

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-505198
(P2025-505198A)

(43)公表日 令和7年2月21日(2025.2.21)

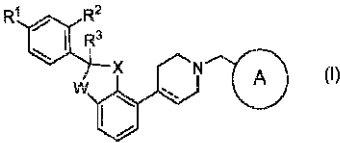
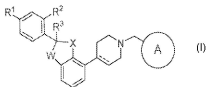
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14		4 C 0 8 4
C 0 7 D 413/14 (2006.01)		C 0 7 D 413/14	C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/454(2006.01)		A 6 1 K 31/454		
C 0 7 D 417/14 (2006.01)		C 0 7 D 417/14		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
		審査請求 有	予備審査請求	未請求 (全126頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-546402(P2024-546402)	(71)出願人	504389991	
(86)(22)出願日	令和5年2月10日(2023.2.10)		ノバルティス アーゲー	
(85)翻訳文提出日	令和6年9月27日(2024.9.27)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ	
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/051207		3 5	
(87)国際公開番号	WO2023/152698	(74)代理人	100092783	
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)		弁理士 小林 浩	
(31)優先権主張番号	63/308,843	(74)代理人	100095360	
(32)優先日	令和4年2月10日(2022.2.10)		弁理士 片山 英二	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134	
(31)優先権主張番号	63/323,401		弁理士 大森 規雄	
(32)優先日	令和4年3月24日(2022.3.24)	(74)代理人	100139310	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 吉光 真紀	
(31)優先権主張番号	PCT/IB2022/053367	(72)発明者	アラン, マーティン	
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0	
			2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセ	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 肥満の治療のためのG L P 1 受容体の活性化因子としての2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [D] [1 , 3] ジオキソール

(57)【要約】

本発明は、肥満、2型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患（N A F L D）、非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、及びニューロパチーの治療のためのグルカゴン様ペプチド1（G L P 1）受容体の活性化因子としての式（I）の化合物に関する。

【化1】



【請求項 1】

【化 1】



式中、

【化 2】

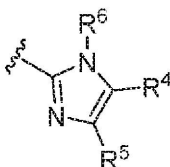


【化 3】



20

【化 4】



30

【化 5】



Wは、O又はCH₂であり；

X は、O 又は CH_2 であり；

R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、H、C₁~₃アルキル、ハロ及びCNから選択され；

R³ は、H 及び C₁ ~ C₃-アルキルから選択され；

R^4 及び R^5 は、

(a a) R⁴ は、H、C₁~6-アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₃~6-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、C₃~6-シクロアルキル-C₁~3-アルキル-(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C₁~3-アルキル-、フェニル-C₁~3-アルキル-、ハロ、CN、NO₂、OR^{4a}、SR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}OR^{4a}、NR^{4c}R^{4d}、NR^{4c}(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)OR^{4a})、N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))、NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、NR^{4c}(S(O)

40

50

$O)_2NR^4C R^4D$)、 $NR^4C(C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4C R^4D$ 、 $ONR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2NR^4C R^4D$ 、 $S(O)_2OR^4A$ 、 $S(=NR^4G)(O)R^4B$ 、 $S(=NR^4G)(O)NR^4C NR^4D$ 、 $P(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、及び $P(O)(OR^4E)(R^4F)$ から選択され、 R^4 の前記 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^4A 、 SR^4A 、 $C(O)R^4B$ 、 $C(O)NR^4C R^4D$ 、 $C(O)NR^4C(OR^4A)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2NR^4C R^4D)$ 、 NR^4COR^4A 、 $NR^4C R^4D$ 、 $NR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)OR^4A)$ 、 $N(OR^4A)(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C R^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(C(O)R^4B))$ 、 $NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $NR^4C(S(O)_2NR^4C R^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4C R^4D$ 、 $ONR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2NR^4C R^4D$ 、 $S(O)_2OR^4A$ 、 $S(=NR^4G)(O)R^4B$ 、 $S(=NR^4G)(O)NR^4C NR^4D$ 、 $P(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、及び $P(O)(OR^4E)(R^4F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；及び

R^5 は、5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-であり、前記5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、 $C(O)OR^5A$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、CN、 NO_2 、 OR^5A 、 SR^5A 、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^5B$ 、 $C(O)NR^5C R^5D$ 、 $C(O)NR^5C(OR^5A)$ 、 $C(O)NR^5C(S(O)_2R^5B)$ 、 $C(O)NR^5C(S(O)_2NR^5C R^5D)$ 、 NR^5COR^5A 、 $NR^5C R^5D$ 、 $NR^5C(C(O)R^5B)$ 、 $NR^5C(C(O)OR^5A)$ 、 $N(OR^5A)(C(O)R^5B)$ 、 $NR^5C(C(O)NR^5C R^5D)$ 、 $NR^5C(C(O)NR^5C(C(O)R^5B))$ 、 $NR^5C(S(O)_2R^5B)$ 、 $NR^5C(S(O)_2NR^5C R^5D)$ 、 $NR^5C(C(O)NR^5C(S(O)_2R^5B))$ 、 $OC(O)R^5B$ 、 $OC(O)NR^5C R^5D$ 、 $ONR^5C(C(O)R^5B)$ 、 $OS(O)_2R^5B$ 、 $OP(O)(OR^5E)(OR^5F)$ 、 $S(O)OR^5A$ 、 $S(O)R^5B$ 、 $S(O)_2R^5B$ 、 $S(O)_2NR^5C R^5D$ 、 $S(O)_2OR^5A$ 、 $S(=NR^5G)(O)R^5B$ 、 $S(=NR^5G)(O)NR^5C NR^5D$ 、 $P(O)(OR^5E)(OR^5F)$ 、及び $P(O)(OR^5E)(R^5F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；又は

(bb) R^4 は、5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-であり、前記5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、で置換される $C(O)OR^4A$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、CN、 NO_2 、 OR^4A 、 SR^4A 、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^4B$ 、 $C(O)NR^4C R^4D$ 、 $C(O)NR^4C(OR^4A)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2NR^4C R^4D)$ 、 NR^4COR^4A 、 $NR^4C R^4D$ 、 $NR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)OR^4A)$ 、 $N(OR^4A)(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C R^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(C(O)R^4B))$ 、 $NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $NR^4C(S(O)_2NR^4C R^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4C R^4D$ 、 $ONR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2$

$\text{NR}^4\text{C}\text{R}^4\text{D}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4\text{A}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^4\text{G})(\text{O})\text{R}^4\text{B}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^4\text{G})(\text{O})\text{NR}^4\text{C}\text{NR}^4\text{D}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4\text{E})(\text{OR}^4\text{F})$ 、及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4\text{E})(\text{R}^4\text{F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ

R^5 は、 H 、 $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3\sim 6$ -シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、フェニル- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{5\text{a}}$ 、 $\text{SR}^{5\text{a}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{b}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}(\text{OR}^{5\text{a}})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{b}})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5\text{c}}\text{R}^{5\text{d}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}\text{OR}^{5\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{b}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5\text{a}})$ 、 $\text{N}(\text{OR}^{5\text{a}})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{b}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}\text{R}^{5\text{d}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{b}}))$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{b}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5\text{c}}\text{R}^{5\text{d}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{c}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{b}}))$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5\text{b}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{ONR}^{5\text{c}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{b}})$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{b}}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{e}})(\text{OR}^{5\text{f}})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{5\text{a}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{5\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{b}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5\text{c}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{5\text{a}}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5\text{g}})(\text{O})\text{R}^{5\text{b}}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5\text{g}})(\text{O})\text{NR}^{5\text{c}}\text{NR}^{5\text{d}}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{e}})(\text{OR}^{5\text{f}})$ 、及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{e}})(\text{R}^{5\text{f}})$ から選択され、 R^5 の前記 $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3\sim 6$ -シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、及びフェニル- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキルはそれぞれ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{5\text{A}}$ 、 $\text{SR}^{5\text{A}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}(\text{OR}^{5\text{A}})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{B}})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}\text{OR}^{5\text{A}}$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5\text{A}})$ 、 $\text{N}(\text{OR}^{5\text{A}})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}}))$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{B}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}})$ 、 $\text{NR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{B}}))$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{ONR}^{5\text{C}}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}})$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{E}})(\text{OR}^{5\text{F}})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{5\text{A}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{5\text{A}}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5\text{G}})(\text{O})\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^{5\text{G}})(\text{O})\text{NR}^{5\text{C}}\text{NR}^{5\text{D}}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{E}})(\text{OR}^{5\text{F}})$ 、及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5\text{E}})(\text{R}^{5\text{F}})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され； R^6 は、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル及び(5~10員ヘテロアリール)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキルから選択され、 R^6 の前記(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル及び(5~10員ヘテロアリール)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキルはそれぞれ、 $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、 $-\text{OH}$ 、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

$\text{R}^{4\text{a}}$ 、 $\text{R}^{4\text{b}}$ 、 $\text{R}^{4\text{c}}$ 、及び $\text{R}^{4\text{d}}$ は、それぞれ独立して、 H 、 $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 $\text{R}^{4\text{a}}$ 、 $\text{R}^{4\text{b}}$ 、 $\text{R}^{4\text{c}}$ 、及び $\text{R}^{4\text{d}}$ の前記 $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、及び $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 $-\text{OH}$ 及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ $\text{R}^{4\text{a}}$ 、 $\text{R}^{4\text{b}}$ 、 $\text{R}^{4\text{c}}$ 、及び $\text{R}^{4\text{d}}$ の前記 $\text{C}_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、 $-\text{OH}$ 、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

$\text{R}^{4\text{a}}$ 、 $\text{R}^{4\text{b}}$ 、 $\text{R}^{4\text{c}}$ 、及び $\text{R}^{4\text{d}}$ は、それぞれ独立して、 H 、 $\text{C}_1\sim 6$ -アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシ

クロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} の前記 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} の前記 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1\sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4e} 、 R^{4f} 、及び R^{4g} は、それぞれ独立して、H及び $C_1\sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} の前記 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH、ハロ及び-OC(O)- $C_1\sim 15$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} の前記 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1\sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4E} 、 R^{4F} 、及び R^{4G} は、それぞれ独立して、H及び $C_1\sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} は、それぞれ独立して、H、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} の前記 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} の前記 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1\sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5g} は、それぞれ独立して、H及び $C_1\sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} の前記 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH、ハロ及び-OC(O)- $C_1\sim 15$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} の前記 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1\sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{5E} 、 R^{5F} 、及び R^{5G} は、それぞれ独立して、H及び $C_1\sim 6$ -アルキルから選択される；

から選択される

化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、クロロ、フルオロ又はCNであり；且つ R^2 が、クロロ又はフルオロであり、且つ R^3 が、-CH₃である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^4 が、 $C_1\sim 3$ -アルキル、 $C_2\sim 4$ アルケニル、 $C_2\sim 4$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びハロから選択され、 R^4 の前記 $C_1\sim 3$ -アルキル、 $C_2\sim 4$ アルケニル、 $C_2\sim 4$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及びフェニルがそれぞれ、ハロ及び $C_1\sim 3$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され

10

20

30

40

50

、且つ R^5 が、5～10員ヘテロアリール又は（5～10員ヘテロアリール）- $C_{1\sim3}$ -アルキルであり、前記5～10員ヘテロアリール及び（5～10員ヘテロアリール）- $C_{1\sim3}$ -アルキルがそれぞれ、 $C(O)OR^{5A}$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、 $C_{1\sim3}$ -アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され； R^{5A} が、H及び $C_{1\sim3}$ -アルキルから選択される、請求項1又は請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^4 が、 $C_{1\sim3}$ -アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項5】

R^4 が、5～10員ヘテロアリール又は（5～10員ヘテロアリール）- $C_{1\sim3}$ -アルキルであり、前記5～10員ヘテロアリール及び（5～10員ヘテロアリール）- $C_{1\sim3}$ -アルキルがそれぞれ、 $C(O)OR^{4A}$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、 $C_{1\sim3}$ -アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され； R^{4A} が、H及び $C_{1\sim3}$ -アルキルから選択され、且つ R^5 が、 $C_{1\sim3}$ -アルキル、 $C_{2\sim4}$ -アルケニル、 $C_{2\sim4}$ -アルキニル、 $C_{3\sim6}$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びハロから選択され、前記 $C_{1\sim3}$ -アルキル、 $C_{2\sim4}$ -アルケニル、 $C_{2\sim4}$ -アルキニル、 $C_{3\sim6}$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及びフェニルがそれぞれ、ハロ及び $C_{1\sim3}$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される、請求項1又は請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項6】

R^5 が、 $C_{1\sim3}$ -アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキルである、請求項5に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

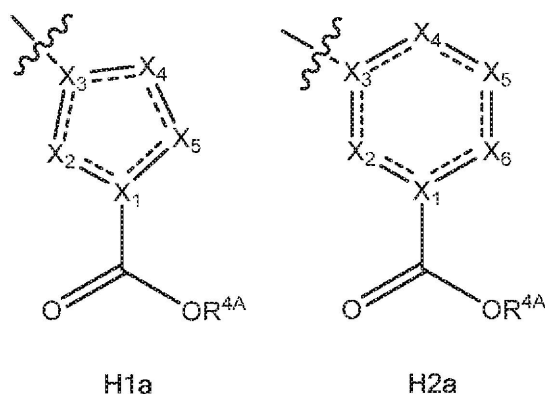
R^4 が、 $C(O)OR^{4A}$ で置換されている5～10員ヘテロアリールであり、且つハロ、 $C_{1\sim3}$ -アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され； R^{4A} が、H及び $C_{1\sim3}$ -アルキルから選択される、請求項5又は請求項6に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項8】

R^4 が、式H1a又はH2a

【化6】



40

の構造を有し：

前記環が、芳香族である（式中、

50

X_1 が、C であり、且つ X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のそれぞれが、独立して、C = O、 CR^{4h} 、 NR^{4i} 、O、又は S であり、 $X_2 \sim X_6$ の少なくとも 1 つが、N、O、又は S であり；

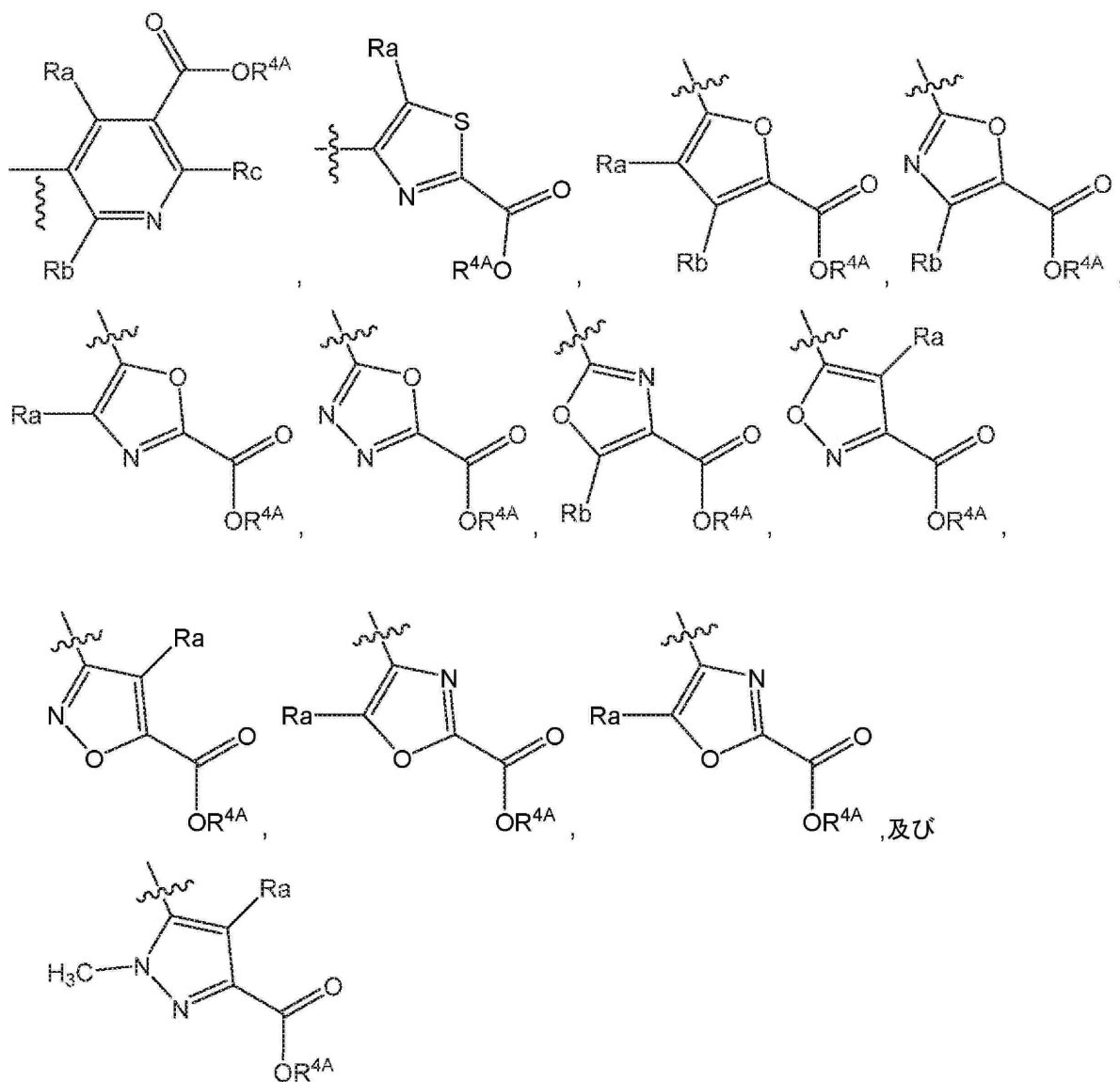
R^{4A} が、H 及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから選択され；且つ

存在する場合、 R^{4h} が、ハロ、 $C_1 \sim 3$ -アルキル又は 1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルであり、且つ R^{4i} が、 $C_1 \sim 3$ -アルキルである）、請求項 5～7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^4 が、

【化 7】



10

20

30

40

からなる群から選択され、

R_a 、 R_b 及び R_c が、H、 $C_1 \sim 3$ -アルキル及び 1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルから独立して選択され、且つ R^{4A} が、H 及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから選択される、請求項 5～8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^5 が、C(O)OR^{5A} で置換され、且つハロ、 $C_1 \sim 3$ -アルキル及び 1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルから独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換されている 5～10 員ヘテロアリアルであり； R^{5A} が

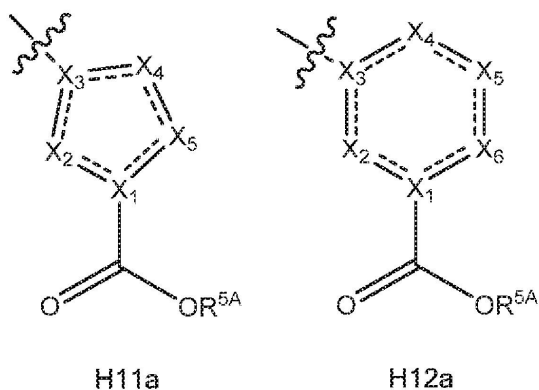
50

、H及びC₁～₃-アルキルから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R⁵が、式H11a又はH12a：

【化8】



10

の構造を有し、

前記環が、芳香族であり（式中、

X₁が、Cであり、且つX₂、X₃、X₄、X₅、及びX₆のそれぞれが、独立して、C=O、CR^{5h}、NR⁵ⁱ、O、又はSであり、X₂～X₆の少なくとも1つが、N、O、又はSであり；

20

R^{5A}が、H及びC₁～₃-アルキルから選択され；且つ

存在する場合、R^{5h}が、ハロ、C₁～₃-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～₃-アルキルであり、且つR⁵ⁱが、C₁～₃-アルキルである）、請求項10に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

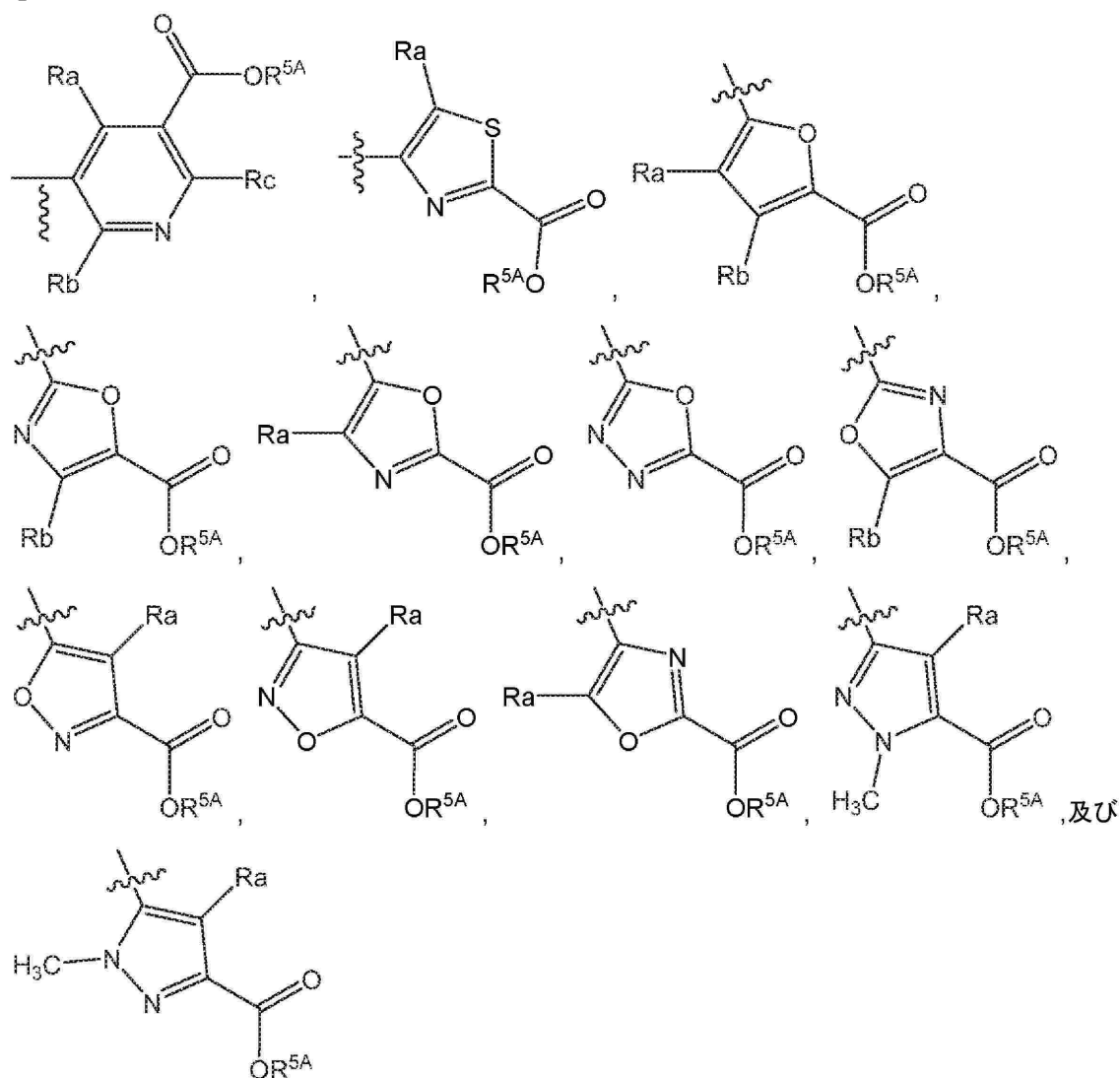
R⁵が、

30

40

50

【化 9】



からなる群から選択され：

R a、R b 及び R c が、H、C₁～3-アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～3-アルキルから独立して選択され、且つR^{5A}が、H及びC₁～3-アルキルから選択される、請求項10又は請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R⁶が、(4～6員ヘテロシクロアルキル)－CH₂－及び(5～6員ヘテロアリール)－CH₂－から選択され、R⁶の前記(4～6員ヘテロシクロアルキル)－CH₂－及び(5～6員ヘテロアリール)－CH₂－がそれぞれ、C₁～6-アルキル、－OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

R⁶が、式：

【化10】



10

20

30

40

50

であり、
【化 1 1】

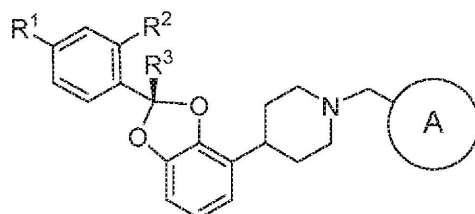


が、分子の残部への結合点を示す、請求項 1 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

式 (I I a) の化合物：

【化 1 2】



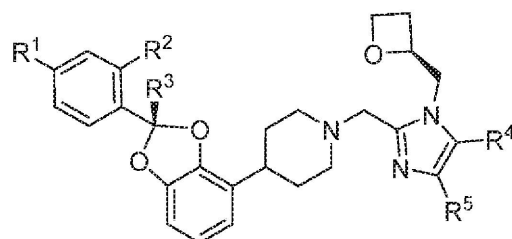
(IIa)

である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

式 (I I I a) の化合物：

【化 1 3】



(IIIa)

である、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

10

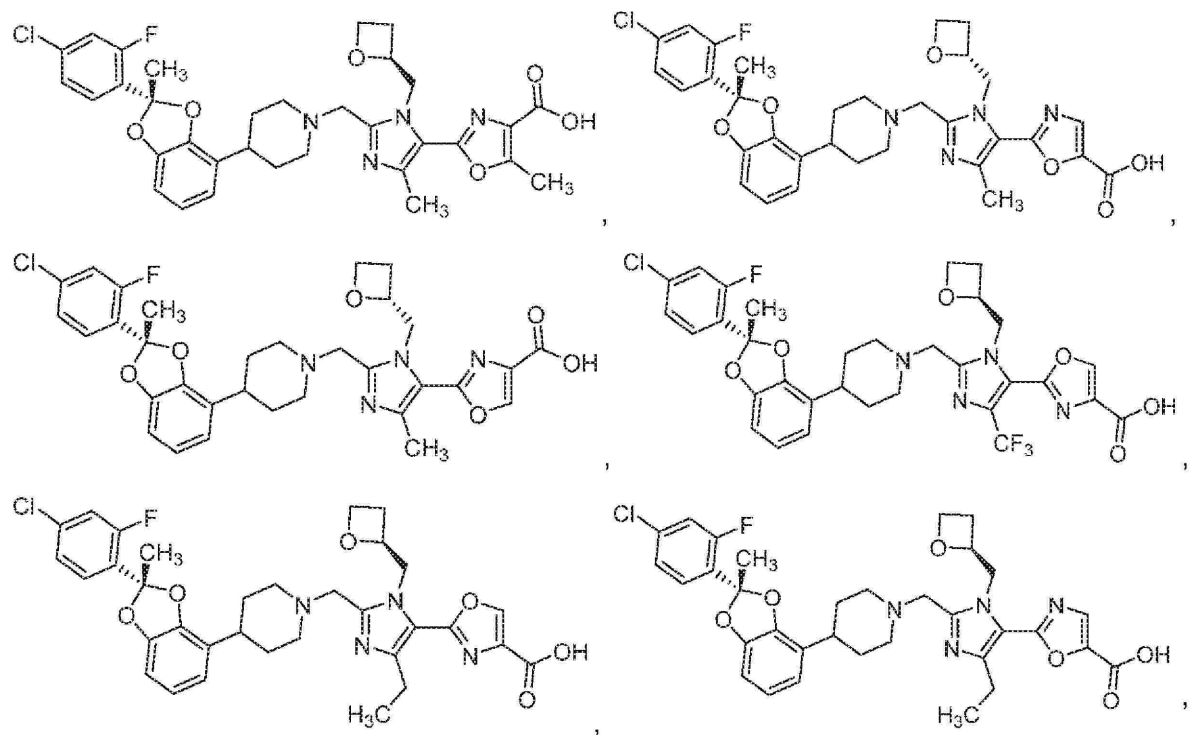
20

30

40

50

【化 1 4】

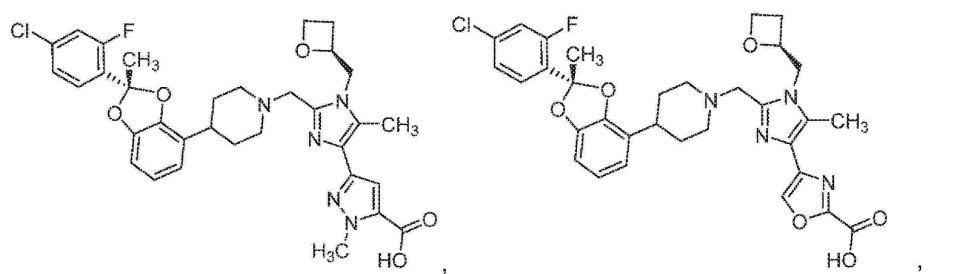
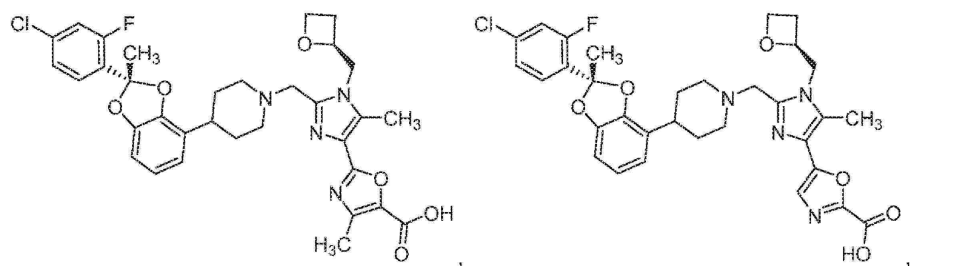
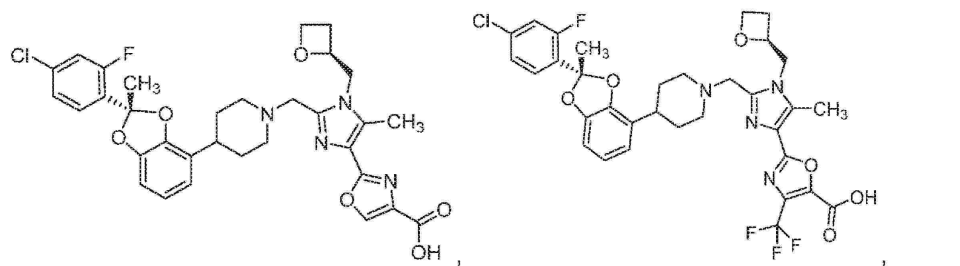
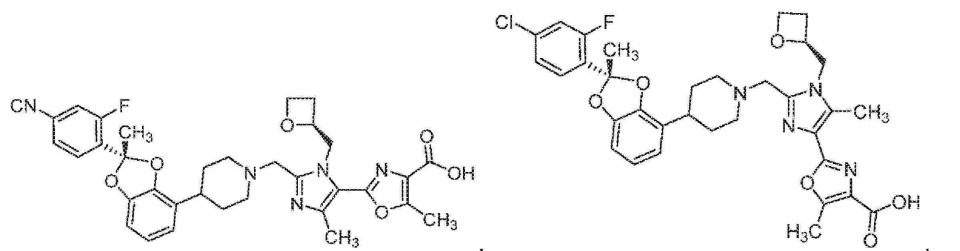
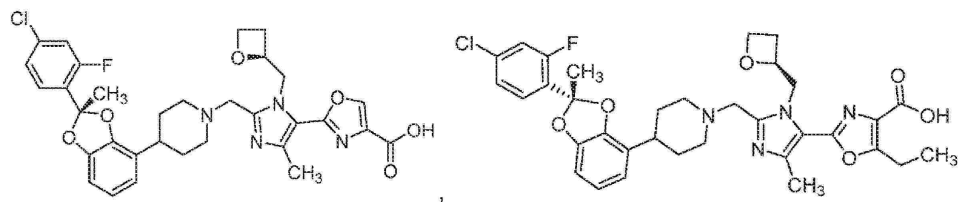
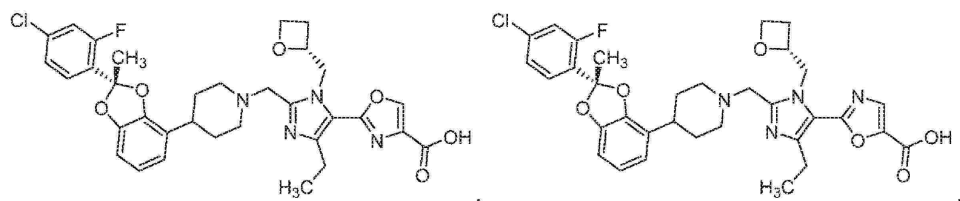


30

40

50

【化 1 5】



10

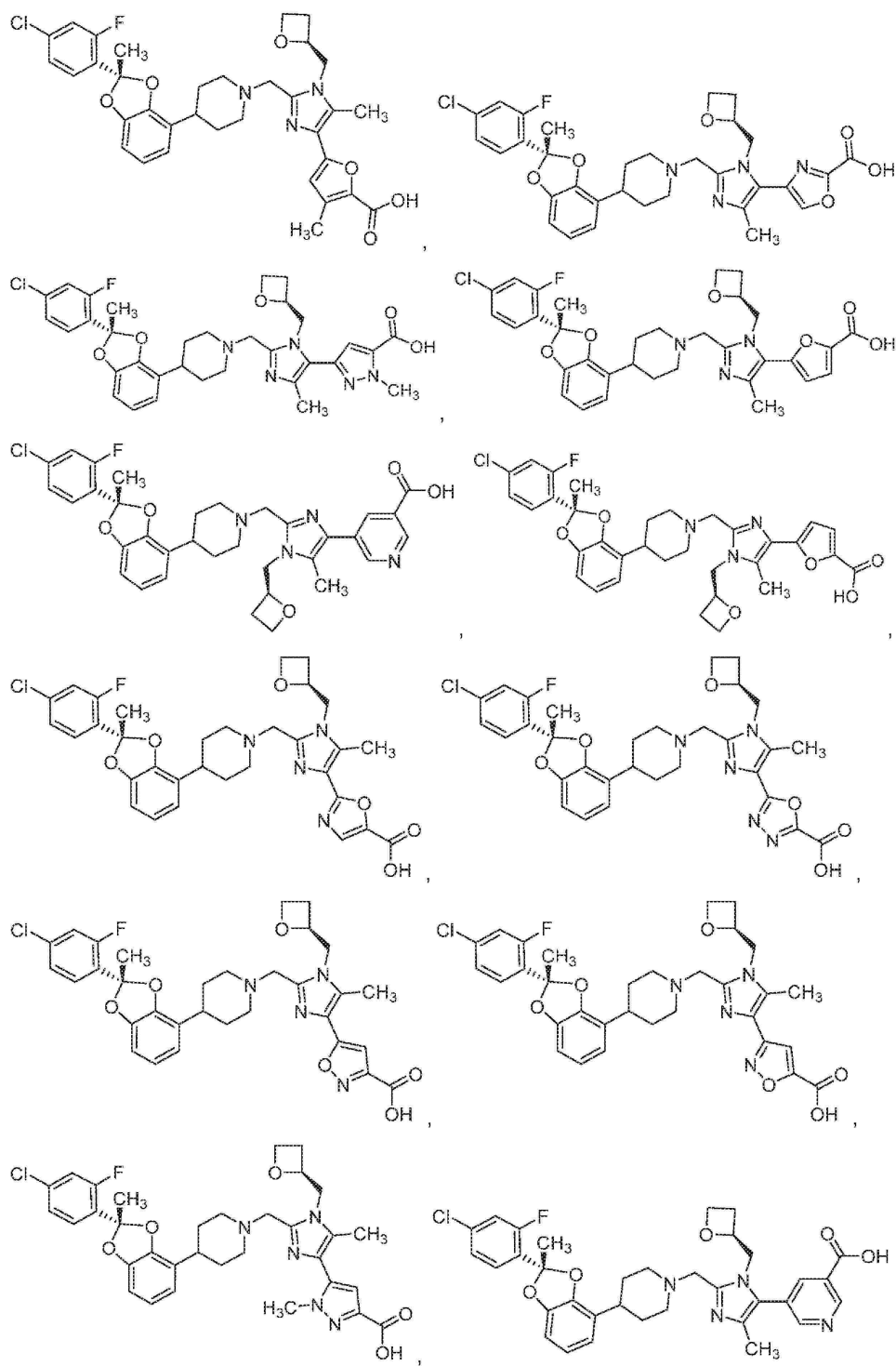
20

30

40

50

【化 1 6】



10

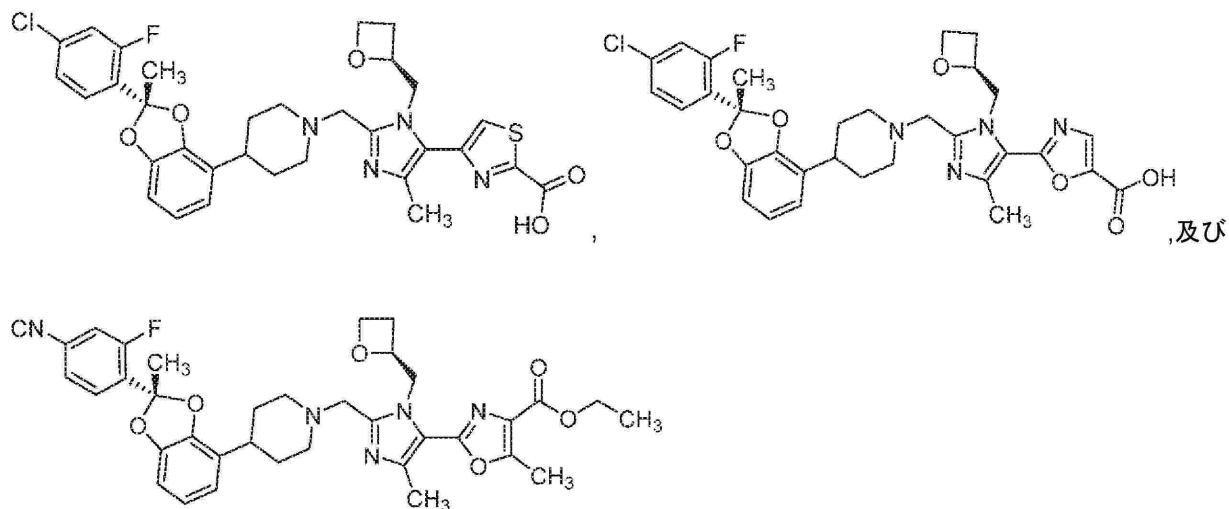
20

30

40

50

【化 17】



10

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

【請求項 18】

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸、

20

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((R) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 5 - カルボン酸、

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((R) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸、

30

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸、

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - エチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸、

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - エチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 5 - カルボン酸、

40

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - エチル - 1 - ((R) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸、

2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - エチル - 1 - ((R) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 5 - カルボン酸、

50

3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル
ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4

50

-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-
 -イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸、
 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5
 -イル)フラン-2-カルボン酸、
 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4
 -イル)ニコチン酸、
 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4
 -イル)フラン-2-カルボン酸、
 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4
 -イル)オキサゾール-5-カルボン酸、
 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4
 -イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸、
 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4
 -イル)イソオキサゾール-3-カルボン酸、
 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4
 -イル)イソオキサゾール-5-カルボン酸、
 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4
 -イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、
 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5
 -イル)ニコチン酸、
 4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル
 ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4
 -メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5
 -イル)チアゾール-2-カルボン酸、 and
 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチ
 ルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-
 4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-
 5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸、 and
 2-(2-((4-((S)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチ
 ルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-
 4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-
 5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸エチル、

10

20

30

40

50

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

【請求項 19】

請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び 1 種以上の治療的に有効な薬剤を含む組み合わせ。

【請求項 21】

医薬としての使用のための請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

肥満、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1 つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、及びニューロパチーから選択される障害又は疾患の治療における使用のための請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

肥満、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1 つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、及びニューロパチーから選択される障害又は疾患の治療のための医薬の製造における請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 24】

対象において GLP1R 活性を刺激する方法であって、前記方法が、前記対象に治療有効量の請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【請求項 25】

対象において肥満、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1 つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、及びニューロパチーから選択される障害又は疾患を治療する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1, 3-ベンゾジオキソール誘導体、それらの調製物、それらを含む医薬組成物、及びグルカゴン様ペプチド 1 受容体（GLP1R）を活性化することによって治療可能な病態、疾患及び障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

グルカゴン様ペプチド 1 受容体（GLP1R）は、G タンパク質共役型受容体（GPCR）のファミリー B1 に属し、膵臓、心臓、腸及び脳を含む多くの組織において発現される（Kieffer T. J. and Habener, J. F. Endocrin. Rev. 20: 876-913 (1999); Drucker, D. J., Endocrinology 142: 521-7 (2001); Hoist, J. J., Diabetes Metab. Res. Rev. 18: 430-41 (2002); Regard

