1H)、5.35 (s, 2H)、5.35-5.26 (m,

1 H)、5.11-5.10 (d、J=5.2 Hz、1 H)、4.73-4.64 (m、1 H)、4.56-4.49 (m、1 H)、4.29-4.24 (d、J=18.8 Hz、1 H)、2.69-2.56 (m、2 H)、2.38-2.29 (m、1 H)、2.18-2.14 (t、J=7.6 Hz、1 H)、1.96-1.91 (t、J=9.2 Hz、3 H)、1.62-1.53 (m、1 H)、0.87-0.72 (m、2 H)。

【0354】

(S)-2-((4-(5-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物127)

【化154】



化合物 127

化合物 61 と同様の方法で調製

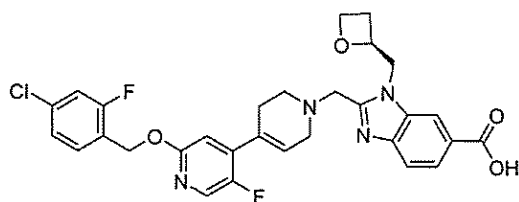
LCMS:  $[M+H]^+ = 579.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.56 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.25 (s、1 H)、7.81 (d、J=8.9 Hz、1 H)、7.63 (d、J=7.9 Hz、1 H)、7.44-7.34 (m、2 H)、7.25 (d、J=8.3 Hz、1 H)、6.87 (dd、J=11.0、8.8 Hz、1 H)、6.46 (dd、J=28.8、6.4 Hz、2 H)、6.13 (t、J=5.8 Hz、1 H)、5.86 (s、1 H)、5.07 (s、1 H)、4.78 (dd、J=15.1、7.0 Hz、1 H)、4.65 (d、J=15.8 Hz、1 H)、4.51-4.42 (m、1 H)、4.41-4.32 (m、1 H)、4.25 (d、J=6.3 Hz、2 H)、4.04 (d、J=13.3 Hz、1 H)、3.88 (d、J=13.7 Hz、1 H)、3.14 (d、J=8.3 Hz、2 H)、2.69 (d、J=11.2 Hz、3 H)、2.37 (s、3 H)。

【0355】

(S)-2-((2'-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-5'-フルオロ-3,6-ジヒドロ-[4,4'-ビピリジン]-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物128)

【化155】



化合物 128

化合物 19 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 581.2$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.4

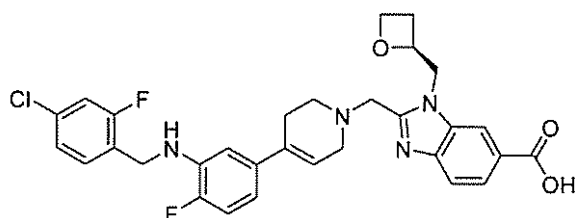
0分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H)、8.12 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H)、7.82 (dd,  $J=1.6, 6.8$  Hz, 1H)、7.66 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.58 (t,  $J=8.4, 8$  Hz, 1H)、7.49 (dd,  $J=2, 7.6$  Hz, 1H)、7.32 (dd,  $J=1.6, 6.4$  Hz, 1H)、6.87 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H)、6.29 (brs, 1H)、5.33 (s, 2H)、5.09 (qd,  $J=2.8, 4.8$  Hz, 1H)、4.81 (dd,  $J=7.2, 8.4$  Hz, 1H)、4.66 (dd,  $J=2.4, 12.8$  Hz, 1H)、4.49 (q,  $J=6.4, 7.2$  Hz, 1H)、4.38–4.32 (m, 1H)、4.07 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.92 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.23–3.20 (m, 2H)、2.76–2.71 (m, 2H)、2.69–2.64 (m, 1H)、2.45 (brs, 2H)、2.42–2.37 (m, 1H)。

【0356】

(S)-2-((4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物129)

【化156】



化合物129

化合物61と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 578.9$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.39分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H)、8.03 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H)、7.73 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.43 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.21 (dd,  $J=10.1, 9.1, 1.9$  Hz, 2H)、6.95 (dd,  $J=11.6, 8.3$  Hz, 1H)、6.69 (dd,  $J=16.1, 7.5, 2.0$  Hz, 2H)、5.94 (s, 1H)、5.32–5.22 (m, 1H)、4.99 (brs, 2H)、4.94–4.85 (m, 1H)、4.74 (dd,  $J=15.4, 2.5$  Hz, 1H)、4.66 (dd,  $J=13.9, 7.9$  Hz, 1H)、4.54–4.48 (m, 2H)、4.19 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H)、4.07 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H)、3.22 (d,  $J=28.7$  Hz, 2H)、2.87 (brs, 2H)、2.78 (dd,  $J=14.2, 9.8, 5.8$  Hz, 1H)、2.61–2.53 (m, 1H)、2.50 (brs, 2H)。

【0357】

(S)-2-((2'-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)アミノ)-3,6-ジヒドロ-[4,4'-ビピリジン]-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物130)

10

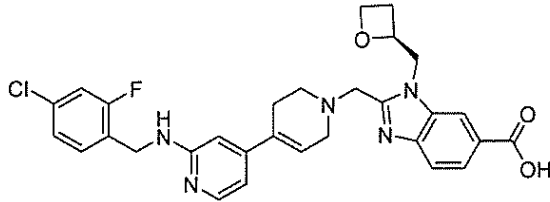
20

30

40

50

## 【化 1 5 7】



化合物 1 3 0

化合物 6 1 と同様の方法で調製

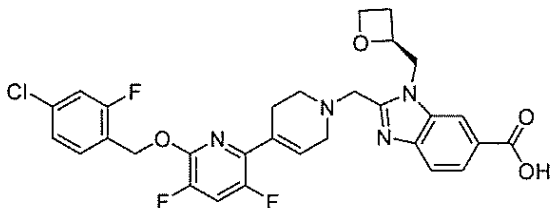
LCMS:  $[M+H]^+ = 562.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.27 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (brs, 1H)、7.87 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)、7.82 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.66 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.39–7.32 (m, 2H)、7.23 (dd,  $J=2, 6.4$  Hz, 1H)、7.06 (t,  $J=6, 5.6$  Hz, 1H)、6.61 (t,  $J=4, 1.2$  Hz, 1H)、6.51 (brs, 1H)、6.29 (brs, 1H)、5.07–5.03 (m, 1H)、4.81 (dd,  $J=7, 2.8$  Hz, 1H)、4.66 (dd,  $J=1.6, 13.2$  Hz, 1H)、4.49–4.43 (m, 3H)、4.38–4.32 (m, 1H)、4.06 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.91 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.25–3.12 (m, 2H)、2.73–2.67 (m, 2H)、2.66 (dd,  $J=6.4, 4.8$  Hz, 1H)、2.43–2.38 (m, 3H)。

## 【0 3 5 8】

(S)-2-((4-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 131)

## 【化 1 5 8】



化合物 1 3 1

化合物 1 9 と同様の方法で調製

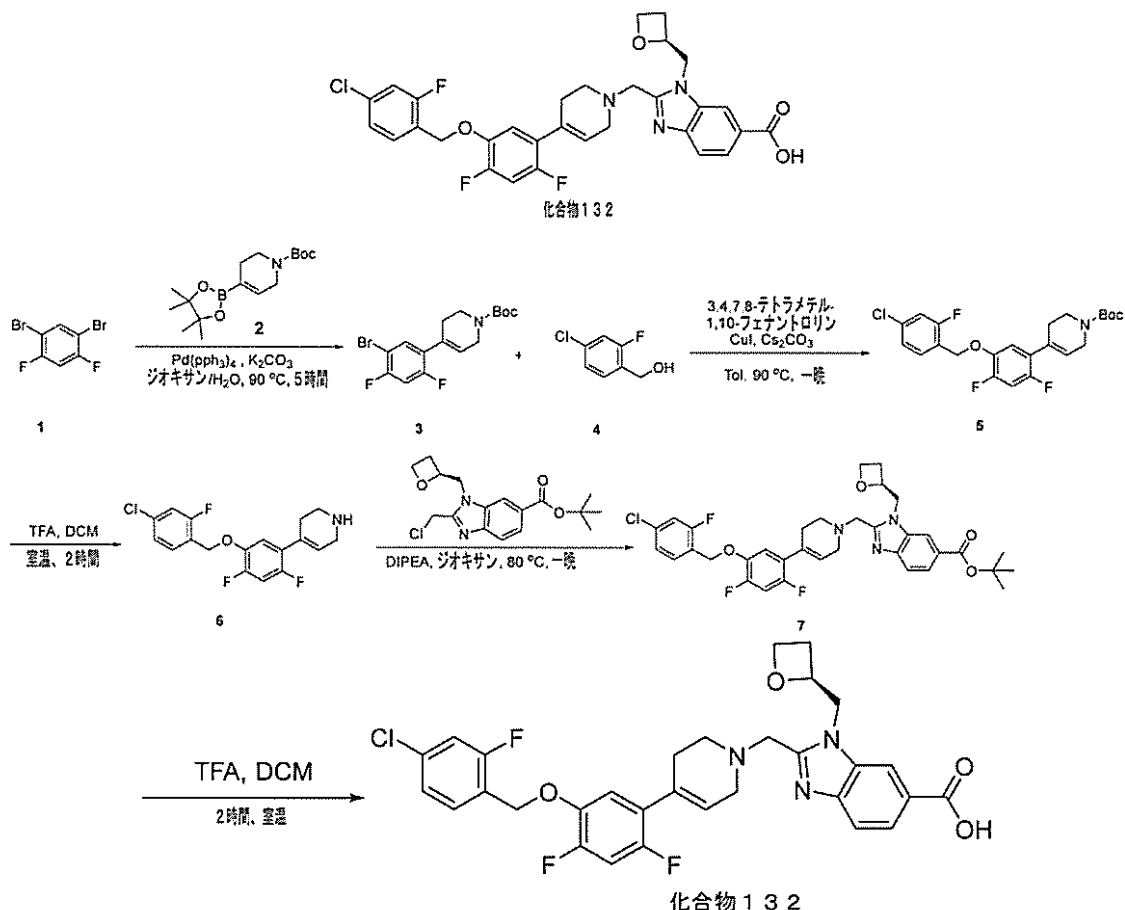
LCMS:  $[M+H]^+ = 599.2$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.42 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.30 (s, 1H)、7.96–7.98 (m, 1H)、7.67 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)、7.45–7.50 (m, 2H)、7.18–7.23 (m, 2H)、6.52 (brs, 1H)、5.45 (s, 2H)、5.21–5.27 (m, 1H)、4.85–4.89 (m, 1H)、4.70 (dd,  $J=2.4$  Hz, 15.6 Hz, 1H)、4.61 (dd,  $J=8.0$  Hz, 14.0 Hz, 1H)、4.43–4.48 (m, 1H)、4.01–4.16 (m, 2H)、3.23–3.29 (m, 2H)、2.71–2.84 (m, 3H)、2.66 (brs, 2H)、2.48–2.55 (m, 1H)。

## 【0359】

(S)-2-((4-(5-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物132)

## 【化159】



## ステップ1

1, 4-ジオキサソ(15 mL) 及び水(3 mL) 中の1, 5-ジブromo-2, 4-ジフルオロベンゼン(300 mg、1.10 mmol)、tert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(409 mg、1.32 mmol)、パラジウムトリフェニルホスファン(128 mg、0.110 mmol) 及び炭酸カリウム(381 mg、2.76 mmol) の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、90℃で5時間攪拌し、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン: EtOAc=10:1) によって精製すると、tert-ブチル4-(5-ブromo-2, 4-ジフルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(180 mg、純度48%) が淡黄色固体として得られた。保持時間(0.01% TFA)=2.39分。

## ステップ2

トルエン(5 mL) 中のtert-ブチル4-(5-ブromo-2, 4-ジフルオロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート(180 mg、0.481 mmol)、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタノール(77 mg、0.481 mmol)、3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントロリン(11 mg、0.048 mmol)、ヨード銅(4 mg、0.024 mmol) 及び炭酸ジセ

リウム (235 mg、0.721 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、110℃で16時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 4-[5-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2,4-ジフルオロフェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート (15 mg、収率6.3%、純度91%) が淡黄色固体として得られた。

LCMS: [M+H-56]<sup>+</sup> = 398.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.10分。

#### ステップ3

DCM (3 mL) 中の tert-ブチル 4-[5-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2,4-ジフルオロフェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート (16 mg、33 mmol) 及び 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (740 mg、6.49 mmol、0.5 mL) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、RBF 中、30℃で2時間攪拌し、合わせた有機物を真空中で濃縮すると、所望の生成物 4-[5-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2,4-ジフルオロフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (8 mg、収率68.4%) が黄色固体として得られた。

LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 354.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.59分。

#### ステップ4

1,4-ジオキサン (2 mL) 中の 4-[5-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2,4-ジフルオロフェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (10 mg、28 mmol)、tert-ブチル 2-(クロロメチル)-3-[[ (2)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (14 mg、42 mmol) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (9 mg、71 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、RBF 中、80℃で16時間攪拌し、反応混合物を EtOAc を用いたセライトパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 2-[[4-[5-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2,4-ジフルオロフェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (3 mg、収率16.2%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 654.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 2.46分。

#### ステップ5

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 2-[[4-[5-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2,4-ジフルオロフェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (3 mg、5 mmol) 及び 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (3 mg、26 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、RBF 中、30℃で2時間攪拌し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物 2-[[4-[5-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2,4-ジフルオロフェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (0.1 mg、純度71%、収率3%) が黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 598.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.62分。

#### [0360]

(S)-2-((4-(6-(4-クロロ-2-フルオロベンジルアミノ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル))-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチ

10

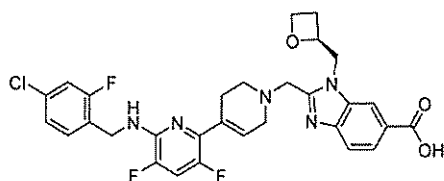
20

30

40

50

【化 1 6 0】



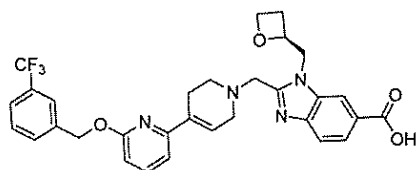
化合物 133

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.31 (s, 1H)、7.98 (d、 $J=8.8$  Hz、1H)、7.67 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.33–7.37 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.21–7.26 (d、 $J=10.0$  Hz、1H)、7.10–7.16 (m、2 H)、6.38 (brs、1H)、5.22–5.27 (m、1H)、4.85–4.90 (m、1H)、4.60–4.73 (m、4 H)、4.45–4.50 (m、1H)、4.00–4.16 (m、2H)、3.19–3.25 (m、2H)、2.73–2.81 (m、3H)、2.48–2.54 (m、3 H)。

20

【化 1 6 1】



化合物 1 3 4

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J=0.9 Hz, 1H)、7.85–7.78 (m, 2H)、7.75 (d, J=7.6 Hz, 1H)、7.68 (dd, J=14.6、8.0 Hz, 3H)、7.60 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.08 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.79–6.70 (m, 2H)、5.46 (s, 2H)、5.06 (qd, J=7.3、2.8 Hz, 1H)、4.80 (dd, J=15.2、7.3 Hz, 1H)、4.65 (d, J=15.2、2.6 Hz, 1H)、4.46 (dd, J=13.7、7.7 Hz, 1H)、4.36 (m, J=9.0、6.0 Hz, 1H)、4.06 (t, J=10.3 Hz, 1H)、3.92 (d, J=13.5 Hz, 1H)、3.25–3.13 (m, 2H)、2.79–2.71 (m, 2H)、2.65 (m, J=16.2、8.6、5.5 Hz, 1H)、2.50–2.45 (m, 2H)、2.39 (m, J=15.9、11.2、7.1 Hz, 1H)

40

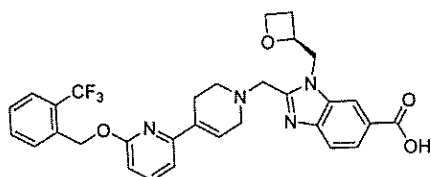
50

)

【0362】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-((2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物135)

【化162】



化合物135

10

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 579.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.47分。

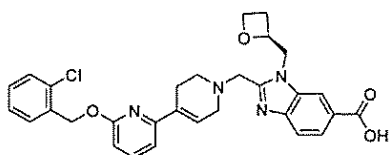
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H)、7.83–7.75 (m, 2H)、7.74–7.63 (m, 4H)、7.54 (t,  $J=7.3$  Hz, 1H)、7.08 (t,  $J=9.4$  Hz, 1H)、6.77 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.69 (s, 1H)、5.55 (s, 2H)、5.05 (qd,  $J=7.3, 2.8$  Hz, 1H)、4.79 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.64 (dd,  $J=15.2, 2.6$  Hz, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.6, 7.7$  Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1H)、4.05 (t,  $J=11.3$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.24–3.12 (m, 2H)、2.72 (m,  $J=9.4, 4.7$  Hz, 2H)、2.64 (m,  $J=14.8, 8.0, 4.9$  Hz, 1H)、2.48 (brs, 2H)、2.39 (m,  $J=15.9, 11.2, 7.1$  Hz, 1H)。

20

【0363】

(S)-2-((6-((2-クロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物136)

【化163】



化合物136

30

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 545.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.70分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27–8.19 (brs, 1H)、7.81 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)、7.70 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H)、7.67–7.62 (m, 1H)、7.58–7.54 (m, 1H)、7.51–7.47 (m, 1H)、7.38–7.33 (m, 2H)、7.09 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)、6.78–6.72 (m, 2H)、5.45 (s, 2H)、5.10–5.03 (m, 1H)、4.84–4.73 (m, 1H)、4.68–4.60 (m, 1H)、4.

40

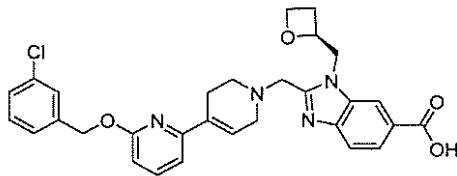
50

5.04–4.41 (m, 1H)、4.39–4.28 (m, 1H)、4.06 (d, J=13.2 Hz, 1H)、3.91 (d, J=13.9 Hz, 1H)、3.25–3.20 (m, 2H)、2.77–2.70 (m, 2H)、2.68–2.66 (m, 1H)、2.42–2.36 (m, 2H)、2.34–2.31 (m, 1H)。

【0364】

(S)-2-((6-((3-クロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物137)

【化164】



化合物137

化合物19と同様の方法で調製

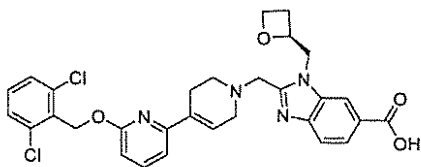
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=545.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.70分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.214–8.19 (brs, 1H)、7.81 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H)、7.71–7.66 (m, 1H)、7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.53–7.49 (brs, 1H)、7.41–7.34 (m, 3H)、7.08 (d, J=7.4 Hz, 1H)、6.77–6.70 (m, 2H)、5.37 (s, 2H)、5.10–5.01 (m, 1H)、4.78 (dd, J=15.2, 7.2 Hz, 1H)、4.63 (dd, J=15.1, 2.7 Hz, 1H)、4.51–4.43 (m, 1H)、4.39–4.32 (m, 1H)、4.06 (d, J=13.4 Hz, 1H)、3.91 (d, J=13.5 Hz, 1H)、3.26–3.20 (m, 2H)、2.78–2.69 (m, 2H)、2.68–2.61 (m, 1H)、2.49–2.34 (m, 3H)。

【0365】

(S)-2-((6-((2,6-ジクロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物138)

【化165】



化合物138

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=579.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.60分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28–8.23 (brs, 1H)、7.81 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H)、7.72–7.63 (m, 2H)、7.58–7.53 (m, 2H)、7.49–7.43 (m, 1H)、7.11 (d, J=7.4 Hz, 1H)、6.86–6.79 (brs, 1H)、6.71 (d, J=8

10

20

30

40

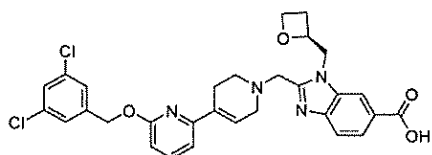
50

. 2 Hz、1H)、5.52 (s、2H)、5.11–5.03 (m、1H)、4.81 (dd、J=15.2、7.2 Hz、1H)、4.66 (dd、J=15.2、2.6 Hz、1H)、4.51–4.44 (m、1H)、4.37 (dt、J=9.0、5.9 Hz、1H)、4.08 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.93 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.29–3.23 (m、2H)、2.82–2.72 (m、2H)、2.70–2.63 (m、1H)、2.61–2.53 (m、2H)、2.44–2.38 (m、1H)。

【0366】

(S)-2-((6-((3,5-ジクロロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物139) 10

【化166】



化合物139

化合物19と同様の方法で調製

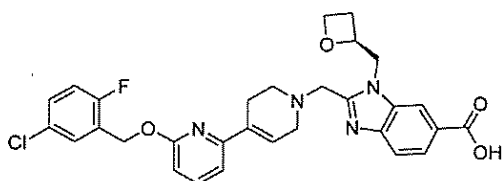
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=579.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.66分。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.26–8.15 (brs、1H)、7.81 (dd、J=8.4、1.4 Hz、1H)、7.69 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.63 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.56–7.45 (m、3H)、7.08 (d、J=7.4 Hz、1H)、6.77 (d、J=8.2 Hz、1H)、6.74–6.67 (brs、1H)、5.37 (s、2H)、5.10–5.02 (m、1H)、4.79 (dd、J=15.3、7.2 Hz、1H)、4.64 (dd、J=15.1、2.4 Hz、1H)、4.46 (dd、J=13.7、7.6 Hz、1H)、4.36 (dt、J=8.9、5.9 Hz、1H)、4.07 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.91 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.26–3.18 (m、2H)、2.78–2.69 (m、2H)、2.68–2.61 (m、1H)、2.50–2.45 (m、2H)、2.44–2.36 (m、1H)。

【0367】

(S)-2-((6-((5-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物140) 30

【化167】



化合物140

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=563.0、保持時間(0.01% TFA)=1.59分。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26 (s、1H)、7.97–7.95 (m、1H)、7.74–7.72 (m、1H)、7.65–7.61 (m、1H)、7.41 (s、1H)、7.26–7.20 (m、1H)、7.14–7.09 (m 50

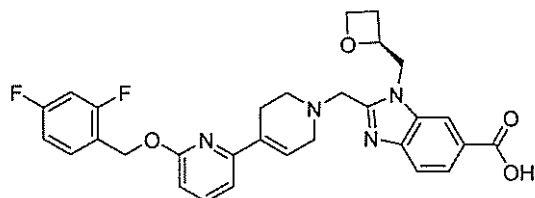
、1 H)、7.06–7.02 (m、1 H)、6.77–6.72 (m、1 H) 6.68 (s、1 H)、5.37 (s、2 H)、5.14–5.07 (m、1 H)、4.89–4.85 (m、2 H)、4.72–4.63 (m、1 H)、4.60–4.51 (m、2 H)、4.34–4.30 (m、1 H)、4.16 (s、2 H)、3.71 (s、2 H)、2.93 (s、2 H)、2.75–2.65 (m、1 H)、2.45–2.34 (m、1 H)

【0368】

(S)-2-((6-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物141)

10

【化168】



化合物141

化合物19と同様の方法で調製

20

LCMS:  $[M+H]^+ = 547.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.56分。

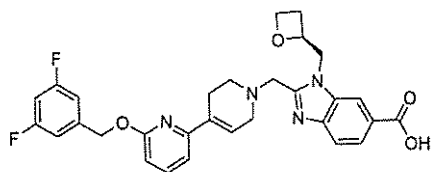
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (brs、1 H)、7.82 (dd、 $J=1.2$ 、7.2 Hz、1 H)、7.70–7.64 (m、2 H)、7.62 (dd、 $J=8.4$ 、7.2 Hz、1 H)、7.31–7.25 (m、1 H)、7.12–7.07 (m、2 H)、6.76 (brs、1 H)、6.72 (d、 $J=8.4$  Hz、1 H)、5.38 (s、2 H)、5.07 (dd、 $J=4.8$ 、2.4 Hz、1 H)、4.83 (dd、 $J=7.2$ 、8 Hz、1 H)、4.67 (dd、 $J=2$ 、12.4 Hz、1 H)、4.49 (dd、 $J=7.2$ 、6.4 Hz、1 H)、4.38–4.33 (m、1 H)、4.09 (d、 $J=13.6$  Hz、1 H)、3.93 (d、 $J=13.2$  Hz、1 H)、3.25–3.18 (m、2 H)、2.75–2.70 (m、2 H)、2.68–2.63 (m、1 H)、2.51–2.50 (m、2 H)、2.44–2.37 (m、1 H)。

30

【0369】

(S)-2-((6-((3,5-ジフルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物142)

【化169】



化合物142

40

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 547.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.63分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.24 (s、1 H)、7.82–7.80 (m、1 H)、7.72–7.68 (m、1 H)、7.65–7.64 (m、1 H)、

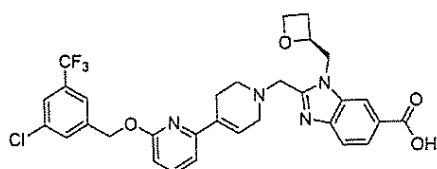
50

7.18–7.16 (m, 3H)、7.10–7.08 (m, 1H)、6.79–6.77 (m, 1H)、6.72 (s, 1H)、5.39 (s, 2H)、5.06–5.05 (m, 1H)、4.82–4.76 (m, 1H)、4.66–4.62 (m, 1H)、4.49–4.43 (m, 1H)、4.38–4.33 (m, 1H)、4.08–4.05 (m, 1H)、3.93–3.89 (m, 1H)、3.24–3.18 (m, 4H)、2.79–2.70 (m, 2H)、2.67–2.61 (m, 1H)、2.43–2.39 (m, 1H)。

【0370】

(S)-2-((6-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物143)

【化170】



化合物143

20

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=613.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.70分。

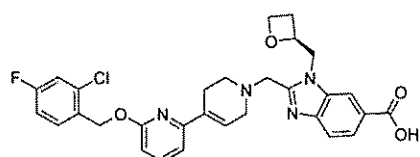
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H)、7.86–7.78 (m, 4H)、7.74–7.61 (m, 2H)、7.09 (d, J=7.4 Hz, 1H)、6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H)、6.72 (s, 1H)、5.45 (s, 2H)、5.06 (m, 1H)、4.79 (m, 1H)、4.64 (m, 1H)、4.46 (m, 1H)、4.36 (m, 1H)、4.11–3.88 (m, 2H)、3.23 (m, 4H)、2.73 (m, 2H)、2.64 (m, 1H)、2.40 (m, 1H)。

30

【0371】

(S)-2-((6-((2-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物144)

【化171】



化合物144

40

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=563.3、保持時間(0.01% TFA)=1.68分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.37 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.67–7.62 (m, 1H)、7.59–7.54 (m, 1H)、7.29–7.24 (m, 1H)、7.11–7.05 (m, 2H)、6.75–6.70 (m, 1H)、5.48 (s, 2H)、5.28–5.21 (m, 1H)、4.88–4.84

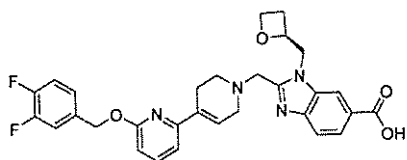
50

(m、1H)、4.75–4.70 (m、1H)、4.66–4.59 (m、1H)、4.50–4.45 (m、1H)、4.12 (dd、 $J=13.6$  Hz、2H)、3.31–3.25 (m、2H)、2.91–2.85 (m、2H)、2.82–2.72 (m、1H)、2.68–2.63 (m、2H)、2.55–2.46 (m、1H)。

【0372】

(S)–2–((6–((3,4–ジフルオロベンジル)オキシ)–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ビピリジン]–1'–(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物145)

【化172】



化合物145

10

化合物19と同様の方法で調製

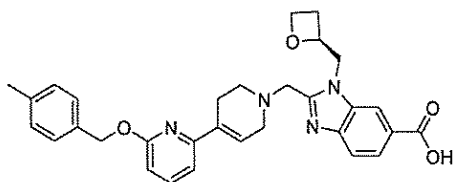
LCMS:  $[M+H]^+ = 546.9$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.36分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.26 (s、1H)、7.83–7.80 (m、1H)、7.71–7.64 (m、2H)、7.56–7.49 (m、1H)、7.47–7.37 (m、1H)、7.32–7.29 (m、1H)、7.08 (d、 $J=7.4$  Hz、1H)、6.75–6.73 (m、2H)、5.35 (s、2H)、5.07–5.03 (m、1H)、4.82–4.77 (m、1H)、4.67–4.63 (m、1H)、4.49–4.46 (m、1H)、4.38–4.33 (m、1H)、4.12–3.99 (m、1H)、3.93–3.89 (m、1H)、3.25–3.20 (m、4H)、2.77–2.72 (m、2H)、2.67–2.63 (m、1H)、2.44–2.38 (m、1H)。

【0373】

(S)–2–((6–((4–メチルベンジル)オキシ)–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ビピリジン]–1'–(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物146)

【化173】



化合物146

30

40

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 525.1$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.57分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.06–8.03 (brs、1H)、7.78 (d、 $J=8.3$  Hz、1H)、7.66 (t、 $J=7.8$  Hz、1H)、7.42 (d、 $J=8.3$  Hz、1H)、7.32 (d、 $J=8.0$  Hz、2H)、7.16 (d、 $J=7.8$  Hz、2H)、7.05 (d、 $J=7.5$  Hz、1H)、6.78–6.74 (brs、1H)、6.69 (d、 $J=8.1$  Hz、1H)、5.31 (s、2H)、5.09–5.03 (m、1H)、4.71 (dd、 $J=15.2$ 、7.2

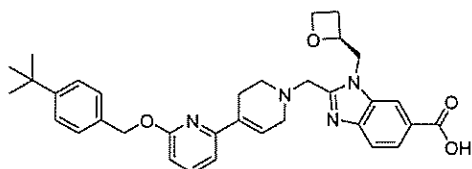
50

H z、1 H)、4.61–4.55 (m、1 H)、4.47 (dd、J=13.5、7.9 Hz、1 H)、4.36 (dt、J=11.9、6.0 Hz、1 H)、4.03 (d、J=13.2 Hz、1 H)、3.88 (d、J=13.3 Hz、1 H)、3.25–3.13 (m、3 H)、2.76–2.70 (m、2 H)、2.67–2.63 (m、1 H)、2.46–2.36 (d、J=8. m、2 H)、2.28 (s、3 H)。

【0374】

(S)-2-((6-((4-(tert-butyl)benzyl)oxy)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物147)

【化174】



化合物147

化合物19と同様の方法で調製

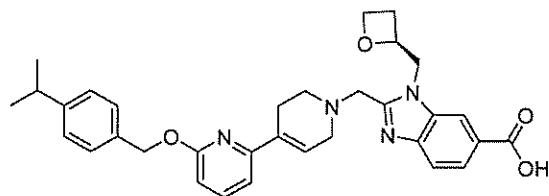
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=567.2、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.70分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.25–8.21 (brs、1 H)、7.81 (dd、J=8.4、1.5 Hz、1 H)、7.69–7.61 (m、2 H)、7.38–7.34 (brs、4 H)、7.06 (d、J=7.4 Hz、1 H)、6.78–6.74 (brs、1 H)、6.69 (d、J=8.1 Hz、1 H)、5.32 (s、2 H)、5.10–5.04 (m、1 H)、4.83–4.75 (m、1 H)、4.68–4.60 (m、1 H)、4.48–4.43 (m、1 H)、4.38–4.33 (m、1 H)、4.07 (d、J=13.5 Hz、1 H)、3.91 (d、J=13.4 Hz、1 H)、3.26–3.20 (m、2 H)、2.79–2.70 (m、2 H)、2.69–2.63 (m、J=16.4、1 H)、2.50–2.44 (m、2 H)、2.44–2.36 (m、1 H)、1.26 (s、9 H)。

【0375】

(S)-2-((6-((4-イソプロピルベンジル)オキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物148)

【化175】



化合物148

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=553.3、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.56分。

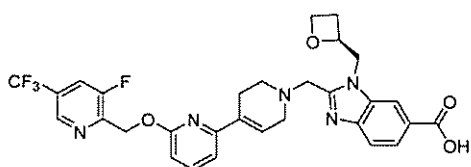
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.23–8.18 (brs、1 H)、7.80 (d、J=8.4 Hz、1 H)、7.69–7.64 (m、1 H)、7.59 (d、J=7.9 Hz、1 H)、7.36 (d、J=8.1 Hz、2 H)、7.22 (d、J=8.0 Hz、2 H)、7.06 (d、J=7.5 Hz、1 H)、6.79–6

. 73 (brs, 1H)、6.69 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)、5.10–5.03 (m, 1H)、4.78 (dd,  $J=15.1$ , 7.3 Hz, 1H)、4.63 (d,  $J=12.7$  Hz, 1H)、4.47 (dd,  $J=13.7$ , 7.5 Hz, 1H)、4.39–4.34 (m, 1H)、4.06 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.91 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.26–3.22 (m, 2H)、2.90–2.83 (m, 1H)、2.78–2.70 (m, 2H)、2.69–2.64 (m, 1H)、2.55–2.52 (m, 1H)、2.44–2.37 (m, 2H)、1.18 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H)。

【0376】

(S)-2-((6-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物149)

【化176】



化合物149

化合物19と同様の方法で調製

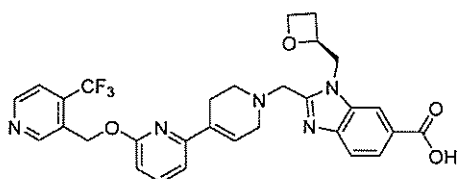
LCMS:  $[M+H]^+ = 598.3$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.51分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.83–8.79 (brs, 1H)、8.35 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H)、8.28–8.24 (brs, 1H)、7.81 (dd,  $J=8.4$ , 1.5 Hz, 1H)、7.68 (dd,  $J=16.3$ , 8.3 Hz, 2H)、7.07 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.77 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.63–6.57 (brs, 1H)、5.58 (s, 2H)、5.08–5.00 (m, 1H)、4.79 (dd,  $J=15.3$ , 7.4 Hz, 1H)、4.68–4.60 (m, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.6$ , 7.8 Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=9.1$ , 5.9 Hz, 1H)、4.05 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.22–3.08 (m, 2H)、2.74–2.64 (m, 3H)、2.44–2.34 (m, 3H)。

【0377】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物150)

【化177】



化合物150

化合物19と同様の方法で調製

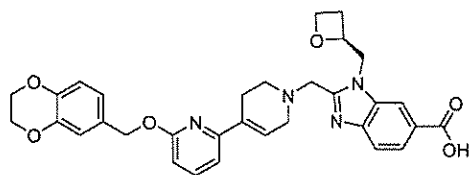
LCMS:  $[M+H]^+ = 580.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.43分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.97–8.95 (brs, 1H)、8.82 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H)、8.26–8.23 (brs, 1H)、7.83–7.77 (m, 2H)、7.71 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.11 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.76 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.73–6.68 (brs, 1H)、5.58 (s, 2H)、5.09–5.02 (m, 1H)、4.79 (dd,  $J=15.3, 7.3$  Hz, 1H)、4.68–4.61 (m, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.6, 7.7$  Hz, 1H)、4.36 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1H)、4.06 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.91 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.25–3.16 (m, 2H)、2.77–2.71 (m, 2H)、2.68–2.63 (m, 1H)、2.48–2.32 (m, 3H)。

【0378】

(S)-2-((6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物151)

【化178】



化合物151

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 569.1$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.46分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1H)、7.66 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H)、7.05 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H)、6.93 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H)、6.90 (dd,  $J=8.2, 2.0$  Hz, 1H)、6.85–6.79 (m, 1H)、6.76 (s, 1H)、6.68 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、5.25 (d,  $J=10.7$  Hz, 2H)、5.07 (dt,  $J=7.0, 4.6$  Hz, 1H)、4.80 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.65 (dd,  $J=15.1, 2.6$  Hz, 1H)、4.47 (dd,  $J=13.6, 7.7$  Hz, 1H)、4.36 (dt,  $J=8.8, 5.9$  Hz, 1H)、4.28–4.16 (m, 4H)、4.07 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.92 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.24 (d,  $J=10.2$  Hz, 2H)、2.73 (d,  $J=17.8$  Hz, 2H)、2.70–2.61 (m, 1H)、2.52 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H)、2.45–2.37 (m, 1H)。

【0379】

(S)-2-((6-(ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルメトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物152)

10

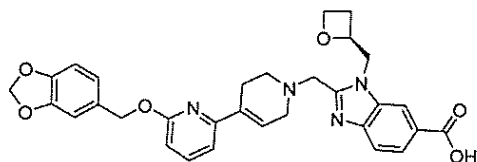
20

30

40

50

## 【化 1 7 9】



化合物 1 5 2

化合物 1 9 と同様の方法で調製

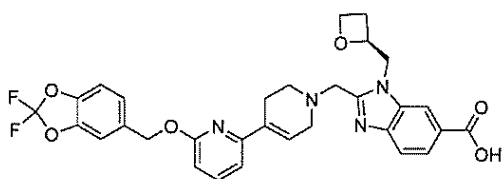
LCMS:  $[M+H]^+ = 555.2$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.34 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (d,  $J=0.9$  Hz, 1H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1H)、7.70–7.62 (m, 2H)、7.06 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、7.01 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H)、6.94 (dd,  $J=7.9, 1.6$  Hz, 1H)、6.88 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H)、6.76 (s, 1H)、6.69 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.00 (s, 2H)、5.25 (s, 2H)、5.07 (qd,  $J=7.3, 2.8$  Hz, 1H)、4.81 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.66 (dd,  $J=15.2, 2.6$  Hz, 1H)、4.47 (dt,  $J=14.2, 7.1$  Hz, 1H)、4.36 (dt,  $J=8.9, 5.9$  Hz, 1H)、4.12–3.99 (m, 1H)、3.92 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.24 (d,  $J=9.6$  Hz, 2H)、2.79–2.60 (m, 3H)、2.53 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H)、2.39 (dd,  $J=21.7, 13.3, 7.5$  Hz, 1H)。

【0380】

(S)-2-((6-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 153)

【化 1 8 0】



化合物 1 5 3

化合物 1 9 と同様の方法で調製

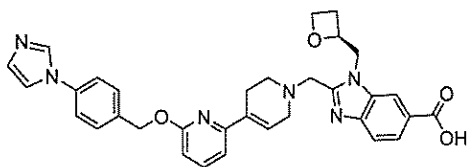
LCMS:  $[M+H]^+ = 591.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.62 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.72–7.62 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、7.39 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)、7.31 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.08 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.80–6.68 (m, 2H)、5.36 (s, 2H)、5.06 (s, 1H)、4.79 (s, 1H)、4.65 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H)、4.45 (s, 1H)、4.36 (s, 1H)、4.07 (d,  $J=14.6$  Hz, 1H)、3.91 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H)、3.24 (s, 2H)、2.75 (s, 2H)、2.60 (d,  $J=54.7$  Hz, 2H)、2.40 (s, 2H)。

【0381】

(S)-2-((6-((4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)オキシ)

【化 1 8 1】



化合物 154

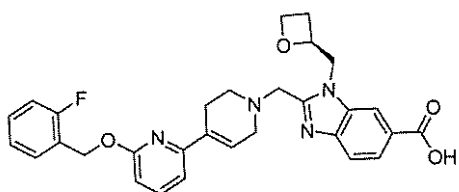
LCMS:  $[+H]^+ = 577.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.57

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29–8.22 (brs, 1H), 8.17–8.07 (brs, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76–7.72 (brs, 1H), 7.71–7.63 (m, 3H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.14–7.02 (m, 2H), 6.80–6.76 (brs, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.10–5.02 (m, 1H), 4.75 (dd, J=15.2, 7.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=15.1, 2.8 Hz, 1H), 4.49–4.42 (m, 1H), 4.35 (dt, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.26–3.21 (m, 2H), 2.78–2.70 (m, 2H), 2.68–2.62 (m, 1H), 2.57–2.52 (m, 2H), 2.44–2.37 (m, 1H).

**【 0 3 8 2 】**

(S)-2-(6-(2-fluorobenzyl)oxy)-3',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'-(2'H)-yl)methyl-1-(oxetan-2-yl)methyl-1H-benzod[d]imidazole-6-carboxylic acid (Compound 155)

【化 1 8 2】



化合物 155

L C M S :  $[M+H]^+ = 529$  . 2、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.4 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J=0.8 Hz, 1H)、7.81 (dd, J=8.4、1.4 Hz, 1H)、7.72-7.62 (m, 2H)、7.53 (td, J=7.6、1.6 Hz, 1H)、7.43-7.34 (m, 1H)、7.26-7.17 (m, 2H)、7.08 (d, J=7.4 Hz, 1H)、6.78-6.69 (m, 2H)、5.42 (s, 2H)、5.10-5.03 (m, 1H)、4.80 (dd, J=15.2、7.3 Hz, 1H)、4.65 (dd, J=15.1、2.6 Hz, 1H)、4.46 (dd, J=13.6、7.7 Hz, 1H)、4.36 (dt, J=9.0、5.9 Hz, 1H)、4.07 (d, J=13.5 Hz、

10

20

30

40

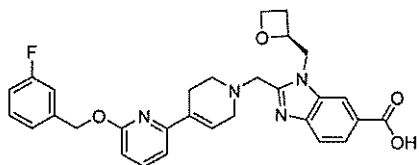
50

1 H)、3.91 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.24 (dd、J=27.8、17.7 Hz、4H)、2.75 (brs、2H)、2.69–2.61 (m、1H)、2.39 (m、J=21.3、8.7 Hz、1H)。

【0383】

(S)–2–((6–((3–フルオロベンジル)オキシ)–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ピリジン]–1'–(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物156)

【化183】



化合物156

化合物19と同様の方法で調製

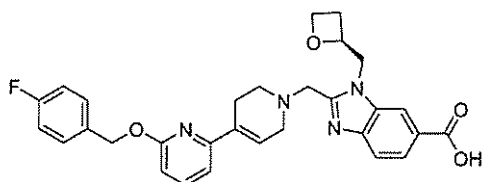
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=529.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.54分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、MeOD) δ 8.32–8.31 (brs、1H)、7.98 (d、J=8.5 Hz、1H)、7.74–7.55 (m、2H)、7.34 (dd、J=13.8、7.9 Hz、1H)、7.20 (dd、J=27.8、8.8 Hz、2H)、7.08–6.93 (m、2H)、6.70 (d、J=8.1 Hz、2H)、5.40 (s、2H)、5.24 (d、J=7.2 Hz、1H)、4.85–4.84 (brs、1H)、4.72 (d、J=15.3 Hz、1H)、4.62 (dd、J=14.3、7.2 Hz、1H)、4.46 (dt、J=11.7、5.9 Hz、1H)、4.17 (d、J=13.7 Hz、1H)、4.05 (d、J=13.8 Hz、1H)、3.29–3.20 (m、2H)、2.85 (d、J=5.2 Hz、2H)、2.74 (dd、J=17.0、8.5 Hz、1H)、2.64–2.63 (brs、2H)、2.51 (dd、J=17.6、8.5 Hz、1H)。

【0384】

(S)–2–((6–((4–フルオロベンジル)オキシ)–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ピリジン]–1'–(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸(化合物157)

【化184】



化合物157

化合物19と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=529.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.54分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.23–8.19 (brs、1H)、7.80 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.67 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.61 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.49 (dd、J=8.6、5.7 Hz、2H)、7.18 (t、J=8.9 Hz、2H)、7.07 (d、J=7.5 Hz、1H)、6.77–6.73 (brs、1H)、6.71 (d、J=8.2 Hz、1H)、

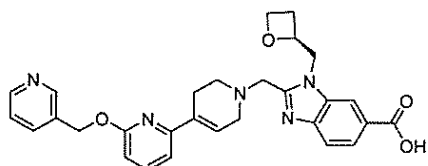
5.35 (s、2H)、5.10–5.03 (m、1H)、4.78 (dd、 $J=15.4$ 、7.1 Hz、1H)、4.67–4.61 (m、1H)、4.46 (dd、 $J=13.8$ 、7.6 Hz、1H)、4.36 (dt、 $J=11.8$ 、5.9 Hz、1H)、4.06 (d、 $J=13.4$  Hz、1H)、3.91 (d、 $J=13.5$  Hz、1H)、3.26–3.16 (m、3H)、2.78–2.70 (m、2H)、2.69–2.63 (m、1H)、2.45–2.35 (m、2H)。

【0385】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-(ピリジン-3-イルメトキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物158)

10

【化185】



化合物158

化合物19と同様の方法で調製

20

LCMS:  $[M+H]^+ = 512.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.32分。

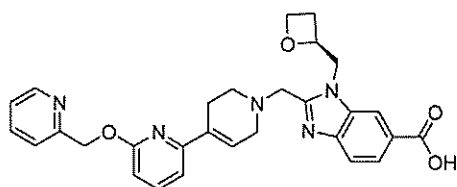
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.67 (d、 $J=1.6$  Hz、1H)、8.51–8.49 (m、1H)、8.253 (brs、1H)、7.86–7.79 (m、2H)、7.70–7.63 (m、2H)、7.40–7.37 (m、1H)、7.08 (d、 $J=4$  Hz、1H)、6.73 (d、 $J=8$  Hz、2H)、5.41 (s、2H)、5.07–5.05 (m、1H)、4.82–4.76 (m、1H)、4.64 (dd、 $J=2.4$ 、2.4 Hz、1H)、4.45 (t、 $J=6.4$  Hz、1H)、4.38–4.34 (m、1H)、4.07 (d、 $J=13.6$  Hz、1H)、3.91 (d、 $J=13.6$  Hz、1H)、3.24–3.21 (m、2H)、2.73 (d、 $J=5.6$  Hz、2H)、2.67–2.63 (m、1H)、2.43–2.37 (m、3H)。

30

【0386】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-(ピリジン-2-イルメトキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物159)

【化186】



化合物159

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 512.1$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.33分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.56–8.52 (m、1H)、8.26–8.22 (brs、1H)、7.82–7.76 (m、2H)、7.70 (t、 $J$

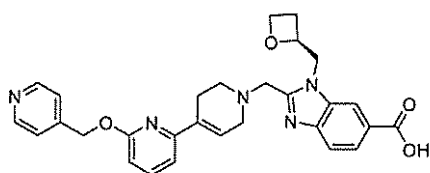
50

= 7.6 Hz、1H)、7.63 (d、J=8 Hz、1H)、7.43 (d、J=8 Hz、1H)、7.31-7.28 (m、1H)、7.08 (d、J=3.2 Hz、1H)、6.79 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.67 (brs、1H)、5.43 (s、2H)、5.06-5.04 (m、1H)、4.81-4.75 (m、1H)、4.53 (dd、J=2.4、2.4 Hz、1H)、4.46-4.43 (m、1H)、4.36-4.34 (m、1H)、4.05 (d、J=13.2 Hz、1H)、3.90 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.22-3.18 (m、2H)、2.72-2.68 (m、2H)、2.67-2.62 (m、1H)、2.46 (s、2H)、2.43-2.38 (m、1H)。

【0387】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-(ピリジン-4-イルメトキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物160)

【化187】



化合物160

化合物19と同様の方法で調製

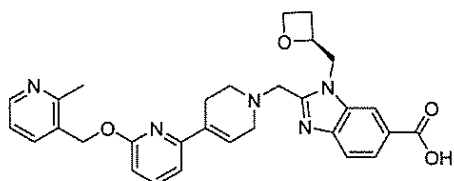
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=512.1、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.32分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.53 (dd、J=1.6、1.6 Hz、2H)、8.22 (brs、1H)、7.80 (dd、J=1.2、1.2 Hz、1H)、7.70 (t、J=7.6 Hz、1H)、7.61 (d、J=4.4 Hz、1H)、7.40 (d、J=2.4 Hz、2H)、7.08 (d、J=7.6 Hz、1H)、6.79 (d、J=8.4 Hz、1H)、6.68 (brs、1H)、5.42 (s、2H)、5.06-5.03 (m、1H)、4.80-4.74 (m、1H)、4.62 (dd、J=2.8、2.8 Hz、1H)、4.48-4.42 (m、1H)、4.37-4.32 (m、1H)、4.05 (d、J=13.2 Hz、1H)、3.89 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.27-3.18 (m、2H)、2.71 (d、J=6 Hz、2H)、2.67-2.61 (m、1H)、2.47 (d、J=4.4 Hz、2H)、2.38-2.36 (m、1H)。

【0388】

(S)-2-((6-((2-メチルピリジン-3-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物161)

【化188】



化合物161

化合物19と同様の方法で調製

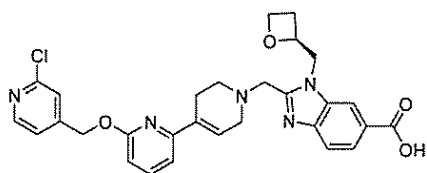
LCMS:  $[M+H]^+ = 526.1$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.34分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.35 (d,  $J=5.0$  Hz, 2H)、8.00 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.87 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H)、7.78–7.58 (m, 2H)、7.27 (dd,  $J=7.6, 5.1$  Hz, 1H)、7.09 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.79–6.65 (m, 2H)、5.47 (s, 2H)、5.25 (dd,  $J=12.0, 6.9$  Hz, 1H)、4.88 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H)、4.74 (dd,  $J=15.3, 2.4$  Hz, 1H)、4.64 (dd,  $J=13.9, 7.8$  Hz, 1H)、4.48 (dt,  $J=9.0, 6.0$  Hz, 1H)、4.20 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、4.08 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H)、3.32–3.30 (m, 2H)、2.88 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H)、2.82–2.71 (m, 1H)、2.66–2.65 (brs, 2H)、2.60 (s, 3H)、2.51 (dd,  $J=19.2, 8.2$  Hz, 1H)。

【0389】

(S)-2-((6-((2-クロロピリジン-4-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物162)

【化189】



化合物162

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 546.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.43分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.37 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H)、8.26–8.23 (brs, 1H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1H)、7.72 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.65 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.56–7.53 (brs, 1H)、7.43 (d,  $J=5.1$  Hz, 1H)、7.10 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.82 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.70–6.65 (brs, 1H)、5.43 (s, 2H)、5.09–5.01 (m, 1H)、4.79 (dd,  $J=15.2, 7.4$  Hz, 1H)、4.64 (dd,  $J=15.1, 2.6$  Hz, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.8, 7.6$  Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1H)、4.06 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.24–3.15 (m, 2H)、2.77–2.68 (m, 2H)、2.67–2.62 (m, 1H)、2.46–2.42 (m, 2H)、2.40–2.34 (m, 1H)。

【0390】

(S)-2-((6-((2-クロロピリジン-3-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物163)

10

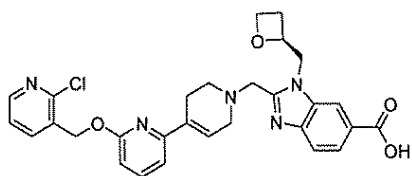
20

30

40

50

## 【化190】



化合物163

化合物19と同様の方法で調製

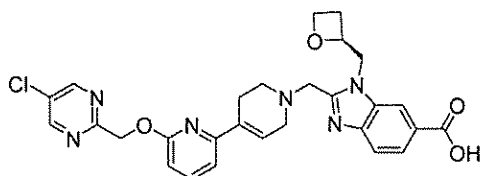
LCMS:  $[M+H]^+ = 545.8$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.23分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H)、8.32–8.28 (m, 1H)、8.02–7.98 (m, 1H)、7.97–7.94 (m, 1H)、7.72–7.64 (m, 2H)、7.39 (dd,  $J=7.6, 4.8$  Hz, 1H)、7.10 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.78 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)、6.72–6.67 (m, 1H)、5.52 (s, 2H)、5.28–5.20 (m, 1H)、4.88–4.85 (m, 1H)、4.77–4.69 (m, 1H)、4.61–4.59 (m, 1H)、4.51–4.42 (m, 1H)、4.11 (dd,  $J=13.7$  Hz, 2H)、3.31–3.25 (m, 2H)、2.89–2.82 (m, 2H)、2.80–2.70 (m, 1H)、2.64–2.56 (m, 2H)、2.54–2.45 (m, 1H)

## 【0391】

(S)-2-((6-((5-クロロピリミジン-2-イル)メトキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物164)

## 【化191】



化合物164

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 547.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.31分。

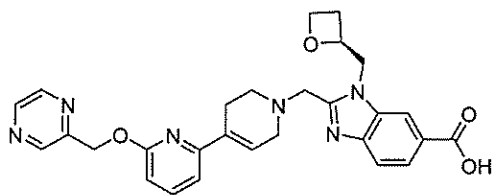
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.89 (s, 2H)、8.23 (s, 1H)、7.81 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.72–7.65 (m, 1H)、7.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.04 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.79 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.48 (s, 1H)、5.51 (s, 2H)、5.08–4.99 (m, 1H)、4.76 (dd,  $J=15.4, 7.3$  Hz, 1H)、4.65–4.57 (m, 1H)、4.45 (dd,  $J=13.6, 7.7$  Hz, 1H)、4.34 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1H)、4.03 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.88 (t,  $J=13.2$  Hz, 1H)、3.18–3.08 (m, 2H)、2.72–2.55 (m, 3H)、2.39 (dd,  $J=17.9, 9.3$  Hz, 1H)、2.30 (s, 2H)。

## 【0392】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((6-(ピラジン-2-イルメ

トキシ) - 3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (化合物 165)

【化 192】



化合物 165

10

化合物 19 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 513.3$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.30 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.74 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H)、8.64–8.60 (m, 1H)、8.57 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H)、8.26–8.22 (brs, 1H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1H)、7.71 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.09 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.80 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.68–6.64 (brs, 1H)、5.50 (s, 2H)、5.09–5.02 (m, 1H)、4.78 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.63 (dd,  $J=15.2, 2.7$  Hz, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.7, 7.7$  Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=9.0, 6.0$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.23–3.13 (m, 2H)、2.75–2.68 (m, 2H)、2.67–2.62 (m, 1H)、2.46–2.42 (m, 2H)、2.39–2.32 (m, 1H)。

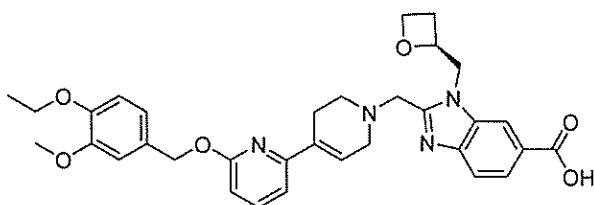
20

【0393】

(S) - 2 - ( (6 - ( (4 - エトキシ - 3 - メトキシベンジル) オキシ) - 3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (化合物 166)

30

【化 193】



化合物 166

40

化合物 19 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 585.3$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.46 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.23–8.18 (brs, 1H)、7.83–7.78 (m, 1H)、7.69–7.58 (m, 2H)、7.06 (dd,  $J=8.0, 4.6$  Hz, 2H)、6.96 (dd,  $J=8.2, 1.7$  Hz, 1H)、6.90 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.81–6.77 (brs, 1H)、6.69 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、5.10–5.03 (m, 1H)、4.78 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.64 (d,  $J=$

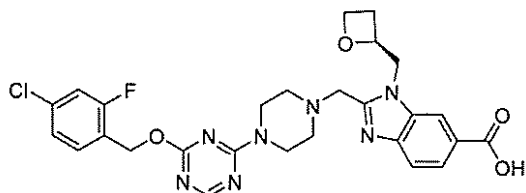
50

12.6 Hz、1H)、4.47 (dd、J=13.6、7.6 Hz、1H)、4.36 (dt、J=8.7、5.9 Hz、1H)、4.07 (d、J=13.4 Hz、1H)、4.01–3.89 (m、3H)、3.72 (s、3H)、3.26–3.21 (m、2H)、2.79–2.71 (m、2H)、2.69–2.63 (m、1H)、2.58–2.52 (m、2H)、2.45–2.38 (m、1H)、1.30 (t、J=7.0 Hz、3H)。

【0394】

(S)-2-((4-(4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物167)  
【化194】

10



化合物 167

20

化合物9と同様の方法で調製

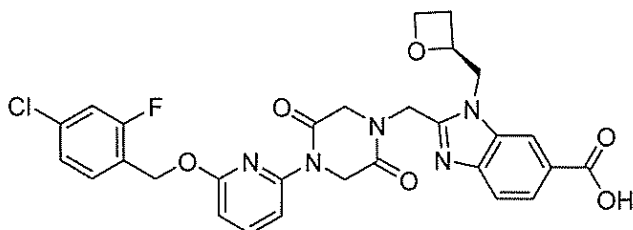
LCMS:  $[M+H]^+ = 568.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.43分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.39–8.37 (brs、1H)、8.27–8.22 (brs、1H)、7.82 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.63–7.54 (m、2H)、7.50 (dd、J=10.0、1.9 Hz、1H)、7.33 (dd、J=8.3、1.8 Hz、1H)、5.38 (s、2H)、5.13–5.07 (m、1H)、4.78 (dd、J=15.2、7.1 Hz、1H)、4.64 (d、J=12.9 Hz、1H)、4.49 (dd、J=14.0、7.5 Hz、1H)、4.37 (dt、J=8.7、5.8 Hz、1H)、3.97 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.84–3.74 (m、5H)、2.71–2.69 (m、1H)、2.59–2.52 (m、3H)、2.47–2.32 (m、2H)。

30

【0395】

(S)-2-((4-(6-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)-2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物168)  
【化195】



化合物 168

40

化合物55と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 594.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.48分。

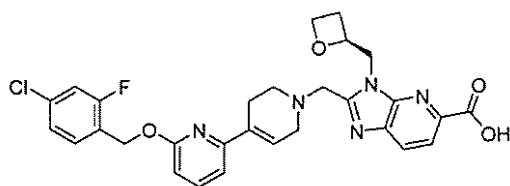
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H)、8.05–8.03 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.87–7.85 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.68–7.62 (m, 2H)、7.43–7.39 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.17–7.13 (m, 2H)、6.67–6.65 (dd,  $J_1=7.2$  Hz,  $J_2=0.8$  Hz, 1H)、5.37 (s, 2H)、5.21 (s, 2H)、5.14–5.11 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H)、4.81–4.76 (m, 3H)、4.66–4.50 (m, 4H)、4.43–4.41 (m, 1H)、2.83–2.78 (t,  $J=9.6$  Hz, 1H)、2.51–2.46 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H)。

【0396】

(S)-2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(化合物169)