10

20

30

40

50

J. B., Cell 135: 561-71 (2008)). GLP1Rの天然のアゴニストリガンドは、両方ともプロ-グルカゴンに由来するGLP-1 (7-36、30aa) 及びオキシントモジュリン (OXM、37aa) である。活性化時に、GLP1Rは、 $G_{\alpha s}$ -タンパク質に結合し、その後アデニル酸シクラーゼの活性化及び細胞内でのcAMPレベルの上昇を伴い、それにより膵β細胞に作用するグルコース刺激によるインスリン分泌を増強する。したがって、GLP1Rは、糖尿病患者において血中グルコースを低下させるための魅力的な治療標的である。いくつかのGLP1Rアゴニストペプチド (例えば、リラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、デュラグルチド、セマグルチド) が、糖尿病、NASH及び／又は肥満に罹患している患者のための治療のために開発されている。

10

【0003】

肥満は、現代社会において高度に蔓延しており、高血圧症、高コレステロール血症、及び冠動脈心疾患を含むいくつかの併存症と関連付けられる慢性疾患である。それはさらに、2型糖尿病 (T2DM) 及びインスリン抵抗性と高度に関連し、後者は一般に、高インスリン血症若しくは高血糖、又は両方を伴う。加えて、T2DMは、冠動脈疾患のリスクの2～4倍の上昇と関連付けられる。現在、最も効果的な肥満治療は、肥満外科手術であるが、これは患者にとって費用のかかるものであり且つ危険を伴う。したがって、肥満外科手術の薬理的な置き換えは、魅力的な代替案である。それでもやはり、肥満の治療のための薬理的介入は、肥満外科手術より効果が低く、副作用も伴うことが示されている。上市されているGLP1Rアゴニストペプチドの中で、リラグルチドは、肥満のための1日1回の治療として承認されている。セマグルチドは現在、肥満のための週に1回の治療として第3相臨床試験中である。現在、インスリン抵抗性のために抗糖尿病薬及び／又はインスリンで正常な血糖コントロールを維持できない成人の2型糖尿病の寛解に対する薬物療法は承認されておらず、駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) に対する薬物療法も承認されていない。或いは、GLP1Rアゴニストは、T2DM寛解のための効果的な療法であり得る。GLP1R受容体アゴニストは、心血管死及び慢性HFpEFを有する患者に関する入院のリスクを低減し得る。

20

【0004】

したがって、代謝障害は、GLP1Rの小分子アゴニストで潜在的に治療可能である。

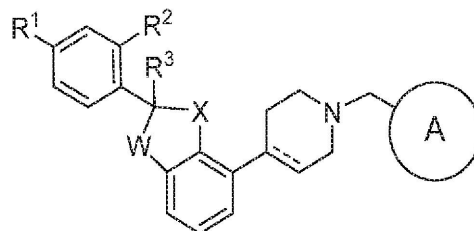
【発明の概要】

30

【0005】

本発明は、とりわけ、式 (I) の化合物：

【化1】



40

又はその薬学的に許容される塩を提供し、構成要素は本明細書にて定義される。

【0006】

本明細書で定義されるとおりの式 (I) の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、GLP1Rアゴニストである。したがって、これらの化合物は、肥満、2型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1つ以上の糖尿病合併症 (慢性腎疾患を含むがこれに限定されない)、糖尿病性腎症、脂質異常症及び心血管疾患などの代謝疾患、障害及び病態の治療において有用であり得る。化合物はまた、進行性肝疾患及びニューロパチーの治療においても有用であり得る。

【0007】

50

また、本明細書では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び1種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0008】

本明細書では、グルカゴン様ペプチド1受容体（GLP1R）を刺激するか又は活性化する方法であって、GLP1Rを式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法が提供される。

【0009】

本明細書では、患者においてGLP1Rを活性化するか又は刺激することによって治療可能な病態、疾患、又は障害を治療するか、予防するか、又は寛解させる方法であって、患者に式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩（例えば、治療有効量で）を投与することを含む方法が提供される。

10

【0010】

本明細書では、患者において肥満及び2型糖尿病を含む代謝及び関連する障害、心不全などの心血管疾患（例えば、駆出率が保たれた心不全（HFpEF））、及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）から選択される疾患、障害、又は病態を治療するか、予防するか、又は寛解させる方法であって、患者に、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を（例えば、治療有効量）で投与することを含む方法が提供される。

【0011】

また、本明細書では、本明細書に記載される方法のいずれかにおける使用のための式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

20

【0012】

また、本明細書では、本明細書に記載される方法のいずれかにおける使用のための医薬の調製のための式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0013】

本発明の化合物は、例えば、血漿中の最大濃度（ C_{max} ）及び／又は総暴露量（曲線下面積（AUC））値などのある特定の薬物動態パラメーターの測定によって実証されるとおりの有利なADME（吸収、分布、代謝及び排出）特性、例えば、インビボ暴露量（特に、経口投与されるとき）を示し得る。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の様々な態様及び実施形態が本明細書に記載される。ある特定の特徴は、明瞭さ（及び／又は簡潔さ）のために別個の実施形態の文脈において指定されているが、そのような実施形態は、本発明のさらなる実施形態を提供するために、他の指定された特徴（例えば、任意の好適なサブコンビネーションで）と組み合わせられてもよいことが認識されるであろう。

30

【0015】

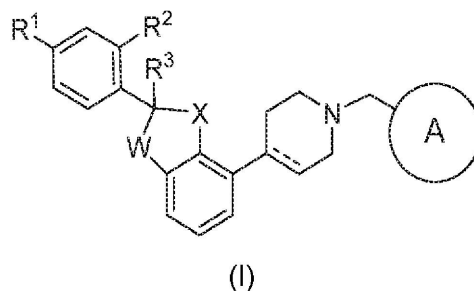
置換基の定義は、本明細書で提供されるいずれかの式、例えば、適宜、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）の化合物に適用される。置換基の定義は、最終生成物及び対応する中間体に適宜適用される。

40

【0016】

ある態様において、本明細書では、式（I）の化合物：

【化 2】



10

又はその薬学的に許容される塩（式中、

【化 3】



は、単結合又は二重結合であり；

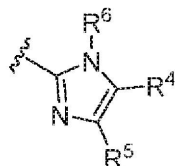
【化 4】



20

は、

【化 5】



であり、

式中、

【化 6】



は、分子の残部への結合点を示し；

Wは、O又はCH₂であり；Xは、O又はCH₂であり；R¹及びR²は、それぞれ独立して、H、C₁～₃アルキル、ハロ及びCNから選択され；R³は、H及びC₁～₃アルキルから選択され；

R⁴は、(a) H、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₆シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、C₃～₆シクロアルキル-C₁～₃アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁～₃アルキル、フェニル-C₁～₃アルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^{4a}、SR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}OR^{4a}、NR^{4c}R^{4d}、NR^{4c}(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)OR^{4a})、N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))、NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b}))、OC(O)R^{4b}、OC(O)NR^{4c}R^{4d}、ONR^{4c}(C(O)R^{4b})、OS(O)₂R^{4b}、OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、S(O)OR^{4a}、S(O)R^{4b}、S(O)₂

40

50

R^4 b 、 $S(O)_2NR^4cR^4d$ 、 $S(O)_2OR^4a$ 、 $S(=NR^4g)(O)R^4b$ 、 $S(=NR^4g)(O)NR^4cNR^4d$ 、 $P(O)(OR^4e)(OR^4f)$ 、及び $P(O)(OR^4e)(R^4f)$ から選択され、 R^4 の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^4A 、 SR^4A 、 $C(O)R^4B$ 、 $C(O)NR^4cR^4d$ 、 $C(O)NR^4c(OR^4A)$ 、 $C(O)NR^4c(S(O)_2R^4B)$ 、 $C(O)NR^4c(S(O)_2NR^4cR^4d)$ 、 NR^4cOR^4A 、 NR^4cR^4d 、 $NR^4c(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4c(C(O)OR^4A)$ 、 $N(OR^4A)(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4c(C(O)NR^4cR^4d)$ 、 $NR^4c(C(O)NR^4c(C(O)R^4B))$ 、 $NR^4c(S(O)_2R^4B)$ 、 $NR^4c(S(O)_2NR^4cR^4d)$ 、 $NR^4c(C(O)NR^4c(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4cR^4d$ 、 $ONR^4c(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2NR^4cR^4d$ 、 $S(O)_2OR^4A$ 、 $S(=NR^4G)(O)R^4B$ 、 $S(=NR^4G)(O)NR^4cNR^4d$ 、 $P(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、及び $P(O)(OR^4E)(R^4F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；又は

R^4 は、(b) 5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-であり、5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、 $C(O)OR^4A$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、CN、 NO_2 、 OR^4A 、 SR^4A 、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^4B$ 、 $C(O)NR^4cR^4d$ 、 $C(O)NR^4c(OR^4A)$ 、 $C(O)NR^4c(S(O)_2R^4B)$ 、 $C(O)NR^4c(S(O)_2NR^4cR^4d)$ 、 NR^4cOR^4A 、 NR^4cR^4d 、 $NR^4c(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4c(C(O)OR^4A)$ 、 $N(OR^4A)(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4c(C(O)NR^4cR^4d)$ 、 $NR^4c(C(O)NR^4c(C(O)R^4B))$ 、 $NR^4c(S(O)_2R^4B)$ 、 $NR^4c(S(O)_2NR^4cR^4d)$ 、 $NR^4c(C(O)NR^4c(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4cR^4d$ 、 $ONR^4c(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2NR^4cR^4d$ 、 $S(O)_2OR^4A$ 、 $S(=NR^4G)(O)R^4B$ 、 $S(=NR^4G)(O)NR^4cNR^4d$ 、 $P(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、及び $P(O)(OR^4E)(R^4F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^5 は、(a) H、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、フェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^5a 、 SR^5a 、 $C(O)R^5b$ 、 $C(O)NR^5cR^5d$ 、 $C(O)NR^5c(OR^5a)$ 、 $C(O)NR^5c(S(O)_2R^5b)$ 、 $C(O)NR^5c(S(O)_2NR^5cR^5d)$ 、 NR^5cOR^5a 、 NR^5cR^5d 、 $NR^5c(C(O)R^5b)$ 、 $NR^5c(C(O)OR^5a)$ 、 $N(OR^5a)(C(O)R^5b)$ 、 $NR^5c(C(O)NR^5cR^5d)$ 、 $NR^5c(C(O)NR^5c(C(O)R^5b))$ 、 $NR^5c(S(O)_2R^5b)$ 、 $NR^5c(S(O)_2NR^5cR^5d)$ 、 $NR^5c(C(O)NR^5c(S(O)_2R^5b))$ 、 $OC(O)R^5b$ 、 $OC(O)NR^5cR^5d$ 、 $ONR^5c(C(O)R^5b)$ 、 $OS(O)_2R^5b$ 、 $OP(O)(OR^5e)(OR^5f)$ 、 $S(O)OR^5a$ 、 $S(O)R^5b$ 、 $S(O)_2R^5b$ 、 $S(O)_2NR^5cR^5d$ 、 $S(O)_2OR^5a$ 、 $S(=NR^5g)(O)R^5b$ 、 $S(=NR^5g)(O)NR^5cNR^5d$ 、 $P(O)(OR^5e)(OR^5f)$ 、及び $P(O)(OR^5e)(R^5f)$ から選択され、 R^5 の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、

10

20

30

40

50

ル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^5A 、 SR^5A 、 $C(O)R^5B$ 、 $C(O)NR^5CR^5D$ 、 $C(O)NR^5C(OR^5A)$ 、 $C(O)NR^5C(S(O)_2R^5B)$ 、 $C(O)NR^5C(S(O)_2NR^5CR^5D)$ 、 NR^5COR^5A 、 NR^5CR^5D 、 $NR^5C(C(O)R^5B)$ 、 $NR^5C(C(O)OR^5A)$ 、 $N(OR^5A)(C(O)R^5B)$ 、 $NR^5C(C(O)NR^5CR^5D)$ 、 $NR^5C(C(O)NR^5C(C(O)R^5B))$ 、 $NR^5C(S(O)_2R^5B)$ 、 $NR^5C(S(O)_2NR^5CR^5D)$ 、 $NR^5C(C(O)NR^5C(S(O)_2R^5B))$ 、 $OC(O)R^5B$ 、 $OC(O)NR^5CR^5D$ 、 $ONR^5C(C(O)R^5B)$ 、 $OS(O)_2R^5B$ 、 $OP(O)(OR^5E)(OR^5F)$ 、 $S(O)OR^5A$ 、 $S(O)R^5B$ 、 $S(O)_2R^5B$ 、 $S(O)_2NR^5CR^5D$ 、 $S(O)_2OR^5A$ 、 $S(=NR^5G)(O)R^5B$ 、 $S(=NR^5G)(O)NR^5CNR^5D$ 、 $P(O)(OR^5E)(OR^5F)$ 、及び $P(O)(OR^5E)(R^5F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；又は

R^5 は、 R^6 は、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-から選択され、 R^6 の(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4e} 、 R^{4f} 、及び R^{4g} は、それぞれ独立して、H及び $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH、ハロ及び-OC(O)- $C_1 \sim 15$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4E} 、 R^{4F} 、及び R^{4G} は、それぞれ独立して、H及び $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ

10

20

30

40

50

、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $-OH$ 、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5g} は、それぞれ独立して、 H 及び $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

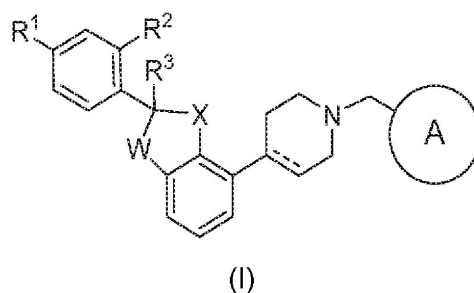
R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、 $-OH$ 、ハロ及び $-OC(O)-C_1 \sim 15$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5～10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $-OH$ 、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ

R^{5E} 、 R^{5F} 、及び R^{5G} は、それぞれ独立して、 H 及び $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択される。

【0017】

本発明の好ましい実施形態において、本明細書では、式(I)の化合物：

【化7】



又はその薬学的に許容される塩が提供される（式中、

【化8】



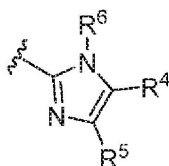
は、単結合又は二重結合であり；

【化9】



は、

【化10】



であり、

式中、

【化11】



は、分子の残部への結合点を示し；

Wは、O又はCH₂であり；

Xは、O又はCH₂であり；

R¹及びR²は、それぞれ独立して、H、C₁～3-アルキル、ハロ及びCNから選択され；

R³は、H及びC₁～3-アルキルから選択され；

R⁴及びR⁵は、以下から選択される；

(a a) R⁴は、H、C₁～6-アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6-シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、C₃～6-シクロアルキル-C₁～3-アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁～3-アルキル-、フェニル-C₁～3-アルキル-、ハロ、CN、NO₂、OR^{4a}、SR^{4a}、C(O)R^{4b}、C(O)NR^{4c}R^{4d}、C(O)NR^{4c}(OR^{4a})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、C(O)NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}OR^{4a}、NR^{4c}R^{4d}、NR^{4c}(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)OR^{4a})、N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))、NR^{4c}(S(O)₂R^{4b})、NR^{4c}(S(O)₂NR^{4c}R^{4d})、NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)₂R^{4b}))、OC(O)R^{4b}、OC(O)NR^{4c}R^{4d}、ONR^{4c}(C(O)R^{4b})、OS(O)₂R^{4b}、OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、S(O)OR^{4a}、S(O)R^{4b}、S(O)₂R^{4b}、S(O)₂NR^{4c}R^{4d}、S(O)₂OR^{4a}、S(=NR^{4g})(O)R^{4b}、S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}、P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})、及びP(O)(OR^{4e})(R^{4f})から選択され、R⁴のC₁～6-アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6-シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、C₃～6-シクロアルキル-C₁～3-アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁～3-アルキル-、及びフェニル-C₁～3-アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、NO₂、OR^{4A}、SR^{4A}、C(O)R^{4B}、C(O)NR^{4C}R^{4D}、C(O)NR^{4C}(OR^{4A})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}OR^{4A}、NR^{4C}R^{4D}、NR^{4C}(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)OR^{4A})、N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))、NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B}))、OC(O)R^{4B}、OC(O)NR^{4C}R^{4D}、ONR^{4C}(C(O)R^{4B})、OS(O)₂R^{4B}、OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})、S(O)OR^{4A}、S(O)R^{4B}、S(O)₂R^{4B}、S(O)₂NR^{4C}R^{4D}、S(O)₂OR^{4A}、S(=NR^{4G})(O)R^{4B}、S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}、P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})、及びP(O)(OR^{4E})(R^{4F})から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ

R⁵は、5～10員ヘテロアリール又は(5～10員ヘテロアリール)-C₁～3-アルキル-であり、5～10員ヘテロアリール及び(5～10員ヘテロアリール)-C₁～3-アルキル-はそれぞれ、C(O)OR^{5A}又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、CN、NO₂、OR^{5A}、SR^{5A}、C₁～3-アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～3-アルキル、C(O)R^{5B}、C(O)NR^{5C}R^{5D}、C(O)NR^{5C}(OR^{5A})、C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})、C(O)NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})、NR^{5C}OR^{5A}、NR^{5C}R^{5D}、NR^{5C}(C(O)R^{5B})、NR^{5C}(C(O)OR^{5A})、N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})、NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})、NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))、NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})、NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})、NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B}))、OC(O)R^{5B}、OC(O)NR^{5C}R^{5D}、ONR^{5C}(C(O)R^{5B})、OS(O)₂R^{5B}、OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})、S(O)OR^{5A}、S(O)R^{5B}、S(O)₂R^{5B}、S(O)₂NR^{5C}R^{5D}、S(O)₂

OR^{5A}、S(=NR^{5G})(O)R^{5B}、S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}、P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})、及びP(O)(OR^{5E})(R^{5F})から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；又は

(bb) R⁴は、5～10員ヘテロアリール又は(5～10員ヘテロアリール)-C₁～3-アルキルであり、5～10員ヘテロアリール及び(5～10員ヘテロアリール)-C₁～3-アルキルはそれぞれ、C(O)OR^{4A}又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、CN、NO₂、OR^{4A}、SR^{4A}、C₁～3-アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～3-アルキル、C(O)R^{4B}、C(O)NR^{4C}R^{4D}、C(O)NR^{4C}(OR^{4A})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、C(O)NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}OR^{4A}、NR^{4C}R^{4D}、NR^{4C}(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)OR^{4A})、N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))、NR^{4C}(S(O)₂R^{4B})、NR^{4C}(S(O)₂NR^{4C}R^{4D})、NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)₂R^{4B}))、OC(O)R^{4B}、OC(O)NR^{4C}R^{4D}、ONR^{4C}(C(O)R^{4B})、OS(O)₂R^{4B}、OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})、S(O)OR^{4A}、S(O)R^{4B}、S(O)₂R^{4B}、S(O)₂NR^{4C}R^{4D}、S(O)₂OR^{4A}、S(=NR^{4G})(O)R^{4B}、S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}、P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})、及びP(O)(OR^{4E})(R^{4F})から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つ

R⁵は、H、C₁～6-アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6-シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、C₃～6-シクロアルキル-C₁～3-アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁～3-アルキル、フェニル-C₁～3-アルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^{5a}、SR^{5a}、C(O)R^{5b}、C(O)NR^{5c}R^{5d}、C(O)NR^{5c}(OR^{5a})、C(O)NR^{5c}(S(O)₂R^{5b})、C(O)NR^{5c}(S(O)₂NR^{5c}R^{5d})、NR^{5c}OR^{5a}、NR^{5c}R^{5d}、NR^{5c}(C(O)R^{5b})、NR^{5c}(C(O)OR^{5a})、N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})、NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})、NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))、NR^{5c}(S(O)₂R^{5b})、NR^{5c}(S(O)₂NR^{5c}R^{5d})、NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)₂R^{5b}))、OC(O)R^{5b}、OC(O)NR^{5c}R^{5d}、ONR^{5c}(C(O)R^{5b})、OS(O)₂R^{5b}、OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})、S(O)OR^{5a}、S(O)R^{5b}、S(O)₂R^{5b}、S(O)₂NR^{5c}R^{5d}、S(O)₂OR^{5a}、S(=NR^{5g})(O)R^{5b}、S(=NR^{5g})(O)NR^{5c}NR^{5d}、P(O)(OR^{5e})(OR^{5f})、及びP(O)(OR^{5e})(R^{5f})から選択され、R⁵のC₁～6-アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6-シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、C₃～6-シクロアルキル-C₁～3-アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁～3-アルキル、及びフェニル-C₁～3-アルキルはそれぞれ、ハロ、CN、NO₂、OR^{5A}、SR^{5A}、C(O)R^{5B}、C(O)NR^{5C}R^{5D}、C(O)NR^{5C}(OR^{5A})、C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})、C(O)NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})、NR^{5C}OR^{5A}、NR^{5C}R^{5D}、NR^{5C}(C(O)R^{5B})、NR^{5C}(C(O)OR^{5A})、N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})、NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})、NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))、NR^{5C}(S(O)₂R^{5B})、NR^{5C}(S(O)₂NR^{5C}R^{5D})、NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)₂R^{5B}))、OC(O)R^{5B}、OC(O)NR^{5C}R^{5D}、ONR^{5C}(C(O)R^{5B})、OS(O)₂R^{5B}、OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})、S(O)OR^{5A}、S(O)R^{5B}、S(O)₂R^{5B}、S(O)₂NR^{5C}R^{5D}、S(O)₂OR^{5A}、S(=NR^{5G})(O)R^{5B}、S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}、P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})、及びP(O)(OR^{5E})(R^{5F})から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R⁶は、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁～3-アルキル及び(5～10員

ヘテロアリール) - $C_1 \sim 3$ -アルキル-から選択され、 R^6 の(4~10員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 3$ -アルキル-及び(5~10員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4e} 、 R^{4f} 、及び R^{4g} は、それぞれ独立して、H及び $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH、ハロ及び-OC(O)- $C_1 \sim 15$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、及び R^{4D} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{4E} 、 R^{4F} 、及び R^{4G} は、それぞれ独立して、H及び $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、及び R^{5d} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5g} は、それぞれ独立して、H及び $C_1 \sim 6$ -アルキルから選択され；

R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルはそれぞれ、-OH、ハロ及び-OC(O)- $C_1 \sim 15$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、及び R^{5D} の $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；且つ

R^5E 、 R^5F 、及び R^5G は、それぞれ独立して、 H 及び $C_1\sim 6$ -アルキルから選択される)が提供される。

【0018】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 R^1 は、ハロである。

【0019】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 R^1 は、 CN である。

【0020】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^2 は、ハロである。

10

【0021】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 R^1 は、クロロ、フルオロ又は CN であり、且つ R^2 は、クロロ又はフルオロである。

【0022】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 R^1 は、クロロであり；且つ R^2 は、フルオロである。

【0023】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 R^1 は、 CN であり；且つ R^2 は、クロロ又はフルオロである。

20

【0024】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^1 は、 CN であり； R^2 は、フルオロである。

【0025】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^3 は、 H 又は $-CH_3$ である。

【0026】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^3 は、 $-CH_3$ である。

【0027】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^4 は、(a) $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、フェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $C(O)R^{4b}$ 、 $C(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $C(O)NR^{4c}(OR^{4a})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}OR^{4a}$ 、 $NR^{4c}R^{4d}$ 、 $NR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)OR^{4a})$ 、 $N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b}))$ 、 $OC(O)R^{4b}$ 、 $OC(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $ONR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $OS(O)_2R^{4b}$ 、 $OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、 $S(O)OR^{4a}$ 、 $S(O)R^{4b}$ 、 $S(O)_2R^{4b}$ 、 $S(O)_2NR^{4c}R^{4d}$ 、 $S(O)_2OR^{4a}$ 、 $S(=NR^{4g})(O)R^{4b}$ 、 $S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}$ 、 $P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、及び $P(O)(OR^{4e})(R^{4f})$ から選択され、 R^4 の $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{4A} 、 SR^{4A} 、 $C(O)R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $C(O)NR^{4C}$

30

40

50

C (OR^{4A})、C (O) NR^{4C} (S (O)₂ R^{4B})、C (O) NR^{4C} (S (O)₂ NR^{4C} R^{4D})、NR^{4C} OR^{4A}、NR^{4C} R^{4D}、NR^{4C} (C (O) R^{4B})、NR^{4C} (C (O) OR^{4A})、N (OR^{4A}) (C (O) R^{4B})、NR^{4C} (C (O) NR^{4C} R^{4D})、NR^{4C} (C (O) NR^{4C} (C (O) R^{4B}))、NR^{4C} (S (O)₂ R^{4B})、NR^{4C} (S (O)₂ NR^{4C} R^{4D})、NR^{4C} (C (O) NR^{4C} (S (O)₂ R^{4B}))、OC (O) R^{4B}、OC (O) NR^{4C} R^{4D}、ONR^{4C} (C (O) R^{4B})、OS (O)₂ R^{4B}、OP (O) (OR^{4E}) (OR^{4F})、S (O) OR^{4A}、S (O) R^{4B}、S (O)₂ R^{4B}、S (O)₂ NR^{4C} R^{4D}、S (O)₂ OR^{4A}、S (=NR^{4G}) (O) R^{4B}、S (=NR^{4G}) (O) NR^{4C} NR^{4D}、P (O) (OR^{4E}) (OR^{4F})、及びP (O) (OR^{4E}) (R^{4F}) から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、又はR⁴は、(b) 5～10員ヘテロアリール又は(5～10員ヘテロアリール) - C₁～3-アルキルであり、5～10員ヘテロアリール及び(5～10員ヘテロアリール) - C₁～3-アルキルはそれぞれ、C (O) OR^{4A}又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、CN、NO₂、OR^{4A}、SR^{4A}、C₁～3-アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～3-アルキル、C (O) R^{4B}、C (O) NR^{4C} R^{4D}、C (O) NR^{4C} (OR^{4A})、C (O) NR^{4C} (S (O)₂ R^{4B})、C (O) NR^{4C} (S (O)₂ NR^{4C} R^{4D})、NR^{4C} OR^{4A}、NR^{4C} R^{4D}、NR^{4C} (C (O) R^{4B})、NR^{4C} (C (O) OR^{4A})、N (OR^{4A}) (C (O) R^{4B})、NR^{4C} (C (O) NR^{4C} R^{4D})、NR^{4C} (C (O) NR^{4C} (C (O) R^{4B}))、NR^{4C} (S (O)₂ R^{4B})、NR^{4C} (S (O)₂ NR^{4C} R^{4D})、NR^{4C} (C (O) NR^{4C} (S (O)₂ R^{4B}))、OC (O) R^{4B}、OC (O) NR^{4C} R^{4D}、ONR^{4C} (C (O) R^{4B})、OS (O)₂ R^{4B}、OP (O) (OR^{4E}) (OR^{4F})、S (O) OR^{4A}、S (O) R^{4B}、S (O)₂ R^{4B}、S (O)₂ NR^{4C} R^{4D}、S (O)₂ OR^{4A}、S (=NR^{4G}) (O) R^{4B}、S (=NR^{4G}) (O) NR^{4C} NR^{4D}、P (O) (OR^{4E}) (OR^{4F})、及びP (O) (OR^{4E}) (R^{4F}) から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}、R^{4g}、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{4E}、R^{4F}及びR^{4G}は、本明細書で定義されるとおりである。

【0028】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、R⁴は、(a) C₁～3-アルキル、C₂～4アルケニル、C₂～4アルキニル、C₃～6-シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びハロから選択され、R⁴のC₁～3-アルキル、C₂～4アルケニル、C₂～4アルキニル、C₃～6-シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及びフェニルはそれぞれ、ハロ及びC₁～3-アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、又はR⁴は、(b) 5～10員ヘテロアリール又は(5～10員ヘテロアリール) - C₁～3-アルキルであり、5～10員ヘテロアリール及び(5～10員ヘテロアリール) - C₁～3-アルキルはそれぞれ、C (O) OR^{4A}又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、C₁～3-アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～3-アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；R^{4A}は、H及びC₁～3-アルキルから選択される。

【0029】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、R⁴は、C₁～3-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～3-アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルである。

【0030】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、R⁴は、5～10員ヘテロアリール又は(5～10員ヘテロアリール) - C₁～3-アルキルであり、5～10員ヘテロアリール及び(5～10員ヘテロアリール) - C₁～3-アルキル

はそれぞれ、 $C(O)OR^4A$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^4A 、 SR^4A 、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^4B$ 、 $C(O)NR^4CR^4D$ 、 $C(O)NR^4C(OR^4A)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2NR^4CR^4D)$ 、 NR^4COR^4A 、 NR^4CR^4D 、 $NR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)OR^4A)$ 、 $N(OR^4A)(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4CR^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(C(O)R^4B))$ 、 $NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $NR^4C(S(O)_2NR^4CR^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4CR^4D$ 、 $ONR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2NR^4CR^4D$ 、 $S(O)_2OR^4A$ 、 $S(=NR^4G)(O)R^4B$ 、 $S(=NR^4G)(O)NR^4CNR^4D$ 、 $P(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、及び $P(O)(OR^4E)(R^4F)$ から独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換され、 R^4A 、 R^4B 、 R^4C 、 R^4D 、 R^4E 、 R^4F 及び R^4G は、本明細書で定義されるとおりである。

10

【0031】

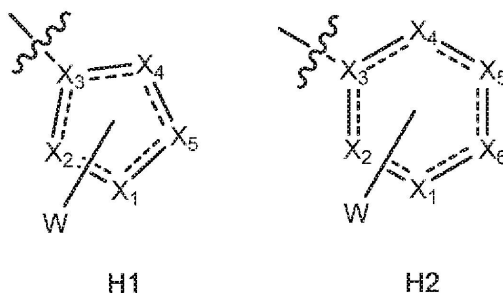
式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^4 は、5～10 員ヘテロアリール又は (5～10 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 3$ -アルキルであり、5～10 員ヘテロアリール及び (5～10 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 3$ -アルキルはそれぞれ、 $C(O)OR^4A$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、 $C_1 \sim 3$ -アルキル及び 1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルから独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換され； R^4A は、H 及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから選択される。

20

【0032】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 R^4 は、式 H1 又は H2 の構造：

【化 12】



30

(式中、

X_1 は、C 又は N であり、且つ X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 の各々は、独立して、 $C=O$ 、 CR^4h 、 NR^4i 、O、又は S であり；

W は、 $C(O)OR^4A$ 又はカルボン酸アイソスターであり；

各

40

【化 13】

は、単結合又は二重結合であり；

各 R^4h は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル - $C_1 \sim 3$ -アルキル、(4～10 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim 3$ -アルキル、(5～10 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim 3$ -アルキル、フェニル - $C_1 \sim 3$ -アルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^4a 、 SR

50

$4a$ 、 $C(O)OR^{4a}$ 、 $C(O)R^{4b}$ 、 $C(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $C(O)NR^{4c}(OR^{4a})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}OR^{4a}$ 、 $NR^{4c}R^{4d}$ 、 $NR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)OR^{4a})$ 、 $N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b}))$ 、 $OC(O)R^{4b}$ 、 $OC(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $ONR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $OS(O)_2R^{4b}$ 、 $OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、 $S(O)OR^{4a}$ 、 $S(O)R^{4b}$ 、 $S(O)_2R^{4b}$ 、 $S(O)_2NR^{4c}R^{4d}$ 、 $S(O)_2OR^{4a}$ 、 $S(=NR^{4g})(O)R^{4b}$ 、 $S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}$ 、 $P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、及び $P(O)(OR^{4e})(R^{4f})$ から選択され、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{4A} 、 SR^{4A} 、 $C_1\sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1\sim 3$ -アルキル、 $C(O)OR^{4A}$ 、 $C(O)R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4c}R^{4D}$ 、 $C(O)NR^{4c}(OR^{4A})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4D})$ 、 $NR^{4c}OR^{4A}$ 、 $NR^{4c}R^{4D}$ 、 $NR^{4c}(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4c}(C(O)OR^{4A})$ 、 $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4D})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4B}))$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4D})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4B}))$ 、 $OC(O)R^{4B}$ 、 $OC(O)NR^{4c}R^{4D}$ 、 $ONR^{4c}(C(O)R^{4B})$ 、 $OS(O)_2R^{4B}$ 、 $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、 $S(O)OR^{4A}$ 、 $S(O)R^{4B}$ 、 $S(O)_2R^{4B}$ 、 $S(O)_2NR^{4c}R^{4D}$ 、 $S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4c}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、及び $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

各 R^{4i} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、フェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、CN、 $C(O)OR^{4a}$ 、 $C(O)R^{4b}$ 、 $C(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $C(O)NR^{4c}(OR^{4a})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、及び $C(O)NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ から選択され、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{4A} 、 SR^{4A} 、 $C(O)OR^{4A}$ 、 $C(O)R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4c}R^{4D}$ 、 $C(O)NR^{4c}(OR^{4A})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4D})$ 、 $NR^{4c}OR^{4A}$ 、 $NR^{4c}R^{4D}$ 、 $NR^{4c}(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4c}(C(O)OR^{4A})$ 、 $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4D})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4B}))$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4D})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4B}))$ 、 $OC(O)R^{4B}$ 、 $OC(O)NR^{4c}R^{4D}$ 、 $ONR^{4c}(C(O)R^{4B})$ 、 $OS(O)_2R^{4B}$ 、 $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、 $S(O)OR^{4A}$ 、 $S(O)R^{4B}$ 、 $S(O)_2R^{4B}$ 、 $S(O)_2NR^{4c}R^{4D}$ 、 $S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4c}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、及び $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

O) R^{4B} 、 $S (=NR^{4G})$ (O) $NR^{4C}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、及び $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ から独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換され；又は

R^{4h} 及び R^{4i} を合わせて、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、フェニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、又は 5~10員ヘテロアリールを形成することができ、これらはさらに、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される基で置換され得る) を有し；

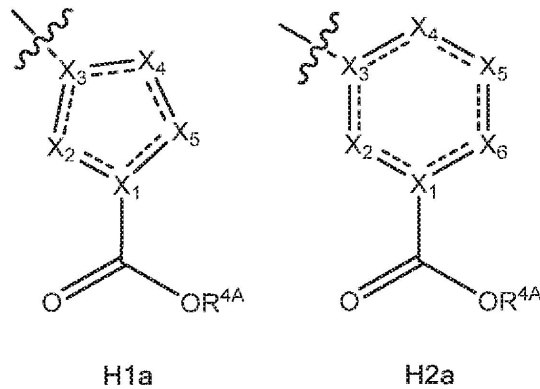
R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4g} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{4E} 、 R^{4F} 及び R^{4G} は、本明細書で定義されるとおりである。

【0033】

10

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^4 は、式 H1a 又は H2a の構造：

【化14】



20

を有する (式中、環は、芳香族であり；

X_1 は、C であり、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のそれぞれは、独立して、 $C=O$ 、 CR^{4h} 、 NR^{4i} 、O、又は S であり、 $X_2 \sim X_6$ の少なくとも 1 つは、N、O、又は S であり；

R^{4A} は、H 及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから選択され；且つ

存在する場合、 R^{4h} は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ -アルキル又は 1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルであり、且つ R^{4i} は、 $C_1 \sim 3$ -アルキルである)。

30

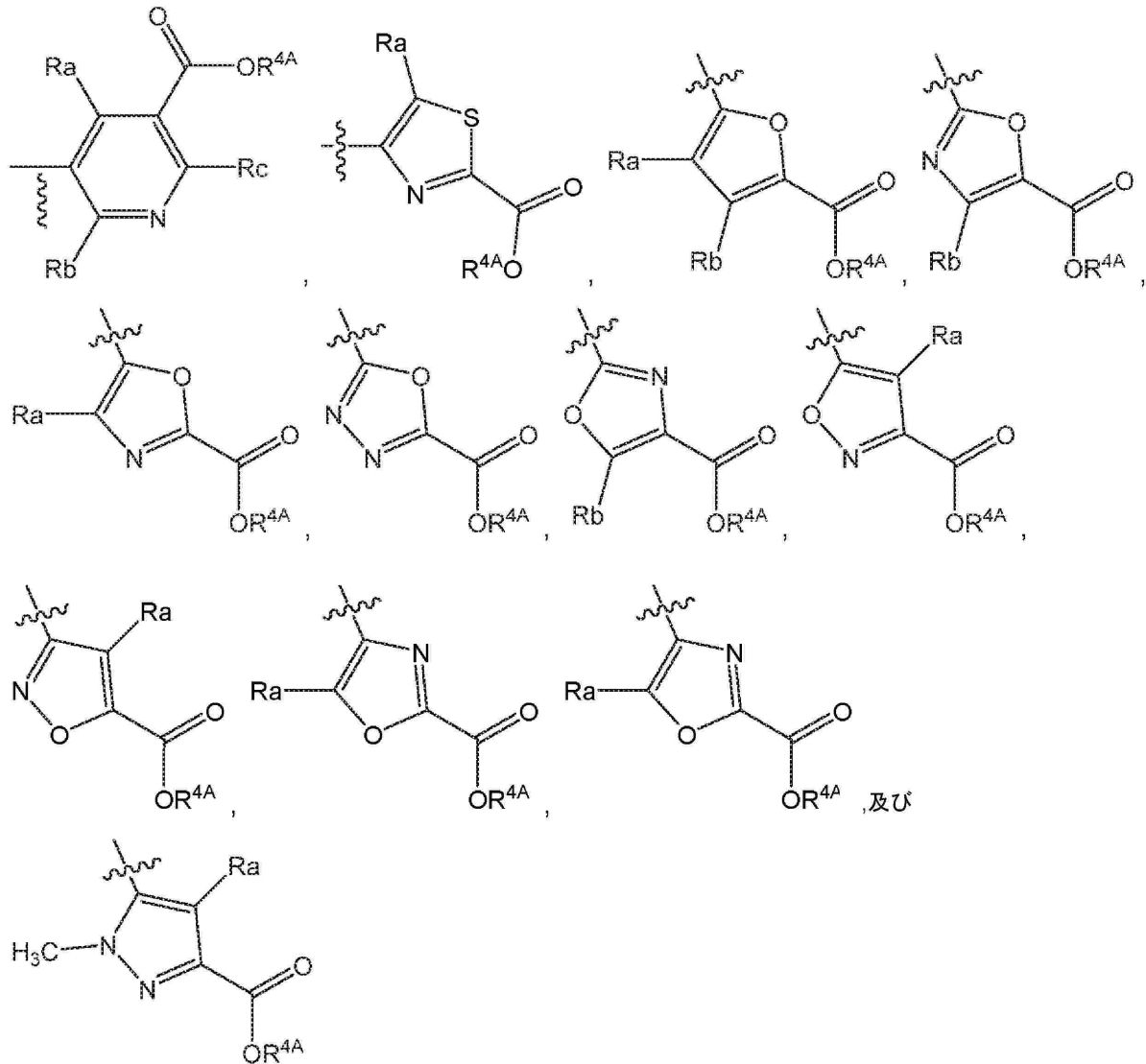
【0034】

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^4 は、

40

50

【化 1 5】



(式中、Ra、Rb及びRcは、H、C₁～3-アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁～3-アルキルから独立して選択され、R^{4A}は、H及びC₁～3-アルキルから選択される) からなる群から選択される。

【0035】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、R⁵は、(a) C₁～6-アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6-シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、C₃～6-シクロアルキル-C₁～3-アルキル、(4～10員ヘテロシクロアルキル)-C₁～3-アルキル、フェニル-C₁～3-アルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^{5a}、SR^{5a}、C(O)R^{5b}、C(O)NR^{5c}R^{5d}、C(O)NR^{5c}(OR^{5a})、C(O)NR^{5c}(S(O)₂R^{5b})、C(O)NR^{5c}(S(O)₂NR^{5c}R^{5d})、NR^{5c}OR^{5a}、NR^{5c}R^{5d}、NR^{5c}(C(O)R^{5b})、NR^{5c}(C(O)OR^{5a})、N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})、NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})、NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))、NR^{5c}(S(O)₂R^{5b})、NR^{5c}(S(O)₂NR^{5c}R^{5d})、NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)₂R^{5b}))、OC(O)R^{5b}、OC(O)NR^{5c}R^{5d}、ONR^{5c}(C(O)R^{5b})、OS(O)₂R^{5b}、OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})、S(O)OR^{5a}、S(O)R^{5b}、S(O)₂R^{5b}、S(O)₂NR^{5c}R^{5d}、S(O)₂OR^{5a}、S(=NR^{5g})(O)R^{5b}、S(=NR^{5g})(