【化196】



化合物169

化合物19と同様の方法で調製。

LCMS:  $[M+H]^+ = 565.1$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.80分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.13 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)、7.99 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.68 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.55 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.47 (dd,  $J=10.0, 1.8$  Hz, 1H)、7.30 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.08 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.81–6.68 (m, 2H)、5.39 (s, 2H)、5.21–5.07 (m, 1H)、4.83 (dd,  $J=14.6, 6.5$  Hz, 1H)、4.70 (dd,  $J=14.7, 3.9$  Hz, 1H)、4.47 (dd,  $J=14.5, 7.0$  Hz, 1H)、4.35 (dd,  $J=14.8, 6.1$  Hz, 1H)、4.08 (dd,  $J=37.5, 13.6$  Hz, 2H)、3.27 (s, 2H)、2.75 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H)、2.72–2.61 (m, 1H)、2.53 (s, 2H)、2.43 (s, 1H)。

【0397】

(S)-2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸(化合物170)

10

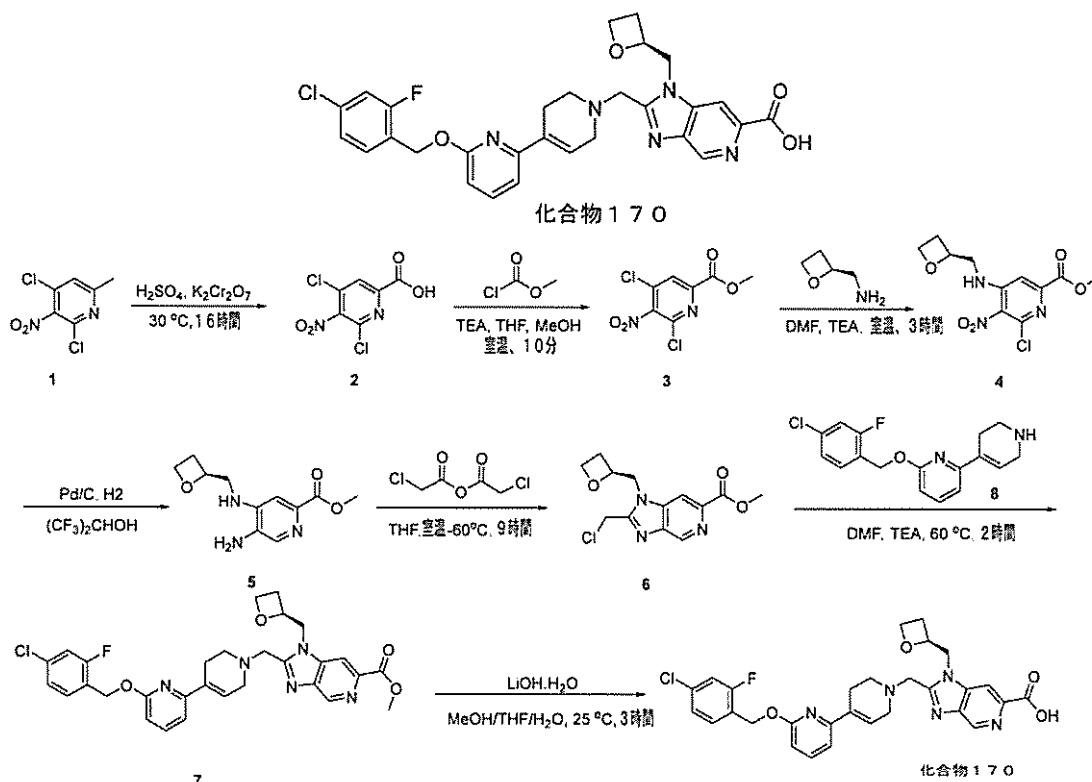
20

30

40

50

## 【化 1 9 7】



## ステップ 1

ニカリウムオキシド（オキシド（ジオキソ）クロム）オキシジオキソクロム（1.92 g、6.52 mmol）を、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（3 mL）中の2,4-ジクロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン（1.0 g、4.83 mmol）の混合物に添加し、30℃で24時間攪拌した。次いで、反応物を氷に添加し、20分間攪拌し、濾過し、水（10 mL）で洗浄し、乾燥させると、4,6-ジクロロ-5-ニトロピリジン-2-カルボン酸（1.0 g、4.14 mmol、収率83.0%）が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>=237.0、保持時間（10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）=1.75分。

30

## ステップ 2

4,6-ジクロロ-5-ニトロピリジン-2-カルボン酸（900 mg、3.72 mmol）をメタノール／THF（10 mL／10 mL）に溶解し、N,N-ジエチルエタンアミン（3.77 g、37.22 mmol、5.19 mL）及びメチルカルボノクロリダート（2.11 g、22.33 mmol）を氷冷条件下で添加し、得られた混合物を10分間攪拌した。反応の完了後、水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ（EA：PE=0～70%勾配）を用いて精製すると、メチル4,6-ジクロロ-5-ニトロピリジン-2-カルボキシレート（900 mg、3.51 mmol、収率94.4%）が得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>=250.9、保持時間（10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）=1.95分。

40

## ステップ 3

DMF（5 mL）中の[(2S)-オキセタン-2-イル]メタンアミン（347 mg、1.20 mmol）、メチル4,6-ジクロロ-5-ニトロピリジン-2-カルボキシレート（300 mg、1.20 mmol）及びN,N-ジエチルエタンアミン（363 mg、3.59 mmol）の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、15℃で2時間攪拌した。水（30 mL）を混合物に添加し、EtOAc（3×40 mL）で抽出した。有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥

50

させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって精製すると、メチル６－クロロ－５－ニトロ－４－[[（２Ｓ）－オキセタン－２－イル]メチルアミノ]ピリジン－２－カルボキシラート（１４５mg、０．３３６mmol、収率２８．２％、純度７０％）が得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝３０２．０、保持時間（１０mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝１．７６分。

<sup>1</sup>H NMR（４００ MHz、DMSO）δ ７．８９（dd、J＝１１．９、６．２ Hz、１H）、７．６８（s、１H）、４．８９（t、J＝１１．５ Hz、１H）、４．５３－４．２４（m、２H）、３．８８（d、J＝７．６ Hz、３H）、３．５６（dd、J＝１５．５、１０．７ Hz、２H）、２．６３（dt、J＝１４．７、８．０ Hz、１H）、２．４５（dd、J＝１０．９、６．９ Hz、１H）。

10

#### ステップ４

（CF<sub>3</sub>）<sub>2</sub>CHOH（１０mL）中のメチル６－クロロ－５－ニトロ－４－[[（２Ｓ）－オキセタン－２－イル]メチルアミノ]ピリジン－２－カルボキシラート（１３０mg、３０２mmol）及びパラジウム（６４．２０mg、６０３mmol）の混合物をH<sub>2</sub>下、１５℃で１６時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮すると、所望の生成物メチル５－アミノ－４－[[（２Ｓ）－オキセタン－２－イル]メチルアミノ]ピリジン－２－カルボキシラート（１００mg、０．２９５mmol）が得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝２３８．１、保持時間（１０mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝１．４２分。

#### ステップ５

無水THF（２０mL）中のメチル５－アミノ－４－[[（２Ｓ）－オキセタン－２－イル]メチルアミノ]ピリジン－２－カルボキシラート（１００mg、０．２９５mmol）の溶液に、無水THF（２mL）中の（２－クロロアセチル）２－クロロアセタート（７６mg、４４２mmol）の溶液を少しずつ添加した。得られた溶液を室温で２時間攪拌し、次に６０℃で２４時間加熱した。LCMSは、SMが残っていることを示した。無水THF（２mL）中の（２－クロロアセチル）２－クロロアセタート（７６mg、０．４４３mmol）の溶液を反応混合物に加え、８０℃で２４時間攪拌した。次いで、混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で半分蒸発させた。得られた溶液をEtOAc（３０mL）で希釈し、水溶液NaHCO<sub>3</sub>（１０mL）で処理した。二相混合物を室温で３０分間攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc（３０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、メチル２－（クロロメチル）－１－[[（２Ｓ）－オキセタン－２－イル]メチル]イミダゾ[４，５－c]ピリジン－６－カルボキシラート（８０mg、０．１８９mmol、収率６４．２％）が得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝２９６．１、保持時間（０．０１％TFA）＝１．４８分。

20

30

#### ステップ６

DMF（３mL）中のメチル２－（クロロメチル）－１－[[（２Ｓ）－オキセタン－２－イル]メチル]イミダゾ[４，５－c]ピリジン－６－カルボキシラート（８０mg、０．１８９mmol）及び２－[[（４－クロロ－２－フルオロフェニル）メチル]－６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリジン（６０mg、０．１８９mmol）の攪拌溶液に、N，N－ジエチルエタンアミン（５７mg、０．５６８mmol）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間攪拌し、反応の完了時を、LCMSによって判断した。混合物をEtOAc（２０mL）で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc（２×２０mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５mL）で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、粗メチル２－[[４－[[６－[[（４－クロロ－２－フルオロフェニル）メトキシ]－２－ピリジル]－３，６－ジヒドロ－２H－ピリジン－１－イル]メチル]－１－[[（２Ｓ）－オキセタン－２－イル]メチル]イミダゾ[４，５－c]ピリジン－６－カルボキシラート（１００mg、０．１０７mmol、収率５６．６％、純度６２％）が黄色固体として得られた。

40

LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝５７８．１、保持時間（１０mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝２．１７分。

50

## ステップ 7

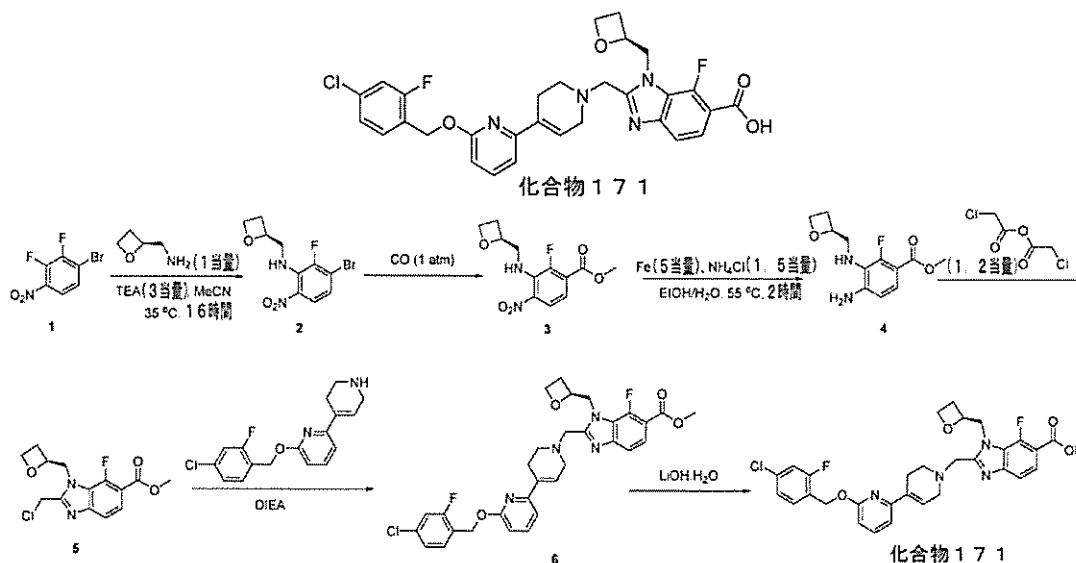
THF (1 mL)、メタノール (1 mL)、水 (1 mL) 中のメチル 2-[[4-[6-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-1-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシラート (100 mg、0.107 mmol) の攪拌溶液に、60℃で水酸化リチウム水和物 (17 mg、0.405 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃で 1 時間攪拌し、反応の完了時を、LCMS によって判断し、混合物を約 pH 6 になるまで AcOH で酸性化し、分取 HPLC によって精製すると、2-[[4-[6-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-1-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 (10 mg、0.018 mmol、収率 17.0%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 564.1$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.81 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.89 (s、1H)、8.34 (s、1H)、7.69 (t、 $J=7.8$  Hz、1H)、7.59–7.40 (m、2H)、7.36–7.26 (m、1H)、7.09 (d、 $J=7.4$  Hz、1H)、6.73 (d、 $J=8.3$  Hz、2H)、5.40 (s、2H)、5.06 (d、 $J=5.0$  Hz、1H)、4.88–4.59 (m、2H)、4.52–4.28 (m、2H)、4.03 (dd、 $J=51.9$ 、13.6 Hz、2H)、3.24 (s、2H)、2.75 (d、 $J=3.5$  Hz、1H)、2.65 (d、 $J=16.0$  Hz、1H)、2.39 (dd、 $J=21.4$ 、12.7 Hz、2H)。

【0398】

(S)-2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-7-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 171)

【化198】



## ステップ 1

MeCN (8 mL) 中の N,N-ジエチルエタンアミン (1.02 g、10.08 mmol、1.41 mL)、[(2S)-オキセタン-2-イル]メタンアミン (293 mg、3.36 mmol) 及び 1-ブロモ-2,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (800 mg、3.36 mmol) の混合物を 35℃で 16 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。シリカゲル (2.0 g) を反応混合物に添加し、溶媒を減圧下

で除去した。乾燥粉末をクロマトグラフィーカラムで精製した。3-ブromo-2-フルオロ-6-ニトロ-N-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチル] アニリン (650 mg、2.02 mmol、収率60.2%、純度95%) が黄色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 305$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 2.02 分。

#### ステップ2

DMSO (2 mL) 中の3-ブromo-2-フルオロ-6-ニトロ-N-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチル] アニリン (200 mg、0.655 mmol) [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (48 mg、0.066 mmol)、N,N-ジエチルエタンアミン (166 mg、1.64 mmol) 及びエタノール (302 mg、6.56 mmol) の混合物を、一酸化炭素で3回交換し、一酸化炭素雰囲気下、80℃で16時間攪拌した。LCMSは、40%の生成物、60%のSMを示した。反応混合物を水 (6 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルで精製した。メチル2-フルオロ-4-ニトロ-3-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (52 mg、0.157 mmol、収率23.9%、純度90%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 299$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.07 分。

#### ステップ3

エタノール (1 mL) 及び水 (0.1 mL) 中のエチル2-フルオロ-4-ニトロ-3-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (60 mg、0.191 mmol)、鉄 (56 mg、1.01 mmol)、塩化アンモニウム (16 mg、0.302 mmol) を50℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。シリカゲル (2 g) を反応混合物に添加し、溶媒を減圧下で除去した。乾燥粉末をクロマトグラフィーカラム (溶出液: 石油エーテル: 酢酸エチル = 2: 1) によって精製した。エチル4-アミノ-2-フルオロ-3-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (50 mg、0.177 mmol、純度95%) が淡黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 269$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.78 分。

#### ステップ4

THF (1 mL) 中のエチル4-アミノ-2-フルオロ-3-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (50 mg、0.177 mmol)、(2-クロロアセチル) 2-クロロアセタート (36 mg、0.212 mmol) の溶液を80℃で48時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。炭酸水素ナトリウム溶液 (2 mL) をこの系に添加し、次いで、15分間攪拌した。シリカゲル (2 g) を添加した。溶媒を減圧下で除去し、乾燥粉末をクロマトグラフィーカラム (溶出液: 石油エーテル/酢酸エチル = 2: 1) で精製した。エチル2-(クロロメチル)-4-フルオロ-3-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (45 mg、0.110 mmol、収率62.2%、純度80%) が褐色ゴムとして得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 327$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.98 分。

#### ステップ5

DMF (1 mL) 中のエチル2-(クロロメチル)-4-フルオロ-3-[[ (2S)-オキシタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (45 mg、0.110 mmol)、2-[[ (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ]-6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン (35 mg、0.110 mmol)、N,N-ジエチルエタンアミン (33 mg、0.330 mmol) を60℃で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を室温に冷却し、ブライン (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。エチル2-[[4-[[6-[[ (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ

シ] - 2 - ピリジル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル] メチル] - 4 - フルオロ - 3 - [ [ (2 S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシラート (76 mg, 0.087 mmol, 収率 79.3%, 純度 70%) が褐色油状物として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 609$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 2.47 分。

#### ステップ 6

エチル 2 - [ [4 - [6 - [(4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) メトキシ] - 2 - ピリジル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - イル] メチル] - 4 - フルオロ - 3 - [ [ (2 S) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシラート (76 mg, 0.087 mmol) の溶液を氷浴中で水酸化リチウム水和物 (15 mg, 357 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を pH = 5 になるまで酢酸溶液で酸性化し、分取 HPLC で精製すると、所望の生成物 (S) - 2 - ((6 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) オキシ) - 3', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 7 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (17 mg, 0.029 mmol, 収率 33.2%, 純度 99%) が白色固体として得られた。

LCMS:  $[M+H]^+ = 581$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.88 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.68 - 7.59 (m, 2H)、7.50 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、7.26 - 7.15 (m, 2H)、7.07 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H)、6.75 (s, 1H)、6.69 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)、5.44 (s, 2H)、5.34 - 5.19 (m, 1H)、5.05 (dd,  $J = 15.3, 7.2$  Hz, 1H)、4.81 (dd,  $J = 15.3, 2.6$  Hz, 1H)、4.65 (dd,  $J = 13.9, 7.7$  Hz, 1H)、4.47 (dt,  $J = 9.0, 6.0$  Hz, 1H)、4.18 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H)、2.93 - 2.76 (m, 3H)、2.68 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H)、2.54 (dd,  $J = 16.0, 11.4, 7.2$  Hz, 1H)。

#### [0399]

(S) - 2 - ((6 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) オキシ) - 3', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (化合物 172)

10

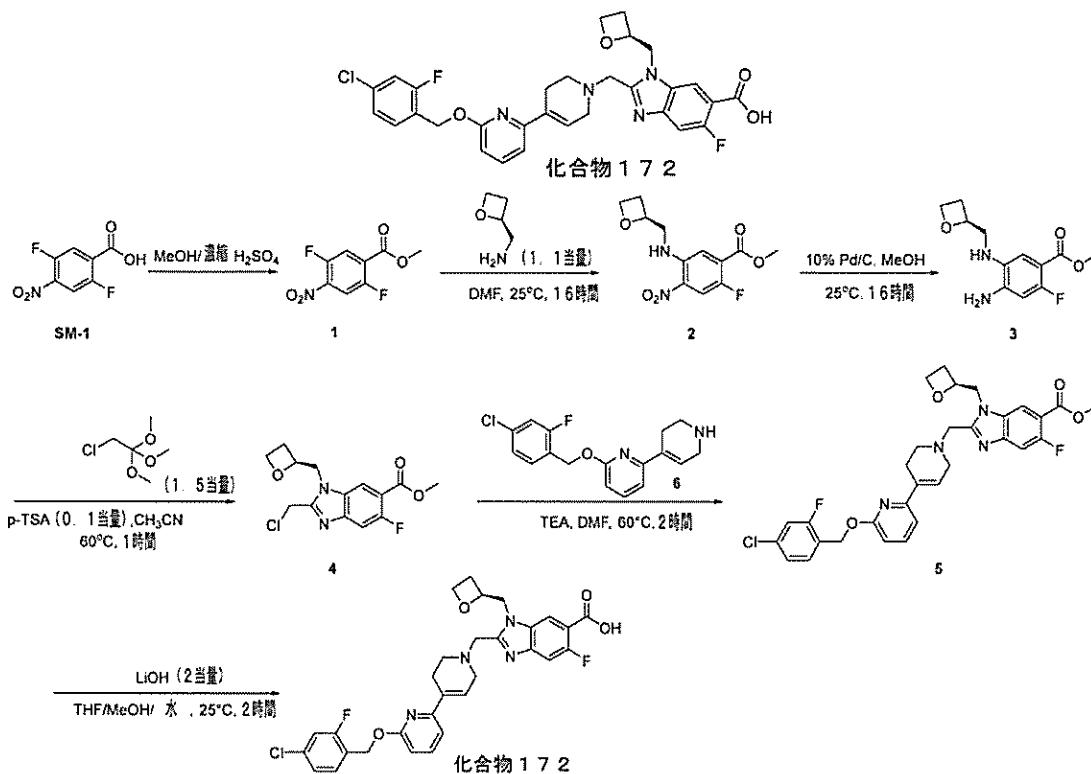
20

30

40

50

## 【化 199】



## ステップ 1

MeOH (10 mL) 中の 2, 5-ジフルオロ-4-ニトロ-安息香酸 (1 g、4.92 mmol)、硫酸 (161 mg、1.64 mmol、0.1 mL) の混合物を 65℃で一晩撹拌した。LCMS により結果をモニターし、得られた混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、次いで、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮すると、メチル 2, 5-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゾアート (910 mg、4.19 mmol、収率 85.1%) が黄色固体として得られた。

## ステップ 2

DMF (3 mL) 中のメチル 2, 5-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゾアート (481 mg、2.22 mmol)、[(2S)-オキセタン-2-イル]メタンアミン (213 mg、2.44 mmol) の混合物を 25℃で一晩撹拌し、LCMS で結果をモニターし、得られた混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル、v/v、4/1 で溶出) によって精製すると、メチル 2-フルオロ-4-ニトロ-5-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベンゾアート (185 mg、651 mmol、収率 29.32%) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 285.1$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.72 分。

## ステップ 3

ヘキサフルオロイソプロパノール (10 mL) 中のメチル 2-フルオロ-4-ニトロ-5-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベンゾアート (185 mg、0.651 mmol) 及びパラジウム (69 mg、0.065 mmol) の混合物を水素雰囲気下でフラッシュし、室温で一晩撹拌した。得られた混合物をセライトで濾過した。濾液を真空中で濃縮すると、メチル 4-アミノ-2-フルオロ-5-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベンゾアート (159 mg、0.625 mmol、収率 96.1%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 255.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.61 分。

## ステップ 4

MeCN (2 mL) 中のメチル 4-アミノ-2-フルオロ-5-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチルアミノ] ベンゾアート (159 mg、0.625 mmol)、2-クロロ-1, 1, 1-トリメトキシエタン (145 mg、0.938 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (12 mg、0.062 mmol) の混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル、v/v、1/4 で溶出) によって精製すると、メチル 2-(クロロメチル)-6-フルオロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (82 mg、0.262 mmol、収率 41.9%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 313.1$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.73 分。

10

## ステップ 5

DMF (2 mL) 中のメチル 2-(クロロメチル)-6-フルオロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (82 mg、0.262 mmol)、2-[[ (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メチル]-6-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン (84 mg、0.262 mmol)、N,N-ジエチルエタンアミン (80 mg、0.787 mmol) の混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、メチル 2-[[4-[[6-[[ (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ]-2-ピリジル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル]-6-フルオロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (150 mg、0.201 mmol、収率 76.9%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 595.3$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.79 分。

20

## ステップ 6

THF (1 mL)、メタノール (1 mL) 及び水 (1 mL) 中のメチル 2-[[4-[[6-[[ (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ]-2-ピリジル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル]-6-フルオロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (82 mg、0.113 mmol)、LiOH (5 mg、0.226 mmol) の溶液を 25 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は完全な反応を示した。部分溶媒を除去した後、混合物を酢酸で pH = 5 に中和し、粗生成物を分取 HPLC (カラム: Xtimate C18 21.2 × 250 mm、10 µm、移動相: A: 水 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 及び 0.025% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O)、B: ACN、勾配: 34% B で 1 分間、次いで 49% B で 7 分間、15 分で停止、流速 (mL/分): 30.00、検出波長 (nm): 214 nm 及び 254 nm) によって精製すると、2-[[4-[[6-[[ (4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ]-2-ピリジル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル]-6-フルオロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (7 mg、0.013 mmol、収率 11.9%、純度 100%) が白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 581.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.71 分。

30

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.98 (d、J = 1.3 Hz、1H)、8.26 (dd、J = 8.2、2.1 Hz、1H)、

7.90–7.71 (m、1H)、7.57 (t、J = 7.9 Hz、2H)、7.48 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.35 (d、J = 8.4 Hz、

1H)、6.27 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.16 (d、J = 7.7 Hz、1H)、5.51 (s、1H)、5.43 (s、2H)、5.00 (s、

1H)、4.62 (dd、J = 15.5、7.4 Hz、1H)、4.54–4.39 (m、2H)、4.34 (dt、J = 8.8、6.0 Hz、1H)、

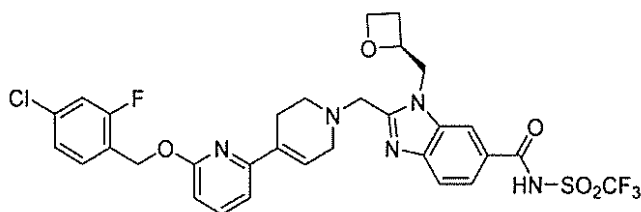
50

3.73 (dd,  $J=25.8, 15.9$  Hz, 3H), 2.68 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.39 (dd,  $J=22.8, 14.1$  Hz, 2H), 2.1 (brs, 2H).

【0400】

(S)-2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (化合物173)

【化200】



化合物173

化合物19と同様の方法で調製

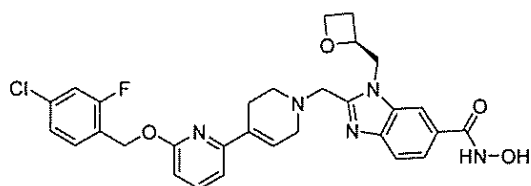
LCMS:  $[M+H]^+ = 693.9$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.84分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.16–8.15 (brs, 1H)、7.84 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1H)、7.68 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.61–7.45 (m, 3H)、7.30 (dd,  $J=8.2, 1.7$  Hz, 1H)、7.09 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H)、6.78–6.68 (m, 2H)、6.09–6.08 (brs, 1H)、5.40 (s, 2H)、5.07 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H)、4.75 (dd,  $J=15.2, 7.0$  Hz, 1H)、4.67–4.57 (m, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.8, 7.6$  Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=9.1, 6.0$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.25–3.24 (brs, 2H)、2.73 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H)、2.67–2.66 (brs, 1H)、2.49–2.46 (m, 2H)、2.40 (d,  $J=10.6$  Hz, 1H)。

【0401】

(S)-2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-N-ヒドロキシー-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド (化合物174)

【化201】



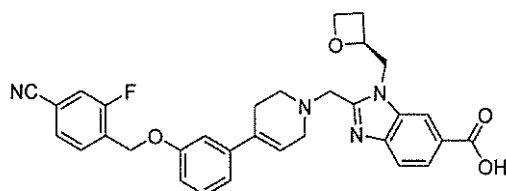
化合物174

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 578.7$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.60分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.99 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.71–7.53 (m, 5H)、7.30 (d,  $J=6.3$  Hz, 1H)、7.09 (dd,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.77–6.71 (m, 2H)、5.40 (s, 2H)、5.13–5.04 (m, 1H)、4.86–4.67 (m, 1H)、4.66–4.54 (m, 1H)、4.50–4.38 (m, 2H)、4.07 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.26–3.17 (m, 2H)、2.79–2.65 (m, 3H)、2.46–2.32 (m, 3H).  
【0402】

(S)-2-((4-(3-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物175)  
【化202】



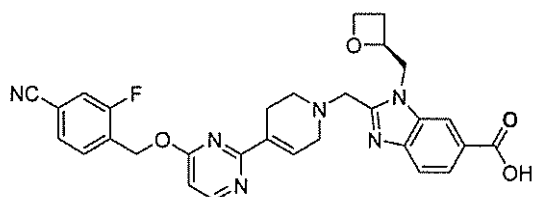
化合物 175

化合物28と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 553.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.5分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27 (s, 1H)、7.92 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H)、7.82–7.74 (m, 3H)、7.68 (s, 1H)、7.26 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、7.08 (s, 2H)、6.95–6.92 (m, 1H)、6.19 (s, 1H)、5.25 (s, 2H)、5.05 (s, 1H)、4.80 (dd,  $J=14.9$ , 6.7 Hz, 1H)、4.65 (d,  $J=14.3$  Hz, 1H)、4.47 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H)、4.35 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H)、4.10–3.85 (m, 2H)、3.17 (s, 2H)、2.79–2.64 (m, 3H)、2.44–2.23 (m, 3H).  
【0403】

(S)-2-((4-(4-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物176)  
【化203】



化合物 176

化合物33と同様の方法で調製

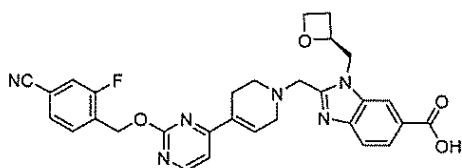
LCMS:  $[M+H]^+ = 555.3$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.2分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.52 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.92 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H)、7.82 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H)、7.75–7.71 (m, 2H)、7.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.14 (s, 1H)、6.86 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H)、5.57 (s, 2H)、5.10–5.04 (brs, 1H)、4.80 (dd,  $J=15.3$ , 7.3 Hz, 1H)、4.64 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H)、4.49–4.43 (m, 1H)、4.39–4.34 (m, 1H)、4.08 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.92 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H)、3.29–3.22 (m, 2H)、2.78–2.69 (m, 2H)、2.69–2.62 (m,  $J=6.4$  Hz, 1H)、2.56 (s, 2H)、2.43–2.38 (m, 1H)。

【0404】

(S)-2-((4-(2-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物177)

【化204】



化合物177

化合物19と同様の方法で調製

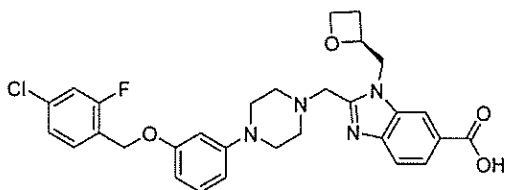
LCMS:  $[M+H]^+ = 555.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.35分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.54 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.91 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H)、7.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.74–7.70 (m, 2H)、7.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.28 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)、7.00 (s, 1H)、5.51 (s, 2H)、5.06–5.03 (m, 1H)、4.80–4.74 (m, 1H)、4.65–4.61 (m, 1H)、4.46–4.43 (m, 1H)、4.37–4.34 (m, 1H)、4.07 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.92 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H)、3.27 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H)、2.74–2.64 (m, 3H)、2.43–2.32 (m, 3H)。

【0405】

(S)-2-((4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物178)

【化205】



化合物178

10

20

30

40

50

化合物 9 と同様の方法で調製

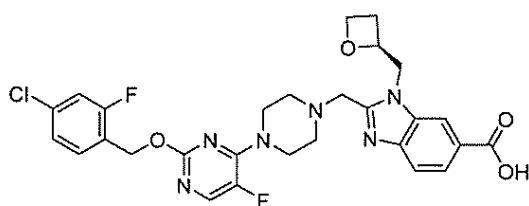
LCMS:  $[M+H]^+ = 565.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.57 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25–8.24 (brs, 1H)、7.80 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1H)、7.66–7.53 (m, 2H)、7.49 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H)、7.33 (dd,  $J=8.3, 1.8$  Hz, 1H)、7.11 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.54 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)、6.48–6.38 (m, 1H)、5.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 3H)、4.78 (dd,  $J=15.1, 7.1$  Hz, 1H)、4.68–4.58 (m, 1H)、4.48 (dd,  $J=13.5, 7.8$  Hz, 1H)、4.37 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1H)、3.98 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.80 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.13–3.12 (brs, 4H)、2.74–2.66 (m, 1H)、2.59 (td,  $J=11.4, 6.2$  Hz, 4H)、2.45–2.39 (m, 1H)。

【0406】

(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-アルコキシル酸 (化合物 179)

【化206】



化合物 179

化合物 9 と同様の方法で調製

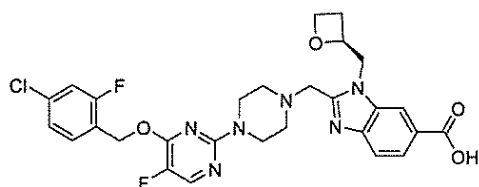
LCMS:  $[M+H]^+ = 585.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.47 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H)、7.94–7.85 (m, 2H)、7.76–7.74 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.44–7.40 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.12–7.07 (m, 2H)、5.32 (s, 2H)、5.19–5.18 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)、4.86–4.78 (t,  $J=15.2$  Hz, 2H)、4.63–4.58 (m, 1H)、4.39–4.30 (m, 3H)、4.01 (s, 4H)、3.06–2.70 (m, 5H)、2.43–2.39 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H)。

【0407】

(S)-2-((4-(4-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 180)

【化207】



化合物 180

10

20

30

40

50

化合物 33 と同様の方法で調製

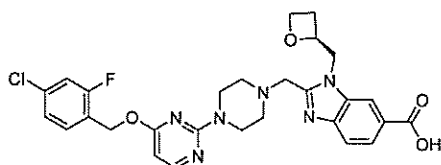
LCMS:  $[M+H]^+ = 585.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.54 分。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H)、8.09–8.06 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H)、8.01–8.00 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H)、7.86–7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H)、7.44–7.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.18–7.15 (dd,  $J_1 = 8.0$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 1H)、7.14–7.11 (dd,  $J_1 = 9.6$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H)、5.43 (s, 2H)、5.28–5.25 (m, 1H)、4.79–4.72 (m, 2H)、4.69–4.63 (m, 1H)、4.45–4.40 (m, 1H)、4.11 (s, 2H)、3.78 (s, 4H)、2.80–2.69 (m, 5H)、2.51–2.46 (m, 1H)。

【0408】

(S)-2-((4-(4-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 181)

【化208】



化合物 181

化合物 33 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 567.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.53 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.23 (s, 1H)、8.10 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H)、7.80 (dd,  $J = 1.2$ , 1.2 Hz, 1H)、7.61–7.53 (m, 2H)、7.47 (dd,  $J = 2$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1H)、7.31 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H)、6.10 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H)、5.36 (s, 2H)、5.11–5.09 (m, 1H)、4.81–4.76 (m, 1H)、4.67–4.62 (m, 1H)、4.49–4.46 (m, 1H)、4.40–4.36 (m, 1H)、3.96 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H)、3.80 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H)、3.71 (s, 4H)、2.73–2.67 (m, 1H)、2.47–2.40 (m, 2H)。

【0409】

2-((6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 182)

10

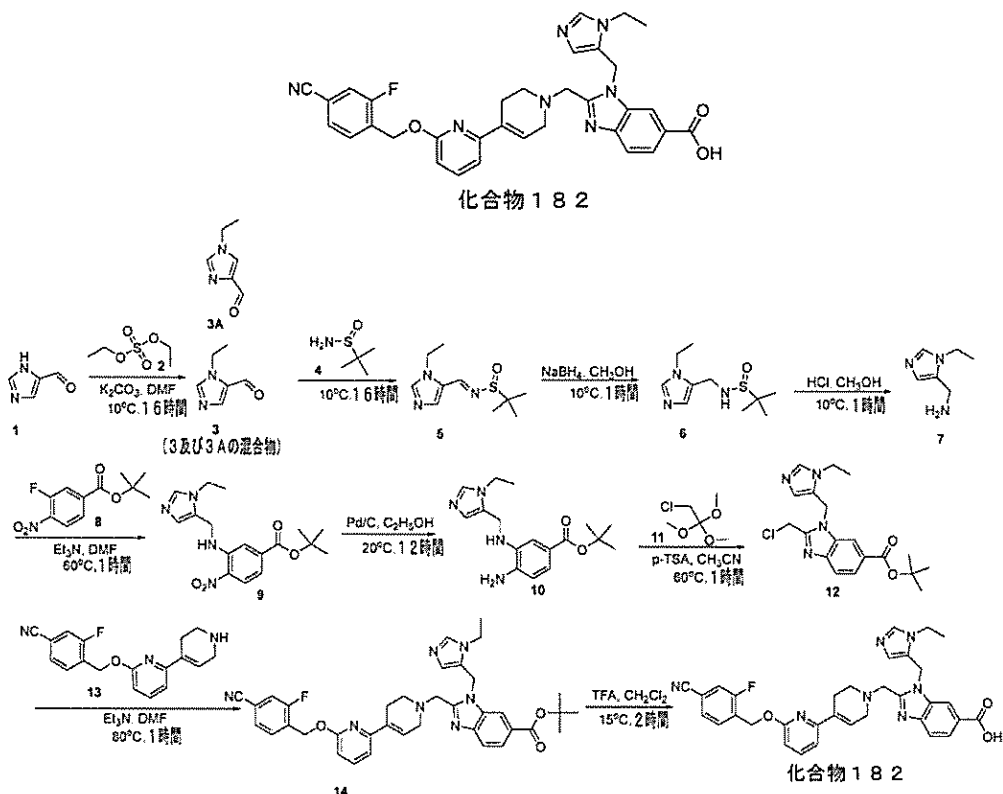
20

30

40

50

## 【化 209】



## ステップ 1

DMF (20 mL) 中の硫酸ジエチル (3.21 g、20.81 mmol、2.72 mL)、1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (2.0 g、20.81 mmol)、及び炭酸カリウム (3.45 g、24.98 mmol、1.51 mL) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、RBF 中、10°C で 16 時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 20:1) によって精製すると、所望の生成物 3-エチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (1.2 g、9.67 mmol、収率 46.4%) が淡黄色油状物として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 125、保持時間 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 0.90 分。

## ステップ 2

THF (20 mL) 中のテトライソプロポキシチタン (703 mg、2.48 mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (300 mg、2.48 mmol) 及び 3-エチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (307 mg、2.48 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、丸底フラスコ (RBF) 中、10°C で 16 時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドを通して濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 20:1) によって精製すると、所望の生成物 (NE)-N-[(3-エチルイミダゾール-4-イル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (100 mg、0.440 mmol、収率 17.8%、純度 100%) が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 228、保持時間 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.15 分。

## ステップ 3

MeOH (20 mL) 中の (NE)-N-[(3-エチルイミダゾール-4-イル)メチレン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.0 g、8.80 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (333 mg、8.80 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、RBF 中、10°C で 16 時間攪拌し

10

20

30

40

50

、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン：EtOAc＝20：1）によって精製すると、所望の生成物N－〔（3－エチルイミダゾール－4－イル）メチル〕－2－メチル－プロパン－2－スルフィンアミド（0.9g、3.92mmol、収率44.6%、純度100%）が淡黄色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝230、保持時間（NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝1.20分。

#### ステップ4

メタノール（20mL）中のN－〔（3－エチルイミダゾール－4－イル）メチル〕－2－メチル－プロパン－2－スルフィンアミド（101mg、0.440mmol）、塩酸（16mg、0.440mmol）の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、10℃で1時間攪拌し、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮すると、所望の生成物（3－エチルイミダゾール－4－イル）メタンアミン（20mg、0.160mmol、収率36.3%）が淡黄色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝126、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝0.70分。

#### ステップ5

DMF（2mL）中のtert－ブチル3－フルオロ－4－ニトロ－ベンゾアート（100mg、0.415mmol）、（3－エチルイミダゾール－4－イル）メタンアミン（52mg、0.415mmol）及びN，N－ジエチルエタンアミン（126mg、1.24mmol）の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、RBF中、25℃で12時間攪拌し、反応混合物をEtOAcを用いたセライトパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン／EtOAc＝2：1）によって精製すると、所望の生成物が淡黄色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝347.0、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝1.61分。

#### ステップ6

エタノール（10mL）中のtert－ブチル3－〔（3－エチルイミダゾール－4－イル）メチルアミノ〕－4－ニトロ－ベンゾアート（500mg、1.44mmol）及びPa／C（154mg）の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、25℃で12時間攪拌し、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン：EtOAc＝20：1）によって精製すると、所望の生成物tert－ブチル4－アミノ－3－〔（3－エチルイミダゾール－4－イル）メチルアミノ〕ベンゾアート（430mg、1.36mmol、収率94.2%）が淡黄色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝347.0、保持時間（10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>）＝1.60分。

#### ステップ7

CH<sub>3</sub>CN（10mL）中の2－クロロ－1，1，1－トリメトキシエタン（5.6mg、0.036mmol）、tert－ブチル4－アミノ－3－〔（3－エチルイミダゾール－4－イル）メチルアミノ〕ベンゾアート（12mg、0.036mmol）の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、H<sub>2</sub>下、RBF中、60℃で1時間攪拌し、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン：EtOAc＝2：1）によって精製すると、所望の生成物tert－ブチル2－（クロロメチル）－3－〔（3－エチルイミダゾール－4－イル）メチル〕ベンズイミダゾール－5－カルボキシラート（10mg、0.021mmol、収率58.5%、純度80%）が淡黄色固体として得られた。LCMS：[M+H]<sup>+</sup>＝375、保持時間（0.01% TFA）＝1.48分。

#### ステップ8

DMF（5mL）中のtert－ブチル2－（クロロメチル）－3－〔（3－エチルイミダゾール－4－イル）メチル〕ベンズイミダゾール－5－カルボキシラート（120

10

20

30

40

50

mg、0.320 mmol)、3-フルオロ-4-[[6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-ピリジル]オキシメチル]ベンゾニトリル(99 mg、0.320 mmol)、及びN,N-ジエチルエタンアミン(32 mg、0.320 mmol)の混合物を、LCMSで示される反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、RBF中で60℃で2時間攪拌し、反応混合物をEtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン:EtOAc=1:1)によって精製すると、所望の生成物tert-ブチル2-[[4-[[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-3-[(3-エチルイミダゾール-4-イル)メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート(60 mg、0.093 mmol、収率28.9%)が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=648、保持時間(0.01% TFA)=1.67分。

#### ステップ9

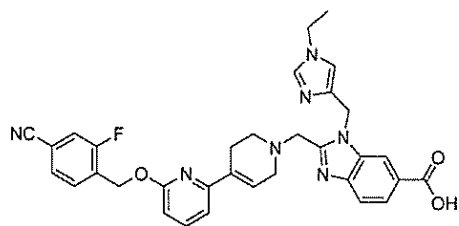
DCM(5 mL)中のtert-ブチル2-[[4-[[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-3-[(3-エチルイミダゾール-4-イル)メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート(50 mg、0.077 mmol)及び2,2,2-トリフルオロ酢酸(9 mg、0.077 mmol)の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、RBF中、30℃で2時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物2-[[4-[[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メチル]-3-[(3-エチルイミダゾール-4-イル)メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(20 mg、0.033 mmol、収率43.1%)が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=592、保持時間(0.01% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.31分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68(s, 1H)、8.05(d、J=8.6 Hz、1H)、7.75(d、J=9.1 Hz、2H)、7.61(d、J=14.8、7.2 Hz、2H)、7.51-7.41(m、1H)、7.38(dd、J=9.3、1.2 Hz、1H)、7.09(s、1H)、6.99(d、J=7.4 Hz、1H)、6.80-6.67(m、2H)、5.60(s、2H)、5.53(s、2H)、4.11(s、2H)、3.78(d、J=7.4 Hz、2H)、3.33(s、2H)、2.93(d、J=5.3 Hz、2H)、2.66(s、2H)、1.23(t、J=7.3 Hz、3H)。

#### 【0410】

2-((6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物183)

#### 【化210】



化合物183

化合物182と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=592、保持時間(0.01% TFA)=1.29分。

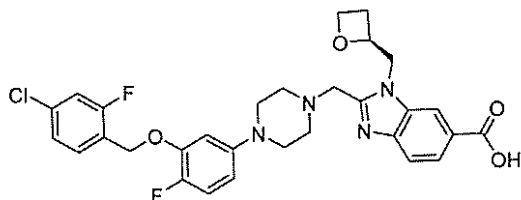
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 2H)、7.71 (d、 $J=77.3$  Hz、4H)、7.41 (d、 $J=38.1$  Hz、2H)、6.97 (s、2H)、6.69 (d、 $J=16.3$  Hz、2H)、5.69 (s、2H)、5.53 (s、2H)、3.96 (d、 $J=61.0$  Hz、4H)、3.33 (s、2H)、2.85 (s、2H)、2.52 (s、2H)、1.24 (d、 $J=23.4$  Hz、3H)。

【0411】

(S)-2-((4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物184)

10

【化211】



化合物184

20

化合物9と同様の方法で調製

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=584.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.58分。

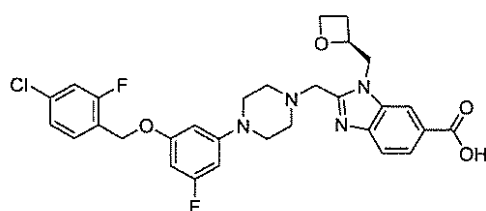
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.28 (s, 1H)、7.85-7.79 (m, 1.4 Hz, 1H)、7.69-7.64 (m, 1H)、7.63-7.56 (m, 1H)、7.54-7.48 (dd、 $J=10.0$ 、1.8 Hz, 1H)、7.38-7.33 (m, 1H)、7.09-7.00 (m, 1H)、6.88-6.82 (dd、 $J=7.5$ 、2.7 Hz, 1H)、6.50-6.44 (m, 1H)、5.22-5.16 (s, 2H)、5.15-5.06 (m, 1H)、4.84-4.76 (m, 1H)、4.70-4.62 (m, 1H)、4.53-4.45 (m, 1H)、4.42-4.34 (m, 1H)、4.05-3.78 (dd、 $J=70.5$ 、13.5 Hz, 2H)、3.14-3.04 (m, 4H)、2.75-2.56 (m, 5H)、2.48-2.38 (m, 1H)。

30

【0412】

(S)-2-((4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-5-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物185)

【化212】



化合物185

40

化合物9と同様の方法で調製

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=583.2$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.37分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H)、7.99-7

50

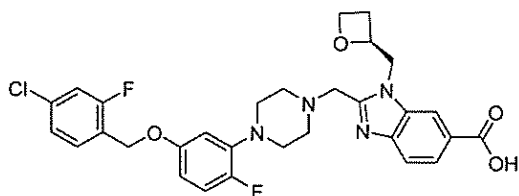
. 95 (m, 1H)、7.68–7.66 (m, 1H)、7.53–7.49 (m, 1H)、7.25–7.21 (m, 2H)、6.37–6.32 (m, 2H)、6.25–6.20 (m, 1H)、5.33–5.25 (m, 1H)、5.08 (s, 2H)、4.76–4.72 (m, 1H)、4.68–4.61 (m, 1H)、4.51–4.43 (m, 1H)、4.01 (dd,  $J=13.8$  Hz, 2H)、3.26–3.15 (m, 5H)、2.85–2.76 (m, 1H)、2.73–2.26 (m, 4H)、2.57–2.48 (m, 1H)。

【0413】

(S)-2-((4-(5-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物186)

10

【化213】



化合物186

20

化合物9と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 583.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.47分。

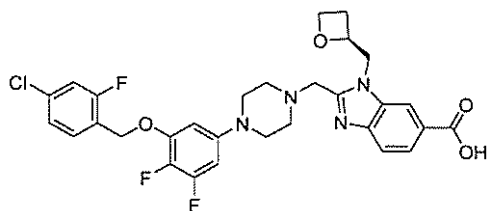
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H)、7.81 (dd,  $J=1.2$  Hz, 8.4 Hz, 1H)、7.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.58 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.49 (dd,  $J=1.6$  Hz, 9.6 Hz, 1H)、7.33 (dd,  $J=1.6$  Hz, 8.4 Hz, 1H)、7.02–7.08 (m, 1H)、6.58–6.62 (m, 2H)、5.08–5.11 (m, 3H)、4.79 (dd,  $J=7.2$  Hz, 15.2 Hz, 1H)、4.63–4.68 (m, 1H)、4.47–4.52 (m, 1H)、4.36–4.41 (m, 1H)、3.99 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H)、3.83 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.01 (m, 4H)、2.59–2.720 (m, 5H)、2.38–2.47 (m, 1H)。

30

【0414】

(S)-2-((4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ)-4,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物187)

【化214】



化合物187

40

化合物9と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 601.1$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.59分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27 (s, 1H)、7.81 (dd

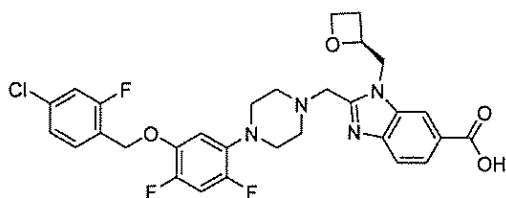
50

、 $J=1.2\text{ Hz}$ 、 $8.4\text{ Hz}$ 、 $1\text{ H}$ ）、 $7.58-7.65\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $7.50-7.53\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $7.35-7.38\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $7.66-7.67\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $6.52-6.57\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $5.22\text{ (s, }2\text{ H)}$ 、 $5.07-5.12\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $4.76-4.82\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $4.65\text{ (dd, }J=2.8\text{ Hz, }15.2\text{ Hz, }1\text{ H)}$ 、 $4.46-4.52\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $4.36-4.41\text{ (m, }1\text{ H)}$ 、 $3.80-4.01\text{ (m, }2\text{ H)}$ 、 $3.13-3.16\text{ (m, }4\text{ H)}$ 、 $2.56-2.72\text{ (m, }5\text{ H)}$ 、 $2.40-2.47\text{ (m, }1\text{ H)}$

【0415】

(S)-2-((4-(5-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物188)

【化215】



化合物188

化合物9と同様の方法で調製

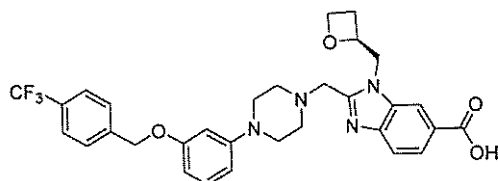
LCMS:  $[M+H]^+ = 601.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.59分。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.34 (s, 1H)、7.99 (dd,  $J=8.5, 1.4\text{ Hz}$ , 1H)、7.68 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H)、7.52 (t,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 1H)、7.27 (dd,  $J=7.0, 4.7\text{ Hz}$ , 2H)、7.00-6.94 (m, 1H)、6.82 (t,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H)、5.29 (dd,  $J=9.6, 4.6\text{ Hz}$ , 1H)、5.16 (s, 2H)、4.92 (d,  $J=9.1\text{ Hz}$ , 2H)、4.75 (dd,  $J=15.3, 2.6\text{ Hz}$ , 1H)、4.66 (dd,  $J=13.8, 7.9\text{ Hz}$ , 1H)、4.49 (dt,  $J=9.0, 5.9\text{ Hz}$ , 1H)、4.08 (d,  $J=13.7\text{ Hz}$ , 1H)、3.97 (d,  $J=13.7\text{ Hz}$ , 1H)、3.06 (s, 4H)、2.86-2.80 (m, 1H)、2.72 (d,  $J=4.6\text{ Hz}$ , 4H)、2.57-2.52 (m, 1H)

【0416】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((4-(3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物189)

【化216】



化合物189

化合物9と同様の方法で調製

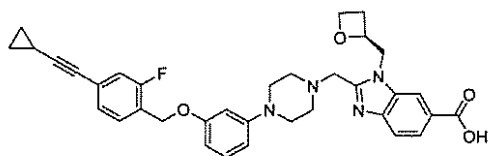
LCMS:  $[M+H]^+ = 581.1$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.59分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27 (s, 1H)、7.84–7.80 (m, 1H)、7.78–7.74 (m, 2H)、7.70–7.62 (m, 3H)、7.15–7.08 (m, 1H)、6.58–6.52 (m, 2H)、6.47–6.42 (m, 1H)、5.19 (s, 2H)、5.14–5.08 (m, 1H)、4.83–4.75 (m, 1H)、4.68–4.62 (m, 1H)、4.52–4.45 (m, 1H)、4.41–4.35 (m, 1H)、4.01–3.79 (dd,  $J=70.7$ , 13.5 Hz, 2H)、3.16–3.11 (m, 4H)、2.73–2.67 (m, 1H)、2.66–2.55 (m, 4H)、2.46–2.40 (m, 1H)。

【0417】

(S)-2-((4-(3-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物190)

【化217】



化合物190

化合物9と同様の方法で調製

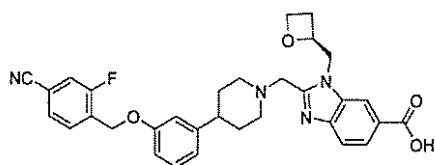
LCMS:  $[M+H]^+ = 595.3$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.65分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (s, 1H)、7.99 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H)、7.68 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.43 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H)、7.18–7.06 (m, 3H)、6.63–6.56 (m, 2H)、6.50 (dd,  $J=8.1, 1.9$  Hz, 1H)、5.28 (dt,  $J=7.0, 4.6$  Hz, 1H)、5.08 (brs, 2H)、4.87–4.83 (m, 1H)、4.74 (dd,  $J=15.3, 2.5$  Hz, 1H)、4.69–4.63 (m, 1H)、4.48 (m,  $J=9.1, 5.9$  Hz, 1H)、4.07 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、3.96 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.20 (t,  $J=4.7$  Hz, 4H)、2.81 (m,  $J=16.1, 12.8, 8.2$  Hz, 1H)、2.74–2.66 (m, 4H)、2.59–2.48 (m, 1H)、1.53–1.43 (m, 1H)、0.94–0.88 (m, 2H)、0.79–0.72 (m, 2H)。

【0418】

(S)-2-((4-(3-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物191)

【化218】



化合物191

化合物239と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 577.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.3

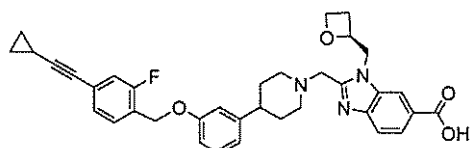
3分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (s、1H)、7.93–7.90 (d、 $J=10.0$  Hz、1H)、7.79–7.75 (m、3H)、7.55–7.53 (d、 $J=8.0$  Hz、1H)、7.24–7.20 (m、1H)、6.91–6.84 (m、3H)、5.21 (s、2H)、5.01 (m、1H)、4.76–4.36 (m、4H)、3.94–3.76 (m、2H)、2.38–2.4 (m、2H)、2.44 (m、1H)、2.21–2.15 (m、2H)、1.74–1.56 (m、4H)、0.86–0.83 (m、2H)。

【0419】

(S)-2-((4-(3-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物192)

【化219】



化合物192

化合物28と同様の方法で調製

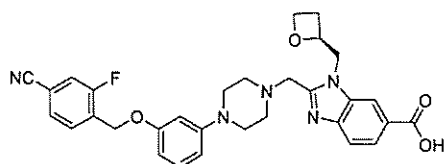
LCMS:  $[M+H]^+ = 594.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.71分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO)  $\delta$  8.26 (s、1H)、7.80 (dd、 $J=8.4$ 、1.4 Hz、1H)、7.63 (d、 $J=8.4$  Hz、1H)、7.49 (t、 $J=7.9$  Hz、1H)、7.28–7.19 (m、3H)、6.89–6.82 (m、3H)、5.10 (s、3H)、4.81 (dd、 $J=15.1$ 、7.1 Hz、1H)、4.66 (d、 $J=12.6$  Hz、1H)、4.50 (dd、 $J=13.5$ 、7.7 Hz、1H)、4.38 (dt、 $J=9.0$ 、5.9 Hz、1H)、3.95 (d、 $J=13.5$  Hz、1H)、3.79 (d、 $J=13.5$  Hz、1H)、3.00 (d、 $J=10.8$  Hz、1H)、2.87 (d、 $J=10.8$  Hz、1H)、2.71 (dd、 $J=15.3$ 、9.4 Hz、1H)、2.45 (d、 $J=9.2$  Hz、2H)、2.25–2.16 (m、2H)、1.77–1.54 (m、6H)、0.89 (dd、 $J=15.1$ 、9.4、5.7 Hz、2H)、0.78–0.73 (m、2H)。

【0420】

(S)-2-((4-(3-(4-シアノ-2-フルオロベンジルオキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物193)

【化220】



化合物193

化合物9と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 556.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.4

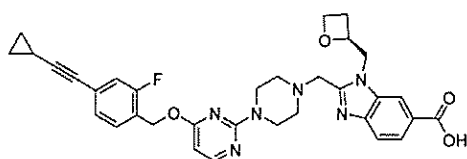
4分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H)、8.08–8.06 (t,  $J=8.8$  Hz, 1H)、7.85–7.83 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.69–7.65 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H)、7.48–7.45 (dd,  $J_1=8.0$  Hz,  $J_2=0.8$  Hz, 1H)、7.38–7.35 (dd,  $J_1=9.6$  Hz,  $J_2=1.6$  Hz, 1H)、7.18–7.14 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、6.58–6.55 (dd,  $J_1=8.0$  Hz,  $J_2=1.6$  Hz, 1H)、6.52–6.51 (t,  $J=2.0$  Hz, 1H)、6.45–6.42 (dd,  $J_1=8.4$  Hz,  $J_2=2.0$  Hz, 1H)、5.25–5.21 (m, 1H)、5.14 (s, 2H)、4.77–4.60 (m, 3H)、4.42–4.37 (m, 1H)、4.11–4.04 (m, 2H)、3.20 (s, 4H)、2.77–2.69 (t,  $J=14.0$  Hz, 5H)、2.48–2.43 (m, 1H)。

【0421】

(S)-2-((4-(2-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物194)

【化221】



化合物194

化合物33と同様の方法で調製

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=597.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )=1.51分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.24 (s, 1H)、8.01 (d,  $J=6$  Hz, 1H)、7.80 (dd,  $J=1.6$  Hz,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.43 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.24–7.18 (m, 2H)、6.49 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H)、5.29 (s, 1H)、5.10–5.08 (m, 1H)、4.80–4.75 (m, 1H)、4.64 (dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=15.2$  Hz, 1H)、4.51–4.45 (m, 1H)、4.39–4.34 (m, 1H)、3.95 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H)、3.80 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.58 (s, 4H)、2.73–2.66 (m, 1H)、2.55–2.50 (m, 2H)、2.49–2.39 (m, 2H)、1.57–1.51 (m, 1H)、0.92–0.87 (m, 2H)、0.76–0.72 (m, 2H)。

【0422】

(S)-2-((4-(3-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物195)

10

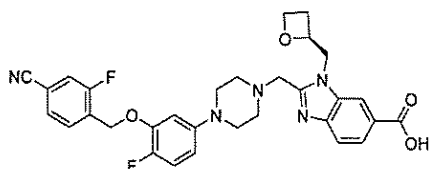
20

30

40

50

【化 2 2 2】



化合物 195

化合物 9 と同様の方法で調製

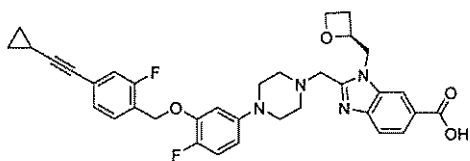
LCMS:  $[M+H]^+ = 574.3$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.47 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H)、7.93 (d、J=10.3 Hz、1H)、7.85–7.74 (m、3H)、7.64 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.06 (dd、J=11.1、9.0 Hz、1H)、6.85 (dd、J=7.5、2.6 Hz、1H)、6.47 (dt、J=8.9、3.2 Hz、1H)、5.29 (brs、2H)、5.10 (dd、J=9.6、4.8 Hz、1H)、4.79 (dd、J=15.3、7.2 Hz、1H)、4.65 (dd、J=15.2、2.6 Hz、1H)、4.48 (dd、J=13.7、7.7 Hz、1H)、4.38 (dt、J=9.0、5.9 Hz、1H)、3.99 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.82 (d、J=13.5 Hz、1H)、3.09 (brs、4H)、2.70 (m、J=11.8、5.8 Hz、1H)、2.60 (m、J=11.4、5.3 Hz、4H)、2.41 (m、J=19.1、8.2 Hz、1H)。