$O) NR^5 C NR^5 d$ 、 $P(O)(OR^5 e)(OR^5 f)$ 、及び $P(O)(OR^5 e)(R^5 f)$ から選択され、 R^5 の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 $OR^5 A$ 、 $SR^5 A$ 、 $C(O)R^5 B$ 、 $C(O)NR^5 C R^5 D$ 、 $C(O)NR^5 C(OR^5 A)$ 、 $C(O)NR^5 C(S(O)_2 R^5 B)$ 、 $C(O)NR^5 C(S(O)_2 NR^5 C R^5 D)$ 、 $NR^5 C OR^5 A$ 、 $NR^5 C R^5 D$ 、 $NR^5 C(C(O)R^5 B)$ 、 $NR^5 C(C(O)OR^5 A)$ 、 $N(OR^5 A)(C(O)R^5 B)$ 、 $NR^5 C(C(O)NR^5 C R^5 D)$ 、 $NR^5 C(C(O)NR^5 C(C(O)R^5 B))$ 、 $NR^5 C(S(O)_2 R^5 B)$ 、 $NR^5 C(S(O)_2 NR^5 C R^5 D)$ 、 $NR^5 C(C(O)NR^5 C(S(O)_2 R^5 B))$ 、 $OC(O)R^5 B$ 、 $OC(O)NR^5 C R^5 D$ 、 $ONR^5 C(C(O)R^5 B)$ 、 $OS(O)_2 R^5 B$ 、 $OP(O)(OR^5 E)(OR^5 F)$ 、 $S(O)OR^5 A$ 、 $S(O)R^5 B$ 、 $S(O)_2 R^5 B$ 、 $S(O)_2 NR^5 C R^5 D$ 、 $S(O)_2 OR^5 A$ 、 $S(=NR^5 G)(O)R^5 B$ 、 $S(=NR^5 G)(O)NR^5 C NR^5 D$ 、 $P(O)(OR^5 E)(OR^5 F)$ 、及び $P(O)(OR^5 E)(R^5 F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、又は R^5 は、(b)5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-であり、5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、 $C(O)OR^5 A$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、CN、 NO_2 、 $OR^5 A$ 、 $SR^5 A$ 、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^5 B$ 、 $C(O)NR^5 C R^5 D$ 、 $C(O)NR^5 C(OR^5 A)$ 、 $C(O)NR^5 C(S(O)_2 R^5 B)$ 、 $C(O)NR^5 C(S(O)_2 NR^5 C R^5 D)$ 、 $NR^5 C OR^5 A$ 、 $NR^5 C R^5 D$ 、 $NR^5 C(C(O)R^5 B)$ 、 $NR^5 C(C(O)OR^5 A)$ 、 $N(OR^5 A)(C(O)R^5 B)$ 、 $NR^5 C(C(O)NR^5 C R^5 D)$ 、 $NR^5 C(C(O)NR^5 C(C(O)R^5 B))$ 、 $NR^5 C(S(O)_2 R^5 B)$ 、 $NR^5 C(S(O)_2 NR^5 C R^5 D)$ 、 $NR^5 C(C(O)NR^5 C(S(O)_2 R^5 B))$ 、 $OC(O)R^5 B$ 、 $OC(O)NR^5 C R^5 D$ 、 $ONR^5 C(C(O)R^5 B)$ 、 $OS(O)_2 R^5 B$ 、 $OP(O)(OR^5 E)(OR^5 F)$ 、 $S(O)OR^5 A$ 、 $S(O)R^5 B$ 、 $S(O)_2 R^5 B$ 、 $S(O)_2 NR^5 C R^5 D$ 、 $S(O)_2 OR^5 A$ 、 $S(=NR^5 G)(O)R^5 B$ 、 $S(=NR^5 G)(O)NR^5 C NR^5 D$ 、 $P(O)(OR^5 E)(OR^5 F)$ 、及び $P(O)(OR^5 E)(R^5 F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、 $R^5 a$ 、 $R^5 b$ 、 $R^5 c$ 、 $R^5 d$ 、 $R^5 e$ 、 $R^5 f$ 、 $R^5 g$ 、 $R^5 A$ 、 $R^5 B$ 、 $R^5 C$ 、 $R^5 D$ 、 $R^5 E$ 、 $R^5 F$ 及び $R^5 G$ は、本明細書で定義されたとおりである。

10

20

30

40

50

【0036】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、(a) $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、フェニル、及びハロから選択され、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、及びフェニルはそれぞれ、ハロ及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、又は R^5 は、(b)5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-であり、5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、 $C(O)OR^5 A$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、 $C_1 \sim 3$ -アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され； $R^5 A$ は、H及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから選択される。

【0037】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、ハロ

、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、及びフェニルから選択され、 $C_1 \sim 3$ -アルキル及びフェニルはそれぞれ、1、2、又は3つのハ口で任意選択により置換される。

【0038】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ -アルケニル、及び $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルから選択され、 R^5 の $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ -アルケニル、及び $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルはそれぞれ、1、2、又は3つのハ口で任意選択により置換される。

【0039】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 F 、 $-CH_2CH_3$ 、及び

【化16】



から選択される。

【0040】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、 $C_1 \sim 3$ -アルキル又は1、2若しくは3つのハ口で置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルである。

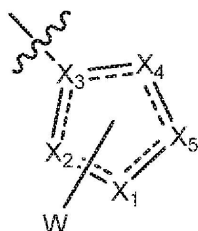
【0041】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、5～10員ヘテロアリール又は(5～10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキルであり、 R^5 は、それぞれ、 $C(O)OR^{5A}$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハ口、 CN 、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハ口で置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ 、 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、及び $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換されている5～10員ヘテロアリール及び(5～10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキルであり、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{5E} 、 R^{5F} 及び R^{5G} は、本明細書で定義されるとおりである。

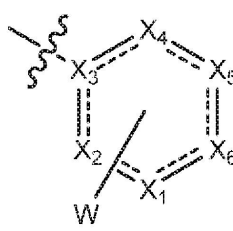
【0042】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 R^5 は、式H11又はH12の構造：

【化17】



H11



H12

10

20

30

40

50

(式中、

X_1 は、C又はNであり、且つ X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 の各々は、独立して、 $C=O$ 、 CR^{5h} 、 NR^{5i} 、O、又はSであり；

Wは、 $C(O)OR^{5A}$ 又はカルボン酸アイソスターであり；

各

【化18】

は、単結合又は二重結合であり；

各 R^{5h} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、フェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{5a} 、 SR^{5a} 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}OR^{5a}$ 、 $NR^{5c}R^{5d}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)OR^{5a})$ 、 $N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b}))$ 、 $OC(O)R^{5b}$ 、 $OC(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $ONR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $OS(O)_2R^{5b}$ 、 $OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、 $S(O)OR^{5a}$ 、 $S(O)R^{5b}$ 、 $S(O)_2R^{5b}$ 、 $S(O)_2NR^{5c}R^{5d}$ 、 $S(O)_2OR^{5a}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)R^{5b}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)NR^{5c}NR^{5d}$ 、 $P(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、及び $P(O)(OR^{5e})(R^{5f})$ から選択され、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C_1\sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1\sim 3$ -アルキル、 $C(O)OR^{5A}$ 、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5D})$ 、 $NR^{5c}OR^{5A}$ 、 $NR^{5c}R^{5D}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5c}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5D})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5D})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5c}R^{5D}$ 、 $ONR^{5c}(C(O)R^{5B})$ 、 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5c}R^{5D}$ 、 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5c}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、及び $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

各 R^{5i} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ -アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3\sim 6$ -シクロアルキル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(4～10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、(5～10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキル-、フェニル- $C_1\sim 3$ -アルキル-、CN、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ から選択され、 $C_1\sim$

6-アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C(O)OR^{5A}$ 、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ 、 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、及び $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；又は

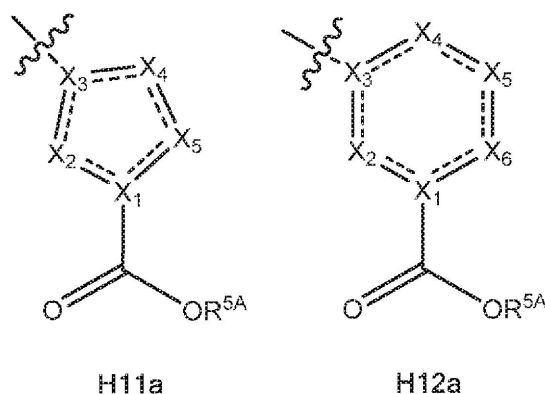
R^{5h} 及び R^{5i} を合わせて、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、フェニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、又は5~10員ヘテロアリールを形成することができ、これらはさらに、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される基で置換され得る)を有し；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 及び R^{5g} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{5E} 、 R^{5F} 及び R^{5G} は、本明細書で定義されるとおりである。

【0043】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、式H11a又はH12aの構造：

【化19】



を有する(式中、環は、芳香族であり；

X_1 は、Cであり、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、及び X_6 のそれぞれは、独立して、 $C=O$ 、 CR^{5h} 、 NR^{5i} 、O、又はSであり、 $X_2 \sim X_6$ の少なくとも1つは、N、O、又はSであり；

R^{5A} は、H及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから選択され；且つ

存在する場合、 R^{5h} は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ -アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルであり、 R^{5i} は、 $C_1 \sim 3$ -アルキルである)。

【0044】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、式H11aの構造を有し、例えば、 R^5 は、

10

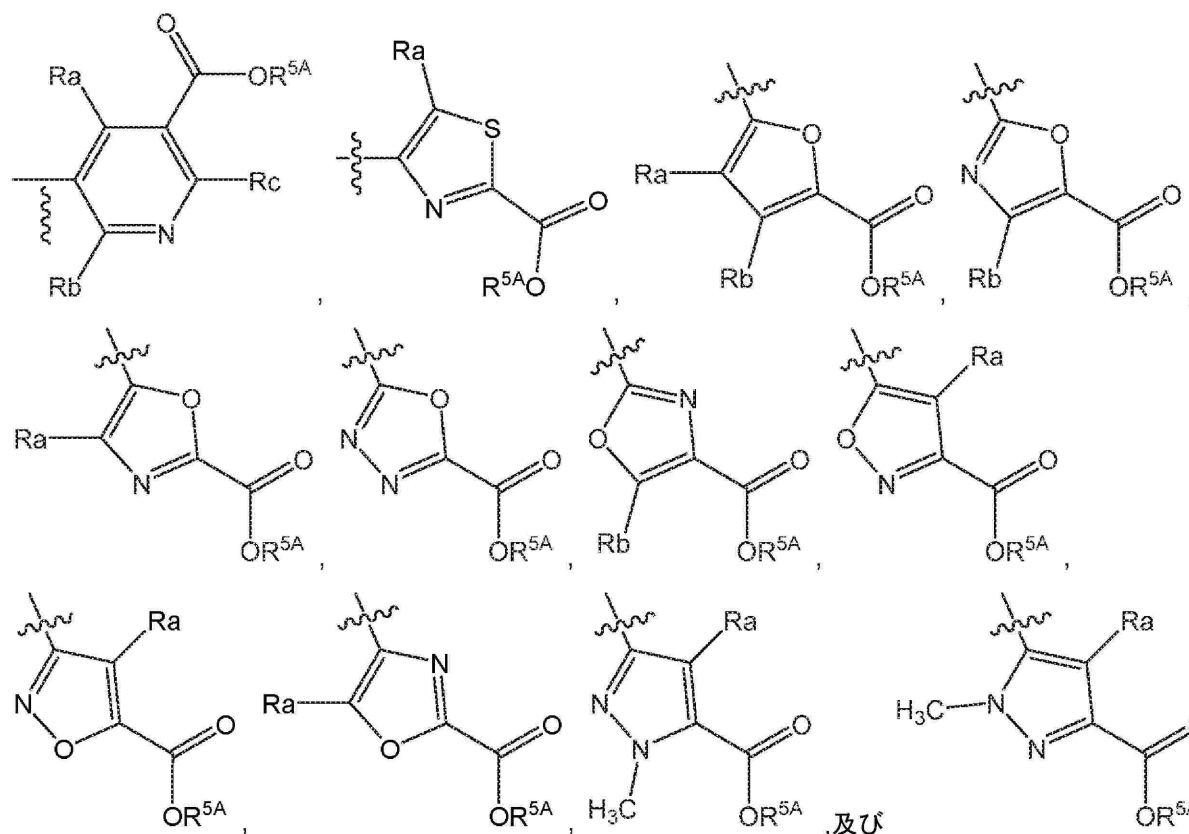
20

30

40

50

【化 2 0】



10

20

(式中、Ra、Rb及びRcは、H、C₁~3-アルキル及び1、2又は3つのハロで置換されているC₁~3-アルキルから独立して選択され、R^{5A}は、H及びC₁~3-アルキルから選択される) からなる群から選択される。

【0045】

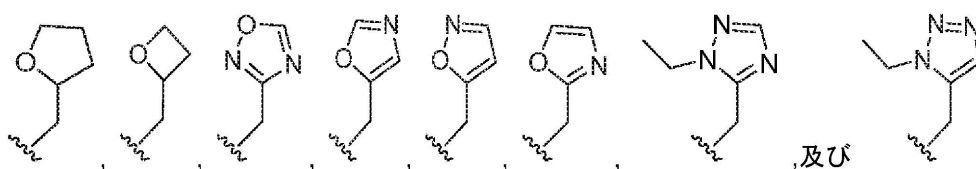
式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R⁶は、(4~6員ヘテロシクロアルキル)-CH₂-及び(5~6員ヘテロアリール)-CH₂-から選択され、R⁶の(4~6員ヘテロシクロアルキル)-CH₂-及び(5~6員ヘテロアリール)-CH₂-はそれぞれ、C₁~6-アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

30

【0046】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R⁶は、

【化 2 1】



40

からなる群から選択され、

【化 2 2】

は、分子の残部への結合点を示す。

【0047】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、R⁶は、式：

50

【化 2 3】



である（式中、

【化 2 4】



10

は、分子の残部への結合点を示す）。

【0 0 4 8】

式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^6 は、式：

【化 2 5】



であり、

【化 2 6】



20

は、分子の残部への結合点を示す。

【0 0 4 9】

式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 X は、 O である。

【0 0 5 0】

式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 W は、 O である。

30

【0 0 5 1】

式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、

【化 2 7】



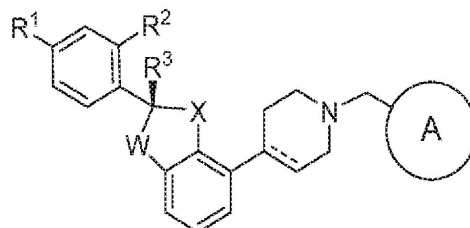
は、単結合である。

【0 0 5 2】

ある実施形態では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式（I a）の化合物：

【化 2 8】

40



(Ia)

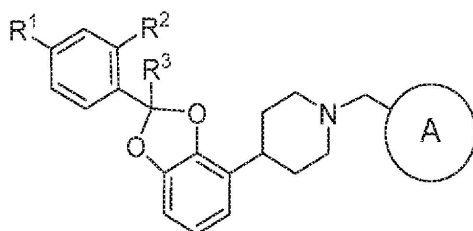
50

(式中、A、W、X、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、本明細書で定義されたとおり)又はその薬学的に許容される塩である。

【0053】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式(II)の化合物：

【化29】



(II)

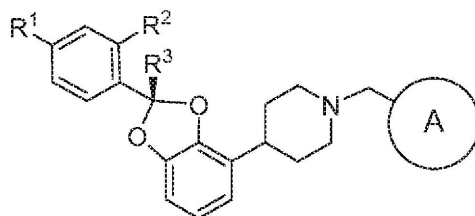
10

(式中、A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、本明細書で定義されたとおり)又はその薬学的に許容される塩である。

【0054】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式(IIa)の化合物：

【化30】



(IIa)

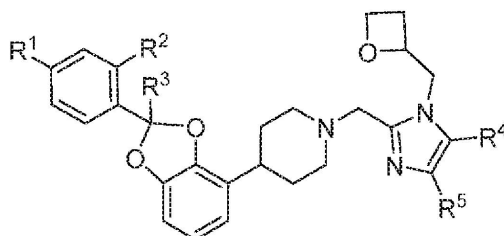
20

(式中、A、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、本明細書で定義されたとおり)又はその薬学的に許容される塩である。

【0055】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式(III)の化合物：

【化31】



(III)

30

40

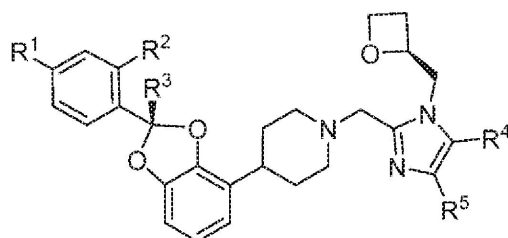
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、本明細書で定義されたとおり)又はその薬学的に許容される塩である。

【0056】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式(IIIa)の化合物：

50

【化 3 2】



(IIIa)

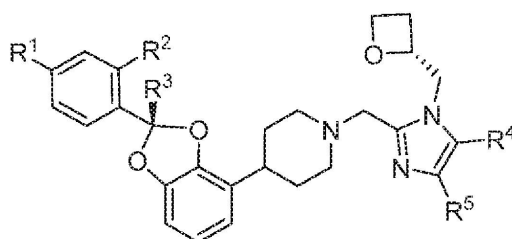
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義されるとおり)又はその薬学的に許容される塩である。

【0057】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式(IIIb)の化合物：

【化 3 3】



(IIIb)

20

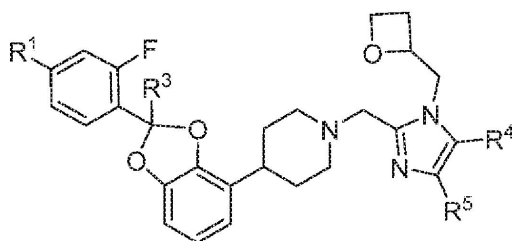
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義されるとおり)又はその薬学的に許容される塩である)。

【0058】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式(IV)の化合物：

30

【化 3 4】



(IV)

40

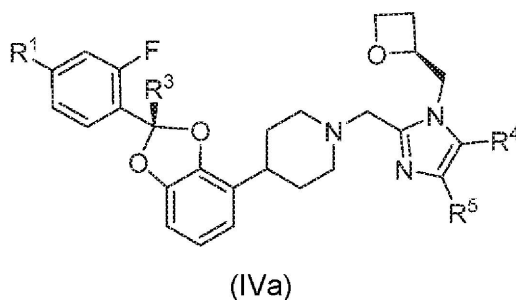
(式中、 R^1 は、クロロ又はCNであり、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義されるとおり)又はその薬学的に許容される塩である。

【0059】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式(IVa)の化合物：

50

【化 3 5】



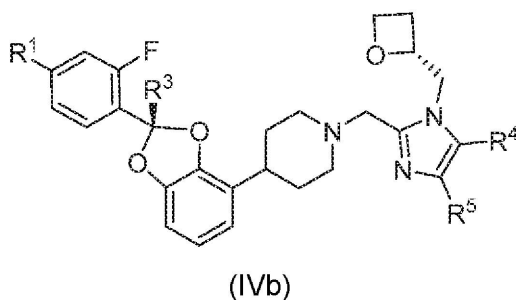
10

(式中、 R^1 は、クロロ又は CN であり、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義される
とおり) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0060】

ある実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、
式 (IVb) の化合物：

【化 3 6】



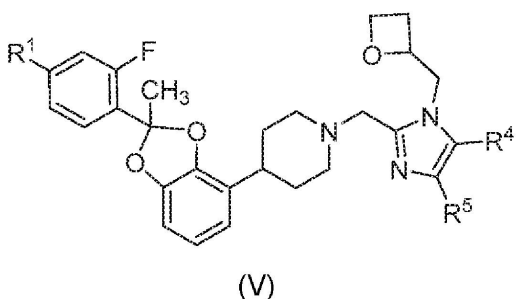
20

(式中、 R^1 は、クロロ又は CN であり、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義される
とおり) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0061】

ある実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、
式 (V) の化合物：

【化 3 7】



40

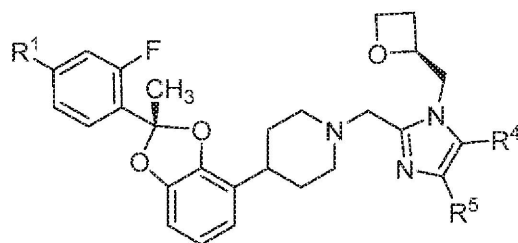
(式中、 R^1 は、クロロ又は CN であり、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義される
とおり) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0062】

ある実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、
式 (Va) の化合物：

50

【化 3 8】



(Va)

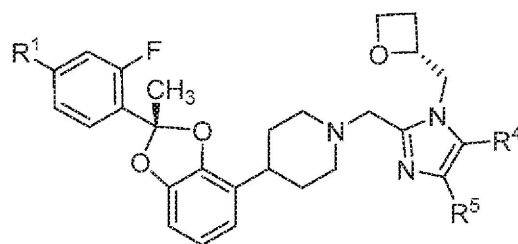
10

(式中、 R^1 は、クロロ又は CN であり、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義されたとおり) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0063】

ある実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、式 (Vb) の化合物：

【化 3 9】



(Vb)

20

(式中、 R^1 は、クロロ又は CN であり、 R^4 及び R^5 は、本明細書で定義されたとおり) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0064】

式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 及び (Vb) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^4 は、本明細書で定義されたとおりである。

30

【0065】

式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 及び (Vb) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、 R^5 は、本明細書で定義されたとおりである。

【0066】

式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va) 及び (Vb) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

40

R^4 は、5～10員ヘテロアリール又は(5～10員ヘテロアリール)- $C_{1\sim3}$ -アルキルであり、5～10員ヘテロアリール及び(5～10員ヘテロアリール)- $C_{1\sim3}$ -アルキルはそれぞれ、 $C(O)OR^{4A}$ 又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、 $C_{1\sim3}$ -アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され； R^{4A} は、H 及び $C_{1\sim3}$ -アルキルから選択され；且つ

R^5 は、 $C_{1\sim3}$ -アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルである。

【0067】

50

式 (I a)、(II)、(II a)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、(IV b)、(V)、(V a) 及び (V b) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

R^4 は、本明細書で定義される式 H 1 又は H 2 の構造を有し；且つ

R^5 は、 $C_{1\sim3}$ -アルキル又は 1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルである。

【0068】

式 (I a)、(II)、(II a)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、(IV b)、(V)、(V a) 及び (V b) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

10

R^4 は、本明細書で定義される式 H 1 a 又は H 2 a の構造を有し；且つ

R^5 は、 $C_{1\sim3}$ -アルキル又は 1、2 若しくは 3 つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルである。

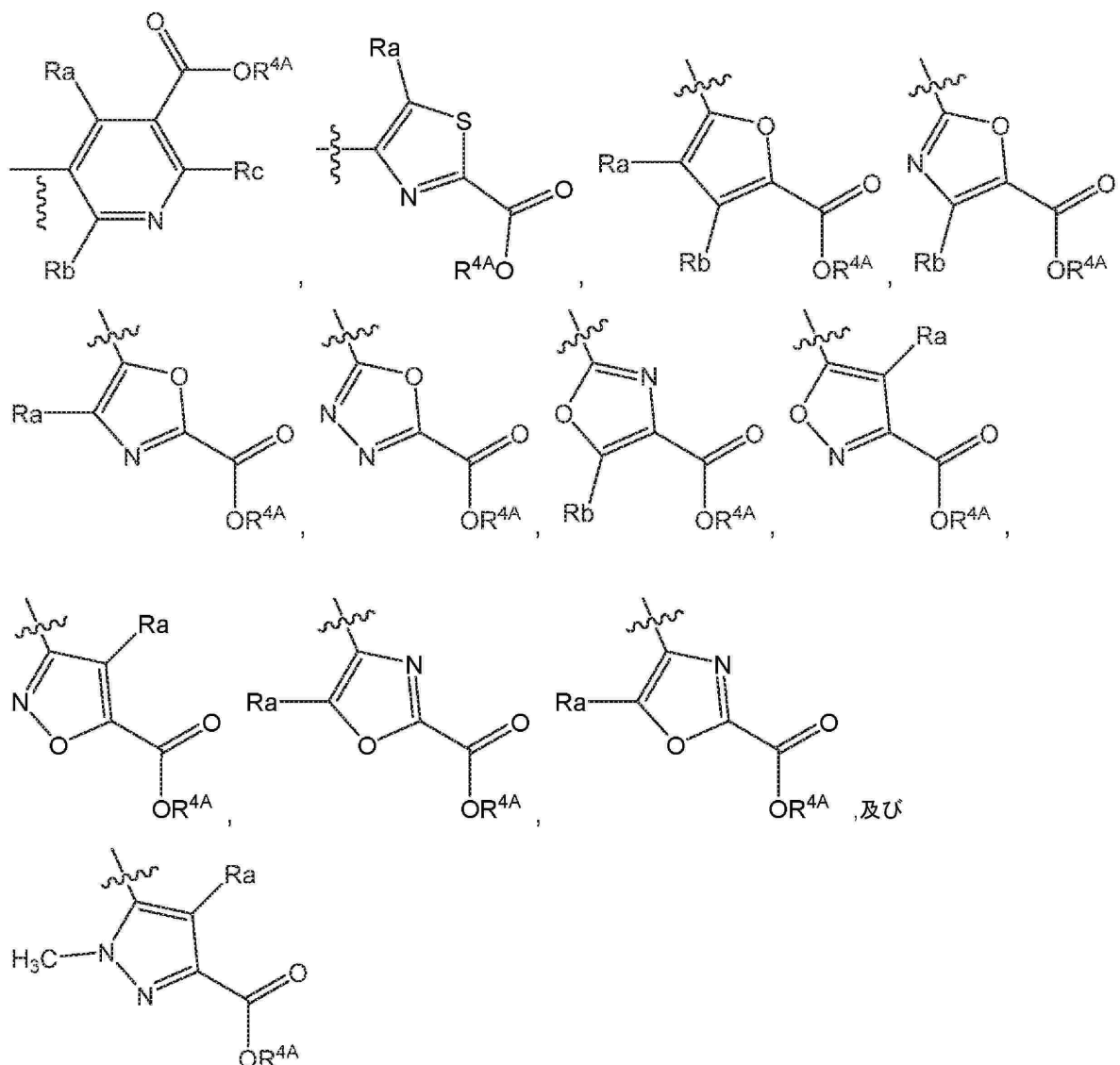
【0069】

式 (I a)、(II)、(II a)、(III)、(III a)、(III b)、(IV)、(IV a)、(IV b)、(V)、(V a) 及び (V b) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

R^4 は、

【化 40】

20



30

40

50

からなる群から選択され、R^a、R^b及びR^cは、H、C₁~3-アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁~3-アルキルから独立して選択され、R^{4A}は、H及びC₁~3-アルキルから選択され、且つ

R⁵は、C₁~3-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁~3-アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルである。

【0070】

式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)及び(Vb)の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

R⁴は、C₁~3-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁~3-アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルであり、且つ

R⁵は、5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)-C₁~3-アルキルであり、5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)-C₁~3-アルキルはそれぞれ、C(O)OR^{5A}又はカルボン酸アイソスターで置換され、且つハロ、C₁~3-アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁~3-アルキルから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；R^{5A}は、H及びC₁~3-アルキルから選択される。

【0071】

式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)及び(Vb)の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

R⁴は、C₁~3-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁~3-アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルであり、且つ

R⁵は、本明細書で定義される式H11又はH12の構造を有する。

【0072】

式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)及び(Vb)の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

R⁴は、C₁~3-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁~3-アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルであり、且つ

R⁵は、本明細書で定義される式H11a又はH12aの構造を有する。

【0073】

式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(V)、(Va)及び(Vb)の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩の実施形態において、

R⁴は、C₁~3-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されているC₁~3-アルキル、例えば、メチル、エチル又はトリフルオロメチルであり、且つ

R⁵は、

10

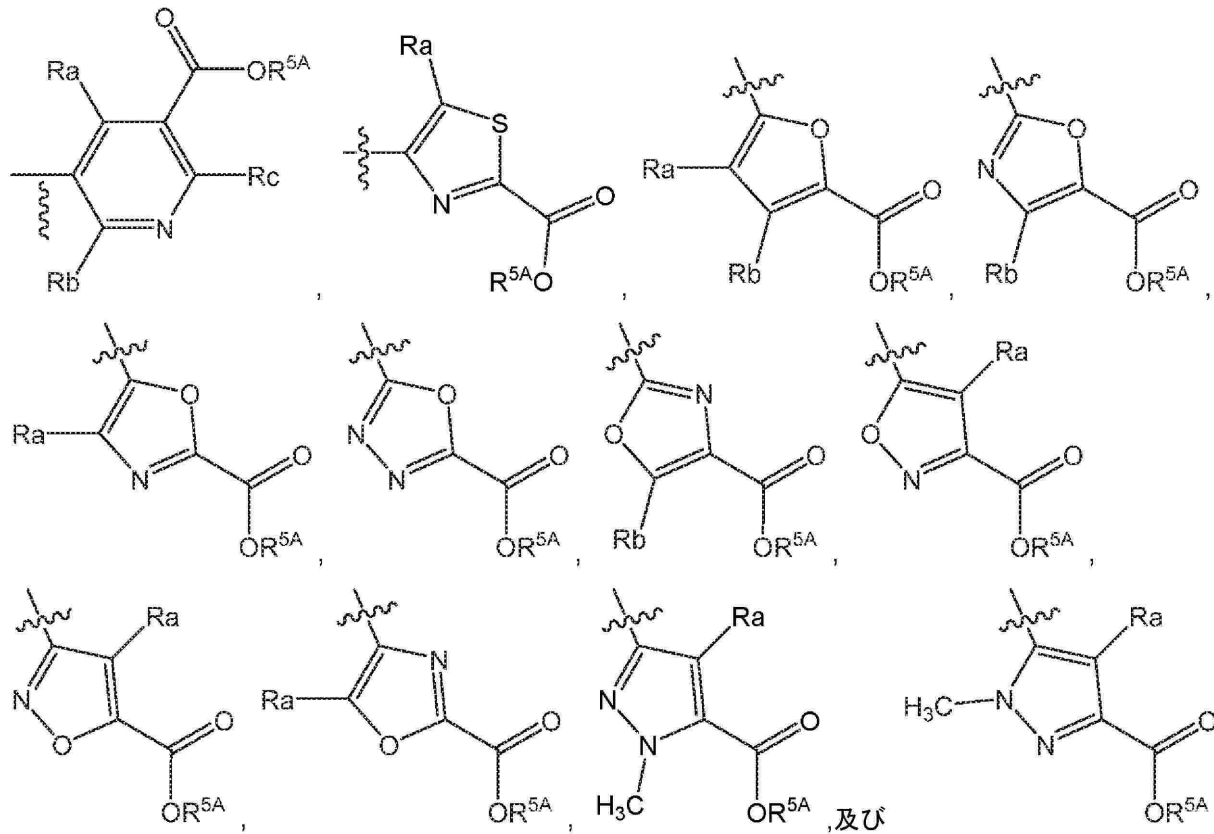
20

30

40

50

【化 4 1】



10

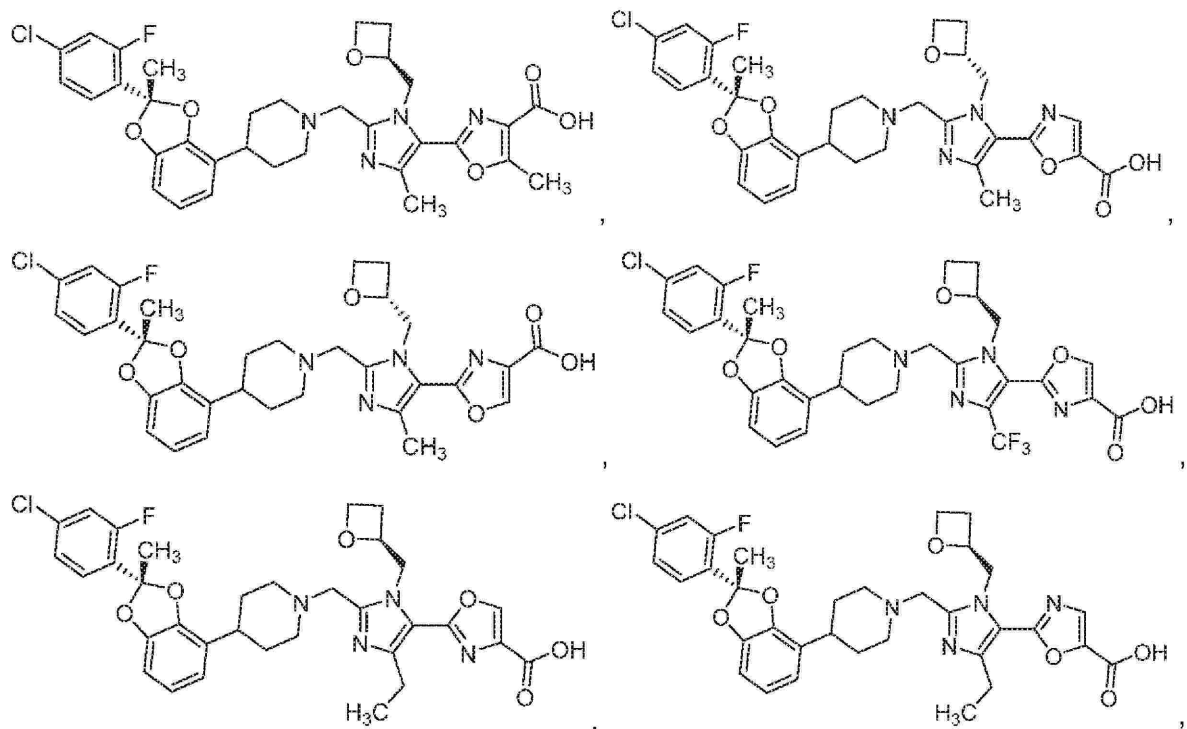
20

(式中、 Ra 、 Rb 及び Rc は、 H 、 $C_1 \sim 3$ -アルキル及び1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1 \sim 3$ -アルキルから独立して選択され、 R^{5A} は、 H 及び $C_1 \sim 3$ -アルキルから選択される) からなる群から選択される。

【0074】

ある実施形態では、式(I)の化合物は、

【化 4 2】

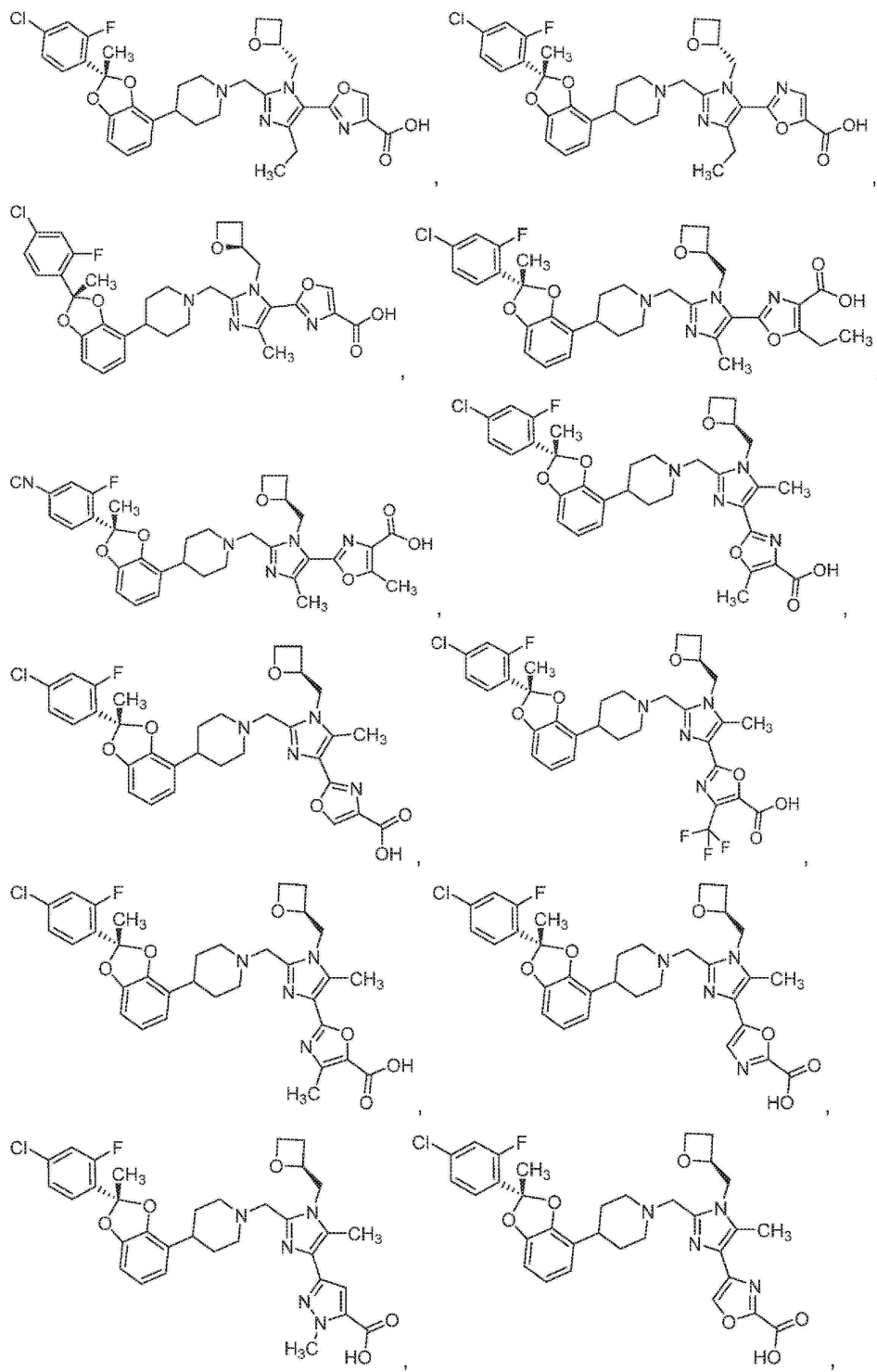


30

40

50

【化 4 3】



10

20

30

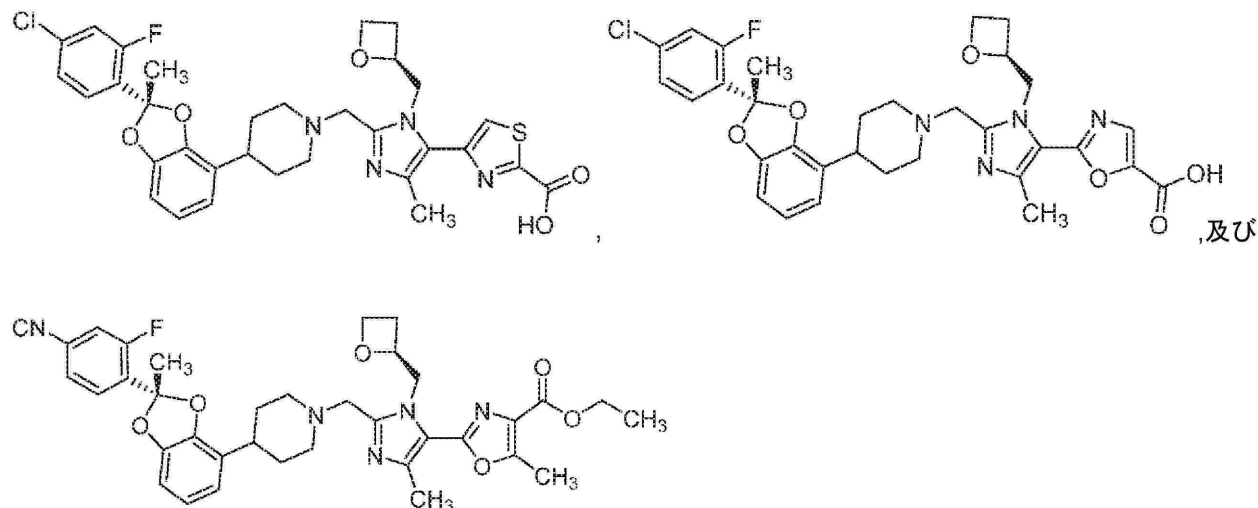
40

Chemical structures of 12 compounds (1-12) are shown, all featuring a common side chain: a piperidine ring connected to a 2,3-dihydro-4H-benzoxazole ring, which is further substituted with a 4-chloro-2-fluorophenyl group and a methyl group. The side chain is attached to a heterocyclic core via a methylene group.

- 1: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 2: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 3: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 4: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 5: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 6: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 7: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 8: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 9: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 10: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 11: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.
- 12: 2-methyl-4-(2,3-dihydro-4H-benzoxazole-2-yl)-5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1H-imidazole-3-carboxylic acid.