**【 0 4 2 3 】**

(S) - 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( ( 4 - (シクロプロピルエチニル) - 2 -フルオロベンジル) オキシ) - 4 -フルオロフェニル) ピペラジン - 1 -イル) メチル) - 1 - (オキセタン - 2 -イルメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (化合物 196)

【化 2 2 3】



化合物 196

化合物 9 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 613$ . 4、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.63 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (s, 1H)、7.97 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.62 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.44 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.17 (d、J=7.9 Hz、1H)、7.10 (d、J=10.7 Hz、1H)、6.98 (dd、J=11.0、9.0 Hz、1H)、6.74 (dd、J=7.3、2.7 Hz、1H)、6.58–6.51 (m、1H)、5.29 (d、J=4.5 Hz、1H)、5.16 (brs、2H)、4.87 (s、1H)、4.73 (dd、J=15.2、2.7 Hz、1H)、4.68–4.64 (m、1H)、4.48 (dt、J=9.3、6.0 Hz、1H)、4.06 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.96 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.13 (d、J=4.5 Hz、4H)、2.83–2.78 (m、1H)、2.71 (brs、4H)、2.56 (dd、J=18.2、9.3 Hz、1H)、1.52–1.43 (m、1H)

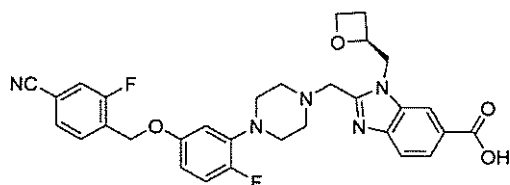
50

)、0.91 (m、J=6.7、4.0 Hz、2H)、0.80–0.72 (m、2H)。

【0424】

(S)-2-((4-(5-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物197)

【化224】



化合物197

化合物9と同様の方法で調製

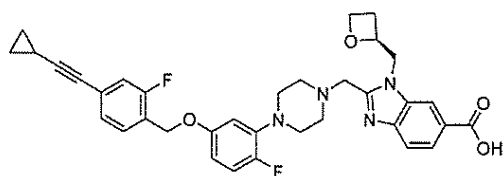
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=574.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.48分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.21–8.20 (brs、1H)、7.95 (d、J=8.5 Hz、1H)、7.73 (t、J=7.5 Hz、1H)、7.60 (d、J=10.6 Hz、3H)、6.95 (dd、J=12.3、8.9 Hz、1H)、6.66 (dd、J=7.2、2.6 Hz、1H)、6.57 (dd、J=8.8、3.0 Hz、1H)、5.27 (d、J=7.0 Hz、1H)、5.17 (s、2H)、4.85–4.84 (brs、1H)、4.72 (dd、J=15.2、2.4 Hz、1H)、4.63 (dd、J=13.9、7.6 Hz、1H)、4.46 (dt、J=8.9、5.9 Hz、1H)、4.05 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.96 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.10–3.09 (brs、4H)、2.82–2.77 (m、1H)、2.72 (d、J=21.8 Hz、4H)、2.57–2.47 (m、1H)。

【0425】

(S)-2-((4-(5-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物198)

【化225】



化合物198

化合物9と同様の方法で調製

LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=613.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.69分。

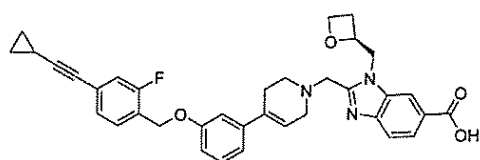
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.28–8.27 (brs、1H)、7.80 (dd、J=8.5、1.5 Hz、1H)、7.65 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.48 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.28–7.16 (m、2H)、

7.04 (dd、J=12.5、8.6 Hz、1H)、6.64–6.51 (m、2H)、5.13–5.00 (m、3H)、4.79 (dd、J=15.2、7.2 Hz、1H)、4.68–4.59 (m、1H)、4.51–4.43 (m、1H)、4.38 (dt、J=9.0、5.9 Hz、1H)、3.99 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.82 (d、J=13.4 Hz、1H)、3.00–2.99 (brs、4H)、2.76–2.54 (m、5H)、2.43–2.37 (m、1H)、1.56 (dd、J=9.3、4.1 Hz、1H)、0.89 (dd、J=12.8、8.3、4.6 Hz、2H)、0.77–0.70 (m、2H)。

【0426】

(S)-2-((4-(3-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物199)

【化226】



化合物199

化合物28と同様の方法で調製

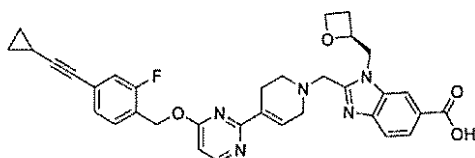
LCMS:  $[M+H]^+ = 592.3$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.47分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31 (s、1H)、8.01 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.68 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.45–7.42 (m、1H)、7.26–7.22 (m、1H)、7.17–7.15 (m、1H)、7.11–7.08 (m、1H)、7.06–7.03 (m、2H)、6.90–6.87 (m、1H)、6.12 (s、1H)、5.27–5.23 (m、1H)、5.12 (s、2H)、4.76–4.73 (m、1H)、4.66–4.60 (m、1H)、4.50–4.44 (m、1H)、4.12 (dd、J=13.6 Hz、2H)、3.32–3.25 (m、3H)、2.87–2.84 (m、2H)、2.78–2.75 (m、1H)、2.55–2.53 (m、2H)、2.51–2.47 (m、1H)、1.50–1.44 (m、1H)、0.93–0.88 (m、2H)、0.78–0.74 (m、2H)。

【0427】

(S)-2-((4-(4-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物200)

【化227】



化合物200

化合物33と同様の方法で調製

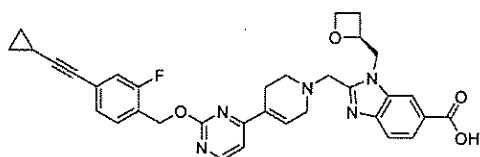
LCMS:  $[M+H]^+ = 594.3$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.40分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.42–8.40 (m, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.01–7.99 (m, 1H)、7.71–7.69 (m, 1H)、7.44–7.40 (m, 1H)、7.20–7.17 (m, 1H)、7.15–7.08 (m, 2H)、6.73–6.70 (m, 1H)、5.51 (s, 2H)、5.27–5.23 (m, 1H)、4.87–4.85 (m, 1H)、4.76–4.73 (m, 1H)、4.66–4.60 (m, 1H)、4.50–4.45 (m, 1H)、4.12 (dd,  $J=13.6$  Hz, 2H)、3.41–3.34 (m, 2H)、2.87–2.83 (m, 2H)、2.84–2.81 (m, 1H)、2.75–2.69 (m, 2H)、2.54–2.50 (m, 1H)、1.49–1.44 (m, 1H)、0.93–0.88 (m, 2H)、0.77–0.75 (m, 2H)。

【0428】

(S)-2-((4-(2-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物201)

【化228】



化合物201

化合物18と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 594.3$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.36分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.48–8.46 (m, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.00–7.98 (m, 1H)、7.69–7.67 (m, 1H)、7.47–7.43 (m, 1H)、7.22–7.19 (m, 1H)、7.16–7.08 (m, 2H)、7.05–7.02 (m, 1H)、5.49 (s, 2H)、5.26–5.23 (m, 1H)、4.87–4.85 (m, 1H)、4.74–4.70 (m, 1H)、4.65–4.60 (m, 1H)、4.49–4.44 (m, 1H)、4.12 (dd,  $J=13.6$  Hz, 2H)、3.40–3.35 (m, 2H)、2.87–2.84 (m, 2H)、2.78–2.75 (m, 1H)、2.67–2.63 (m, 2H)、2.54–2.49 (m, 1H)、1.48–1.44 (m, 1H)、0.93–0.88 (m, 2H)、0.78–0.73 (m, 2H)。

【0429】

(S)-2-((4-(3-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物202)

10

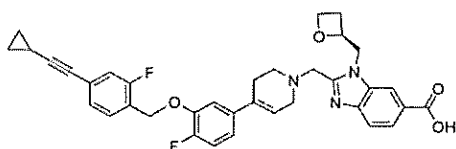
20

30

40

50

## 【化 2 2 9】



化合物 2 0 2

化合物 2 8 と同様の方法で調製

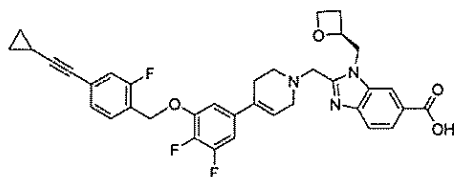
LCMS:  $[M+H]^+ = 610.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.6 9 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.19 (s, 1H)、7.90–7.70 (m, 1H)、7.68–7.55 (m, 1H)、7.50–7.40 (m, 1H)、7.33–7.21 (m, 3H)、7.19–7.10 (m, 1H)、7.08–7.00 (m, 1H)、6.19–6.12 (m, 1H)、5.24 (s, 2H)、5.12–5.05 (m, 1H)、4.81–4.74 (m, 1H)、4.65–4.60 (m, 1H)、4.50–4.45 (m, 1H)、4.39–4.33 (m, 1H)、4.06–3.88 (dd,  $J=58.7, 13.4$  Hz, 2H)、3.20–3.15 (m, 2H)、2.79–2.61 (m, 4H)、2.38–2.30 (m, 2H)、1.59–1.50 (m, 1H)、0.95–0.89 (m, 2H)、0.79–0.71 (m, 2H)。

## 【0 4 3 0】

(S)-2-((4-(3-(4-(cyclopropylethynyl)-2-fluorophenoxy)-4,5-difluorophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzodazole-6-carboxylic acid (化合物 2 0 3)

## 【化 2 3 0】



化合物 2 0 3

化合物 2 8 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 628.2$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.5 7 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (s, 1H)、7.80–7.83 (m, 1H)、7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.51 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.23–7.29 (m, 2H)、7.17 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H)、7.07–7.12 (m, 1H)、6.25 (s, 1H)、5.28 (s, 2H)、5.04–5.10 (m, 1H)、4.71–4.82 (m, 1H)、4.63–4.67 (m, 1H)、4.45–4.50 (m, 1H)、4.34–4.39 (m, 1H)、3.90–4.08 (m, 2H)、3.13–3.20 (m, 2H)、2.65–2.75 (m, 3H)、2.37–2.46 (m, 3H)、1.53–1.58 (m, 1H)、0.88–0.93 (m, 2H)、0.74–0.77 (m, 2H)。

## 【0 4 3 1】

10

20

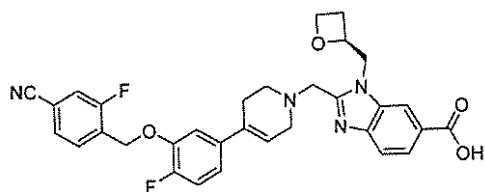
30

40

50

(S)-2-((4-(3-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物204)

【化231】



化合物204

化合物28と同様の方法で調製

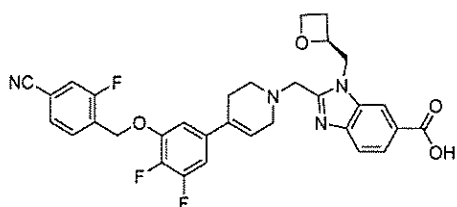
LCMS:  $[M+H]^+ = 571.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.50分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (s, 1H)、7.95-7.93 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H)、7.86-7.74 (m, 3H)、7.66-7.64 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.35-7.33 (m, 1H)、7.23-7.15 (m, 1H)、7.05-7.04 (m, 1H)、6.19-6.16 (m, 1H)、5.36 (s, 2H)、5.08-5.06 (m, 1H)、4.85-4.75 (m, 1H)、4.67-4.64 (m, 1H)、4.50-4.43 (m, 1H)、4.37-4.35 (m, 1H)、4.08-3.89 (dd,  $J=59.2, 13.3$  Hz, 2H)、3.19-3.13 (m, 4H)、2.76-2.72 (m, 2H)、2.70-2.62 (m, 2H)。

【0432】

(S)-2-((4-(3-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-4,5-ジフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物205)

【化232】



化合物205

化合物28と同様の方法で調製

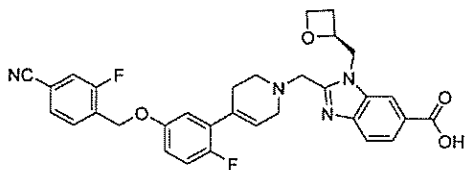
LCMS:  $[M+H]^+ = 589.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.44分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.34 (s, 1H)、7.99 (dd,  $J=1.2$  Hz, 8.4 Hz, 1H)、7.78 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.63-7.71 (m, 3H)、7.06-7.08 (m, 1H)、6.97-7.02 (m, 1H)、6.16 (s, 1H)、5.35 (s, 2H)、5.24-5.26 (m, 1H)、4.71-4.75 (m, 1H)、4.61-4.67 (m, 2H)、4.46-4.48 (m, 1H)、4.03-4.18 (m, 2H)、3.15-3.26 (m, 2H)、2.76-2.87 (m, 3H)、2.49-2.54 (m, 3H)。

【0433】

(S)-2-((4-(5-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物206)

【化233】



化合物206

10

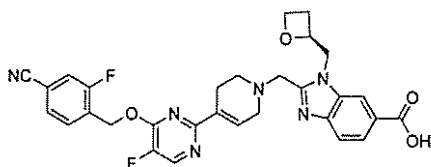
化合物28と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 571.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.41分。

【0434】

(S)-2-((4-(4-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物207)

【化234】



化合物207

20

30

化合物33と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 573.3$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.24分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.61 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H)、8.24 (brs, 1H)、7.92-7.95 (m, 1H)、7.73-7.82 (m, 3H)、7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)、7.05 (brs, 1H)、5.65 (s, 2H)、5.04-5.06 (m, 1H)、4.75-4.81 (m, 1H)、4.61-4.65 (m, 1H)、4.34-4.47 (m, 2H)、4.07 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.92 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.25-3.28 (m, 2H)、2.62-2.72 (m, 3H)、2.50-2.52 (m, 2H)、2.39-2.41 (m, 1H)。

【0435】

(S)-2-((4-(5-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物208)

40

50

O=C(O)c1ccc2nc3c(ncn3Cc4ccccc4)cc2cc1

化合物 208

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.00–7.97 (m, 1H), 7.69–7.67 (m, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 7.15–7.10 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.55–6.52 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.28–5.22 (m, 1H), 4.88–4.86 (m, 1H), 4.74–4.70 (m, 1H), 4.66–4.60 (m, 1H), 4.50–4.45 (m, 1H), 4.12 (dd, J=13.6 Hz, 2H), 3.28–3.22 (m, 2H), 2.84–2.79 (m, 2H), 2.77–2.73 (m, 1H), 2.56–2.48 (m, 3H).

20

(S)-2-((4-(4-(4-(シクロプロピルエチニル))-2-フルオロベンジル)オキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物209)

O=C(O)c1ccc2c(c1)n(c2)CN(C3CCNCC3)c4nc5c(ncn4C5C6=CC=C(C=C6)C(F)=C(C(F)=C6)C7C8C9C10C11C12C13C14C15C16C17C18C19C20C21C22C23C24C25C26C27C28C29C30C31C32C33C34C35C36C37C38C39C40C41C42C43C44C45C46C47C48C49C50C51C52C53C54C55C56C57C58C59C60C61C62C63C64C65C66C67C68C69C70C71C72C73C74C75C76C77C78C79C80C81C82C83C84C85C86C87C88C89C90C91C92C93C94C95C96C97C98C99C100C101C102C103C104C105C106C107C108C109C110C111C112C113C114C115C116C117C118C119C120C121C122C123C124C125C126C127C128C129C130C131C132C133C134C135C136C137C138C139C140C141C142C143C144C145C146C147C148C149C150C151C152C153C154C155C156C157C158C159C160C161C162C163C164C165C166C167C168C169C170C171C172C173C174C175C176C177C178C179C180C181C182C183C184C185C186C187C188C189C190C191C192C193C194C195C196C197C198C199C200C201C202C203C204C205C206C207C208C209C210C211C212C213C214C215C216C217C218C219C220C221C222C223C224C225C226C227C228C229C230C231C232C233C234C235C236C237C238C239C240C241C242C243C244C245C246C247C248C249C250C251C252C253C254C255C256C257C258C259C260C261C262C263C264C265C266C267C268C269C270C271C272C273C274C275C276C277C278C279C280C281C282C283C284C285C286C287C288C289C290C291C292C293C294C295C296C297C298C299C300C301C302C303C304C305C306C307C308C309C310C311C312C313C314C315C316C317C318C319C320C321C322C323C324C325C326C327C328C329C330C331C332C333C334C335C336C337C338C339C340C341C342C343C344C345C346C347C348C349C350C351C352C353C354C355C356C357C358C359C360C361C362C363C364C365C366C367C368C369C370C371C372C373C374C375C376C377C378C379C380C381C382C383C384C385C386C387C388C389C390C391C392C393C394C395C396C397C398C399C400C401C402C403C404C405C406C407C408C409C410C411C412C413C414C415C416C417C418C419C420C421C422C423C424C425C426C427C428C429C430C431C432C433C434C435C436C437C438C439C440C441C442C443C444C445C446C447C448C449C450C451C452C453C454C455C456C457C458C459C460C461C462C463C464C465C466C467C468C469C470C471C472C473C474C475C476C477C478C479C480C481C482C483C484C485C486C487C488C489C490C491C492C493C494C495C496C497C498C499C500C501C502C503C504C505C506C507C508C509C510C511C512C513C514C515C516C517C518C519C520C521C522C523C524C525C526C527C528C529C530C531C532C533C534C535C536C537C538C539C540C541C542C543C544C545C546C547C548C549C550C551C552C553C554C555C556C557C558C559C560C561C562C563C564C565C566C567C568C569C570C571C572C573C574C575C576C577C578C579C580C581C582C583C584C585C586C587C588C589C590C591C592C593C594C595C596C597C598C599C600C601C602C603C604C605C606C607C608C609C610C611C612C613C614C615C616C617C618C619C620C621C622C623C624C625C626C627C628C629C630C631C632C633C634C635C636C637C638C639C640C641C642C643C644C645C646C647C648C649C650C651C652C653C654C655C656C657C658C659C660C661C662C663C664C665C666C667C668C669C670C671C672C673C674C675C676C677C678C679C680C681C682C683C684C685C686C687C688C689C690C691C692C693C694C695C696C697C698C699C700C701C702C703C704C705C706C707C708C709C710C711C712C713C714C715C716C717C718C719C720C721C722C723C724C725C726C727C728C729C730C731C732C733C734C735C736C737C738C739C740C741C742C743C744C745C746C747C748C749C750C751C752C753C754C755C756C757C758C759C760C761C762C763C764C765C766C767C768C769C770C771C772C773C774C775C776C777C778C779C780C781C782C783C784C785C786C787C788C789C790C791C792C793C794C795C796C797C798C799C800C801C802C803C804C805C806C807C808C809C810C811C812C813C814C815C816C817C818C819C820C821C822C823C824C825C826C827C828C829C830C831C832C833C834C835C836C837C838C839C840C841C842C843C844C845C846C847C848C849C850C851C852C853C854C855C856C857C858C859C860C861C862C863C864C865C866C867C868C869C870C871C872C873C874C875C876C877C878C879C880C881C882C883C884C885C886C887C888C889C890C891C892C893C894C895C896C897C898C899C900C901C902C903C904C905C906C907C908C909C910C911C912C913C914C915C916C917C918C919C920C921C922C923C924C925C926C927C928C929C930C931C932C933C934C935C936C937C938C939C940C941C942C943C944C945C946C947C948C949C950C951C952C953C954C955C956C957C958C959C960C961C962C963C964C965C966C967C968C969C970C971C972C973C974C975C976C977C978C979C980C981C982C983C984C985C986C987C988C989C990C991C992C993C994C995C996C997C998C999)C(F)=C(C(F)=C6)C7C8C9C10C11C12C13C14C15C16C17C18C19C20C21C22C23C24C25C26C27C28C29C30C31C32C33C34C35C36C37C38C39C40C41C42C43C44C45C46C47C48C49C50C51C52C53C54C55C56C57C58C59C

化合物 209

30

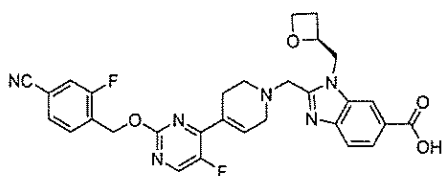
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J=2.8 Hz, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.81 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.65 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.25 (dd, J=18.2、9.5 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、5.56 (s, 2H)、5.06 (s, 1H)、4.78 (s, 1H)、4.65 (d, J=14.9 Hz, 1H)、4.47 (d, J=7.0 Hz, 1H)、4.36 (d, J=8.4 Hz, 1H)、4.08 (d, J=13.5 Hz, 1H)、3.92 (d, J=13.4 Hz, 1H)、3.30-3.14 (m, 3H)、2.70 (d, J=23.6 Hz, 3H)、2.56 (s, 2H)、1.55 (t, J=6.5 Hz, 1H)、0.92-0.87 (m, 2H)、0.74 (dd, J=4.9、2.6 Hz, 2H)。

40

50

ン酸（化合物 210）

【化 237】



化合物 210

化合物 18 と同様の方法で調製

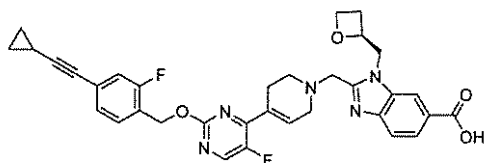
LCMS:  $[M+H]^+ = 573.0$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.39 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30–8.29 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.84–7.83 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H)、7.67–7.64 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.46–7.44 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.38–7.35 (dd,  $J_1=9.2$  Hz,  $J_2=0.8$  Hz, 1H)、6.91 (s, 1H)、5.50 (s, 2H)、5.22–5.21 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H)、4.78–4.60 (m, 3H)、4.42–4.36 (m, 1H)、4.16 (s, 2H)、3.37 (s, 2H)、2.86–2.83 (t,  $J=5.2$  Hz, 2H)、2.75–2.67 (m, 3H)、2.46–2.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)。

【0438】

(S)-2-(4-(2-(4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジロキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 211)

【化 238】



化合物 211

化合物 18 と同様の方法で調製

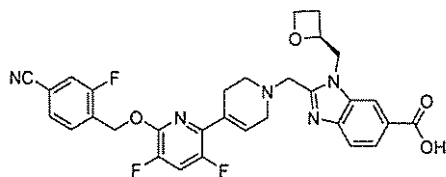
LCMS:  $[M+H]^+ = 612.3$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.40 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29–8.28 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.06–8.04 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.83–7.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.39–7.36 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.12–7.10 (dd,  $J_1=8.0$  Hz,  $J_2=1.2$  Hz, 1H)、7.06–7.04 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H)、6.89 (s, 1H)、5.41 (s, 2H)、5.21–5.20 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H)、4.75–4.73 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H)、4.67–4.61 (m, 2H)、4.40–4.38 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H)、4.15 (s, 2H)、3.36 (s, 2H)、2.85–2.83 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H)、2.69 (s, 3H)、2.43 (s, 1H)、1.44–1.40 (m, 1H)、0.89–0.85 (m, 2H)、0.81–0.77 (m, 2H)。

【0439】

(S)-2-((6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3,5-ジフルオロ-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物212)

【化239】



化合物212

10

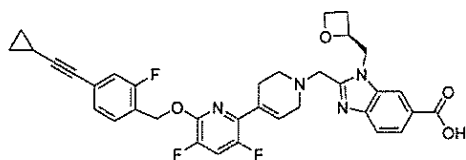
化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 590.2$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.45分。

【0440】

(S)-2-((4-((6-((4-(シクロプロピルエチニル)-2-フルオロベンジル)オキシ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(化合物213)

【化240】



化合物213

20

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 629.2$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.65分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.34 (s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.98 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.69 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.49 (t,  $J=9.8$  Hz, 1H)、7.39 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H)、7.10 (dd,  $J=22.5, 9.3$  Hz, 2H)、6.52 (s, 1H)、5.46 (s, 2H)、5.24 (dd,  $J=12.1, 6.8$  Hz, 1H)、4.85 (s, 1H)、4.77-4.68 (m, 1H)、4.62 (dd,  $J=14.0, 7.6$  Hz, 1H)、4.46 (dt,  $J=9.1, 6.0$  Hz, 1H)、4.18 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J=13.8$  Hz, 1H)、2.86 (s, 2H)、2.75 (dd,  $J=15.9, 9.7$  Hz, 1H)、2.67 (s, 2H)、2.56-2.45 (m, 1H)、1.46 (dd,  $J=13.1, 8.4, 5.0$  Hz, 1H)、0.89 (dt,  $J=6.4, 4.0$  Hz, 2H)、0.78-0.69 (m, 2H)。

【0441】

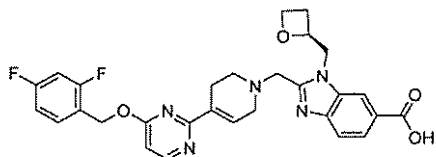
(S)-2-((4-((4-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物214)

30

40

50

## 【化 2 4 1】



化合物 2 1 4

化合物 3 3 と同様の方法で調製

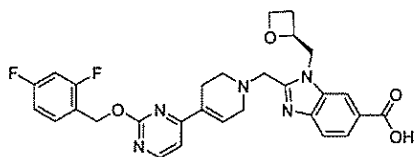
LCMS:  $[M+H]^+ = 548.0$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.44 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.50 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.82 (dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 1H)、7.69–7.60 (m, 2H)、7.35–7.28 (m, 1H)、7.21–7.09 (m, 2H)、6.81 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H)、5.47 (s, 2H)、5.06 (dt,  $J=7.4, 4.9$  Hz, 1H)、4.81 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.71–4.63 (m, 1H)、4.47 (dd,  $J=14.3, 7.1$  Hz, 1H)、4.37 (dt,  $J=9.0, 6.0$  Hz, 1H)、4.10 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.94 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.33–3.20 (m, 3H)、2.80–2.57 (m, 5H)、2.40 (dd,  $J=13.4, 6.4$  Hz, 1H)。

## 【0 4 4 2】

(S)-2-((4-(2-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリミジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 2 1 5)

## 【化 2 4 2】



化合物 2 1 5

化合物 1 8 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 548.0$ 、保持時間 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.40 分。

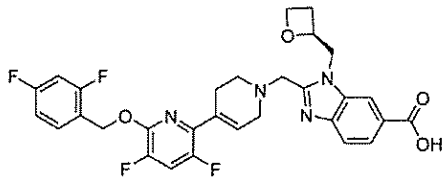
$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.49 (t,  $J=5.0$  Hz, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.00 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H)、7.70 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.60 (dd,  $J=15.1, 8.6$  Hz, 1H)、7.23 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H)、7.08–6.96 (m, 3H)、5.50 (s, 2H)、5.29–5.22 (m, 1H)、4.91 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H)、4.86 (s, 2H)、4.73 (dd,  $J=15.3, 2.5$  Hz, 1H)、4.64 (dd,  $J=13.9, 7.9$  Hz, 1H)、4.47 (dt,  $J=9.1, 5.9$  Hz, 1H)、4.18 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、4.07 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、3.36 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H)、2.87 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H)、2.81–2.74 (m, 1H)、2.66 (s, 2H)、2.51 (dd,  $J=13.8, 6.6$  Hz, 1H)。

## 【0 4 4 3】

(S)-2-((4-(6-((2,4-ジフルオロベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-

1-((オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物216)

【化243】



化合物216

10

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 583.2$ , 保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.45分。

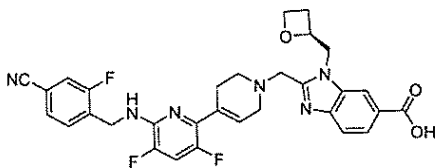
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.24 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H), 7.94 (t,  $J=10.0$  Hz, 1 H), 7.81 (dd,  $J=1.6$  Hz, 8.4 Hz, 1 H), 7.58–7.64 (m, 2 H), 7.28–7.33 (m, 1 H), 7.10–7.14 (m, 1 H), 6.51 (brs, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 5.04–5.10 (m, 1 H), 4.77–4.83 (m, 1 H), 4.65 (dd,  $J=2.8$  Hz, 15.2 Hz, 1 H), 4.44–4.50 (m, 1 H), 4.34–4.39 (m, 1 H), 3.90–4.09 (m, 2 H), 3.18–3.30 (m, 2 H), 2.63–2.78 (m, 3 H), 2.58 (brs, 2 H), 2.38–2.45 (m, 1 H).