40

【化 4 5】



10

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0075】

ある実施形態では、式 (I) の化合物は、

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸、

20

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸、

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸、

30

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸、

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸、

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸、

40

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸、

2-((2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5

50

50

ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-5-イル) - 1-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボン酸、

5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-5-イル) フラン-2-カルボン酸、

5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-4-イル) ニコチン酸、

5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-4-イル) フラン-2-カルボン酸、

2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-4-イル) オキサゾール-5-カルボン酸、

5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-4-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸、

5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-4-イル) イソオキサゾール-3-カルボン酸、

3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-4-イル) イソオキサゾール-5-カルボン酸、

5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-4-イル) - 1-メチル-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸、

5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-5-イル) ニコチン酸、

4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-5-イル) チアゾール-2-カルボン酸、

2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-5-イル) オキサゾール-5-カルボン酸、及び

2-(2-((4-((S)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) - 4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル) - 1 H-イミダゾール-5

10

20

30

40

50

－イル)－5－メチルオキサゾール－4－カルボン酸エチル、
又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

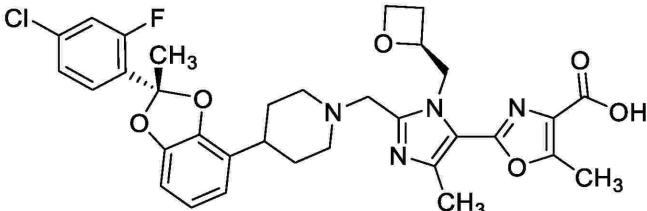
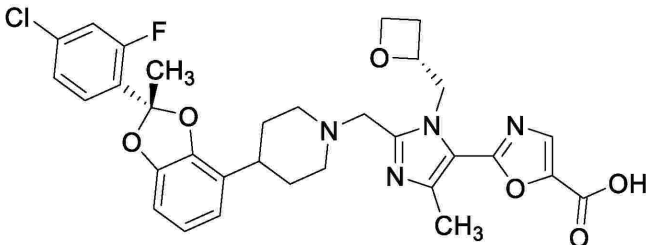
【0076】

ある実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、表Aから選択される：

【0077】

【表1】

表A

#	化合物	名称
C-1		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸
C-2		2-(2-((4-((R)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸

【0078】

10

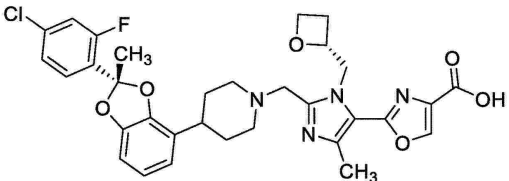
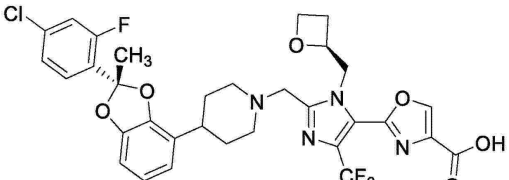
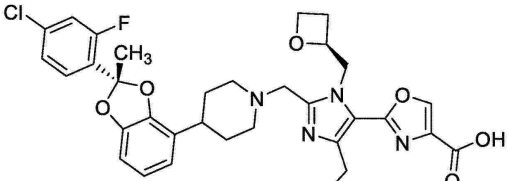
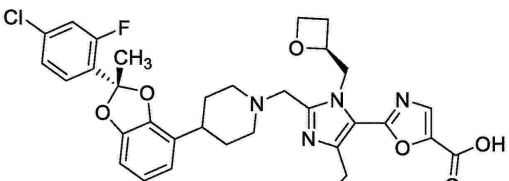
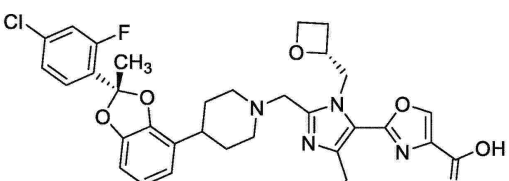
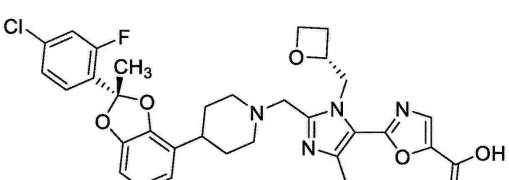
20

30

40

50

【表 2】

#	化合物	名称
C-3		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸
C-4		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸
C-5		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸
C-6		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸
C-7		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-(((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸
C-8		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-(((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

【表 3】

#	化合物	名称
C-9		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸
C-10		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5-エチルオキサゾール-4-カルボン酸
C-11		2-(2-((4-((S)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸
C-12		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸
C-13		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボン酸

10

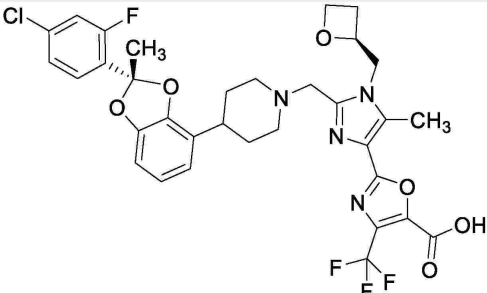
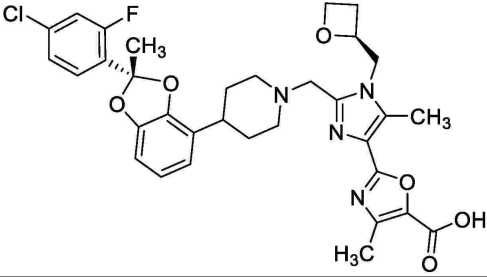
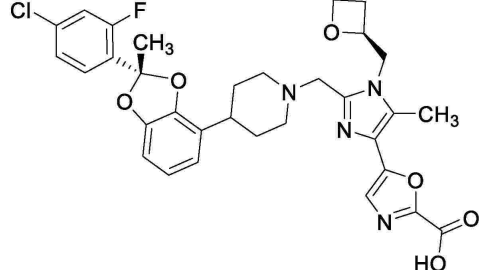
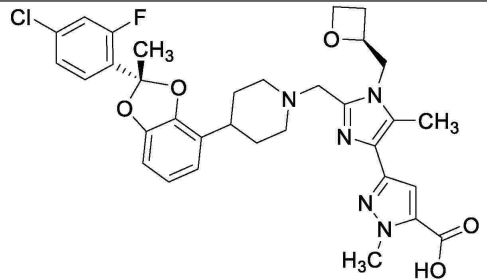
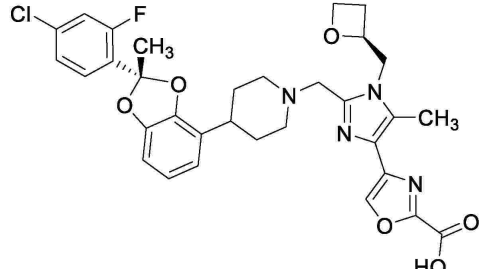
20

30

40

【 0 0 8 0 】

【表 4】

#	化合物	名称
C-14		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-5-カルボン酸
C-15		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸
C-16		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸
C-17		3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸
C-18		4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸

10

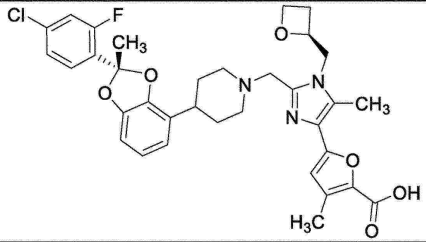
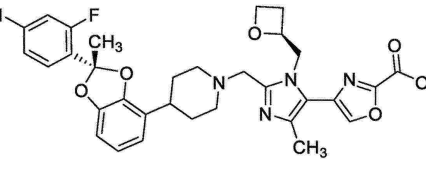
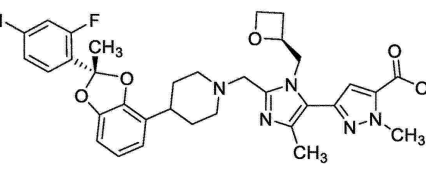
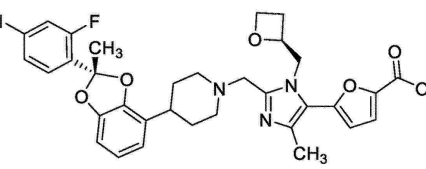
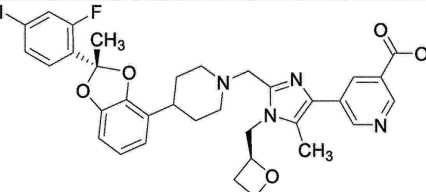
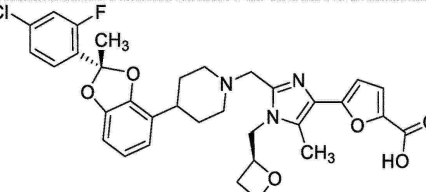
20

30

40

【 0 0 8 1 】

【表 5】

#	化合物	名称
C-19		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-3-メチルフラン-2-カルボン酸
C-20		4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-2-カルボン酸
C-21		3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸
C-22		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フラン-2-カルボン酸
C-23		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ニコチン酸
C-24		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フラン-2-カルボン酸

10

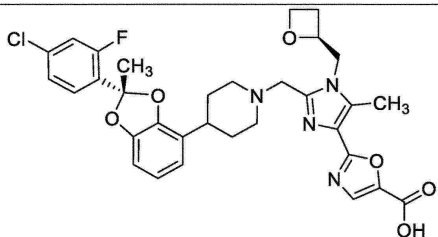
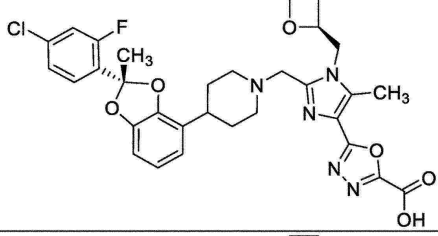
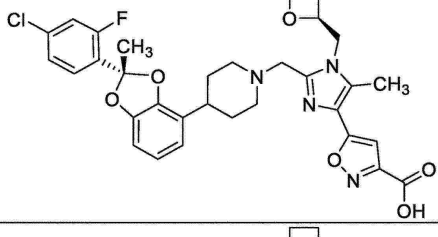
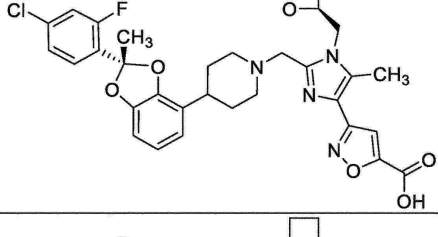
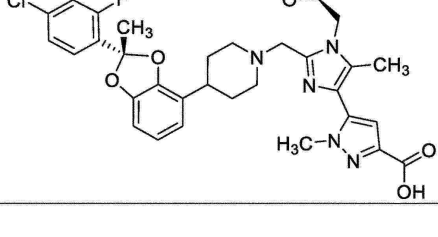
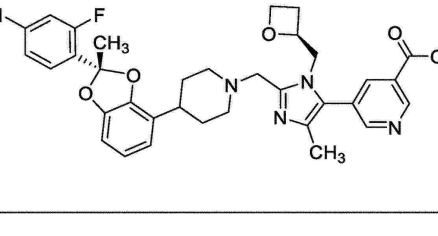
20

30

40

【 0 0 8 2 】

【表 6】

#	化合物	名称
C-25		2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-5-カルボン酸
C-26		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸
C-27		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)イソキサゾール-3-カルボン酸
C-28		3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)イソキサゾール-5-カルボン酸
C-29		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
C-30		5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ニコチン酸

10

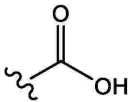
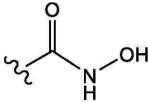
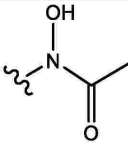
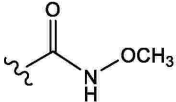
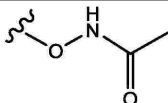
20

30

40

【 0 0 8 3 】

【表 8】

名称	試料構造	試料式:
カルボン酸		COOH
ヒドロキサム酸		C(O)NH(OH)
		N(OH)(C(O)CH ₃)
ヒドロキサム酸エステル		C(O)NH(OCH ₃)
		ONH(C(O)CH ₃)

【 0 0 8 7 】

10

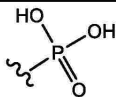
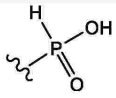
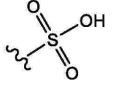
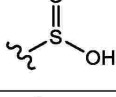
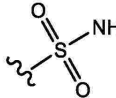
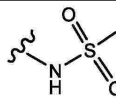
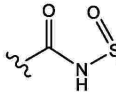
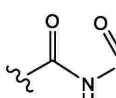
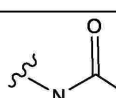
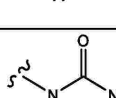
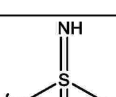
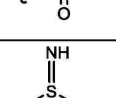
20

30

40

50

【表 9】

名称	試料構造	試料式:
ホスホン酸		$P(O)(OH)_2$
ホスフィン酸		$P(O)(OH)(H)$
スルホン酸		$S(O)_2OH$
スルフィン酸		$S(O)OH$
スルホンアミド		$S(O)_2NH_2$
		$NH(S(O)_2CH_3)$
アシル-スルホンアミド		$C(O)NH(S(O)_2CH_3)$
		$C(O)NH(S(O)_2N(CH_3)_2)$
スルホニル尿素		$NH(C(O)NH(S(O)_2CH_3))$
アシル尿素		$NH(C(O)NH(C(O)CH_3))$
イミノスルファノン		$S(=NH)(O)CH_3$
スルホンイミドアミド		$S(=NH)(O)NH_2$

10

20

30

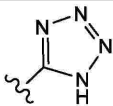
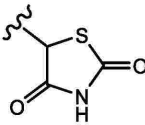
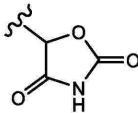
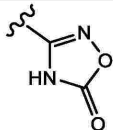
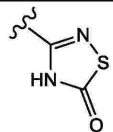
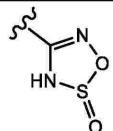
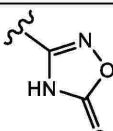
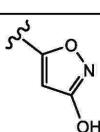
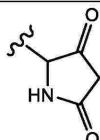
40

【0088】

環状カルボン酸アイソスターの非限定的なリストは、以下のとおりである。

【0089】

【表 1 0】

名称	試料構造
テトラゾール	
チアゾリジンジオン	
オキサゾリジンジオン	
オキサゾール-5(4H)-オン	
チアジアゾール-5(4H)-オン	
オキサチアジアゾール-2-オキシド	
オキサジアゾール-5(4H)-チオン	
イソキサゾール	
テトラミン酸	

【 0 0 9 0 】

10

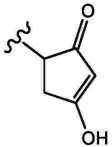
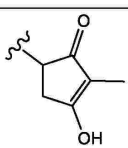
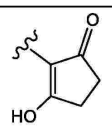
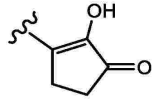
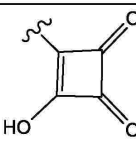
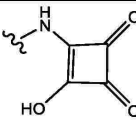
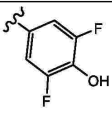
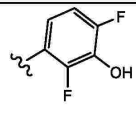
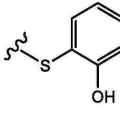
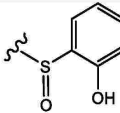
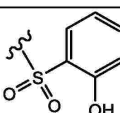
20

30

40

50

【表 1 1】

シクロペンタン 1,3-ジオン	
	
	
シクロペンタン 1,2-ジオン	
スクエア酸誘導体	
	
置換フェノール	
	
	
	
	

10

20

30

40

【0091】

別段の指定がない限り、用語「本発明の化合物（複数）」、「本発明の化合物」、「発明の化合物」、又は「発明の化合物（複数）」は、式（I）、又はその下位式（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b））の化合物及び例示される化合物、並びにその塩、並びに全ての立体異性体（ジアステレオ異性体及び鏡像異性体を含む）、回転異性体、互変異性体及び同位体標識化合物（重水素置換を含む）、並びに本質的に形成された部分を指す。

【0092】

50

出発物質及び手順の選択に応じて、化合物は、可能な立体異性体のうちの1つの形態で又はその混合物として、例えば、不斉炭素原子の数に応じて、純粋な光学異性体として、又はラセミ体及びジアステレオ異性体混合物などの立体異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体混合物、及び光学的に純粋な形態を含む全てのそのような可能な立体異性体を含むものとする。光学的に活性な(R)−及び(S)−立体異性体は、キラルシントーン又はキラル試薬を使用して調製され得るか、又は従来の技術を使用して分割され得る。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はE配置又はZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、cis又はtrans配置を有し得る。全ての互変異性形態もまた、含まれることが意図される。

10

【0093】

語句「任意選択により置換される」は、置換されないか又は置換されることを意味する。置換基は独立して選択され、置換は、いずれかの化学的に到達可能な位置で存在し得る。用語「置換される」は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられることを意味する。単一の二価置換基、例えば、オキソは、2つの水素原子を置き換えることができる。所与の原子での置換は、結合価によって制限されることが理解されるべきである。

【0094】

本明細書で使用する場合、単独で又は他の用語と組み合わせて利用される「C_{n~m}アルキル」は、n~m個の炭素を有する直鎖又は分岐鎖であり得る飽和炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、1~3個の炭素原子、又は1~2個の炭素原子を含有する。

20

【0095】

本明細書で使用する場合、「C_{n~m}アルケニル」は、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有し且つn~m個の炭素を有するアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2~6個の炭素原子、2~4個の炭素原子、又は2~3個の炭素原子を含有する。

【0096】

本明細書で使用する場合、「C_{n~m}アルキニル」は、1つ以上の三重炭素-炭素結合を有し且つn~m個の炭素を有するアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2~6個の炭素原子、2~4個の炭素原子、又は2~3個の炭素原子を含有する。

30

【0097】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、単環式又は多環式（例えば、2、3、又は4つの縮合環を有する）であり得る芳香族炭化水素基を指す。C_{n~m}アリールという用語は、n~m個の環炭素原子を有するアリール基を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は、5~10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルである。

【0098】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、環化アルキル及びアルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環式又は多環式（例えば、2つの縮合環を有する）基、スピロ環、及び架橋環を含み得る。シクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソ又はスルフィド（例えば、C(O)又はC(S)）によって任意選択により置換され得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の環形成炭素原子を有する（すなわち、C_{3~10}シクロアルキル）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3、4、5、又は6個の環形成炭素原子を有する（すなわち、C_{3~6}シクロアルキル）。

40

【0099】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」は、N、O、及びSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子環員を有する単環式又は多環式（例えば、2個の縮合環を有する）芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基における環形成Nは

50

、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子環員を有する5～10員単環式又は二環式ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子環員を有する5～10員単環式又は二環式ヘテロアリアルである。

【0100】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1個の非芳香族環（飽和又は部分不飽和環）を有する単環式又は多環式複素環を指し、ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子の1個以上は、N、O、S、及びBから選択されるヘテロ原子によって置き換えられ、且つヘテロシクロアルキル基の環形成炭素又はヘテロ原子は、1個以上のオキソ又はスルフィド（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、S(O)₂など）によって任意選択により置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、4～10個の環形成原子（すなわち、4～10員）を含有し、1～4個の原子は、N、O、及びSから独立して選択されるヘテロ原子である。

10

【0101】

本明細書で使用する場合、「C_o～p-シクロアルキル-C_n～m-アルキル」は、式シクロアルキル-アルキレンの基を指し、シクロアルキルは、o～p個の炭素原子を有し、アルキレン連結基は、n～m個の炭素原子を有する。

【0102】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル-C_n～m-アルキル」は、式ヘテロシクロアルキル-アルキレンの基を指し、アルキレン連結基は、n～m個の炭素原子を有する。

20

【0103】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリアル-C_n～m-アルキル」は、式ヘテロアリアル-アルキレンの基を指し、アルキレン連結基は、n～m個の炭素原子を有する。

【0104】

本明細書で使用する場合、「アリアル-C_n～m-アルキル」（例えば、「フェニル-C_n～m-アルキル」）は、式アリアル-アルキレンの基を指し、アルキレン連結基は、n～m個の炭素原子を有する。

【0105】

本明細書で使用する場合、用語「塩(salt)」又は「塩(salts)」は、本明細書で提供される化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「薬学的に許容される塩」を含む。用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で提供される化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、通常、生物学的又はその他の様式で望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本明細書で提供される化合物は、例えば、アミノ基及びピリジン基又はこれらに類似する他の基において見出されるとおりの塩基性窒素原子及び／又は例えば、カルボン酸又はこれらに類似する他の基において見出されるとおりの酸性プロトンの存在により、酸塩及び／又は塩基塩を形成することができる。

30

【0106】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得る。

40

【0107】

塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

【0108】

塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。

【0109】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基とともに形成され得る。

50

【0110】

塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表のⅠからⅩⅠの列の金属が挙げられる。ある特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅に由来し；特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

【0111】

塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (cholineate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。

10

【0112】

別の態様では、本明細書で提供される化合物は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (cholineate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン又はトロメタミン塩形態で存在する。

【0113】

別の態様では、本明細書で提供される化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、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、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、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／リン酸二水素塩、ポリガラクトツロ酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、又はキシナホ酸塩の塩形態で存在する。

20

30

【0114】

本明細書で与えられるいずれの式も、化合物の非標識形態並びに同位体標識した形態を表すことが意図される。同位体標識化合物は、1個以上の原子が、選択される原子質量又は質量数を有する原子によって置換されたものを除いて、本明細書で与えられる式によって描かれる構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体としては、例えば、水素の同位体が挙げられる。

【0115】

さらに、ある特定の同位体、特に重水素（すなわち、 ^2H 又はD）の組み込みは、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加、又は必要投与量の減少、又は治療指数若しくは忍容性の改善から得られるある特定の治療上の利点をもたらし得る。この文脈における重水素は、本発明の化合物の置換基とみなされることが理解される。重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用する場合、用語「同位体濃縮係数」は、特定の同位体の同位体存在量と天然存在量の間の比を意味する。本発明の化合物における置換基が重水素であると示される場合、そのような化合物は、指定の重水素原子各々について、少なくとも3500（指定の重水素原子各々に52.5%の重水素取り込み）、少なくとも4000（60%の重水素取り込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素取り込み）、少なくとも5000（75%の重水素取り込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素取り込み）、少なくとも6000（90%の重水素取り込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素取り込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素取り込み）、少なくとも6600（99%の重水素取り込み）、又は少な

40

50

くとも6633.3(99.5%の重水素取り込み)の同位体濃縮係数を有する。用語「同位体濃縮係数」は、重水素について記載されるものと同じ様式でいずれかの同位体に適用され得ることが理解されるべきである。

【0116】

本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の他の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び硫黄の同位体が挙げられ、例えば、それぞれ ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S が挙げられる。したがって、本発明は、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体、又は ^2H 及び ^{13}C などの非放射性同位体が存在するものを含む前述の同位体のいずれかのうちの1つ以上を組み込む化合物を含むことが理解されるべきである。このような同位体標識化合物は、代謝試験(^{14}C による)、反応速度試験(例えば ^2H 又は ^3H による)、薬物若しくは基質組織分布アッセイを含むポジトロン放出断層撮影(PET)若しくは単光子放射型コンピューター断層撮影(SPECT)などの検出若しくはイメージング技術、又は患者の放射線治療において有用である。特に、 ^{18}F 又は標識化合物は、PET又はSPECT試験のために特に望ましい場合がある。本発明の同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られる従来技術によって、又は以前に利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、添付の実施例及び調製に記載されているものと類似のプロセスによって調製することができる。

10

【0117】

本明細書で使用する場合、用語「医薬組成物」は、経口又は非経口投与に好適な形態において、少なくとも1つの薬学的に許容される担体と合わせた本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を指す。

20

【0118】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、医薬組成物の調製又は使用において有用な物質を指し、当業者に知られるとおり、例えば、好適な希釈剤、溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤、等張剤、緩衝剤、乳化剤、吸収遅延剤、塩、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、湿潤剤、甘味剤、香味料、色素、及びその組み合わせを含む(例えば、Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070を参照のこと)。

【0119】

用語「治療有効量」の本発明の化合物は、対象の生物学的又は医学的応答を誘発することになる、例えば、GLP1R活性を刺激するか、症状を寛解させるか、病態を軽減するか、疾患、障害又は病態の進行を遅らせるか若しくは遅延させるか、又は疾患、障害又は病態を予防することになる本発明の化合物の量を指す。一実施形態では、用語「治療有効量」は、対象に投与したとき、GLP1Rの活性を増大させるか又は刺激することに応答する病態、又は障害若しくは疾患を、少なくとも部分的に軽減し、予防し且つ／又は寛解させるのに有効である本発明の化合物の量を指す。別の実施形態では、用語「治療有効量」は、対象、細胞、又は組織、又は非細胞性生物材料、又は培地に投与されるとき、GLP1Rの活性を部分的に又は完全に刺激するのに有効な本発明の化合物の量を指す。別の実施形態では、用語「治療有効量」は、対象に投与されるとき、例えば、グルコースレベルを低下させること(又はグルコース恒常性を改善すること)、インスリン感受性を増大させること、トリグリセリド又はコレステロールレベルを低下させること、体重を減少させること、食物摂取を減少させること及び体脂肪量(末梢脂肪及び／又は内臓脂肪など)を減少させることから選択される1つ以上の所望の生物学的又は医学的応答の観察可能なレベルを引き起こすのに有効な本発明の化合物の量を指す。

30

40

【0120】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は、霊長類(例えば、ヒト、男性又は女性)、イヌ、ウサギ、モルモット、ブタ、ラット及びマウスを指す。ある特定の実施形態では、対象は、霊長類である。さらに他の実施形態では、対象は、ヒトである。

【0121】

50

本明細書で使用する場合、用語「刺激する」、「アゴニズム」及び「刺激すること」は、例えば、細胞内環状アデノシンリン酸（cAMP）における増加によって測定されるとおり、GLP1Rのシグナル伝達及び／又は活性の増加を指す。

【0122】

本明細書で使用する場合、任意の疾患、障害又は病態の用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、疾患、障害又は病態を軽減すること若しくは寛解させること（すなわち、疾患、障害若しくは病態、又はその少なくとも1つの臨床症状の発症又は進行を遅らせるか又は止めること）；又は患者に識別可能ではない場合があるものを含む疾患、障害又は病態と関連する少なくとも1つの身体的パラメーター又はバイオマーカーを軽減すること若しくは寛解させることを指す。

10

【0123】

本明細書で使用する場合、任意の疾患、障害又は病態の用語「予防する」、「予防すること」又は「予防」は、疾患、障害若しくは病態の予防的治療；又は疾患、障害若しくは病態の発症若しくは進行を遅延させることを指す。

【0124】

本明細書で使用する場合、対象が治療「を必要とする」のは、そのような対象が、そのような治療から生物学的に、医学的に又は生活の質において恩恵を受ける場合である。

【0125】

本明細書で使用する場合、「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その」という用語並びに本発明に関連して（特に特許請求の範囲に関連して）使用される類似の用語は、本明細書で別段の指示がない限り又は明らかに文脈と矛盾しない限り、単数及び複数の両方を包含すると解釈されるべきである。

20

【0126】

本明細書で別段の指示がない限り又は文脈と明確に矛盾しない限り、本明細書に記載される全ての方法は、任意の好適な順序で実施され得る。本明細書で提供されるあらゆる例、又は例示的な語（例えば、「など」）の使用は、単に本発明をさらに明らかにすることを意図したものであり、他で請求される本発明の範囲を限定するものではない。

【0127】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）はラセミ体で又はエナンチオマー的に富化されて、例えば、(R)-、(S)-、又は(R, S)-配置で存在することができる。ある特定の実施形態において、各不斉原子は、(R)-又は(S)-配置において、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。

30

【0128】

したがって、本明細書で使用する場合、本発明の化合物は、例えば、実質的に純粋なジアステレオ異性体、光学異性体（対掌体）、ラセミ体又はその混合物として、可能な立体異性体、回転異性体、アトロブ異性体、互変異性体又はその混合物のうちの1つの形態であり得る。

40

【0129】

立体異性体の得られる任意の混合物は、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別再結晶により、構成成分の物理化学的な差に基づいて、純粋又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0130】

本発明の化合物又は中間体の得られる任意のラセミ体は、既知の方法により、例えば、光学的に活性な酸又は塩基により得たそれらのジアステレオマー塩を分離し、光学的に活性な酸性又は塩基性化合物を遊離させることにより、光学的対掌体分割され得る。したがって、特に、塩基性部分を使用して、例えば、光学的に活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル

50

酸、リンゴ酸、又はカンファー-10-スルホン酸を用いて形成された塩の分別再結晶によって、本発明の化合物をその光学的対掌体に分割してもよい。本発明のラセミ化合物又はラセミ中間体はまた、キラル吸着剤を使用するキラルクロマトグラフィー、例えば、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割され得る。

【0131】

本明細書で提供される化合物（例えば、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩）は、有機合成の当業者によく知られるいくつかの方法で調製され得る。一例として、本明細書で提供される化合物は、合成有機化学の技術分野で知られる合成方法、又は当業者に理解されたとおりのその変

10

【0132】

感受性又は反応性基のための保護基が、化学の一般原理に従って必要な場合に利用されることが十分に理解される。保護基は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999又はProtecting Groups, 3rd edition, Thieme, Stuttgart, 2004に記載されたとおりの有機合成の標準的な方法に従って操作される。保護基は、当業者に容易に明らかな方法を使用して化合物合成の好都合な段階で除去される。

【0133】

当業者は、立体中心が本明細書で開示される化合物において存在するかどうかを認識することになる。最終生成物、中間体、又は出発物質の分割は、当技術分野で知られる任意の好適な方法によって行われ得る。例えば、E. L. Eliel, S. H. Wilen、及びL. N. Manderによる“Stereochemistry of Organic Compounds”（Wiley-Interscience, 1994）を参照されたい。

20

【0134】

本発明に従う式（I）の化合物、並びに式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）のいずれかの化合物、及びその薬学的に許容される塩は、有機合成の当業者によく知られるいくつかの方法で調製され得る。一例として、本明細書で提供される化合物は、合成有機化学の技術分野で知られる合成方法、又は当業者に理解されたとおりのその変

30

【0135】

スキームAに記載されたとおり、中間体II.A（ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されたとおりである）を、中間体III.A（ここで、Yは、Br又はIであり、 R^4 は、本明細書で定義されたとおりである）と反応させて、中間体I.Aを得る。次に、中間体I.A（ここで、Yは、Br又はIであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書で定義されたとおりである）を、溶媒（例えば、トルエン）中のPd触媒（例えば、Xphos Pd G2）及び塩基の存在下でカルボン酸エステル誘導体B1と反応させ、式（I）の化合物を得る。本実施形態のカルボン酸エステル誘導体B1において、Rは、 $C_{1\sim3}$ -アルキルであり、 H^A は、5～10員ヘテロアリール又は（5～10員ヘテロアリール）- $C_{1\sim3}$ -アルキルであり、5～10員ヘテロアリール及び（5～10員ヘテロアリール）- $C_{1\sim3}$ -アルキルはそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{5A} 、 SR^{5A} 、 $C_{1\sim3}$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_{1\sim3}$ -アルキル、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$

40

50

)、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B}))$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}))$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{ONR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{OR}^5\text{F})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^5\text{A}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^5\text{A}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^5\text{G})(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^5\text{G})(\text{O})\text{NR}^5\text{CNR}^5\text{D}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{OR}^5\text{F})$ 、及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{R}^5\text{F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、 R^5A 、 R^5B 、 R^5C 、 R^5D 、 R^5E 、 R^5F 及び R^5G は、本明細書で定義されるとおりである。

【0136】

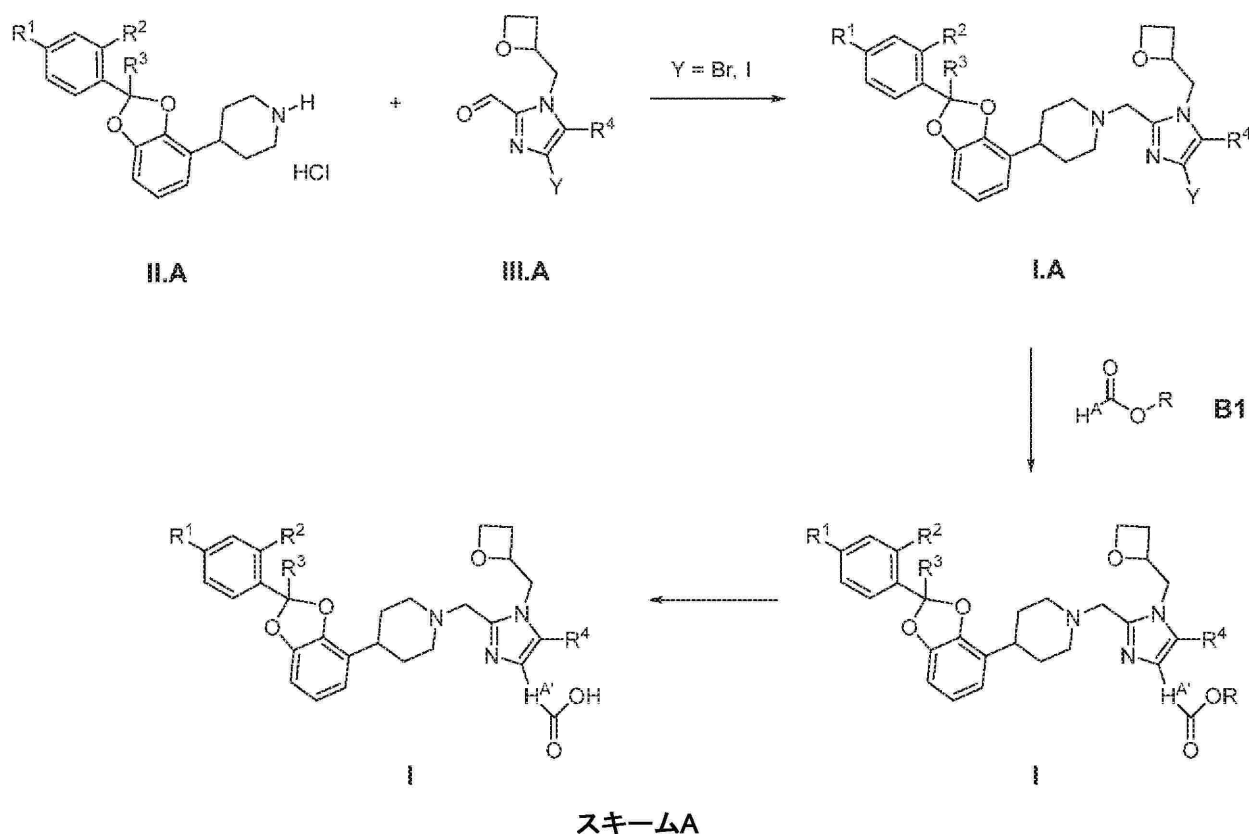
別の実施形態では、中間体I-A(ここで、Yは、Br又はIであり、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書で定義されるとおりである)を、カルボン酸エステル誘導体B1(ここで、Rは、 $\text{C}_1\sim 3$ -アルキルであり、 H^{A} は、5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキルであり、5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキルはそれぞれ、ホウ酸又はジオキサボロラン保護基(例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)で置換され、且つハロ、CN、 NO_2 、 OR^5A 、 SR^5A 、 $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{OR}^5\text{A})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D})$ 、 $\text{NR}^5\text{COR}^5\text{A}$ 、 $\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^5\text{A})$ 、 $\text{N}(\text{OR}^5\text{A})(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B}))$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}))$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{ONR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{OR}^5\text{F})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^5\text{A}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^5\text{A}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^5\text{G})(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^5\text{G})(\text{O})\text{NR}^5\text{CNR}^5\text{D}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{OR}^5\text{F})$ 、及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{R}^5\text{F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、 R^5A 、 R^5B 、 R^5C 、 R^5D 、 R^5E 、 R^5F 及び R^5G は、本明細書で定義されるとおりである)と反応させる。

【0137】

一実施形態では、そのようにして得られる式(I)の化合物は、カルボン酸エステル誘導体であり(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書で定義されるとおりであり、 H^{A} は、5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキレンであり、5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $\text{C}_1\sim 3$ -アルキレンはそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^5A 、 SR^5A 、 $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $\text{C}_1\sim 3$ -アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{OR}^5\text{A})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D})$ 、 $\text{NR}^5\text{COR}^5\text{A}$ 、 $\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^5\text{A})$ 、 $\text{N}(\text{OR}^5\text{A})(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B}))$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D})$ 、 $\text{NR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{C}(\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}))$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{ONR}^5\text{C}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{B})$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{OR}^5\text{F})$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^5\text{A}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{CR}^5\text{D}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^5\text{A}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^5\text{G})(\text{O})\text{R}^5\text{B}$ 、 $\text{S}(=\text{NR}^5\text{G})(\text{O})\text{NR}^5\text{CNR}^5\text{D}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{OR}^5\text{F})$ 、及び $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{E})(\text{R}^5\text{F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、 R^5A 、 R^5B 、 R^5C 、 R^5D 、 R^5E 、 R^5F 及び R^5G は、本明細書で定義され

るとおりである)、前記カルボン酸エステル誘導体は、水中の1つ以上の水酸化物源(例えば、MeOH及び/又はLiOH)の存在下でのカルボン酸エステル部分のカルボン酸部分への加水分解によって、式(I)のさらなる化合物に変換され得る。

【化46】



【0138】

スキームBで記載されるとおり、中間体II.A(ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されるとおりである)を中間体III.B(ここで、Yは、Br又はIであり、 R^5 は、本明細書で定義されるとおりである)と反応させて、中間体I.Bを得る。次に、中間体I.B(ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は、本明細書で定義されるとおりであり、Yは、Br又はIである)を、溶媒(例えば、トルエン)中のPd触媒(例えば、Xphos Pd G2)及び塩基の存在下でカルボン酸エステル誘導体B2と反応させ、式(I)の化合物を得る。本実施形態のカルボン酸エステル誘導体B2において、Rは、 $C_1\sim 3$ -アルキルであり、HBは、5~10員ヘテロアリール又は(5~10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキルであり、5~10員ヘテロアリール及び(5~10員ヘテロアリール)- $C_1\sim 3$ -アルキルはそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{4A} 、 SR^{4A} 、 $C_1\sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1\sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ 、 $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}OR^{4A}$ 、 $NR^{4C}R^{4D}$ 、 $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ 、 $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ 、 $OC(O)R^{4B}$ 、 $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、 $OS(O)_2R^{4B}$ 、 $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、 $S(O)OR^{4A}$ 、 $S(O)R^{4B}$ 、 $S(O)_2R^{4B}$ 、 $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ 、 $S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、及び $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基

で任意選択により置換され、 R^4A 、 R^4B 、 R^4C 、 R^4D 、 R^4E 、 R^4F 及び R^4G は、本明細書で定義されるとおりである。

【0139】

別の実施形態では、中間体I・B（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は、本明細書で定義されるとおりであり、Yは、Br又はIである）を、カルボン酸エステル誘導体B2（ここで、Rは、 $C_1\sim 3$ -アルキルであり、HBは、5～10員ヘテロアリール又は（5～10員ヘテロアリール）- $C_1\sim 3$ -アルキルであり、5～10員ヘテロアリール及び（5～10員ヘテロアリール）- $C_1\sim 3$ -アルキルはそれぞれ、ホウ酸又はジオキサボロラン保護基（例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）で置換され、且つハロ、CN、 NO_2 、 OR^4A 、 SR^4A 、 $C_1\sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1\sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^4B$ 、 $C(O)NR^4CR^4D$ 、 $C(O)NR^4C(OR^4A)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2NR^4CR^4D)$ 、 NR^4COR^4A 、 NR^4CR^4D 、 $NR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)OR^4A)$ 、 $N(OR^4A)(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4CR^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(C(O)R^4B))$ 、 $NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $NR^4C(S(O)_2NR^4CR^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4CR^4D$ 、 $ONR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2NR^4CR^4D$ 、 $S(O)_2OR^4A$ 、 $S(=NR^4G)(O)R^4B$ 、 $S(=NR^4G)(O)NR^4CNR^4D$ 、 $P(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、及び $P(O)(OR^4E)(R^4F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、 R^4A 、 R^4B 、 R^4C 、 R^4D 、 R^4E 、 R^4F 及び R^4G は、本明細書で定義されるとおりである）と反応させる。

【0140】

一実施形態では、そのようにして得られる式(I)の化合物は、カルボン酸エステル誘導体であり（ここで R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は、本明細書で定義されるとおりであり、 H^B は、5～10員ヘテロアリール又は（5～10員ヘテロアリール）- $C_1\sim 3$ -アルキレンであり、5～10員ヘテロアリール及び（5～10員ヘテロアリール）- $C_1\sim 3$ -アルキレンはそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^4A 、 SR^4A 、 $C_1\sim 3$ -アルキル、1、2若しくは3つのハロで置換されている $C_1\sim 3$ -アルキル、 $C(O)R^4B$ 、 $C(O)NR^4CR^4D$ 、 $C(O)NR^4C(OR^4A)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $C(O)NR^4C(S(O)_2NR^4CR^4D)$ 、 NR^4COR^4A 、 NR^4CR^4D 、 $NR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)OR^4A)$ 、 $N(OR^4A)(C(O)R^4B)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4CR^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(C(O)R^4B))$ 、 $NR^4C(S(O)_2R^4B)$ 、 $NR^4C(S(O)_2NR^4CR^4D)$ 、 $NR^4C(C(O)NR^4C(S(O)_2R^4B))$ 、 $OC(O)R^4B$ 、 $OC(O)NR^4CR^4D$ 、 $ONR^4C(C(O)R^4B)$ 、 $OS(O)_2R^4B$ 、 $OP(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、 $S(O)OR^4A$ 、 $S(O)R^4B$ 、 $S(O)_2R^4B$ 、 $S(O)_2NR^4CR^4D$ 、 $S(O)_2OR^4A$ 、 $S(=NR^4G)(O)R^4B$ 、 $S(=NR^4G)(O)NR^4CNR^4D$ 、 $P(O)(OR^4E)(OR^4F)$ 、及び $P(O)(OR^4E)(R^4F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、 R^4A 、 R^4B 、 R^4C 、 R^4D 、 R^4E 、 R^4F 及び R^4G は、本明細書で定義されるとおりである）、前記カルボン酸エステル誘導体は、式(I)のさらなる化合物に、水中の1つ以上の水酸化物源（例えば、MeOH及び／又はLiOH）の存在下でのカルボン酸エステル部分のカルボン酸部分への加水分解によって変換され得る。

10

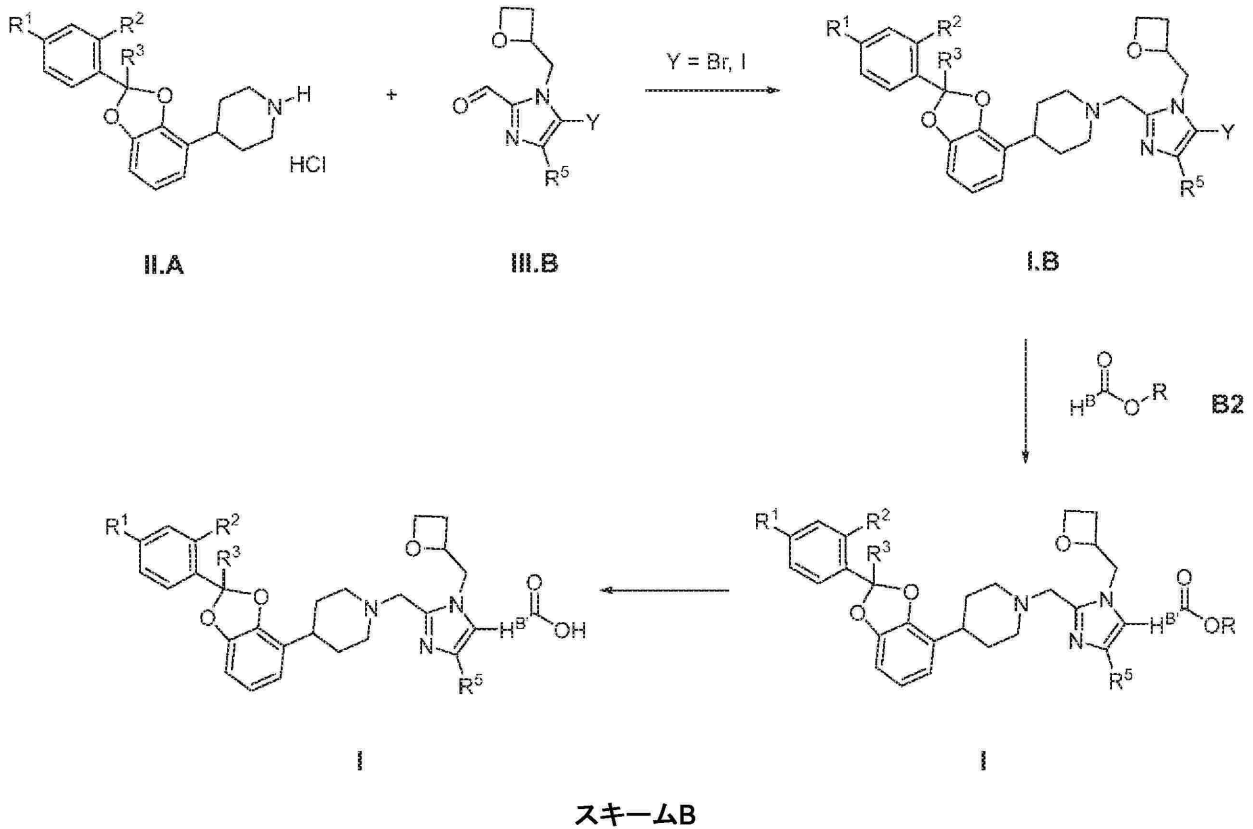
20

30

40

50

【化 4 7】



10

20

【0141】

中間体II.Aは、市販されている、又は当業者に知られる有機合成方法によって生成可能であるのいずれかである。例えば、中間体II.Aは、スキームCにおける下記のとおりに調製され得る。

【0142】

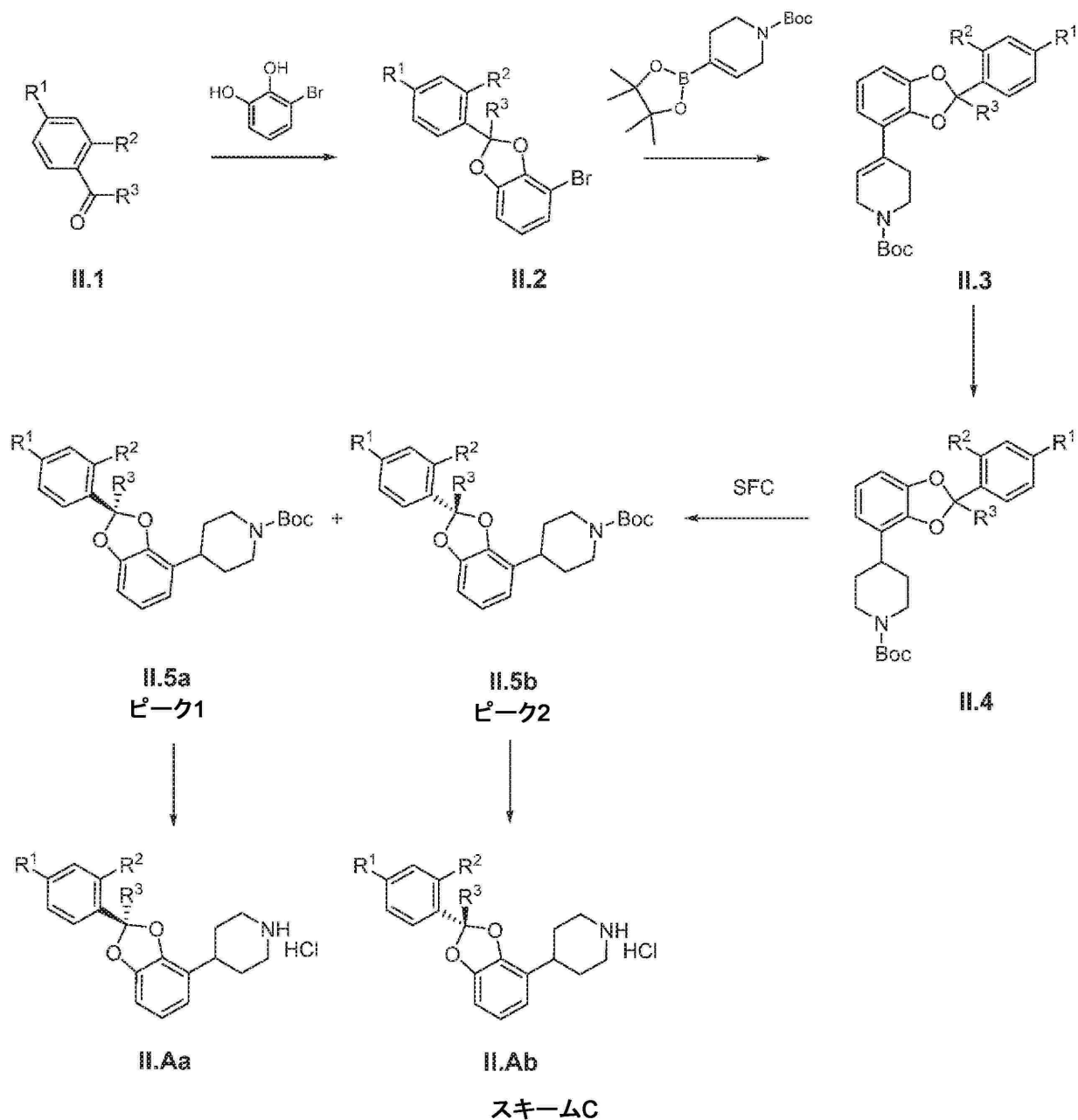
スキームCに示されるとおり、中間体II.1（ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されたとおりである）を、溶媒（例えば、トルエン）中のp-TsOHの存在下で、3-ブロモベンゼン-1,2-ジオールと反応させて、中間体II.2を得る。次に、中間体II.2（ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されたとおりである）を、溶媒（例えば、ジオキサン）中のPd触媒及び塩基（例えば、 Na_2CO_3 ）の存在下で、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルと反応させて、中間体II.3を得る。中間体II.3（ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されたとおりである）は、 H_2 下の触媒（例えば、 $(C_6H_5)_3P)_3RhCl$ ）の存在下で中間体II.4に変換される。次に、中間体II.4（ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されたとおりである）は、SFCによって中間体II.5a及びII.5bに精製される。中間体II.5a及びII.5b（ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されたとおりである）はそれぞれ、溶媒（例えば、ジオキサン）中のHClの存在下で、中間体II.Aa及びII.Ab（ここで、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、本明細書で定義されたとおりである）に変換される。

30

40

50

【化 4 8】



10

20

30

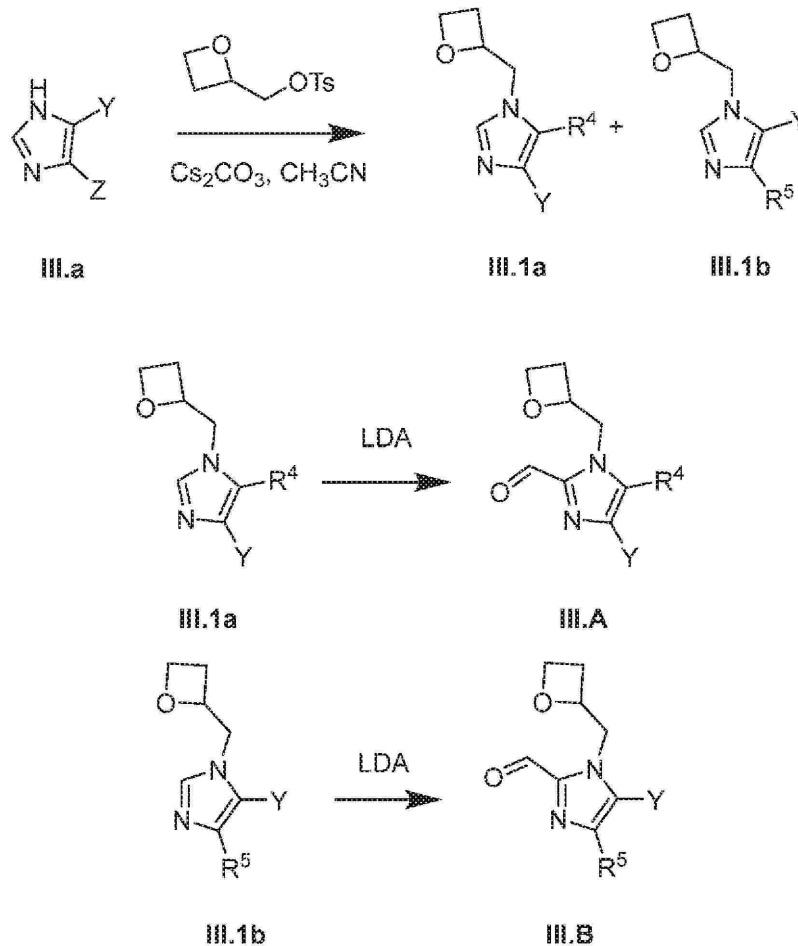
40

50

【0143】

中間体III.A及びIII.Bは、市販されている、又は当業者に知られる有機合成方法によって生成可能であるのいずれかである。例えば、中間体III.A及びIII.Bは、スキームDにおける下記のとおり調製され得る。

【化 4 9】



スキームD

【0144】

スキームDに示されるとおり、中間体III.a（ここで、Zは、本明細書で定義される R^4 又は R^5 であり、Yは、Br又はIである）を、溶媒（例えば、アセトニトリル）中の炭酸セシウムの存在下で4-メチルベンゼンスルホン酸オキセタン-2-イルメチルと反応させる。残渣を、クロマトグラフィーにより精製し、異性体を分離して、中間体III.1a及びIII.1b（ここで、 R^4 又は R^5 は、本明細書で定義されるとおりであり、Yは、Br又はIである）を得る。中間体III.1a及びIII.1b（ここで、 R^4 又は R^5 は、本明細書で定義されるとおりであり、Yは、Br又はIである）をそれぞれ、溶媒（例えば、THF／ヘプタン／エチルベンゼン）中のLDAと独立して反応させて、中間体III.A及びIII.Bを得る。

【0145】

別の態様において、本明細書では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0146】

別の態様において、本明細書では、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

【0147】

さらなる実施形態では、組成物は、本明細書に記載されるものなどの少なくとも2種の薬学的に許容される担体を含む。医薬組成物は、経口投与、非経口投与（例えば、注射、注入、経皮又は局所投与による）、及び直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。局所投与は、吸入又は鼻腔内適用にも関係し得る。本発明の医薬組成物は、固体

形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤又は坐剤を含むが、これらに限定されない）、又は液体形態（溶液、懸濁剤又は乳剤を含むが、これらに限定されない）において構成され得る。錠剤は、当技術分野で知られる方法に従って、フィルムコーティング又は腸溶コーティングのいずれかであり得る。通常、医薬組成物は、次のうち1つ以上と合わせて有効成分を含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である：

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン；
- b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム若しくはカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール；（錠剤のためでもある）
- c) 結合剤、例えば、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／又はポリビニルピロリドン；所望の場合
- d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は発泡性混合物；及び
- e) 吸収剤、着色剤、香料及び甘味料。

【0148】

遊離形態又は薬学的に許容される塩形態の本発明の化合物（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩）は、例えば、次の節で提供されるとおりのインビトロ及びインビボ試験において示されるとおり、例えば、GLP1Rのアゴニストとして有用な薬理学的特性を示し、したがって、療法のために又は研究用化学物質として、例えば、ツール化合物としての使用に適応する。

【0149】

本発明の化合物（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩）は、代謝性及び関連する疾患、障害及び病態の治療に有用であり得る。特に、本発明の化合物は、肥満、2型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1つ以上の糖尿病合併症（慢性腎疾患を含むが、これに限定されない）、糖尿病性腎症、脂質異常症、代謝症候群、進行性肝疾患、心血管疾患及びニューロパチー（特に、例えば、糖尿病と関連する末梢性ニューロパチー）から選択される代謝性及び関連する疾患、障害及び病態の治療において有用であり得る。

【0150】

進行性肝疾患は、例えば、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、又は例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）であり得る。

【0151】

心血管疾患は、例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全（例えば、駆出率が低下した心不全（HF rEF）、駆出率が軽度低下した心不全（HF m rEF））及び駆出率が保たれた心不全（HF pEF）、冠動脈心疾患及び不整脈（例えば、心房不整脈及び心室不整脈）から選択され得る。

【0152】

本発明の化合物は、対象において共存するいくつかの疾患、障害又は病態（「併存症」と呼ばれる）の治療において有用であり得る。

【0153】

併存症は、例えば、2型糖尿病であり且つさらに肥満であり且つ／又はさらに心不全及び／又はNASHを示す対象におけるものであり得る。例えば、肥満の対象はまた、2型糖尿病を示し、且つ／又は心血管疾患（例えば、心不全）を示し得る。そのような対象はまた、進行性肝疾患（例えば、NASH）を示し得る。例えば、肥満の対象はまた、2型糖尿病を示し、且つ／又は心血管疾患（例えば、心不全）を示し、且つ／又は進行性肝疾

患（例えば、NASH）を示し得る。対象はまた、高血圧及び／又は高い血中コレステロールレベルを有し得る。対象はまた、末梢性ニューロパチーに罹患していてもよい。

【0154】

したがって、本明細書で提供される化合物は、肥満、2型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1つ以上の糖尿病合併症（慢性腎疾患を含むが、これに限定されない）、糖尿病性腎症、末梢動脈疾患、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全（特に、駆出率が低下した心不全（HF rEF））、駆出率が軽度低下した心不全（HFmrEF）及び駆出率が保たれた心不全（HFpEF））、冠動脈心疾患、不整脈（特に、心房不整脈及び心室不整脈）並びにニューロパチー（特に、末梢動脈疾患）から選択される疾患、障害又は病態の治療において有用であり得る。

10

【0155】

ある実施形態では、疾患、障害又は病態は、肥満、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心不全（特に、HFpEF）及びNASHから選択される。

【0156】

ある実施形態では、疾患、障害又は病態は、肥満、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、HFpEF）から選択される。

【0157】

したがって、さらなる態様として、本明細書では、療法における式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）の使用が提供される。さらなる実施形態では、療法は、GLP1Rのアゴニズムによって治療され得る疾患、障害又は病態の治療である。別の実施形態では、療法は、前述のリスト、好適には、肥満、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、及び／又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象、及び／又はNASHも有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態の治療である。

20

【0158】

したがって、さらなる態様として、本明細書では、療法における使用のための式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）が提供される。さらなる実施形態では、療法は、GLP1Rのアゴニズムによって治療され得る疾患、障害又は病態の治療である。別の実施形態では、療法は、前述のリスト、好適には、肥満、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、及び／又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象、及び／又はNASHも有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態の治療である。

30

40

【0159】

別の態様において、本明細書では、GLP1Rのアゴニズムによって治療可能な疾患、障害又は病態を治療する方法であって、治療的に許容される量の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）の投与を含む方法が提供される。別の実施形態では、本発明は、必要とする対象において疾患、障害又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、疾患、障害又は病態が、前述のリスト、好適には、

50

肥満、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、及び／又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象、及び／又はNASHも有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む方法を提供する。

【0160】

さらなる態様において、本明細書では、医薬の製造のための式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）の使用が提供される。さらなる実施形態では、医薬は、GLP1Rのアゴニズムによって治療され得る疾患の治療のためのものである。別の実施形態では、疾患は、前述のリスト、好適には、肥満、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、及び／又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象、及び／又はNASHも有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む。

10

【0161】

用語「代謝性障害又は疾患」は、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高インスリン血症、肥満、過剰な内臓脂肪症、高血圧症、高いトリグリセリドによって特徴付けられる脂質異常症、低い高密度リポタンパク質（HDL）-コレステロール、及び高い低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールを含むが、これらに限定されない関連する体質のクラスターを指す。代謝性疾患又は障害を有する対象は、2型糖尿病及び例えば、アテローム性動脈硬化症を発症するリスクを有する。

20

【0162】

用語「2型糖尿病」は、グルコース利用の障害及び過剰なグルコース生成の組み合わせから生じる、空腹状態及び摂取状態の両方における持続的に高いグルコースレベルによって特徴付けられる病態である。これは、膵臓からのインスリンの不十分な生成又は末梢インスリン抵抗性のいずれかに起因し得る。

【0163】

用語「インスリン抵抗性」は、本明細書で使用する場合、正常な量のインスリンが予想される生理的応答を誘導することができず、且つ下流の経路を活性化することができない病態を指す。多くの例において、内因的に生成されるか又は外因的に投与される生理的範囲を超えるインスリンは、予想される生理的応答を誘導する完全な又は部分的な生物学的応答を誘導するのに十分である。

30

【0164】

用語「高インスリン血症」は、過剰なインスリンが血中で検出され得る病態を指す。

【0165】

用語「グルコース不耐性」は、健康な個体と比較して、対象における基底のグルコースレベル若しくは食後グルコースレベルの上昇、及び／又はインスリンレベル又は異常なグルコース刺激インスリン放出又はHOMA-IR（インスリン抵抗性の恒常性モデル評価）の上昇に関連する臨床症状又は臨床症状の組み合わせによって特徴付けられる任意の障害を包含する。グルコース及び／又はインスリンのレベルの上昇は、以下の疾患、障害及び病態において顕在化され得る：肥満、代謝症候群、耐糖能障害、II型糖尿病、妊娠糖尿病、I型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、リポジストロフィー、脂肪萎縮症及び様々なMODY（若年発症成人型糖尿病）変異。本明細書で提供されるGLP1Rアゴニスト、及びその組成物を使用して、例えば、グルコース恒常性を達成し且つ／又は維持して、例えば、健康な対象において見出される範囲まで血流におけるグルコースレベルを低減し且つ／又はインスリンレベルを低減することができる。

40

【0166】

用語「高血糖」は、本明細書で使用する場合、上昇した量のグルコースが健康な個体と比較して対象の血漿中で循環する病態を指す。高血糖は、本明細書に記載されるとおりの

50

空腹時血中グルコースレベルの測定を含む当技術分野で知られる方法を使用して診断され得る。

【0167】

用語「糖尿病合併症」は、腎臓、末梢肢、及び眼（例えば、網膜症）を含む他の器官を損傷させるか又は血管疾患及びニューロパチーを誘導する持続的に高い血中グルコースレベルによって引き起こされる問題である。血管機能の障害は、勃起不全に寄与し、皮膚感染症のリスクの増大につながる可能性がある。糖尿病はまた、心疾患並びに骨及び関節障害のリスクを増大させる。糖尿病の他の長期間の合併症は、肝細胞癌、子宮内膜癌、乳癌、及び膵臓癌を含む癌の過度のリスクを含む。

【0168】

用語「糖尿病性腎症」は、糖尿病に起因し且つ腎機能を低減する腎臓における血管及び他の細胞に対する損傷によって引き起こされる病態である。

【0169】

用語「肥満」は、ヒト成人において、30以上の肥満度指数（BMI）を指す（Centers for Disease Control and Prevention）。そのような対象はまた、肥満体とも称される場合がある。これは、クラスI肥満と称される。クラスII肥満は、35～39.9のBMIを有する個体を含み、クラスIII肥満は、40を超えるBMIを有する個体を指す。肥満度指数（BMI）は、身長及び体重に基づく体脂肪の尺度である。計算のための式は、 $BMI = \text{キログラム単位の体重} / \text{メートル単位の身長}^2$ である。

【0170】

ある実施形態では、肥満に罹患しているヒト対象は、 ≥ 30 若しくは ≥ 35 のBMI又は範囲 $\geq 35 \sim < 40$ 若しくは $\geq 30 \sim < 40$ におけるBMIを有する。量 < 40 は、例えば、39.9であり得る。いくつかの実施形態では、肥満は、重度の肥満又は病的な肥満であり、ヒト対象は、 ≥ 40 のBMIを有する。

【0171】

用語「脂質異常症」は、リポタンパク質の過剰産生又は異常代謝を含むリポタンパク質代謝の複雑な障害を指す。脂質異常症は、血液中の総コレステロール、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロール及びトリグリセリド濃度の上昇、並びに高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール濃度の低下によって顕在化され得る。

【0172】

用語「アテローム性動脈硬化症」は、動脈管腔の狭小化並びに最終的に線維症及び石灰化への進行を引き起こす大動脈及び中動脈の内膜における不規則に分布した脂質沈着によって特徴付けられる血管疾患を指す。病変は通常、限局的であり、ゆっくりと断続的に進行する。血流の制限が、大部分の臨床症状の原因を説明し、病変の分布及び重症度により変動する。

【0173】

用語「進行性肝疾患」は、肝細胞癌の素因になる線維症及び肝硬変によって証明される肝脂肪症の良性状態からの進行を指す。肥満に関連する非アルコール性脂肪肝（NAFL）のNAFLD、線維症及び肝硬変への進行は十分に文書化されている。

【0174】

NAFLDとしても知られる用語「非アルコール性脂肪性肝疾患（FLD）」は、過剰な脂質が肝細胞において蓄積する病態であり、肝臓における過剰な新規の脂質生合成又は脂肪酸の異常なクリアランス及び酸化のいずれかに起因する可能性がある。NAFLDは、アルコール性肝疾患及びウイルス性肝疾患を含む肝疾患の他の原因から除外される。NAFLDは、疾患：脂肪肝、肝脂肪症及び線維症又は肝硬変の進行を反映する3種の組織学的実態を含む。NAFLDの最も一般的な原因は肥満であるが、NAFLDはまた痩せた個体においても見られる場合がある。脂肪の蓄積は、マクロファージの浸潤並びに脂肪性肝炎及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と称される風船様変性を含む肝細胞組織学的検査における変化を伴う炎症を進行させる可能性がある。NASHは、小葉間架橋

10

20

30

40

50

線維化又は肝硬変を伴う線維症に進行する可能性がある。本明細書で使用する場合、NASHという用語は、脂肪性肝炎、肝細胞風船様変性及び小葉炎症を包含し得る。

【0175】

用語「代謝症候群」は、冠動脈疾患、駆出率が低下した心不全、駆出率が保たれた心不全、脳血管疾患及び末梢血管疾患を含む心血管疾患に関するリスクを上昇させるリスク因子のクラスターを指す。これらのリスク因子は、腹部脂肪、空腹後の高血糖（デシリットル当たり少なくとも110ミリグラム（mg/dl））；血流中の高トリグリセリド（少なくとも150mg/dl）；低HDL（40mg/dl未満）；及び130/85mmHg以上の血圧（世界保健機関（World Health Organization））を含む。

10

【0176】

用語「心血管疾患」は、心臓又は血管に関連する疾患を指す。

【0177】

用語「末梢動脈疾患」は、動脈における脂肪沈着物の集積により脚の筋肉への血液の供給が制限されている場合を指す。

【0178】

用語「脳卒中」は、脳の一部への血液の供給が打ち切られる場合を指す。

【0179】

用語「心不全」は、心臓が血液を汲み出す能力が低減されている場合を指し、駆出率が保たれた心不全（HFpEF）、駆出率が低下した心不全（HFrEF）及び駆出率が軽度低下した心不全（HFmrEF）を含み得る。

20

【0180】

冠動脈疾患とも呼ばれる用語「冠動脈心疾患」は、血液を心臓に供給する動脈の狭小化である。

【0181】

用語「不整脈」は、異常な心臓のリズムを指し、心房不整脈、心房細動、及び心室不整脈を含み得る。

【0182】

用語「ニューロパチー」は、神経が損傷される場合を指す。この用語は、手、足、及び腕などの四肢における神経が損傷される場合に発症する末梢性ニューロパチーを含む。糖尿病は、末梢性ニューロパチーの一般的な原因である。

30

【0183】

用語「心筋症」は、心機能、又は生理機能、及び伝導に影響を及ぼす可能性のある心房又は心室の心筋の後天的又は先天的な構造的異常として定義される。

【0184】

本明細書のために提供される医薬組成物又は組み合わせは、約50～70kgの対象に関して約1～1000mgの有効成分の単位投与量であり得る。化合物、医薬組成物又はその組み合わせの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢及び個々の状態、治療される障害若しくは疾患、又はそれらの重症度に依存する。

【0185】

本発明の化合物（例えば、式（I）、（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IV）、（IVa）、（IVb）、（V）、（Va）及び（Vb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）は、1つ以上の他の治療剤と同時に、又はその前に、又はその後に投与され得る。本発明の化合物は、別々に、同じ若しくは異なる投与経路によって、又は他の薬剤と同じ医薬組成物中において合わせて投与され得る。治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて対象に投与されるとき、治療的に活性があるか又は治療活性を増強する、例えば、化学的な化合物、ペプチド、ペプチドコンジュゲート及び融合体、抗体、抗体断片、又は核酸である。

40

【0186】

したがって、別の態様において、本明細書では、（例えば、治療有効量の）式（I）の

50

化合物、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）、及び１種以上の他の治療的に有効な薬剤を含む組み合わせ、特に、組み合わせ医薬が提供される。

【0187】

一実施形態において、本明細書では、療法における同時の、別々の又は逐次の使用のための組み合わせされた調製物としての式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）、及び少なくとも１種の他の治療剤を含む製品が提供される。一実施形態では、療法は、前述のリスト、好適には、２型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある２型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する２型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態の治療である。

10

【0188】

組み合わせされた調製物として提供される製品は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）、及び同じ医薬組成物において合わせた他の治療剤、又は本発明の化合物及び別々の形態、例えば、キットの形態における他の治療剤を含む組成物を含む。

20

【0189】

一実施形態では、本発明は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択により、医薬組成物は、本明細書で記載されるとおりの薬学的に許容される担体を含み得る。

30

【0190】

一実施形態において、本明細書では、２種以上の別々の医薬組成物を含み、そのうちの少なくとも１つが本発明の化合物を含有するキットが提供される。一実施形態では、キットは、容器、分割されたボトル、又は分割された金属箔の袋などの、前記組成物を別々に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に通常用いられるような、ブリスターパックである。

【0191】

キットは、異なる剤形、例えば、経口及び非経口で投与するために、別々の組成物を異なる投与間隔で投与するために、又は互いに対して別々の組成物を漸増するために使用されてもよい。服薬遵守を助けるために、本明細書のために提供されるキットは通常、投与のための指示書を含む。

40

【0192】

本明細書で提供される組み合わせ療法において、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（I a）、（I I）、（I I a）、（I I I）、（I I I a）、（I I I b）、（I V）、（I V a）、（I V b）、（V）、（V a）及び（V b）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）、及び他の治療剤は、同じ又は異なる製造業者によって製造され且つ／又は製剤化され得る。さらに、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び他の治療薬は、（i）組み合わせ製品を医師へ引き渡す前に（例えば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び他の治療剤を含むキットの場合）；（i i）投与直前に医師自身によって（又は医師の指導の下に）；

50

(i i i) 患者自身において、例えば、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び他の治療剤を連続的に投与する間に、組み合わせ療法に取り入れてもよい。

【0193】

したがって、本明細書では、前述のリスト、好適には、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療するための医薬の調製における式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式 (I a)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V)、(V a) 及び (V b) のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）の使用であって、医薬が、別の治療剤との投与のために調製される使用が提供される。

10

【0194】

本明細書では、前述のリスト、好適には、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療するための別の治療剤の使用であって、医薬が、本発明の化合物とともに投与される使用が提供される。

【0195】

本明細書では、前述のリスト、好適には、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療する方法における使用のための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式 (I a)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V)、(V a) 及び (V b) のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）が提供され、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、別の治療剤との投与のために調製される。

20

【0196】

また、本明細書では、前述のリスト、好適には、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療する方法における使用のための別の治療剤が提供され、他の治療剤は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式 (I a)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V)、(V a) 及び (V b) のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）との投与のために調製される。

30

【0197】

また、本明細書では、前述のリスト、好適には、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療する方法における使用のための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式 (I a)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I I I a)、(I I I b)、(I V)、(I V a)、(I V b)、(V)、(V a) 及び (V b) のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）が提供され、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、別の治療剤とともに投与される

40

【0198】

また、前述のリスト、好適には、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2

50

型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する２型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療する方法における使用のための別の治療剤が提供され、他の治療剤は、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩とともに投与される。

【０１９９】

また、本明細書では、前述のリスト、好適には、２型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある２型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する２型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療するための式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ⅰa）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠa）、（ⅠⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠa）、（ⅠⅠⅠb）、（ⅠⅤ）、（ⅠⅤa）、（ⅠⅤb）、（Ⅴ）、（Ⅴa）及び（Ⅴb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）の使用が提供され、患者は、以前に（例えば、２４時間以内に）別の治療剤で治療されている。

10

【０２００】

また、本明細書では、前述のリスト、好適には、２型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある２型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する２型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療するための別の治療剤の使用が提供され、患者は、以前に（例えば、２４時間以内に）式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ⅰa）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠa）、（ⅠⅠⅠ）、（ⅠⅠⅠa）、（ⅠⅠⅠb）、（ⅠⅤ）、（ⅠⅤa）、（ⅠⅤb）、（Ⅴ）、（Ⅴa）及び（Ⅴb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）で治療されている。

20

【０２０１】

一実施形態では、他の治療剤は、以下から選択される：

１．インスリン、インスリン誘導体及び模倣物などの抗糖尿病剤；スルホニル尿素（例えば、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリブリド、グリメピリド、グリビジド）などのインスリン分泌促進物質；グリブリド及びアマリール；メグリチニド、例えば、ナテグリニド及びレパグリニドなどのインスリン分泌性スルホニル尿素受容体リガンド；インスリン作用を増強し（例えば、インスリン感作によって）、それにより末梢組織におけるグルコース利用を促進するチアゾリジンジオン（例えば、ロシグリタゾン（A V A N D I A）、トログリタゾン（R E Z U L I N）、ピオグリタゾン（A C T O S）、バラグリタゾン、リボグリタゾン、ネットグリタゾン、トログリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、アダグリタゾン、ダルグリタゾン；P T P-112などのタンパク質チロシンホスファターゼ-1 B（P T P-1 B）阻害剤；トルセトラピブなどのコレステリルエステル転送タンパク質（C E T P）阻害剤、S B-517955、S B-4195052、S B-216763、N N-57-05441及びN N-57-05445などのG S K 3（グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3）阻害剤；G W-0791及びA G N-194204などのR X Rリガンド；カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、エルツグリフロジン、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジンエタポン酸エステル、ソタグリフロジン、トホグリフロジンなどのナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤；B A Y R 3401などのグリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤；グルコース利用を促進すること、肝グルコース産生を減少させること及び／又は腸管グルコース排出を減らすことによって作用するメトホルミン及び他の薬剤などのピグアナイド；アカルボース及びミギイトイなどのアルファ-グルコシダーゼ阻害剤並びに炭水化物消化及び結果的に腸からの吸収を遅くし、食後高血糖を低減する他の薬剤；トリゼパチド（t r i z e p a t i d e）、C T-868、C T-388、A M G 133、H M 15211、N N 9423、T A K-094、L B T-6030、Z P-I-98、N N 9709、R G 7685、R G 7697、S A R 438335などのG I

30

40

50

P R 修飾薬；並びにビルダグリプチンなどのD P P I V（ジペプチジルペプチダーゼI V）阻害剤；

2．3－ヒドロキシー3－メチル－グルタリル補酵素A（H M G－C o A）レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、ダルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン及びリバスタチンなどの脂質低下剤；スクアレンシンターゼ阻害剤；F X R（ファルネソイドX受容体）及びL X R（肝臓X受容体）リガンド；コレステラミン及びコレセベラムなどの胆汁酸捕捉剤（s e q u e n s t r a n t）；フィブラート；ニコチン酸及びアスピリン；

3．オルリスタット、リモナバン、フェンテルミン、トピラマート、キネクサ（q u n e x a）、及びロカセリンなどの抗肥満剤；G D F 1 5（N G M 3 8 6、N G M 3 9 5などの他のG F R A L修飾薬を含むそのバリエーション、コンジュゲート、融合体、類似体、変異体及び断片など）；P C T公開国際公開第2013／148117号パンフレット、国際公開第2014／120619号パンフレット及び関連する特許ファミリーメンバー（米国特許第9,161,966B1号明細書を含むが、これに限定されない）、国際公開第2012／138919号パンフレット、国際公開第2013／113008号パンフレット、国際公開第2015／017710号パンフレット、国際公開第2015／200078号パンフレット、国際公開第2015／197446号パンフレット、国際公開第2015／198199号パンフレット及び国際公開第2017／109706号パンフレットに記載される分子、特に、脂肪酸とのG D F 1 5コンジュゲート（P C T公開国際公開第2015／200078号パンフレット及び国際公開第2017／109706号パンフレットに記載されるコンジュゲートなど）及びP C T公開国際公開第2015／197446号パンフレット、国際公開第2015／198199号パンフレット及び国際公開第2017／109706号パンフレットに記載される融合体などのG D F 1 5融合体（例えば、ヒト血清アルブミン（H S A）とのG D F 1 5融合体を含む）；P E G－F G F 2 1、ペグベルフェルミンなどのF G F 2 1模倣物；ラマテルセプトなどのA c t R I Iアンタゴニスト；並びにA l k 7アンタゴニスト；

4．降圧薬、例えば、エタクリン酸、フロセミド及びトルセミドなどのループ利尿剤；ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル（p e r i n o d o p r i l）、キナプリル、ラミプリル及びトランドラプリルなどのアンジオテンシン変換酵素（A C E）阻害剤；ジゴキシンなどのN a－K－A T P a s e膜ポンプの阻害剤；中性エンドペプチダーゼ（N E P）阻害剤；オマパトリラト、サンパトリラト及びファシドトリルなどのA C E／N E P阻害剤；カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン及びバルサルタン、特に、バルサルタンなどのアンジオテンシンI Iアンタゴニスト；サクビト ril／バルサルタン（E n t r e s t o）などのアンジオテンシン受容体－ネプリライシン阻害剤（A R N i）；ジテキレン、ザンキレン、テルラキレン、アリスキレン、R O 66－1132及びR O 66－1168などのレニン阻害剤；アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロール及びチモロールなどのβ－アドレナリン受容体遮断薬；ジゴキシン、ドブタミン及びミルリノンなどの変力剤；アムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピン及びベラパミルなどのカルシウムチャネル遮断薬；アルドステロン受容体アンタゴニスト；並びにアルドステロンシンターゼ阻害剤；

5．フェノフィブラート、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、テサグリタザル、B M S－298585、L－796449、特許出願国際公開第2004／103995号パンフレットに具体的に記載される化合物、すなわち、実施例1～35の化合物若しくは請求項21において具体的に列挙される化合物、又は特許出願国際公開第03／043985号パンフレットにおいて具体的に記載される化合物、すなわち、実施例1～7の化合物若しくは請求項19において具体的に列挙される化合物及び特に、（R）－1－{4－[5－

10

20

30

40

50

メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシ又はその塩などのペルオキシソーム増殖因子-活性化因子受容体のアゴニスト;

6. Expert Opin Investig Drugs 2003, 12(4): 623-633、図1~7に記載される特定の抗糖尿病化合物。

7. Urocortin 2などのコルチコトロピン放出ホルモン受容体に結合する化合物。

【0202】

さらに、本発明は、代謝を刺激するか又は食欲を減退させる薬剤、並びに体重減少を促進するための食事の変更及び／又は運動計画などの体重減少を促進するための薬剤及び方法との組み合わせ療法を提供する。

10

【実施例】

【0203】

以下の実施例は、本発明を説明することが意図され、それに対して限定するものと解釈されるべきではない。温度は、摂氏温度で示される。特に示さない限り、全ての蒸発は、減圧下で、通常約15mmHg~100mmHg(=20~133mbar)で実施される。最終生成物、中間体及び出発物質の構造は、標準的分析法、例えば、微量分析及び分光的特性、例えば、MS、IR、NMRにより確認される。使用される略語は、当技術分野で慣例的なものである。

20

【0204】

本発明の化合物を合成するために利用される全ての出発物質、構成要素、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、及び触媒は、市販されているか、又は当業者に知られる有機合成法によって生成され得る。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例に示されるとおり、当業者に知られる有機合成法により生成され得る。

【0205】

以下の実施例及び本明細書の他の箇所で使用される略語は以下のとおりである:

A ₀	低濃度でのヒル曲線のプラトー値
AC ₅₀	最大半量化合物効果の濃度
A _{inf}	高濃度でのヒル曲線のプラトー値
ACN	アセトニトリル
BSA	ウシ血清アルブミン
BOC	三級ブチルカルボキシ
br	ブロード
BSA	ウシ血清アルブミン
cAMP	環状アデノシン-リン酸
CDI	カルボニルジイミダゾール
CO ₂	二酸化炭素
d	二重線
dd	二重線の二重線
DBU	ジアザビシクロウンデセン
DCM	ジクロロメタン
DEA / DIEA	ジエチルイソプロピルアミン
DMA	ジメチルアセトアミド
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMI	ジメチルイミダゾリジノン
DMPU	N,N-ジメチルプロピレン尿素
DMSO	ジメチルスルホキシド
EC	有効濃度
EC ₀	応答をもたらさない化合物の有効濃度

30

40

50

EC ₅₀	最大半量応答をもたらす化合物の有効濃度 (μM 単位の AC ₅₀)	
EC ₁₀₀	最大 (100%) 応答をもたらす化合物の有効濃度	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
E _{max}	有効性：投与された薬剤から達成可能な最大応答	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FA	脂肪酸	
FBS	ウシ胎仔血清	
G418	ジェネテシン、選択抗生物質	10
GLP1	グルカゴン様ペプチド1	
GLP1R	グルカゴン様ペプチド1受容体	
GPCR	Gタンパク質共役型受容体	
h	時間	
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H	
-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホス	フェート)	
hGLP1R	ヒトグルカゴン様ペプチド1受容体	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能質量分析	20
HTRF	ホモジニアス時間分解蛍光法	
IBMX	3-イソブチル-1-メチルキサンチン	
KHMDs	カリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
LCMS	液体クロマトグラフィー及び質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiOH	水酸化リチウム	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
MS	質量分析	
m	多重線	30
mg	ミリグラム	
min	分	
ml	ミリリットル	
mM	ミリモル濃度	
mmol	ミリモル	
nM	ナノモル濃度	
m/z	質量対電荷比	
NMR	核磁気共鳴	
ND	未決定	
PBS	リン酸緩衝食塩水	40
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フ	
ェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体		
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	
ppm	百万分率	
p-TsOH	p-トルエンスルホン酸	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-オキシトリピロリジノ	
ホスホニウムヘキサフルオロホスファート		
PyBrOP	プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオ	
ロホスファート		50

r a c	ラセミ
R t	保持時間
r t	室温
s	一重線
S F C	超流体二酸化炭素
S M	出発物質／出発物質（複数）
S E M - C L	2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド
t	三重線
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T M S	トリメチルシリル
T M S C L	トリメチルシリルクロリド
T o l	トルエン
ターボグリニャール	塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム錯体溶液
v / v	体積／体積
μ L	マイクロリットル
μ M	マイクロモル濃度

10

【0206】

一般的な条件：

20

NMR

特記しない限り、試薬及び溶媒は、市販の供給業者から受け取ったものが使用された。プロトン核磁気共鳴（ ^1H NMR）スペクトルは、（a）TopSpinプログラム制御下でICON-NMRを使用するBruker AVANCE 400MHz又は500MHz NMR分光計；（b）TopSpin 3.2プログラム制御下でConsole-Avance I II 400を使用するBruker ASCEND 400MHz NMR分光計；又は（c）TopSpin 3.2プログラム制御下でConsole-Avance I II HDを使用するBruker ASCEND 400MHz NMR分光計上で記録された。スペクトルは、別段の指定がない限り293～298Kで測定され、溶媒共鳴に対して参照された。スペクトルはppm（ δ ）で与え、カップリング定数Jはヘルツで報告する。テトラメチルシラン（TMS）が、内部標準として使用された。

30

【0207】

NMR-01：

特記しない限り、試薬及び溶媒は、市販の供給業者から受け取ったものが使用された。プロトン核磁気共鳴（ ^1H NMR）スペクトルは、TopSpin 3.2プログラム制御下でConsole-Avance I II 400を使用してBruker ASCEND 400MHz NMR分光計上で記録された。スペクトルは、別段の指定がない限り293K～298Kで測定され、溶媒共鳴に対して参照された。スペクトルはppm（ δ ）で与え、カップリング定数Jはヘルツで報告する。テトラメチルシラン（TMS）が、内部標準として使用された。

40

【0208】

NMR-02：

特記しない限り、試薬及び溶媒は、市販の供給業者から受け取ったものが使用された。プロトン核磁気共鳴（ ^1H NMR）スペクトルは、TopSpin 3.2プログラム制御下でConsole-Avance I II HDを使用してBruker ASCEND 400MHz NMR分光計上で記録された。スペクトルは、別段の指定がない限り293K～298Kで測定され、溶媒共鳴に対して参照された。スペクトルはppm（ δ ）で与え、カップリング定数Jはヘルツで報告する。テトラメチルシラン（TMS）が、内部標準として使用された。

50

【0209】

LCMS 機器

質量スペクトルは、Agilent 6110 質量分析計を備えた Agilent 1100 HPLC システムを使用して取得された。[M+H]⁺ は、化学種のプロトン化分子イオンを指す。カラム温度は 50℃ であった。流速は 1.0 mL/分 であった。

【0210】

LCMS 方法 1 (酸性) :

機器: Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器; カラム: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm、21×30 mm; 2 分 分析時間、2% 溶媒 B 0~0.1 分、2→98% 溶媒 B: 溶媒 A 0.1~1.8 分、98% 溶媒 B 0.2 分間。溶媒: 溶媒 A = 水中の 0.1% ギ酸 (v/v)、溶媒 B = アセトニトリル中の 0.1% ギ酸 (v/v)。注入体積 2~5 μL; UV 検出アレイ 210~400、質量検出 120~1250 (エレクトロスプレーイオン化); カラム 50℃; 流速 1.0 mL/分。

10

【0211】

LCMS 方法 2 (塩基性) :

機器: Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器; カラム: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm、21×50 mm; 2 分 分析時間、2% 溶媒 B 0~0.1 分、2→98% 溶媒 B: 溶媒 A 0.1~1.8 分、98% 溶媒 B 0.2 分間。溶媒: 溶媒 A = 水中の 5 mM 水酸化アンモニウム、溶媒 B = アセトニトリル中の 5 mM 水酸化アンモニウム。注入体積 2~5 μL; UV 検出アレイ 210~400、質量検出 120~1250 (エレクトロスプレーイオン化); カラム 50℃; 流速 1.0 mL/分。

20

【0212】

LCMS 方法 3 (生成物分析-酸性) :

機器: Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器; カラム: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm、21×30 mm; 5.2 分 分析時間、2→98% 溶媒 B: 溶媒 A 0~5.15 分、98% 溶媒 B 5.15~5.20。溶媒: 溶媒 A = 水中の 0.1% ギ酸 (v/v)、溶媒 B = アセトニトリル中の 0.1% ギ酸 (v/v)。注入体積 2~5 μL; UV 検出アレイ 210~400、質量検出 120~1600; カラム 50℃、流速 1.0 mL/分。

30

【0213】

LCMS 方法 4 (生成物分析-塩基性) :

機器: Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器; カラム: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm、21×30 mm; 5.2 分 分析時間、2→98% 溶媒 B: 溶媒 A 0~5.15 分、98% 溶媒 B 5.15~5.20。溶媒: 溶媒 A = 水中の 5 mM 水酸化アンモニウム、溶媒 B = アセトニトリル中の 5 mM 水酸化アンモニウム。注入体積 2~5 μL; UV 検出アレイ 210~400、質量検出 120~1600; カラム 50℃、流速 1.0 mL/分。

40

【0214】

HRMS 方法 5 :

機器: Agilent 1200 LC/G1956A、ダイオードアレイ検出器; カラム: Chromolith Flash C₁₈、1.6 ミクロン 2×25 mm; 1.5 分 分析時間、5→95% 溶媒 B: 溶媒 A 0→1.2 分、続いて 95% 溶媒 B 1.21→1.5 分。溶媒: 溶媒 A = 水中の 0.0375% TFA (v/v)、溶媒 B = アセトニトリル中の 0.01875% TFA (v/v)。注入体積 2~5 μL; UV 検出 220 及び 254 nm、質量検出 100~1000 (エレクトロスプレーイオン化); カラム 50℃; 流速 1.5 mL/分。

【0215】

キラル分取 HPLC 方法 :

50

機器：Shimadzu LC-20AP及びUV検出器。

カラム：CHIRALPAK IG，(250×21.0)mm，5ミクロン、
カラム流速：16.0ml/分。

移動相：(A)メタノール中の0.1% DEA。

UVスペクトルは、276.0nmラムダマックスで記録された。

均一濃度比は以下であった。

【0216】

【表12】

時間 (min)	%A
0.01	100
18.00	100

10

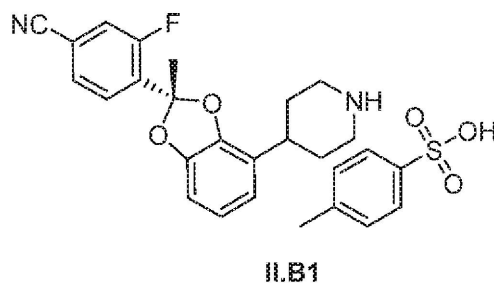
【0217】

実施例1：中間体の合成

実施例1-1：4-メチルベンzenスルホン酸(S)-3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-2-イル)ベン
ゾニトリル(II.B1)の合成

【化50】

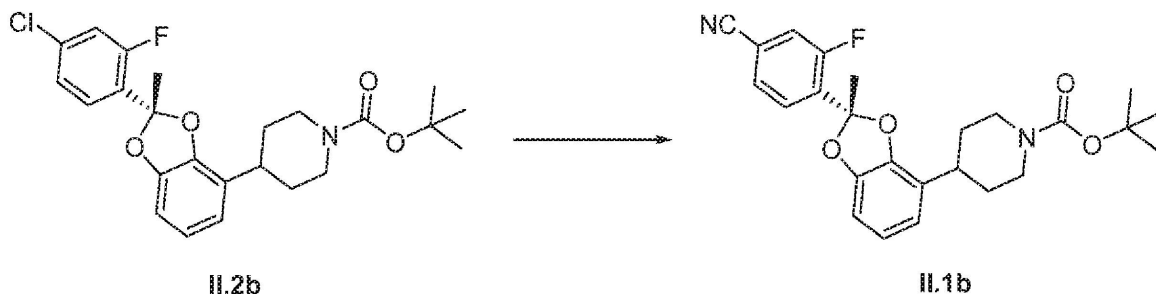
20



工程1：(S)-4-(2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ
[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチ
ル(II.1b)の合成

30

【化51】



40

中間体II.2b(0.500g、1.12mmol)、シアン化亜鉛(144mg、
77.9μL、1.23mmol)、及び(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-
ジメトキシビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(
II)メタンスルホン酸塩(48.9mg、55.8μmol)を、窒素下で乾燥N,N-
ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解した。水(0.1mL)を加え、混合物を、窒
素をバブリングすることによって脱気した。反応物をマイクロ波で25分かけて150℃
に加熱した。LCMS分析により、所望の質量へのほぼ完全な変換が見出された。バイア
ルを開き、1N水酸化ナトリウム(30mL)及び酢酸エチル(75mL)の混合物に注

50

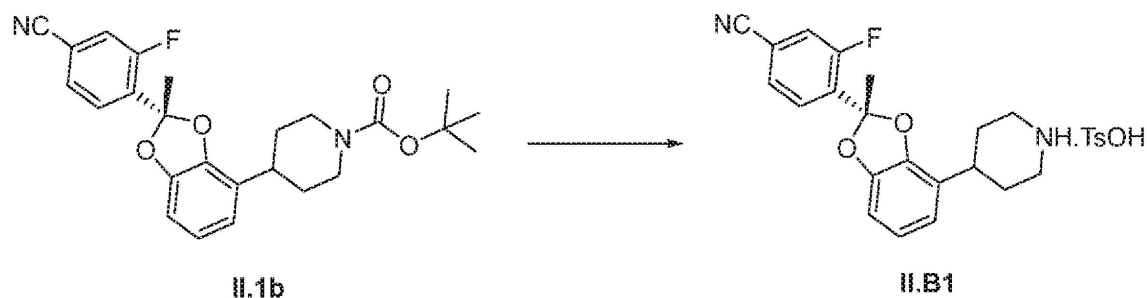
いだ。混合物を強力に10分間攪拌し、続いて相を分離させた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発乾燥させた。ISCO（ヘプタン勾配で5～60%の酢酸エチル）を用いる精製により、白色固体として所望のII. 1b（445mg、1.02mmol、収率91%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ ppm 1.11–1.20（m, 1H）1.30–1.38（m, 9H）1.45–1.73（m, 5H）1.89–1.95（m, 3H）2.60–2.72（m, 3H）4.03–4.15（m, 2H）6.49–6.60（m, 2H）6.60–6.69（m, 1H）7.22–7.33（m, 2H）7.53–7.59（m, 1H）.

【0218】

工程2：4-メチルベンゼンスルホン酸（S）-3-フルオロ-4-（2-メチル-4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-2-イル）ベンゾニトリル（II. B1）の合成

10

【化52】



20

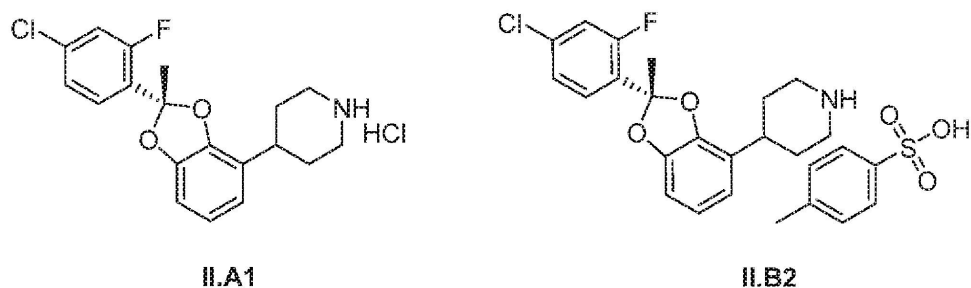
EtOAc（7mL）中のII. 1b（445mg、1.02mmol）の溶液に、Ts-OH・H₂O（231.6mg、1.218mmol）を25℃で加えた。混合物を16時間かけて45℃に加熱した時、LCMS分析によると、出発物質の完全消費及び所望生成物の形成が示された。粗生成物を減圧下で蒸発乾燥させ、白色固体としてII. B1のトシル酸塩（518mg、1.02mmol、収率100%）を得た。LCMS方法1（酸性）：Rt=0.75分、MS（ESI+）m/z 339.1（M+1）⁺.

【0219】

実施例1-2：（S）-4-（2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル）ピペリジン塩酸塩（II. A1）及び4-メチルベンゼンスルホン酸（S）-4-（2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル）ピペリジン（II. B2）の合成

30

【化53】



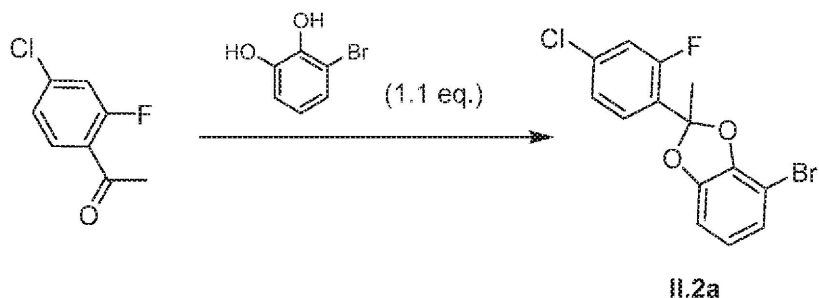
40

【0220】

工程1：4-ブロモ-2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール（II. 2a）の合成。

50

【化54】



10

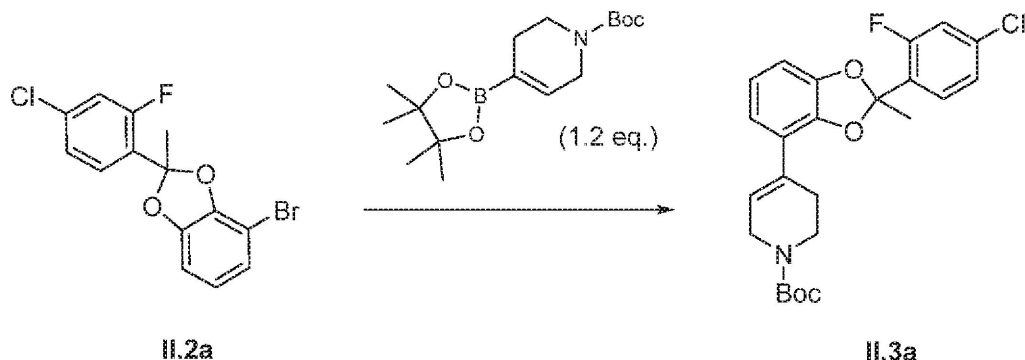
トルエン (1500 mL) 中の 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン (150 g、793.61 mmol) の溶液に、3-ブロモベンゼン-1,2-ジオール (123.27 g、714.25 mmol) 及び p-TsOH (27.33 g、158.72 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を、140℃ で 48 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 30 : 1) は、1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-オンが完全に消費され、新たなスポット ($R_f = 0.4$) が検出されたことを示した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル) により精製して、黒色油として II.2a (175 g、粗製物) を得た。それを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.04 (s, 3H), 7.47 (t, $J = 8.38$ Hz, 1H), 7.05–7.09 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 7.88, 1.13$ Hz, 1H), 6.57–6.71 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)。

20

【0221】

工程2：4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (II.3a) の合成

【化55】



30

ジオキサン (1500 mL) 中の II.2a (150 g、436.58 mmol) 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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (162.00 g、523.90 mmol)、 Na_2CO_3 (254.50 g、2401.19 mmol) 及び Pd(dppf) Cl_2 (31.99 g、43.66 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を、90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、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ー (SiO_2 、石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1) により精製して、黄色油として II.3a (50 g、112.11 mmol、純度 96%、収率 44%) を得た。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, 2H), 6.85–6.73 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H), 4.22–4.03 (m,

40

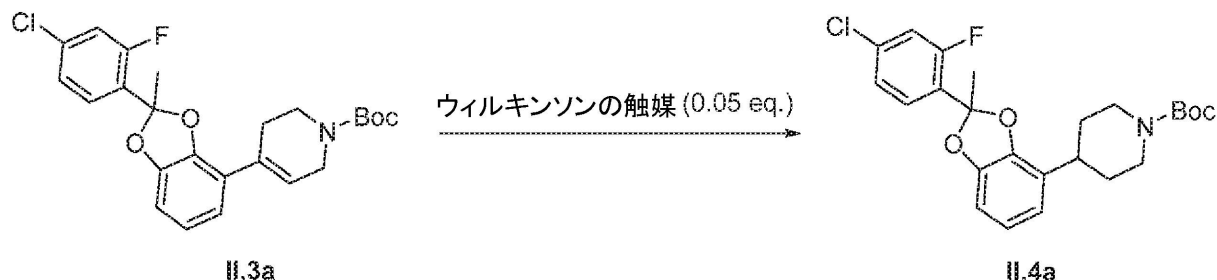
50

2 H), 3.79–3.55 (m, 2 H), 2.56 (br d, $J=14.3$ Hz, 2 H), 2.08 (d, $J=0.6$ Hz, 3 H), 1.51 (s, 9 H).

【0222】

工程3：4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(II.4a)の合成

【化56】



10

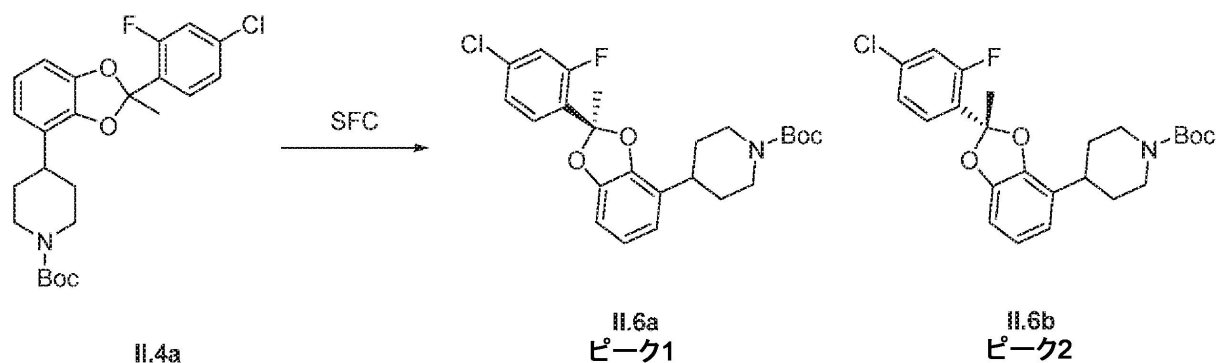
MeOH (200 mL) 中の II.3a (50 g、112.13 mmol) の溶液に、
(C_6H_5)₃P)₃RhCl (5.19 g、5.61 mmol) を 25℃ で加えた。
混合物を、H₂ 下にて 50℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、PE:EA = 10:1) により精製して、黄色油として II.4a (37.5 g、83.71 mmol、純度 98%、収率 75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.19–7.08 (m, 2 H), 6.81–6.75 (m, 1 H), 6.74–6.70 (m, 1 H), 6.67 (dd, $J=0.9$, 7.8 Hz, 1 H), 4.25 (br s, 2 H), 2.83 (tt, $J=3.7$, 11.9 Hz, 3 H), 2.06 (d, $J=0.7$ Hz, 3 H), 1.86–1.64 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H).

20

【0223】

工程4：II.6a 及び II.6b の SFC 分離。

【化57】



30

II.4a (170 g、379.52 mmol、純度 96%) を、SFC (CASS-WH-ANA-SFC-A (Agilent-1260)、カラム: Chiralpak AD-3 50×4.6 mm I.D.、3 μm; 移動相: CO₂ に関する相 A、及び IPA (0.05% DEA) に関する相 B; 勾配溶出: A 中の B 5%~40%; 流速: 3 mL/分; 検出器: DAD; カラム温度: 35℃; 背圧: 100 Bar) により精製して、II.6a (77 g、171.90 mmol、100% e.e.) 及び II.6b (75 g、167.44 mmol、100% e.e.) を得た。SFC: Rt=0.884 分、II.6a ピーク1。SFC: Rt=1.118 分、II.6b ピーク2。

40

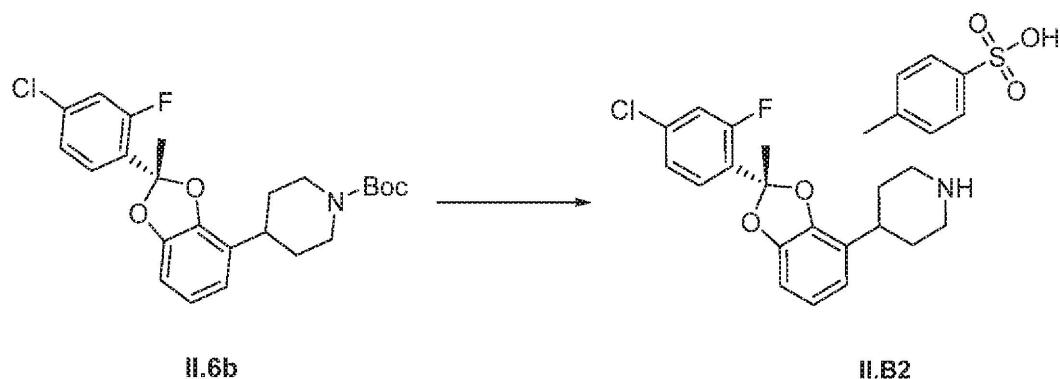
【0224】

工程5a：(S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベン

50

ゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン 4-メチルベンゼンスルホン酸の合成(II.B2)。

【化58】

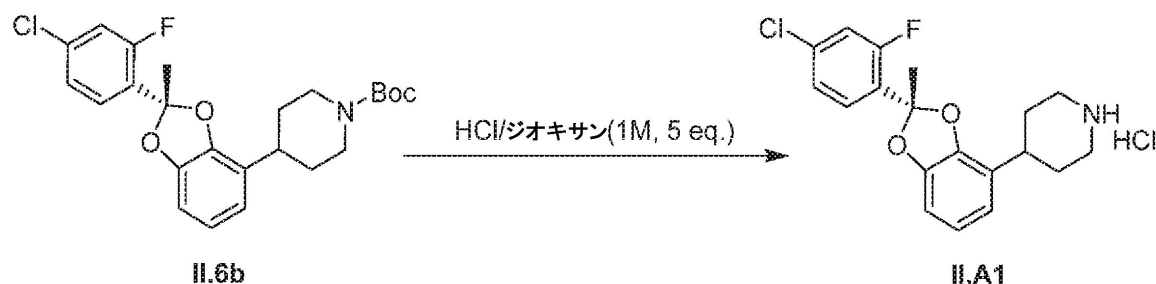


EtOAc(200mL)中の化合物II.6b(19.4g、43.3mmol)の溶液に、TsOH・H₂O(9.88g、51.9mmol、1.20eq)を加えた。添加の後、淡黄色懸濁液を45℃で12時間攪拌した。反応混合物を、石油エーテル(400mL)に注ぎ、濾過し、回収し、乾燥させた。白色固体としてII.B2(20.0g、36.9mmol、収率85.2%、純度96.0%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(br d, J=8.63Hz, 1H), 8.31(br d, J=8.25Hz, 1H), 7.49(d, J=8.00Hz, 2H), 7.56-7.65(m, 2H), 7.34(dd, J=8.38, 1.75Hz, 1H), 7.12(d, J=7.88Hz, 2H), 6.82-6.87(m, 2H), 6.68-6.74(m, 1H), 3.37(br d, J=12.51Hz, 2H), 2.94-3.07(m, 3H), 2.03(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.84-1.94(m, 4H)。

【0225】

工程5b: (S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン塩酸塩(II.A1)の合成。

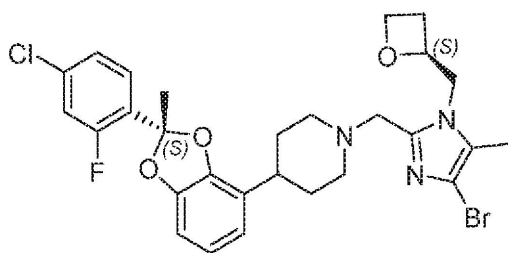
【化59】



ジオキサン(670mL)中のII.6b(67g、149.58mmol)の溶液に、HCl(670mL、ジオキサン中の1M)を25℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、MTBE:MeOH=10:1(700mL)でトリチュレートして、白色固体としてII.A1(71g、204.13mmol、純度98%、99.27% e.e. 定量的)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.98-9.43(m, 2H), 7.57(t, J=8.3Hz, 1H), 7.19-7.09(m, 2H), 6.87-6.65(m, 3H), 3.96(s, 1H), 3.64(br d, J=10.9Hz, 2H), 3.50(s, 2H), 3.22(s, 1H), 3.12-2.90(m, 3H), 2.39-2.19(m, 2H), 2.15-1.98(m, 5H), 1.20(s, 1H)。

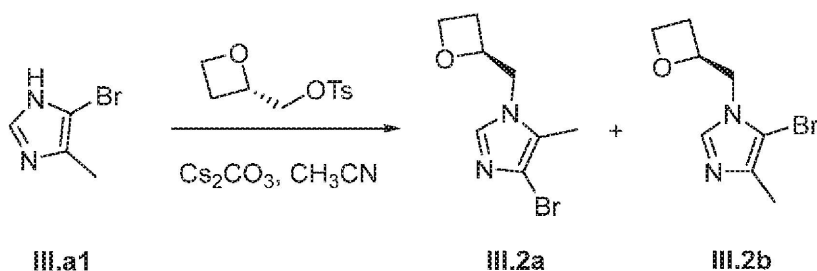
【0226】

実施例 1-3: 1-((4-ブromo-5-メチル-1-((S)-オキシタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン(I.A1)の合成
【化60】



I.A1

工程 1: (S)-4-ブromo-5-メチル-1-((オキシタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール(2a)及び(S)-5-ブromo-4-メチル-1-((オキシタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール(III.2b)の合成
【化61】



アセトニトリル(50 mL)中の4-ブromo-5-メチル-1H-イミダゾール(III.a1)(2.000 g、12.4 mmol)の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸(S)-オキシタン-2-イルメチル(3.33 g、13.0 mmol)及び炭酸セシウム(10.1 g、31.1 mmol)を室温に加えた。混合物を、フィンデッサーを使用して80℃で16時間攪拌し、続いて室温まで冷却した。水を加え、混合物を酢酸エチルで2回抽出し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、0~5% MeOH/EtOAc)により精製し、異性体を分離して、(S)-4-ブromo-5-メチル-1-((オキシタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール(III.2a)(1.2 g、42%) (LCMS方法2(塩基性): Rt=0.67分、MS(ESI+) m/z 233.0 [M+1]⁺)、及び(S)-5-ブromo-4-メチル-1-((オキシタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール(III.2b)(0.35 g、12%) (LCMS方法2(塩基性): Rt=0.68分、MS(ESI+) m/z 231.3 (M+1)⁺)を得た。

【0227】

工程 2: (S)-4-ブromo-5-メチル-1-((オキシタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(III.3)の合成

10

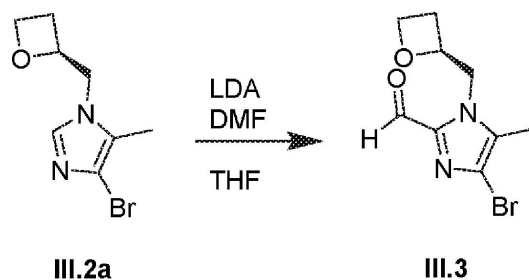
20

30

40

50

【化 6 2】

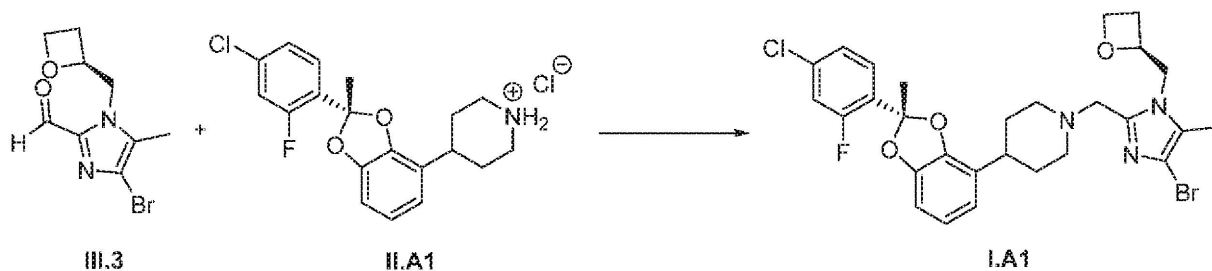


THF (12 mL) 中の (S) - 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール (III. 2 a) (580 mg、2.51 mmol) の溶液に、THF / ヘプタン / エチルベンゼン中の LDA (2.51 mL、2 モル濃度、5.02 mmol) を - 78 °C でゆっくりと加えた。反応物を - 78 °C で 40 分間攪拌し、続いて N, N - ジメチルホルムアミド (972 μ L、12.5 mmol) を加えた。反応物を - 78 °C から室温まで 2 時間攪拌した。反応物を、NH₄Cl の飽和水溶液でクエンチし、エチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色がかった固体として (S) - 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (III. 3) (588.9 mg、収率 90.6 %) を得た。粗製物を、さらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS 方法 2 (塩基性) : Rt = 1.02 分、MS (ESI+) m/z 259.1 (M+H)⁺.

【0228】

工程 3 : 1 - ((4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン (I . A 1) の合成

【化 6 3】



DCM (40 mL) 中の (S) - 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (c a r b a l d e y d e) (1.6 g、6.18 mmol) (III. 3) の溶液に、(S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イウムクロリド (II. A 1) (1.9 g、4.94 mmol) 及び TEA (1.72 mL、12.4 mmol) を加えた。反応物を、室温で 15 ~ 25 分間攪拌し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.36 g、6.43 mmol) を加えた。反応物を室温でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチした。反応混合物を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、灰白色泡の固体を得た。この粗製物をさらに、順相クロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / ヘプタン) により精製して、白色泡の固体として 1 - ((4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソ

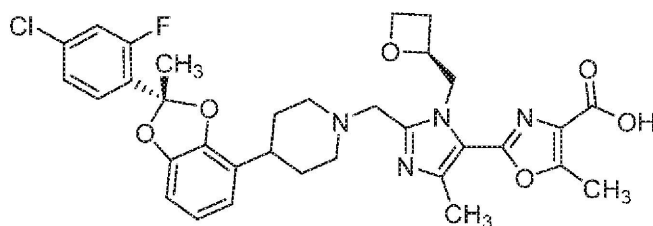
ール-4-イル) ピペリジン (I. A1) を得た (1.7 g、収率 58.2%)。LCMS 方法 4: (生成物分析-塩基性: Rt=3.42 分、MS (ESI+) m/z 592.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.58 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.07 (qd, J=7.3, 2.9 Hz, 1H), 4.64 (td, J=8.0, 5.8 Hz, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.29 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.07-2.84 (m, 2H), 2.76 (ddt, J=11.4, 8.0, 5.9 Hz, 2H), 2.46 (ddt, J=11.3, 9.3, 7.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (br, s, 2H), 2.08 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.84 (d, J=23.4 Hz, 4H)。

10

【0229】

実施例 2: 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸 (C-1) の合成

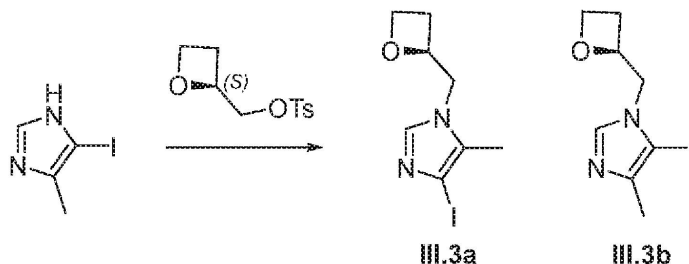
【化 6 4】



20

工程 1: (S)-4-ヨード-5-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール (III. 3a) 及び (S)-5-ヨード-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール (III. 3b) の合成

【化 6 5】



30

ACN (50 mL) 中の 4-メチルベンゼンスルホン酸 (S)-オキセタン-2-イルメチル (2.17 g、8.96 mmol) 及び 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール (CAS # 15813-07-72、2.049 g、9.85 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (2.92 g、8.96 mmol) を加えた。反応混合物を還流まで 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、FCC (MeOH/酢酸エチル=0~20%) により精製し、位置異性体を分離して、中間体 III. 3a 及び III. 3b を得た。(S)-4-ヨード-5-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール (III. 3a): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.32 (td, J=6.0, 9.2 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 2.68 (ddt, J=6.0, 8.0, 11.6 Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。(S)-5-ヨード-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール (III. 3b): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 5.12-

40

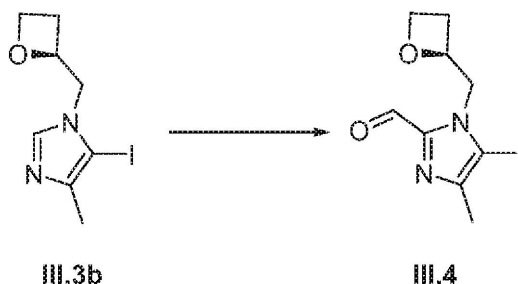
50

4.98 (m, 1H), 4.74–4.58 (m, 1H), 4.37 (td, $J=6.0$, 9.2 Hz, 1H), 4.18–4.06 (m, 2H), 2.69 (dtd, $J=6.0$, 8.0, 11.6 Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J=7.2$, 9.2, 11.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

【0230】

工程2：(S)-5-ヨード-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(III.4)の合成

【化66】



10

THF (4 mL) 中の III.3b (0.222 g、0.8 mmol) の溶液に、LDA (1.600 mL、1.600 mmol) を -78°C でゆっくりと加えた。反応物を -78°C で30分間攪拌し、続いてDMF (0.310 mL、4.00 mmol) を加えた。反応物を -78°C ~ 室温で2時間攪拌した。その後、反応物を、 NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、エーテルで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、III.4の残渣を、精製することなく次の工程に使用した。LCMS方法2(塩基性)： $R_t=0.69$ 分、MS(ESI+) $m/z=306.9$ ($M+1$)⁺。

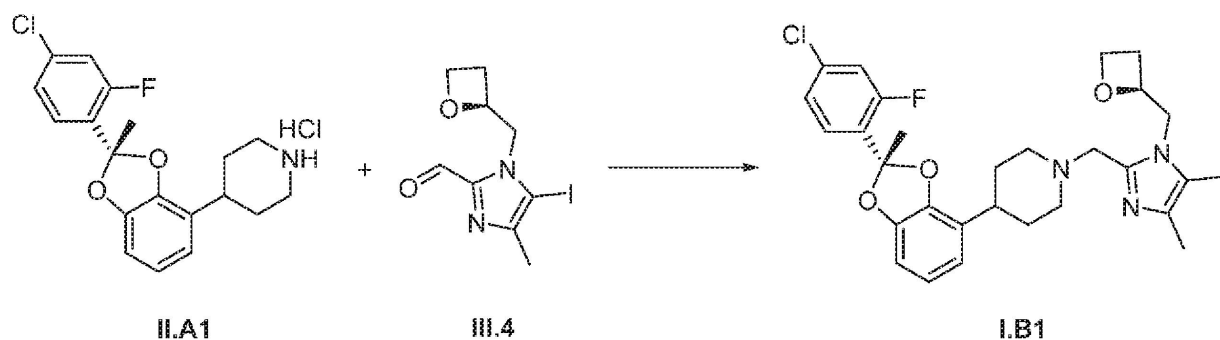
20

【0231】

工程3：4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン(I.B1)の合成

30

【化67】



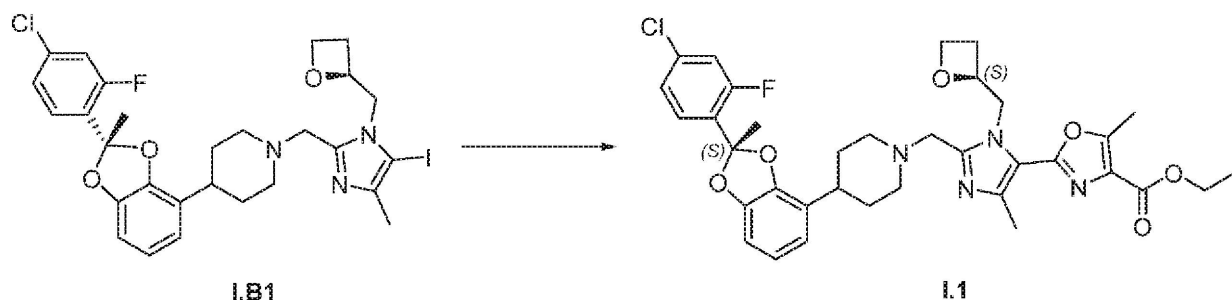
40

DCM (5 mL) 中の III.4 (245 mg、0.800 mmol) 及び中間体 II.A1 (215 mg、0.560 mmol) の溶液に、ピリジン (64.7 μL 、0.800 mmol) を加えた。反応物を、室温で15分間攪拌し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (170 mg、0.800 mmol) を加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌後、 0°C まで冷却し、 NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチし、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を、FCC(EA/Hept=0~100%)により精製して、I.B1を得た。LCMS方法1(酸性)： $R_t=1.23$ 分、MS(ESI+) $m/z=638.2$ ($M+H$)⁺。

【0232】

50

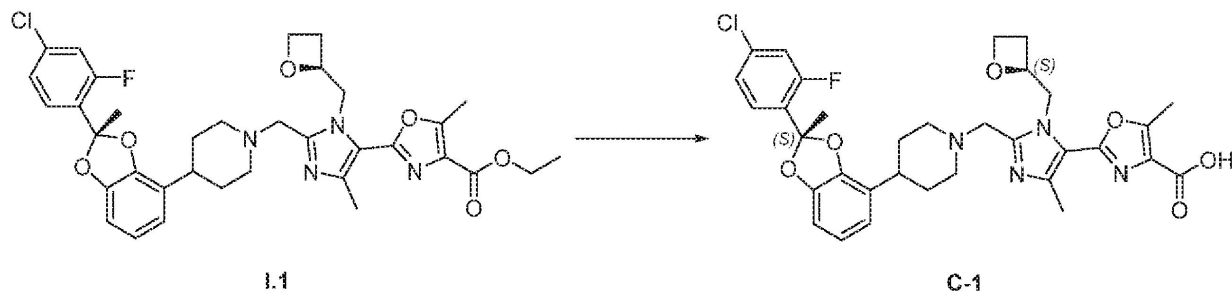
工程 4 : 2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキサゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (I . 1) の合成
【化 6 8】



トルエン (1 6 m L) 中の I . B 1 (2 . 3 g 、 3 . 6 1 m m o l) 及び 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 . 1 2 g 、 7 . 2 1 m m o l) の溶液に、窒素雰囲気下で X p h o s P d G 2 (2 8 3 . 7 m g 、 3 6 0 . 5 μ m o l) 及び C s ₂ C O ₃ (2 . 3 5 g 、 7 . 2 1 m m o l) を加えた。反応物を、1 2 0 ° C まで 1 6 時間加熱した時、L C M S 分析によると、所望生成物の存在が示される。反応混合物を、N a H C O ₃ 飽和水溶液でクエンチし、E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を F C C (D C M / M e O H = 0 ~ 1 0 %) により精製して、I . 1 を得た (1 . 6 g 、 2 . 4 m m o l 、 収率 6 6 . 7 %) 。 L C M S 方法 2 (塩基性) : R t = 1 . 4 1 分、M S (E S I +) m / z 6 6 5 . 5 (M + H) + .

【 0 2 3 3 】

工程 5 : 2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキサゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸 (C - 1) の合成
【化 6 9】



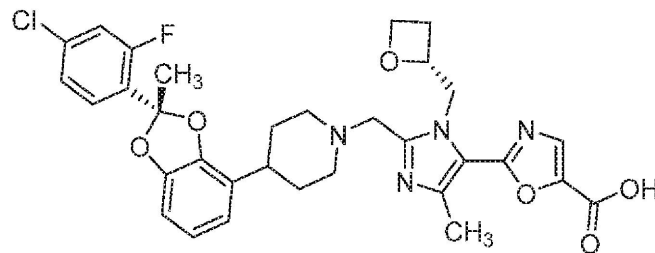
T H F - M e O H の混合溶媒 (7 m L / 4 m L) 中の I . 1 (1 . 6 g 、 2 . 4 0 5 m m o l) の溶液に、H ₂ O 中の L i O H 1 M (9 . 6 2 2 m L 、 9 . 6 2 2 m m o l) を加えた。反応混合物を一晩攪拌した時、L C M S 分析によると、出発エステルの完全消費及び所望生成物の形成が示された。続いて、反応物を、1 M クエン酸で p H = 4 に酸性化し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を、塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を、R P I S C O (2 × 1 5 0 g の C 1 8 カラム、水中の 1 0 ~ 7 0 % A C N 、修飾因子としての 0 . 1 % 濃度の N H ₄ O H) により精製して、凍結乾燥後、白色固体として化合物 C - 1 (1 5 5 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l 、 収率 1 0 %) を得た。

C - 1 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) δ 7 . 5 7 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 2 7 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 5 9 (m , 3 H)

, 4.93–4.80 (m, 2H), 4.72–4.57 (m, 1H), 4.38–4.29 (m, 1H), 4.23 (dt, J=8.9, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.90 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.79 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.62–2.48 (m, 5H), 2.32–2.21 (m, 4H), 2.16–1.99 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.66 (d, J=27.9 Hz, 4H). LCMS方法2 (塩基性): Rt=0.79分、MS (ESI+) m/z 637.5 (M+H)⁺. HRMSはC₃₃H₃₅ClFN₄O₆ (M+H)⁺ 637.2229と計算され、実測値は637.2401であった。

【0234】

実施例2-1: 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸(C-2)の合成
【化70】

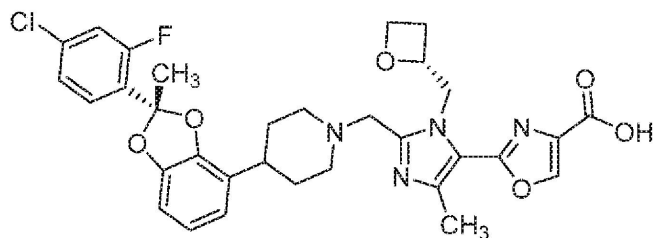


実施例2に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における4-メチルベンゼンスルホン酸(R)-オキセタン-2-イルメチル、及び工程4におけるオキサゾール-5-カルボン酸エチルを使用して、化合物C-2を合成した。

C-2: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53–7.45 (m, 2H), 7.18 (dd, J=11.0, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.76–6.60 (m, 3H), 5.17–5.06 (m, 1H), 4.90–4.80 (m, 2H), 4.60 (td, J=8.1, 5.8 Hz, 1H), 4.47–4.36 (m, 2H), 4.36–4.28 (m, 1H), 3.64–3.51 (m, 2H), 3.11–2.95 (m, 2H), 2.90–2.85 (m, 1H), 2.72–2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44–2.32 (m, 1H), 2.07–1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H). HRMSは、C₃₂H₃₃ClFN₄O₆ (M+H)⁺ 623.2073と計算され、実測値は623.2139であった。

【0235】

実施例2-2: 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸(C-3)の合成
【化71】



実施例2に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における4-メチルベンゼ

ンスルホン酸（R）-オキセタン-2-イルメチル、及び工程4におけるオキサゾール-4-カルボン酸エチルを使用して、化合物C-3を合成した。

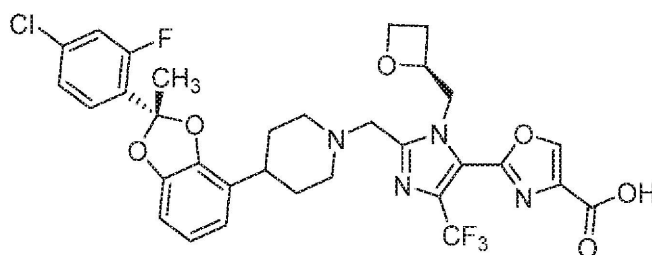
C-3: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1H), 7.49 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=10.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4$, 2.1 Hz, 1H), 6.75–6.68 (m, 1H), 6.68–6.59 (m, 2H), 5.15–5.05 (m, 1H), 4.95–4.90 (m, 2H), 4.61–4.51 (m, 1H), 4.44–4.34 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.43–3.35 (m, 2H), 2.83 (d, $J=14.9$ Hz, 3H), 2.74–2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41–2.30 (m, 1H), 1.98–1.86 (m, 7H). HRMSは、 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 623.2073と計算され、実測値は623.2103であった。

10

【0236】

実施例2-3: 2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸(C-4)の合成。

【化72】



20

実施例2に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における5-ヨード-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール、及び工程4におけるオキサゾール-4-カルボン酸エチルを使用して、化合物C-4を合成した。

30

C-4: ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.90–2.13 (m, 7H) 2.31–2.57 (m, 1H) 2.62–3.04 (m, 4H) 3.32–3.46 (m, 2H) 4.02–4.33 (m, 2H) 4.34–4.49 (m, 1H) 4.53–4.68 (m, 1H) 4.88–4.98 (m, 1H) 5.02–5.30 (m, 2H) 6.66–6.76 (m, 2H) 6.76–6.84 (m, 1H) 7.17–7.24 (m, 1H) 7.24–7.32 (m, 1H) 7.53–7.62 (m, 1H) 8.10–8.79 (m, 1H). HRMSは、 $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 677.1790と計算され、実測値は677.1899であった。

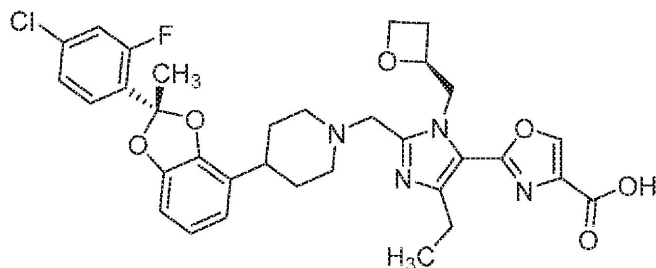
【0237】

実施例2-4: 2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸(C-5)の合成。

40

50

【化 7 3】



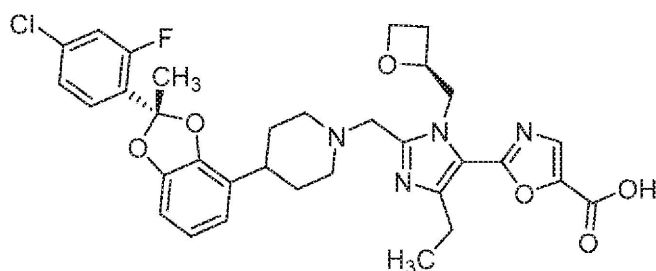
実施例 2 に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程 1 における 4-エチル-5-ヨード-1H-イミダゾール、及び工程 4 におけるオキサゾール-4-カルボン酸エチルを使用して、化合物 C-5 を合成した。

C-5: ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.27 (t, $J=7.52$ Hz, 3H) 1.91–2.14 (m, 8H) 2.41–2.51 (m, 1H) 2.73–2.81 (m, 1H) 2.87–2.96 (m, 5H) 3.44–3.52 (m, 2H) 4.28–4.33 (m, 2H) 4.46–4.53 (m, 1H) 4.64–4.70 (m, 1H) 4.99–5.08 (m, 2H) 5.17–5.24 (m, 1H) 6.72–6.82 (m, 3H) 7.18–7.24 (m, 1H) 7.25–7.32 (m, 1H) 7.54–7.63 (m, 1H) 8.27–8.34 (m, 1H) HRMS は、 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($M+H$) $^+$ 637.2229 と計算され、実測値は 637.2405 であった。

【0238】

実施例 2-5: 2-(2-(4-(*S*)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-((*S*)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸 (C-6) の合成。

【化 7 4】



実施例 2 に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程 1 における 4-エチル-5-ヨード-1H-イミダゾール、及び工程 4 におけるオキサゾール-5-カルボン酸エチルを使用して、化合物 C-6 を合成した。

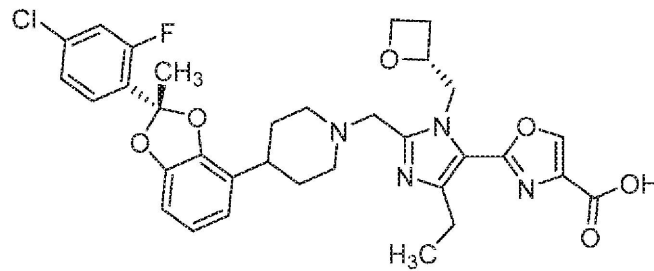
C-6: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15–1.23 (m, 3H) 1.65–1.82 (m, 4H) 2.02 (s, 3H) 2.07–2.40 (m, 4H) 2.62–2.68 (m, 2H) 2.79–2.90 (m, 3H) 2.96–3.02 (m, 1H) 3.59 (br d, $J=13.45$ Hz, 1H) 3.76–3.87 (m, 1H) 4.27–4.46 (m, 2H) 4.53–4.78 (m, 1H) 4.79–5.06 (m, 2H) 6.73–6.81 (m, 3H) 7.31–7.37 (m, 1H) 7.51–7.61 (m, 2H). HRMS は、 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($M+H$) $^+$ 637.2229 と計算され、実測値は 637.2264 であった。

【0239】

実施例 2-6: 2-(2-(4-(*S*)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)

メチル) - 4 - エチル - 1 - (((R) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (C - 7) の合成。

【化 7 5】



10

実施例 2 に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程 1 における 4 - エチル - 5 - ヨード - 1 H - イミダゾール及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸 (R) - オキセタン - 2 - イルメチル、及び工程 4 におけるオキサゾール - 4 - カルボン酸エチルを使用して、化合物 C - 7 を合成した。

C - 7 : ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ p p m 1 . 1 2 - 1 . 2 2 (m , 3 H) 1 . 6 8 - 1 . 8 2 (m , 4 H) 1 . 9 8 - 2 . 0 4 (m , 3 H) 2 . 0 6 - 2 . 2 5 (m , 2 H) 2 . 2 5 - 2 . 3 7 (m , 1 H) 2 . 5 7 - 2 . 6 8 (m , 2 H) 2 . 7 2 - 2 . 8 2 (m , 2 H) 2 . 8 2 - 2 . 9 1 (m , 1 H) 2 . 9 3 - 3 . 0 2 (m , 1 H) 3 . 5 4 - 3 . 6 5 (m , 1 H) 3 . 7 2 - 3 . 8 7 (m , 1 H) 4 . 2 3 - 4 . 3 3 (m , 1 H) 4 . 3 4 - 4 . 4 4 (m , 1 H) 4 . 6 3 - 4 . 7 6 (m , 1 H) 4 . 8 6 - 5 . 0 3 (m , 2 H) 6 . 7 0 - 6 . 8 2 (m , 3 H) 7 . 3 0 - 7 . 3 7 (m , 1 H) 7 . 5 1 - 7 . 6 1 (m , 2 H) 8 . 7 4 - 8 . 7 9 (m , 1 H) . H R M S は、 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 6 3 7 . 2 2 2 9 と計算され、実測値は 6 3 7 . 2 3 7 7 であった。

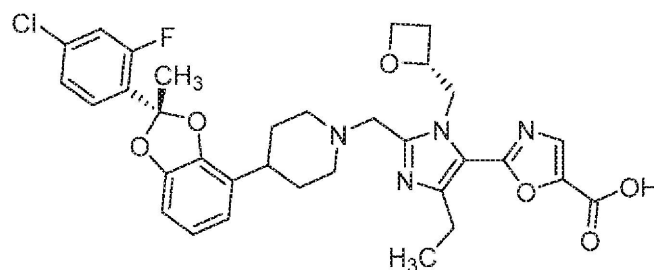
20

【 0 2 4 0 】

実施例 2 - 7 : 2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - エチル - 1 - (((R) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール - 5 - カルボン酸 (C - 8) の合成。

30

【化 7 6】



40

実施例 2 に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程 1 における 4 - エチル - 5 - ヨード - 1 H - イミダゾール及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸 (R) - オキセタン - 2 - イルメチル、及び工程 4 におけるオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルを使用して、化合物 C - 8 を合成した。

C - 8 : ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ p p m 1 . 1 1 - 1 . 2 1 (m , 3 H) 1 . 6 9 - 1 . 8 0 (m , 4 H) 2 . 0 2 (s , 3 H) 2 . 0 8 - 2 . 2 8 (m , 2 H) 2 . 2 9 - 2 . 3 7 (m , 1 H) 2 . 5 9 - 2 . 6 8 (m , 2 H) 2 . 7 0 (b r s , 3 H) 2 . 9 5 - 3 . 0 5 (m , 1 H) 3 . 5 9 - 3 . 6 5 (m , 1 H) 3 . 7 7 - 3 . 8 6 (m , 1 H) 4 . 2 7 - 4 . 4 6 (m , 2 H) 4 . 5 6 - 4 . 7 5 (

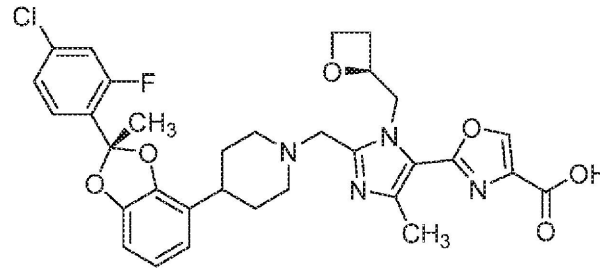
50

m, 1 H) 4.75–5.06 (m, 2 H) 6.72–6.82 (m, 3 H) 7.31–7.37 (m, 1 H) 7.52–7.60 (m, 2 H) 7.76–8.03 (m, 1 H). HRMSは、 $C_{33}H_{35}ClFN_4O_6$ ($M+H$)⁺ 637.2229と計算され、実測値は637.2351であった。

【0241】

実施例2-8：2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸(C-9)の合成。

【化77】



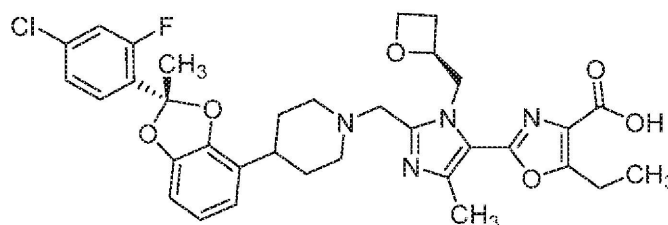
実施例2に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程4におけるオキサゾール-4-カルボン酸エチルを使用して、化合物C-9を合成した。

C-9: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1 H), 7.60–7.56 (m, 1 H), 7.28 (dd, J=11.2 Hz, 2 Hz, 1 H), 7.23–7.20 (m, 1 H), 6.82–6.78 (m, 1 H), 6.75–6.71 (m, 2 H), 5.22–5.20 (m, 1 H), 5.06–5.04 (m, 2 H), 4.68–4.66 (m, 1 H), 4.5–4.48 (m, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.47–3.43 (m, 2 H), 2.88–2.77 (m, 4 H), 2.52 (s, 3 H), 2.51–2.47 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.02–1.99 (m, 4 H). LCMS方法1 (酸性): Rt=1.57分、MS (ESI+) m/z 623.2 ($M+H$)⁺.

【0242】

実施例2-9：2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5-エチルオキサゾール-4-カルボン酸(C-10)の合成。

【化78】



実施例2に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程4における5-エチルオキサゾール-4-カルボン酸エチルを使用して、化合物C-10を合成した。

C-10: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56–7.43 (m, 2 H), 7.27 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.76–6.63 (m, 3 H), 4.86 (dd, J=10.2, 3.4 Hz, 2 H), 4.73–4.56 (m, 1 H), 4.34 (q, J=6.8 Hz, 1 H), 4.24 (dt, J=8.9, 6.0 Hz,

10

20

30

40

50

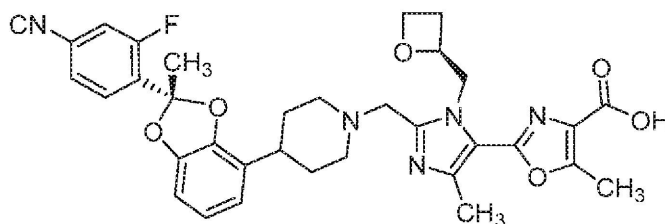
z, 1H), 3.69 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.49 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.99 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.90 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, J=16.3, 11.7 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 4H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.4 Hz, 3H). HRMSは、 $C_{34}H_{37}ClFN_4O_6$ (M+H)⁺ 651.2386と計算され、実測値は651.2513であった。

【0243】

実施例2-10: 2-(2-(4-(S)-2-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸(C-11)の合成。

10

【化79】



20

実施例2に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程3におけるII-A1の代わりに中間体II-B1を使用して、化合物C-11を合成した。

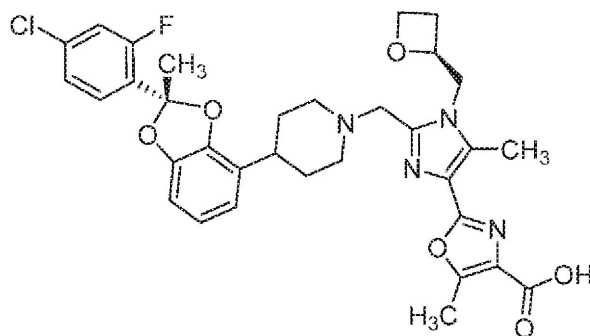
C-11: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.82-6.62 (m, 3H), 4.94-4.78 (m, 2H), 4.71-4.53 (m, 1H), 4.34 (dt, J=8.5, 6.3 Hz, 1H), 4.24 (dt, J=8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.5 Hz, 1H), 2.90 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.63-2.51 (m, 5H), 2.33-2.19 (m, 4H), 2.17-1.91 (m, 5H), 1.76-1.55 (m, 4H). HRMSは、 $C_{34}H_{35}FN_5O_6$ (M+H)⁺ 628.2571と計算され、実測値は628.2587であった。

30

【0244】

実施例3: 2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸(C-12)の合成。

【化80】

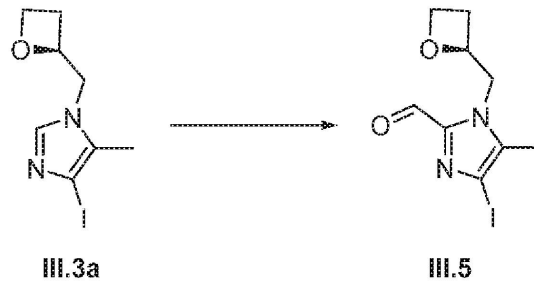


40

工程1: (S)-4-ヨード-5-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(III-5)の合成。

50

【化 8 1】

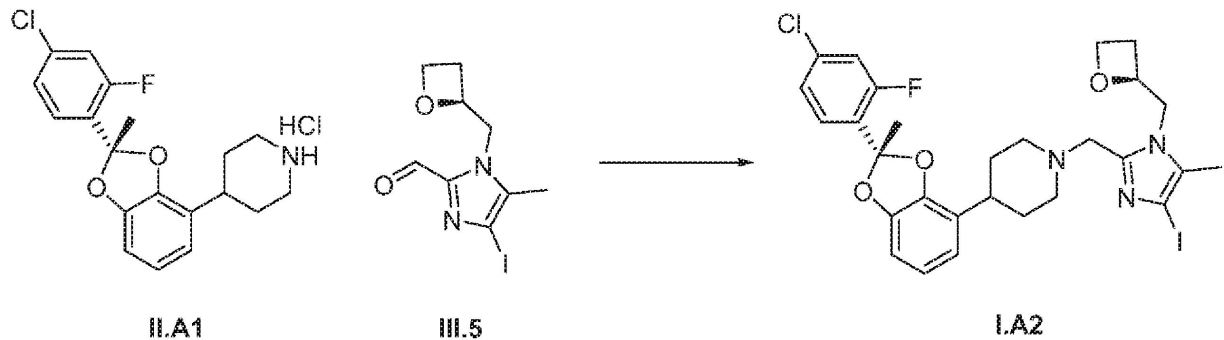


実施例 2 の工程 2 に記載される手順と同じ手順を使用するが、III. 3 b の代わりに III. 3 a を使用して、中間体 III. 5 を合成した。LCMS 方法 2 (塩基性) : $R_t = 0.69$ 分、MS (ESI+) m/z 306.9 ($M+H$)⁺. 10

【0245】

工程 2 : 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 1 - ((4 - ヨード - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン (I. A 2) の合成。

【化 8 2】

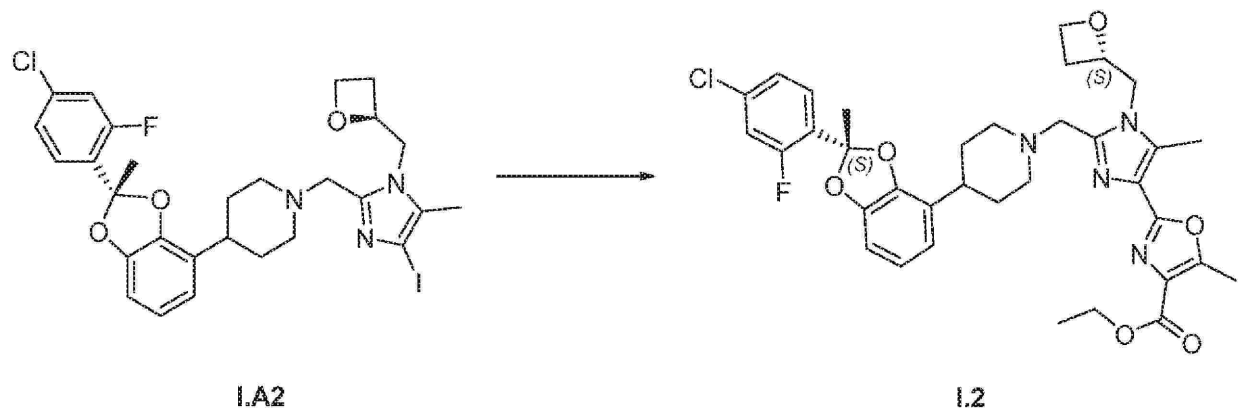


実施例 2 の工程 3 に記載される手順と同じ手順を使用するが、III. 4 の代わりに III. 5 を使用して、中間体 I. A 2 を合成した。LCMS 方法 2 (塩基性) : $R_t = 1.43$ 分、MS (ESI+) m/z 638.0 ($M+H$)⁺. 30

【0246】

工程 3 : 2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (I. 2) の合成。

【化 8 3】



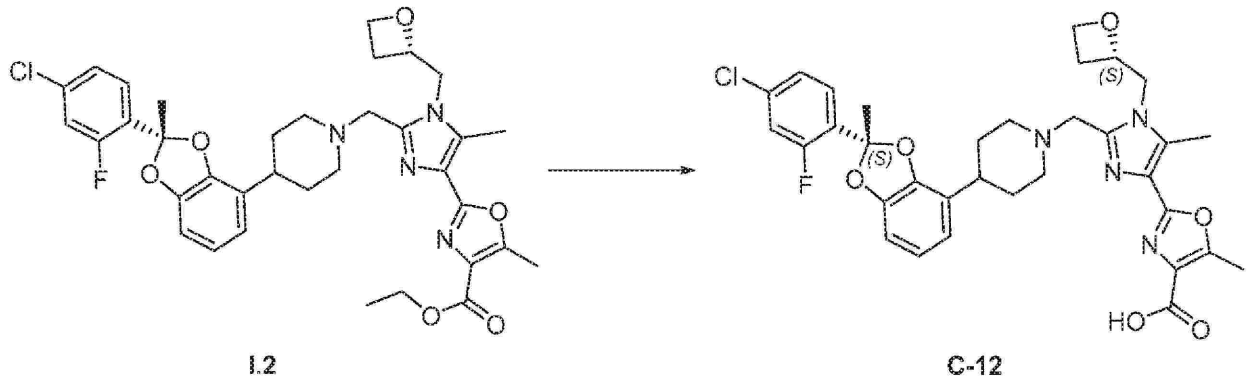
実施例 2 の工程 4 に記載される手順と同じ手順を使用するが、I. B 1 の代わりに I. 50

A 2 を使用して、中間体 I . 2 を合成した。LCMS 方法 2 (塩基性) : R t = 1 . 3 8 分、MS (ESI+) m/z 665 . 5 (M+H) ⁺ .

【0247】

工程 4 : 2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸 (C - 1 2) の合成。

【化 8 4】



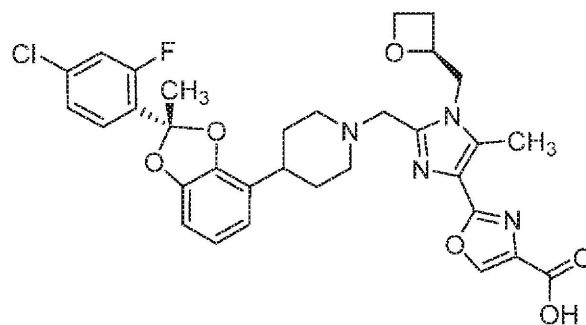
実施例 2 の工程 5 に記載される手順と同じ手順を使用するが、I . 1 の代わりに I . 2 を使用して、化合物 C - 1 2 を合成した。

C - 1 2 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7 . 5 5 - 7 . 4 4 (m, 2 H), 7 . 2 7 (dd, J = 8 . 5, 2 . 1 Hz, 1 H), 6 . 7 6 - 6 . 6 0 (m, 3 H), 4 . 9 6 (dd, J = 8 . 8, 6 . 3 Hz, 1 H), 4 . 4 9 - 4 . 2 9 (m, 3 H), 4 . 2 3 (dd, J = 15 . 2, 2 . 8 Hz, 1 H), 3 . 6 6 (d, J = 13 . 5 Hz, 1 H), 3 . 4 2 (d, J = 13 . 4 Hz, 1 H), 2 . 9 1 (d, J = 11 . 1 Hz, 1 H), 2 . 7 6 (d, J = 11 . 3 Hz, 1 H), 2 . 6 1 (td, J = 17 . 4, 8 . 7 Hz, 2 H), 2 . 5 1 (s, 3 H), 2 . 4 9 (s, 3 H), 2 . 3 9 - 2 . 3 1 (m, 1 H), 2 . 1 3 - 1 . 9 9 (m, 2 H), 1 . 9 6 (s, 3 H), 1 . 7 5 - 1 . 4 7 (m, 4 H) . LCMS 方法 2 (塩基性) : R t = 0 . 8 7 分、MS (ESI+) m/z 637 . 5 (M+H) ⁺ . HRMS は、C₃₃H₃₅ClFN₄O₆ (M+H) ⁺ 637 . 2229 と計算され、実測値は 637 . 2288 であった。

【0248】

実施例 3 - 1 : 2 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (C - 1 3) の合成。

【化 8 5】



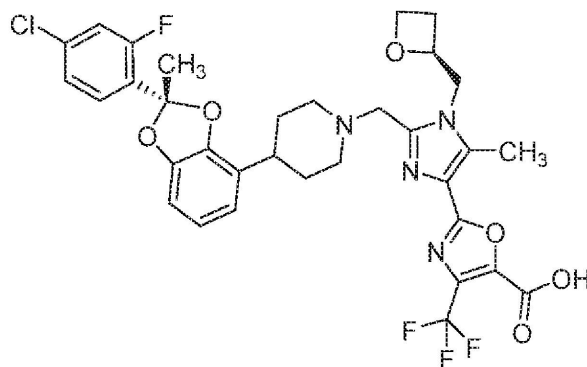
実施例 3 に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程 3 におけるオキサゾール - 4 - カルボン酸エチルを使用して、化合物 C - 1 3 を合成した。

C-13: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (s, 1H), 7.58–7.53 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.79–6.78 (m, 2H), 6.76–6.73 (m, 1H), 5.05–5.03 (m, 1H), 4.51–4.42 (m, 3H), 4.33–4.29 (m, 1H), 3.74 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J=5$ Hz, 1H), 3.0–2.97 (m, 1H), 2.85–2.83 (m, 1H), 2.69–2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49–2.32 (m, 1H), 2.18–2.01 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76–1.66 (m, 4H). LCMS方法1 (酸性): $R_t=1.12$ 分、MS (ESI+) m/z 623.2 ($M+H$) $^+$.

【0249】

実施例3-2: 2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-5-カルボン酸 (C-14) の合成。

【化86】



実施例3に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程3における4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-5-カルボン酸エチルを使用して、化合物C-14を合成した。

C-14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54–7.44 (m, 2H), 7.28 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.77–6.60 (m, 3H), 5.04–4.88 (m, 1H), 4.49–4.29 (m, 3H), 4.24 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.67–2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37–2.31 (m, 1H), 2.15–1.97 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.77–1.44 (m, 4H). HRMSは、 $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_6$ ($M+H$) $^+$ 691.1947と計算され、実測値は691.1964であった。

【0250】

実施例3-3: 2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸 (C-15) の合成。

10

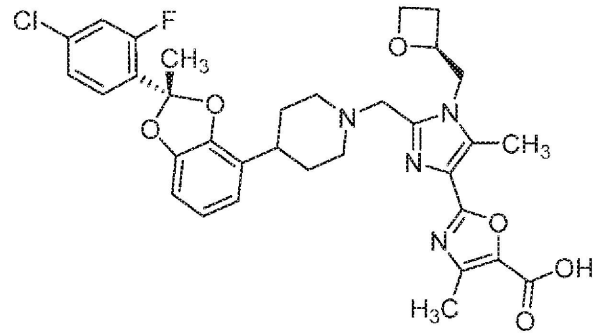
20

30

40

50

【化 8 7】



10

実施例 3 に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程 3 における 4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸エチルを使用して、化合物 C-15 を合成した。

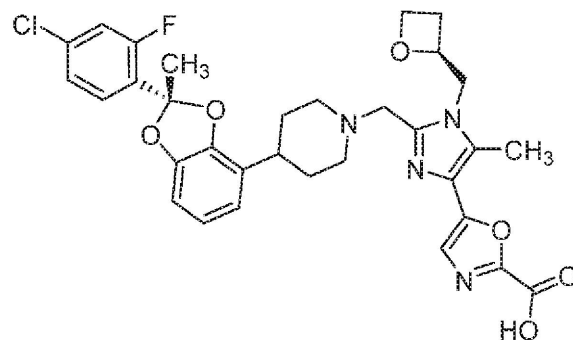
C-15 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55–7.46 (m, 2 H), 7.28 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1 H), 6.77–6.62 (m, 3 H), 4.97 (qd, $J=7.4, 2.9$ Hz, 1 H), 4.50–4.29 (m, 3 H), 4.20 (dd, $J=15.5, 2.9$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 3.41 (d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 2.92 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H), 2.79 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H), 2.65–2.54 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.38–2.29 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.13–1.89 (m, 5 H), 1.79–1.51 (m, 4 H). HRMS は、 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{ClFN}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 637.2229 と計算され、実測値は 637.2372 であった。

20

【0251】

実施例 4 : 5-(2-(4-(*S*)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((*S*)-オキセタン-2-イル)メチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸 (C-16) の合成。

【化 8 8】



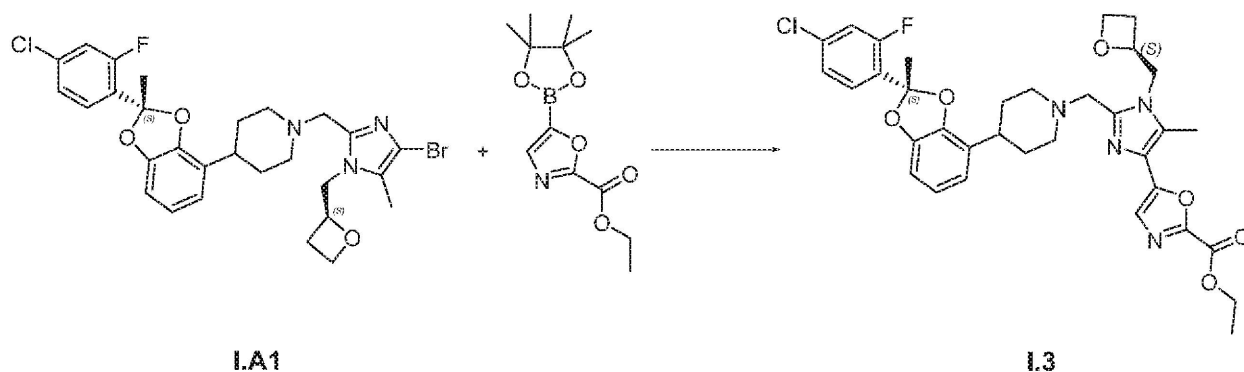
30

工程 1 : 5-(2-(4-(*S*)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((*S*)-オキセタン-2-イル)メチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸エチル (I. 3) の合成。

40

50

【化 8 9】



10

【0252】

1, 4-ジオキサン (1.000 mL) 中の 1-((4-ブromo-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン (I. A1) (50.00 mg、84.61 μmol) の溶液に、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾール-2-カルボン酸エチル (29.38 mg、110.0 μmol)、 K_3PO_4 (126.9 μL 、2.000 モル濃度、253.8 μmol) 及び Pd118 (5.515 mg、8.461 μmol) を加えた。反応混合物を 120°C で 30 分間マイクロ波処理した。LCMS は、反応物が完全であったことを示した。粗製物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。分離された有機層を濾過し、水を除去して、ロトバップにより濃縮し、褐色油 (I. 3) を得たが、それを次の工程において「そのまま」使用する。LCMS 方法 2 (塩基性) : $R_t = 1.37$ 分、MS (ESI+) m/z 651.2 (M+H)⁺.

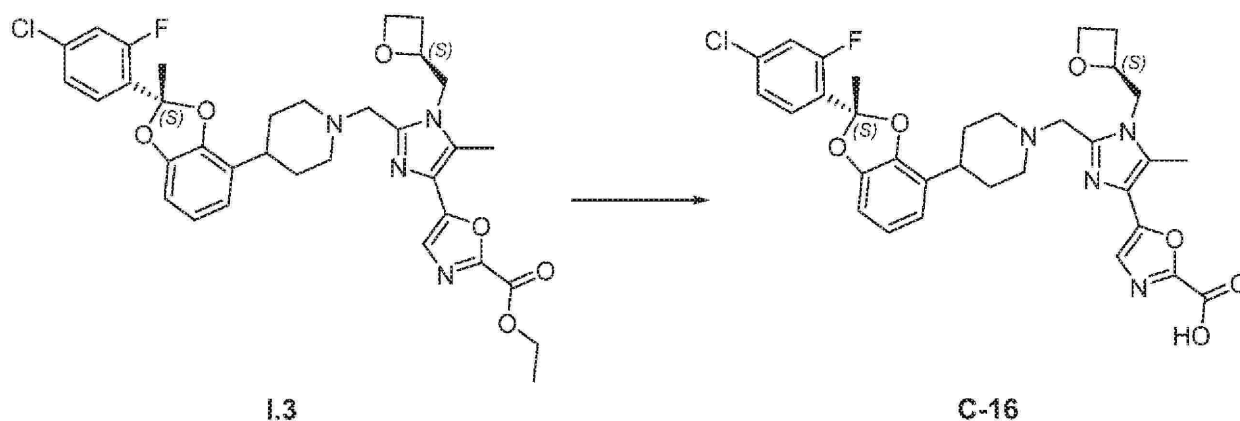
20

【0253】

工程 2 : 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸 (C-16) の合成

30

【化 9 0】



40

THF (0.500 mL) 及びメタノール (0.25 mL) 中の 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸エチル (I. 3) (55.00 mg、84.47 μmol) の溶液に、LiOH (0.337 mL、1.000 モル濃度、337.9 μmol) を加えた。反応

50

混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応物が完全であったことを示した。粗製物を、50gのC18カラム上に直接的にロードし、ISCO（水中の10～100% ACN、0.1%濃度のNH₄OHで修飾された）により精製して、凍結乾燥後、5-（2-（（4-（（S）-2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル）ピペリジン-1-イル）メチル）-5-メチル-1-（（（S）-オキセタン-2-イル）メチル）-1H-イミダゾール-4-イル）オキサゾール-2-カルボン酸リチウム塩（C-16）（12.00mg、22%）を得た。

C-16：LCMS方法2（塩基性）：Rt=0.89分、MS（ESI+）m/z 623.2（M+H）⁺. ¹H NMR（400MHz, MeOD）δ 7.48（t, J=8.3Hz, 1H）, 7.21-7.06（m, 3H）, 6.72-6.54（m, 3H）, 5.08（qd, J=7.4, 2.5Hz, 1H）, 4.61-4.46（m, 2H）, 4.41（dt, J=9.2, 5.9Hz, 1H）, 4.30（dd, J=15.3, 2.6Hz, 1H）, 3.70（d, J=13.6Hz, 1H）, 3.53（d, J=13.6Hz, 1H）, 2.92（d, J=11.3Hz, 1H）, 2.85-2.74（m, 1H）, 2.71（ddd, J=11.5, 5.5, 2.7Hz, 1H）, 2.65-2.51（m, 1H）, 2.47（s, 3H）, 2.40（dt, J=11.2, 8.0Hz, 1H）, 2.10（dtd, J=30.6, 11.4, 2.9Hz, 2H）, 1.93（s, 3H）, 1.77（dddd, J=25.3, 17.4, 12.7, 7.0Hz, 4H）.

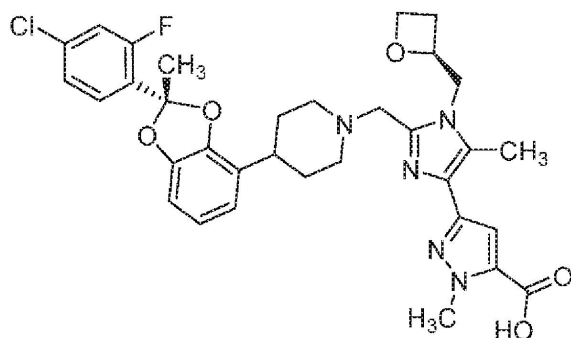
10

20

【0254】

実施例4-1：3-（2-（（4-（（S）-2-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル）ピペリジン-1-イル）メチル）-5-メチル-1-（（（S）-オキセタン-2-イル）メチル）-1H-イミダゾール-4-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（C-17）の合成。

【化91】



30

実施例4に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における1-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルを使用して、化合物C-17を合成した。

40

C-17：¹H NMR（400MHz, MeOD）δ 7.48（t, J=8.3Hz, 1H）, 7.18（dd, J=11.0, 2.1Hz, 1H）, 7.11（dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H）, 6.76（s, 1H）, 6.71-6.53（m, 3H）, 5.07（qd, J=7.3, 2.6Hz, 1H）, 4.59-4.33（m, 3H）, 4.28（dd, J=15.4, 2.7Hz, 1H）, 4.05（s, 3H）, 3.67（d, J=13.5Hz, 1H）, 3.54（d, J=13.5Hz, 1H）, 2.93（d, J=11.3Hz, 1H）, 2.83（d, J=11.5Hz, 1H）, 2.69（dtd, J=11.2, 8.0, 6.0Hz, 1H）, 2.58（ddd, J=11.8, 7.6, 3.4Hz, 1H）, 2.47-2.38（m, 1H）, 2.36（s, 3H）, 2.10（dtd, J=26.9, 11.4, 2.9Hz, 2H）, 1.93（

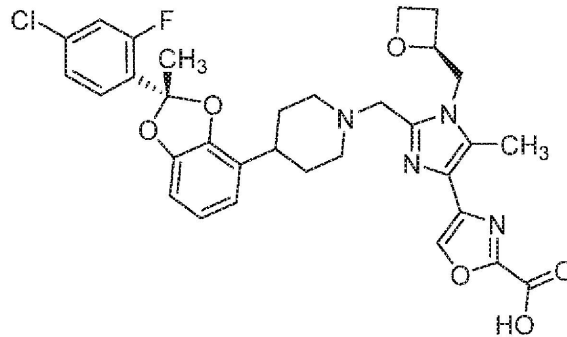
50

s, 3H), 1.87–1.63 (m, 4H). HRMSは、 $C_{33}H_{36}ClFN_5O_5$ ($M+H$)⁺ 636.2389と計算され、実測値は636.2411であった。

【0255】

実施例4-2：4-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸(C-18)の合成。

【化92】



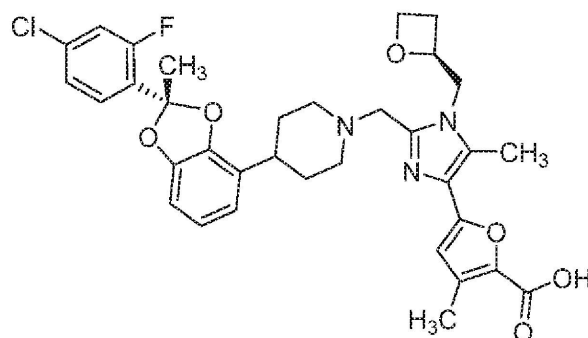
実施例4に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾール-2-カルボン酸エチルを使用して、化合物C-18を合成した。

C-18: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.18 (dd, J=10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.73–6.53 (m, 3H), 5.13–4.98 (m, 1H), 4.59–4.44 (m, 2H), 4.40 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=15.3, 2.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.93 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.77–2.65 (m, 1H), 2.63–2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.46–2.34 (m, 1H), 2.21–1.99 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.86–1.61 (m, 4H). LCMS方法2 (塩基性): R_t=0.81分、MS (ESI+) m/z 623.2 ($M+H$)⁺.

【0256】

実施例4-3：5-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-3-メチルフラン-2-カルボン酸(C-19)の合成。

【化93】



実施例4に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フラン-

2-カルボン酸メチルを使用して、化合物C-19を合成した。

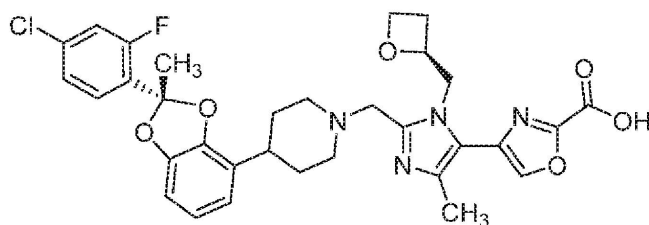
C-19: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=10.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.81–6.74 (m, 1H), 6.70 (dd, $J=7.1, 5.5$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.15 (qd, $J=7.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.64 (td, $J=7.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.59–4.51 (m, 1H), 4.48 (dt, $J=9.1, 5.9$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=15.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.11 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.86–2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.57–2.32 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05–1.75 (m, 4H). HRMSは、 $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClFN}_3\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 636.2277と計算され、実測値は636.2281であった。

10

【0257】

実施例5: 4-(2-(4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-2-カルボン酸(C-20)の合成。

【化94】

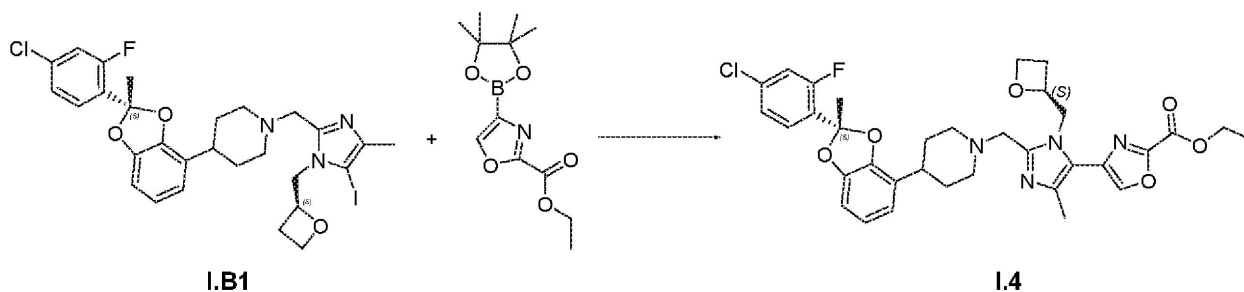


20

工程1: 4-(2-(4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-2-カルボン酸エチル(I.4)の合成。

30

【化95】



40

1, 4-ジオキサン(1.000 mL)中の4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)-1-((5-ヨード-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン(I.B1)(60.00 mg、94.06 μmol)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)オキサゾール-2-カルボン酸エチル(75.36 mg、.2 μmol)、 K_2CO_3 (211.6 μL 、2.000モル濃度、4423.3 μmol)及びXPhos Pd G2(7.400 mg、9.406 μmol)を加えた。反応混合物を窒素で5分間パージした後、110℃で30分間マイクロ波加熱した。LCMSは、4-(2-(4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル

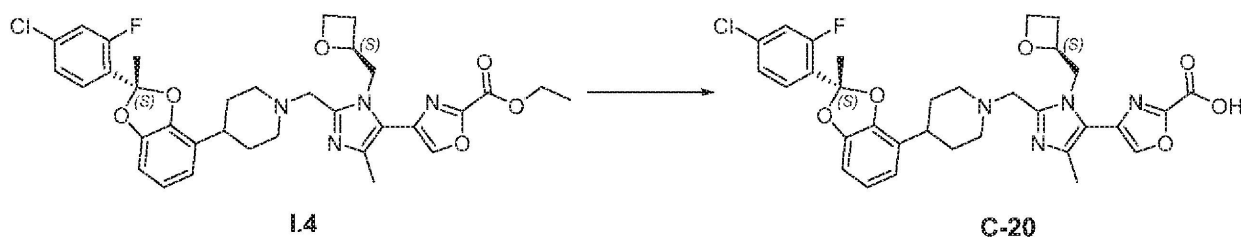
50

ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-2-カルボン酸エチル(I.4)の形成を示した。加水分解した酸pdt(Rt=0.81分)及び相当量の末端ビス共役pdt(Rt=1.27分)も観測した。粗製物を、1Mクエン酸(〜pH=4)によって酸性化し、塩水で希釈し、EtOAc(2回)で抽出した。分離された有機物を、濾過し、濃縮して、さらに精製することなく次の工程において使用した。LCMS方法2(塩基性):Rt=1.34分、MS(ESI+)m/z 651.3(M+H)⁺.

【0258】

工程2:4-(2-((4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-2-カルボン酸(C-20)の合成。

【化96】



THF(0.500mL)及びMeOH(0.250mL)中の4-(2-((4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-2-カルボン酸エチル(I.4)(61.00mg、93.68μmol)の溶液に、LiOH(374.7μL、1.000モル濃度、374.7μmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応物が完全であったことを示した。粗製物を、50gのC18カラム上で、ISCO(水中の10〜100%ACN、緩衝液として0.1%濃度のNH₄OH)で直接的に精製し、凍結乾燥後、4-(2-((4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-2-カルボン酸リチウム塩(C-20)(7.000mg、12%)を得た。

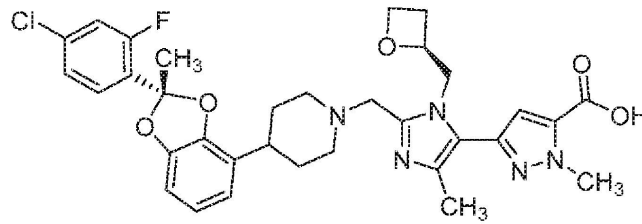
C-20:LCMS方法2(塩基性):Rt=0.78分、MS(ESI+)m/z 623.4(M+H)⁺.¹H NMR(400MHz,MeOD)δ 7.94(s,1H),7.48(t,J=8.3Hz,1H),7.18(dd,J=11.0,2.0Hz,1H),7.11(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),6.72-6.54(m,3H),4.95(dt,J=7.4,3.8Hz,1H),4.85(dd,J=15.0,7.6Hz,1H),4.56(dd,J=15.1,2.9Hz,1H),4.45(td,J=7.9,5.8Hz,1H),4.30(dt,J=9.2,5.9Hz,1H),3.76(d,J=13.6Hz,1H),3.55(d,J=13.6Hz,1H),2.94(d,J=11.2Hz,1H),2.83(d,J=11.4Hz,1H),2.71-2.45(m,2H),2.37-2.23(m,1H),2.20-2.00(m,5H),1.93(s,3H),1.89-1.61(m,4H).

【0259】

実施例5-1:3-(2-((4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イ

ミダゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(C-21)の合成。

【化97】



10

実施例5に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルを使用して、化合物C-21を合成した。

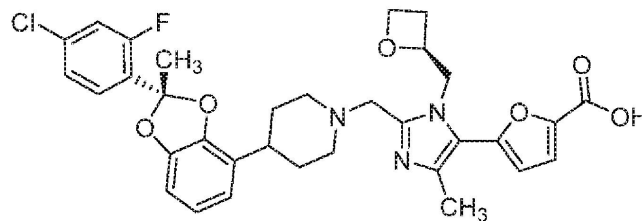
C-21: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=10.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.73-6.54 (m, 4H), 4.91 (qd, $J=7.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J=15.0, 6.8$ Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.30 (dt, $J=9.2, 5.9$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.89-1.61 (m, 4H). HRMSは、 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5$ ($M+H$) $^+$ 636.2389と計算され、実測値は636.2394であった。

20

【0260】

実施例5-2: 5-(2-(4-(5-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((5-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フラン-2-カルボン酸(C-22)の合成。

【化98】



30

実施例5に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における(5-(エトキシカルボニル)フラン-2-イル)ホウ酸を使用して、化合物C-22を合成した。

C-22: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=10.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 6.74-6.54 (m, 3H), 6.43 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.93 (qd, $J=7.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.52 (dd, $J=15.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.45 (td, $J=7.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.31 (dt, $J=9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.27 (ddt, $J=11.4, 9.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.19-2.01 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.60 (m, 4H). HRMSは、 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_5$ ($M+H$) $^+$ 636.2389と計算され、実測値は636.2394であった。

40

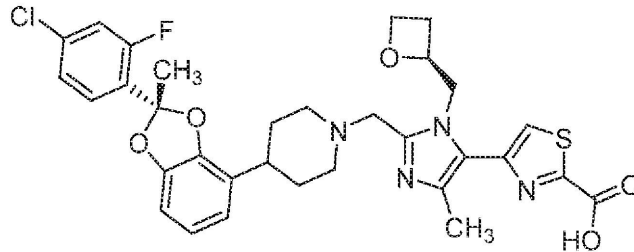
50

$34\text{CLFN}_3\text{O}_6\text{ (M+H)}^+ 622.21$ と計算され、実測値は622.2185であった。

【0261】

実施例5-3：4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)チアゾール-2-カルボン酸(C-31)の合成。

【化99】



実施例5に記載される手順と同じ手順を使用するが、工程1における(2-(エトキシカルボニル)チアゾール-4-イル)ホウ酸を使用して、化合物C-31を合成した。

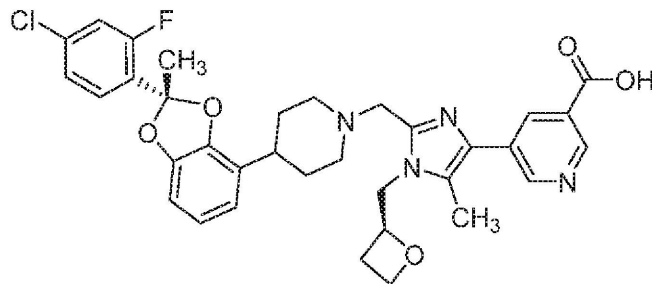
C-31：LCMS方法2(塩基性)：Rt=0.83分、MS(ESI+) m/z 639.2 (M+H)⁺。

¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.91(s, 1H), 7.63-7.53(m, 2H), 7.34(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 6.80(d, J=4.5Hz, 2H), 6.78-6.72(m, 1H), 4.89-4.68(m, 2H), 4.52(dd, J=14.6, 3.3Hz, 1H), 4.44-4.34(m, 1H), 4.34-4.20(m, 1H), 3.31(s, 6H), 2.74(s, 1H), 2.54(s, 1H), 2.20(s, 4H), 2.03(s, 3H), 1.94-1.68(m, 4H)。

【0262】

実施例6：5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ニコチン酸(C-23)の合成。

【化100】



1,4-ジオキササン(0.7mL)中の、実施例1-3の工程1~3に記載される手順と同じ手順を使用して調製した、1-((4-ブromo-5-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン(I.A1)(39mg、66μmol)の溶液に、5-カルボキシピリジン-3-ホウ酸(13mg、79μmol)、K₃PO₄(0.30mL、1モル濃度、0.30mmol)及びPd118(4.3mg、6.6μmol)を加えた。混合物をN₂下で脱気し、続いて120℃で20分間マイクロ波処理した。

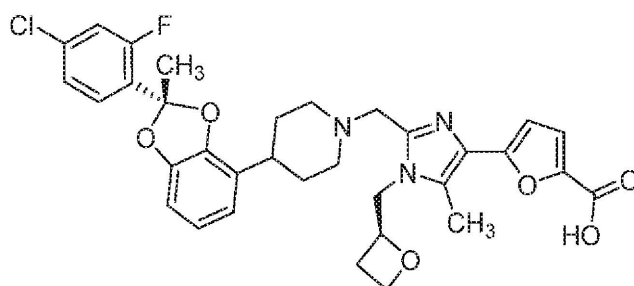
反応混合物を、水で希釈し、プラグを通して濾過し、塩基性 HPLC で精製して、5- (2- ((4- ((S)-2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル)-5-メチル-1- (((S)-オキセタン-2-イル) メチル)-1H-イミダゾール-4-イル) ニコチン酸 (C-23) を得た。

C-23: LCMS 方法 4 (生成物分析-塩基性): Rt=1.79 分、MS (ESI+) m/z 633.5 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.83-6.71 (m, 3H), 5.04 (qd, J=7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.58-4.39 (m, 3H), 4.30 (dd, J=15.2, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.88 (dq, J=12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.21-2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (dq, J=28.3, 11.3, 3.5 Hz, 4H).

【0263】

実施例 7: 5- (2- ((4- ((S)-2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル)-5-メチル-1- (((S)-オキセタン-2-イル) メチル)-1H-イミダゾール-4-イル) フラン-2-カルボン酸 (C-24)

【化101】



5-ボロノフラン-2-カルボン酸 (1.3 mg、8.46 μmol) に、DMA 中の PdCl₂ (dtbpf) (1.4 mg、2.1 μmol) を含有する、実施例 1-3 の工程 1~3 に記載される手順と同じ手順を使用して調製した、1- ((4-ブromo-5-メチル-1- (((S)-オキセタン-2-イル) メチル)-1H-イミダゾール-2-イル) メチル)-4- ((S)-2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン (I. A1) (5 mg、85 μL、8.46 μmol) の 0.1 M 溶液を室温に加えた。この溶液に、リン酸カリウム三塩基性 (5.4 mg、25.4 μL、25.4 μmol) の 1 M 水溶液を加えた。混合物を 110 °C で 18 時間攪拌した。この時間後、溶媒を、ジェネバック中において減圧下で除去した。この後、溶媒を、ジェネバック中において減圧下で除去する。粗生成物を、7:2:1 アセトニトリル:水:ジメチルスルホキシド中で溶解させ、金属捕捉剤フィルター (Silicycle Siliaprep 96-ウェルジメルカプトトリアジン、40~63 μm、60 Å) に通過させ、HPLC 調製方法 MC-1 により精製し、CAD を備えた LCMS (LCMS 方法 MC-1) により直ちに定量化する。溶媒を、Porvair Sciences Ultravap Mistral エバポレーター下で除去し、続いて精製された固体を DMSO 中で直ちに再構成して、DMSO 中の溶液として 5- (2- ((4- ((S)-2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ピペリジン-1-イル) メチル)-5-メチル-1- (((S)-オキセタン-2-イル) メチル)-1H-イミダゾール

ル-4-イル) フラン-2-カルボン酸 (C-24) を得た。LCMS方法MC-1: $R_t = 1.23$ 分; MS m/z 622.8 [M+1]⁺。LCMS方法MC-2: $R_t = 1.16$ 分; MS m/z 622.0 [M+1]⁺。

【0264】

生物学的アッセイ及びデータ

本発明の式(I)の化合物を、細胞内cAMP濃度、ベーターアレスチンの動員及び受容体内部移行を測定する以下の細胞アッセイにおいて試験した。cAMPは、GLP1Rの活性化により生成される。得られたcAMPデータは、表1において示される。ベーターアレスチンは、GLP1Rの活性化時に動員され、得られたデータは、表2において示される。活性化後にGLP1Rがどの程度細胞内に取り込まれ、細胞膜から離れるかも表2において示される。各アッセイに関するEC₅₀は、最大応答(ベースライン補正後)の半量をもたらす化合物の濃度として定義される。E_{max}は、GLP1Rに対する内在性リガンド(GLP1(7-36))に関して観察される最大応答に標準化された、試験化合物に関して観察される最大応答として定義される。

【0265】

ヒトGLP1R cAMPアゴニストアッセイ

化合物のアゴニスト活性は、GloSensor (商標) cAMPアッセイ (Promega Corp.) を使用して決定され、GPCRのリガンド活性化後のcAMPの細胞内濃度における変化を測定する。アッセイは、フォティヌス・ピラリス (Photinus pyralis) ルシフェラーゼの変異体形態に融合されたcAMP結合ドメインとともにpGloSensor (商標) -22F cAMPプラスミド (Promega, cat#E2301) によってコードされたバイオセンサーを使用する。cAMPへの結合は、光の出力の大幅な増加を促進する立体構造変化をもたらし、発光検出器によって測定され得る。ヒトGLP1受容体 (hGLP1R) 及びpGloSensor (商標) -22Fを安定に過剰発現するHEK293-SNAP-hGLP1R-GloSensor細胞を、CO₂-非依存性培地 (1.0% FBS、2mM L-グルタミン、ペニシリン及びストレプトマイシンを伴うGibco cat#18045-088) 中の白色384ウェルポリ-D-リジンコーティングプレート (Greiner Bio One, cat#781945) 中で播種し、37℃、湿気を伴う5% CO₂で一晩インキュベートした。アッセイは、GloSensor基質 (Promega, cat#E1291) の4% v/v希釈液を含有する等体積のCO₂-非依存性培地を全てのウェルに加えることによって、翌朝開始された。細胞プレートを、暗所において室温で2時間インキュベートした。Biomek i7 (Beckman Coulter) 機器が、リキッドハンドリング工程のために使用された。二つ組の用量反応曲線を作成するために、3倍段階希釈された化合物を、0.1% BSA、0.5mM IBMX及び0.4% DMSOを含有するCO₂-非依存性培地中で30μMから0.06pMの範囲の最終濃度で60μLの最終体積まで細胞アッセイプレートに加えた。試験された化合物と同じプレート及びアッセイ緩衝液において、EC₁₀₀対照ウェルは、2nMの最終濃度でGLP1(7-36) ペプチド (Bachem, cat#H-6795) を含有し、またEC₀対照ウェルは、ペプチドを含有しなかった。化合物を細胞に加えた後、このプレートを暗所において室温で12分間インキュベートした。次に、発光を、ウェル当たり0.1秒で384ウェル発光開口部を有するUltra-Sensitiveプロトコル設定「384ウェルUS発光検出器」を使用して「TRF Light Unit, 337nm」(PerkinElmer) によるEnvision 2104 Multilabelリーダーで測定した。cAMP活性は、GLP1(7-36) EC₁₀₀対照ウェルのパーセントとして計算された: $[(\text{試料シグナル} - \text{平均EC}_0\text{シグナル}) / (\text{GLP1(7-36)シグナルの平均EC}_{100} - \text{平均EC}_0\text{シグナル})] * 100$ 。EC₅₀決定のための曲線フィッティングは、ソフトウェアパッケージDAVIDのHeliosモジュールにおいて実施された。4-パラメーターロジスティックモデル、ヒル勾配が使用された: $y = A_{inf} + (A_0 - A_{inf}) / (1 + (x / AC_{50})^{\text{ヒル勾配}})$ 、yは、機能的

反応であり； x は、化合物濃度であり； A_0 は、最小値（0用量時）であり； A_{inf} は、最大値（無限の用量時）であり； AC_{50} は、変曲点（すなわち、 A_0 と A_{inf} の間のシグモイド形状の曲線の中間の点）に対応する。 EC_{50} 値は、 μM で*Helios*から計算される AC_{50} 値によって表された。 E_{max} は、フィッティングされた曲線から導き出される濃度範囲内で検出される最大活性である。

【0266】

HEK293-SNAP-hGLP1R細胞株の作製

327 μL のOpti-MEM培地（Gibco、cat#31985-062）を、12 μL のFuGENE（登録商標）HD（Promega、cat#E2311）と混合し、室温で5分間インキュベートした。次に、8.2 μL （4 μg 、0.485 $\mu g / \mu L$ 溶液）のCisbioのSNAPタグと融合されたヒトGLP1R（NCBI参照配列：NM_002062.3）をコードするpSNAP-hGLP1Rプラスミド（Cisbio、cat#PSNAP-GLP1）を、Fugene HD/Opti-MEM混合物に加え、室温で20分間インキュベートした。HEK293細胞（ATCC（登録商標）CRL-1573（商標））の懸濁液を、800,000細胞/mLで調製した。次に、プラスミド/FuGene HD混合物を、8 mLの細胞に加え、穏やかに混合した。2 mLの新たな混合物を、6ウェルプレートにおける4ウェルに加え、2 mLのトランスフェクトされていない細胞を対照として2つのウェルに加えた。プレートを、100%コンフルエンスまで37°Cでインキュベートした。抗生物質選択[800 $\mu g / mL$ G418（ジェネテシ、Gibco、cat#10131-035）]は、2500細胞/mLの希釈度で細胞トリプシン処理後になされた。1 mLの細胞懸濁液を、10 cm培養ディッシュにおいて20 mLの選択培地に加え（合計で2500個の細胞）、並行して4 mLの希釈された細胞懸濁液を、10 cm培養ディッシュにおいて20 mLの選択培地に加えた（合計で10000個の細胞）。細胞の残りを、T150フラスコにおいて培養した。加えて、HEK293細胞を、陰性対照として選択培地においてT75フラスコ中で培養した。最終的に、単一のクローンを、10 cm培養ディッシュから選択し、遺伝子発現分析及びHTRF cAMPアッセイのために十分な細胞が存在するまで培養を続けた。クローン2は、最高のGLP1R依存的なcAMP応答を示し、GloSensor安定細胞株の作製のために増殖させられた。

【0267】

HEK293-SNAP-hGLP1R-GloSensor安定細胞株の作製

SNAP-hGLP1R（上記）を安定に過剰発現するHEK293細胞を、17 mLのDMEM完全増殖培地（Gibco、cat#11965-092）+10% ウシ胎仔血清（FBS、Gibco、cat#16140-071）を含有する10 cmディッシュにおいて3百万個の細胞の密度で蒔いた。翌日、細胞を以下のとおりにトランスフェクトした。DNA複合体を、1758 μL のOpti-MEM溶液中の37 μg のプラスミドDNAを加えることによって、0.020 $\mu g / \mu L$ のpGloSensor（商標）-22F cAMPプラスミド（Promega、cat#E2301；GenBank（登録商標）目録はGU174434である）として調製した。次に、112 μL のFuGENE（登録商標）HD試薬を、注意深く混合することによってそれに加えた。室温での5～10分のインキュベーションの後、ウェル当たり850 μL の複合体を細胞に加え、十分に混合した。37°C、湿気を伴う5% CO₂での24時間のインキュベーションの後、培地を除去し、細胞をPBSですすいだ。次に、選択培地[600 $\mu g / mL$ G418及び600 $\mu g / mL$ ハイグロマイシンB（Gibco、cat#10687010）]を加えた。培地を、さらなる死細胞が観察されなくなるまで週に2回交換した。細胞クローンが目に見えてから、単一の細胞を単離した。そのために、10 μL の0.05% トリプシン-EDTA溶液を、上下にピペッティングすることによって単一の細胞に加えた。次に、これらの単一細胞に由来するクローンを、GloSensor発光アッセイにおけるcAMPアゴニスト応答について試験されるのに十分な細胞が利用可能になるまで、選択培地（600 $\mu g / mL$ G418+600 $\mu g / mL$ ハイグロマイシ

ンB)とともに6ウェルプレートにおいて培養した。所望の応答をもたらしたHEK293-SNAP-hGLP1R安定細胞クローンが、ヒトGLP1R cAMPアゴニストアッセイのために使用された。

【0268】

【表13】

表 1.

化合物No.	EC ₅₀ 平均 (μ M)	E _{max} 平均 (%)
C-1	5.60E-05	110
C-2	1.49E-04	108
C-3	4.84E-05	105
C-4	2.98E-04	120
C-5	4.18E-05	123
C-6	4.64E-04	123
C-7	3.51E-05	118
C-8	3.53E-04	101
C-9	1.03E-04	107
C-10	1.42E-04	108
C-11	4.28E-05	105
C-12	5.75E-04	114
C-13	3.76E-04	102
C-14	4.92E-04	104
C-15	1.12E-04	103
C-16	1.71E-04	108
C-17	7.54E-04	113
C-18	1.88E-04	115
C-19	3.77E-04	109
C-20	2.40E-04	112
C-21	8.36E-04	117
C-22	3.50E-04	119
C-23	6.13E-04	106
C-24	1.02E-04	113

10

20

30

40

【0269】

ヒトGLP1R β -アレスチン動員アッセイ

アゴニストが β -アレスチンを動員した程度は、PathHunter（登録商標） β -アレスチンアッセイ（Discover X）を使用して測定された。このアッセイは、酵素相補性手法を使用して β -アレスチンの受容体への結合を測定する。 β -ガラクトシ

50

ダーゼ酵素の2つの不活性部分 (Prolink及び酵素アクセプター、又は「EA」) がタグ付けされ、その結果、ヒトGLP1R (hGLP1R) は、Prolink部分を含有し、 β -アレスチンは、EA部分を含有する。 β -アレスチンが受容体に動員されるとき、酵素は活性になり、化学発光基質 (PathHunter (登録商標) 検出キット、Discover X cat# 93-0001) の存在下で発光を生成する。発光は、適切な検出器上で測定され得る。Prolinkタグを有するhGLP1R及びEAタグを有する β -アレスチンを安定に過剰発現するCHO-hGLP1R- β -アレスチン細胞を、プレーティング試薬2 (Discover X、cat# 93-0563R2A) 中の白色384ウェルポリ-D-リジンコーティングプレート (Greiner Bio One、cat# 781945) においてウェル当たり20 μ Lで播種し、37°C、湿気を伴う5% CO₂で一晩インキュベートした。翌日、アゴニストを、最終的に要求される濃度の5倍で調製した。三つ組の用量反応曲線を作成するために、化合物を、アッセイ緩衝液 (HBSS、10mM Hepes及び0.1% BSA) 中において3倍で段階希釈し、続いて25 μ Lの最終体積及び30 μ Mで開始して最終的な最高濃度まで細胞アッセイプレートに加えた。試験された化合物と同じプレート及びアッセイ緩衝液において、EC₁₀₀対照ウェルは、1 μ Mの最終濃度でGLP1 (7-36) ペプチド (Bachem、cat# H-6795) を含有し、またEC₀対照ウェルは、化合物を含有しなかった。化合物を細胞に加えた後、プレートを、37°C、湿気を伴う5% CO₂で2時間インキュベートした。次に、検出試薬を調製し (製造業者の推奨に従って19部分の細胞アッセイ緩衝液、5部分の基質試薬1及び1部分の基質試薬2、Discover X cat# 93-0001)、12 μ Lを細胞アッセイプレートにウェル毎に加えた。プレートを、暗所において室温でさらに1時間インキュベートした。次に、発光を、ウェル当たり0.1秒で384ウェル発光開口部を有するUltra-Sensitiveプロトコル設定「384ウェルUS発光検出器」を使用して「TRF Light Unit, 337nm」 (Perkin Elmer) によるEnvision 2104 Multilabelリーダーで測定した。 β -アレスチンの動員は、Microsoft Excelを使用してGLP1 (7-36) EC₁₀₀対照ウェルのパーセントとして計算され、表された: $\left[\left(\text{試料シグナル} - \text{平均EC}_0 \text{シグナル} \right) / \left(\text{GLP1 (7-36) シグナルの平均EC}_{100} - \text{平均EC}_0 \text{シグナル} \right) \right] \times 100$ 。EC₅₀の決定のための曲線フィッティングは、GraphPad Prismを使用して実施された。4-パラメーターロジスティックモデル、ヒル勾配が使用された: $Y = \text{Bottom} + \left(\text{Top} - \text{Bottom} \right) / \left(1 + 10^{-(\log \text{EC}_{50} - X) \times \text{ヒル勾配}} \right)$ 、Yは、機能的反応であり; Xは、化合物濃度であり; bottomは、A₀又は最小値 (0用量時) であり; topは、A_{inf}又は最大値 (無限の用量時) であり; EC₅₀は、変曲点 (すなわち、A₀とA_{inf}の間のシグモイド形状の曲線の中間の点) である。EC₅₀値は、 μ Mで計算された。E_{max}は、GLP1 (7-36) に対してフィッティングされた曲線から導き出される濃度範囲内で検出される最大活性である。参照化合物は、2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-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 (国際公開第2019/239319号パンフレット、実施例7) である。

【0270】

CHO-hGLP1R- β -アレスチン細胞株の作製

PathHunter CHO-K1-EA親細胞 (Discover X、cat# 93-0164) を、22mLの完全培地 (Assay Complete細胞培養キット107、Discover X、cat# 92-3107G) 中においてT75cm²当たり 2×10^6 個の細胞の密度で蒔いた。翌日、培地を、抗生物質を含まない22mLの新鮮な培地と置き換え、細胞を以下のとおりにトランスフェクトした。プラスミド/Fugene (登録商標) HDトランスフェクション混合物を、Opti-MEM培地 (3:1比の試薬:DNA) 中で調製した。25 μ g (34 μ L) のpCMV-PK1-GLP1R

プラスミド [完全長ヒトGLP1R-NCBI参照配列をコードする挿入された配列を有するDiscoverX pCMV PKベクターバンドル、cat#93-0491: NM_002062、GeneArt (Thermo Fisher Scientific) により合成される] を、1163 μ Lの合計体積のために1129 μ LのOpti-MEMに加えた。次に、74 μ LのFuGENE (登録商標) HD試薬は、注意深く混合することによって加えられた。室温での5~10分間のインキュベーションの後、1125 μ Lの複合体溶液を細胞に加え、37℃で48時間インキュベートした。次に、培地を除去し、300 μ g/mL ハイグロマイシン (Gibco、cat#10687010) 及び500 μ g/mL ジェネテシン (Gibco、cat#10131035) を含有する選択培地を加えた。培地を、さらなる死細胞が観察されなくなるまで2~3日毎に交換した。細胞を剥離させ、30000細胞/mLで再懸濁させ、40 μ m濾過器で濾過した。次に、細胞を、Aria G機器を使用して100 μ L培地において黒色透明底ポリ-D-リジンコーティング96ウェルプレート中の単一細胞にFACSソーティングした。培地を、80 μ Lまで除去し、選択抗生物質を含有する新鮮な培地を加えることによって2~3日毎に交換した。生存している単一のクローンを増殖させ、試験した。単一クローン1を、最適なシグナル及び曲線プロファイルに基づく β -アレスチンアッセイに関して選択した。

10

【0271】

ヒトGLP1R DERET内部移行アッセイ

アゴニストがヒトGLP1Rを内部移行させる程度は、リアルタイムFRETに基づく「DERET」(解離増強共鳴エネルギー移行) アッセイの最適化されたバージョンに基づいて決定された。この技術は、SNAP-Lumi-Terbium (ドナーフルオロフォア、Cisbio、cat#SSNPTBD) を有するSNAPタグ付けされたGPCRの標識に依拠する。化合物は、過剰なフルオレセイン (アクセプターフルオロフォア) の存在下で目的のGPCRを過剰発現する細胞とインキュベートされる。GPCRが細胞表面上にあるとき、ドナーシグナルはアクセプターにより消光され、ドナー/アクセプター比は低い。GPCRは内部移行するため、ドナーシグナルはもはや消光されず、アクセプターはもはや励起されず、そのためドナー/アクセプター比は増大する。

20

【0272】

HEK293-SNAP-hGLP1R-GloSensor細胞 (SNAPタグ付けされたhGLP1Rを安定に過剰発現する) を、通常のDMEM増殖培地 (Gibco、cat#11965-092、10% 熱不活性化FBS、10mM HEPES、1x ペニシリン/ストレプトマイシン、0.5mg/mL ジェネテシン (Gibco、cat#10131-035) 及び0.25mg/mL ハイグロマイシンB (Invitrogen、cat#10687010) において白色384ウェルのポリ-D-リジンコーティングされたプレート (Greiner Bio One、cat#781945) に一晩播種した。アッセイ日に、細胞培地を除去し、100nM SNAP-Lumi-Tb試薬を、Opti-MEM溶液に加えた。細胞を37℃で1時間インキュベートした。細胞を、アッセイ緩衝液 [1XHBSS (10XGibco、cat#14065-056)、20mM Hepes (Gibco、cat#15630-080)、1mM CaCl₂ (Fluka、cat#21114-1L)、1mM MgCl₂ (Ambion、cat#AM9530G) pH7.4] 中でプレート洗浄機を使用して洗浄し、0.1% BSAを伴う20 μ L 緩衝液を各ウェルに加えた。細胞を37℃で約15分間平衡化させたままにした後、10 μ Lのフルオレセイン (ナトリウム塩、Sigma、cat#F6377、緩衝液中で希釈される) を、25 μ M最終濃度で加えた。三つ組の用量反応曲線を作成するために、化合物を、アッセイ緩衝液中において3倍で段階希釈し、続いて40 μ Lの最終体積及び30 μ Mで開始して最終的な最高濃度まで細胞アッセイプレートに加えた。試験された化合物と同じプレート及びアッセイ緩衝液において、GLP1 (7-36) ペプチド (Bachem、cat#H-6795) 対照曲線は、EC₁₀₀を確立するために1 μ Mの最終的な最高濃度で含まれた。緩衝液のみを含むEC₀ウェ

30

40

50

ルもまた含まれた。プレート FRET 蛍光は、LANC E / D E L F I A D 4 0 0 シン
グルミラー、励起フィルター X 3 2 0、及び発光フィルター M 6 1 5 _ 2 0 3 (ドナー発
光) 及び M 5 1 5 (アクセプター発光) を備えた P e r k i n E l m e r E n v i s
i o n を使用して直ちに測定され、続いて 3 0 分毎に測定された。1 2 0 分目にピークの
内部移行に達した。プレートは、読み取り間で 3 7 ° C にて維持された。データは、M i c
r o s o f t E x c e l を使用してドナー / アクセプター発光の比として表され、G r
a p h P a d P r i s m においてプロットされた。内部移行に関する E C 5 0 及び E m
a x を決定するために、データが計算され、G L P 1 (7 - 3 6) E C 1 0 0 対照ウェル
のパーセントとして表された: [(試料シグナル - 平均 E C 0 シグナル) / (G L P 1 (7 - 3 6)
シグナルの平均 E C 1 0 0 - 平均 E C 0 シグナル) } * 1 0 0 。 E C 5 0 の決
定のための曲線フィッティングは、G r a p h P a d P r i s m を使用して実施された
。 4 - パラメーターロジスティックモデル、ヒル勾配が使用された:

$$Y = B o t t o m + (T o p + B o t t o m) / (1 + 1 0 ^ { ((L o g E C 5 0 - X) * \text{ヒル勾配})})$$

Y は、機能的反応であり; X は、化合物濃度であり; b o t t o m は、A 0 又は最小値 (0 用量時) であり; t o p は、A i n f 又は最大値 (無限の用量時) であり; E C 5 0 は、
変曲点 (すなわち、A 0 と A i n f の間のシグモイド形状の曲線の中間の点) である。
E C 5 0 値は、μ M で計算された。E m a x は、G L P 1 (7 - 3 6) に対してフィッテ
ィングされた曲線から導き出される濃度範囲内において測定された最大活性である。

【 0 2 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 2.

化合物 No.	ベータ-アレスチンアッセイ		DERET 内部移行アッセイ	
	EC ₅₀ 平均 (μM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ 平均 (uM)	E _{max} (%)
C-1	>30	2	>30	8
C-4	>30	0	>30	1
C-5	>30	0	>30	6
C-7	>30	5	0.03	51
C-9	>30	0	>30	11
C-10	>30	0	>30	7
C-12	>30	10	>30	45
C-13	>30	12	1.279	42
C-14	>30	0	>30	20
C-16	>30	11	2.943	50
C-17	>30	2	>30	6
C-18	>30	16	2.376	86
C-19	>30	7	>30	34
C-20	>30	0	>30	5
C-21	>30	0	>30	2
C-23	ND	ND	>30	10
C-24	>30	1	0.49	19
参照化合物	0.123	27	0.015	87

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/051207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/14 A61K31/4439 A61P3/00 A61P3/04 A61P3/06 A61P3/10 A61P1/00 A61P1/16 A61P9/00 A61P9/04 A61P9/06 A61P9/10 A61P9/12 A61P25/00 A61P25/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/234726 A1 (PFIZER [US]) 26 November 2020 (2020-11-26) page 154 - page 159; compounds 3-5 claims -----	1-25
A	WO 2019/239319 A1 (PFIZER [US]) 19 December 2019 (2019-12-19) cited in the application page 1, line 4 claims 1-3, 11, 13-22, 41 ----- -/--	1-25
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 May 2023		Date of mailing of the international search report 23/05/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés Suárez, José

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/051207

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/028572 A1 (GASHERBRUM BIO INC [US]) 10 February 2022 (2022-02-10) page 1, line 8 page 6, line 10 page 176 - page 260; examples 9-33 (intermediates) page 391 - page 399; example A; table 1 claims 1, 90, 101, 110, 197, 248, 250, 259, 279, 295, 301 -----	1-25

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2023/051207

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020234726 A1	26-11-2020	AR 118965 A1	10-11-2021
		CA 3140972 A1	26-11-2020
		CN 113874019 A	31-12-2021
		EP 3972596 A1	30-03-2022
		JP 2020200308 A	17-12-2020
		TW 202110446 A	16-03-2021
		US 2022387402 A1	08-12-2022
		WO 2020234726 A1	26-11-2020

WO 2019239319 A1	19-12-2019	AU 2019285491 A1	17-12-2020
		BR 112020024470 A2	02-03-2021
		CA 3045644 A1	13-12-2019
		CL 2020003222 A1	30-04-2021
		CN 112533674 A	19-03-2021
		CO 2020015305 A2	08-03-2021
		CR 20200612 A	20-01-2021
		CU 20200099 A7	06-08-2021
		EC SP20078651 A	29-01-2021
		EP 3806955 A1	21-04-2021
		GE P20237453 B	10-01-2023
		IL 279300 A	31-01-2021
		JP 6916968 B1	11-08-2021
		JP 2021521265 A	26-08-2021
		KR 20210019529 A	22-02-2021
		MA 52882 A	21-04-2021
		NI 202000091 A	23-03-2021
		PE 20211601 A1	18-08-2021
		PH 12020552069 A1	31-05-2021
		RU 2769715 C1	05-04-2022
		SG 11202011465Q A	30-12-2020
		TW 202015679 A	01-05-2020
		UA 124371 C2	01-09-2021
		US 2019382384 A1	19-12-2019
		US 2019382387 A1	19-12-2019
		US 2019382388 A1	19-12-2019
		US 2021163455 A1	03-06-2021
		UY 38261 A	31-01-2020
		WO 2019239319 A1	19-12-2019

WO 2022028572 A1	10-02-2022	AU 2021323253 A1	23-02-2023
		CA 3190163 A1	10-02-2022
		DO P2023000023 A	28-02-2023
		KR 20230053620 A	21-04-2023
		TW 202220973 A	01-06-2022
		WO 2022028572 A1	10-02-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
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 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
(54)【発明の名称】 − 4 − イル) ピペリジン − 1 − イル) メチル) − 1 − (((S) − オキセタン − 2 − イル) メチル) − 1 H − イミダゾール誘導体		
(32)優先日	令和4年4月11日(2022.4.11)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	国際事務局(IB)	
(31)優先権主張番号	63/378,749	
(32)優先日	令和4年10月7日(2022.10.7)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW ツツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド	
(72)発明者	カーソン, マシュー アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド	
(72)発明者	カヤ, トーマス アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド	
(72)発明者	ファザル, タンジナ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド	
(72)発明者	スミス, トロイ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド	
(72)発明者	ス, リャンシェン アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド	

-
- (72)発明者 ヤン, リファ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ツァン, ピン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 キャン, ミン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA201 ZA202 ZA361 ZA362 ZA421 ZA422 ZA451
ZA452 ZA701 ZA702 ZA751 ZA752 ZB111 ZB112 ZC351 ZC352 ZC411 ZC412
ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC67 BC69 BC71 BC82 GA02 GA07
GA08 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA20 ZA36 ZA42 ZA45
ZA70 ZA75 ZB11 ZC35 ZC41