20

【0444】

(S)-2-((6-((4-cyano-2-fluorobenzyl)amino)-3,5-difluorophenyl)-1H-pyridin-2-yl)-1H-benzodiazol-6-carboxylic acid (化合物217)

【化244】



化合物217

30

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 589.0$ , 保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.46分。

40

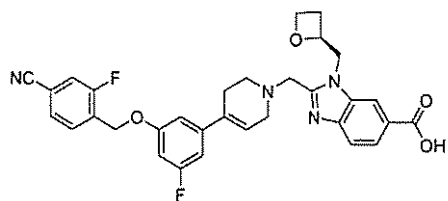
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 (s, 1 H), 7.83–7.78 (m, 1 H), 7.66–7.58 (m, 3 H), 7.53–7.47 (m, 1 H), 7.41–7.36 (m, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.10–5.01 (m, 1 H), 4.82–4.74 (m, 1 H), 4.67–4.57 (m, 3 H), 4.49–4.42 (m, 1 H), 4.39–4.33 (m, 1 H), 4.06–3.84 (dd,  $J=64.4, 13.5$  Hz, 2 H), 3.18–3.11 (m, 2 H), 2.71–2.59 (m, 4 H), 2.35–2.31 (m, 3 H).

【0445】

(S)-2-((6-((3-((4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy)-5-fluorophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-1H-benzodiazol-6-carboxylic acid (化合物218)

50

オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物218)  
【化245】



化合物218

10

化合物28と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 567.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.63分。

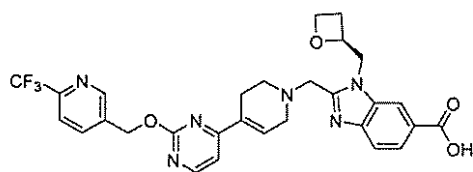
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (s, 1H)、7.93 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H)、7.84–7.74 (m, 3H)、7.65 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、6.89 (dd,  $J=23.4, 12.3$  Hz, 3H)、6.28 (s, 1H)、5.27 (s, 2H)、5.06 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H)、4.79 (dd,  $J=15.2, 7.4$  Hz, 1H)、4.71–4.58 (m, 1H)、4.47 (dd,  $J=13.6, 7.5$  Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=9.0, 6.0$  Hz, 1H)、4.05 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.90 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.25–3.08 (m, 2H)、2.82–2.58 (m, 3H)、2.40 (dd,  $J=29.1, 20.5$  Hz, 4H)。

20

【0446】

(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-2-((4-(2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物219)

【化246】



化合物219

30

化合物18と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 567.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.63分。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.87 (s, 1H)、8.56 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.16 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H)、7.93 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、7.81 (dd,  $J=8.4, 1.5$  Hz, 1H)、7.65 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H)、7.28 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H)、7.02 (s, 1H)、5.55 (s, 2H)、5.05 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H)、4.78 (dd,  $J=15.2, 7.3$  Hz, 1H)、4.63 (d,  $J=12.5$  Hz, 1H)、4.46 (dd,  $J=13.8, 7.7$  Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=12.0, 6.0$  Hz, 1H)、4.08 (d,  $J=13.7$  Hz, 1H)、3.93 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H)、3.29 (s, 4H)、2.75 (s, 2H)、2.66 (d,  $J=11.3$  Hz, 1H)、2.45–2.31 (m

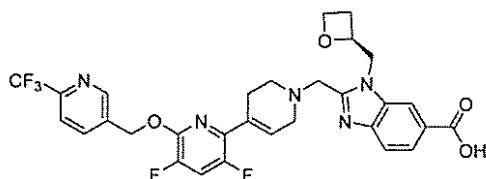
50

、2 H)。

【0447】

(S)-2-((3,5-ジフルオロ-6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-5',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物220)

【化247】



化合物220

10

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 616.2$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.42分。

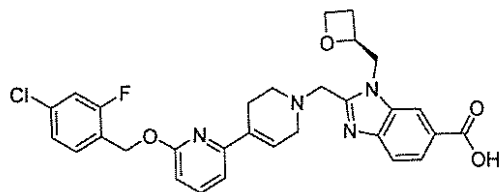
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.86 (s, 1 H)、8.25 (d,  $J=0.8$  Hz, 1 H)、8.14–8.16 (m, 1 H)、7.93–8.00 (m, 2 H)、7.80–7.83 (m, 1 H)、7.64 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H)、6.50 (brs, 1 H)、5.58 (s, 2 H)、5.04–5.10 (m, 1 H)、4.76–4.82 (m, 1 H)、4.64 (dd,  $J=2.4$  Hz, 1.5 Hz, 1 H)、4.44–4.48 (m, 1 H)、4.33–4.39 (m, 1 H)、3.90–4.08 (m, 2 H)、3.22–3.24 (m, 2 H)、2.64–2.75 (m, 3 H)、2.54 (brs, 2 H)、2.36–2.44 (m, 1 H)。

20

【0448】

(S)-2-((6-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物221)

【化248】



化合物221

40

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 564.0$ 、保持時間(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.60分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.26 (s, 1 H)、7.84–7.80 (m, 1 H)、7.72–7.63 (m, 2 H)、7.59–7.53 (m, 1 H)、7.50–7.46 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1 H)、7.33–7.28 (m, 1 H)、7.11–7.07 (m, 1 H)、6.78–6.71 (m, 2 H)、5.40 (s, 2 H)、5.11–5.03 (m, 1 H)、4.85–4.76 (m, 1

50

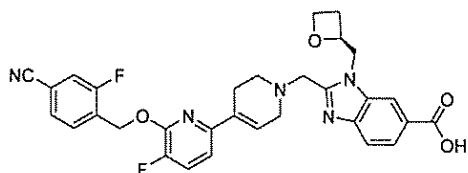
H)、4.69–4.62 (m、1H)、4.51–4.43 (m、1H)、4.40–4.33 (m、1H)、4.11–3.88 (dd、 $J=62.7$ 、 $13.5$  Hz、2H)、3.27–3.18 (m、3H)、2.80–2.71 (m、2H)、2.70–2.60 (m、1H)、2.45–2.32 (m、2H)。

【0449】

(S)–2–((6–((4–シアノ–2–フルオロベンジル)オキシ)–5–フルオロ–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ビピリジン]–1'(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸 (化合物222)

【化249】

10



化合物222

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 572.2$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.30分。

20

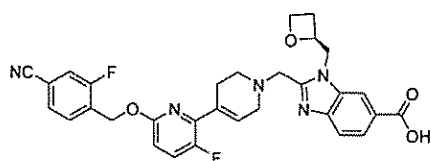
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  8.33 (s、1H)、7.99 (dd、 $J=8.5$ 、 $1.4$  Hz、1H)、7.71 (dd、 $J=14.8$ 、 $7.9$  Hz、2H)、7.61 (dd、 $J=15.5$ 、 $4.7$  Hz、2H)、7.47 (dd、 $J=10.0$ 、 $8.2$  Hz、1H)、7.09 (dd、 $J=8.2$ 、 $2.7$  Hz、1H)、6.63 (s、1H)、5.62 (s、2H)、5.25 (d、 $J=5.0$  Hz、1H)、4.87 (d、 $J=7.2$  Hz、1H)、4.72 (dd、 $J=15.3$ 、 $2.6$  Hz、1H)、4.63 (dd、 $J=13.9$ 、 $7.8$  Hz、1H)、4.47 (dt、 $J=9.1$ 、 $6.0$  Hz、1H)、4.16 (d、 $J=13.7$  Hz、1H)、4.05 (d、 $J=13.7$  Hz、1H)、3.27 (t、 $J=10.6$  Hz、2H)、2.79 (dd、 $J=22.2$ 、 $12.7$ 、 $6.8$  Hz、3H)、2.67–2.48 (m、3H)。

30

【0450】

(S)–2–((6–((4–シアノ–2–フルオロベンジル)オキシ)–3–フルオロ–3',6'–ジヒドロ–[2,4'–ビピリジン]–1'(2'H)–イル)メチル)–1–(オキセタン–2–イルメチル)–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–6–カルボン酸 (化合物223)

【化250】



化合物223

40

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 572.2$ 、保持時間 (10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.31分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$  8.34 (s、1H)、

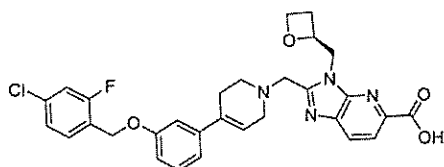
50

8.00–7.98 (m, 1H)、7.70–7.61 (m, 2H)、7.58–7.48 (m, 3H)、6.78–6.75 (m, 1H)、6.75 (s, 1H)、5.50 (s, 2H)、5.26 (d, J=7.1 Hz, 1H)、4.72 (dd, J=27.6、14.6 Hz, 1H)、4.54 (dd, J=15.1、12.6、5.5 Hz, 2H)、4.11 (dd, J=49.6、13.7 Hz, 2H)、2.90–2.71 (m, 3H)、2.70–2.45 (m, 3H)、1.52 (d, J=17.0 Hz, 2H)。

【0451】

(S)-2-((4-(3-((4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(化合物224)

【化251】



化合物224

化合物28と同様の方法で調製

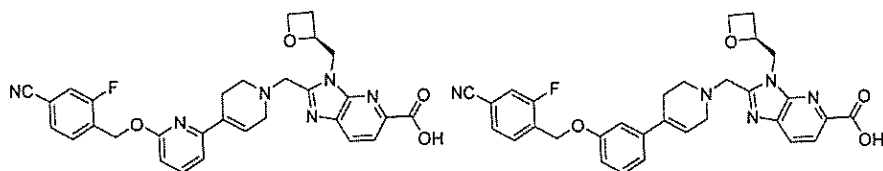
LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=563.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.59分。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO) δ 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.98 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.59 (t, J=8.2 Hz, 1H)、7.49 (dd, J=10.0、2.0 Hz, 1H)、7.33 (dd, J=8.2、1.8 Hz, 1H)、7.25 (t, J=7.9 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.5 Hz, 2H)、6.98–6.83 (m, 1H)、6.19–6.18 (brs, 1H)、5.20–5.09 (m, 3H)、4.83 (dd, J=14.6、6.5 Hz, 1H)、4.70 (dd, J=14.6、4.1 Hz, 1H)、4.47 (dd, J=13.7、7.6 Hz, 1H)、4.36 (dt, J=8.9、6.1 Hz, 1H)、4.11 (d, J=13.6 Hz, 1H)、4.02 (d, J=13.6 Hz, 1H)、3.22–3.21 (brs, 2H)、2.76 (t, J=5.5 Hz, 2H)、2.67 (dt, J=22.7、8.2 Hz, 1H)、2.49–2.45 (m, 3H)。

【0452】

(S)-2-((6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(化合物225)

【化252】



化合物225

化合物225

10

20

30

40

50

化合物 19 と同様の方法で調製

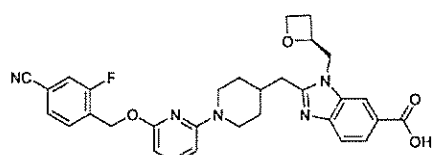
LCMS:  $[M+H]^+ = 555$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.59 分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.08 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.96 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.90 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H)、7.70 (dd,  $J=9.6, 6.1$  Hz, 3H)、7.10 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H)、6.78 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.72 (s, 1H)、5.49 (s, 2H)、5.25–5.00 (m, 1H)、4.82 (dd,  $J=14.7, 6.5$  Hz, 1H)、4.74–4.62 (m, 1H)、4.47 (dd,  $J=13.8, 7.6$  Hz, 1H)、4.35 (dt,  $J=12.0, 6.1$  Hz, 1H)、4.11 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、4.01 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.26 (s, 3H)、2.74 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H)、2.65 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H)。

【0453】

(S)-2-((1-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 226)

【化253】



化合物 226

化合物 228 と同様の方法で調製。

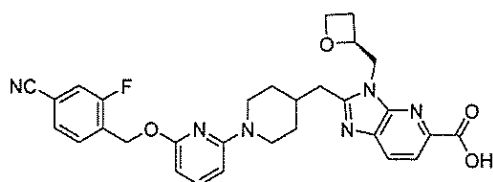
LCMS:  $[M+H]^+ = 556.0$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.53 分。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.22 (brs, 1H)、8.10 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H)、7.99 (brs, 1H)、7.60 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H)、7.42 (t,  $J=8.0$  Hz, 2H)、7.36–7.27 (m, 1H)、6.25 (s, 1H)、6.16 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H)、5.43 (s, 2H)、5.22 (s, 1H)、4.63 (m, 1H)、4.40 (s, 1H)、4.20 (d,  $J=11.8$  Hz, 2H)、3.17 (m, 2H)、2.88 (m, 4H)、2.48 (m, 4H)、1.86 (m, 3H)。

【0454】

(S)-2-((1-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (化合物 227)

【化254】



化合物 227

化合物 228 と同様の方法で調製。

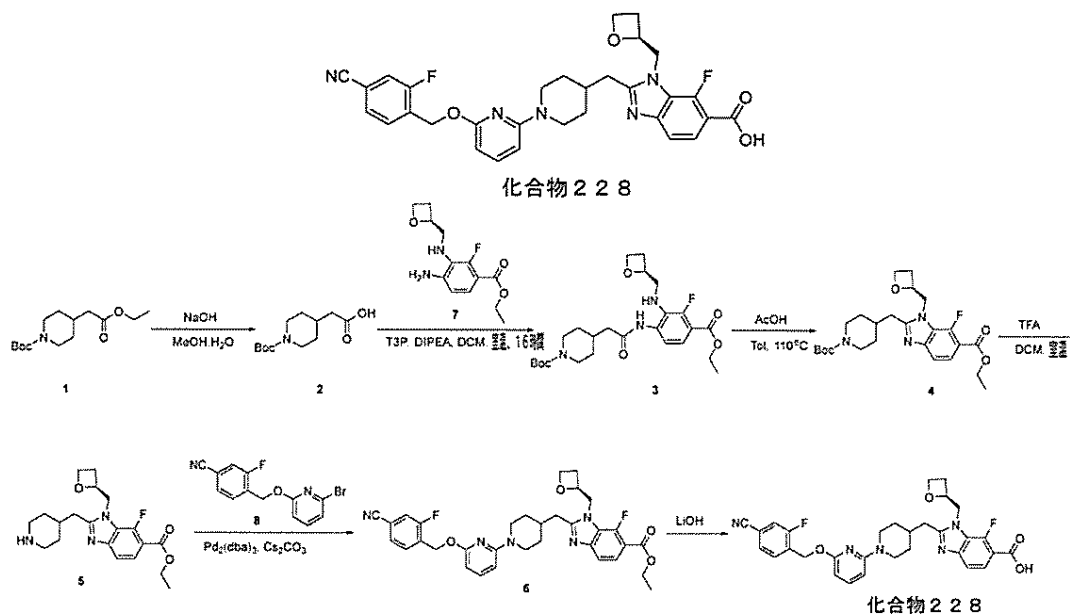
LCMS:  $[M+H]^+ = 557.1$ 、保持時間 (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.51 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.15 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、8.08 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.63 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.54 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H)、7.43 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H)、6.28 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)、6.10 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H)、5.44 (s, 2H)、5.24 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H)、4.76 (dd,  $J=15.1, 6.8$  Hz, 1H)、4.63 (dd,  $J=21.8, 14.5, 5.1$  Hz, 2H)、4.41 (dt,  $J=12.2, 6.1$  Hz, 1H)、4.24 (d,  $J=13.0$  Hz, 2H)、3.13–3.00 (m, 2H)、2.78 (dd,  $J=23.9, 10.6$  Hz, 3H)、2.57–2.45 (m, 1H)、2.33–2.32 (brs, 1H)、1.77 (d,  $J=12.6$  Hz, 2H)、1.29 (t,  $J=12.0$  Hz, 2H)。

【0455】

(S)-2-((1-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物228)

【化255】



#### ステップ1

メタノール(3 mL)中のtert-ブチル4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(500 mg、1.84 mmol)の懸濁液に、水酸化ナトリウム(147 mg、3.69 mmol)及び水(1 mL)を室温で添加した。混合物を1時間撹拌した。LCMSによって判断した反応の完了後、反応混合物を氷冷水(10 mL)でクエンチし、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)酢酸(440 mg、粗生成物)が無色油状物として得られた。LCMS: [M-56+H]<sup>+</sup>=188.1、保持時間(0.01% TFA)=1.68分。

#### ステップ2

DCM(5 mL)中の2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)酢酸(272 mg、1.12 mmol)の懸濁液に、エチル4-アミノ-2-フルオロ-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチルアミノ]ベンゾアート(200 mg、0.745 mmol)、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(18.98 g、59.64 mmol)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(289 mg、2.24 mmol)

）を添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮して粗物質を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（ $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン／酢酸エチル2：1）によって精製すると、tert-ブチル4-〔2-〔4-エトキシカルボニル-3-フルオロ-2-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチルアミノ〕アニリノ〕-2-オキソ-エチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート（150mg、0.176mmol、収率23.6%、純度57.8%）が黄色油状物として得られた。LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>=494.0、保持時間（10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ）=1.95分。

### ステップ3

トルエン（1mL）中のtert-ブチル4-〔2-〔4-エトキシカルボニル-3-フルオロ-2-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチルアミノ〕アニリノ〕-2-オキソ-エチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート（150mg、0.304mmol）の懸濁液に酢酸（2mg、40mmol）を添加した。混合物を110℃で2時間撹拌した。LCMSによって判断した反応の完了後、反応混合物を氷冷水（10mL）でクエンチし、EtOAc（3×10mL）で抽出した。有機相をブライン（10mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、エチル2-〔（1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル）メチル〕-4-フルオロ-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（100mg、0.207mmol、収率68.2%、純度98.5%）が黄色油状物として得られた。

LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>=476.1、保持時間（0.01% TFA）=1.91分。

### ステップ4

DCM（3mL）中のエチル2-〔（1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル）メチル〕-4-フルオロ-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（100mg、0.210mmol）の懸濁液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸（23mg、210mmol）を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。LCMSによって判断した反応の完了後、反応混合物を氷冷水（10mL）でクエンチし、EtOAc（3 10mL）で抽出した。有機相をブライン（20mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮すると、エチル4-フルオロ-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕-2-（4-ピペリジルメチル）ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（55mg、0.123mmol、収率58.5%）が黄色油状物として得られた。LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>=376.1、保持時間（0.01% TFA）=1.44分。

### ステップ5

トルエン（4mL）中の4-〔（6-ブロモ-2-ピリジル）オキシメチル〕-3-フルオロ-ベンゾニトリル（54mg、176mmol）及びエチル4-フルオロ-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕-2-（4-ピペリジルメチル）ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（55mg、146mmol）の懸濁液に、（1E,4E）-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン；パラジウム（27mg、0.029mmol）、ベンジル-〔1-〔2-〔ベンジル（フェニル）ホスファニル〕-1-ナフチル〕-2-ナフチル〕-フェニル-ホスファン（19mg、0.029mmol）及びセシウム炭酸セシウム（143mg、0.439mmol）を添加した。混合物を $\text{N}_2$ 下、110℃で3時間撹拌した。LCMSによって判断した反応の完了後、反応混合物を氷冷水（10mL）でクエンチし、EtOAc（3×10mL）で抽出した。有機相をブライン（20mL）で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製すると、エチル2-〔〔1-〔6-〔（4-シアノ-2-フルオロ-フェニル）メトキシ〕-2-ピリジル〕-4-ピペリジル〕メチル〕-4-フルオロ-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（40mg、0.041mmol、収率28.3%、純度62.3%）が黄色固体として得られた。LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>=602.1、保持時間（10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ）=2.13分。

## ステップ 6

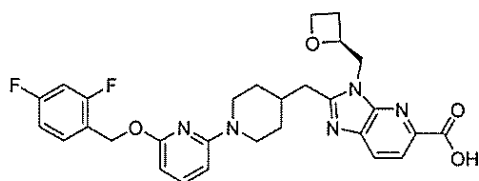
THF (1 mL) 中のエチル 2-[[1-[6-[(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-4-ピペリジル]メチル]-4-フルオロ-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (40 mg、0.066 mmol) の懸濁液に、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (13 mg、0.332 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。LCMS によって判断した反応の完了後、反応混合物を氷冷水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製すると、(S)-2-((1-(6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (7 mg、0.012 mmol、収率 18.1%) が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 574.0、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.53 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 7.91–7.85 (m、1H)、7.74–7.57 (m、3H)、7.51–7.32 (m、2H)、6.34 (d、J = 8.2 Hz、1H)、6.08 (d、J = 7.8 Hz、1H)、5.40 (s、2H)、5.00 (d、J = 4.4 Hz、1H)、4.68 (dd、J = 15.5、7.4 Hz、1H)、4.58–4.42 (m、2H)、4.34 (dt、J = 8.9、6.0 Hz、1H)、4.18 (d、J = 12.9 Hz、2H)、2.96–2.85 (m、2H)、2.82–2.68 (m、3H)、2.43–2.33 (m、1H)、2.26 (s、1H)、1.76 (d、J = 12.1 Hz、2H)、1.20 (dd、J = 22.7、10.3 Hz、2H)。

【0456】

(S)-2-((1-(6-((2,4-ジフルオロベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (化合物 229)

【化256】



化合物 229

化合物 228 と同様の方法で調製。

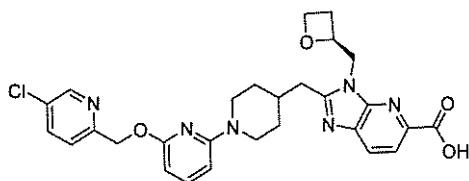
LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 550.2、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.66 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、MeOD) δ 8.17 (d、J = 8.1 Hz、1H)、8.11 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.51 (dd、J = 15.2、8.7 Hz、1H)、7.43 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.02–6.87 (m、2H)、6.30 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.07 (d、J = 7.8 Hz、1H)、5.34 (s、2H)、5.27 (d、J = 4.2 Hz、1H)、4.79 (dd、J = 15.3、6.7 Hz、1H)、4.70 (d、J = 12.8 Hz、1H)、4.61 (d、J = 6.1 Hz、1H)、4.42 (d、J = 8.8 Hz、1H)、4.33 (d、J = 13.1 Hz、2H)、3.14–3.02 (m、2H)、2.83 (dd、J = 27.1、15.2 Hz、3H)、2.53–2.52 (brs、1H)、2.37–2.36 (brs、1H)、1.83 (d、J = 11.8 Hz、2H)、1.40 (dd、J = 21.2、11.7 Hz、2H)。

【0457】

(S)-2-((1-(6-((5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(化合物230)

【化257】



化合物230

化合物228と同様の方法で調製。

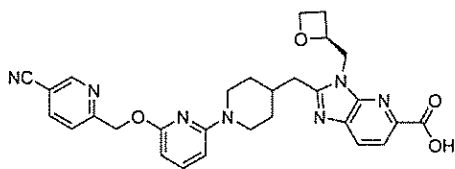
LCMS:  $[M+H]^+ = 549.0$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.45分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.56 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H)、8.06 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.95 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、7.91-7.88 (dd,  $J=8.4, 2.5$  Hz, 1H)、7.47-7.41 (dd,  $J=15.9, 8.1$  Hz, 2H)、6.31 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.10 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H)、5.33 (s, 2H)、5.11-5.05 (m, 1H)、4.66-4.60 (m, 1H)、4.53-4.22 (m, 2H)、4.33-4.28 (m, 1H)、4.14 (d,  $J=13.0$  Hz, 2H)、2.99-2.91 (m, 2H)、2.77-2.65 (m, 3H)、2.45-2.40 (m, 1H)、2.33-2.26 (m, 1H)、1.73 (d,  $J=12.8$  Hz, 2H)、1.21-1.12 (m, 2H)。

【0458】

(S)-2-((1-(6-((5-シアノピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(化合物231)

【化258】



化合物231

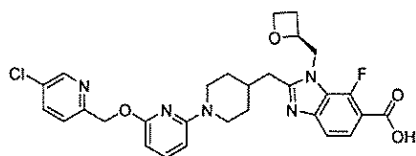
化合物228と同様の方法で調製。

LCMS:  $[M+H]^+ = 540.3$ 、保持時間(0.01% TFA) = 1.70分。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.92-8.90 (m, 1H)、8.24-8.15 (m, 3H)、7.67-7.64 (m, 1H)、7.54-7.50 (m, 1H)、6.36 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、6.24 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H)、5.52 (s, 2H)、5.32-5.30 (m, 1H)、4.86-4.82 (m, 1H)、4.75-4.65 (m, 2H)、4.51-4.47 (m, 1H)、4.23-4.20 (m, 2H)、3.12-3.10 (m, 2H)、2.88-2.77 (m, 3H)、2.60-2.56 (m, 1H)、2.38-2.36 (m, 1H)、1.81-1.78 (m, 2H)、1.31-1.29 (m, 2H)。

【0459】

(S)-2-((1-(6-((5-クロロピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-フルオロ-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物232)  
【化259】



化合物232

10

化合物228と同様の方法で調製。

LCMS:  $[M+H]^+ = 566.2$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.53分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H)、7.90 (dd,  $J=8.4, 2.5$  Hz, 1H)、7.62 (dd,  $J=8.4, 6.8$  Hz, 1H)、7.43 (dd,  $J=15.2, 8.2$  Hz, 3H)、6.32 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.09 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H)、5.32 (s, 2H)、4.99 (d,  $J=4.6$  Hz, 1H)、4.67 (dd,  $J=15.5, 7.4$  Hz, 1H)、4.58-4.40 (m, 2H)、4.33 (dt,  $J=9.0, 6.0$  Hz, 1H)、4.12 (d,  $J=13.4$  Hz, 2H)、2.96-2.78 (m, 2H)、2.80-2.62 (m, 3H)、2.39 (dd,  $J=17.7, 9.1$  Hz, 1H)、2.23 (s, 1H)、1.71 (d,  $J=11.9$  Hz, 2H)、1.29-1.05 (m, 2H)。

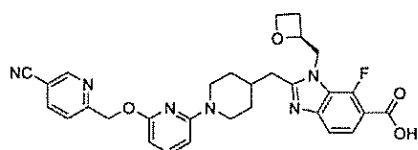
20

【0460】

(S)-2-((1-(6-((5-シアノピリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-7-フルオロ-1-(オキシタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物233)

【化260】

30



化合物233

化合物228と同様の方法で調製。

LCMS:  $[M+H]^+ = 557.3$ 、保持時間(10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.39分。

40

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.97 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H)、8.27 (dd,  $J=8.2, 2.1$  Hz, 1H)、7.69-7.51 (m, 2H)、7.50-7.33 (m, 2H)、6.32 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H)、6.13 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、4.99 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H)、4.66 (dd,  $J=15.3, 7.3$  Hz, 1H)、4.47 (dd,  $J=14.3, 10.0$  Hz, 2H)、4.33 (dt,  $J=9.0, 5.9$  Hz, 1H)、4.06 (d,  $J=13.2$  Hz, 2H)、2.94-2.77 (m, 2H)、2.70 (t,  $J=11.0$  Hz, 3H)、2.40 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H)、2.21 (s, 1H)、1.69 (d,  $J=11.8$  Hz, 2H)、1.11 (d,

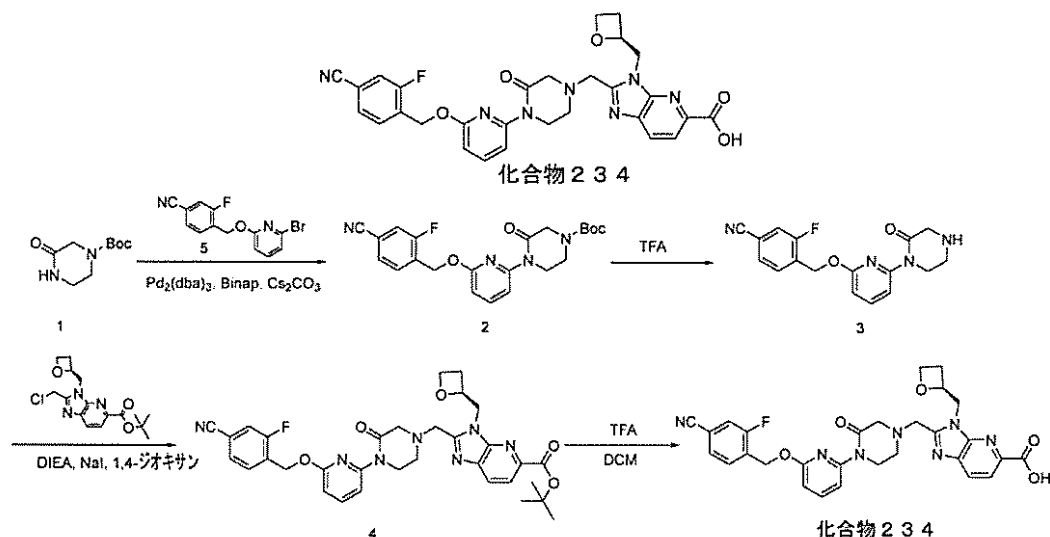
50

$J = 12.5 \text{ Hz}$ 、 $2\text{H}$ ）。

【0461】

(S)-2-((4-(6-(4-cyano-2-fluorobenzoyloxy)pyridin-2-yl)-3-oxopiperidin-1-yl)methyl)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carboxylic acid (化合物234)

【化261】



#### ステップ1

トルエン (30 mL) 中のtert-ブチル3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (0.5 g、2.50 mmol)、4-[(6-ブロモ-2-ピリジル)オキシメチル]-3-フルオロベンズニトリル (767 mg、2.50 mmol)、(1E, 4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オンパラジウム (229 mg、0.249 mmol)、ベンジル-[1-[2-[ベンジル(フェニル)ホスファニル]-1-ナフチル]-2-ナフチル]-フェニルホスファン (325 mg、0.499 mmol)、炭酸セシウム (2.44 g、7.49 mmol) の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、 $\text{N}_2$ 下、 $100^\circ\text{C}$ で1時間攪拌し、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 4:1) により精製すると、所望の生成物tert-ブチル4-[[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (1.5 g、粗生成物) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 427.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.95分。

#### ステップ2

ジクロロメタン (10 mL) 中のtert-ブチル4-[[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.938 mmol) の混合物に、2,2,2-トリフルオロ酢酸 (7.40 g、64.90 mmol、5 mL) を添加し、LCMSで示されるように反応が完了するまで、 $\text{N}_2$ 下、RBF中、室温で0.5時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮すると、所望の生成物3-フルオロ-4-[[[6-(2-オキソピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]オキシメチル]ベンズニトリル (300 mg、粗生成物) が黄色固体として得られた。LCMS:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 327.1$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.31分。

#### ステップ3

ジオキサン (20 mL) 中の3-フルオロ-4-[[[6-(2-オキソピペラジン-1-イル)-2-ピリジル]オキシメチル]ベンズニトリル (300 mg、0.919 mmol)

ol)、tert-ブチル2-(クロロメチル)-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボキシラート(311mg、0.919mmol)、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(475mg、3.68mmol)、ヨードナトリウム(14mg、0.092mmol)の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、RBF中、80℃で2時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物tert-ブチル2-[[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]メチル]-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボキシラート(210mg、0.334mmol、収率36.4%)が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=628.3、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.85分。

10

#### ステップ4

ジクロロメタン(10mL)中のtert-ブチル2-[[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]メチル]-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボキシラート(114mg、0.182mmol)の混合物に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(7.40g、65mmol、5mL)を添加し、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub>下、RBF中、室温で0.5時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物2-[[4-[6-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]メチル]-3-[[ (2S)-オキセタン-2-イル]メチル]イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(33mg、0.057mmol、収率31.3%)が白色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=572.0、保持時間(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=1.36分。

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.12-8.10(d、J=8.4 Hz、1H)、7.99-7.97(d、J=8.0 Hz、1H)、7.90-7.88(d、J=10.0 Hz、1H)、7.78-7.70(m、3H)、7.59-7.57(d、J=8.0 Hz、1H)、6.74-6.72(d、J=8.0 Hz、1H)、5.45(s、2H)、5.16-5.13(m、1H)、4.83-4.78(m、1H)、4.69-4.65(m、1H)、4.49-4.44(m、1H)、4.38-4.33(m、1H)、4.15-4.03(m、2H)、3.85-3.82(t、J=4.8 Hz、2H)、3.50-3.40(m、2H)、2.95-2.92(t、J=5.2 Hz、2H)、2.70-2.65(m、1H)、2.47-2.44(m、1H)。

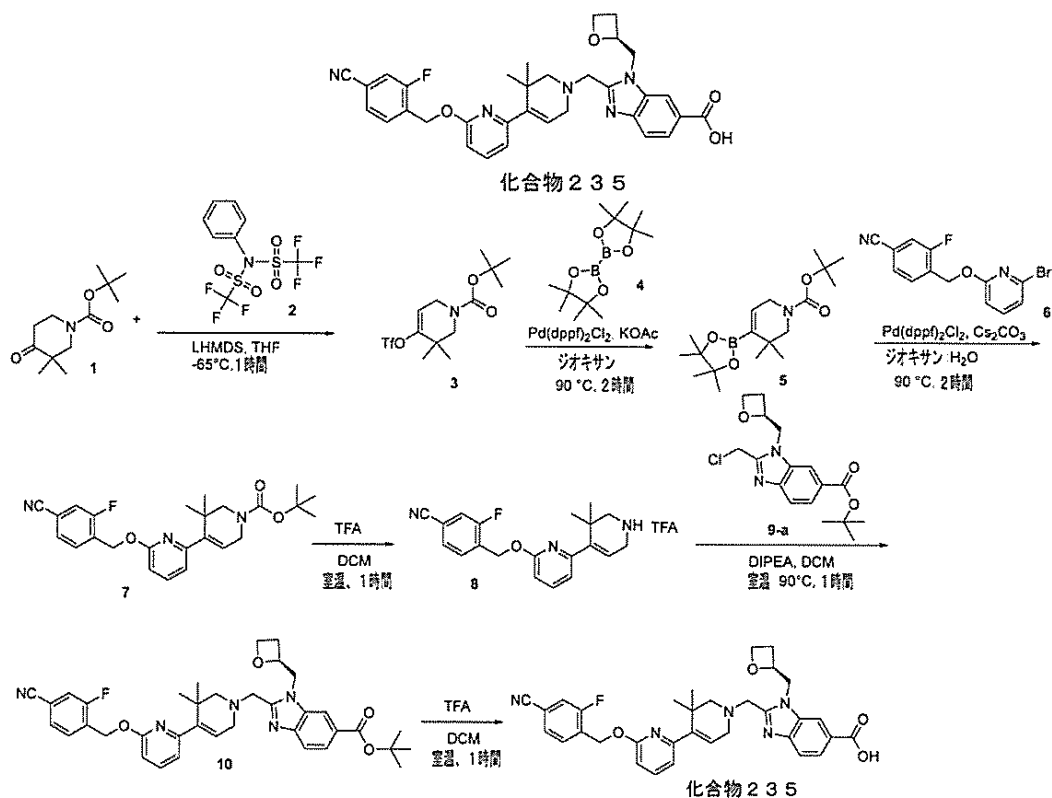
30

【0462】

(S)-2-((6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',3'-ジメチル-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物235)

40

## 【化 2 6 2】



## ステップ 1

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1M、14.25mL)の混合物を、反応温度を $-60^\circ\text{C}$ 未満に維持しながら、THF(30mL)中のtert-ブチル3,3-ジメチル-4-オキソペリジン-1-カルボキシレート(3g、13.20mmol)の溶液に滴加した。添加が完了した後、反応混合物を $-65^\circ\text{C}$ で1.5時間攪拌し、次いで、テトラヒドロフラン5mL中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(5.09g、14.25mmol)の溶液を10分間にわたって滴加した。混合物の反応は深褐色を示した。溶液を $0^\circ\text{C}$ 及び室温に温め、一晩攪拌した。反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液でクエンチし、EA(3×60mL)で抽出し、ブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣をヘキサン：酢酸エチル(5：1)で溶出する中性アルミナクロマトグラフィに供すると、所望の生成物tert-ブチル3,3-ジメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(2.55g、7.10mmol、収率53.8%)を淡黄色油状物として得られた。LCMS：[M+H] $^+$ =304.1、保持時間(0.01%TFA)=2.26分。

## ステップ 2

ジオキサン(9mL)中のtert-ブチル3,3-ジメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシレート(500mg、1.39mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(530mg、2.09mmol)、Pd(dppf) $_2\text{Cl}_2$ (101mg、0.139mmol)及びKOAc(273mg、2.78mmol)の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、 $\text{N}_2$ 下、RBF中、 $90^\circ\text{C}$ で2時間攪拌し、反応混合物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。

## ステップ 3

ジオキサン(6mL)中のtert-ブチル3,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,6-ジヒドロピリジ

ン-1-カルボキシラート (70 mg、0.208 mmol)、4-[(6-ブromo-2-ピリジル)オキシメチル]-3-フルオロ-ベンゾニトリル (70 mg、0.228 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6 mg、0.090 mmol) 及び  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (15 mg、0.021 mmol) の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、アルゴン下、90℃で2時間攪拌し反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 10:1) によって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 4-[(6-[(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,3-ジメチル-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシラート (20 mg、0.046 mmol、収率 22%) が褐色油状物として得られた。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438.2$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 2.37 分。

#### ステップ 4

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 4-[(6-[(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,3-ジメチル-2,6-ジヒドロピリジン-1-カルボキシラート (20 mg、0.046 mmol) の混合物に、室温で TFA (1.48 g、12.98 mmol、1 mL) を滴加し、LCMSで示される反応が完了するまで、RBF中、室温で1時間攪拌し、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 20:1) によって精製すると、所望の生成物 4-[[6-(3,3-ジメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピリジン-4-イル)-2-ピリジル]オキシメチル]-3-フルオロ-ベンゾニトリル (16 mg、0.036 mmol、収率 77.7%、TF) が淡黄色油状物として得られた。LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338.3$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.40 分。

#### ステップ 5

ジオキサン (3 mL) 中の 4-[[6-(3,3-ジメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピリジン-4-イル)-2-ピリジル]オキシメチル]-3-フルオロ-ベンゾニトリル (16 mg、0.035 mmol、TF)、tert-ブチル 2-(クロロメチル)-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (12 mg、0.035 mmol) 及び DIPEA (23 mg、0.177 mmol) の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、90℃で1時間攪拌し、反応混合物を、EtOAcを用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 20:1) によって精製すると、所望の生成物 tert-ブチル 2-[[4-[[6-[(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,3-ジメチル-2,6-ジヒドロピリジン-1-イル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (7 mg、0.011 mmol、収率 29.9%、純度 96.6%) が淡黄色固体として得られた。

LCMS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 638.3$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.92 分。

#### ステップ 6

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 2-[[4-[[6-[(4-シアノ-2-フルオロ-フェニル)メトキシ]-2-ピリジル]-3,3-ジメチル-2,6-ジヒドロピリジン-1-イル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (7 mg、0.011 mmol) の混合物に、室温で TFA (1.18 g、10.38 mmol、0.8 mL) を滴加し、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、室温で1時間攪拌し、反応混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) によって精製すると、所望の生成物 (S)-2-((6-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3',3'-ジメチル-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (

10

20

30

40

50

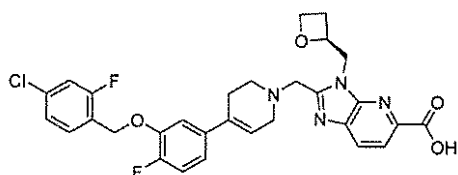
1.5 mg、0.003 mmol、収率23.2%、純度98.9%)が淡白色固体として得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 582.3$ 、保持時間(10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.37分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26 (br s, 1H)、7.89 (d,  $J=10$  Hz, 1H)、7.81 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H)、7.71–7.63 (m, 3H)、7.60 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H)、7.01 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H)、6.82 (d,  $J=8$  Hz, 1H)、5.93–5.91 (m, 1H)、5.48 (s, 2H)、5.07–5.04 (m, 1H)、4.89–4.86 (m, 1H)、4.72–4.69 (m, 1H)、4.49–4.45 (m, 1H)、4.40–4.36 (m, 1H)、4.07 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H)、3.89 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H)、3.10–3.02 (m, 2H)、2.69–2.65 (m, 1H)、2.35–2.32 (m, 1H)、2.02–1.95 (m, 2H)、1.06 (s, 3H)、0.99 (s, 3H)。

【0463】

(S)-2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルメチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(化合物236)

【化263】



化合物236

化合物28と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 581.0$ 、保持時間(10 mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.57分。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.08 (d,  $J=8$  Hz, 1H)、7.96 (d,  $J=8$  Hz, 1H)、7.59 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H)、7.49 (dd,  $J=2, 10$  Hz, 1H)、7.36–7.31 (m, 2H)、7.19–7.14 (m, 1H)、7.03–6.99 (m, 1H)、6.17 (s, 1H)、5.23 (s, 2H)、5.15–5.13 (m, 1H)、4.84–4.79 (m, 1H)、4.72–4.68 (m, 1H)、4.48–4.44 (m, 1H)、4.36–4.33 (m, 1H)、4.12–4.09 (m, 2H)、3.22–3.16 (m, 3H)、2.77–2.74 (m, 2H)、2.67–2.66 (m, 1H)、2.49–2.43 (m, 2H)。

【0464】

(S)-2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルメチル)-7-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物237)

10

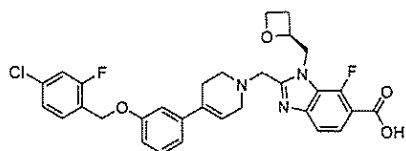
20

30

40

50

## 【化 2 6 4】



化合物 2 3 7

化合物 2 8 と同様の方法で調製した。

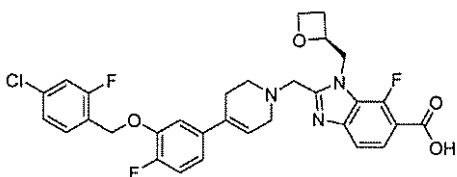
LCMS:  $[M+H]^+ = 580.0$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.6 2 分。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.61 (dt,  $J=16.2, 8.3$  Hz, 2H), 7.50 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J=8.3, 1.8$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J=7.3$  Hz, 2H), 6.93–6.89 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.07 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J=15.2, 7.4$  Hz, 1H), 4.72–4.64 (m, 1H), 4.48 (dd,  $J=14.6, 6.6$  Hz, 1H), 4.37 (dt,  $J=8.9, 6.0$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.24–3.10 (m, 3 H), 2.78–2.68 (m, 3 H), 2.45–2.68 (m, 2 H)。

## 【0 4 6 5】

(S)-2-((4-(3-((4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)-4-fluorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl)-7-fluoro-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzodazole-6-carboxylic acid (化合物 2 3 8)

## 【化 2 6 5】



化合物 2 3 8

化合物 2 8 と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 599.2$ 、保持時間 (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 1.5 3 分。

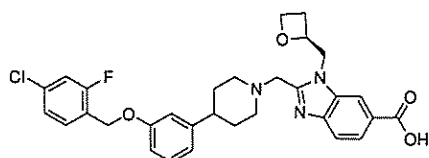
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.61 (dt,  $J=11.6, 7.6$  Hz, 2H), 7.51 (dd,  $J=10.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J=11.2, 8.5$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J=15.0, 7.4$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J=12.5$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J=14.2, 7.2$  Hz, 1H), 4.37 (dt,  $J=12.0, 6.0$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J=13.6$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.72 (dd,  $J=18.0, 6.3$  Hz, 3H), 2.38 (d,  $J=36.7$  Hz, 2H)。

## 【0 4 6 6】

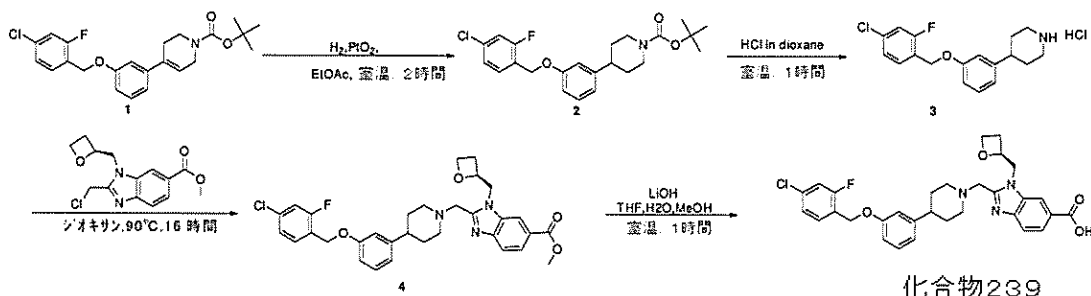
(S)-2-((4-(3-((4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy)フェニ

ル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物 239)

【化 266】



化合物239



化合物239

#### ステップ 1

酢酸エチル (2.5 mL) 中の *tert*-ブチル 4- [3- [(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.383 mmol) の混合物、次いで、PtO<sub>2</sub> (16 mg) を混合物に添加し、H<sub>2</sub> 保護下、室温で2時間撹拌した。LC-MSは、出発物質が消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。次いで、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をEtOAcで溶解し、水で抽出し、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させ、蒸発させると、生成物 *tert*-ブチル 4- [3- [(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (155 mg、0.369 mmol、収率96.4%) が得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 366.1、保持時間 (0.01% TFA) = 2.51分。

#### ステップ 2

塩素 (20 mL)、ジオキサン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4- [3- [(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (220 mg、0.524 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 保護下、室温で1時間撹拌した。LC-MSは、出発物質が消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。次いで、溶媒を減圧下で除去すると、4- [3- [(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] ピペリジン (167 mg、0.433 mmol、収率82.7%) が得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 320.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.78分。

#### ステップ 3

ジオキサン (10 mL) 中の 4- [3- [(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] ピペリジン (167 mg、0.522 mmol)、メチル 2- (クロロメチル) - 3- [[ (2S) -オキセタン-2-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシレート (154 mg、0.522 mmol)、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (675 mg、5.22 mmol)、ヨードナトリウム (8 mg、0.052 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 保護下、90°Cで16時間撹拌した。LC-MSは、出発物質が消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。次いで、残渣をEtOAcで溶解し、飽和水溶液NH<sub>4</sub>Cl及びブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させると、メチル 2- [[4- [3- [(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] -1-ピペリジル] メチル] -3- [[ (2S) -オキセタン-2-イル]

メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (200 mg、0.301 mmol、収率57.6%) が得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 578.1$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.88 分。

#### ステップ4

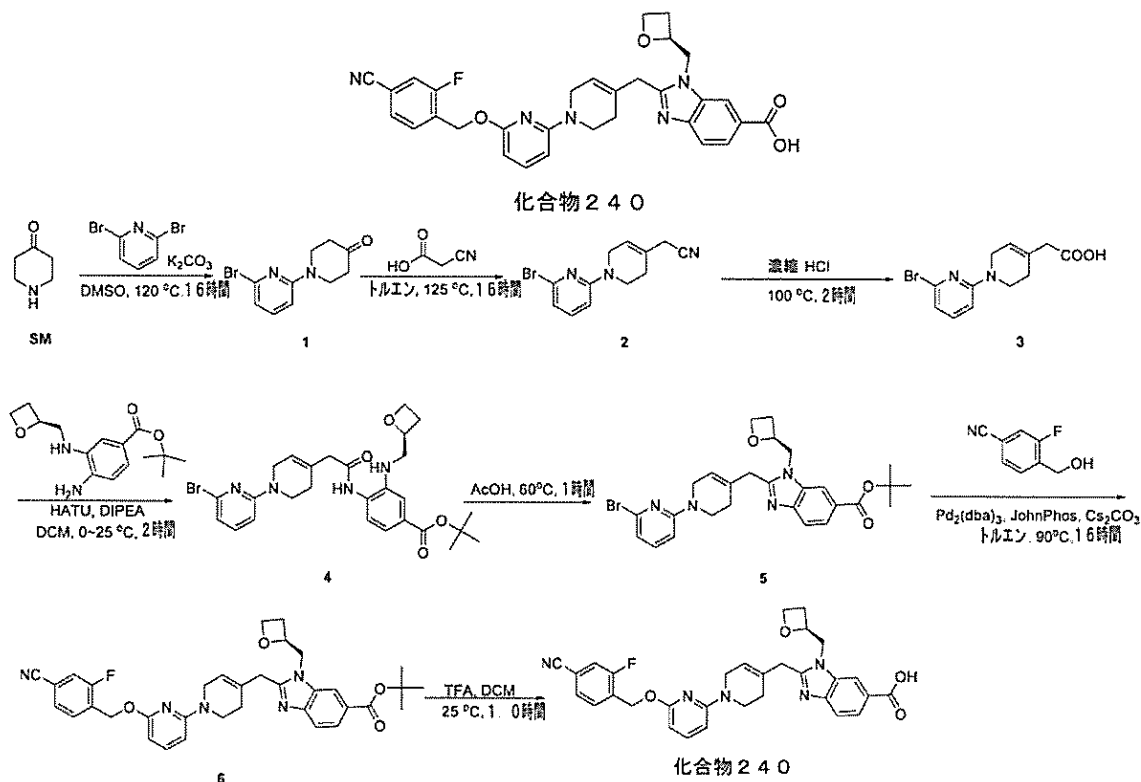
メタノール (1 mL)、THF (1 mL)、水 (1 mL) 中のメチル 2-[[4-[3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-1-ピペリジル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (383 mg、0.576 mmol)、水酸化リチウム水和物 (121 mg、2.88 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 保護下、室温で1時間攪拌した。LCMSは、出発物質が消費され、所望の生成物が検出されたことを示した。次いで、残渣を分取 HPLC により精製すると、2-[[4-[3-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-1-ピペリジル]メチル]-3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (50 mg、0.089 mmol、収率15.5%) が得られた。LCMS:  $[M+H]^+ = 564.0$ 、保持時間 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.63 分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.26 (d、J=0.8 Hz、1H)、7.79 (dd、J=8.4、6.8 Hz、1H)、7.64-7.56 (m、2H)、7.49 (dd、J=10、8 Hz、1H)、7.33 (dd、J=8、6.4 Hz、1H)、7.21 (t、J=8 Hz、1H)、6.88-6.82 (m、3H)、5.10-5.08 (m、3H)、4.83-4.78 (m、1H)、4.65 (dd、J=15.6、12.4 Hz、1H)、4.52-4.47 (m、1H)、4.40-4.35 (m、1H)、3.94 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.78 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.00 (d、J=10.4 Hz、1H)、2.86 (d、J=5.2 Hz、1H)、2.73-2.67 (m、1H)、2.49-2.40 (m、2H)、2.25-2.13 (m、2H)、1.77-1.57 (m、4H)。

[0467]

(S)-2-((6'-((4-シアノ-2-フルオロベンジル)オキシ)-3,6-ジヒドロ-2H-[1,2'-ビピリジン]-4-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (化合物240)

## 【化 2 6 7】



## ステップ 1

DMSO (20 mL) ピペリジン-4-オン (2 g、20.18 mmol)、2-ブromo-6-フルオロピリジン (3.55 g、20.18 mmol) の溶液に、 $K_2CO_3$  (6.97 g、50.44 mmol) を  $N_2$  下で添加し、混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE : EA = 10 : 1 で溶出) により精製すると、1-(6-ブromo-2-ピリジル)ピペリジン-4-オン (1.5 g、収率 26.1%) が黄色固体として得られた。LCMS :  $[M+H]^+ = 255.0$ 、保持時間 (0.01% TFA) = 1.62 分。

## ステップ 2

トルエン (20 mL) 中の 1-(6-ブromo-2-ピリジル)ピペリジン-4-オン (1.5 g、5.88 mmol) の溶液に、2-シアノ酢酸 (500 mg、5.88 mmol) を添加した。混合物を  $N_2$  下、125℃ で 16 時間攪拌した。溶液を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム (PE : EA = 10 : 1 で溶出) により精製すると、2-[1-(6-ブromo-2-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]アセトニトリル (0.8 g、収率 36.8%) が黄色油状物として得られた。

LCMS :  $[M+H]^+ = 278.0$ 、280.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.76 分。

## ステップ 3

HCl (10 mL) 中の 2-[1-(6-ブromo-2-ピリジル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]アセトニトリル (800 mg、2.88 mmol) の混合物を  $N_2$  下、100℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示し、混合物を 25℃ に冷却し、混合物を飽和水溶液  $NaHCO_3$  で pH が 5 に調整されるまで希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL × 3) で

10

20

30

40

50

洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム（PE：EA＝8：1で溶出）により精製すると、2-〔1-（6-ブロモ-2-ピリジル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕酢酸（230 mg、収率26.9%）が黄色油状物として得られた。LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>＝297.0、保持時間（0.01% TFA）＝1.64分。

#### ステップ4

DCM（10 mL）中の2-〔1-（6-ブロモ-2-ピリジル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕酢酸（229 mg、0.771 mmol、1.0当量）の溶液に、tert-ブチル4-アミノ-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチルアミノ〕ベンゾアート（215 mg、0.771 mmol、合成は国際出願公開第2018/109607号に開示されており、これは参照により本明細書に組み込まれる）、HATU（589 mg、1.54 mmol）及びDIPEA（299 mg、2.31 mmol）を0℃で添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌した。溶液を飽和塩化アンモニウム溶液（20 mL）で希釈し、DCM（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機物をブライン（20 mL×3）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーカラム（PE：EA＝2：1で溶出）により精製すると、tert-ブチル4-〔〔2-〔1-（6-ブロモ-2-ピリジル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕アセチル〕アミノ〕-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチルアミノ〕ベンゾアート（220 mg、収率46.5%）が黄色油状物として得られた。LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>＝557.2、保持時間（0.01% TFA）＝2.16分。

#### ステップ5

酢酸（10 mL）中のtert-ブチル4-〔〔2-〔1-（6-ブロモ-2-ピリジル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕アセチル〕アミノ〕-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチルアミノ〕ベンゾアート（220 mg、0.395 mmol）の混合物を $\text{N}_2$ 下、60℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を25℃に冷却し、水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機物をブライン（20 mL×3）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮すると、tert-ブチル2-〔〔1-（6-ブロモ-2-ピリジル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕メチル〕-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（200 mg、収率93.9%）が黄色油状物として得られた。LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>＝539.2、保持時間（0.01% TFA）＝1.67分。

#### ステップ6

ジオキサン（6 mL）中のtert-ブチル2-〔〔1-（6-ブロモ-2-ピリジル）-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕メチル〕-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（80 mg、148 mmol）、3-フルオロ-4-（ヒドロキシメチル）ベンズニトリル（27 mg、0.178 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （14 mg、15 mmol）、JohnPhos（9 mg、0.030 mmol、0.2当量）及び $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ （77 mg、0.237 mmol）の混合物を $\text{N}_2$ 下、90℃で16時間攪拌し、LCMSは反応が完了したことを示し、混合物を25℃に冷却し、混合物を酢酸エチル（20 mL）で希釈し、セライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCによって精製すると、所望の生成物tert-ブチル2-〔〔1-〔6-〔（4-シアノ-2-フルオロフェニル）メトキシ〕-2-ピリジル〕-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル〕メチル〕-3-〔〔（2S）-オキセタン-2-イル〕メチル〕ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート（110 mg、粗生成物）が淡黄色固体として得られた。LCMS：〔M+H〕<sup>+</sup>＝610.2、保持時間（0.01% TFA）＝1.75分。

#### ステップ7

DCM（3 mL）中のtert-ブチル2-〔〔1-〔6-〔（4-シアノ-2-フル

オローフェニル) メトキシ] - 2 - ピリジル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イル] メチル] - 3 - [ [ ( 2 S ) - オキセタン - 2 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 5 - カルボキシラート ( 1 1 0 m g 、 0 . 1 8 0 m m o l ) の溶液に、T F A ( 1 m L ) を添加し、混合物を 9 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 2 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機物をブライン ( 2 0 m L × 3 ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCで精製すると、所望の生成物 ( S ) - 2 - ( ( 6 ' - ( ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) オキシ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' - ビピリジン] - 4 - イル) メチル) - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 5 . 6 m g 、 収率 5 . 6 % ) が白色固体として得られた。

10

L C M S : [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 5 4 . 0 、保持時間 ( 1 0 m M NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) = 1 . 5 6 分。

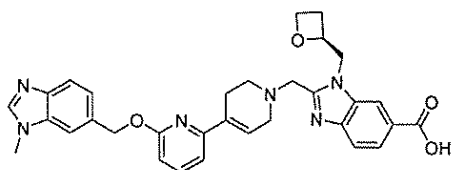
<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O ) δ 8 . 2 2 - 8 . 2 0 ( b r s 、 1 H ) 、 7 . 9 1 ( d 、 J = 8 . 7 H z 、 1 H ) 、 7 . 8 0 ( d d 、 J = 8 . 5 、 1 . 5 H z 、 1 H ) 、 7 . 7 3 - 7 . 7 0 ( m 、 1 H ) 、 7 . 6 9 - 7 . 6 4 ( m 、 2 H ) 、 7 . 5 0 ( t 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H ) 、 6 . 6 5 - 6 . 5 9 ( m 、 1 H ) 、 6 . 4 4 ( d 、 J = 8 . 2 H z 、 1 H ) 、 6 . 1 2 ( d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H ) 、 5 . 4 5 ( s 、 2 H ) 、 5 . 0 4 - 4 . 9 7 ( m 、 1 H ) 、 4 . 6 9 ( d d 、 J = 1 5 . 5 、 6 . 8 H z 、 1 H ) 、 4 . 6 0 - 4 . 5 3 ( m 、 1 H ) 、 4 . 4 8 - 4 . 4 2 ( m 、 1 H ) 、 4 . 3 0 ( d t 、 J = 9 . 1 、 6 . 0 H z 、 1 H ) 、 3 . 6 8 - 3 . 5 8 ( m 、 4 H ) 、 3 . 3 1 - 3 . 2 9 ( m 、 2 H ) 、 3 . 1 7 - 3 . 0 8 ( m 、 2 H ) 、 2 . 7 0 - 2 . 6 5 ( m 、 1 H ) 、 2 . 3 5 - 2 . 3 1 ( m 、 1 H ) .

20

[ 0 4 6 8 ]

( S ) - 2 - ( ( 6 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - イル) メトキシ) - 3 ' , 6 ' - ジヒドロ - [ 2 , 4 ' - ビピリジン] - 1 ' ( 2 ' H ) - イル) メチル) - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 化合物 2 4 1 )

[ 化 2 6 8 ]



30

化合物 2 4 1

化合物 1 9 と同様の方法で調製

L C M S : [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 6 6 . 2 、保持時間 ( 1 0 m M NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) = 1 . 3 2 分。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O ) δ 8 . 2 8 ( s 、 1 H ) 、 8 . 1 8 ( s 、 1 H ) 、 7 . 8 2 ( d 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H ) 、 7 . 6 8 ( s 、 3 H ) 、 7 . 6 2 ( d 、 J = 8 . 2 H z 、 1 H ) 、 7 . 3 1 ( d 、 J = 8 . 3 H z 、 1 H ) 、 7 . 0 8 ( d 、 J = 7 . 5 H z 、 1 H ) 、 6 . 8 0 ( s 、 1 H ) 、 6 . 7 3 ( d 、 J = 8 . 1 H z 、 1 H ) 、 5 . 4 9 ( s 、 2 H ) 、 5 . 0 7 ( d 、 J = 5 . 1 H z 、 1 H ) 、 4 . 8 4 - 4 . 7 7 ( m 、 1 H ) 、 4 . 6 6 ( d 、 J = 1 2 . 7 H z 、 1 H ) 、 4 . 4 9 - 4 . 4 3 ( m 、 1 H ) 、 4 . 3 6 ( d 、 J = 9 . 1 H z 、 1 H ) 、 4 . 2 0 - 3 . 9 5 ( m 、 2 H ) 、 3 . 8 1 ( s 、 3 H ) 、 2 . 7 5 - 2 . 6 5 ( m 、 2 H ) 、 2 . 6 3 - 2 . 5 5 ( m 、 2 H ) 、 2 . 4 6 - 2 . 3 0 ( m 、 4 H ) .

40

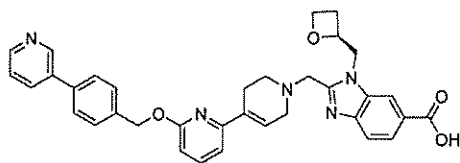
[ 0 4 6 9 ]

( S ) - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル) - 2 - ( ( 6 - ( ( 4 - ( ピリジン - 3

50

－イル) ベンジル) オキシ) －3' , 6'－ジヒドロ－[2 , 4'－ピピリジン]－1' (2' H)－イル) メチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸 (化合物242)

【化269】



化合物242

10

化合物19と同様の方法で調製

LCMS:  $[M+H]^+ = 598.2$ 、保持時間 (10mM  $NH_4HCO_3$ ) = 1.39分。

$^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.95 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H)、8.64 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H)、8.43 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.04 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H)、7.83–7.71 (m, 5H)、7.65–7.59 (m, 2H)、7.17 (d,  $J=14.4$  Hz, 1H)、6.82 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、5.50 (s, 2H)、5.22–5.17 (m, 1H)、4.94 (s, 2H)、4.76 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H)、4.69–4.59 (m, 2H)、4.44–4.33 (m, 1H)、4.22 (s, 2H)、3.79 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H)、3.02 (s, 2H)、2.85–2.70 (m, 1H)、2.52–2.39 (m, 1H)。

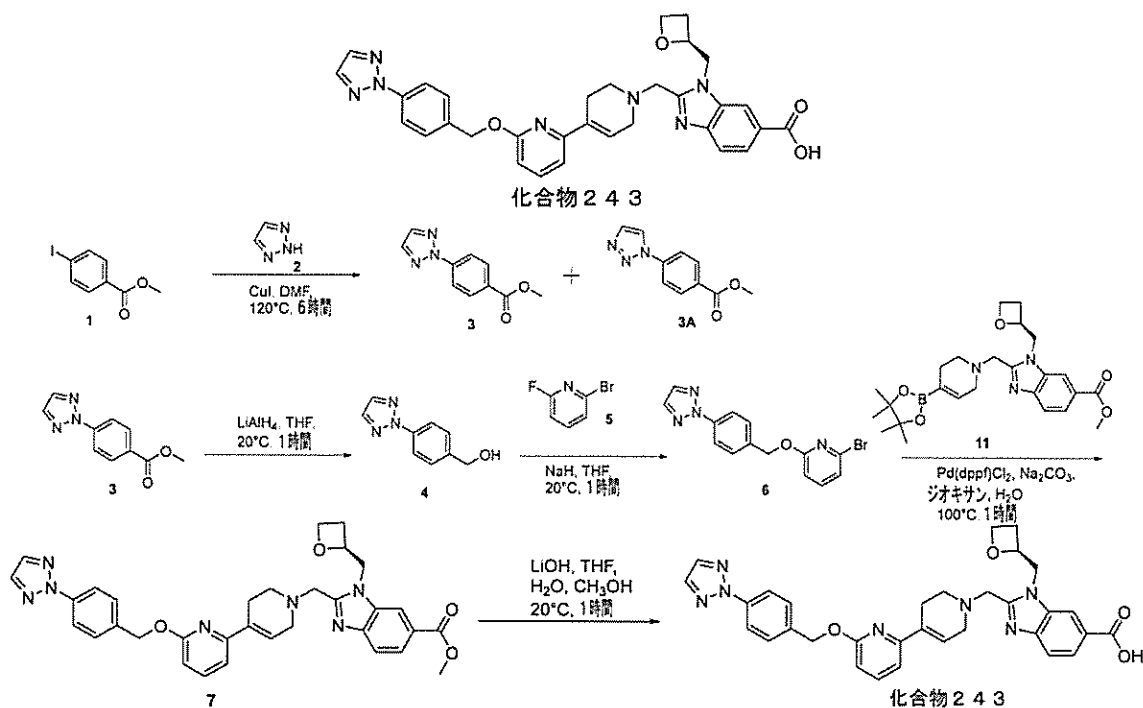
20

【0470】

(S)－2－((6－((4－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) ベンジル) オキシ) －3' , 6'－ジヒドロ－[2 , 4'－ピピリジン]－1' (2' H)－イル) メチル)－1－(オキセタン－2－イルメチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸 (化合物243)

30

【化270】



40

50

## ステップ 1

DMF (30 mL) 中の N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (163 mg、1.14 mmol)、メチル 4-ヨードベンゾアート (3.0 g、11.45 mmol)、2H-トリアゾール (1.19 g、17.17 mmol)、ヨード銅 (218 mg、1.14 mmol)、炭酸セシウム (5.60 g、17.17 mmol) の混合物を、TLC で示される反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、120℃で16時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 10:1) によって精製すると、所望の生成物メチル 4-(トリアゾール-2-イル) ベンゾアート (720 mg、3.54 mmol、収率 31.0%) 及び副生成物メチル 4-(トリアゾール-1-イル) ベンゾアート (430 mg、2.12 mmol、収率 18.5%) が淡黄色固体として得られた。

10

## ステップ 2

THF (10 mL) 中のメチル 4-(トリアゾール-2-イル) ベンゾアート (200 mg、0.984 mmol)、水素化アルミニウムリチウム (37 mg、0.984 mmol) の混合物を、TLC で示される反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、30℃で2時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 10:1) によって精製すると、所望の生成物 [4-(トリアゾール-2-イル) フェニル] メタノール (150 mg、0.856 mmol、収率 87.0%) が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 176、保持時間 (0.01% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.15 分。

20

## ステップ 3

THF (10 mL) 中の 2-ブロモ-6-フルオロ-ピリジン (151 mg、0.856 mmol)、[4-(トリアゾール-2-イル) フェニル] メタノール (150 mg、0.856 mmol) 及び水素化ナトリウム (20 mg、0.856 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、RBF 中、N<sub>2</sub> 下、30℃で2時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 20:1) によって精製すると、所望の生成物 2-ブロモ-6-[ [4-(トリアゾール-2-イル) フェニル] メトキシ] ピリジン (170 mg、0.513 mmol、収率 60.0%) が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 176.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.40 分。

30

## ステップ 4

水 (4 mL) 及びジオキサン (15 mL) 中のメチル 3-[ [(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] -2-[ [4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル] -2-ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (148 mg、0.317 mmol)、2-ブロモ-6-[ [4-(トリアゾール-2-イル) フェニル] メトキシ] ピリジン (105 mg、0.317 mmol) 及び炭酸ナトリウム (101 mg、0.951 mmol) の混合物を、LCMS によって示されるように反応が完了するまで、N<sub>2</sub> 下、100℃で2時間攪拌し、反応混合物を、EtOAc を用いたセライトのパッドで濾過し、合わせた有機物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (DCM: MeOH = 20:1) によって精製すると、所望の生成物メチル 3-[ [(2S)-オキセタン-2-イル] メチル] -2-[ [4-[6-[ [4-(トリアゾール-2-イル) フェニル] メトキシ] -2-ピリジル] -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メチル] ベンズイミダゾール-5-カルボキシラート (160 mg、0.270 mmol、収率 85.3%) が淡黄色固体として得られた。LCMS: [M+H]<sup>+</sup> = 592.0、保持時間 (0.01% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) = 1.77 分。

40

## ステップ 5

メタノール (1 mL) 及び水 (1 mL) 中のメチル 3-[ [(2S)-オキセタン-2

50

－イル] メチル] －2－ [[4－ [6－ [[4－ (トリアゾール－2－イル) フェニル] メトキシ] －2－ピリジル] －3, 6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル] メチル] －2－ベンズイミダゾール－5－カルボキシラート (160mg、0.270mmol)、水酸化リチウム水和物 (11mg、0.270mmol) の混合物を、LCMSによって示されるように反応が完了するまで、RBF中、N<sub>2</sub>下、20℃で2時間攪拌し、反応混合物をHCl水溶液でpH=2に調整し、分取HPLCによって精製すると、所望の生成物3－ [[ (2S)－オキセタン－2－イル] メチル] －2－ [[4－ [6－ [[4－ (トリアゾール－2－イル) フェニル] メトキシ] －2－ピリジル] －3, 6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル] メチル] －2－ベンズイミダゾール－5－カルボン酸 (68mg、0.118mmol、収率43.5%) が淡黄色固体として得られた。LCMS : [M+H]<sup>+</sup> = 578.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.54分。

10

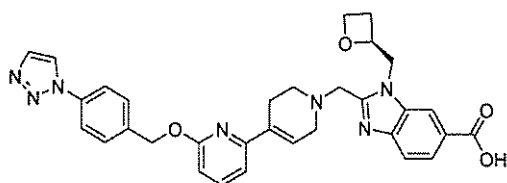
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.25 (s、1H)、8.11 (s、2H)、8.01 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.82 (d、J=8.4 Hz、1H)、7.74–7.57 (m、4H)、7.08 (d、J=7.5 Hz、1H)、6.76 (d、J=7.9 Hz、2H)、5.44 (s、2H)、5.06 (d、J=4.9 Hz、1H)、4.71 (dd、J=51.6、10.1 Hz、3H)、4.40 (dd、J=42.7、7.6 Hz、3H)、3.99 (dd、J=60.9、13.5 Hz、4H)、3.25 (s、7H)、2.75 (s、2H)、2.70–2.58 (m、2H)、2.40 (d、J=7.8 Hz、2H)。

【0471】

20

(S)－2－ ((6－ ((4－ (1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) ベンジル) オキシ) －3', 6'－ジヒドロ－[2, 4'－ビピリジン] －1' (2'H)－イル) メチル) －1－ (オキセタン－2－イルメチル) －1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸 (化合物244)

【化271】



30

化合物244

化合物19と同様の方法で調製

LCMS : [M+H]<sup>+</sup> = 578.0、保持時間 (0.01% TFA) = 1.29分。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) δ 8.81 (s、1H)、8.25 (s、1H)、8.01–7.86 (m、4H)、7.81 (d、J=8.3 Hz、1H)、7.73–7.58 (m、5H)、7.08 (d、J=7.5 Hz、1H)、6.76 (d、J=8.0 Hz、2H)、5.46 (s、2H)、5.06 (d、J=6.9 Hz、1H)、4.79 (dd、J=15.1、7.4 Hz、1H)、4.65 (d、J=13.2 Hz、1H)、4.45 (s、2H)、4.05 (s、1H)、3.94 (s、1H)、2.71 (d、J=32.8 Hz、4H)、2.40 (d、J=8.5 Hz、3H)。

40

【0472】

(S)－2－ ((4－ (6－ (4－ (1H－イミダゾール－1－イル) ベンジルオキシ) ピリジン－2－イル) －5, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－イル) メチル) －3－ (オキセタン－2－イルメチル) －3H－イミダゾ [4, 5-b] ピリジン－5－カルボン酸 (化合物245)

50

O=C(O)c1ccc2nc3c(ncn3Cc4cccnc4C5=CC=CC=C5OC6=CC=C(C=C6)n7ccncc7)c21

化合物 2 4 5

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26–8.23 (brs, 1H)、8.12 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.99 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.75–7.73 (m、1H)、7.71–7.63 (m、3H)、7.60–7.56 (m、2H)、7.11–7.07 (m、2H)、6.80–6.76 (m、1H)、6.74 (d、J=8.2 Hz、1H)、5.42 (s、2H)、5.16–5.10 (m、1H)、4.83 (dd、J=14.7、6.6 Hz、1H)、4.70 (dd、J=14.6、4.0 Hz、1H)、4.46 (dd、J=14.1、7.1 Hz、1H)、4.35 (dt、J=8.9、6.0 Hz、1H)、4.13 (d、J=13.6 Hz、1H)、4.03 (d、J=13.6 Hz、1H)、3.30–3.25 (m、4H)、2.79–2.73 (m、2H)、2.69–2.62 (m、1H)、2.57–2.54 (m、1H)。

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

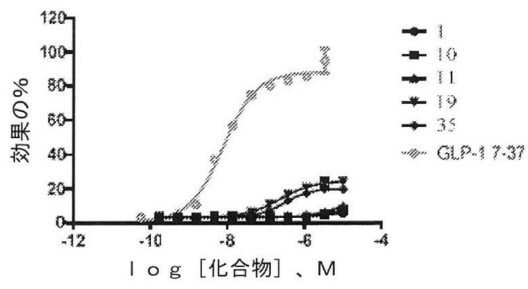


図 1 A

【図 1 B】

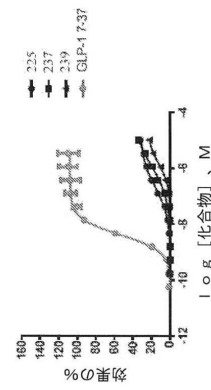
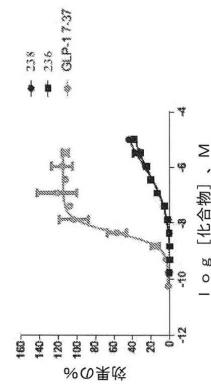


図 1 B

10

20

30

40

50

【図 2 A】

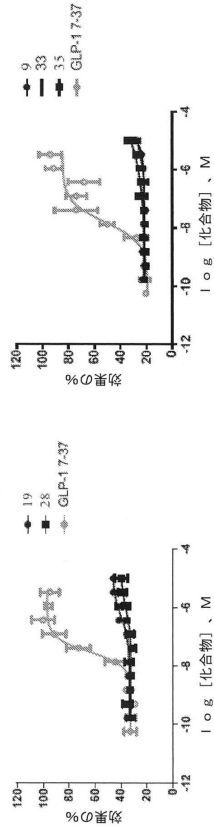


図 2 A

【図 2 B】



図 2 B

【図 3】

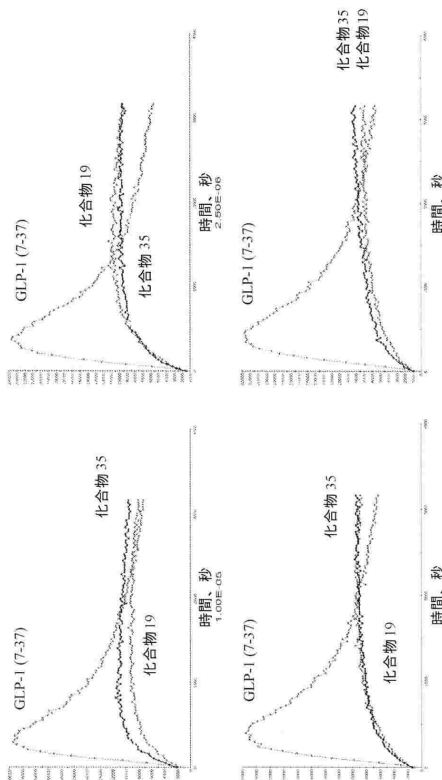


図 3

【図 4】

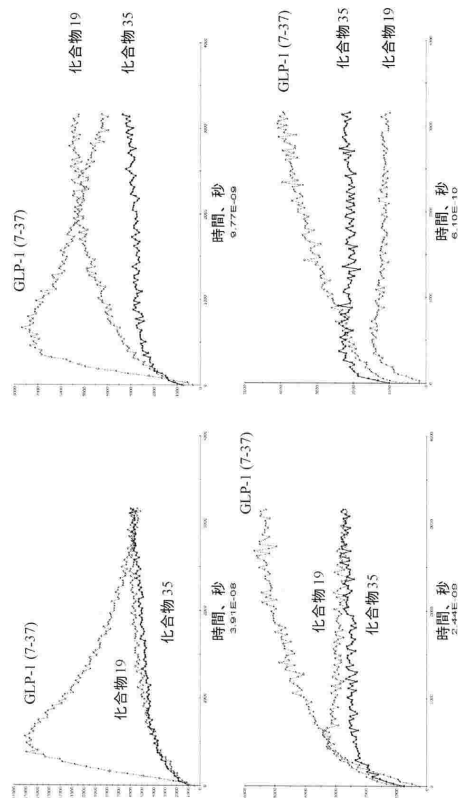


図 4

10

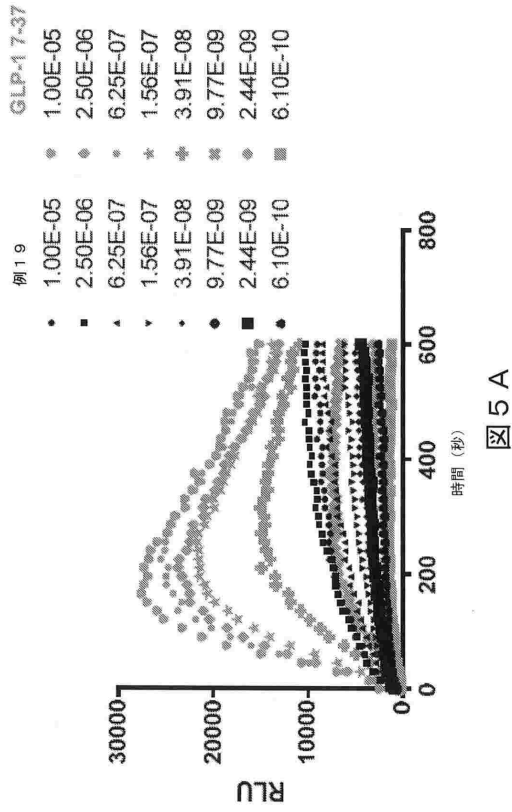
20

30

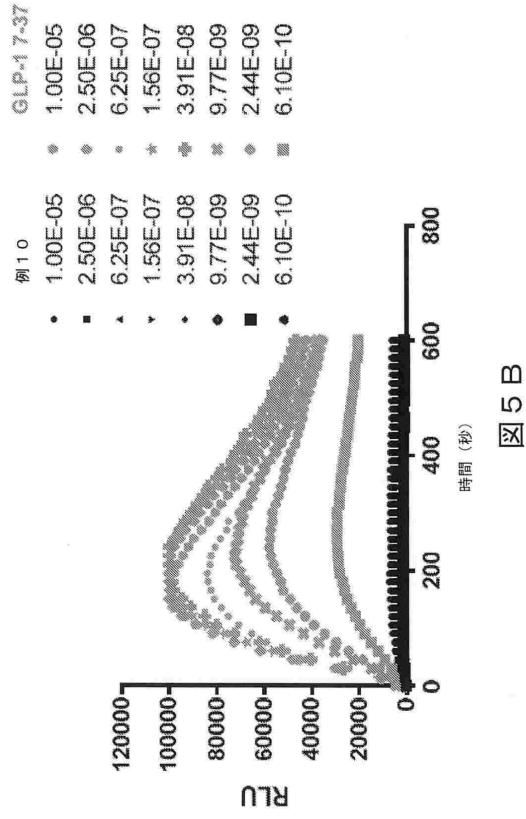
40

50

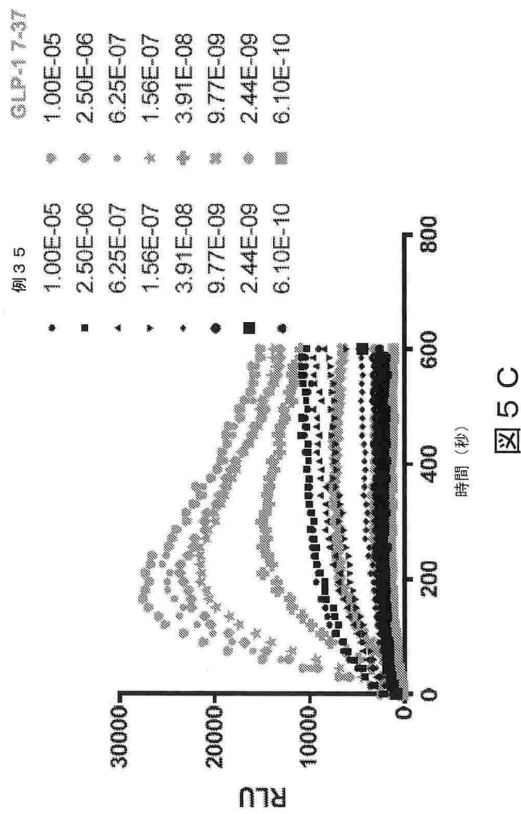
【図 5 A】



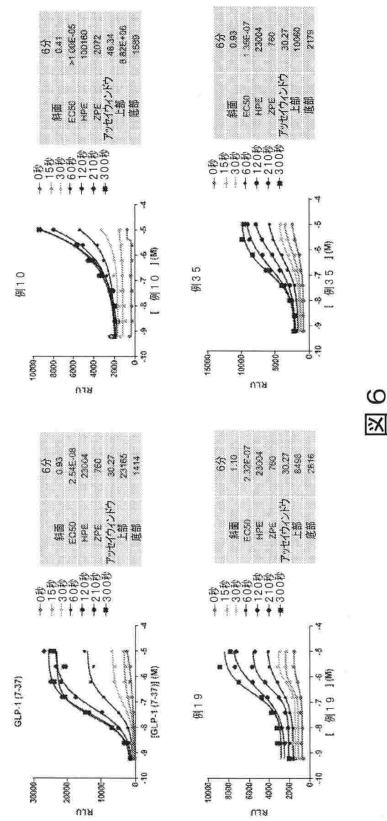
【図 5 B】



【図 5 C】



【図 6】



10

20

30

40

50

【図 7 A】

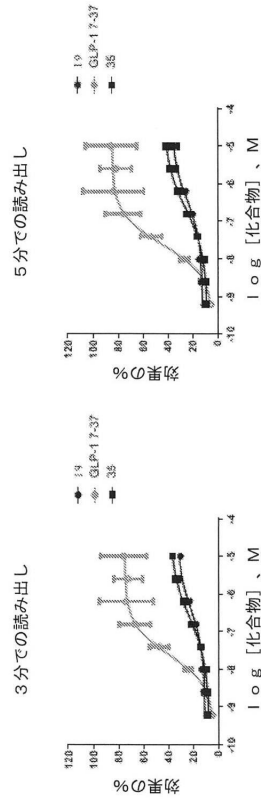


図 7 A

【図 7 B】

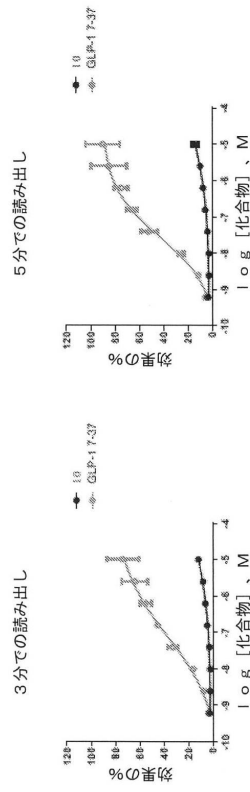


図 7 B

【図 8 A】

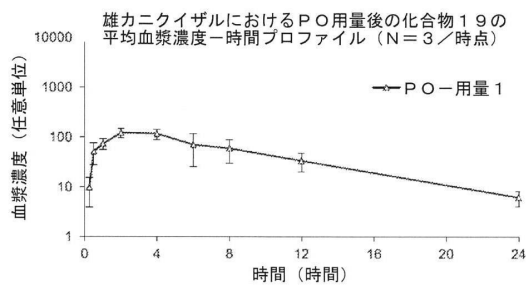


図 8 A

【図 8 B】

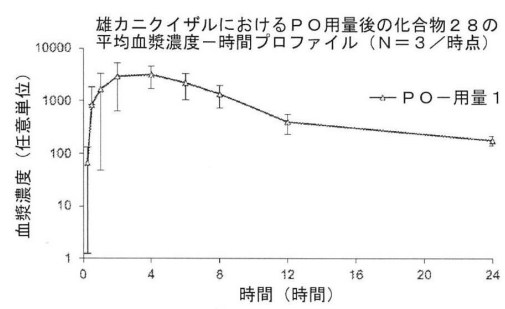


図 8 B

10

20

30

40

50

【図 8 C】

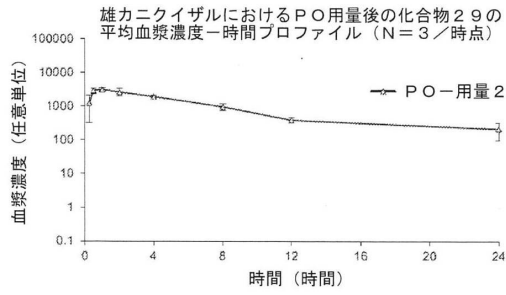


図 8 C

【図 8 D】

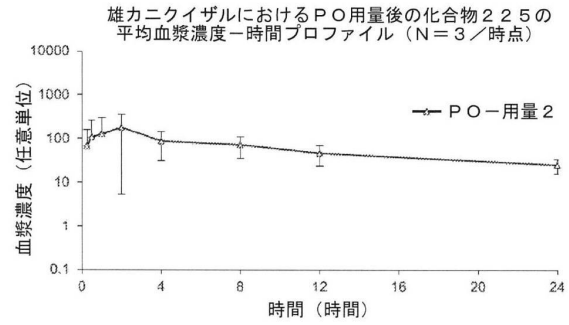


図 8 D

10

【図 8 E】

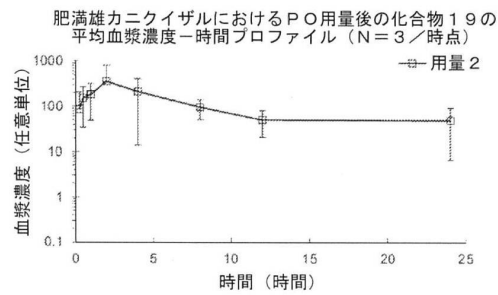


図 8 E

【図 8 F】

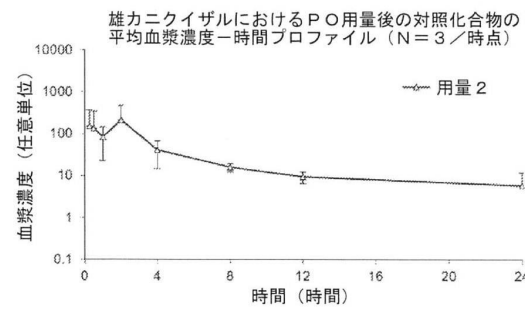


図 8 F

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|         |                  |         |         |         |
|---------|------------------|---------|---------|---------|
| A 6 1 K | 31/4995(2006.01) | A 6 1 K | 31/4995 |         |
| A 6 1 K | 31/506(2006.01)  | A 6 1 K | 31/506  |         |
| A 6 1 K | 31/5383(2006.01) | A 6 1 K | 31/5383 |         |
| A 6 1 K | 31/551(2006.01)  | A 6 1 K | 31/551  |         |
| A 6 1 P | 1/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 1/04    |         |
| A 6 1 P | 1/16 (2006.01)   | A 6 1 P | 1/16    |         |
| A 6 1 P | 3/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/04    |         |
| A 6 1 P | 3/06 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/06    |         |
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/10    |         |
| A 6 1 P | 3/12 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/12    |         |
| A 6 1 P | 7/02 (2006.01)   | A 6 1 P | 7/02    |         |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/00    |         |
| A 6 1 P | 9/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/10    |         |
| A 6 1 P | 9/12 (2006.01)   | A 6 1 P | 9/12    |         |
| A 6 1 P | 13/12 (2006.01)  | A 6 1 P | 13/12   |         |
| A 6 1 P | 15/10 (2006.01)  | A 6 1 P | 15/10   |         |
| A 6 1 P | 17/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 17/06   |         |
| A 6 1 P | 19/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 19/02   |         |
| A 6 1 P | 19/06 (2006.01)  | A 6 1 P | 19/06   |         |
| A 6 1 P | 19/10 (2006.01)  | A 6 1 P | 19/10   |         |
| A 6 1 P | 25/16 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/16   |         |
| A 6 1 P | 25/18 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/18   |         |
| A 6 1 P | 25/24 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/24   |         |
| A 6 1 P | 25/28 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/28   |         |
| A 6 1 P | 27/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 27/02   |         |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 29/00   |         |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 35/00   |         |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00   | 1 1 1   |
| C 0 7 D | 471/04 (2006.01) | C 0 7 D | 471/04  | 1 0 4 Z |
| C 0 7 D | 487/08 (2006.01) | C 0 7 D | 471/04  | 1 0 5 Z |
| C 0 7 D | 498/04 (2006.01) | C 0 7 D | 471/04  | 1 1 1   |
|         |                  | C 0 7 D | 487/08  |         |
|         |                  | C 0 7 D | 498/04  |         |

・レーン 2 9 2 1

審査官 中村 政彦

(56)参考文献 国際公開第2018/109607 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 5 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

C 0 7 D 4 8 7 / 0 0

C 0 7 D 4 9 8 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )