

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-516291  
(P2024-516291A)

(43)公表日 令和6年4月12日(2024.4.12)

|                          |                               |                 |                         |                 |                    |
|--------------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|--------------------|
| (51)国際特許分類               |                               | F I             |                         | テーマコード (参考)     |                    |
| C 0 7 D 403/14 (2006.01) |                               | C 0 7 D 403/14  |                         | 4 C 0 6 3       |                    |
| C 0 7 D 405/14 (2006.01) |                               | C 0 7 D 405/14  |                         | C S P 4 C 0 8 6 |                    |
| A 6 1 K 31/4184(2006.01) |                               | A 6 1 K 31/4184 |                         |                 |                    |
| C 0 7 D 413/14 (2006.01) |                               | C 0 7 D 413/14  |                         |                 |                    |
| A 6 1 K 31/422(2006.01)  |                               | A 6 1 K 31/422  |                         |                 |                    |
|                          |                               | 審査請求            | 未請求                     | 予備審査請求          | 未請求 (全288頁) 最終頁に続く |
| (21)出願番号                 | 特願2023-567973(P2023-567973)   | (71)出願人         | 520366581               |                 |                    |
| (86)(22)出願日              | 令和4年5月3日(2022.5.3)            |                 | カーモット セラピューティクス インコ     |                 |                    |
| (85)翻訳文提出日               | 令和5年12月1日(2023.12.1)          |                 | ーポレイテッド                 |                 |                    |
| (86)国際出願番号               | PCT/US2022/027535             |                 | アメリカ合衆国 9 4 7 1 0 カリフォル |                 |                    |
| (87)国際公開番号               | WO2022/235717                 |                 | ニア州 バークレー ヘインズ アベニュー    |                 |                    |
| (87)国際公開日                | 令和4年11月10日(2022.11.10)        |                 | 7 4 0                   |                 |                    |
| (31)優先権主張番号              | 63/183,612                    | (74)代理人         | 100078282               |                 |                    |
| (32)優先日                  | 令和3年5月3日(2021.5.3)            |                 | 弁理士 山本 秀策               |                 |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        |                               | (74)代理人         | 100113413               |                 |                    |
|                          | 米国(US)                        |                 | 弁理士 森下 夏樹               |                 |                    |
| (31)優先権主張番号              | 63/282,686                    | (74)代理人         | 100181674               |                 |                    |
| (32)優先日                  | 令和3年11月24日(2021.11.24)        |                 | 弁理士 飯田 貴敏               |                 |                    |
| (33)優先権主張国・地域又は機関        |                               | (74)代理人         | 100181641               |                 |                    |
|                          | 米国(US)                        |                 | 弁理士 石川 大輔               |                 |                    |
| (81)指定国・地域               | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA | (74)代理人         | 230113332               |                 |                    |
|                          |                               |                 |                         | 最終頁に続く          |                    |

(54)【発明の名称】 ベンゾイミダゾイルG L P－1受容体アゴニスト、それを含む医薬組成物、及びそれらの使用方法

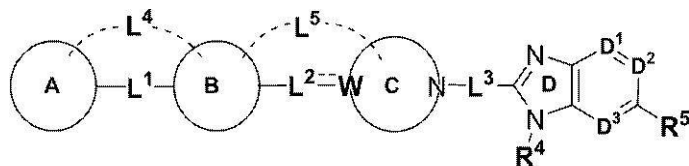
(57)【要約】  
本明細書では、G L P－1受容体モジュレーター化合物、医薬組成物、それらの調製方法、ならびに処置及び／または診断におけるそれらの使用方法が提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体であって：

## 【化 3 4 1】



I

10

式中、A は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

環 B は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換の二環式であり；

環 C は、置換もしくは非置換の  $C_4 - C_6$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の  $C_5$  ヘテロシクロアルケニル、または置換もしくは非置換のフェニルであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、図示のように  $L^3$  に結合した少なくとも 1 つの N を含み；

$D^1$ 、 $D^2$ 、及び  $D^3$  のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは CH または  $CR^6$  であり；

20

W は、 $CR^{14}$  または C であり；W が  $CR^{14}$  である場合、隣接する破線は単結合を示し；W が C の場合、隣接する破線は二重結合を示すか、または  $L^2$  が  $-C(H)=$  であり；

$L^1$  は、結合、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され；

$L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され；

$L^3$  は、 $-CH_2-$  であり；

$L^4$  が存在しないか、または  $L^4$  が  $L^1$  ならびに環 A 及び B と一緒になって縮合三環を形成し、かつ  $L^5$  が存在せず；

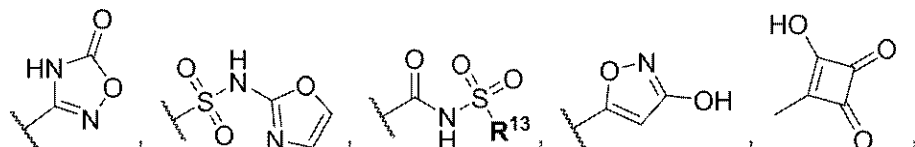
$L^5$  が存在しないか、または  $L^5$  が  $L^2$  ならびに環 B 及び C と一緒になって縮合三環を形成し、 $L^4$  が存在せず；

$R^4$  は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

30

$R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

## 【化 3 4 2】



40

及びテトラゾリルからなる群から選択され；

各  $R^6$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}NCO-$ 、及び  $R^{11}R^{12}N-$  からなる群から独立して選択され；

$R^{11}$  は水素、またはアルキルであり；

$R^{12}$  は水素、またはアルキルであり；

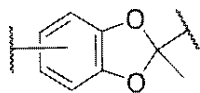
$R^{13}$  は水素、またはアルキルであり；

$R^{14}$  は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、またはメチルであり；

50

式中、前記環 C が C<sub>6</sub> ヘテロシクロアルキルである場合、前記環 B がピラゾールまたは

【化 3 4 3】

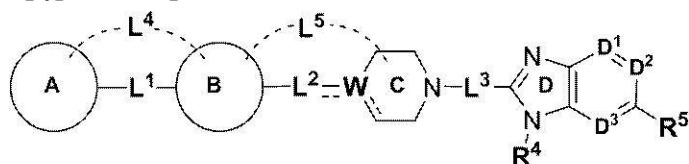


である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体。

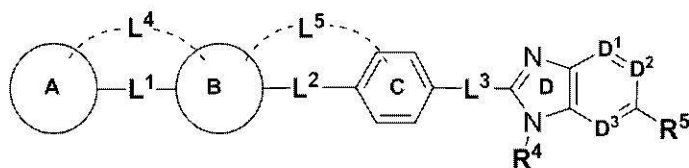
【請求項 2】

式 I a、式 I b、もしくは式 I c による請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であって、

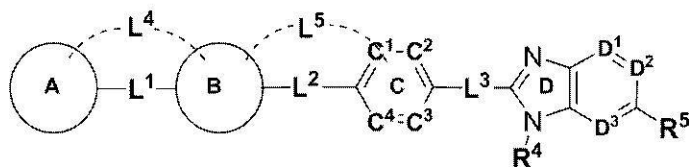
【化 3 4 4】



I a



I b



I c

式中、A は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

環 B が置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；  
環 C がさらに非置換であるか、またはさらに置換され、及び／または架橋され、及び／または縮合しており；

C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>、C<sup>3</sup>、及び C<sup>4</sup> のうちの 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは C H または C R<sup>6</sup> であり；

D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、及び D<sup>3</sup> のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは C H または C R<sup>6</sup> であり；

W は C H または C であり；W が C H の場合、隣接する破線は単結合を示し；W が C の場合、隣接する 1 つの破線は二重結合を示すか、または L<sup>2</sup> は、-C(H)= であり；

L<sup>1</sup> は、-O-、-CH<sub>2</sub>-、及び OCH<sub>2</sub>- からなる群から選択され；

L<sup>2</sup> は、結合、-CH<sub>2</sub>-、-C(H)=、-CF<sub>2</sub>-、及び -O- からなる群から選択され；

L<sup>3</sup> は、-CH<sub>2</sub>- であり；

L<sup>4</sup> が存在しないか、または L<sup>4</sup> が L<sup>1</sup> ならびに環 A 及び B と一緒になって縮合三環を形成し、かつ L<sup>5</sup> が存在せず；

L<sup>5</sup> が存在しないか、または L<sup>5</sup> が L<sup>2</sup> ならびに環 B 及び C と一緒になって縮合三環を形成し、L<sup>4</sup> が存在せず；

R<sup>4</sup> は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン

10

20

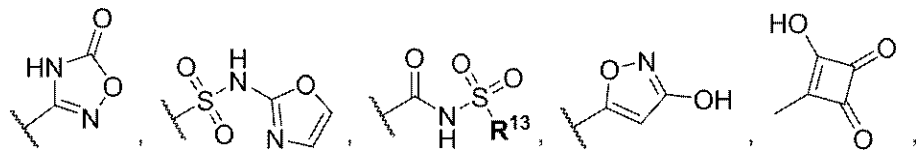
30

40

50

、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

$R^5$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、  
【化 3 4 5】



10

及びテトラゾリルからなる群から選択され；

各  $R^6$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ 、及び  $R^{11}R^{12}\text{N}-$  からなる群から独立して選択され；

$R^{11}$  は水素、またはアルキルであり；

$R^{12}$  は水素、またはアルキルであり；かつ

$R^{13}$  は水素、またはアルキルである、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3】

式  $\text{II e}$ 、式  $\text{II f}$ 、もしくは式  $\text{II i} - \text{II n}$  による請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体であって：

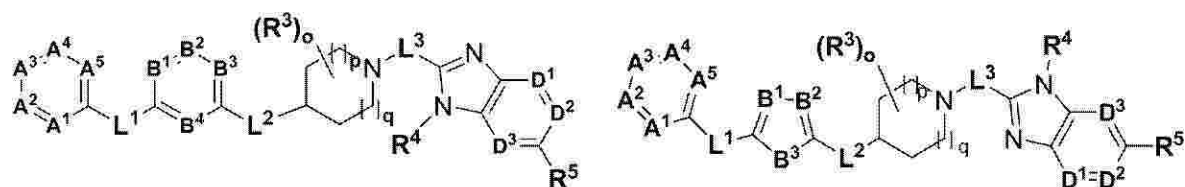
20

30

40

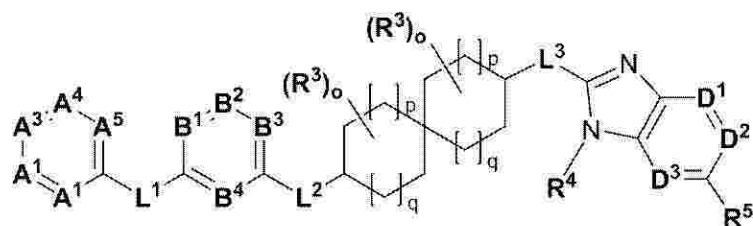
50

## 【化 3 4 6】

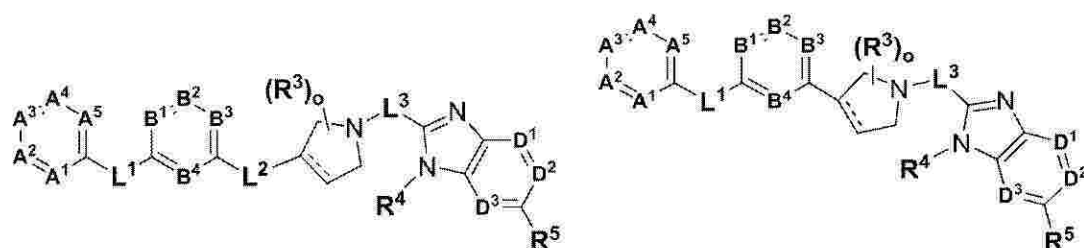


I I e

I I f

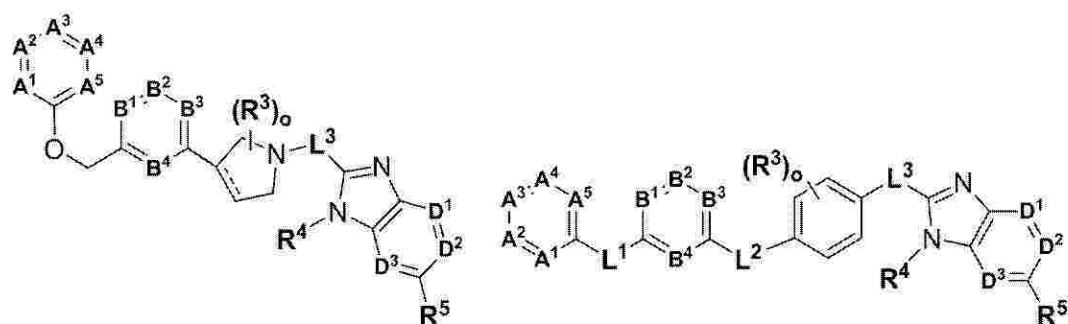


I I i



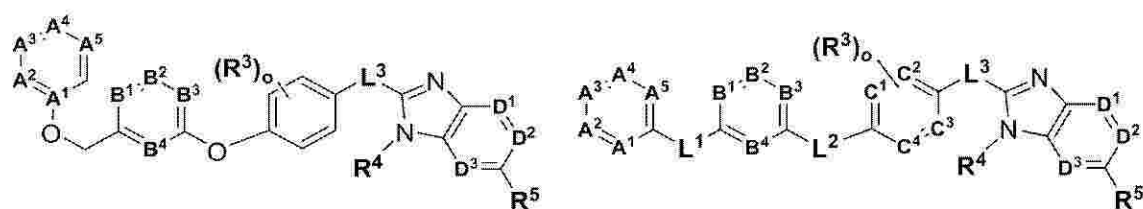
I I j

I I k



I I l

I I m



I I n

I I o

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、及び $A^5$ のうちの0、1、または2つがNであり、かつ残りがCH、または $CR^1$ であり；

$B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、及び $B^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^2$ であり、式I I bでは、 $B^4$ は存在せず；

$C^1$ 、 $C^2$ 、 $C^3$ 、及び $C^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^6$ であり；

$D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^6$ であり；

各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；

10

20

30

40

50

各  $R^2$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；

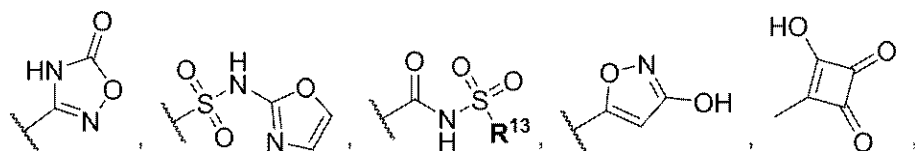
各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；

$R^4$  は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

$R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

10

【化 3 4 7】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；

各  $R^6$  は独立して、F 及びメチルからなる群から選択され；

20

$R^{11}$  は水素、またはアルキルであり；

$R^{12}$  は水素、またはアルキルであり；

$R^{13}$  は、水素またはアルキルであり；

$o$  は、1、2、3、または4であり；

$p$  は、0 または 1 であり；かつ

$q$  は、0 または 1 である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはは立体異性体。

【請求項 4】

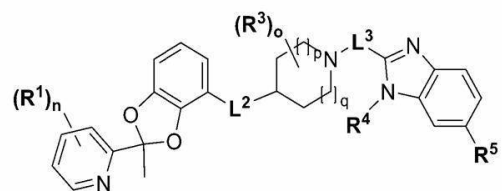
以下の式のいずれかによる請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはは立体異性体であって：

30

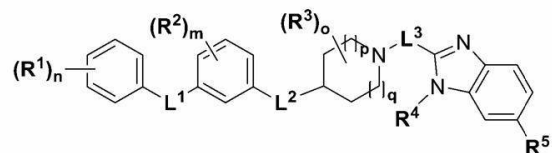
40

50

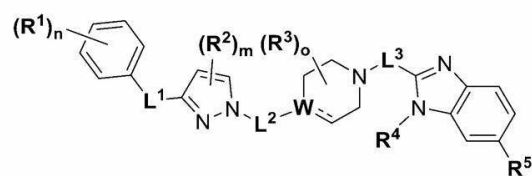
## 【化 3 4 8 - 1】



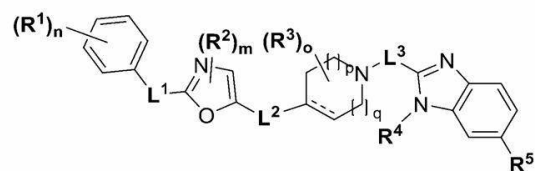
XIX



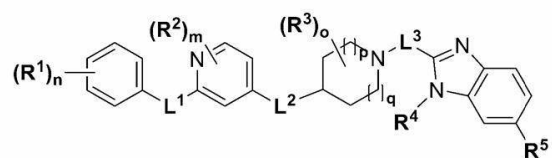
XX



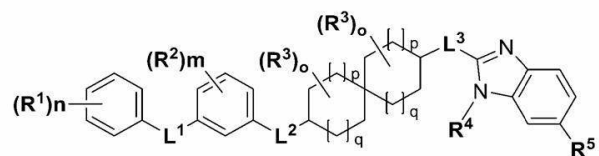
XXI



XXII



XXIV



XXV

10

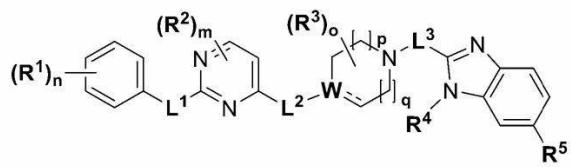
20

30

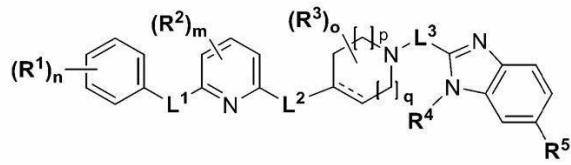
40

50

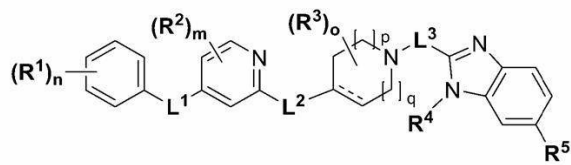
## 【化 3 4 8 - 2】



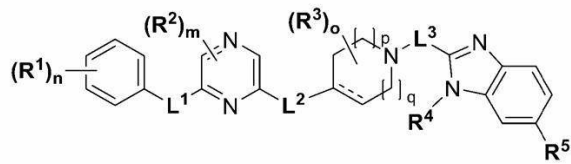
XXIX



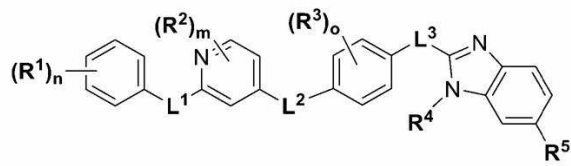
XXXI



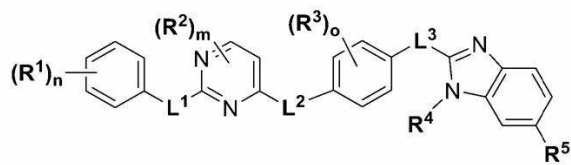
XXXII



XXXIV



XXXV



XXXVI

10

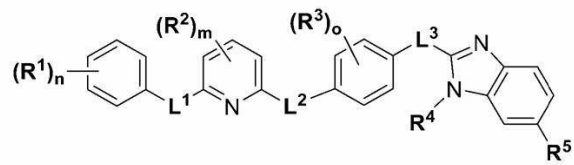
20

30

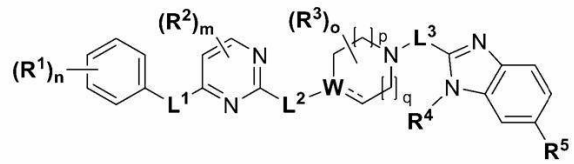
40

50

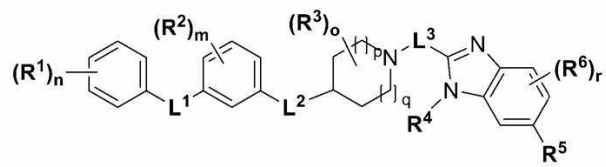
【化 3 4 8 - 3】



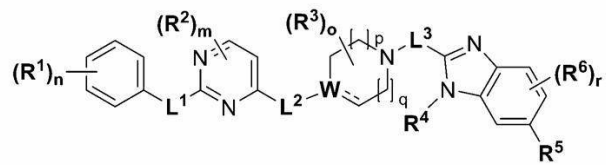
XXXV I I



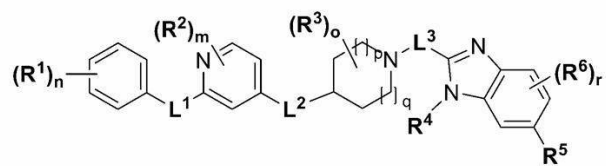
XXXV I I I



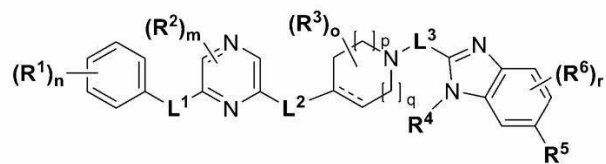
XLV I I I



XL I X



L



L I

10

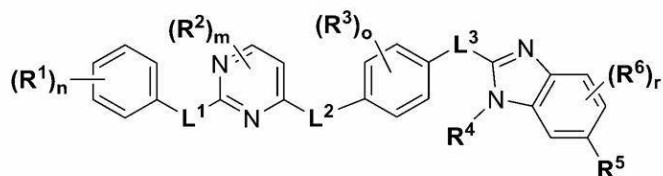
20

30

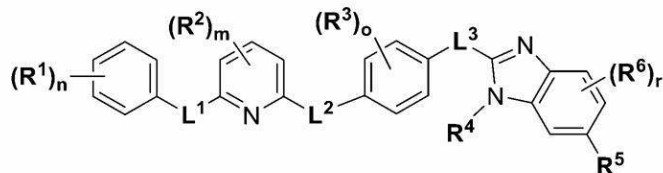
40

50

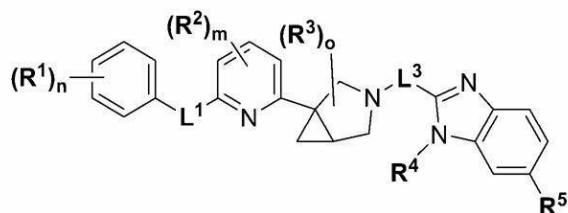
## 【化 3 4 8 - 4】



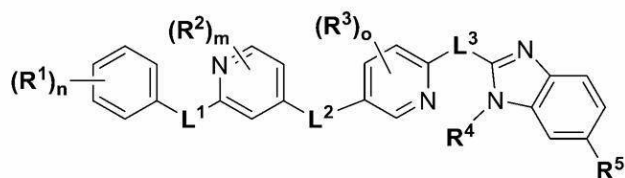
L I I



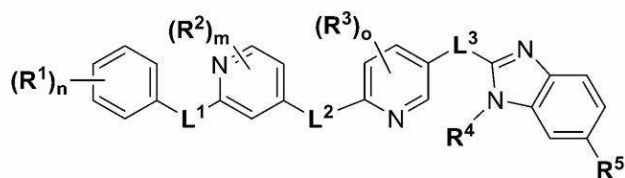
L I I I



L I V



L V



L V I

式中、各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；

各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；

$R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

$R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

10

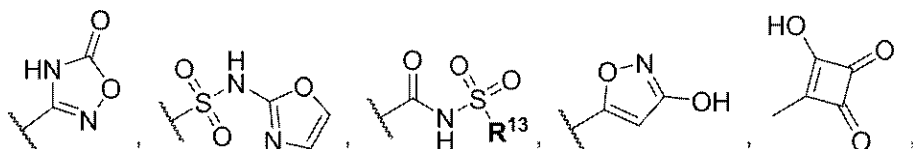
20

30

40

50

## 【化 3 4 9】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；

各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；

各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；

各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり；

$R^{14}$  は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、またはメチルであり；かつ

$n$  は 0 ～ 5 の整数であり； $o$  は 0 ～ 4 の整数であり； $p$  は、0 または 1 であり； $q$  は、0 または 1 である、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはは立体異性体。

## 【請求項 5】

各  $R^2$  及び  $R^3$  が H または F である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$m$  が 0 であり、かつ  $o$  が 0 である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$W$  が N または CH である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$W$  が C である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 9】

$W$  が CH である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 10】

$W$  が N である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^4$  が、1-（シアノメチル）-シクロプロパー-1-イル-メチル、（1-エチル-1 H-イミダゾール-5-イル）-メチル、1-（フルオロメチル）-シクロプロパー-1-イル-メチル、イソオキサゾール-5-イル-メチル、オキセタン-2-イル-メチル、（2 S）-オキセタン-2-イル-メチル、オキセラン-3-イル-メチル、（3 R）-オキセラン-3-イル-メチル、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチル、及びテトラヒドロフラ-2-イル-メチルからなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^4$  が、（1-エチル-1 H-イミダゾール-5-イル）-メチル、オキセタン-2-イル-メチル、（2 S）-オキセタン-2-イル-メチル、オキセラン-3-イル-メチル、（3 R）-オキセラン-3-イル-メチル、及び 1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルからなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^4$  が、1-（シアノメチル）-シクロプロパー-1-イル-メチル、1-（フルオロメチル）-シクロプロパー-1-イル-メチル、イソオキサゾール-5-イル-メチル、及びテトラヒドロフラ-2-イル-メチルからなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^4$  が、オキセタン-2-イル-メチル及び（1-エチル-1 H-イミダゾール-5-イル）-メチルからなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^4$  が、オキセタン-2-イル-メチルである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 16】

10

20

30

40

50

R<sup>4</sup>が、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項17】

R<sup>4</sup>が、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項18】

R<sup>4</sup>が、オキセラン-3-イル-メチル及び1,3-オキサゾール-2-イル-メチルからなる群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>4</sup>が、(3R)-オキセラン-3-イル-メチルである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項20】

R<sup>4</sup>が、1,3-オキサゾール-2-イル-メチルである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項21】

R<sup>5</sup>が、-COOHまたは-COO Meである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項22】

R<sup>5</sup>が、-COOHである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項23】

R<sup>5</sup>が、テトラゾリルである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項24】

R<sup>5</sup>が、1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルである、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項25】

L<sup>2</sup>が、-CH<sub>2</sub>-である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項26】

L<sup>2</sup>が、-CH=または-O-である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項27】

L<sup>2</sup>が、-CH=である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項28】

L<sup>2</sup>が、-O-である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項29】

L<sup>3</sup>が、-CH<sub>2</sub>-である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項30】

L<sup>1</sup>が、-OCH<sub>2</sub>-であり、L<sup>2</sup>が、-CH<sub>2</sub>-または-O-である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項31】

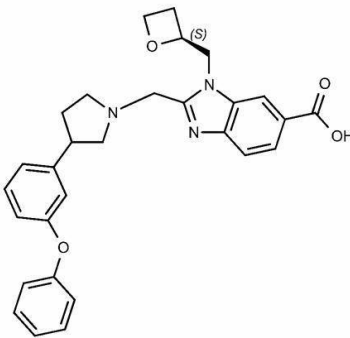
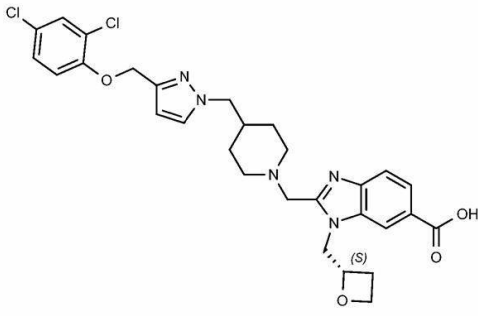
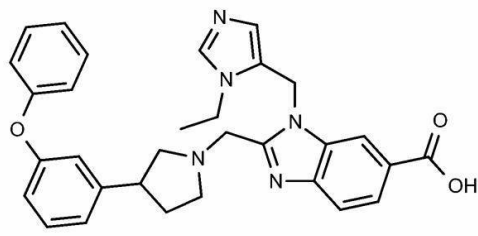
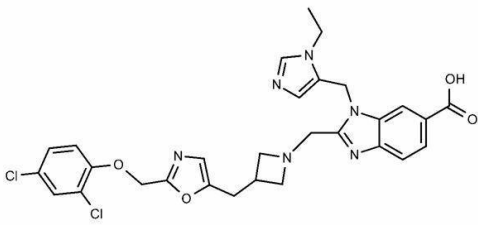
L<sup>1</sup>が、-O-である、先行請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項32】

下記のものから選択される、先行請求項のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

40

【表 4 - 1】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 119 |    |
| 127 |    |
| 134 |  |
| 147 |  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 167 |    |
| 172 |    |
| 173 |    |
| 175 |    |

10

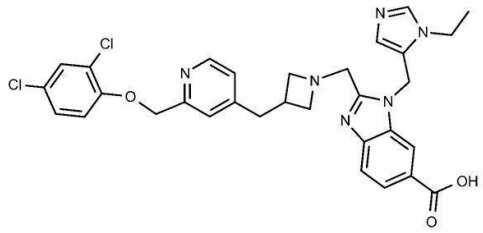
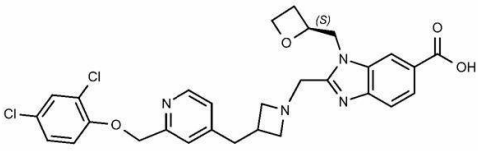
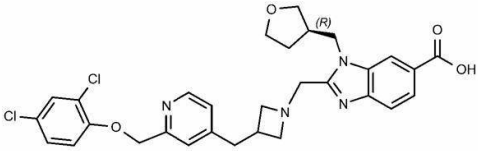
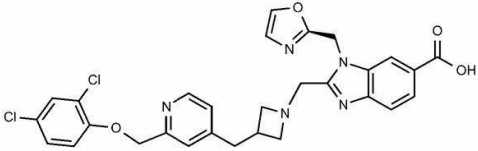
20

30

40

50

【表 4 - 3】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 176 |    |
| 177 |    |
| 180 |  |
| 181 |  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 184 |    |
| 185 |    |
| 190 |    |
| 191 |    |

10

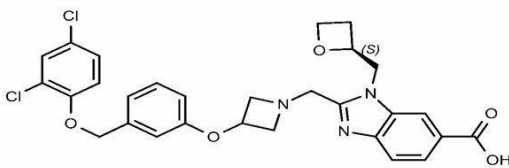
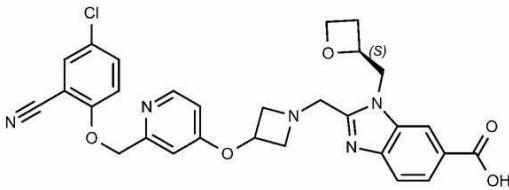
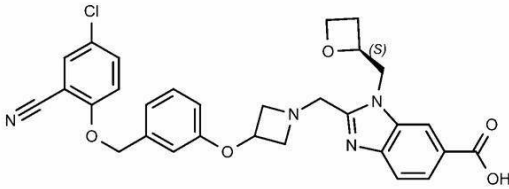
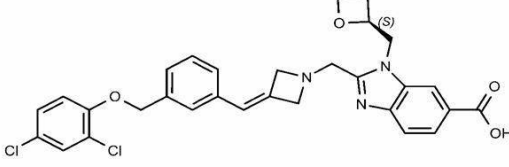
20

30

40

50

【表 4 - 5】

| 化合物 | 構造                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 192 |    |
| 193 |    |
| 194 |  |
| 195 |  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 196 |    |
| 197 |    |
| 201 |    |
| 209 |    |

10

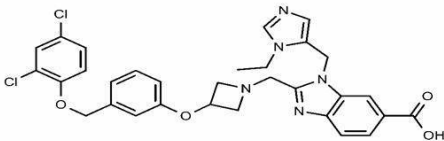
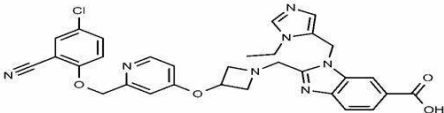
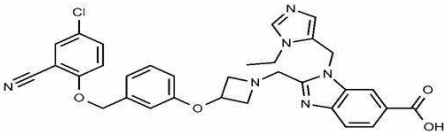
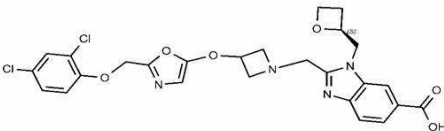
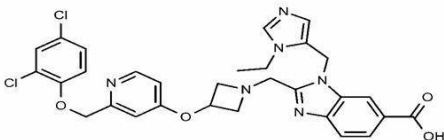
20

30

40

50

【表 4-7】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 210 |    |
| 211 |    |
| 212 |   |
| 213 |  |
| 218 |  |

10

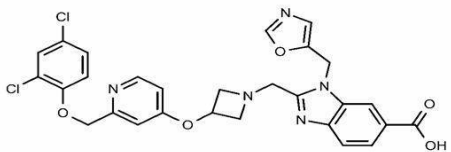
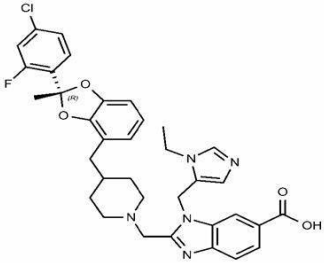
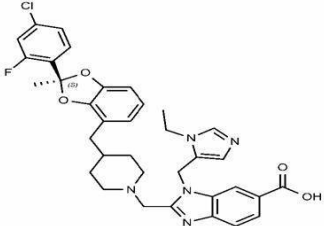
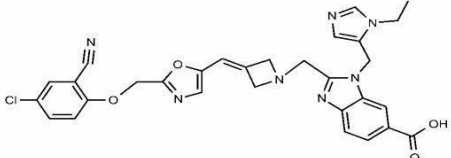
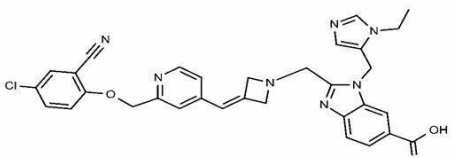
20

30

40

50

【表 4 - 8】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 219 |    |
| 222 |    |
| 223 |   |
| 225 |  |
| 226 |  |

10

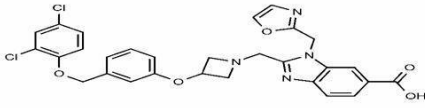
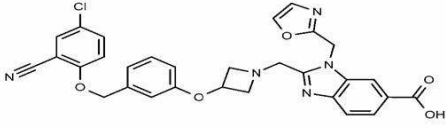
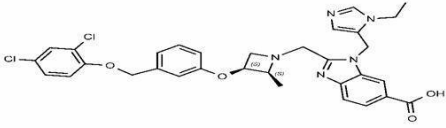
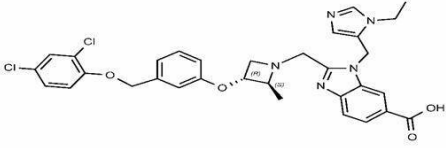
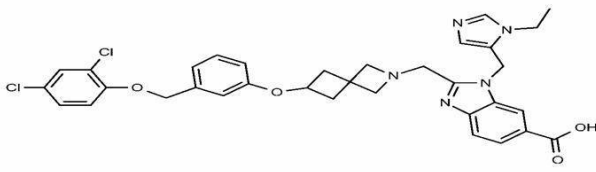
20

30

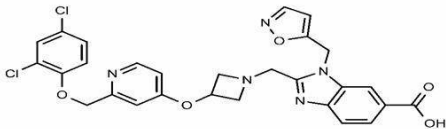
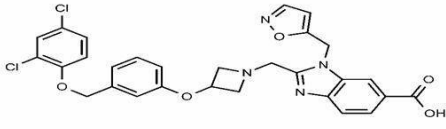
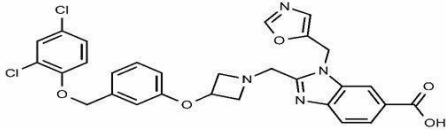
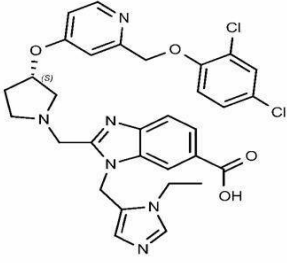
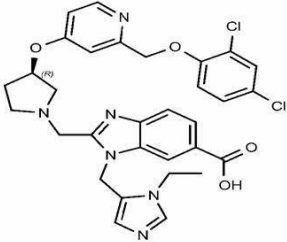
40

50

【表 4 - 9】

| 化合物 | 構造                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 228 |     |
| 229 |     |
| 233 |     |
| 234 |   |
| 235 |  |

【表 4 - 1 0】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 236 |    |
| 237 |    |
| 238 |    |
| 244 |  |
| 245 |  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 273 |    |
| 281 |    |
| 282 |    |
| 289 |    |
| 293 |    |

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 298 |    |
| 350 |    |
| 351 |    |
| 360 |    |
| 361 |    |

10

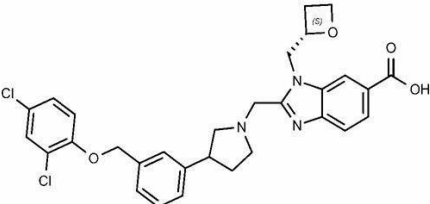
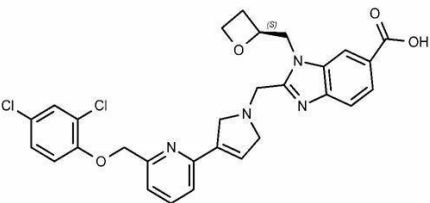
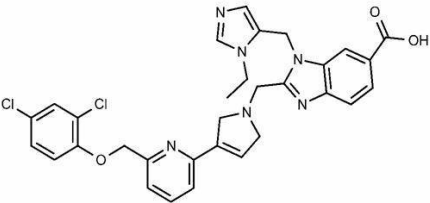
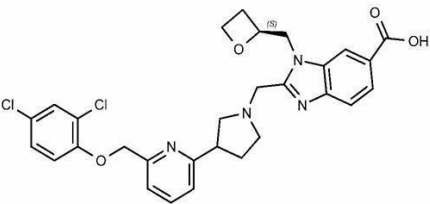
20

30

40

50

【表 4 - 1 3】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 383 |    |
| 384 |    |
| 385 |   |
| 386 |  |

10

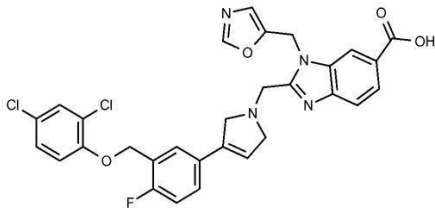
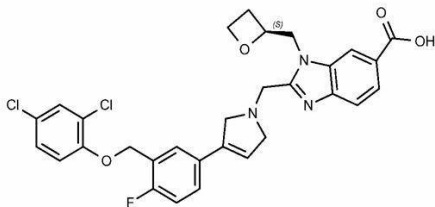
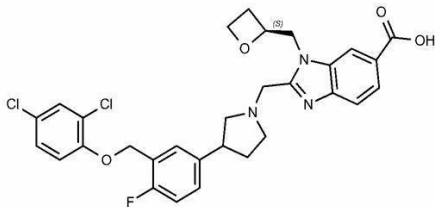
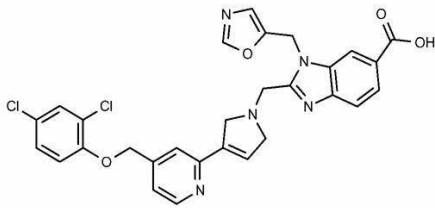
20

30

40

50

【表 4 - 1 4】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 387 |    |
| 388 |    |
| 389 |   |
| 390 |  |

10

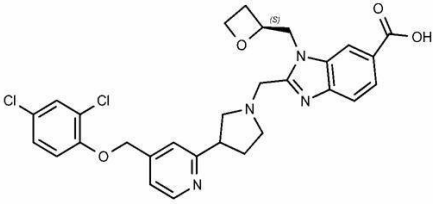
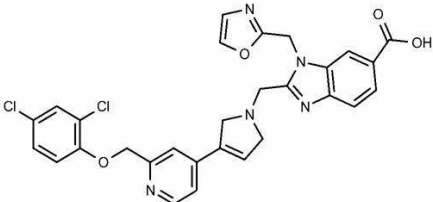
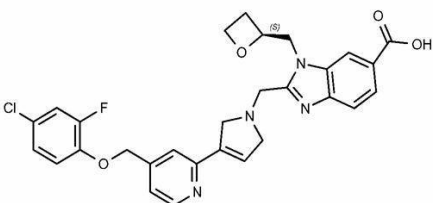
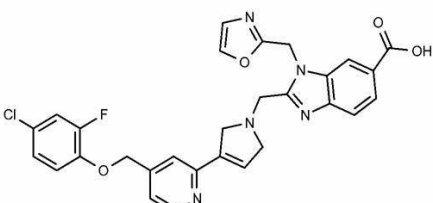
20

30

40

50

【表 4 - 1 5】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 391 |    |
| 392 |    |
| 393 |   |
| 394 |  |

10

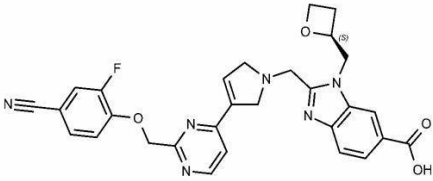
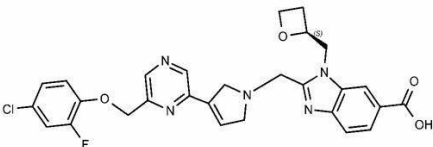
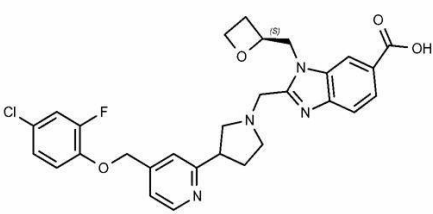
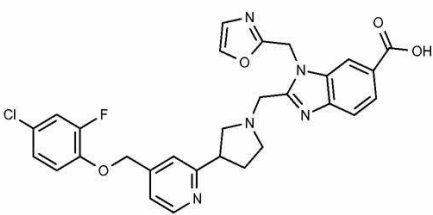
20

30

40

50

【表 4 - 1 6】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 395 |    |
| 396 |    |
| 397 |   |
| 398 |  |

10

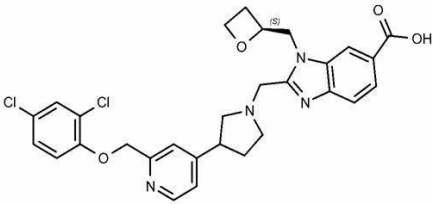
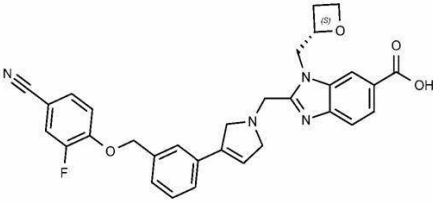
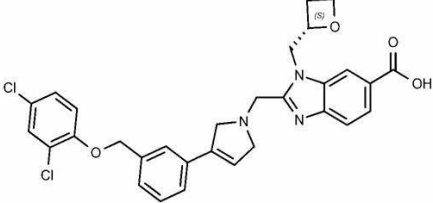
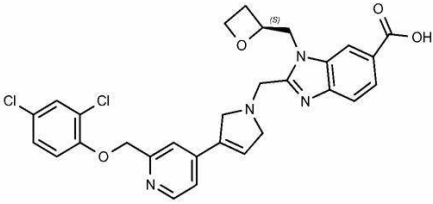
20

30

40

50

【表 4 - 1 7】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 399 |    |
| 400 |    |
| 401 |  |
| 402 |  |

10

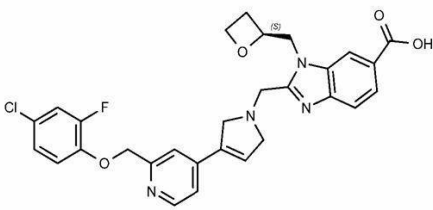
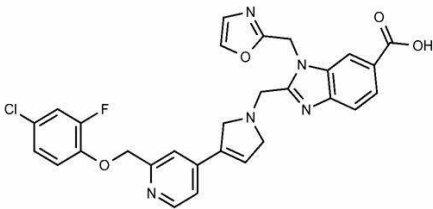
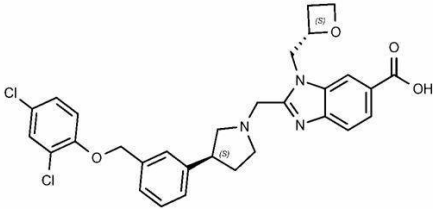
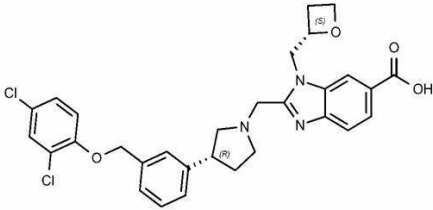
20

30

40

50

【表 4 - 1 8】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 403 |    |
| 404 |    |
| 405 |  |
| 406 |  |

10

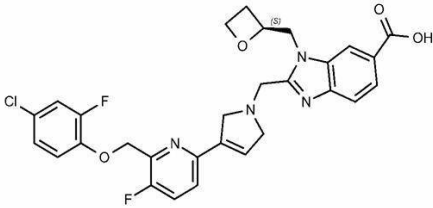
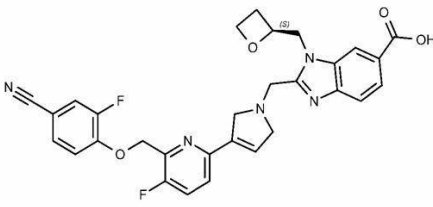
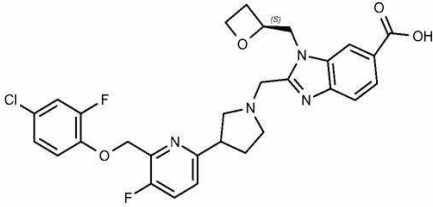
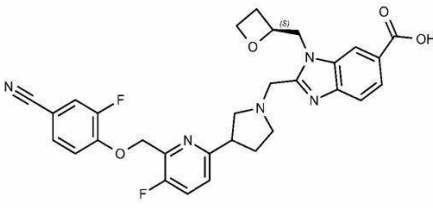
20

30

40

50

【表 4 - 1 9】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 407 |    |
| 408 |    |
| 409 |  |
| 410 |  |

10

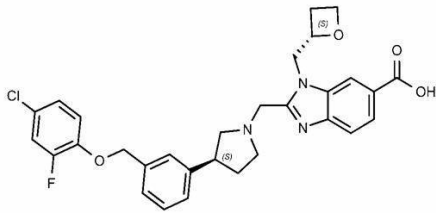
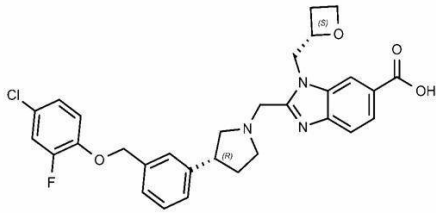
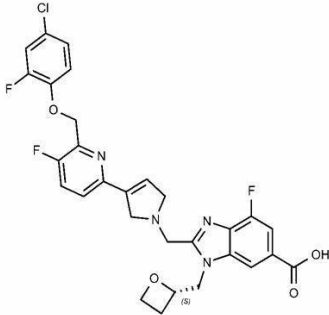
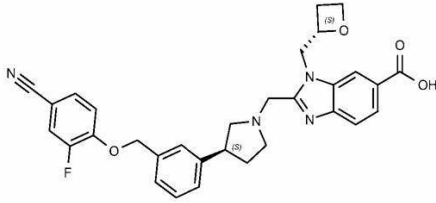
20

30

40

50

【表 4 - 2 0】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 411 |    |
| 412 |    |
| 413 |   |
| 414 |  |

10

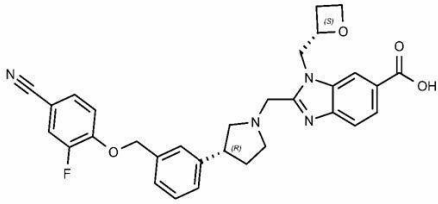
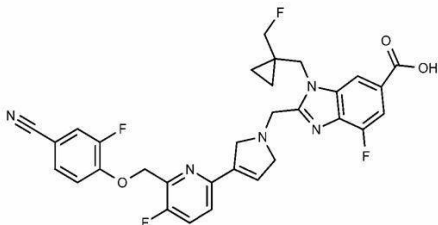
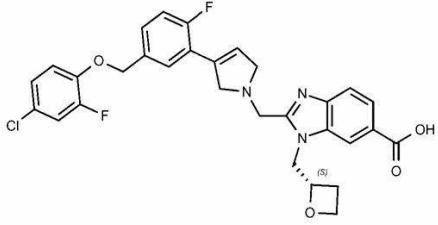
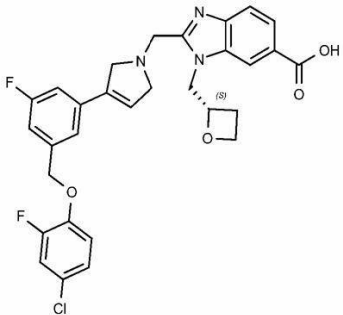
20

30

40

50

【表 4 - 2 1】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 415 |    |
| 416 |    |
| 417 |   |
| 418 |  |

10

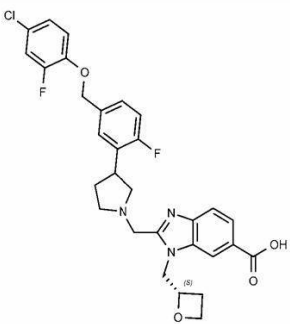
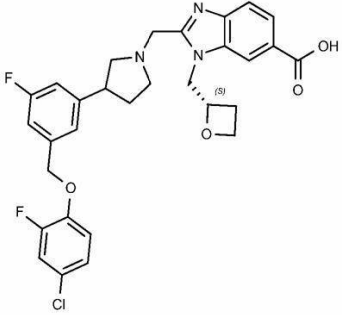
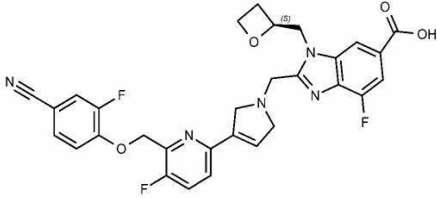
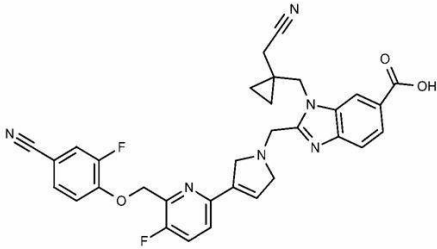
20

30

40

50

【表 4 - 2 2】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 419 |    |
| 420 |    |
| 421 |  |
| 422 |  |

10

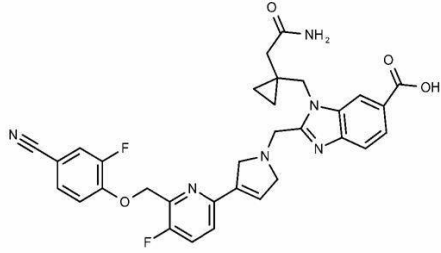
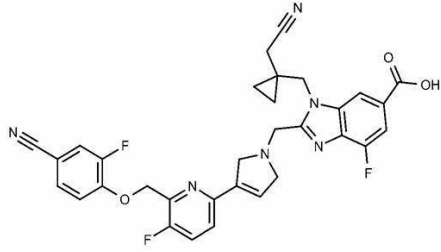
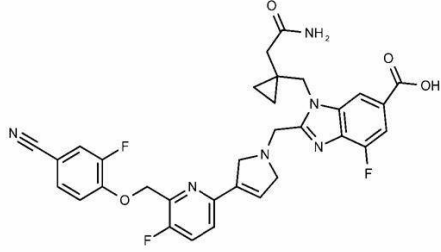
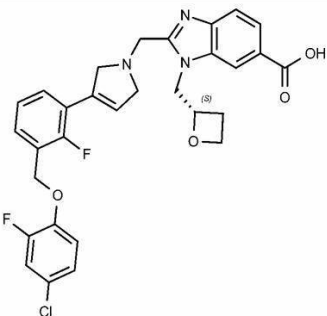
20

30

40

50

【表 4 - 2 3】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 423 |    |
| 424 |    |
| 425 |   |
| 426 |  |

10

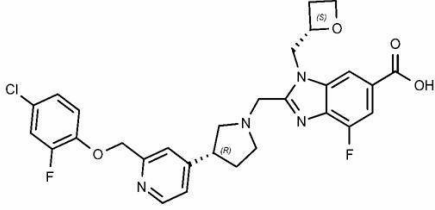
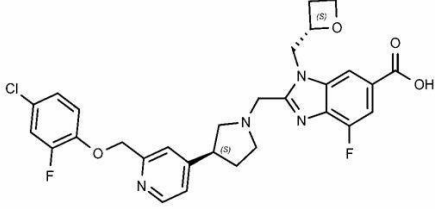
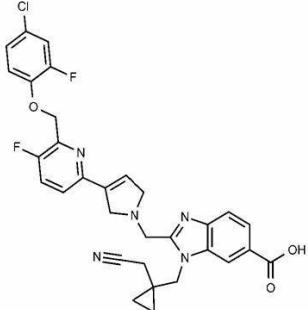
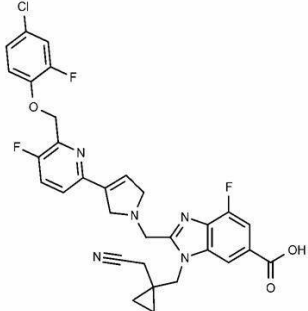
20

30

40

50

【表 4 - 2 4】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 427 |    |
| 428 |    |
| 429 |   |
| 430 |  |

10

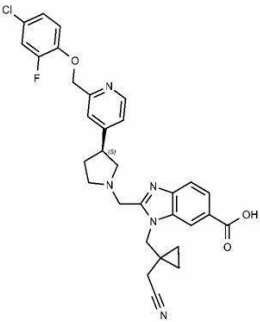
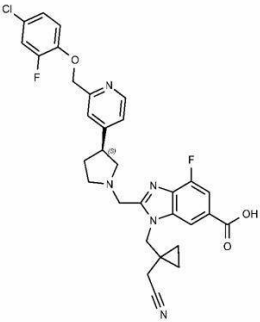
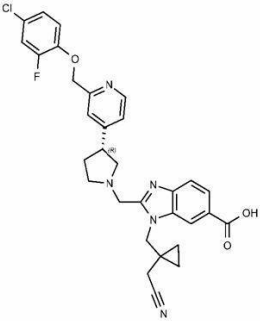
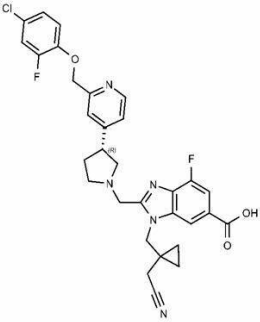
20

30

40

50

【表 4 - 2 5】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 431 |    |
| 432 |    |
| 433 |   |
| 434 |  |

10

20

30

40

50

【表 4 - 2 6】

| 化合物 | 構造                                                                               |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|
| 435 | <br><chem>Clc1ccc(F)cc1OCc2nc3cc(Cc4ccn4-c5cc(C(=O)O)ccc5n5C6CCOC6)cc3n2</chem>  |
| 436 | <br><chem>Fc1cc(Cc2ccn2-c3cc(C(=O)O)ccc3n4C5CCOC5)cc(Cc6cc(F)cc(Cl)c6)nn1</chem> |
| 437 | <br><chem>Fc1cc(Cc2ccn2-c3cc(C(=O)O)ccc3n4C5CCOC5)cc(Cc6cc(F)cc(Cl)c6)nn1</chem> |
| 438 | <br><chem>Clc1ccc(F)cc1OCc2nc3cc(Cc4ccn4-c5cc(C(=O)O)ccc5n5C6CCOC6)cc3n2</chem>  |

10

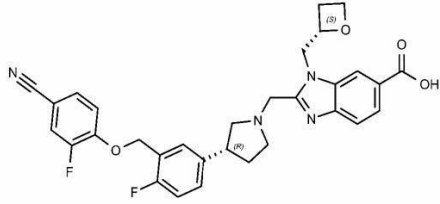
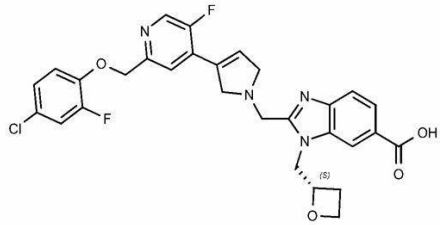
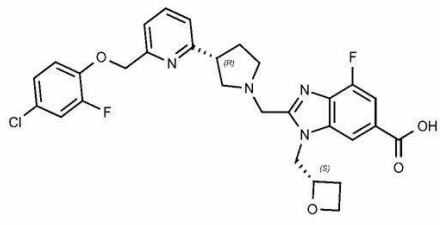
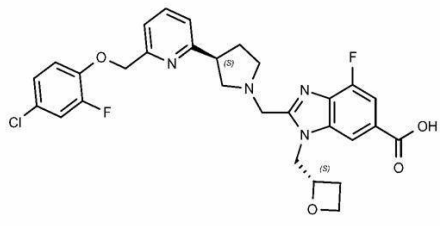
20

30

40

50

【表 4 - 2 7】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 439 |    |
| 440 |    |
| 441 |   |
| 442 |  |

10

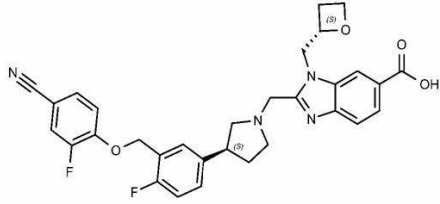
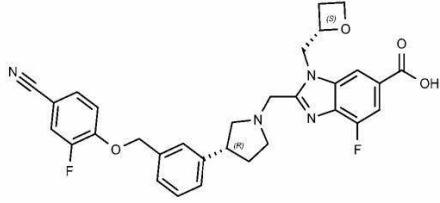
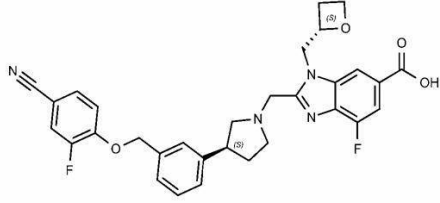
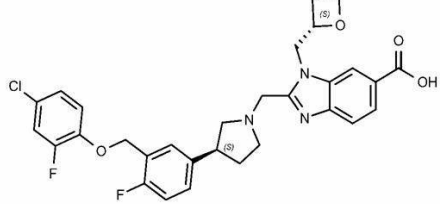
20

30

40

50

【表 4 - 2 8】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 443 |    |
| 444 |    |
| 445 |  |
| 446 |  |

10

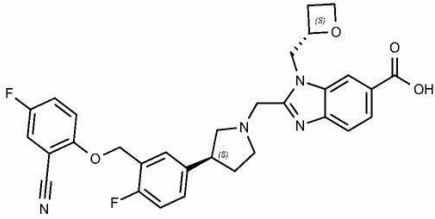
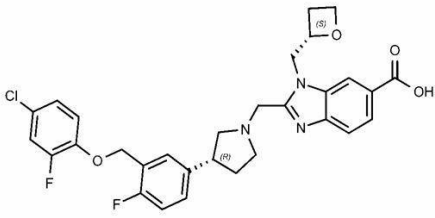
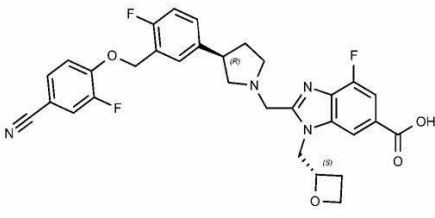
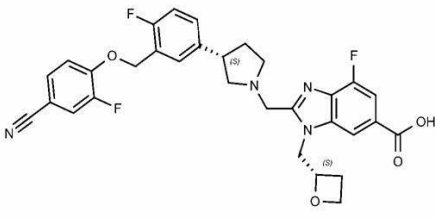
20

30

40

50

【表 4 - 2 9】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 447 |    |
| 448 |    |
| 449 |   |
| 450 |  |

【表 4 - 3 0】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 451 |    |
| 452 |    |
| 453 |    |
| 454 |    |

10

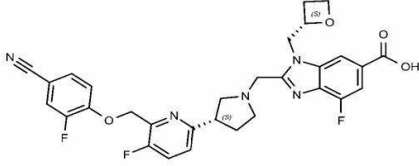
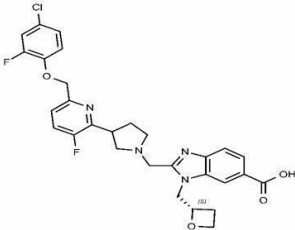
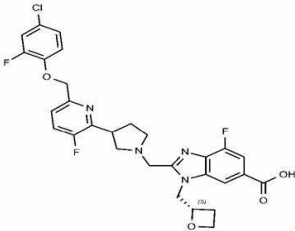
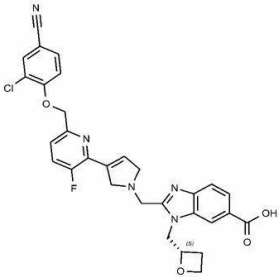
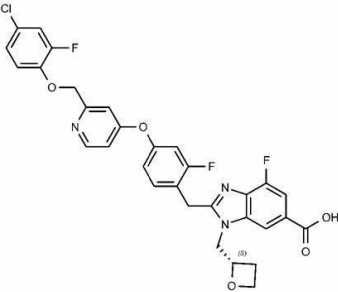
20

30

40

50

【表 4 - 3 1】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 455 |    |
| 456 |    |
| 457 |   |
| 458 |  |
| 459 |  |

10

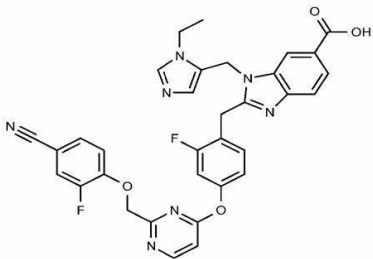
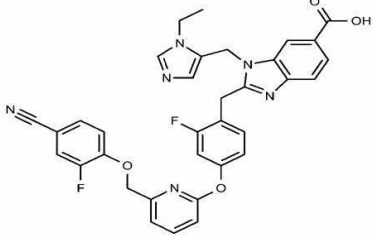
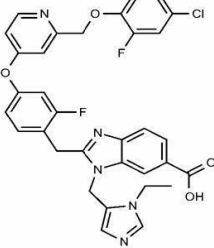
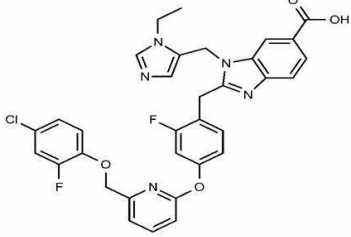
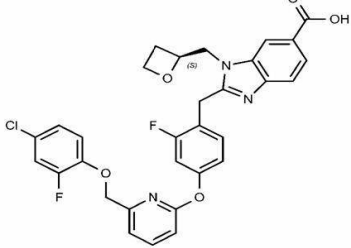
20

30

40

50

【表 4 - 3 2】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 460 |    |
| 461 |    |
| 462 |   |
| 463 |  |
| 464 |  |

10

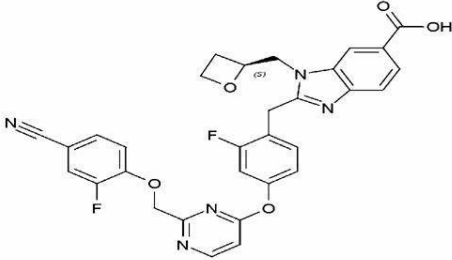
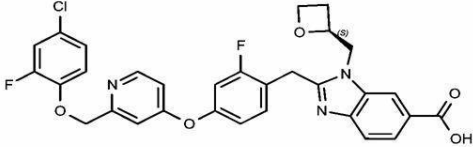
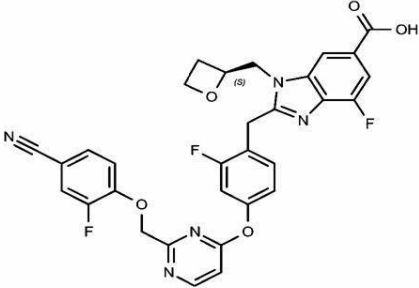
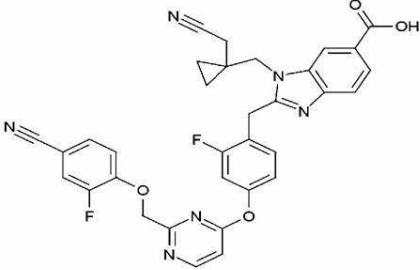
20

30

40

50

【表 4 - 3 3】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 465 |    |
| 466 |   |
| 467 |   |
| 468 |  |

10

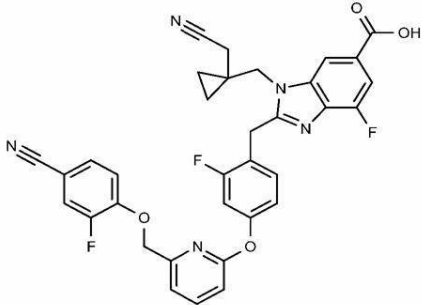
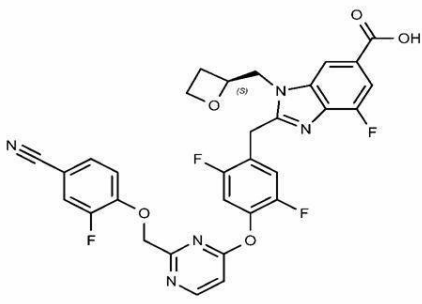
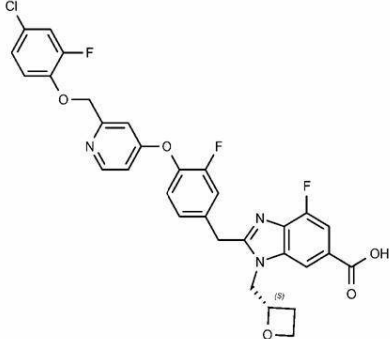
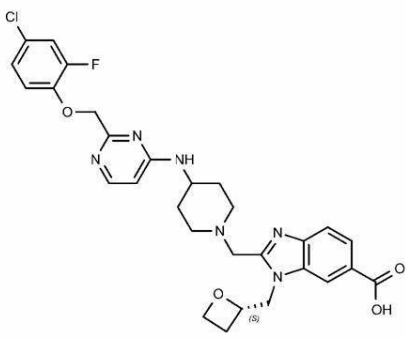
20

30

40

50

【表 4 - 3 4】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 469 |    |
| 470 |    |
| 471 |   |
| 472 |  |

10

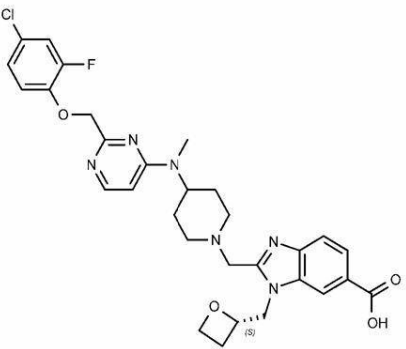
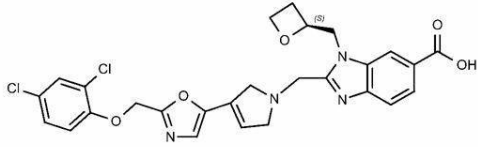
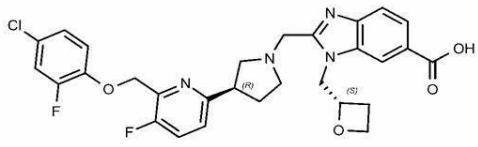
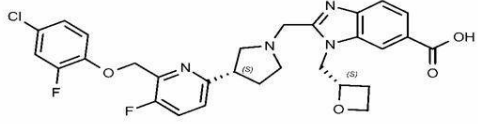
20

30

40

50

【表 4 - 3 5】

| 化合物 | 構造                                                                                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 473 |     |
| 474 |    |
| 516 |  |
| 517 |  |

【表 4 - 3 6】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 518 |    |
| 519 |    |
| 520 |    |
| 521 |    |
| 522 |    |

10

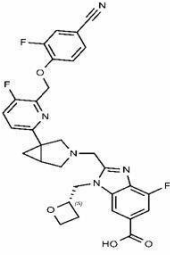
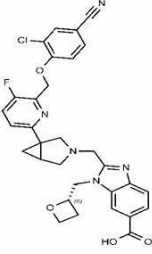
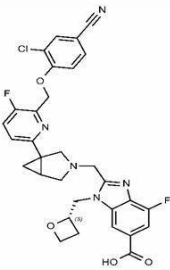
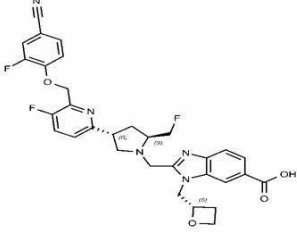
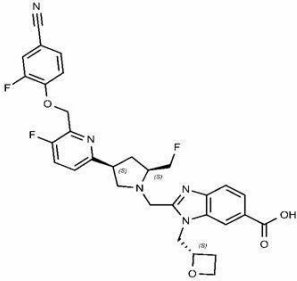
20

30

40

50

【表 4 - 3 7】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 523 |    |
| 524 |    |
| 525 |   |
| 526 |  |
| 527 |  |

10

20

30

40

50

【表 4-38】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 528 |    |
| 531 |    |
| 532 |    |
| 536 |    |
| 537 |    |

10

20

30

40

50

【表 4 - 3 9】

| 化合物 | 構造 |
|-----|----|
| 538 |    |
| 539 |    |
| 540 |    |
| 541 |    |
| 542 |    |

10

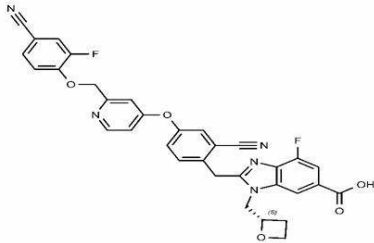
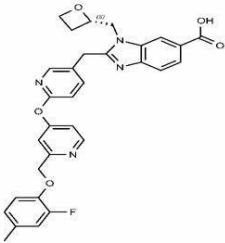
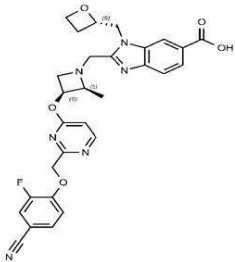
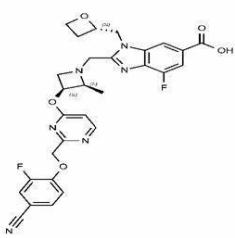
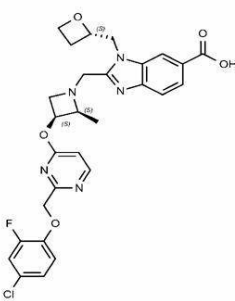
20

30

40

50

【表 4 - 4 0】

| 化合物 | 構造                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 543 |    |
| 544 |    |
| 545 |   |
| 546 |  |
| 547 |  |

10

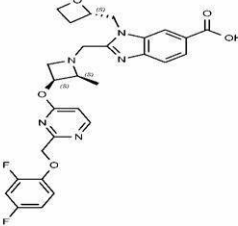
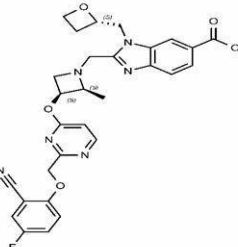
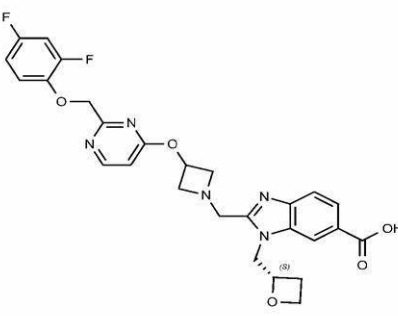
20

30

40

50

【表 4 - 4 1】

| 化合物 | 構造                                                                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 548 |         |
| 549 | <br>、及び |
| 550 |        |

【請求項 3 3】

化合物 5 2 9、5 3 0、5 3 3、5 3 4、5 3 5、及び 5 5 1 から選択される化合物、  
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

10

20

30

40

50

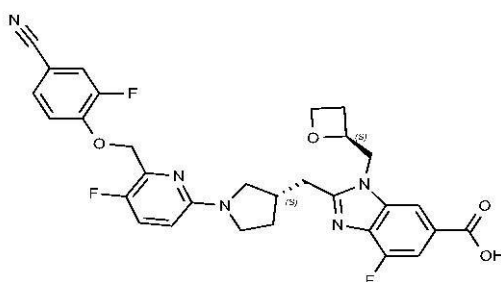
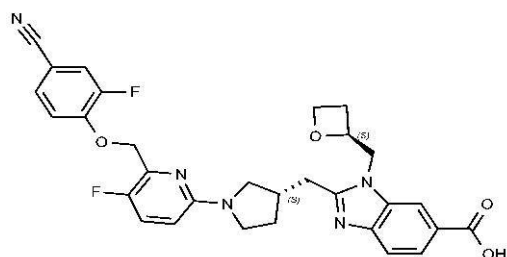
N#Cc1ccc(OCc2cc(F)nc(N3CC[C@H](C3)C[C@H](C4C[C@H](C4)N5C(=O)C(=O)N5C6=CC=C(C=C6)F)C2)c(F)c1N#Cc1ccc(F)c(OCc2cc(F)nc(N3CC[C@H](C3)CCc4nc5cc(ccc5n4)C(=O)O)c2)c1

:

3

10

530

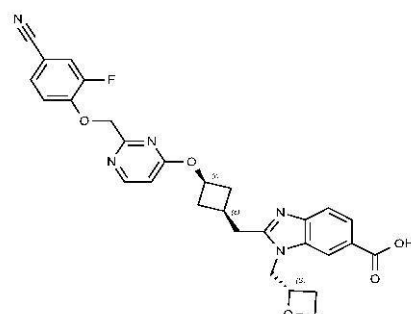
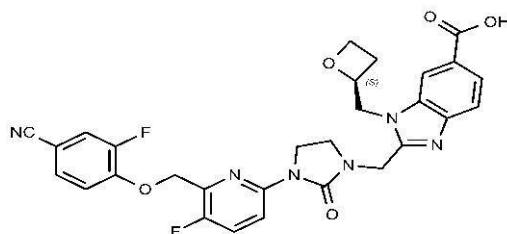


2

2

20

5 3 4



; 及び

30

5510

先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び 1 つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物。

代謝性の疾患または障害の処置をする方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の請求項 3 4 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、前記方法。

40

治療に使用するための、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

代謝性疾患または代謝性障害の処置に使用するための、請求項 1 ～ 33 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 35 に記載の医薬組成物。

代謝性疾患または代謝性障害の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 36 に記載の医薬組成物の使用。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本出願は、2021年11月24日に出願された米国仮出願第63／282,686号、及び2021年5月3日に出願された米国仮出願第63／183,612号の利益を主張するPCT国際出願であり、それぞれの全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本明細書では、GLP-1受容体モジュレーター化合物；前記化合物を含む医薬組成物；化合物の製造方法；ならびに治療のためにその化合物及び組成物を使用する方法が提供される。化合物及び組成物は、例えば、代謝性疾患または状態の処置及び予防の方法、代謝性疾患または状態の検出方法、ならびに代謝性疾患または状態の診断方法において有用である。

## 【背景技術】

## 【0003】

糖尿病は、膵臓が十分なインスリンを生成しない場合、または体が生成するインスリンを効果的に使用できない場合に発生する重篤な慢性疾患である。糖尿病の合併症としては、心臓、血管、目、腎臓、及び神経への損傷が挙げられる。糖尿病は、心臓病及び脳卒中のリスクを高め得る。その結果としては、生活の質、健康、死亡率に対する深刻な影響が挙げられる。WHO Global Report on Diabetes, 2016, World Health Organization. 2017年の時点で、世界中で約4億6,200万人、人口の約6.28%が2型糖尿病に罹患しており、この有病率は目に見えて増加している。Khan et al., 2020, J. Epidemiol. Glob. Health 10(1):107-111. 2015年の糖尿病による世界の経済的負担は1.3兆ドルと推定され、2030年までに2.1兆ドルに増加すると推定されている。Bommer et al., 2018, Diabetes Care 41(5):963-970. すべての糖尿病症例の約90~95%が2型糖尿病である。Tripathi & Srivastava, 2016, Med. Sci. Monit. 12(7):RA130-147.

## 【0004】

グルカゴン様ペプチド-1受容体（GLP-1受容体、またはGLP1R）は、2型糖尿病を治療するための潜在的な標的として浮上している。そのリガンドであるグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）は、他の多くの効果の中でもとりわけ、グルコース誘導性のインスリン分泌を促進し、インスリン合成を増大させる。Doyle and Egan, 2007, Pharmacol. Ther. 113(3):546-593. GLP-1は、ヒトの胃排出を遅らせ、食物摂取を抑制し、満腹感を高め、体重を減らすことが知られている。Shah and Vella, 2014 Rev Endocr Metab Disord. 15(3):181-187. GLP-1受容体を活性化すると、インスリン分泌、ならびにベータ細胞のグルコース感知、転写、合成、増殖、及び生存の維持に有益な効果があることが示されている。Doyle and Egan, 2007(上記)。GLP-1受容体は有望な治療標的であるが、現在まで承認されているGLP-1受容体医薬品はほんの一握りであり、これらのほとんどまたはすべてがペプチドまたはポリペプチド医薬品である。

2型糖尿病などの代謝性疾患及び状態を治療するための追加の治療法が必要である。GLP-1受容体を標的とする小分子は、2型糖尿病などの代謝性疾患及び状態に対して、安全で安定した、投与が容易な治療薬を提供するはずである。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0005】

【非特許文献1】Bommer et al., 2018, Diabetes Care

41 (5) : 963-970

【非特許文献2】Tripathi & Srivastava, 2016, Med. Sci. Monit. 12 (7) : RA130-147

【非特許文献3】Doyle and Egan, 2007, Pharmacol. Ther. 113 (3) : 546-593

【非特許文献4】Shah and Vella, 2014 Rev Endocr Metab Disord. 15 (3) : 181-187

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

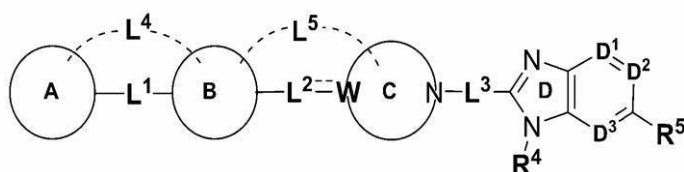
【0006】

本明細書では、式 (I) ~ (LVIII) 及びその部分式の GLP-1 受容体モジュレーター化合物、その化合物を含む組成物、その化合物を生成する方法、ならびにその化合物及び粗製物を治療及び診断に使用する方法が提供される。式 (I) ~ (LVI) 及び部分式の化合物、ならびにその実施形態は、GLP-1 受容体の活性を調節するために有用である。特定の実施形態では、この化合物は、GLP-1 受容体の活性をアゴナイズするために使用され得る。特定の実施形態では、化合物は、GLP-1 受容体によって調節される疾患または症状を処置するために使用され得る。

【0007】

一態様では、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体が提供され：

【化1】



I

式中、Aは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

環Bは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または置換もしくは非置換の二環式であり；

環Cは、置換もしくは非置換のC<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換のC<sub>5</sub>ヘテロシクロアルケニル、または置換もしくは非置換のフェニルであり、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルケニルはそれぞれ、図示のようにL<sup>3</sup>に結合した少なくとも1つのNを含み；

D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、及びD<sup>3</sup>のうち0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>6</sup>であり；

Wは、CR<sup>14</sup>またはCであり；WがCR<sup>14</sup>である場合、隣接する破線は単結合を示し；WがCの場合、隣接する破線は二重結合を示すか、またはL<sup>2</sup>が-C(H)=であり；

L<sup>1</sup>は、結合、-O-、-CH<sub>2</sub>-、及びOCH<sub>2</sub>-からなる群から選択され；

L<sup>2</sup>は、結合、-CH<sub>2</sub>-、-C(H)=、及び-O-からなる群から選択され；

L<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>-であり、

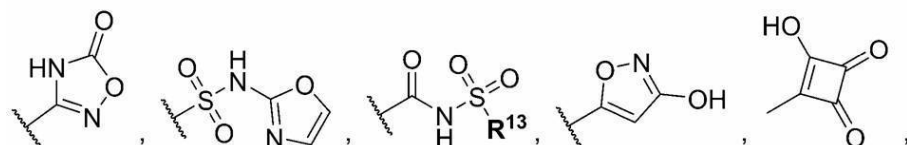
L<sup>4</sup>は存在しないか、またはL<sup>4</sup>がL<sup>1</sup>ならびに環A及びBと一緒にあって縮合三環を形成し、かつL<sup>5</sup>が存在せず；

L<sup>5</sup>が存在しないか、またはL<sup>5</sup>がL<sup>2</sup>ならびに環B及びCと一緒にあって縮合三環を形成し、かつL<sup>4</sup>が存在せず；

R<sup>4</sup>は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアル

キレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

$R^5$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、  
【化 2】



10

及びテトラゾリルからなる群から選択され；

各  $R^6$  は、独立して、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ 、及び  $R^{11}R^{12}\text{N}-$  からなる群から選択され；

$R^{11}$  は水素、またはアルキルであり；

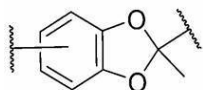
$R^{12}$  は水素、またはアルキルであり；

$R^{13}$  は水素、またはアルキルであり；

$R^{14}$  は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、またはメチルであり；

20

式中、環 C が  $C_6$  ヘテロシクロアルキルである場合、環 B は、ピラゾールまたは  
【化 3】

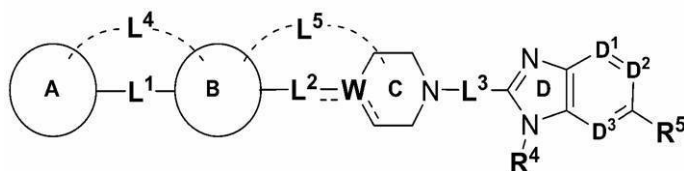


である。

【0008】

一態様では、式 (I a) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体が提供され；

【化 4】



40

I a

式中、A が、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

環 B が置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

環 C がさらに非置換であるか、またはさらに置換され、及び／または架橋されており；

$D^1$ 、 $D^2$ 、及び  $D^3$  のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは CH または  $CR^6$  であり；

W は CH または C であり；W が CH の場合、隣接する破線は単結合を示し；

W が C の場合、隣接する 1 つの破線は二重結合を示し、例えば、 $L^2$  は、 $-\text{C}(\text{H})=$

50

であり；

$L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され；

$L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され；

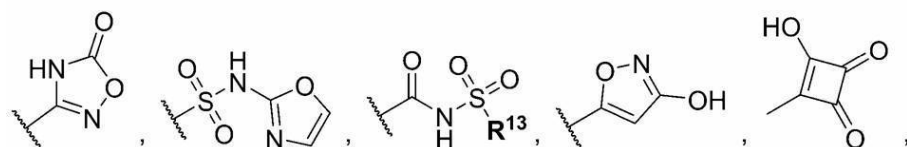
$L^3$  は、 $-CH_2-$  であり；

$L^4$  が存在しないか、または  $L^4$  が  $L^1$  ならびに環 A 及び B と一緒になって、縮合三環を形成し、かつ  $L^5$  が存在せず；

$L^5$  が存在しないか、または  $L^5$  が  $L^2$  ならびに環 B 及び C と一緒になって縮合三環を形成し、かつ  $L^4$  が存在せず；

$R^4$  は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

$R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、  
【化 5】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；

各  $R^6$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}NCO-$ 、及び  $R^{11}R^{12}N-$  からなる群から独立して選択され；

$R^{11}$  は水素またはアルキルであり；

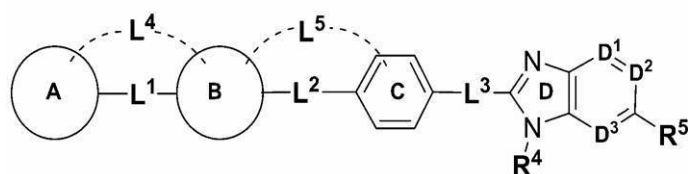
$R^{12}$  は水素、またはアルキルであり；かつ

$R^{13}$  は水素、またはアルキルである。

【0009】

一態様では、式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体が提供され；

【化 6】



I b

式中、A は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

環 B は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

環 C は、さらに非置換であるか、もしくはさらに置換され、及び／または縮合しており；

$D^1$ 、 $D^2$ 、及び  $D^3$  のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは CH または  $CR^6$  であり；

$L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され；

$L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され；

$L^3$  は、 $-CH_2-$ であり；

$L^4$  は存在しないか、または  $L^4$  は、 $L^1$  ならびに環 A 及び B と一緒になって縮合三環を形成し、かつ  $L^5$  は存在せず；

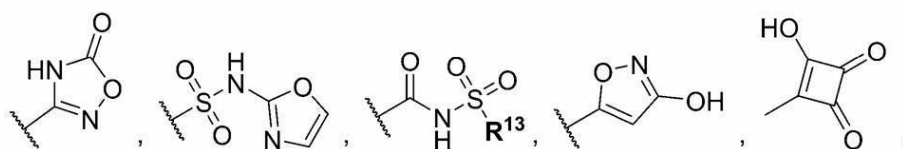
$L^5$  は存在しないか、または  $L^5$  は、 $L^2$  ならびに環 B 及び C と一緒になって縮合三環を形成し、かつ  $L^4$  は存在せず；

$R^4$  は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

$R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

10

【化 7】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；

20

各  $R^6$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}NCO-$ 、及び  $R^{11}R^{12}N-$  からなる群から独立して選択され；

$R^{11}$  は水素またはアルキルであり；

$R^{12}$  は水素またはアルキルであり；

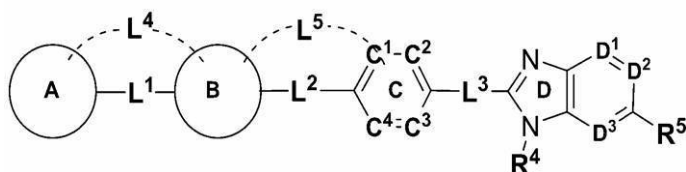
$R^{13}$  は水素またはアルキルである。

【0010】

一態様では、式 (Ic) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは立体異性体が提供され；

【化 8】

30



I c

式中、A は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

40

環 B は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；

環 C は、さらに非置換であるか、もしくはさらに置換され、及び／または縮合しており；  
 $C^1$ 、 $C^2$ 、 $C^3$ 、及び  $C^4$  のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは CH または  $CR^6$  であり；

$D^1$ 、 $D^2$ 、及び  $D^3$  のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは CH または  $CR^6$  であり；

$L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され；

$L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され；

$L^3$  は、 $-CH_2-$ であり；

50

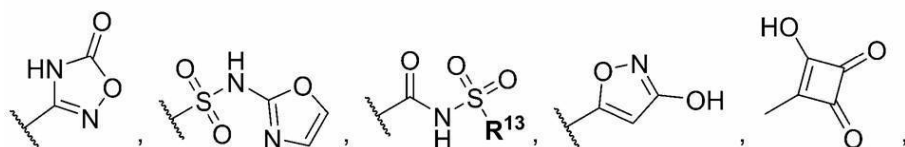
$L^4$  は存在しないか、または  $L^4$  は、 $L^1$  ならびに環 A 及び B と一緒になって縮合三環を形成し、かつ  $L^5$  は存在せず；

$L^5$  は存在しないか、または  $L^5$  は、 $L^2$  ならびに環 B 及び C と一緒になって縮合三環を形成し、かつ  $L^4$  は存在せず；

$R^4$  は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；

$R^5$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、  
【化 9】

10



及びテトラゾリルからなる群から選択され；

各  $R^6$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ 、及び  $R^{11}R^{12}\text{N}-$  からなる群から独立して選択され；

20

$R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；

$R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；かつ

$R^{13}$  は、水素またはアルキルである。

【0011】

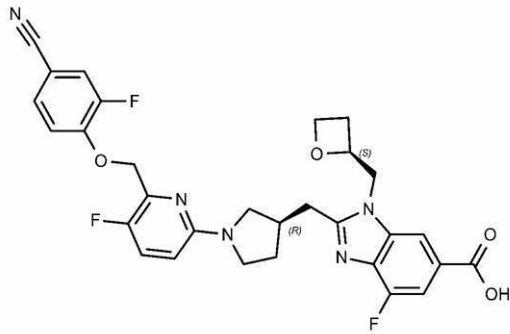
一態様では、化合物 529、530、533、534、535、及び 551 から選択される化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供される；

30

40

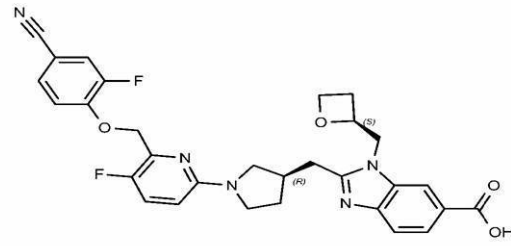
50

## 【化 1 0】



10

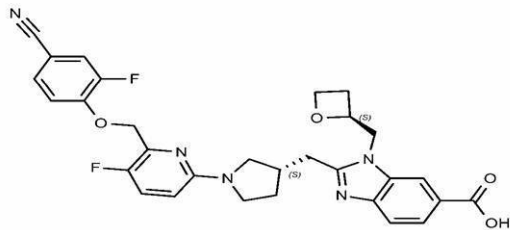
;



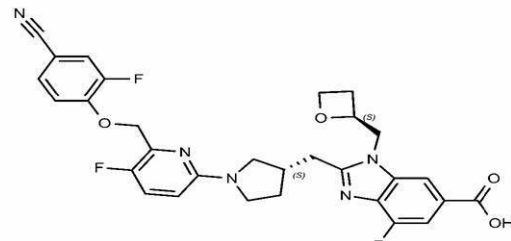
;

5 2 9

5 3 0



;

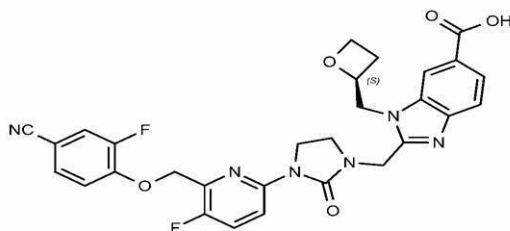


;

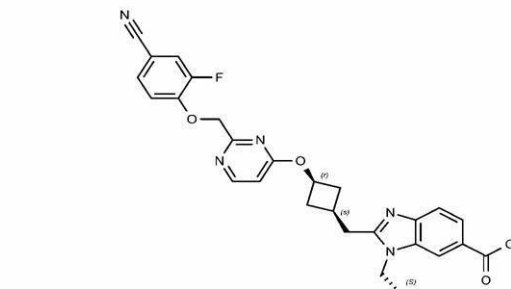
20

5 3 3

5 3 4



; 及び



30

5 3 5

5 5 1

## 【0 0 1 2】

特定の態様では、化合物は、代謝性疾患及び状態の処置及び予防方法、代謝性疾患及び状態の検出方法、ならびに代謝性疾患及び状態の診断方法において有用である。

## 【0 0 1 3】

別の態様では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本組成物は、医薬組成物である。任意の適切な医薬組成物を使用してもよい。さらなる態様では、式 (I)、(I a)、(I b)、または (I c) の化合物、またはその実施形態、あるいはその医薬組成物を備えるキットが本明細書で提供される。

40

## 【0 0 1 4】

別の態様では、本明細書では、本明細書に記載の化合物または組成物を用いる方法が提供される。いくつかの実施形態では、この方法は、処置のためである。いくつかの実施形態では、この方法は診断方法である。いくつかの実施形態では、この方法は分析方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、疾患または症状を処置するために使用される。いくつかの態様では、この疾患または状態は代謝性疾患ま

50

たは状態から選択される。特定の実施形態では、この疾患は、2型糖尿病である。

【0015】

また、本明細書では、代謝性疾患または状態の治療のための、本明細書に記載の化合物及びその組成物の使用も提供される。また、2型糖尿病の処置のための、本明細書に記載の化合物及びその組成物の使用も本明細書に提供される。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本明細書には、2型糖尿病などの代謝性疾患または状態の処置に有用なGLP-1受容体化合物が記載される。

【0017】

定義

別に定義されない限り、本明細書で使用される、すべての技術用語、表記法及び他の科学的専門用語は、それらが本開示が関連する当業者に一般的に理解される意味を有するものとする。場合によっては、一般に理解されている意味を持つ用語が、明確化及び／またはすぐに参照できるように、本明細書で定義されている。本明細書に記載または言及される技術及び手順は一般によく理解されており、当業者によって従来の方法論を使用して一般に使用される。必要に応じて、市販のキット及び試薬の使用を伴う手順は、一般に、特に断りのない限り、製造業者が定めたプロトコル及び条件に従って実行される。

【0018】

本明細書で使用する場合、文脈上明らかに別段に示されている場合を除いて、「ある、1つの(a:不定冠詞)」、「ある、1つの(an:不定冠詞)」及び「この、その(the:定冠詞)」という単数形には、複数の言及物が含まれる。

【0019】

「約」という用語は、示された値、及びその値の上下の範囲を示し、かつ包含する。特定の実施形態では、「約」という用語は、指定された値 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、または $\pm 1\%$ を示す。特定の実施形態では、「約」という用語は、指定された値 $\pm$ その値の1標準偏差を示す。特定の実施形態では、例えば、対数スケール(例えば、pH)において、「約」という用語は、指定された値 $\pm 0.3$ 、 $\pm 0.2$ 、または $\pm 0.1$ を示す。

【0020】

本明細書で提供される化合物に言及する場合、以下の用語は、特に断りのない限り、以下の意味を有する。別段の定めのない限り、本明細書で使用するすべての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書の用語に複数の定義が存在する場合には、別段の記載のない限り、本項の定義を優先する。

【0021】

「アルコキシ」及び「アルコキシル」は、 $-OR$ 基を指し、 $R$ はアルキルまたはシクロアルキルである。アルコキシ基としては、特定の実施形態では、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $n$ -ペントキシ、 $n$ -ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが挙げられる。

【0022】

本明細書で使用される「アルコキシアミン」という用語は、 $-アルキレン-O-NH_2$ 基を指し、ここでアルキレンは本明細書で定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、アルコキシアミン基はアルデヒドと反応してオキシム残基を形成し得る。アルコキシアミン基の例としては、 $-CH_2CH_2-O-NH_2$ 及び $-CH_2-O-NH_2$ が挙げられる。

【0023】

「アルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、別段の規定がない限り、飽和の直鎖状または分枝状炭化水素を指す。特定の実施形態では、アルキル基は、一級、二級、または三級の炭化水素である。特定の実施形態では、アルキル基は、1~10個の炭素原子を含む(すなわち $C_1 \sim C_{10}$ アルキル)。特定の実施形態では、アルキルは、低級アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキルなどである。特定の実施形態では、アルキル

10

20

30

40

50

基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secブチル、tertブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、及び2,3-ジメチルブチルからなる群から選択される。特定の実施形態では、「置換アルキル」とは、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキレンから独立して選択される1、2、または3つの基で置換されたアルキルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、非置換である。

#### 【0024】

本明細書で使用する「アルキレン」という用語は、特に指定しない限り、本明細書で定義する二価のアルキル基を指す。「置換アルキレン」とは、アルキルについて本明細書に記載されるように置換されたアルキレン基を指す。いくつかの実施形態では、アルキレンは、非置換である。

#### 【0025】

「アルケニル」とは、特定の実施形態では、直鎖状または分枝鎖状であり得る、最大約11個の炭素原子、または2～6個の炭素原子を有し（例えば、「低級アルケニル」）、かつ少なくとも1つ、または1～2つのオレフィン性不飽和部位を有する、オレフィン性不飽和炭化水素基を指す。「置換アルケニル」とは、アルキルについて本明細書に記載されるように置換されたアルケニル基を指す。

#### 【0026】

「アルケニレン」とは、本明細書で定義される二価のアルケニルを指す。低級アルケニレンは、例えば、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンである。

#### 【0027】

「アルキニル」とは、特定の実施形態では、直鎖状または分枝鎖状であり得る、最大約11個の炭素原子、または2～6個の炭素原子を有し（例えば、「低級アルキニル」）、かつ少なくとも1つ、または1～2つのアセチレン性不飽和部位を有する、アセチレン性不飽和炭化水素基を指す。アルキニル基の非限定的な例としては、アセチレン（-C≡CH）、プロパルギル（-CH<sub>2</sub>C≡CH）などが挙げられる。「置換アルキニル」とは、アルキルについて本明細書に記載されるように置換されたアルキニル基を指す。

#### 【0028】

「アルキニレン」とは、本明細書で定義される二価のアルキニルを指す。低級アルケニレンは、例えば、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンである。

#### 【0029】

「アミノ」とは、-NH<sub>2</sub>を指す。

#### 【0030】

本明細書で使用する「アルキルアミノ」という用語は、特に指定しない限り、基-NR''を指し、R''は、例えば、本明細書で定義するC<sub>1-10</sub>アルキルである。特定の実施形態では、アルキルアミノは、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノである。

#### 【0031】

本明細書で使用する「ジアルキルアミノ」という用語は、特に指定しない限り、基-NR''R''を指し、式中、各R''は独立して、本明細書で定義するC<sub>1-10</sub>アルキルである。特定の実施形態では、ジアルキルアミノは、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノである。

#### 【0032】

本明細書で使用する「アリール」という用語は、特に指定しない限り、フェニル、ビフェニル、またはナフチルを指す。この用語には、置換部分と非置換部分の両方が含まれる。アリール基は、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、硫酸塩、ホスホン酸、リン酸塩、及びホスホン酸塩からなる群から選択される1つ以上の部

10

20

30

40

50

分（例えば、いくつかの実施形態では、1、2、または3つの部分）を含むがこれに限定されない任意の記載された部分で置換されてもよく、ここで、当業者には理解されるように、各部分は独立して必要に応じて保護されていないかまたは保護されており（例えば、Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991）；また、アリアルアミノ及びアリアルオキシ置換基中のアリアルはさらに置換されていない。

【0033】

本明細書で使用する「アリアルアミノ」という用語は、特に指定しない限り、 $-NR'R''$ 基を指し、ここで $R'$ は、水素または $C_1-C_6$ -アルキルであり；かつ $R''$ は本明細書で定義されるアリアルである。

10

【0034】

本明細書で使用する「アリーレン」という用語は、特に指定しない限り、本明細書で定義する二価のアリアル基を指す。

【0035】

本明細書で使用する「アリアルオキシ」という用語は、特に指定しない限り、 $-OR$ 基を指し、 $R$ は、本明細書で定義するアリアルである。

【0036】

「アルカリーレン」とは、アリアル環が1つまたは2つのアルキル基で置換されている、本明細書で定義されるアリーレン基を指す。「置換アルカリーレン」とは、アリアルについて本明細書で定義されるように、アリーレン基がさらに置換されている、本明細書で定義されるアルカリーレンを指す。

20

【0037】

「アラルキレン」とは、 $-$ アルキル-アリーレン-またはアリーレン-アルキル、例えば、 $-C_1-C_2$ アルキル-アリーレン-、 $-$ アリーレン- $C_1-C_2$ アルキル-、または、 $-C_1-C_2$ アルキル-アリーレン- $C_1-C_2$ アルキル-基を指し、ここでアリーレンは本明細書で定義される通りである。「置換アラルキレン」とは、アリアルについて本明細書で定義されるように、アラルキレン基が置換されている、本明細書で定義されるアラルキレンを指す。「置換 $C_1-C_2$ アルキル」とは、アルキルについて本明細書で定義されるように置換されている $C_1-C_2$ アルキル基を指す。

30

【0038】

「アリアルアルキレン」とは、 $-$ アルキル-アリーレン-またはアリーレン-アルキル、例えば、 $-C_1-C_2$ アルキル-アリーレン-、 $-$ アリーレン- $C_1-C_2$ アルキル-、または、 $-C_1-C_2$ アルキル-アリーレン- $C_1-C_2$ アルキル-基を指し、ここでアリーレンは本明細書で定義される通りである。「置換アリアルアルキレン」とは、アリアルについて本明細書で定義されるように、アリアルアルキレン基が置換されている、本明細書で定義されるアリアルアルキレンを指す。「置換 $C_1-C_2$ アルキル」とは、アルキルについて本明細書で定義されるように置換されている $C_1-C_2$ アルキル基を指す。

【0039】

「カルボキシル」または「カルボキシ」とは、 $-C(O)OH$ または $-COOH$ を指す。

40

【0040】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書において使用される場合、別段の規定がない限り、飽和の環状炭化水素を指す。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、飽和、及び／または架橋、及び／または非架橋、及び／または縮合二環式基であり得る。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、3～10個の炭素原子を含む（すなわち、 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル）。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～15個の炭素（ $C_3-C_{15}$ ）、3～10個の炭素（ $C_3-C_{10}$ ）、3～7個の炭素（ $C_3-C_7$ ）、または3～6個の炭素（ $C_3-C_6$ ）を有する（すなわち、「低級シクロアルキル」）。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、

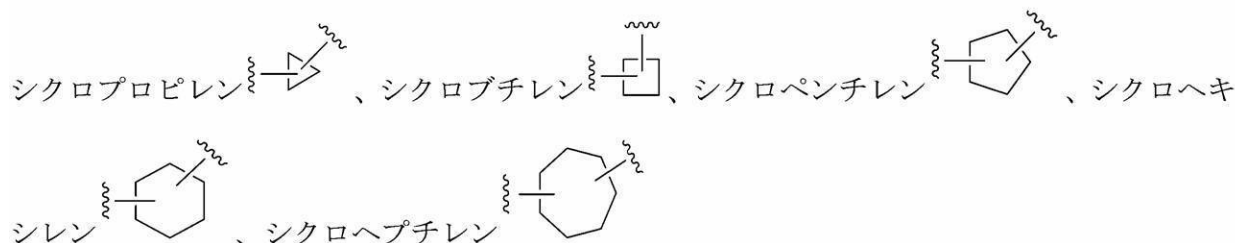
50

シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチル、ビスシクロ〔2.1.1〕ヘキシル、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプチル、デカリニル、またはアダマンチルである。

【0041】

本明細書で使用される「シクロアルキレン」という用語は、本明細書で定義される二価のシクロアルキル基を指す。特定の実施形態では、シクロアルキレン基は、

【化11】



10

などである。低級シクロアルキレンとは、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキレンを指す。

【0042】

本明細書で使用する「シクロアルキルアルキル」という用語は、特に指定しない限り、本明細書で定義する1つまたは2つのシクロアルキルで置換された、本明細書で定義するアルキル基を指す。

20

【0043】

本明細書で使用される用語「エステル」とは、 $-C(O)OR$ 、または $-COOR$ を指し、ここでRは、本明細書で定義されるアルキルである。

【0044】

「ハロアルキル」という用語は、独立して選択される1つ以上のハロゲン原子（例えば、いくつかの実施形態では、1、2、3、4、または5つ）で置換された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。

【0045】

「ヘテロアルキル」という用語は、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子によって置換されている、本明細書で定義されるアルキルを指す。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルケニル」とは、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子によって置換されている、本明細書で定義されるアルケニルを指す。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキニル」とは、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子によって置換されている、本明細書で定義されるアルキニルを指す。適切なヘテロ原子としては、限定するものではないが、窒素（N）、酸素（O）、及び硫黄（S）原子が挙げられる。ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、及びヘテロアルキニルは任意選択で置換されている。ヘテロアルキル部分の例としては、限定するものではないが、アミノアルキル、スルホニルアルキル、及びスルフィニルアルキルが挙げられる。ヘテロアルキル部分の例としては、限定するものではないが、メチルアミノ、メチルスルホニル、及びメチルスルフィニルも挙げられる。「置換ヘテロアルキル」とは、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブromo（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、及びアルコキシから独立して選択される1、2または3つの基で置換されたヘテロアルキルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1、2、3、または4つのヘテロ原子を含んでもよい。当業者であれば、4員ヘテロアルキルは一般に1個または2個のヘテロ原子を含み、5員または6員ヘテロアルキルは一般に1、2または3個のヘテロ原子を含み、そして7員～10員のヘテロアルキルは、一般に、1、2、3、または4つのヘテロ原子を含み得ることを認識するであろう。

30

40

【0046】

本明細書で使用される「ヘテロアルキレン」という用語は、本明細書で定義される二価のヘテロアルキルを指す。「置換ヘテロアルキレン」とは、ヘテロアルキルについて記載

50

したように置換された、本明細書に定義される二価のヘテロアルキルを指す。

【0047】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、一価、単環式、または多環式の非芳香族環系を指し、ここで、環原子のうちの1つ以上が、酸素（O）、硫黄（S）、及び窒素（N）から独立して選択されるヘテロ原子であり（例えば、窒素原子または硫黄原子は任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい）、非芳香環の残りの環原子は炭素原子である。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、一価、単環式、または多環式の完全に飽和した環系である。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、3～20、3～15、3～10、3～8、4～7、4～11、または5～6の環原子を有する。ヘテロシクロアルキルは、安定な化合物の生成をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でコア構造に結合され得る。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり、縮合または架橋環系を含んでもよく、窒素原子または硫黄原子は任意選択で酸化されていてもよく、及び／または窒素原子は任意選択で四級化されていてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルラジカルとしては、限定するものではないが、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1, 4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1, 3, 5-トリチアニルが挙げられる。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルはまた、本明細書に記載のように任意選択で置換されていてもよい。特定の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブromo（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、及びアルコキシから独立して選択される1、2または3つの基で置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1、2、3、または4つのヘテロ原子を含んでもよい。当業者であれば、4員ヘテロシクロアルキルは一般に1個または2個のヘテロ原子を含み、5員または6員ヘテロシクロアルキルは一般に1、2または3個のヘテロ原子を含み、そして7員～10員のヘテロシクロアルキルは、一般に、1、2、3、または4つのヘテロ原子を含み得ることを認識するであろう。

10

20

30

【0048】

「ヘテロシクロアルキレン」とは、本明細書で定義される二価のヘテロシクロアルキルを指す。

【0049】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルケニル」基は、1つ以上の二重結合を有する単環式または二環式（例えば、5～10員の単環式または二環式）の非芳香環構造を指し、環原子のうちの1つ以上はヘテロ原子（例えば、N、O、またはS）である。単環式及び二環式のヘテロシクロ脂肪族は、標準的な化学命名法に従って付番される。

40

【0050】

「ヘテロアリール」という用語は、一価の単環式芳香族基、及び／または多環式芳香族基を指し、少なくとも1つの芳香環は、環内に酸素、硫黄、及び窒素から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の各環は、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、各環が少なくとも1つの炭素原子を含む条件下で、1または2つの酸素原子、1または2つの硫黄原子、及び／または1～4個の窒素原子を含んでもよい。特定の実施形態では、ヘテロアリールは、5～20個、5～15個、または5～10個の環原

50

子を有する。ヘテロアリールは、窒素原子または炭素原子を介して分子の残りの部分に結合していてもよい。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、及びトリアジニルが挙げられる。二環式ヘテロアリール基の例としては、限定するものではないが、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジニル、ピロロピリジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジニル、及びチエノピリジニルが挙げられる。三環式ヘテロアリール基の例としては、限定するものではないが、アクリジニル、ベンズインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びキサンテニルが挙げられる。特定の実施形態では、ヘテロアリールはまた、本明細書に記載のように任意選択で置換されていてもよい。「置換ヘテロアリール」とは、アリールについて定義したように置換されたヘテロアリールである。

10

#### 【0051】

20

「ヘテロアリーレン」という用語は、本明細書で定義される二価のヘテロアリール基を指す。「置換ヘテロアリーレン」とは、アリールについて定義したように置換されたヘテロアリーレンである。

#### 【0052】

「ヘテロアリールアルキレン」という用語は、 $\text{—アルキル—ヘテロアリーレン—}$ または $\text{—ヘテロアリーレン—アルキル}$ を指し、例えば、 $\text{—C}_1\text{—C}_2\text{アルキル—ヘテロアリーレン—}$ 、 $\text{—ヘテロアリーレン—C}_1\text{—C}_2\text{アルキル—}$ 、または、 $\text{—C}_1\text{—C}_2\text{アルキル—ヘテロアリーレン—C}_1\text{—C}_2\text{アルキル—}$ 基を指し、ここでヘテロアリーレンは本明細書で定義される通りである。「置換ヘテロアリールアルキレン」とは、アリールが本明細書で定義されるように、ヘテロアリールアルキレン基が置換されている、本明細書で定義されるヘテロアリールアルキレンを指す。「置換 $\text{C}_1\text{—C}_2\text{アルキル}$ 」とは、アルキルについて本明細書で定義されるように置換されている $\text{C}_1\text{—C}_2\text{アルキル}$ 基を指す。

30

#### 【0053】

本明細書で使用する「保護基」という用語は、特に指定しない限り、酸素、窒素、またはリン原子のさらなる反応を防止するため、または他の目的で酸素、窒素、またはリン原子に付加される基を指す。多種多様な酸素及び窒素保護基が、有機合成の当業者に公知である。（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Fourth Edition, 2006を参照のこと）。

40

#### 【0054】

「薬学的に許容される塩」とは、本明細書において提供される化合物の任意の塩であって、その生物学的特性を保持し、毒性でもなく、または薬学的使用のために別様に望ましくないこともない塩を指す。このような塩は、当該分野で周知のさまざまな有機及び無機対イオンから誘導され得る。かかる塩としては、限定するものではないが、（１）有機酸もしくは無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、グルタル酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、ソルビン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ピクリン酸、ケイ皮酸、マンデル酸、

50

フタル酸、ラウリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸、ムコン酸などと形成される酸付加塩；あるいは、(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、(a) 金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオン、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化亜鉛、及び水酸化バリウム、アンモニアによって置き換えられているか、または(b) 有機塩基、例えば、脂肪族、脂環式、または芳香族の有機アミン、例えば、限定するものではないが、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、N-メチルグルカミンピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウムなどと配位する場合に形成される塩が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【0055】

薬学的に許容される塩としては、さらに、例としてであり、限定するものでないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びテトラアルキルアンモニウム塩など、また化合物が塩基性官能基を含有する場合は、無毒性の有機酸もしくは無機酸の塩、例えば、ハロゲン化水素酸塩、例えば、塩酸塩、及び臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサ酸塩、シクロペンチルプロピオン酸塩、グリコール酸塩、グルタル酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ソルビン酸塩、アスコルビン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、ピクリン酸塩、ケイ皮酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、ラウリン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、4-クロロベンゼンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸塩、ムコン酸塩などが挙げられる。

#### 【0056】

組成物に関して「実質的に含まない」または「実質的に含まない」という用語は、少なくとも重量85%、または90重量%、特定の実施形態では95重量%、98重量%、99重量%、または重量100重量%；あるいは特定の実施形態では、化合物の指定されたエナンチオマーまたはジアステレオマーの95%、98%、99%、または100%を含む組成物を指す。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法及び化合物において、化合物は2つのエナンチオマーのうちの1つを実質的に含まない。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法及び化合物において、化合物は2つのジアステレオマーのうちの1つを実質的に含まない。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法及び化合物において、化合物はエナンチオマーを実質的に含まない(すなわち、ラセミ体、または化合物の50:50混合物)。

#### 【0057】

同様に、組成物に関する「単離された」という用語は、少なくとも 85 重量%、90 重量%、95 重量%、98 重量%、または 99 重量%～100 重量%の化合物を含み、残りが他の化学種、エナンチオマーまたはジアステレオマーを含む組成物を指す。

【0058】

「溶媒和物」とは、本明細書において提供される化合物またはその塩であって、非共有結合分子間力によって結合した溶媒を化学量論的または非化学量論的な量で更に含む化合物を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【0059】

「同位体組成」とは、所与の原子について存在する各同位体の量を指し、「天然の同位体組成」とは、所与の原子について天然に存在する同位体組成または存在量を指す。天然の同位体組成を含む原子は、本明細書では「非濃縮」原子とも呼ばれ得る。特に指定のない限り、本明細書に記載の化合物の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。例えば、別段の記載がない限り、位置が特に水素（H）として指定される場合、その位置は、その天然同位体組成で水素を有するものと理解される。

【0060】

「同位体濃縮」とは、分子内の所定の原子における、その原子の自然同位体存在量の代わりに、ある量の特定の同位体を取り込まれる割合を指す。例えば、所定の位置での重水素（D）濃縮が 1%であるということは、所定のサンプル内の分子の 1%が特定の位置に重水素を含んでいることを意味する。天然に存在する重水素の分布は約 0.0156%であるので、濃縮されていない出発物質を使用して合成された化合物の任意の位置での重水素濃縮度は約 0.0156%である。本明細書で提供される化合物の同位体濃縮は、質量分析法及び核磁気共鳴分光法を含む、当業者に公知の従来の分析方法を使用して決定され得る。

【0061】

「同位体的に富化された」とは、その原子の天然同位体組成物以外の同位体組成物を有する原子を指す。「同位体的に富化された」とは、その原子の天然同位体組成物以外の同位体組成物を有する少なくとも 1つの原子を含む化合物も指してもよい。

【0062】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「アルキレン」、「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「シクロアルキル」、「アリール」、「アリーレン」、「アルコキシ」、「アミノ」、「カルボキシル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリーレン」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、水素（H）原子が存在する 1つ以上の位置に重水素（D）を任意選択で含み、その原子（複数可）の重水素組成は、天然の同位体組成以外である。

【0063】

また、本明細書で使用される場合、「アルキル」、「アルキレン」、「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「シクロアルキル」、「アリール」、「アリーレン」、「アルコキシ」、「アミノ」、「カルボキシル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリーレン」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、任意選択で、天然同位体組成以外の量の炭素 13（ $^{13}\text{C}$ ）を含む。

【0064】

本明細書で使用される場合、「EC<sub>50</sub>」という用語は、特定の試験化合物によって誘導、誘発、または増強される特定の応答の最大発現の 50%で用量依存的応答を誘発する、特定の試験化合物の用量、濃度、または量を指す。

【0065】

本明細書で使用する場合、特に明記しない限り、「IC<sub>50</sub>」という用語は、最大応答を測定するアッセイにおいて最大応答の 50%阻害を達成する特定の試験化合物の量、濃度、または用量を指す。

【0066】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、交換可能に使用され

10

20

30

40

50

る。「対象（単数）」及び「対象（複数）」という用語は、動物、例えば、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス）及び霊長類（例えば、カニクイサル等のサル、チンパンジー、及びヒト）を含む哺乳類、ならびに特定の実施形態では、ヒトを指す。特定の実施形態では、対象は家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタなど）、またはペット（例えば、イヌまたはネコ）である。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

#### 【0067】

本明細書で使用される場合、「治療剤（単数または複数）」という用語は、障害、またはその1つ以上の症状の処置または予防に使用できる任意の薬剤（複数可）を指す。特定の実施形態では、「治療剤」という用語には、本明細書で提供される化合物が含まれる。特定の実施形態では、治療剤とは、障害またはその1つ以上の症状の処置または予防に有用であることが公知である、または使用されてきた、または現在使用されている薬剤である。

10

#### 【0068】

「治療有効量」とは、状態を処置するために対象に投与されるときに、その状態のためのそのような処置の効果に十分である、化合物または組成物の量を意味する。「治療有効量」とは、とりわけ、化合物、疾患または障害及びその重症度ならびに治療される対象の年齢、体重などに依存して変化し得る。

#### 【0069】

任意の疾患または障害の「処置すること」または「処置」とは、特定の実施形態では、対象に存在する疾患または障害を改善することを指す。別の実施形態では、「treating（処置すること）」、または「treatment（処置）」とは、対象が見分けにくい場合がある、少なくとも1つの物理的パラメータを改善することを含む。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」とは、物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、または生理的に（例えば、生理的パラメーターの安定化）のいずれか、またはその両方で、疾患、または障害を調節することを含む。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」には、疾患もしくは障害の発症を遅延もしくは予防すること、または疾患もしくは障害の再発を遅延もしくは予防することが含まれる。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」には、疾患もしくは障害のいずれかの軽減もしくは排除、または疾患もしくは障害の進行、あるいは疾患もしくは障害の1つ以上の症状の遅延、あるいは疾患もしくは障害の重症度、または疾患もしくは障害の1つ以上の症状の重症度を軽減することが含まれる。

20

30

#### 【0070】

本明細書で使用される場合、「予防剤（単数または複数）」という用語は、障害またはその1つ以上の症状の予防に使用できる任意の薬剤（複数可）を指す。特定の実施形態では、「予防剤」という用語には、本明細書で提供される化合物が含まれる。特定の他の実施形態では、「予防剤」という用語は、本明細書で提供される化合物を指すものではない。例えば、予防剤は、障害の発現、発症、進行、及び／または重篤度を予防または妨害するために有用であることが知られているか、または障害の発現、発症、進行、及び／または重症度を阻止するために使用されてきたか、または現在使用されている薬剤である。

40

#### 【0071】

本明細書で使用される場合、「予防有効量」という語句は、障害に関連する1つ以上の症状の発症、再発、または発症の予防または軽減をもたらすか、あるいは別の治療法（例えば、別の予防剤）の予防効果を強化または改善するために十分な治療（例えば、予防剤）の量を指す。

#### 【0072】

式（I）、（Ia～Ic）、（IIe）、（II f）、（II i～II o）、（XIX）～（XXIV）、（XXV～II）、（XXIX）、（XXXII～XXXV）、及び（XLVII～LV）の化合物

本明細書では、GLP-1受容体の1つ以上の特性を調節するのに有用なGLP-1受

50

容体化合物が提供される。この化合物は、本明細書に記載のように調製し、治療または診断に使用され得る。特定の実施形態では、この治療は代謝疾患または代謝状態の処置である。ある特定の実施形態では、治療とは、2型糖尿病の処置である。

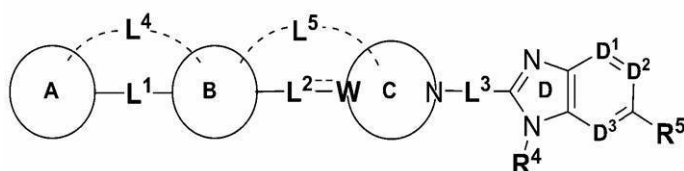
【0073】

本明細書に記載される実施形態には、列挙された化合物、ならびに薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、及び／またはそれらの混合物が含まれる。

【0074】

特定の実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

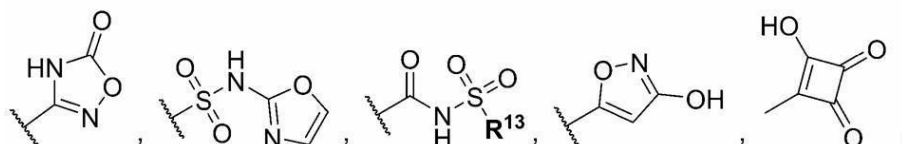
【化12】



I

式中、Aは、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリールであり；環Bは、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；環Cはさらに非置換であるか、さらに置換され、及び／または架橋されており；D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、及びD<sup>3</sup>のうち0、1、または2つは、Nであり、残りは、CHまたはCR<sup>6</sup>であり；L<sup>1</sup>は、結合、-O-、-CH<sub>2</sub>-、及び-OCH<sub>2</sub>-からなる群から選択され；L<sup>2</sup>は、結合、-CH<sub>2</sub>-、-C(H)=、及び-O-からなる群から選択され；L<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>であり；L<sup>4</sup>が存在しないか、またはL<sup>4</sup>がL<sup>1</sup>ならびに環A及びBと一緒にあって縮合三環を形成し、かつL<sup>5</sup>が存在せず；かつL<sup>5</sup>が存在しないか、またはL<sup>5</sup>がL<sup>2</sup>ならびに環B及びCと一緒にあって縮合三環を形成し、かつL<sup>4</sup>が存在せず；R<sup>4</sup>は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり；R<sup>5</sup>は、-COOH、-COCF<sub>3</sub>、-C(OH)CF<sub>3</sub>、-CONHCN、-CONHOH、CONHOMe、-CONHSO<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-PO(Me)(OH)、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHMe、-B(OH)<sub>2</sub>、

【化13】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各R<sup>6</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NCO-、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>N-からなる群から独立して選択され；R<sup>11</sup>は、水素、またはアルキルであり；R<sup>12</sup>は水素またはアルキルであり；かつR<sup>13</sup>は、水素またはアルキルである。

【0075】

式(I)の特定の実施形態では、L<sup>1</sup>が-OCH<sub>2</sub>-であり、L<sup>4</sup>が存在せず、かつL<sup>5</sup>が存在しない場合、L<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-、-C(H)=、もしくは-O-であるか、またはL<sup>3</sup>は-CH<sub>2</sub>-であるか、あるいはその両方である。特定の実施形態では、L<sup>1</sup>が-

OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>であり、L<sup>4</sup>が存在せず、かつL<sup>5</sup>が存在しない場合、L<sup>2</sup>は、-CH<sub>2</sub>-、-C(H)=、または-O-である。特定の実施形態では、L<sup>1</sup>が-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>である場合、L<sup>4</sup>は、L<sup>1</sup>ならびに環A及び環Bと一緒に、縮合三環を形成する。特定の実施形態では、L<sup>1</sup>が、-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>である場合、L<sup>5</sup>は、L<sup>2</sup>ならびに環B及びCと一緒に、縮合三環を形成する。特定の実施形態では、L<sup>1</sup>が、-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>である場合、環Cは、置換もしくは非置換のアゼチジニル、置換もしくは非置換のピロリジニル、または置換もしくは非置換のピペリジニルである。

【0076】

特定の実施形態では、Aは、フェニルから選択される環である。特定の実施形態では、環Cは、ピペリジン及びピペラジンから選択される。特定の実施形態では、環Bは、フェニル、フラン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、オキサゾール、及びベンゾフランから選択される。

10

【0077】

特定の実施形態では、Aは、フェニルである。特定の実施形態では、環Cは、置換ピペリジン、アゼチジン、ピロリジン、フェニル、及びピリジンから選択される。特定の実施形態では、環Bは、フェニル、フラン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、オキサゾール、及びベンゾフランから選択される。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、かつ環Cは、アゼチジンである。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、かつ環Cはピロリジンである。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、環Cは、アゼチジンであり、かつ環Bはフェニルである。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、環Cは、アゼチジンであり、かつ環Bはフランである。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、環Cはピロリジンであり、かつ環Bはフェニルである。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、環Cはピロリジンであり、かつ環Bはフランである。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、環Cはフェニルであり、かつ環Bはピリミジンである。特定の実施形態では、Aはフェニルであり、環Cはピリジンであり、かつ環Bはピリミジンである。

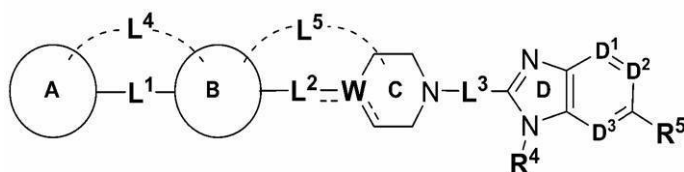
20

【0078】

特定の実施形態では、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化14】

30



I a

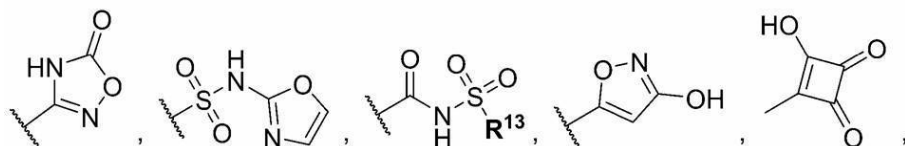
式中、Aは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；環Bは、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；環Cはさらに非置換であるか、さらに置換され、及び／または架橋されており；D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、及びD<sup>3</sup>のうち0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>6</sup>であり；Wは、CHまたはCであり；WがCHの場合、隣接する破線は単結合を示し；WがCの場合、隣接する1つの破線は二重結合を示し、例えば、L<sup>2</sup>は、-C(H)=であり；L<sup>1</sup>は、-O-、-CH<sub>2</sub>-、及び-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-からなる群から選択され；L<sup>2</sup>は、結合、-CH<sub>2</sub>-、-C(H)=、及び-O-からなる群から選択され；L<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>-であり；L<sup>4</sup>が存在しないか、またはL<sup>4</sup>がL<sup>1</sup>ならびに環A及びBと一緒に、縮合三環を形成し、かつL<sup>5</sup>が存在せず；L<sup>5</sup>が存在しないか、またはL<sup>5</sup>がL<sup>2</sup>ならびに環B及びCと一緒に、縮合三環を形成し、かつL<sup>4</sup>が存在せず；R<sup>4</sup>は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または

40

50

置換ヘテロアリールアルキレンであり； $R^5$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、

【化15】



10

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^6$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ 、及び $R^{11}R^{12}\text{N}-$ からなる群から独立して選択され； $R^{11}$ は水素、またはアルキルであり； $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり； $R^{13}$ は、水素またはアルキルである。

【0079】

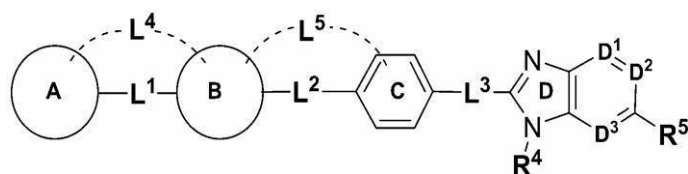
式(Ia)の特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、かつ $L^5$ が存在しない場合、 $L^2$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、もしくは $-\text{O}-$ であるか、または $L^3$ は $-\text{OCH}_2-$ であるか、あるいはその両方である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、 $L^5$ が存在しない場合、 $L^2$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、または $-\text{O}-$ である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、かつ $L^5$ が存在しないならば、 $L^3$ は $-\text{C}(\text{O})-$ である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ である場合、 $L^4$ は、 $L^1$ ならびに環A及び環Bと一緒にあって、縮合三環を形成する。特定の実施形態では、 $L^1$ が、 $-\text{OCH}_2-$ である場合、 $L^5$ は $L^2$ ならびに環B及びCと一緒にあって、縮合三環を形成する。

20

【0080】

特定の実施形態では、式(Ib)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化16】



I b

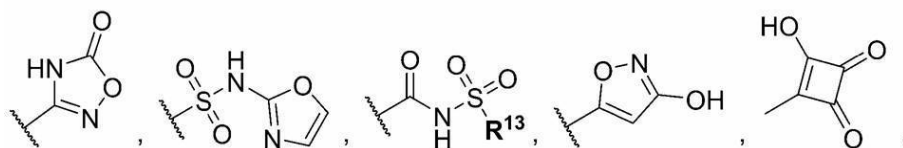
式中、Aは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；環Bは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；環Cは、さらに非置換であるか、もしくはさらに置換され、及び／または縮合しており； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $\text{CR}^6$ であり；WはCHまたはCであり；WがCHの場合、隣接する破線は単結合を示し；WがCの場合、隣接する1つの破線は二重結合を示し、例えば、 $L_2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $L^1$ は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{OCH}_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、及び $-\text{O}-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $L^4$ は存在しないか、または $L^4$ は、 $L^1$ ならびに環A及びBと一緒にあって、縮合三環を形成し、かつ $L^5$ は存在せず； $L^5$ は存在しないか、または $L^5$ は、 $L^2$ ならびに環B及びCと一緒にあって縮合三環を形成し、かつ $L^4$ は存在せず； $R^4$ は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリール

40

50

アルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり； $R^5$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、

【化17】



10

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^6$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ 、及び $R^{11}R^{12}\text{N}-$ からなる群から独立して選択され； $R^{11}$ は水素またはアルキルであり； $R^{12}$ は水素またはアルキルであり；かつ $R^{13}$ は水素またはアルキルである。

【0081】

式(Ib)の特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、かつ $L^5$ が存在しない場合、 $L^2$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、もしくは $-\text{O}-$ であるか、または $L^3$ は $-\text{OCH}_2-$ であるか、あるいはその両方である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、 $L^5$ が存在しない場合、 $L^2$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、または $-\text{O}-$ である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、 $L^5$ が存在しない場合、 $L^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ である場合、 $L^4$ は、 $L^1$ ならびに環A及びBと一緒に縮合三環を形成する。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ である場合、 $L^5$ は、 $L^2$ ならびに環B及びCと一緒に縮合三環を形成する。

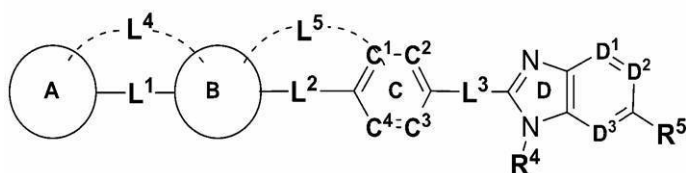
20

【0082】

特定の実施形態では、式(Ic)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化18】

30



Ic

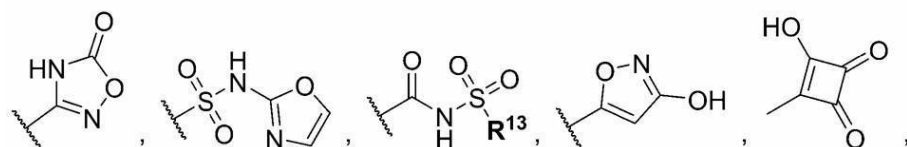
式中、Aは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；環Bは、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり；環Cは、さらに非置換であるか、もしくはさらに置換され、及び／または縮合しており； $C^1$ 、 $C^2$ 、 $C^3$ 、及び $C^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $\text{CR}^6$ であり； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $\text{CR}^6$ であり；Wは、CHまたはCであり；WがCHである場合、隣接する破線は単結合を示し；WがCである場合、隣接する1つの破線は二重結合を示し、例えば、 $L^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $L^1$ は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{OCH}_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、及び $-\text{O}-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $L^4$ は存在しないか、または $L^4$ は、 $L^1$ ならびに環A及びBと一緒に縮合三環を形成し、かつ $L^5$ は存在せず

40

50

； $L^5$ は存在しないか、または $L^5$ は、 $L^2$ ならびに環B及びCと一緒にあって縮合三環を形成し、かつ $L^4$ は存在せず； $R^4$ は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、非置換ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり； $R^5$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、

【化19】



10

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^6$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシル、 $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ 、及び $R^{11}R^{12}\text{N}-$ からなる群から独立して選択され； $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり； $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；かつ $R^{13}$ は、水素またはアルキルである。

【0083】

式(Ic)の特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、かつ $L^5$ が存在しない場合、 $L^2$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、もしくは $-\text{O}-$ であるか、または $L^3$ は $-\text{OCH}_2$ であるか、あるいはその両方である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2$ であり、 $L^4$ が存在せず、 $L^5$ が存在しない場合、 $L^2$ は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、または $-\text{O}-$ である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ であり、 $L^4$ が存在せず、 $L^5$ が存在しない場合、 $L^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ である。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ である場合、 $L^4$ は、 $L^1$ ならびに環A及びBと一緒にあって縮合三環を形成する。特定の実施形態では、 $L^1$ が $-\text{OCH}_2-$ である場合、 $L^5$ は、 $L^2$ ならびに環B及びCと一緒にあって縮合三環を形成する。

20

【0084】

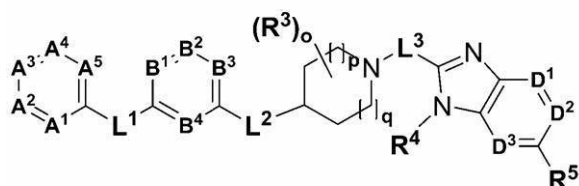
特定の実施形態では、Aは、フェニルから選択される環である。特定の実施形態では、環Cは、ピペリジン及びピペラジンから選択される。特定の実施形態では、環Bは、フェニル、フラン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、オキサゾール、及びベンゾフランから選択される。

30

【0085】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I I e)、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物により：

【化20】



40

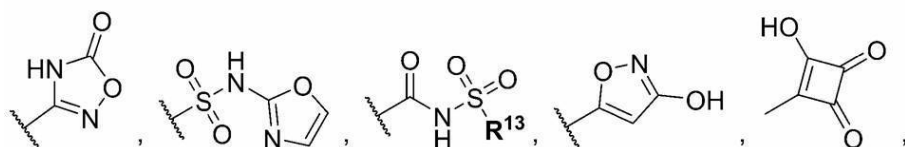
I I e

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、及び $A^5$ のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたは $\text{CR}^1$ であり； $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、及び $B^4$ のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたは $\text{CR}^2$ であり、式中、式I I eでは、 $B^4$ は存在せず； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたはCR

50

<sup>6</sup>であり；各R<sup>1</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；各R<sup>2</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；各R<sup>3</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；R<sup>4</sup>は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり；R<sup>5</sup>は、-COOH、-COCF<sub>3</sub>、-C(OH)CF<sub>3</sub>、-CONHHCN、-CONHOH、CONHOMe、-CONHSO<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-PO(Me)(OH)、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHMe、-B(OH)<sub>2</sub>、  
【化21】

10



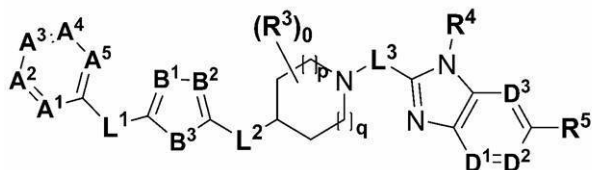
及びテトラゾリルからなる群から選択され；各R<sup>6</sup>は、F及びメチルからなる群から独立して選択され；各R<sup>11</sup>は水素またはアルキルであり、各R<sup>12</sup>は水素またはアルキルであり、各R<sup>13</sup>は、水素またはアルキルであり；oは1、2、3、または4であり；pは、0または1であり；かつqは、0または1である。

20

【0086】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIf)、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物により：

【化22】



30

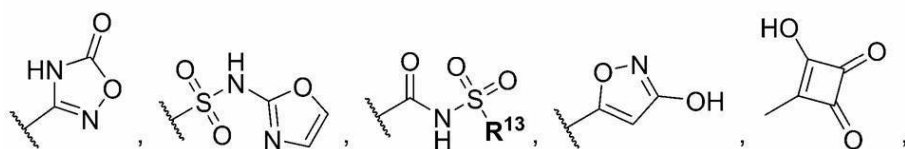
IIf

式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、及びA<sup>5</sup>のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>1</sup>であり；B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、及びB<sup>4</sup>のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>2</sup>であり、式中、式IIfでは、B<sup>4</sup>は存在せず；D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、及びD<sup>3</sup>のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>6</sup>であり；各R<sup>1</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；各R<sup>2</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；各R<sup>3</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；R<sup>4</sup>は、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり；R<sup>5</sup>は、-COOH、-COCF<sub>3</sub>、-C(OH)CF<sub>3</sub>、-CONHHCN、-CONHOH、CONHOMe、-CONHSO<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-PO(Me)(OH)、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHMe、-B(OH)<sub>2</sub>、

40

50

## 【化 2 3】



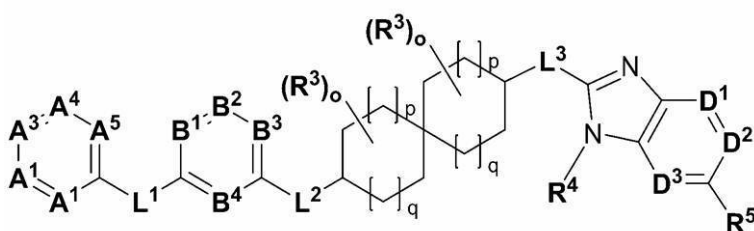
及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^6$  は、F 及びメチルからなる群から独立して選択され；各  $R^{11}$  は水素またはアルキルであり、各  $R^{12}$  は水素またはアルキルであり、各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $o$  は 1、2、3、または 4 であり； $p$  は、0 または 1 であり；かつ  $q$  は、0 または 1 である。

10

## 【0087】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I i)、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物により：

## 【化 2 4】



20

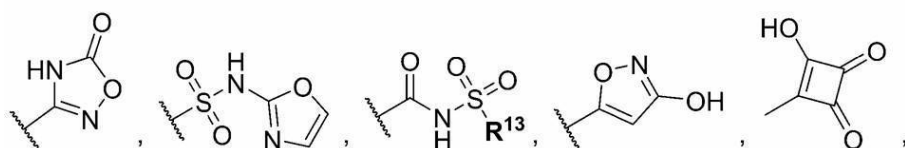
## I I i

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、及び  $A^5$  のうちの 0、1、または 2 は N であり、かつ残りは CH または  $CR^1$  であり； $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、及び  $B^4$  のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは CH または  $CR^2$  であり、式中、式 I I i では、 $B^4$  は存在せず； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び  $D^3$  のうち 0、1、または 2 つは N であり、かつ残りは CH または  $CR^6$  であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

30

40

## 【化 2 5】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、0～5 の整数であり； $m$  は、0～4 の整数であり； $o$  は、0～4 の整数であり； $p$  は、0 また

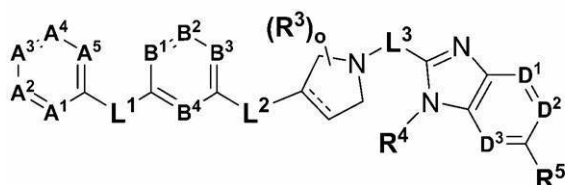
50

は1であり；qは、0または1である。特定の実施形態では、pは、0であり、qは、0である。特定の実施形態では、pは、1であり、qは、0である。特定の実施形態では、pは、0であり、qは、1である。特定の実施形態では、pは、0であり、qは、0である。

【0088】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（II j）、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物により：

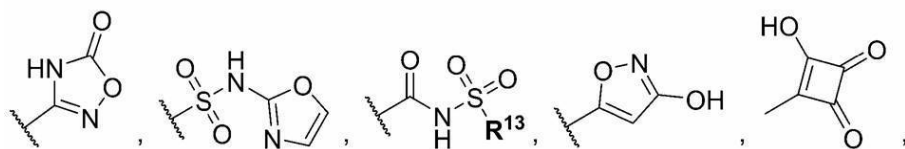
【化26】



II j

式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、及びA<sup>5</sup>のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>1</sup>であり；B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、及びB<sup>4</sup>のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>2</sup>であり、式中、式II jでは、B<sup>4</sup>は存在せず；D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>、及びD<sup>3</sup>のうちの0、1、または2はNであり、かつ残りはCHまたはCR<sup>6</sup>であり；各R<sup>1</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；各R<sup>3</sup>は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及びR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NC(O)-からなる群から独立して選択され；R<sup>4</sup>は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；R<sup>5</sup>は、-COOH、-COCF<sub>3</sub>、-C(OH)CF<sub>3</sub>、-CONHCN、-CONHOH、CONHOMe、-CONHSO<sub>2</sub>N(Me)<sub>2</sub>、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-PO(Me)(OH)、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHMe、-B(OH)<sub>2</sub>、

【化27】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各R<sup>11</sup>は水素またはアルキルであり；各R<sup>12</sup>は水素またはアルキルであり；各R<sup>13</sup>は、水素またはアルキルであり；nは、0～5の整数であり；mは、0～4の整数であり；oは、0～4の整数である。

【0089】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（II k）によるもの、あるいはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物であり；

10

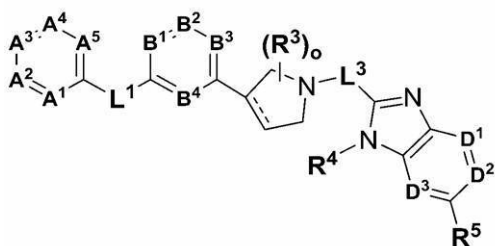
20

30

40

50

## 【化 28】



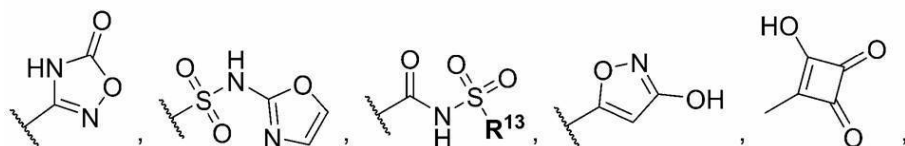
10

## I I k

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、及び $A^5$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^1$ であり； $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、及び $B^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^2$ であり、式I I kでは、 $B^4$ は存在せず； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^6$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

20

## 【化 29】



30

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^{11}$ は水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり； $n$ は0～5の整数であり； $m$ は0から4までの整数であり； $o$ は0～4の整数である。

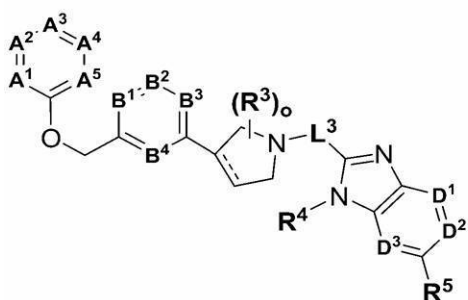
## 【0090】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(I I l)によるもの、あるいはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物であり；

40

50

## 10



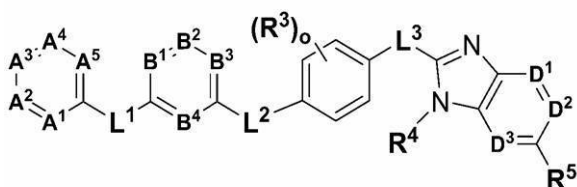
20

30

The image displays five chemical structures, each with a wavy line indicating a point of attachment to a larger molecule. From left to right: 1. A 1,3,4-oxadiazole ring with a carbonyl group at position 2. 2. A 1,3,4-oxadiazole ring with a sulfonamide group at position 2. 3. A 1,3,4-oxadiazole ring with a sulfonamide group at position 2, where the nitrogen is labeled R<sup>13</sup>. 4. A 1,3,4-oxadiazole ring with a hydroxyl group at position 2. 5. A 1,2,3,4-tetrahydrophthalazine derivative with a hydroxyl group at position 1.

40

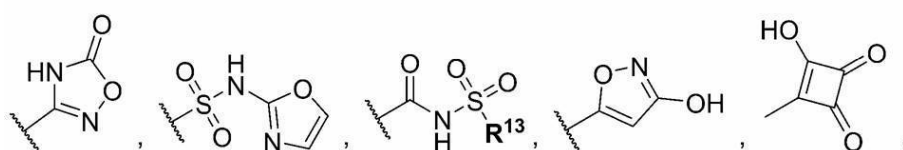
【化 3 2】



50

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、及び $A^5$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^1$ であり； $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、及び $B^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^2$ であり、式II mでは、 $B^4$ は存在せず； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^6$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

【化33】

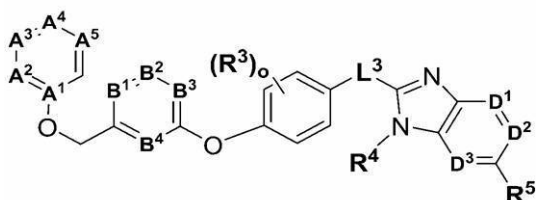


及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^{11}$ は水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり； $n$ は0～5の整数であり； $m$ は0から4までの整数であり； $o$ は0～4の整数である。特定の実施形態では、各 $R^3$ は、F、アルキル、置換アルキル、 $CH_2F$ 、及びCNからなる群から独立して選択される。

【0092】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIn)によるもの、あるいはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物であり；

【化34】

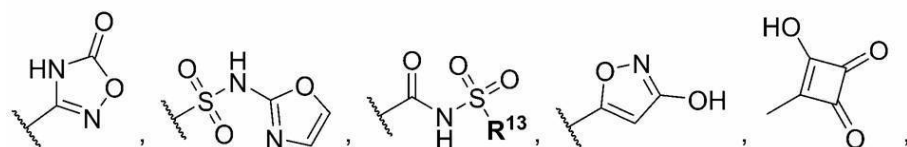


IIn

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、及び $A^5$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^1$ であり； $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、及び $B^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^2$ であり、式IInでは、 $B^4$ は存在せず； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^6$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル

、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

【化35】

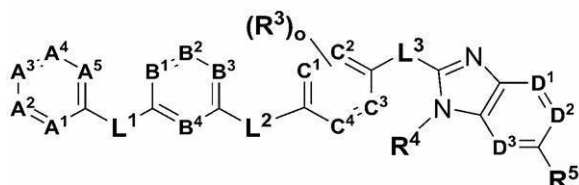


及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^{11}$ は水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり； $n$ は0～5の整数であり； $m$ は0から4までの整数であり； $o$ は0～4の整数である。特定の実施形態では、各 $R^3$ は、F、アルキル、置換アルキル、 $CH_2F$ 、及びCNからなる群から独立して選択される。

【0093】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IIm)によるもの、あるいはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物であり：

【化36】

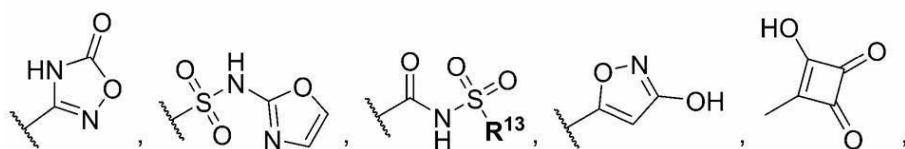


I Io

【0094】

式中、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、及び $A^5$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^1$ であり； $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、及び $B^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^2$ であり、式I Ioでは、 $B^4$ は存在せず； $C^1$ 、 $C^2$ 、 $C^3$ 、及び $C^4$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^6$ であり； $D^1$ 、 $D^2$ 、及び $D^3$ のうちの0、1、または2つはNであり、かつ残りはCHまたは $CR^6$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

## 【化 3 7】



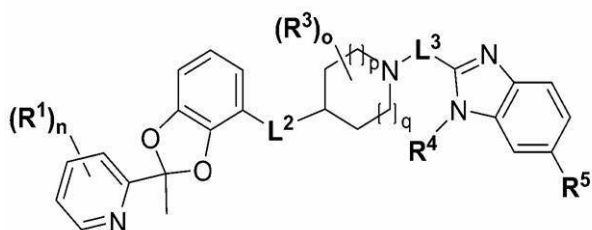
及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は水素またはアルキルであり； $n$  は、0～5の整数であり； $m$  は、0～4の整数であり； $o$  は、0～4の整数である。特定の実施形態では、各  $R^3$  は、F、アルキル、置換アルキル、 $CH_2F$ 、及びCNからなる群から独立して選択される。

10

## 【0095】

特定の実施形態では、式 (XIX) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

## 【化 3 8】



20

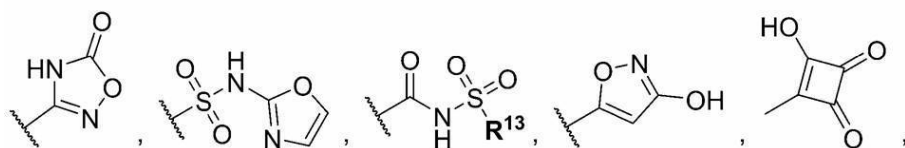
## XIX

式中、 $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$  は、 $-CH_2-$ であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

30

## 【化 3 9】

40



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、0～5の整数であり； $m$  は、0～4の整数であり； $o$  は、0～4の整数であり； $p$  は、0または1であり； $q$  は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $p$  は、1であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では

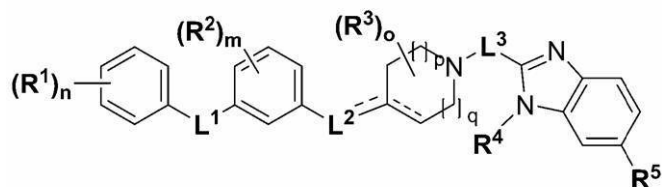
50

、 $p$  は、0 であり、 $q$  は、1 である。特定の実施形態では、 $p$  は、1 であり、 $q$  は、1 である。特定の実施形態では、式 (XIX) の化合物は、表 1 中の化合物 172、173、184、185、201、及び 209 から選択される。

【0096】

特定の実施形態では、式 (XX) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化 40】



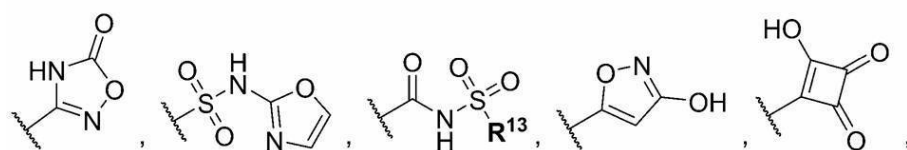
10

XX

式中、 $L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され； $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され； $L^3$  は、 $-CH_2-$  であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群より独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群より独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、または置換ヘテロアリールアルキレンであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCHN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

20

【化 41】



30

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、0～5の整数であり； $m$  は、0～4の整数であり； $o$  は、0～4の整数であり； $p$  は、0または1であり； $q$  は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $p$  は、1であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、1である。特定の実施形態では、 $p$  は、1であり、 $q$  は、1である。特定の実施形態では、式 (XX) の化合物は、表 1 中の化合物 119、134、192、194～197、210、212、222、223、228、229、233、234、237、238、350、383、387～389、400、401、405、406、411、412、414、415、417～420、426、439、443、及び 446～448 から選択される。

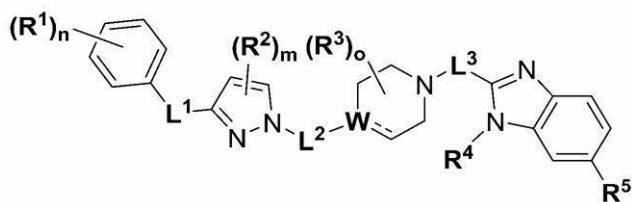
40

【0097】

特定の実施形態では、式 (XXI) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

50

## 【化 4 2】



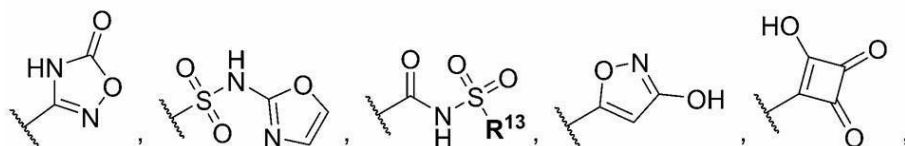
XX I

10

式中、Wは、 $CR^{14}$ またはCであり；Wが $CR^{14}$ である場合、この隣接する破線は、単結合を示し；WがCである場合、この隣接する破線は、二重結合を示すか、または $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群より独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群より独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

20

## 【化 4 3】



30

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり；nは、0～5の整数であり；mは、0～4の整数であり；oは、0～4の整数である。特定の実施形態では、式（XX I）の化合物は、表 1 中の化合物 127、281、及び 282 から選択される。

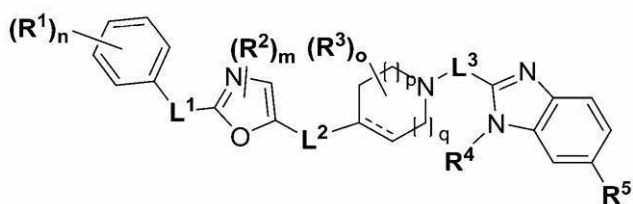
## 【0098】

特定の実施形態では、式（XX II）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

40

50

## 【化 4 4】



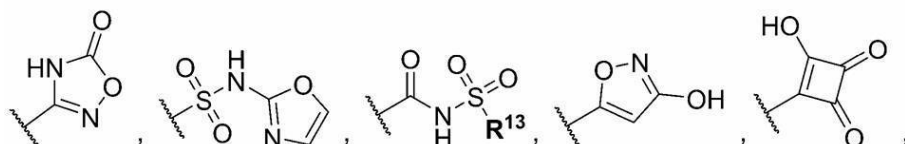
XX I I

10

式中、 $L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され； $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され； $L^3$  は、 $-CH_2-$  であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCHN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

20

## 【化 4 5】



30

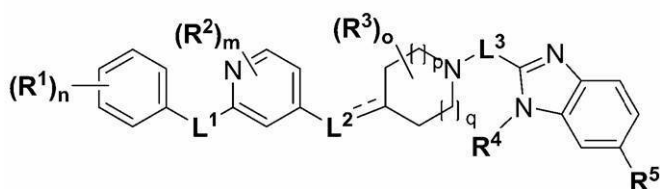
及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は水素またはアルキルであり； $n$  は、0～5の整数であり； $m$  は、0～4の整数であり； $o$  は、0～4の整数であり； $p$  は、0または1であり； $q$  は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $p$  は、1であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、1である。特定の実施形態では、 $p$  は、1であり、 $q$  は、1である。特定の実施形態では、式 (XX I I) の化合物は、表 1 中の化合物 147、167、191、213、225、及び 474 から選択される。

## 【0099】

特定の実施形態では、式 (XX I V) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

40

## 【化 4 6】

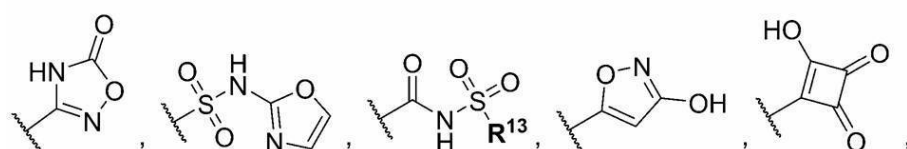


XX I V

50

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、  
【化47】

10



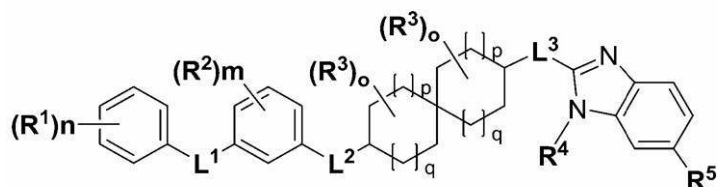
及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり； $n$ は、0～5の整数であり； $m$ は、0～4の整数であり； $o$ は、0～4の整数であり； $p$ は、0または1であり； $q$ は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、1であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、1である。特定の実施形態では、 $p$ は、1であり、 $q$ は、1である。特定の実施形態では、式(XXIV)の化合物は、表1中の化合物175～177、180、181、193、211、218、219、226、236、244、245、273、289、293、298、392、399、402～404、431、433、及び440から選択される。

20

【0100】

特定の実施形態では、式(XXVII)の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化48】



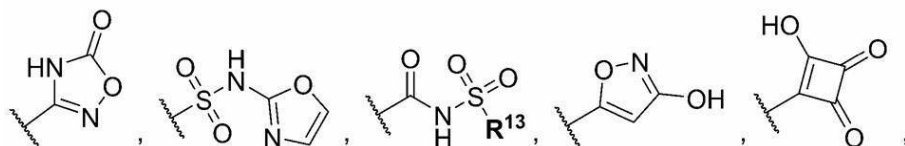
XXVII

30

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換

50

ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり；  
 $R^5$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、  
 【化 49】



10

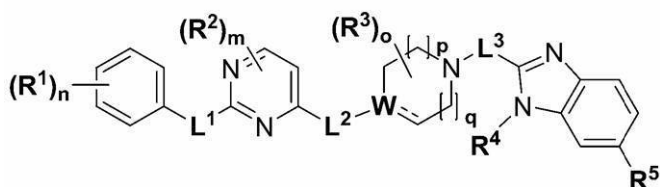
及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、 $0 \sim 5$  の整数であり； $m$  は、 $0 \sim 4$  の整数であり； $o$  は、 $0 \sim 4$  の整数であり； $p$  は、 $0$  または  $1$  であり； $q$  は、 $0$  または  $1$  である。特定の実施形態では、 $p$  は、 $0$  であり、 $q$  は、 $0$  である。特定の実施形態では、 $p$  は、 $1$  であり、 $q$  は、 $0$  である。特定の実施形態では、 $p$  は、 $0$  であり、 $q$  は、 $1$  である。特定の実施形態では、 $p$  は、 $0$  であり、 $q$  は、 $0$  である。特定の実施形態では、 $p$  は、 $0$  であり、 $q$  は、 $0$  である。特定の実施形態では、式 (XXVII) の化合物は、表 1 中の化合物 235 である。

20

【0101】

特定の実施形態では、式 (XXIX) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化 50】



30

XXIX

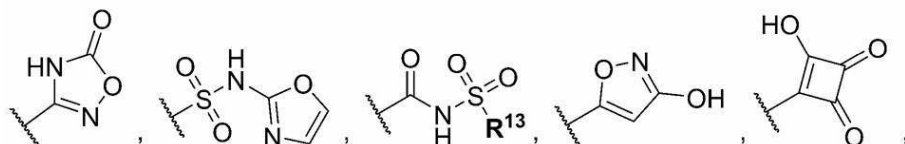
式中、 $W$  は、 $\text{CR}^{14}$  または  $\text{C}$  であり； $W$  が  $\text{CR}^{14}$  である場合、この隣接する破線は、単結合を示し； $W$  が  $\text{C}$  である場合、この隣接する破線は、二重結合を示すか、または  $\text{L}^2$  は、 $-\text{C}(\text{H})=$  であり； $\text{L}^1$  は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、及び  $-\text{OCH}_2-$  からなる群から選択され； $\text{L}^2$  は、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、及び  $-\text{O}-$  からなる群から選択され； $\text{L}^3$  は、 $-\text{CH}_2-$  であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{NCO}-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^2$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{NCO}-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{NCO}-$  からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$  は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、

40

50

50

、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、  
【化54】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり； $n$ は、  
0～5の整数であり； $m$ は、0～4の整数であり；かつ $o$ は、0～4の整数であり； $p$ は、  
0または1であり； $q$ は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、  
 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、1であり、 $q$ は、0である。特定の実施形  
態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、1である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は  
、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態で  
は、 $L^2$ は、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、または $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、及び  
【化55】

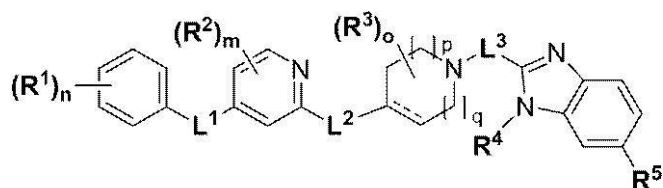


からなる群から選択される。特定の実施形態では、式（XXXXII）の化合物は、表1中  
の化合物384、385、407～410、422、423、429、436、437、  
438、及び456、及び458から選択される。

【0103】

特定の実施形態では、式（XXXXIII）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体  
、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

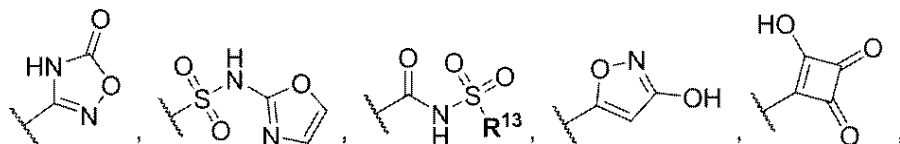
【化56】



XXXXIII

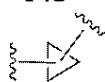
式中、 $L^1$ は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{OCH}_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は  
、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})=$ 、及び $-\text{O}-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-\text{C}$   
 $\text{H}_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ  
、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$   
は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及  
び $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換ア  
ルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}\text{NCO}$   
-からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリール  
アルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘ  
テロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル  
アルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$ は、 $-\text{COOH}$ 、  
 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$   
、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$

【化 5 7】



10

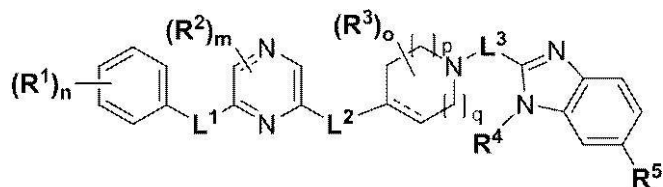
【化 5 8】



20

**【 0 1 0 4 】**

【化 5 9】

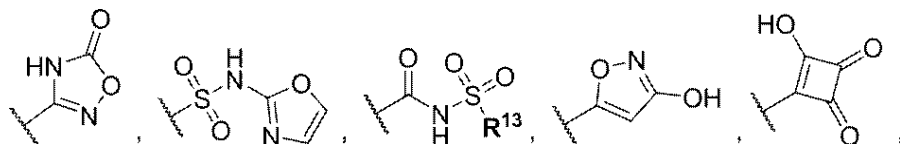


30

XXXIV

40

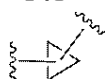
## 【化 6 0】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、0～5の整数であり； $m$  は、0～4の整数であり；かつ  $o$  は、0～4の整数であり； $p$  は、0または1であり； $q$  は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $p$  は、1であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、1である。特定の実施形態では、 $p$  は、0であり、 $q$  は、0である。特定の実施形態では、 $L^2$  は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、または $-CH(OH)-$ 、及び

10

## 【化 6 1】



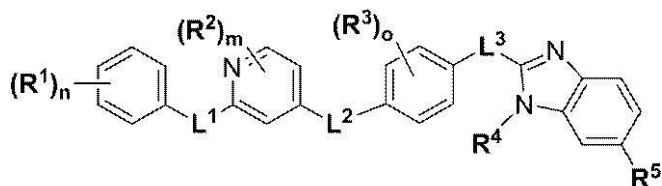
からなる群から選択される。特定の実施形態では、式 (XXXIV) の化合物は、表 1 中の化合物 396 である。

20

## 【0105】

特定の実施形態では、式 (XXXV) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

## 【化 6 2】



30

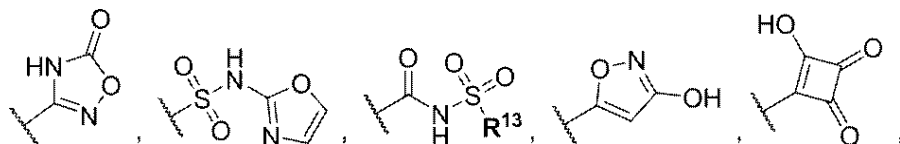
## XXXV

式中、 $L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$  は、 $-CH_2-$ であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各  $R^2$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

40

50

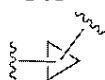
## 【化 6 3】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、 $0 \sim 5$  の整数であり； $m$  は、 $0 \sim 4$  の整数であり；かつ  $o$  は、 $0 \sim 4$  の整数である。特定の  
実施形態では、 $L^2$  は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、または  $-CH(OH)-$ 、及び

10

## 【化 6 4】



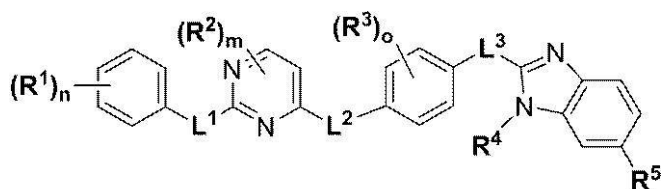
からなる群から選択される。特定の実施形態では、各  $R^3$  は、F、アルキル、置換アルキル、 $CH_2F$ 、及び CN からなる群から独立して選択される。特定の実施形態では、式 (XXXV) の化合物は、表 1 中の化合物 462 及び 466 から選択される。

## 【0106】

特定の実施形態では、式 (XXXVI) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

20

## 【化 6 5】



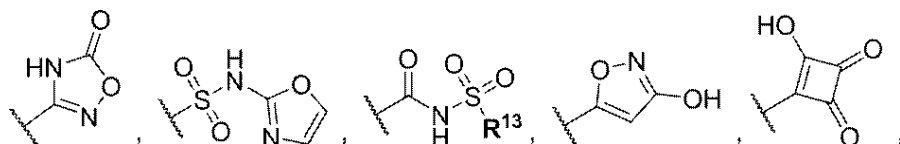
## XXXVI

式中、 $L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され； $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され； $L^3$  は、 $-CH_2-$  であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^2$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

30

40

## 【化 6 6】

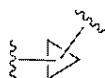


及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各

50

$R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、 $0 \sim 5$  の整数であり； $m$  は、 $0 \sim 4$  の整数であり；かつ  $o$  は、 $0 \sim 4$  の整数である。特定の実施形態では、 $L^2$  は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、または  $-CH(OH)-$ 、及び

【化 6 7】



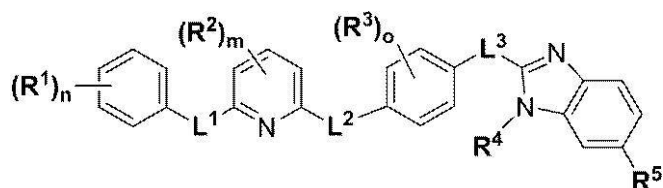
からなる群から選択される。特定の実施形態では、各  $R^3$  は、F、アルキル、置換アルキル、 $CH_2F$ 、及び CN からなる群から独立して選択される。特定の実施形態では、式 (XXXXVI) の化合物は、表 1 中の化合物 460、465、及び 468 から選択される。

10

【0107】

特定の実施形態では、式 (XXXXVII) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化 6 8】



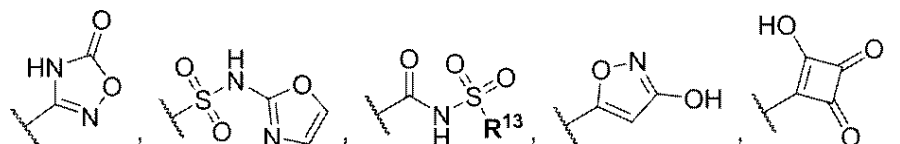
20

XXXXVI

式中、 $L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され； $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され； $L^3$  は、 $-CH_2-$  であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^2$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキルアルキレン、または置換ヘテロシクロアルキルアルキレンであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

30

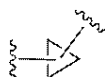
【化 6 9】



40

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、 $0 \sim 5$  の整数であり； $m$  は、 $0 \sim 4$  の整数であり；かつ  $o$  は、 $0 \sim 4$  の整数である。特定の実施形態では、 $L^2$  は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、または  $-CH(OH)-$ 、及び

【化 7 0】



50

**【 0 1 0 8 】**

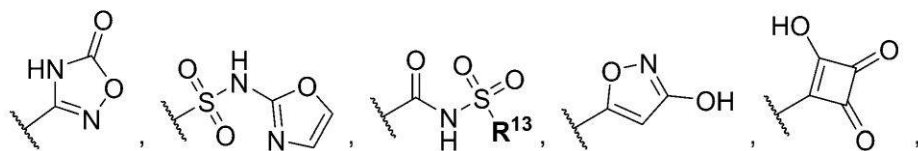
【化 7 1】



20

30

【化 7 2】



40

【化 7 3】

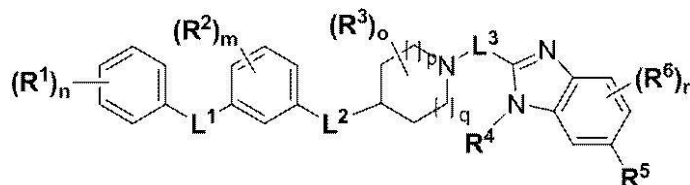


からなる群から選択される。特定の実施形態では、式 (X X X V I I I) の化合物は、表 1 中の化合物 4 3 5 である。

【0109】

特定の実施形態では、式 (X L V I I I) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化 7 4】



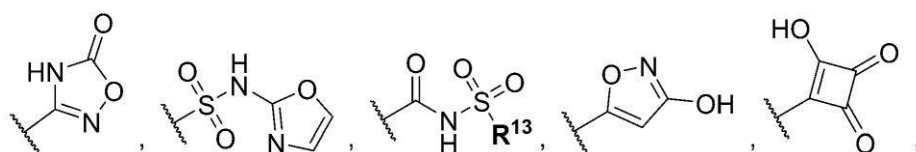
10

XLVII I

式中、 $L^1$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び  $-OCH_2-$  からなる群から選択され； $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、及び  $-O-$  からなる群から選択され； $L^3$  は、 $-CH_2-$  であり；各  $R^1$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^2$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

20

【化 7 5】



30

及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^6$  は、F 及びメチルからなる群から独立して選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルであり； $n$  は、0～5 の整数であり； $m$  は、0～4 の整数であり；かつ  $o$  は、0～4 の整数であり； $p$  は、0 または 1 であり； $q$  は、0 または 1 である。特定の実施形態では、 $p$  は、0 であり、 $q$  は、0 である。特定の実施形態では、 $p$  は、1 であり、 $q$  は、0 である。特定の実施形態では、 $p$  は、0 であり、 $q$  は、1 である。特定の実施形態では、 $p$  は、0 であり、 $q$  は、0 である。特定の実施形態では、 $p$  は、0 であり、 $q$  は、0 である。特定の実施形態では、 $L^2$  は、 $-CH_2-$  である。 $R^6$  は、F である。特定の実施形態では、式 (X L V I I I) の化合物は、表 1 中の化合物 3 5 1、4 4 4、4 4 5、4 4 9、及び 4 5 0 から選択される。

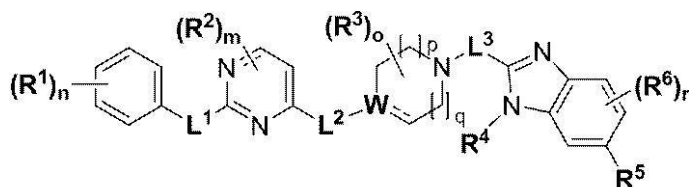
40

【0110】

特定の実施形態では、式 (X L I X) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

50

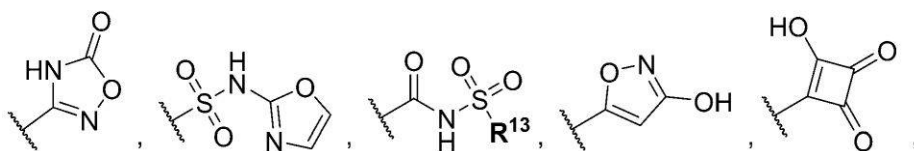
## 【化 7 6】



## X L I X

式中、Wは、 $CR^{14}$ またはCであり；Wが $CR^{14}$ である場合、隣接する破線は、単結合を示し；WがCである場合、隣接する破線は二重結合を示すか、または $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

## 【化 7 7】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^6$ は、F及びメチルからなる群から独立して選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり；nは、0～5の整数であり；mは、0～4の整数であり；かつoは、0～4の整数であり；pは、0または1であり；qは、0または1である。特定の実施形態では、pは、0であり、qは、0である。特定の実施形態では、pは、1であり、qは、0である。特定の実施形態では、pは、0であり、qは、1である。特定の実施形態では、pは、0であり、qは、0である。特定の実施形態では、pは、0であり、qは、0である。特定の実施形態では、 $L^2$ は、 $-CH_2-$ である。特定の実施形態では、 $R^6$ は、Fである。特定の実施形態では、式(XLIX)の化合物は、表1中の化合物361及び546から選択される。

## 【0111】

特定の実施形態では、式(L)の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

10

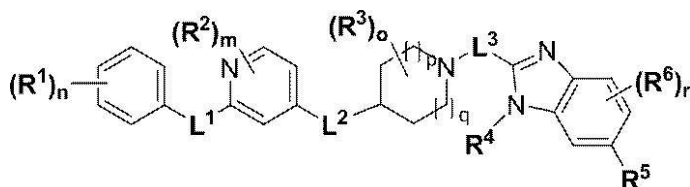
20

30

40

50

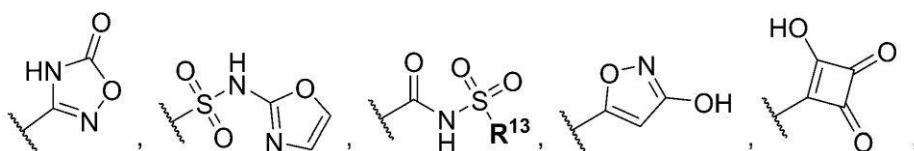
## 【化 7 8】



L

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

## 【化 7 9】

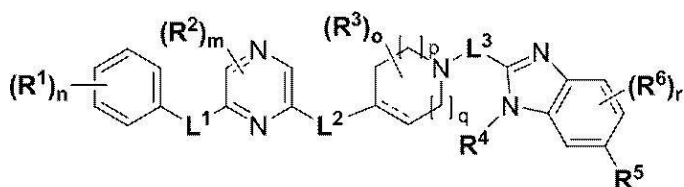


及びテトラゾリルからなる群から選択され； $R^6$ は、F及びメチルからなる群から独立して選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり； $n$ は、0～5の整数であり； $m$ は、0～4の整数であり；かつ $o$ は、0～4の整数であり； $p$ は、0または1であり； $q$ は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、1であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、1である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $L^2$ は、 $-CH_2-$ である。特定の実施形態では、 $R^6$ は、Fである。特定の実施形態では、式(L)の化合物は、表1中の化合物427及び428から選択される化合物である。

## 【0112】

特定の実施形態では、式(LI)の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

## 【化 8 0】



LI

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)=$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、  
【化81】

10

20

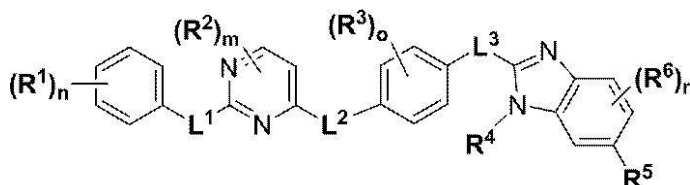
30

及びテトラゾリルからなる群から選択され； $R^6$ は、F及びメチルからなる群から独立して選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルであり； $n$ は、0～5の整数であり； $m$ は、0～4の整数であり；かつ $o$ は、0～4の整数であり； $p$ は、0または1であり； $q$ は、0または1である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、1であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $p$ は、0であり、 $q$ は、0である。特定の実施形態では、 $L^2$ は、 $-CH_2-$ である。特定の実施形態では、 $R^6$ は、Fである。特定の実施形態では、式(LI)の化合物は、表1中の化合物459、471、537、538、及び543から選択される化合物である。

#### 【0113】

特定の実施形態では、式(LII)の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

#### 【化82】



40

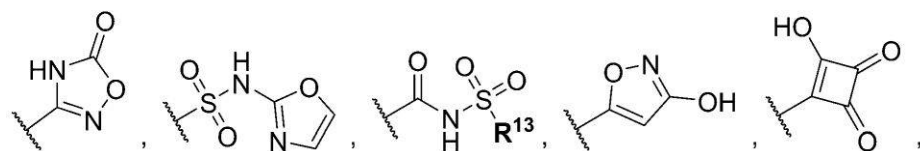
#### LII

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群か

50

ら独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、

【化83】

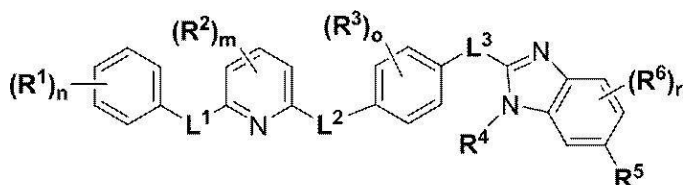


及びテトラゾリルからなる群から選択され； $R^6$ は、F及びメチルからなる群から独立して選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルである。特定の実施形態では、 $L^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ である。特定の実施形態では、 $R^6$ は、Fである。特定の実施形態では、式(LII)の化合物は、表1中の化合物467、470、539、及び540から選択される化合物である。

【0114】

特定の実施形態では、式(LIII)の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化84】



LIII

式中、 $L^1$ は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{OCH}_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{O}-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}\text{NCO}-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Me})(\text{OH})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、

10

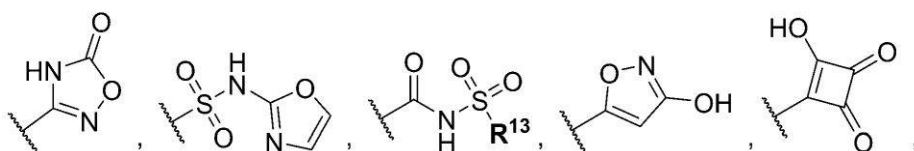
20

30

40

50

## 【化 8 5】



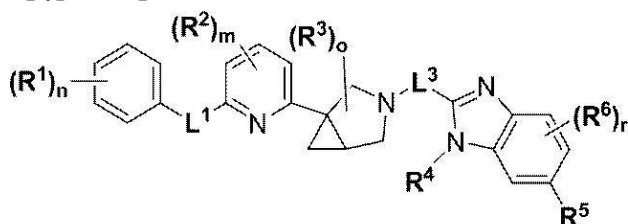
及びテトラゾリルからなる群から選択され； $R^6$ は、F及びメチルからなる群から独立して選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルである。特定の実施形態では、 $L^2$ は、 $-CH_2-$ である。特定の実施形態では、 $R^6$ は、Fである。特定の実施形態では、式（L I I）の化合物は、表 1 中の化合物 4 6 9 である。

10

## 【0 1 1 5】

特定の実施形態では、式（L I V）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

## 【化 8 6】



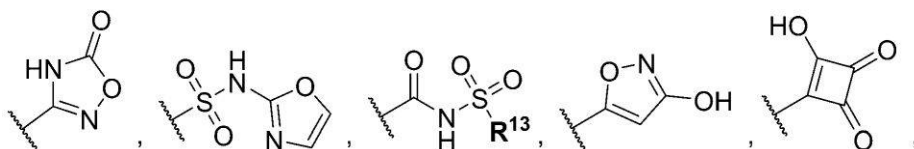
20

## L I V

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

30

## 【化 8 7】



及びテトラゾリルからなる群から選択され； $R^6$ は、F及びメチルからなる群から独立して選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルである。特定の実施形態では、 $R^6$ は、Fである。特定の実施形態では、式（L I V）の化合物は、表 1 中の化合物 5 2 2～5 2 5、5 3 1、及び 5 3 2 から選択される化合物である。

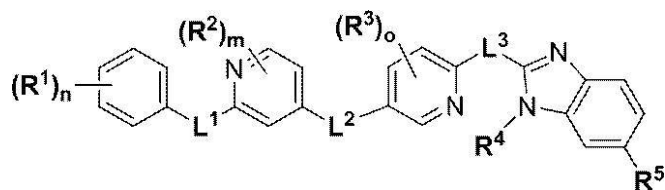
40

## 【0 1 1 6】

50

特定の実施形態では、式（LV）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

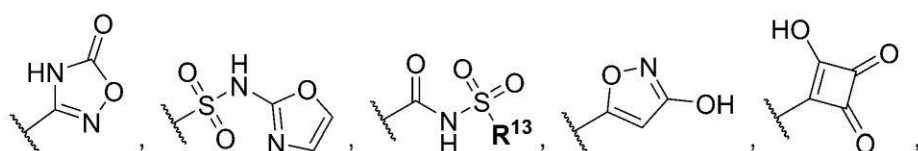
【化88】



LV

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^3$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され； $R^4$ は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$ は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

【化89】

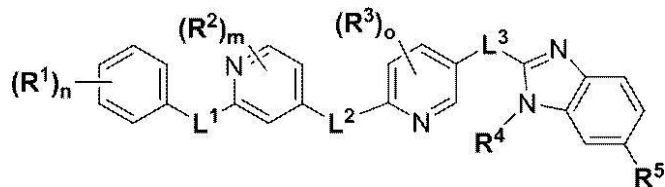


及びテトラゾリルからなる群から選択され；各 $R^{11}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{12}$ は、水素またはアルキルであり；各 $R^{13}$ は、水素またはアルキルである。特定の実施形態では、式（LV）の化合物は、表1中の化合物542である。

【0117】

特定の実施形態では、式（LVI）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され：

【化90】



LVI

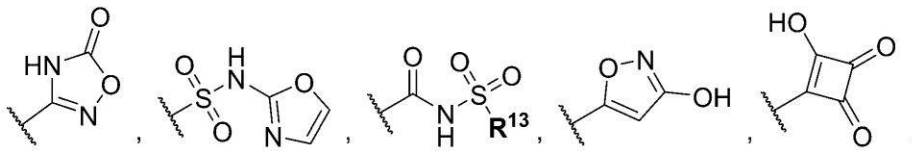
【0118】

式中、 $L^1$ は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $-OCH_2-$ からなる群から選択され； $L^2$ は、結合、 $-CH_2-$ 、及び $-O-$ からなる群から選択され； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；各 $R^1$ は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び $R^{11}R^{12}NCO-$ からなる群から独立して選択され；各 $R^2$ は、アルキル

、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され；各  $R^3$  は、アルキル、置換アルキル、ハロ、シアノ、アジド、アルコキシ、ハロアルコキシ、及び  $R^{11}R^{12}NCO-$  からなる群から独立して選択され； $R^4$  は、アルキル、置換アルキル、非置換アリールアルキレン、置換アリールアルキレン、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、非置換ヘテロアリールアルキレン、置換ヘテロアリールアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり； $R^5$  は、 $-COOH$ 、 $-COCF_3$ 、 $-C(OH)CF_3$ 、 $-CONHCN$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHOMe$ 、 $-CONHSO_2N(Me)_2$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(Me)(OH)$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHMe$ 、 $-B(OH)_2$ 、

10

【化91】



及びテトラゾリルからなる群から選択され；各  $R^{11}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{12}$  は、水素またはアルキルであり；各  $R^{13}$  は、水素またはアルキルである。特定の実施形態では、式 (LVI) の化合物は、表 1 中の化合物 544 である。

20

【0119】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、各  $R^2$  及び  $R^3$  は、H または F である。

【0120】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、m は、0 であり；かつ o は、0 である。

【0121】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、W は、N または CH である。

30

【0122】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、W は、C である。

【0123】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、W は、CH である。

40

【0124】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、W は、 $CR^{14}$  である。

【0125】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$  は、1-(シアノメチル)-シクロプロパン-1-イル-メチル、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチル、1-(フルオロメチル)-シクロプロパン-1-イル-メチル、イソオキサゾール-5-イル-メチル、オキセタン-2-イル-メチル、(2S)

50

ーオキセタンー２－イルーメチル、オキセランー３－イルーメチル、（３Ｒ）－オキセランー３－イルーメチル、１，３－オキサゾールー２－イルーメチル、及びテトラヒドロフラー２－イルーメチルからなる群から選択される。

【０１２６】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）～（ＬＶⅠ）のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、（１－エチルー１Ｈ－イミダゾールー５－イル）ーメチル、オキセタンー２－イルーメチル、（２Ｓ）－オキセタンー２－イルーメチル、オキセランー３－イルーメチル、（３Ｒ）－オキセランー３－イルーメチル、及び１，３－オキサゾールー２－イルーメチルからなる群から選択される。

10

【０１２７】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）～（ＬＶⅠ）のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、１－（シアノメチル）ーシクロプロパー１－イルーメチル、１－（フルオロメチル）ーシクロプロパー１－イルーメチル、イソオキサゾールー５－イルーメチル、及びテトラヒドロフラー２－イルーメチルからなる群から選択される。

【０１２８】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）～（ＬＶⅠ）のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、オキセタンー２－イルーメチル、（１－エチルー１Ｈ－イミダゾールー５－イル）ーメチル、オキセランー３－イルーメチル、及び１，３－オキサゾールー２－イルーメチルからなる群から選択される。

20

【０１２９】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）～（ＬＶⅠ）のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、オキセタンー２－イルーメチル及び（１－エチルー１Ｈ－イミダゾールー５－イル）ーメチルからなる群から選択される。

【０１３０】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）～（ＬＶⅠ）のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、オキセタンー２－イルーメチルである。

30

【０１３１】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）～（ＬＶⅠ）のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、（２Ｓ）－オキセタンー２－イルーメチルである。

【０１３２】

特定の実施形態では、式（Ⅰ）～（ＬＶⅠ）のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、（１－エチルー１Ｈ－イミダゾールー５－イル）ーメチルである。

【０１３３】

特定の実施形態では、式（ＬＶⅠ）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、 $H$ である。

40

【０１３４】

特定の実施形態では、式（ＬＶⅠ）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、オキセランー３－イルーメチル及び１，３－オキサゾールー２－イルーメチルからなる群から選択される。

【０１３５】

特定の実施形態では、式（ＬＶⅠ）の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^4$ は、（３Ｒ）－オキセランー３－イルーメチルである。

50

## 【0136】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^5$  は、 $-COOH$  または  $-COOMe$  である。

## 【0137】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^5$  は、 $-COOH$  である。

## 【0138】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^5$  は、テトラゾリルである。

10

## 【0139】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $R^5$  は、 $1H-1, 2, 3, 4$ -テトラゾール-5-イルである。

## 【0140】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^2$  は、 $-CH_2-$  である。

20

## 【0141】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^2$  は、結合、 $-CH_2-$ 、または  $-C(H)=-O-$  である。

## 【0142】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^2$  は、 $-CH=$  または  $-O-$  である。

## 【0143】

特定の実施形態では、式 (LVI) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^2$  は、結合である。

30

## 【0144】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^3$  は、 $-CH_2-$  である。

## 【0145】

特定の実施形態では、式 (LIX) の化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^1$  は、 $-OCH_2-$  である。

## 【0146】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^1$  は、 $-OCH_2-$  であり；かつ  $L^2$  は、 $-CH_2-$  である。

40

## 【0147】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^1$  は、 $-O-$  である。

## 【0148】

特定の実施形態では、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $L^1$  は

50

、 $-\text{CH}_2-$ である。

【0149】

特定の実施形態では、式(I)～(LVI)のいずれかの化合物、またはその薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供され、式中、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{OCH}_2-$ である。

【0150】

式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり；かつ $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり；かつ $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり；かつ $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり；かつ $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり；かつ $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり；かつ $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $\text{R}^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $\text{R}^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $\text{R}^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $\text{R}^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり； $\text{R}^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $\text{R}^5$ は、 $-\text{COOH}$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり； $\text{R}^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $\text{R}^5$ は、 $-\text{COOH}$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり； $\text{R}^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルであり；かつ $\text{R}^5$ は、 $-\text{COOH}$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり； $\text{R}^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $\text{R}^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{C}(\text{H})=$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり； $\text{R}^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $\text{R}^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ であり； $\text{L}^2$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{L}^3$ は、 $-\text{CH}_2-$ であり； $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ はそれぞれ、Hであり； $\text{R}^4$ は、(1-エチル-1H-イ

ミダゾール-5-イル)-メチルであり;かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり; $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり; $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルであり;かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルである。このパラグラフのいずれかの実施形態では、 $R^1$ は、H、Cl、F、Me、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NMe_2$ 、アルキル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルから選択され得る。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(シアノメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(フルオロメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、イソオキサゾール-5-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、テトラヒドロフラ-2-イル-メチルである。

10

20

30

40

50

【0151】

式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり;かつ $L^2$ は、 $-CH_2-$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり;かつ $L^2$ は、 $-C(H)=$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり;かつ $L^3$ は、 $-CH_2-$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり;かつ $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり;かつ $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり;かつ $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり;かつ $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり;かつ $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである。式(I)~(LIX)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり;かつ $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-SO_2-$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり;かつ $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり;かつ $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり;かつ $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり; $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり;かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり; $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり;かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり; $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり; $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり; $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり; $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルであり;かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形



ル-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり； $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり； $R^4$ は、オキセラン-3-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり； $R^4$ は、オキセラン-3-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり； $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。このパラグラフのいずれかの実施形態では、 $R^1$ は、 $H$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NMe_2$ 、アルキル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルから選択され得る。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(シアノメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(フルオロメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、イソオキサゾール-5-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、テトラヒドロフラ-2-イル-メチルである。

#### [0153]

式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり；かつ $R^4$ は、オキセラン-3-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり；かつ $R^4$ は、オキセラン-3-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり；かつ $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり；かつ $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり；かつ $R^4$ は、オキセラン-3-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、 $H$ であり； $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$

はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、オキシラン-3-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、オキシラン-3-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-CH_2-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-C(H)=$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。このパラグラフのいずれかの実施形態では、 $R^1$ は、H、Cl、F、Me、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-CN$ 、 $-C(ONMe)_2$ 、アルキル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルから選択され得る。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(シアノメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(フルオロメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、イソオキサゾール-5-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、テトラヒドロフラ-2-イル-メチルである。

10

20

30

40

50

#### [0154]

式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり；かつ $L^2$ は、 $-O-$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり；かつ $L^3$ は、 $-CH_2-$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；かつ $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)～(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾ

ール-5-イルである。このパラグラフのいずれかの実施形態では、 $R^1$ は、H、Cl、F、Me、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NMe_2$ 、アルキル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルから選択され得る。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(シアノメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(フルオロメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、イソオキサゾール-5-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、テトラヒドロフラ-2-イル-メチルである。

【0155】

式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり；かつ $L^2$ は、 $-O-$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり；かつ $L^3$ は、 $-CH_2-$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり；かつ $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルであり；かつ $R^5$ は、 $-COOH$ である。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(2S)-オキセタン-2-イル-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-OCH_2-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イルである。このパラグラフのいずれかの実施形態では、 $R^1$ は、H、Cl、F、Me、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NMe_2$ 、アルキル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルから選択され得る。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(シアノメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1-(フルオロメチル)-シクロプロパー-1-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、イソオキサゾール-5-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、テトラヒドロフラ-2-イル-メチルである。

【0156】

式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、オキセラン-3-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、 $-O-$ であり； $L^2$ は、 $-O-$ であり； $L^3$ は、 $-CH_2-$ であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、1, 3-オキサゾール-2-イル-メチルである。式(I)~(LVI)のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、

—O—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、オキセラン—3—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、—COOHである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—O—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、1，3—オキサゾール—2—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、—COOHである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—O—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、オキセラン—3—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H—1，2，3，4—テトラゾール—5—イルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—O—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、1，3—オキサゾール—2—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H—1，2，3，4—テトラゾール—5—イルである。このパラグラフのいずれかの実施形態では、 $R^1$ は、H、Cl、F、Me、—CF<sub>3</sub>、—OMe、—CN、—C(O)NMe<sub>2</sub>、アルキル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルから選択され得る。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1—（シアノメチル）—シクロプロパ—1—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1—（フルオロメチル）—シクロプロパ—1—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、イソオキサゾール—5—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、テトラヒドロフラ—2—イル—メチルである。

10

20

【0157】

式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—OCH<sub>2</sub>—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、オキセラン—3—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—OCH<sub>2</sub>—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり；かつ $R^4$ は、1，3—オキサゾール—2—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—OCH<sub>2</sub>—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、オキセラン—3—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、—COOHである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—OCH<sub>2</sub>—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、オキセラン—3—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、—COOHである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—OCH<sub>2</sub>—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、1，3—オキサゾール—2—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、—COOHである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—OCH<sub>2</sub>—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、オキセラン—3—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H—1，2，3，4—テトラゾール—5—イルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $L^1$ は、—OCH<sub>2</sub>—であり； $L^2$ は、—O—であり； $L^3$ は、—CH<sub>2</sub>—であり； $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ、Hであり； $R^4$ は、1，3—オキサゾール—2—イル—メチルであり；かつ $R^5$ は、テトラゾリルであり、例えば、1H—1，2，3，4—テトラゾール—5—イルである。このパラグラフのいずれかの実施形態では、 $R^1$ は、H、Cl、F、Me、—CF<sub>3</sub>、—OMe、—CN、—C(O)NMe<sub>2</sub>、アルキル、プロピル、イソプロピル、及びシクロプロピルから選択され得る。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1—（シアノメチル）—シクロプロパ—1—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、1—（フルオロメチル）—シクロプロパ—1—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、イソオキサゾール—5—イル—メチルである。式（I）～（LVI）のいずれかの特定の実施形態では、 $R^4$ は、テトラヒドロフラ—2—イル—メチルである。

30

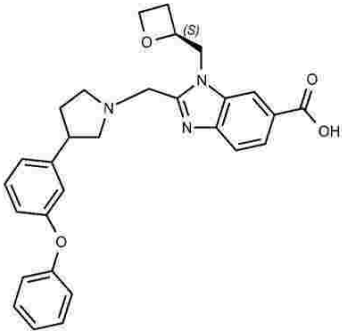
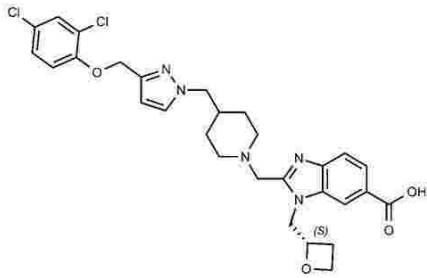
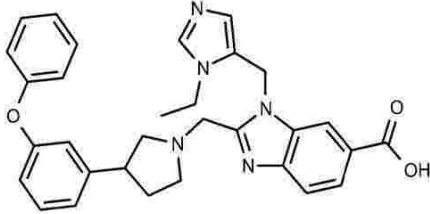
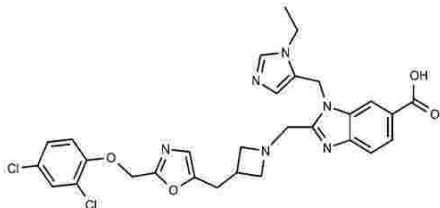
40

【0158】

50

特定の実施形態では、下の表 1 の化合物、またはそれらの薬学的塩、互変異性体、立体異性体、及び／または立体異性体の混合物が提供される。

【表 1 - 1】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 119 |    | 1-[[{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル]-2-{[3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                                     |
| 127 |   | 2-{{4-({3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル}-1-[[{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |
| 134 |  | 1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-2-{[3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                                 |
| 147 |  | 2-{{3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル}メチル)アゼチジン-1-イル]メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                       |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 167 |    | 2-{{3-({2-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル}メチル)アゼチジン-1-イル}メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 172 |    | 2-[(3-{{2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]メチル}アゼチジン-1-イル)メチル}-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 173 |    | 2-[(4-{{2-[(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル}-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 175 |    | 2-{{3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチリデン)アゼチジン-1-イル}メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸         |

10

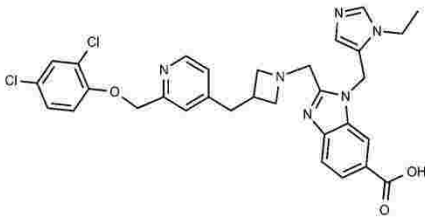
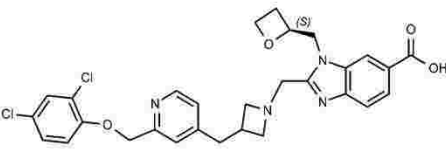
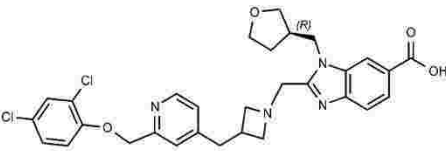
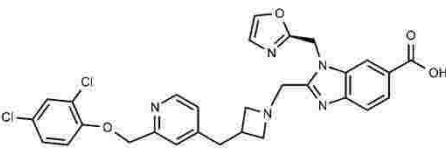
20

30

40

50

【表 1 - 3】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176 |    | 2-{{3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-1-イル}メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 177 |    | 2-{{3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-1-イル}メチル}-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |
| 180 |  | 2-{{3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-1-イル}メチル}-1-{{(3R)-オキサラン-3-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |
| 181 |  | 2-{{3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチル)アゼチジン-1-イル}メチル}-1-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |

10

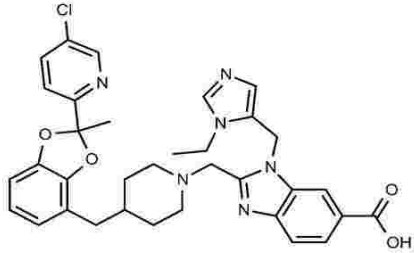
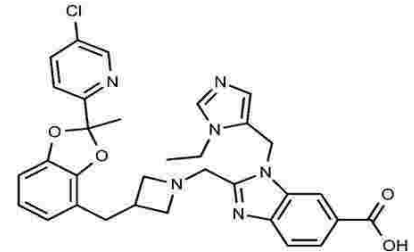
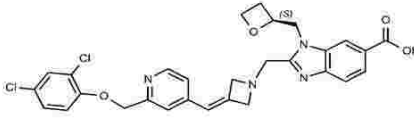
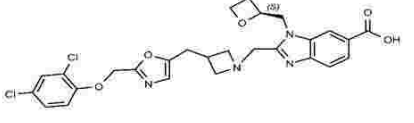
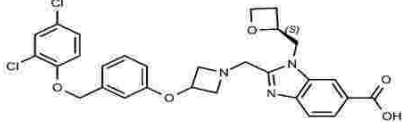
20

30

40

50

【表 1 - 4】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 184 |    | 2-[(4-{[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 185 |    | 2-[(3-{[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]メチル}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 190 |   | 2-{[3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチリデン)アゼチジン-1-イル]メチル}-1-[[2-(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                 |
| 191 |  | 2-{[3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチリデン)アゼチジン-1-イル]メチル}-1-[[2-(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                 |
| 192 |  | 2-{[3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル}メチル)アゼチジン-1-イル]メチル}-1-[[2-(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸            |

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                          |
|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 193 |    | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸             |
| 194 |    | 2-[[3-({2-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)アゼチジン-1-イル]メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 195 |    | 2-[(3-{3-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸          |
| 196 |    | 2-[[3-({3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェニル}メチリデン)アゼチジン-1-イル]メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |

10

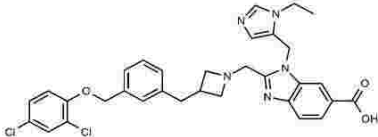
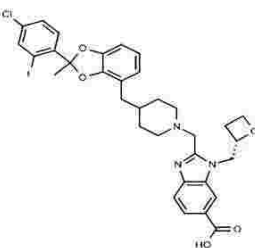
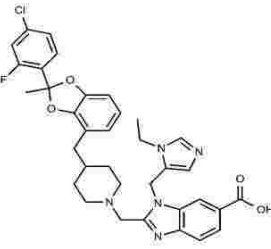
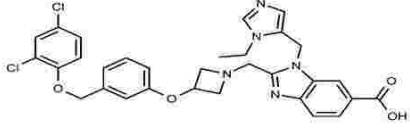
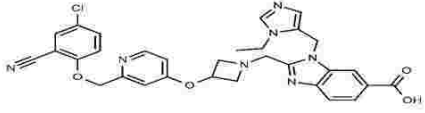
20

30

40

50

【表 1 - 6】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 197 |    | 2-[[3-({3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェニル}メチリデン)アゼチジン-1-イル]メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                     |
| 201 |    | 2-[(4-{{2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |
| 209 |   | 2-[(4-{{2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 210 |  | 2-[(3-{{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                          |
| 211 |  | 2-[[3-({2-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)アゼチジン-1-イル]メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸               |

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                                  |
|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 212 |    | 2-[(3-{3-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                            |
| 213 |    | 2-[(3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル}オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                      |
| 218 |    | 2-[(3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                      |
| 219 |    | 2-[(3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                           |
| 222 |    | 2-[(4-{(2R)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル}メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

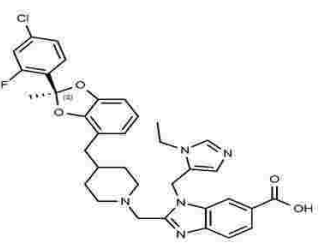
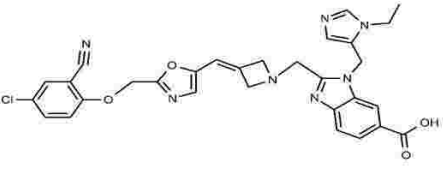
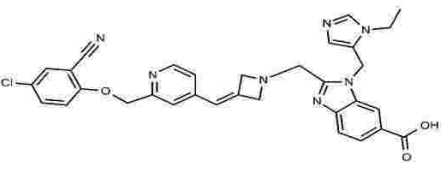
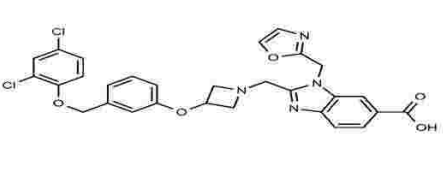
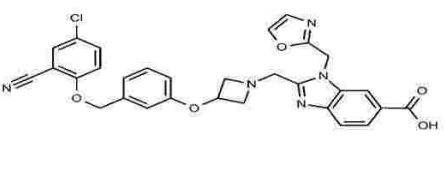
20

30

40

50

【表 1 - 8】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 223 |    | 2-[(4-[(2S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 225 |    | 2-{[3-({2-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル}メチリデン)アゼチジン-1-イル)メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸          |
| 226 |   | 2-{[3-({2-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}メチリデン)アゼチジン-1-イル)メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                 |
| 228 |  | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                                    |
| 229 |  | 2-[(3-{3-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                                 |

10

20

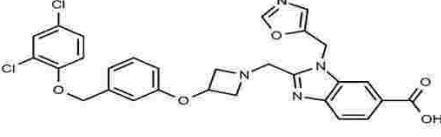
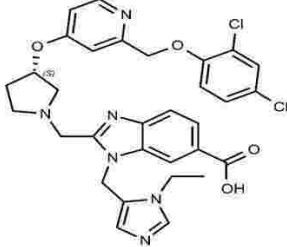
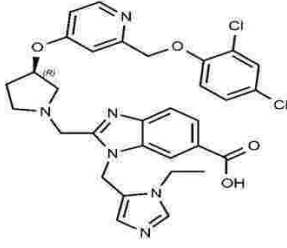
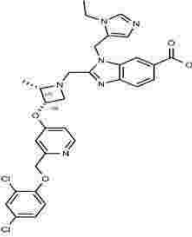
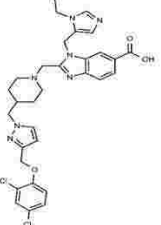
30

40

50



【表 1 - 1 0】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 238 |    | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                              |
| 244 |    | 2-[[{(3S)-3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸          |
| 245 |   | 2-[[{(3R)-3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸          |
| 273 |  | 2-[[{(2S,3S)-3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル]メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 281 |  | 2-[[4-({3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル]メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸           |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                           |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 282 |    | 2-{{4-({3-[(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ピペリジン-1-イル}メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |
| 289 |    | 2-{{[(3S)-3-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-イル}メチル]-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸          |
| 293 |    | 2-{{(2S,3R)-3-({2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル}メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 298 |    | 2-{{[(3S)-3-({2-{{4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェノキシ}メチル}ピリジン-4-イル}オキシ)ピロリジン-1-イル}メチル]-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸   |
| 350 |    | 2-{{[(3S)-3-{{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェノキシ}ピロリジン-1-イル}メチル]-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                    |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 351 |    | 2-{{(3S)-3-{3-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェノキシ}ピロリジン-1-イル}メチル}-4-フルオロ-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |
| 360 |    | 2-{{[(3S)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ]ピロリジン-1-イル}メチル}-1-[(オキセタン-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 361 |    | 2-{{[(3S)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ]ピロリジン-1-イル}メチル}-4-フルオロ-1-[(オキセタン-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 383 |    | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                       |

10

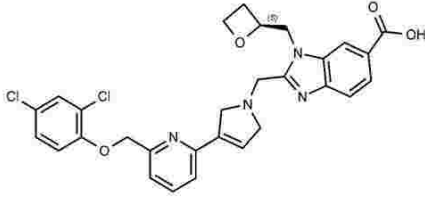
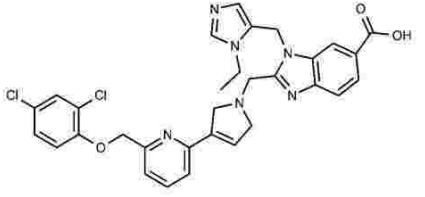
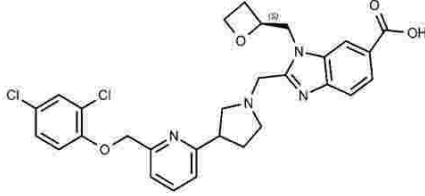
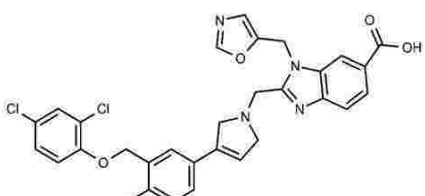
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 384 |    | 2-[(3-{6-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |
| 385 |    | 2-[(3-{6-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 386 |  | 2-[(3-{6-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                   |
| 387 |  | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸    |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                |
|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 388 |    | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 389 |    | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸             |
| 390 |    | 2-[(3-{4-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸  |
| 391 |    | 2-[(3-{4-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸               |

10

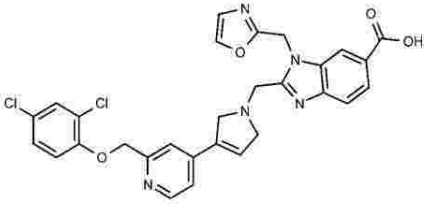
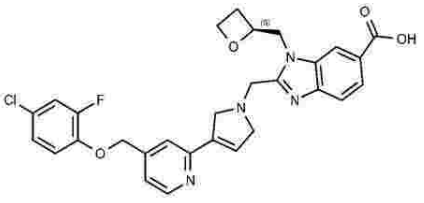
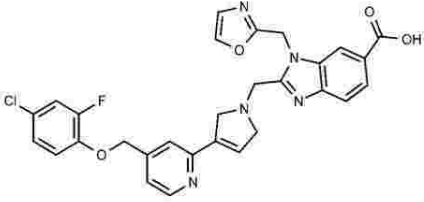
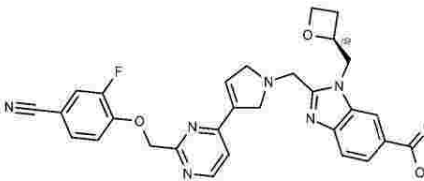
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 392 |    | 2-[(3-{2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 393 |    | 2-[(3-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸  |
| 394 |  | 2-[(3-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 395 |  | 2-[(3-{2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                  |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 396 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピラジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 397 |    | 2-[(3-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸             |
| 398 |    | 2-[(3-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸            |
| 399 |    | 2-[(3-{2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                  |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 400 |    | 2-[(3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェニル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |
| 401 |    | 2-[(3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェニル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸          |
| 402 |    | 2-[(3-{2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 403 |    | 2-[(3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[2S]-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                          |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 404 |    | 2-[(3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(1,3-オキサゾール-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 405 |    | 2-{[(3S)-3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                        |
| 406 |    | 2-{[(3R)-3-{3-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                        |
| 407 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                          |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 408 |    | 2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 409 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸             |
| 410 |    | 2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸             |
| 411 |    | 2-{[(3S)-3-{3-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                    |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                                  |
|-----|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 412 |    | 2-[[[(3R)-3-{3-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                          |
| 413 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 414 |    | 2-[[[(3S)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                          |
| 415 |    | 2-[[[(3R)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                          |

10

20

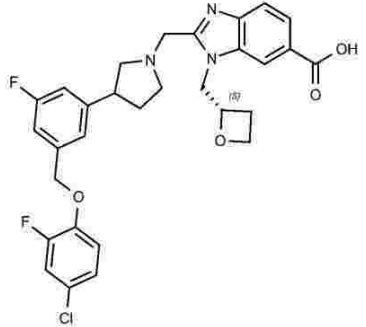
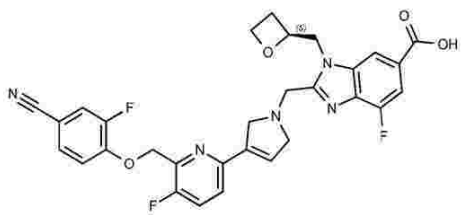
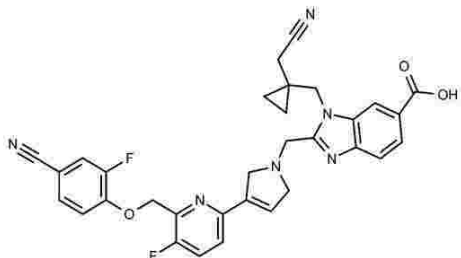
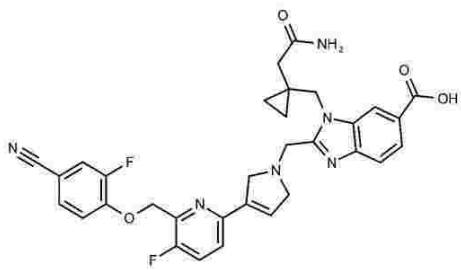
30

40

50



【表 1 - 2 2】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 420 |    | 2-[(3-{3-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                         |
| 421 |    | 2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 422 |  | 2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |
| 423 |  | 1-{[1-(カルバモイルメチル)シクロプロピル]メチル}-2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸   |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                                      |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 424 |    | 2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル]-4-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸    |
| 425 |    | 1-[[1-(カルバモイルメチル)シクロプロピル]メチル]-2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 426 |    | 2-[(3-{3-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-2-フルオロフェニル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                 |
| 427 |    | 2-[[[(3R)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル]メチル]-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                                   |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 428 |    | 2-{[(3S)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                 |
| 429 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 430 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル}-4-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 431 |    | 2-{[(3S)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                      |

10

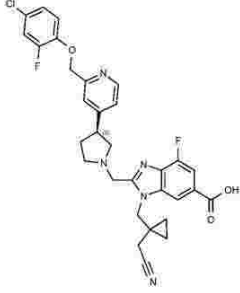
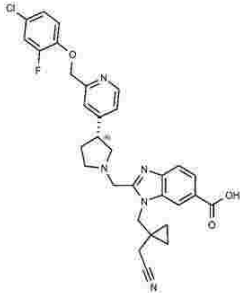
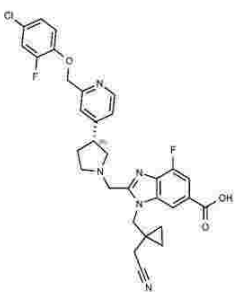
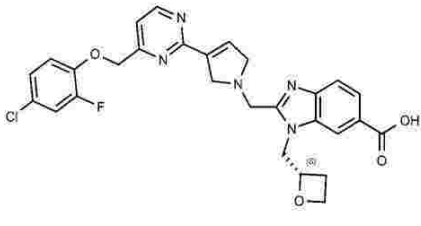
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 432 |    | 2-{[(3S)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-[[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル]-4-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 433 |    | 2-{[(3R)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-[[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 434 |   | 2-{[(3R)-3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-[[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル]-4-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 435 |  | 2-[(3-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸   |

10

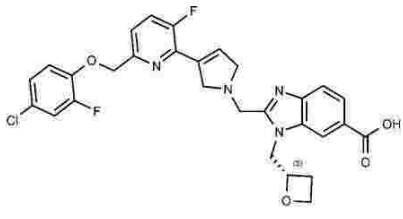
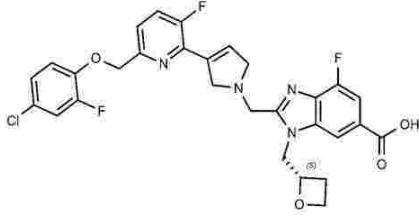
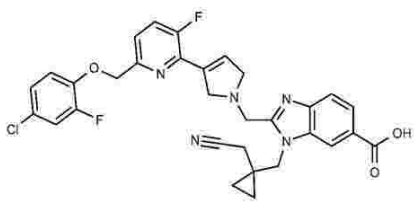
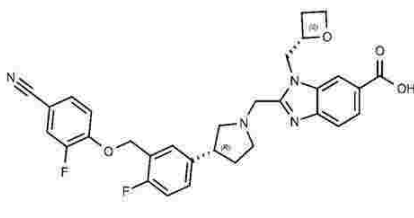
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 436 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 437 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 438 |  | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |
| 439 |  | 2-{[(3R)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                    |

10

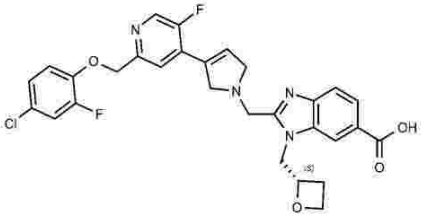
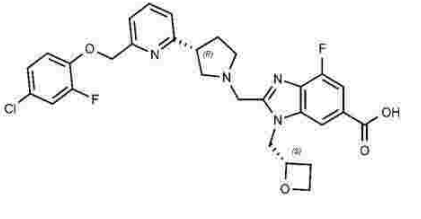
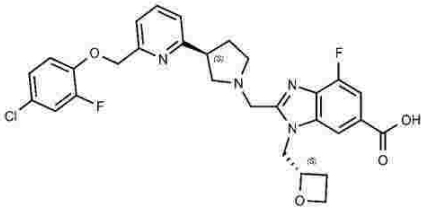
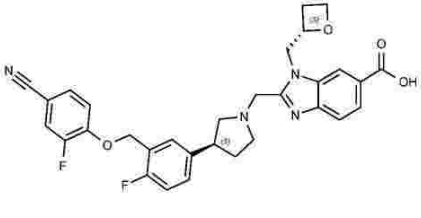
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 440 |    | 2-[(3-{2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-4-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 441 |    | 2-{[(3R)-3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 442 |  | 2-{[(3S)-3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 443 |  | 2-{[(3S)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸             |

10

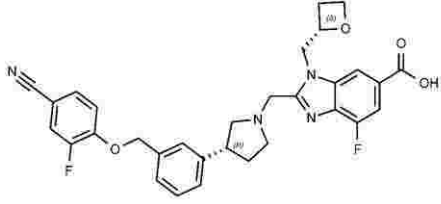
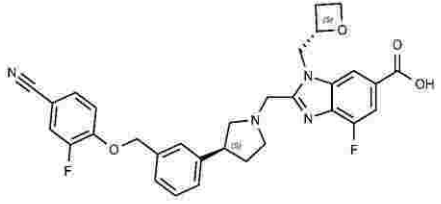
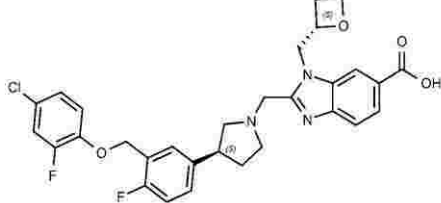
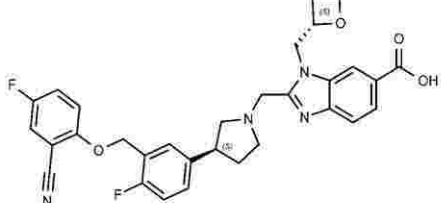
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 444 |    | 2-{{[(3R)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 445 |    | 2-{{[(3S)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]フェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 446 |  | 2-{{[(3S)-3-{3-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 447 |  | 2-{{[(3S)-3-{3-[(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

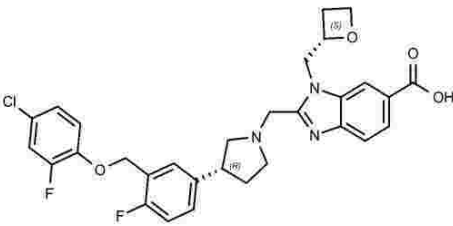
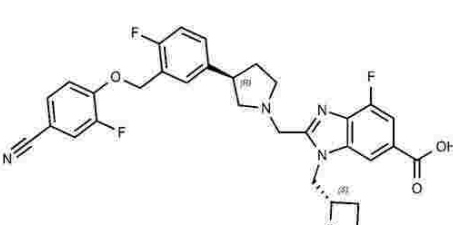
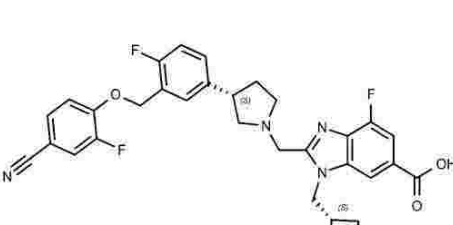
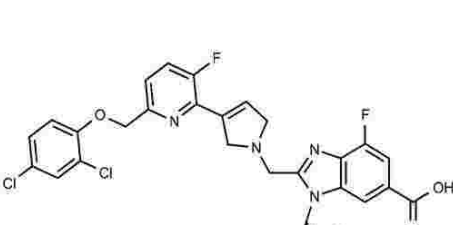
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 448 |    | 2-[[[(3R)-3-{3-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸              |
| 449 |    | 2-[[[(3R)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル]メチル]-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |
| 450 |  | 2-[[[(3S)-3-{3-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロフェニル}ピロリジン-1-イル]メチル]-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |
| 451 |  | 2-[(3-{6-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロー-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

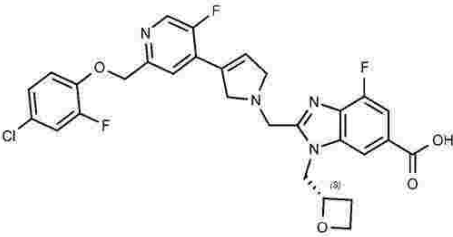
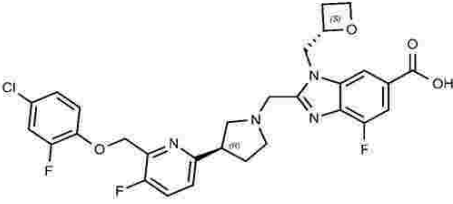
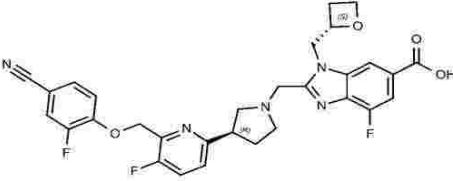
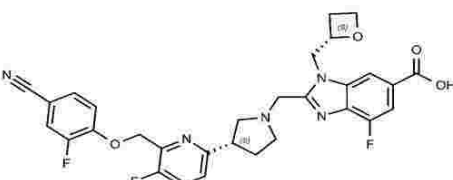
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 452 |    | 2-[(3-{6-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 453 |    | 2-[(3R)-3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 454 |  | 2-[(3R)-3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 455 |  | 2-[(3S)-3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                         |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 456 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸            |
| 457 |    | 2-[(3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 458 |    | 2-[(3-{6-[(2-クロロ-4-シアノフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 459 |    | 2-{4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル}メチル}-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                   |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 460 |    | 2-{[4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル]メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 461 |    | 2-{[4-({6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル]メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸  |
| 462 |    | 2-{[4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル]メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸  |
| 463 |    | 2-{[4-({6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル]メチル}-1-[(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸  |
| 464 |    | 2-{[4-({6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル]メチル}-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |

10

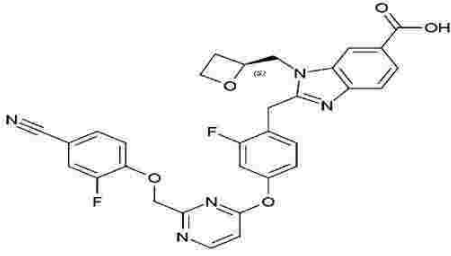
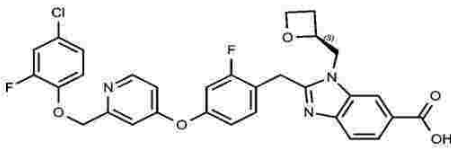
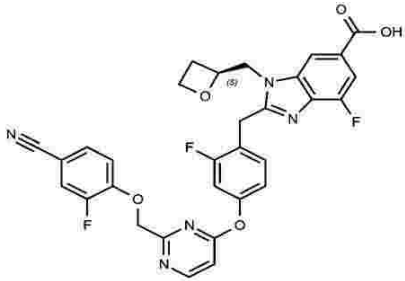
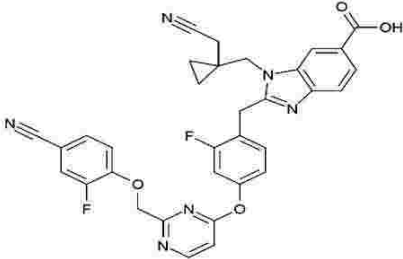
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 465 |    | 2-{{4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル}メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸       |
| 466 |    | 2-{{4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル}メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 467 |   | 2-{{4-({6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル}メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 468 |  | 2-{{4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル}メチル}-1-{{[1-(シアノメチル)シクロプロピル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                        |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 469 |    | 2-{{4-({6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-2-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル}メチル}-1-{{1-(シアノメチル)シクロプロピル}メチル}-4-フルオロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸   |
| 470 |    | 2-{{4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル}メチル}-4-フルオロ-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 471 |    | 2-{{4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-3-フルオロフェニル}メチル}-4-フルオロ-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 472 |    | 2-{{4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル}メチル}-1-{{(2S)-オキセタン-2-イル}メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸            |

【表 1 - 3 5】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                     |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 473 |    | 2-([4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}(メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル]メチル)-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 474 |    | 2-([3-{2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]-1,3-オキサゾール-5-イル}-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]メチル)-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 516 |    | 2-([(3R)-3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル)-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸    |
| 517 |    | 2-([(3S)-3-{6-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル)-1-[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸    |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                             |
|-----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 518 |    | 2-{[(3R)-3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸           |
| 519 |    | 2-{[(3S)-3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸           |
| 520 |    | 2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                |
| 521 |    | 2-[(3-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-3-フルオロピリジン-2-イル}ピロリジン-1-イル)メチル]-4-フルオロ-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸         |
| 522 |    | 2-[(1-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル]-1-{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

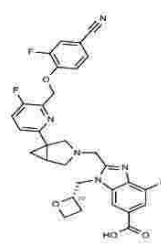
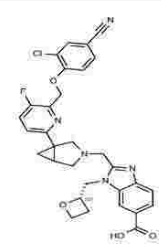
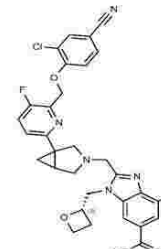
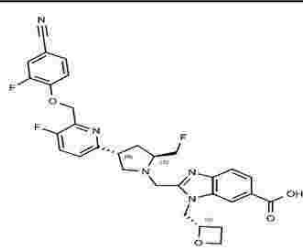
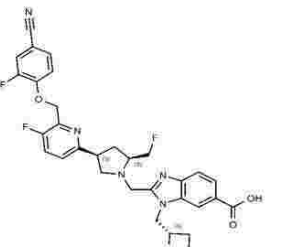
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 523 |    | 2-[(1-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキササン-3-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 524 |    | 2-[(1-{6-[(2-クロロ-4-シアノフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキササン-3-イル)メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸         |
| 525 |   | 2-[(1-{6-[(2-クロロ-4-シアノフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキササン-3-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸  |
| 526 |  | 2-[[[(2S,4R)-4-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸   |
| 527 |  | 2-[[[(2S,4S)-4-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル]メチル]-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸   |

10

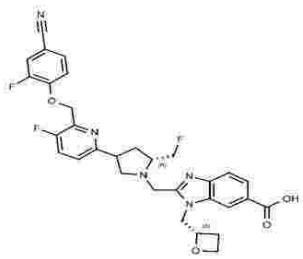
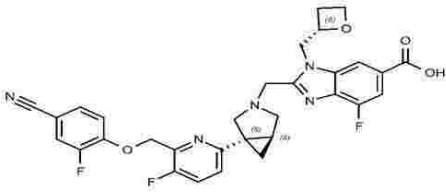
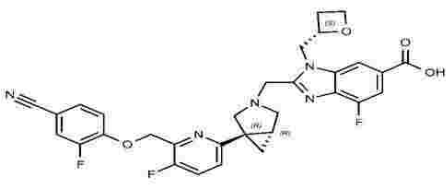
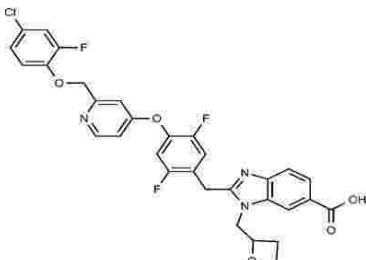
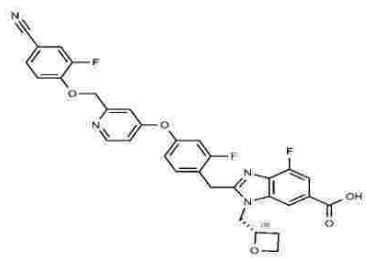
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 528 |    | 2-{{[(2R)-4-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-2-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸              |
| 531 |    | 2-{{[(1S,5S)-1-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 532 |   | 2-{{[(1R,5R)-1-{6-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]-5-フルオロピリジン-2-イル}-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 536 |  | 2-{{4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル]メチル}-1-[(オキセタン-2-イル)メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                                    |
| 537 |  | 2-{{4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル]メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                          |

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                          |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 538 |    | 2-{{4-({2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル}メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸   |
| 539 |    | 2-{{4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-3-フルオロフェニル}メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸     |
| 540 |    | 2-{{4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2-メチルフェニル}メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸      |
| 541 |    | 2-{{4-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2-メチルフェニル}メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸             |
| 542 |    | 2-{{5-({2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル}オキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル}メチル}-4-フルオロ-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |

10

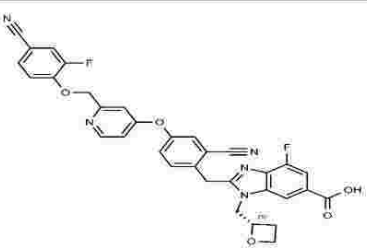
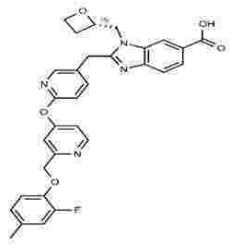
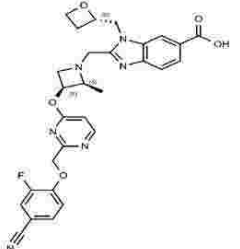
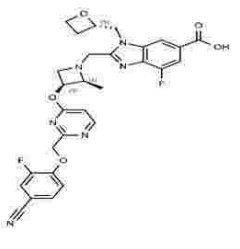
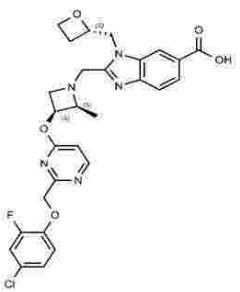
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

| 化合物 | 構造                                                                                  | IUPAC                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 543 |    | 2-{{2-シアノ-4-((2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル}メチル}-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                 |
| 544 |    | 2-{{6-((2-((2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル}メチル}-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                         |
| 545 |   | 2-{{[(2S,3S)-3-((2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル]メチル}-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |
| 546 |  | 2-{{[(2S,3S)-3-((2-[(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル]メチル}-4-フルオロ-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 547 |  | 2-{{[(2S,3S)-3-((2-[(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル]メチル}-1-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸        |

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

| 化合物 | 構造 | IUPAC                                                                                                                              |
|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 548 |    | 2-{{[(2S,3S)-3-({2-[(2,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル]メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸    |
| 549 |    | 2-{{[(2S,3S)-3-({2-[(2-シアノ-4-フルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル]メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸 |
| 550 |    | 2-{{[3-({2-[(2,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]ピリミジン-4-イル}オキシ)アゼチジン-1-イル]メチル}-1-{{[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル}}-1H-1,3-ベンゾジアゾール-6-カルボン酸                  |

10

20

30

40

50

## 【0159】

## 光学活性化合物

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、いくつかのキラル中心を有してもよく、光学活性なラセミ形態で存在して、単離されてもよい。特定の実施形態では、いくつかの化合物は多型を示し得る。当業者は、本明細書に提供される化合物が、任意のラセミ形、光学活性形、ジアステレオマー形、多形形、もしくは立体異性形、及び／またはそれらの混合物で存在し得ることを理解するであろう。当業者はまた、本明細書に記載される有用な特性を有する本明細書に記載されるそのような化合物が本開示の範囲内であることを理解するであろう。当業者は、例えば、再結晶技術によるラセミ形態の分割による、光学活性出発物質からの合成による、キラル合成による、またはキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離による、本明細書に記載の化合物の光学活性形態を調製する方法をさらに理解するであろう。さらに、ほとんどのアミノ酸はキラル（すなわち、L-またはD-と呼ばれ、L-エナンチオマーが天然に存在する立体配置である）であり、別個のエナンチオマーとして存在する場合もある。

## 【0160】

光学活性材料を得る方法の例は当技術分野で知られており、少なくとも以下のものが含まれる：

i) 結晶の物理的分離—個々のエナンチオマーの巨視的結晶を手動で分離する技術。この技術は、別々のエナンチオマーの結晶が存在する（すなわち、材料が集合体であり、結晶が視覚的に区別される）場合に使用され得る；

i i) 同時結晶化—ラセミ化合物が固体状態で集合体である場合にのみ、個々のエナンチ

オマーをラセミ化合物の溶液から別々に結晶化させる技術；

i i i) 酵素分割－酵素の存在下でエナンチオマーの異なる反応速度を利用してラセミ体の部分的または完全な分離を達成する技術；

i v) 酵素的な不斉合成－合成の少なくとも1つのステップで酵素反応を使用して、所望のエナンチオマーの鏡像異性体的に純粋な、または濃縮された合成前駆体を得る合成技術；

v) 化学的な不斉合成－生成物に不斉（すなわち、キラリティー）を生じさせるために、キラル触媒またはキラル補助剤を使用してアキラル前駆体から所望のエナンチオマーを合成する合成技術。

v i) ジアステレオマー分離－ラセミ化合物を、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換する鏡像異性的に純粋な試薬（キラル補助剤）で処理する技術。次いで、得られたジアステレオマーは、クロマトグラフィーまたはより明確なジアステレオマーの違いによる結晶化によって分離され、次いで、キラル補助基が除去されて各エナンチオマーが得られる。

v i i) 一次及び二次不斉変換－ラセミ体のジアステレオマーが溶液中で平衡して、所望のエナンチオマーのジアステレオマーが優勢になる技術、または所望のエナンチオマーのジアステレオマーの速度論的または熱力学的結晶化が平衡を混乱して、その結果、最終的に原則としてすべての物質が所望のエナンチオマーの結晶性ジアステレオマーに変換される技術。次いで、ジアステレオマーから目的のエナンチオマーが誘導される。

v i i i) 速度論的分割－この技術は、エナンチオマーとキラルまたは非ラセミ体試薬、または触媒との反応速度が反応速度条件下で異なるため、ラセミ体の部分的または完全な分割（または部分的に分割された化合物のさらなる分割）を達成することを指す。

i x) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成－所望のエナンチオマーがキラル出発物質から得られ、合成の過程で立体化学的完全性が損なわれないか、損なわれるのが最小限に限られる合成技術；

x) キラル液体クロマトグラフィー－ラセミ体のエナンチオマーを、固定相との異なる相互作用によって液体移動相中で分離する技術。固定相はキラル物質で作ってもよいし、移動相に追加のキラル物質を含めてさまざまな相互作用を引き起こしてもよい。

x i) キラルガスクロマトグラフィー－固定された非ラセミ吸着剤相を含むカラムを使用して、ガス移動相中での異なる相互作用によって、ラセミ体を揮発させ、エナンチオマーを分離する技術；

x i i) キラル溶媒による抽出－特定のキラル溶媒への1つのエナンチオマーの速度論的または熱力学的溶解によってエナンチオマーを分離する技術；

x i i i) キラル膜を通過する輸送－ラセミ体を薄い膜バリアと接触させて配置する技術。障壁は通常、ラセミ体を含む2つの混和性流体を分離し、濃度または圧力差などの駆動力によって、膜障壁を越えた優先的な輸送が引き起こされる。分離は、ラセミ体の一方のエナンチオマーのみを通過させる膜の非ラセミ性の結果として起こる。

【0161】

いくつかの実施形態では、式(I)～(LVI)のいずれかの化合物（その化合物の指定された立体異性体を実質的に含まない）の組成物が本明細書に提供される。特定の実施形態では、本開示の方法及び化合物において、この化合物は他の立体異性体を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物の少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、または99重量%～100重量%の化合物を含み、残りは他の化学種またはエナンチオマーを含む。いくつかの実施形態では、式(I)～(LVI)のいずれかの化合物の組成物（その化合物の指定されたエナンチオマーを実質的に含まないもの）が本明細書に提供される。特定の実施形態では、本開示の方法及び化合物において、この化合物は他のエナンチオマーを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物の少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、または99重量%～100重量%の化合物を含み、残りは他の化学種、またはエナンチオマーを含む。

【0162】

### 同位体濃縮化合物

また、式 (I) ~ (LVI) のいずれかの同位体的に富化された化合物を含むがこれに限定されない同位体的に富化された化合物も本明細書で提供される。

#### 【0163】

薬物動態 (「PK」)、薬力学 (「PD」)、及び／または毒性プロファイルを改善するために医薬品の同位体濃縮 (例えば、重水素化) は、いくつかのクラスの薬物によって以前に実証されている。例えば、Lijinsky et al., Food Cosmet. Toxicol., 20:393 (1982); Lijinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et al., Drug Metab. Dispos., 15:589 (1987); Zello et al., Metabolism, 43:487 (1994); Gately et al., J. Nucl. Med., 27:388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117:191 (1999) を参照のこと。

10

#### 【0164】

薬物の同位体濃縮は、例えば、(1) 望ましくない代謝産物を減少または取り除くために、(2) 親薬物の半減期を増加させるために、(3) 所望の効果を達成するために必要とされる投薬回数を減少するために、(4) 所望の効果を達成するために必要な投与量を減少するために、(5) いずれかが形成される場合、活性代謝産物の形成を増加するために、及び／または (6) 特定の組織における有害な代謝産物の生成を減少するために、使用され得る。薬物の同位体濃縮は、併用療法が意図的であるか否かに関係なく、併用療法用のより効果的及び／または安全な薬物を作成するために使用してもよい。

20

#### 【0165】

原子のその同位体のうちの1つへの置換により、しばしば、化学反応の反応速度に変化がもたらされる。この現象は、速度論的同位体効果 (「KIE」) として公知である。例えば、C-H 結合が化学反応の律速ステップ (すなわち、最高の遷移状態エネルギーを持つステップ) 中に破壊される場合、その反応性水素から (より重い) 同位体への置換は、反応速度の減少を引き起こす。重水素運動同位体効果 (「DKIE」) は、KIE の最も一般的な形式である。(例えば、Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999) を参照のこと)。

30

#### 【0166】

DKIE の規模は、C-H 結合が破壊される所定の反応の速度と、重水素が水素と置換され、C-D 結合が破壊される同じ反応の速度との比率として表され得る。DKIE は、約1 (同位体効果なし) ~ 非常に大きい数、例えば、50 以上の範囲に及び得、この反応は、重水素が水素に置換されている場合、50 倍以上遅い場合があることを意味する。

#### 【0167】

トリチウム (「T」) の水素との置換は、重水素よりもそれでもより強い結合を結果的に生じ、数の上ではより大きな同位体効果を付与する。同様に、限定するものではないが、炭素に関して  $^{13}\text{C}$ 、または  $^{14}\text{C}$ ; 硫黄に関して  $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、または  $^{36}\text{S}$ ; 窒素に関して  $^{15}\text{N}$ ; 及び酸素に関して  $^{17}\text{O}$ 、または  $^{18}\text{O}$  を含む他の元素での同位体置換により、同様の速度論的同位体効果がもたらされ得る。

40

#### 【0168】

動物の体は、治療剤などの異物をその循環系から排除する目的で、さまざまな酵素を発現している。このような酵素の例としては、これらの外来物質と反応して、これらの異物をより極性の中間体、または腎排泄のための代謝産物に変換する、シトクロム P450 酵素 (「CYP」)、エステラーゼ、プロテアーゼ、レダクターゼ、デヒドロゲナーゼ、及びモノアミンオキシダーゼが挙げられる。医薬品化合物の最も一般的な代謝反応のいくつ

50

かとしては、炭素－水素（C－H）結合の炭素－酸素（C－O）または炭素－炭素（C＝C）パイ結合のいずれかへの酸化が含まれる。得られる代謝産物は、生理学的条件下で安定である場合もあれば不安定である場合もあり、親化合物と比べて実質的に異なるP<sub>K</sub>／P<sub>D</sub>、及び急性、及び長期毒性プロファイルを有する場合がある。多くの薬物では、このような酸化は急速である。したがって、これらの薬物は、多くの場合、1日あたり複数回または高用量の投与を必要とする。

#### 【0169】

したがって、本明細書に提供される化合物の特定の位置における同位体濃縮は、天然同位体組成を有する同様の化合物と比較して、本明細書に提供される化合物の薬理学的、P<sub>K</sub>、P<sub>D</sub>、及び／または毒物学的プロファイルに影響を与える検出可能なK<sub>I</sub>Eを生成するであろう。

10

#### 【0170】

##### 組成物及び使用

##### 医薬組成物及び投与方法

本明細書に提供される化合物は、当技術分野で利用可能な方法及び本明細書に開示される方法を使用して、医薬組成物に製剤化され得る。本明細書で提供される化合物のいずれも、適切な医薬組成物として提供されてもよく、適切な投与経路によって投与されてもよい。

#### 【0171】

本明細書で提供される方法は、本明細書で提供される少なくとも1つの化合物と、1つ以上の適合性があり薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与することを包含する。これに関連して、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府もしくは州政府の規制当局によって承認されているか、または動物での使用、及び特定の実施形態ではヒトでの使用について米国薬局方もしくは他の一般に認められている薬局方に収載されていることを意味する。「担体」という用語には、治療薬が投与される希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全及び不完全））、賦形剤、またはビヒクルが含まれる。そのような医薬用担体は、無菌の液体、例えば、水、及び石油性、動物性、植物性または合成由来の油、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などであり得る。医薬組成物が静脈内投与されるとき、水は担体として用いられ得る。生理食塩水及び水性デキストロース及びグリセロール溶液も、特に注射液のための液体担体として使用され得る。適切な医薬担体の例は、Martin, E. W., Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。

20

30

#### 【0172】

臨床実践において、本明細書で提供される医薬組成物または化合物は、当技術分野で公知の任意の経路によって投与され得る。例示的な投与経路には、限定するものではないが、吸入、動脈内、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、鼻、非経口、肺、及び皮下経路が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物または化合物は、非経口投与される。

#### 【0173】

非経口投与用の組成物は、エマルジョンであっても、または滅菌溶液であってもよい。非経口組成物には、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が含まれてもよい。これらの組成物は、湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、及び安定化剤を含んでもよい。滅菌は、細菌学的フィルターの使用、放射線照射によるもの、または加熱によるものなど、いくつかの方法で実行され得る。非経口組成物は、使用時に滅菌水または他の任意の注射可能な滅菌媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で調製されてもよい。

40

#### 【0174】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物は、医薬組成物、または単一の単位剤形である。本明細書で提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防的または治療的有效量の1つ以上の予防的または治療的化合物を含む。

50

## 【0175】

医薬組成物は、1つ以上の医薬賦形剤を含んでもよい。任意の適切な医薬賦形剤を使用してもよく、当業者は適切な医薬賦形剤を選択し得る。好適な賦形剤の非限定的な例としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどが挙げられる。特定の賦形剤が医薬組成物または剤形に組み込むのに適しているか否かは、その剤形が対象に投与される方法及びその剤形での特定の化合物を含むがこれらに限定されない、当技術分野で周知の様々な要因に依存する。本組成物または単一の単位剤形は、必要に応じて、少量の湿潤剤、または乳化剤、またはpH緩衝剤を含有してもよい。したがって、以下に提供される医薬賦形剤は例示的なものであり、限定するものではない。追加の医薬賦形剤としては、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009)に記載されているものが挙げられる。

10

## 【0176】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は消泡剤を含む。任意の適切な消泡剤を使用してもよい。いくつかの態様では、消泡剤は、アルコール、エーテル、油、ワックス、シリコーン、界面活性剤、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様では、消泡剤は、鉱油、植物油、エチレンビスステアリン酸アミド、パラフィンワックス、エステルワックス、脂肪アルコールワックス、長鎖脂肪アルコール、脂肪酸石鹸、脂肪酸エステル、シリコングリコール、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコール共重合体、ポリジメチルシロキサン・二酸化ケイ素、エーテル、オクチルアルコール、カプリルアルコール、トリオレイン酸ソルビタン、エチルアルコール、2-エチルヘキサノール、ジメチコン、オレイルアルコール、シメチコン、及びそれらの組み合わせから選択される。

20

## 【0177】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、共溶媒を含む。共溶媒の具体例としては、エタノール、ポリ（エチレン）グリコール、ブチレングリコール、ジメチルアセトアミド、グリセリン、及びプロピレングリコールが挙げられる。

30

## 【0178】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、緩衝液を含む。緩衝液の具体例としては、酢酸塩、ホウ酸塩、炭酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、水酸化物、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、グリシン、メチオニン、グアーガム、及びグルタミン酸ナトリウムが挙げられる。

## 【0179】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、担体または充填剤を含む。担体または充填剤の具体例としては、ラクトース、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、キトサン、ステアリン酸、キサンタンガム、及びグアーガムが挙げられる。

## 【0180】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、サーファクタントを含む。サーファクタントの具体例としては、 $d-\alpha$ トコフェロール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、ドキュセートナトリウム、ベヘン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ラウリン酸、ヒドロキシステアリン酸マクロゴール15、ミリスチルアルコール、リン脂質、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシシルグリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、及びビタミンEポリエチレン（グリコール）コハク酸塩が挙げられる。

40

## 【0181】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凝固阻止剤を含む。凝固阻止剤の具体例とし

50

ては、リン酸カルシウム（三塩基性）、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及び酸化マグネシウムが挙げられる。

【0182】

医薬組成物とともに使用され得る他の賦形剤としては、例えば、アルブミン、抗酸化剤、抗菌剤、抗真菌剤、生体吸収性ポリマー、キレート剤、放出制御剤、希釈剤、分散剤、溶解促進剤、乳化剤、ゲル化剤、軟膏基剤、浸透促進剤、防腐剤、可溶化剤、溶剤、安定化剤、及び糖類が挙げられる。これらの薬剤のそれぞれの具体例は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009) に記載されている。

10

【0183】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、溶媒を含む。いくつかの態様では、この溶媒は、滅菌等張食塩水またはブドウ糖溶液などの生理食塩水である。いくつかの態様において、この溶媒は、注射用水である。

【0184】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、微粒子またはナノ粒子などの粒子形態である。マイクロ粒子及びナノ粒子は、ポリマーまたは脂質などの任意の適切な材料から形成され得る。いくつかの態様では、微粒子またはナノ粒子は、ミセル、リポソーム、またはポリマーソームである。

【0185】

いくつかの実施形態では、水はいくつかの化合物の変質を促進し得るので、本明細書では、化合物を含む無水の医薬組成物及び剤形を、さらに提供する。

【0186】

本明細書に提供される無水医薬組成物及び剤形は、無水または低水分含有成分、及び低水分または低湿度条件を用いて調製され得る。ラクトース、及び第一級または第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む医薬組成物及び剤形は、製造、包装、及び／または保管時に、蒸気及び／または湿気との実質的接触が予想される場合、無水であり得る。

20

【0187】

無水の医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製及び保管され得る。したがって、無水組成物は、好適な定式のキットに含まれ得るように、水への曝露を阻止するために公知の材料を使用して包装され得る。好適な包装の例としては、限定するものではないが、密封のシールフォイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリスターパック、及びストリップパックが挙げられる。

30

【0188】

本明細書で提供される乳糖を含まない組成物は、当技術分野で周知であり、例えば、米国薬局方（USP）SP（XXI）／NF（XVI）に列挙されている賦形剤を含んでもよい。一般に、乳糖を含まない組成物は、活性成分、結合剤／充填剤、及び潤滑剤を、薬学的に適合し、薬学的に許容される量で含む。例示的な乳糖を含まない剤形には、有効成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

40

【0189】

また、化合物の分解速度を低下させる1つ以上の賦形剤を含む医薬組成物及び剤形も提供される。本明細書では「安定剤」と呼ばれるこのような賦形剤としては、限定するものではないが、アスコルビン酸、pH緩衝剤、または塩緩衝剤などの抗酸化剤が挙げられる。

【0190】

非経口剤形

特定の実施形態では、非経口剤形が提供される。非経口剤形は、皮下、静脈内（ボラス注射を含む）、筋肉内、及び動脈内を含むがこれらに限定されない様々な経路によって対象に投与され得る。それらの投与は通常、汚染物質に対する対象の自然な防御を回避す

50

るので、非経口剤形は通常、無菌であるか、または対象への投与前に滅菌可能である。非経口剤形の例としては、限定するものではないが、すぐに注射できる溶液、注射用の薬学的に許容されるビヒクルにすぐに溶解または懸濁される乾燥製品、すぐに注射できる懸濁液、及びエマルジョンが挙げられる。

【0191】

非経口剤形を提供するために使用され得る好適なビヒクルは、当業者に周知である。例としては、限定するものではないが、USP注射用水；水性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、塩化ナトリウム注入液、リンガー注入液、デキストロース注入液、デキストロース及び塩化ナトリウム注入液、及び乳酸リンガー注入液；水混和性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール；ならびに非水性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが挙げられる。

10

【0192】

本明細書に開示される1つ以上の抗体の溶解度を増加させる賦形剤も、非経口剤形に組み込むことができる。

【0193】

剤形及び単位剤形

ヒトの治療法では、医師は、予防的または治療的処置に応じて、ならびに治療を受ける対象者に特異的な年齢、体重、状態、その他の要因に応じて、最も適切と考える薬理学を決定する。

20

【0194】

特定の実施形態では、本明細書で提供される組成物は、医薬組成物、または単一の単位剤形である。本明細書で提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防的もしくは治療的有効量の1つ以上の予防的もしくは治療的抗体、またはその抗原結合フラグメントを含む。

【0195】

障害またはその1つ以上の症状の予防または処置に有効な化合物または組成物の量は、疾患または症状の性質、及び重症度、ならびにその化合物が投与される経路によって変化する。頻度及び用量はまた、施される特定の治療（例えば、治療剤または予防剤）、障害、疾患、または状態の重症度、投与経路、ならびに対象の年齢体重、反応、及び過去の病歴次第で、各対象に特有の要因に応じて変化する。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から誘導された用量反応曲線から外挿され得る。

30

【0196】

特定の実施形態では、組成物の例示的な用量には、対象1キログラム当たり、またはサンプル重量当たりの化合物のミリグラムまたはマイクログラム量（例えば、1キログラム当たり約10マイクログラム～1キログラム当たり約50ミリグラム、1キログラム当たり約100マイクログラム～1キログラム当たり約25ミリグラム、または1キログラム当たり約100マイクログラムから1キログラム当たり約10ミリグラム）が挙げられる。特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物の投与量は、対象における障害またはその1つ以上の症状を予防、処置、管理、または改善するために投与される、化合物の重量に基づいて、対象の体重の1kg当たり、0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、または15mg/kg以上である。別の実施形態では、対象における障害またはその1つ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するために投与される、組成物、または本明細書で提供される組成物の投与量は、0.1mg～200mg、0.1mg～100mg、0.1mg～50mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～7.5mg、0.1mg～5mg、0.1～2.5mg、0.25mg～20mg、0.25～15mg、0.25～12mg、0.25～10mg、0.25mg～7.5mg、0.25mg～5mg、0.25mg

40

50

～2.5mg、0.5mg～20mg、0.5～15mg、0.5～12mg、0.5～10mg、0.5mg～7.5mg、0.5mg～5mg、0.5mg～2.5mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1mg～12mg、1mg～10mg、1mg～7.5mg、1mg～5mg、または1mg～2.5mgである。

【0197】

用量は、適切なスケジュールに従って、例えば、週に1回、2回、3回、または4回投与されてもよい。当業者には明らかなように、場合によっては、本明細書に開示される範囲外の化合物の用量を使用することが必要な場合がある。さらに、臨床医または処置を行う医師は、対象の反応に応じて、治療をいつどのように中断、調整、または終了するかを知ることになることに留意されたい。

【0198】

当業者には容易に知られるように、異なる治療有効量が異なる疾患及び状態に適用可能であり得る。同様に、そのような障害を予防、管理、処置、または改善するのに十分であるが、本明細書に提供される抗体またはその抗原結合フラグメントに関連する副作用を引き起こすには不十分であるか、またはそれを軽減するのに十分な量もまた、記載された用量に包含され、投与頻度スケジュールは本明細書に記載されている。さらに、対象が本明細書で提供される組成物の複数回投与される場合、すべての投与量が同じである必要はない。例えば、対象に投与される投与量は、組成物の予防効果もしくは治療効果を改善するために増加してもよく、または特定の対象が経験している1つ以上の副作用を軽減するために減少されてもよい。

【0199】

特定の実施形態では、処置または予防は、本明細書で提供される化合物または組成物の1つ以上の負荷用量、その後の1つ以上の維持用量で開始してもよい。

【0200】

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物または組成物の用量は、対象の血液または血清中の化合物の定常状態濃度を達成するために投与され得る。定常状態の濃度は、当業者が利用可能な技術に従って測定することによって決定してもよく、または身長、体重、及び年齢などの対象の身体的特徴に基づいてもよい。

【0201】

特定の実施形態では、同じ組成物の投与を繰り返してもよく、投与は少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3か月、または6か月空けられてもよい。他の実施形態では、同じ予防剤または治療剤の投与を繰り返してもよく、その投与は少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3か月、または6か月空けられてもよい。

治療適用

治療適用の場合、化合物は、当技術分野で公知のもの、及び本明細書で考察するものなどの投与形態に適した薬学的に許容される用量で、ボラスとして静脈内に、または一定期間にわたる持続注入によって、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、滑膜内、くも膜下腔内、または腫瘍内の経路によって、哺乳動物、特定の実施形態ではヒトに投与される。この化合物はまた、局所的及び全身的な治療効果を発揮するために、腫瘍周囲、病変内、または病変周辺経路により適切に投与される。特定の実施形態では、化合物は、当該技術分野で公知のもの、及び本明細書で考察するものなどの経口投与形態に適した薬学的に許容される用量で、哺乳動物、特定の実施形態ではヒトに投与される。例えば、本開示の化合物は、液体または固体の形態としてヒトに経口投与されてもよい。固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。かかる固体剤形では、この化学物質は、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム及び／または：a) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア等、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、

10

20

30

40

50

寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、4級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレー、ならびにi) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及びピルの場合、剤形は緩衝剤も含んでもよい。類似した型の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコール、及び同様の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。

10

#### 【0202】

本明細書に提供される化合物は、本明細書に記載の任意の疾患または状態（例えば、代謝性疾患または状態）の処置に有用であり得る。特定の実施形態では、疾患または状態とは、GLP-1受容体活性の調節から恩恵を受ける任意の疾患または状態である。特定の実施形態では、疾患または状態とは、GLP-1受容体活性のアゴナイズから恩恵を受ける任意の疾患または状態である。特定の実施形態では、この方法は血糖値を低下させる。特定の実施形態では、本方法は、インスリン合成を促進し、インスリン分泌を刺激し、β細胞の質量を増加させ、胃酸分泌を調節し、胃内容排出を調節し、及び／またはグルカゴン産生を減少させる。特定の実施形態では、この疾患または状態とは、2型糖尿病である。

20

#### 【0203】

特定の実施形態では、この疾患または状態とは、肥満、または肥満に関連する1つ以上の疾患または状態である。肥満及び肥満関連状態の非限定的な例としては、症候性肥満、単純肥満、小児肥満、病的肥満、及び腹部肥満（腹部脂肪蓄積を特徴とする中心性肥満）が挙げられる。症候性肥満の非限定的な例としては、内分泌性肥満（例えば、クッシング症候群、甲状腺機能低下症、インスリノーマ、肥満型1型糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、性腺機能低下症）、視床下部肥満、遺伝性肥満（例えば、プラダー・ウィリ症候群、ローレンス・ムーア・ビードル症候群）、及び薬物誘発性肥満（例えば、ステロイド、フェノチアジン、インスリン、スルホニル尿素剤、またはβ遮断薬誘発性肥満）が挙げられる。

30

#### 【0204】

このような肥満に関連する疾患及び症状の例としては、限定するものではないが、耐糖能障害、糖尿病（例えば、2型糖尿病、肥満糖尿病）、脂質代謝異常、高脂血症、高血圧、心不全、高尿酸血症、痛風、脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む）、冠状動脈性心疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症）、脳梗塞（例えば、脳血栓症、一過性脳虚血発作）、骨または関節疾患（例えば、変形性膝関節症、変形性股関節症、変形性脊椎炎、腰痛）、睡眠時無呼吸症候群、肥満性低換気症候群（ピクウィック症候群）、月経障害（例えば、月経周期の異常、月経量及び月経周期の異常、無月経、月経異常症）、内臓肥満症候群、及びメタボリックシンドロームが挙げられる。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、肥満及びインスリン欠乏の両方の症状を示す対象を処置するために使用してもよい。

40

#### 【0205】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態とは、糖尿病である。糖尿病の非限定的な例としては、1型糖尿病、2型糖尿病（例えば、食事療法を受けた2型糖尿病、スルホニル尿素治療を受けた2型糖尿病、かなり進行した段階の2型糖尿病、長期インスリン治療を受けた2型糖尿病）、真性糖尿病（例えば、インスリン非依存性糖尿病、インスリン依存性糖尿病）、妊娠糖尿病、肥満糖尿病、自己免疫性糖尿病、及び境界型糖尿病が挙げられる。

#### 【0206】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態は糖尿病に関連する（例えば、糖尿病の

50

合併症)。糖尿病に関連する障害の非限定的な例としては、肥満、肥満関連障害、メタボリックシンドローム、神経障害、腎症（例えば、糖尿病性腎症）、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管症、骨減少症、高浸透圧糖尿病性昏睡、感染症（例えば、呼吸器感染症、尿路感染症、胃腸感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚障害、脳血管障害、糖尿病性悪液質、創傷治癒遅延、糖尿病性脂質異常症、末梢血行障害、心血管危険因子、（例えば、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧、ならびに管理されていないコレステロール及び／または脂質レベル及び／または炎症に関連する危険因子）、NASH、骨折、及び認知機能障害が挙げられる。

#### 【0207】

糖尿病に関連する疾患または状態の他の非限定的な例としては、前糖尿病、高脂血症（例えば、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症）、メタボリックシンドローム（例えば、GLP-1Rの活性化が有益である代謝障害、メタボリックシンドロームX）、高血圧、耐糖能異常（IGT）、インスリン抵抗性、及びサルコペニアが挙げられる。

#### 【0208】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は糖尿病及び肥満（糖尿病）である。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、メトホルミンの治療効果を改善するのに有用である。

#### 【0209】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態とは、代謝的に重要な組織の障害である。

#### 【0210】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態とは、脂肪肝疾患である。脂肪肝疾患としては、限定するものではないが、非アルコール性脂肪酸肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝炎に起因する脂肪性肝疾患、肥満に起因する脂肪性肝疾患、糖尿病に起因する脂肪肝疾患、インスリン抵抗性に起因する脂肪肝疾患、高トリグリセリド血症に起因する脂肪肝疾患、無ベータリポタンパク質血症、グリコーゲン貯蔵疾患、ウェーバー・クリスチャン病、ウォルマンズ病、妊娠性急性脂肪肝、及びリポジストロフィーが挙げられる。

#### 【0211】

非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）は、アルコール乱用がない場合に発生する一連の疾患を表し、通常は脂肪症（肝臓の脂肪）の存在を特徴とする。NAFLDは、メタボリックシンドローム（肥満、糖尿病、及び高トリグリセリド血症を含む）、及びインスリン抵抗性などのさまざまな症状に関連していると考えられている。NAFLDは成人及び小児において肝疾患を引き起こす場合があり、最終的には肝硬変を引き起こす場合がある（Skelly et al., J Hepatol 2001; 35:195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002; 35(2):373-9）。NAFLDの重症度は、比較的良性で主に大小胞性脂肪症（すなわち、非アルコール性脂肪肝またはNAFL）から非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）までの範囲にわたる（Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 Suppl S 186-90）。特定の実施形態では、対象は小児科対象（例えば、6～16歳；または6～12歳；または6～10歳）である。ある特定の実施形態では、対象は、成体対象である。

#### 【0212】

代謝的に重要な組織における疾患または状態の他の非限定的な例としては、関節障害（例えば、変形性関節症、二次性変形性関節症）、脂肪症（例えば、肝臓での）；胆石；胆嚢障害；胃食道逆流症；睡眠時無呼吸；肝炎；脂肪肝；閉経後骨粗鬆症、骨強度低下、骨減少症、パジェット病、がん患者における溶骨性転移、肝疾患における骨異栄養症、及び腎不全または血液透析によって引き起こされる骨代謝の変化など、骨代謝の変化を特徴とする骨障害、骨折、骨の手術、老化、妊娠、骨折からの保護、及び栄養失調多嚢胞性卵巣

10

20

30

40

50

症候群；腎疾患（例えば、慢性腎不全、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患）；筋ジストロフィー、狭心症、急性または慢性の下痢、精巣機能不全、呼吸機能不全、虚弱、性機能不全（例えば、勃起不全）、及び老年症候群が挙げられる。特定の実施形態では、本明細書に記載の化学物質は、手術後の回復を改善することによって、及び／または外科的外傷によって引き起こされる異化反応を防止することによって、外科的外傷を処置するために使用され得る。

#### 【0213】

いくつかの実施形態では、疾患または状態とは心血管疾患である。心血管疾患の非限定的な例としては、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化、冠状動脈性心疾患または末梢動脈疾患、脳卒中、冠状動脈疾患、うっ血性心不全、冠状動脈性心疾患、高血圧、心不全、脳血管障害（例えば、脳梗塞）、血管機能不全、心筋梗塞、血圧上昇（例えば、130/85 mmHg以上）、及び血栓促進状態（血中のフィブリノーゲンまたはプラスミノーゲン活性化因子阻害剤の増加によって例示される）が挙げられる。

10

#### 【0214】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は、神経障害（例えば、神経変性障害）、または精神障害である。神経障害の非限定的な例としては、脳インスリン抵抗性、軽度認知障害（MCI）、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、不安、認知症（例えば、老人性認知症）、外傷性脳損傷、ハンチントン病、遅発性ジスキネジア、多動症、躁病、パーキンソン病（Morbus Parkinson）、スティール・リチャード症候群、ダウン症、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血I、脳炎症、フリードリヒ失調症、急性混乱障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、緑内障、及び中枢神経系のアポトーシス媒介変性疾患（例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病、牛海綿状脳症（狂牛病）、慢性消耗症候群）が挙げられる。例えば、米国特許出願公開第20060275288A1号を参照のこと。

20

#### 【0215】

精神障害の非限定的な例としては、薬物依存症／中毒（麻薬、アンフェタミン、及び注意欠陥／多動性障害（ADHD））が挙げられる。本明細書に記載の化学物質は、依存性薬物に対する行動反応の改善、薬物依存の軽減、薬物乱用の再発防止、及び所定の依存性物質の不在によって引き起こされる不安の軽減に有用であり得る。例えば、米国特許出願公開第20120021979A1号を参照のこと。

30

#### 【0216】

特定の実施形態では、本明細書に記載される化学物質は、ニューロンの可塑性を増強することにより学習及び記憶を改善し、細胞分化を促進するのに有用であり、またパーキンソン病におけるドーパミンニューロン及び運動機能を保存するのに有用である。

#### 【0217】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態とは、空腹時血糖異常（IFG）、空腹時高血糖（IFG）、高血糖、インスリン抵抗性（血糖恒常性障害）、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、低血糖状態、インスリン抵抗性症候群、高インスリン血症による感覚異常、高脂血症、高コレステロール血症、創傷治癒障害、レプチン抵抗性、耐糖能異常、空腹時血糖値の上昇、脂質異常症（例えば、高脂血症、高トリグリセリド及び低HDLコレステロールを特徴とするアテローム性脂質異常症）、グルカゴノーマ、高尿酸血症、低血糖症（例えば、夜間の低血糖）、及びインスリンに関連する付随的な昏睡状態のエンドポイントである。

40

#### 【0218】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、境界型の空腹時血糖障害、または空腹時高血糖から糖尿病への進行を低減または遅らせ得る。

#### 【0219】

いくつかの実施形態では、疾患または状態とは、自己免疫障害である。自己免疫障害の非限定的な例としては、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎、免疫拒絶に関連する自己免疫障害、移植片対宿主病、ぶどう膜炎、視神経障害、視神経炎、横断性脊髄炎、炎

50

症性腸疾患、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、グレーブス病が挙げられる。例えば、米国特許出願公開第20120148586A1号を参照のこと。

#### 【0220】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態とは、胃または腸に関連する障害である。これらの障害の非限定的な例としては、任意の病因の潰瘍（例えば、消化性潰瘍、 Zollinger-Ellison症候群、薬物誘発性潰瘍、感染症または他の病原体に関連する潰瘍）、消化障害、吸収不良、短腸症候群、盲管（cul-de-sac）症候群、炎症性腸疾患（クローン病、及び潰瘍性大腸炎）、セリアック病、低ガンマグロブリン血症、化学療法及び／または放射線療法誘発性の粘膜炎、及び下痢、胃腸炎、短腸症候群、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（例えば、アスピリンによる胃粘膜損傷）、小腸粘膜損傷、ならびに悪液質（例えば、癌性悪液質、結核性悪液質、血液疾患に伴う悪液質、内分泌疾患に伴う悪液質、感染症に伴う悪液質、後天性免疫不全症候群による悪液質）が挙げられる。

10

#### 【0221】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、対象（例えば、それを必要とする対象）において、体重（例えば、体重過剰）を減少させるか、体重増加を防止するか、体重減少を誘発するか、体脂肪を減少させるか、または食物摂取を減少させるために使用してもよい。特定の実施形態では、対象の体重増加は、食物の過剰摂取もしくはバランスの悪い食事起因する場合があり、または併用薬剤（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、及び同類のものなどのP P A R Y アゴニスト様作用を有するインスリン抵抗性改善薬）に由来する体重増加である場合もある。あるいは、体重増加は、肥満に達する前の体重増加であってもよく、または肥満対象における体重増加であってもよい。体重増加はまた、薬物誘発性の体重増加、または禁煙後の体重増加である場合もある。

20

#### 【0222】

いくつかの実施形態では、状態、疾患、または障害は、食欲過剰（hyperphagia）、過食症（binge eating）、多食症（bulimia）、または強迫的摂食（compulsive eating）などの摂食障害である。

#### 【0223】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態とは、炎症性障害である。炎症性障害の非限定的な例としては、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、術後または外傷後の炎症、膨満感、神経痛、喉頭咽頭炎、膀胱炎、肺炎、脾炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、肝臓、脂肪、脾臓、腎臓、及び腸などの代謝的に重要な組織の炎症、ならびに炎症誘発性状態（例えば、血中の炎症誘発性サイトカインまたは炎症様C反応性タンパク質のマーカーの上昇）が挙げられる。

30

#### 【0224】

いくつかの実施形態では、この疾患または状態とは、がんである。がんの適切な例としては、乳癌（例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌）、膵臓癌（例えば、膵管癌）、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液腺癌、腺扁平上皮癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫）、結腸癌（例えば、消化管間質腫瘍）、直腸癌（例えば、消化管間質腫瘍）、結腸直腸癌（例えば、家族性結腸直腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、消化管間質腫瘍）、小腸癌（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍）、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）、唾液腺癌、脳腫瘍（例えば、松果体星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫）、神経鞘腫、肝癌（例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌）、腎癌（例えば、腎細胞癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌）、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌）、性腺外生殖細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、悪性度の低い卵巣腫瘍）、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌）、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌）、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔

40

50

癌、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部肉腫）、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形腫瘍（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍）、カポジ肉腫、AIDSによるカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、ならびに白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病）が挙げられる。

#### 【0225】

特定の実施形態では、有効量の本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩の投与を含む処置の方法が本明細書に提供される。特定の実施形態では、方法は、疾患または状態の処置に有効な量の本明細書に記載の化合物を、それを必要とする対象に、その疾患または状態の処置または予防に有効な第2の薬剤と組み合わせて投与するステップを包含する。特定の実施形態では、化合物は、本明細書の他の場所に記載されているように、医薬組成物または剤形の形態である。

10

#### 【0226】

特定の実施形態では、対象は未処置の対象である。さらなる実施形態では、対象は、以前に療法を受けたことがある。例えば、特定の実施形態では、対象は単剤処置計画に反応していない。

#### 【0227】

特定の実施形態では、対象とは、他の療法に関連する1つ以上の有害事象のせいで、いくつかの他の療法を中止した対象である。特定の実施形態では、対象はなんらかの他の治療を受けており、本明細書で提供される方法の投与前にその治療を中止した。さらなる実施形態では、対象は治療を受けており、本明細書で提供される化合物の投与とともにその治療を受け続けている。本明細書に記載の化合物は、当業者の判断に従って、疾患または症状を処置するための他の療法と同時に投与してもよい。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法または組成物は、その疾患または状態の処置のための減量された用量の他の療法と同時に投与してもよい。

20

#### 【0228】

##### 診断適用

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、診断適用に使用される。これらの適用は、例えば、代謝疾患または状態などの疾患または状態の診断及び／または予後を行う際に有用であり得る。

30

#### 【0229】

いくつかの診断及び予後の適用または実施形態では、化合物は検出可能な部分で標識され得る。適切な検出可能部分としては、限定するものではないが、放射性同位体、蛍光標識、及び酵素基質標識が挙げられる。別の実施形態では、化合物は標識する必要がなく、その化合物の存在は、標識抗体、またはその化合物に特異的に結合するその抗原結合断片を使用して検出され得る。

#### 【0230】

##### キット

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、キット（すなわち、所定量の試薬と手順を実施するための説明書との包装された組み合わせ）の形態で提供される。いくつかの実施形態では、この手順は診断アッセイである。特定の実施形態では、この手順は治療手順である。

40

#### 【0231】

いくつかの実施形態では、このキットは、化合物を再構成するための溶媒をさらに含む。いくつかの実施形態では、この化合物は医薬組成物の形態で提供される。

#### 【0232】

いくつかの実施形態では、このキットは、本明細書で提供される化合物または組成物と、任意の第2の薬剤または組成物と、障害を処置するための使用方法に関する情報を医療提供者に提供する説明書とを備えてもよい。説明書は、印刷形式、またはフロッピーディスク（登録商標）、CD、もしくはDVDなどの電子媒体の形式、またはそのような説明

50

書入手できるウェブサイトアドレスの形式で提供され得る。本明細書で提供される化合物もしくは組成物、または第2の薬剤もしくは組成物の単位用量は、対象に投与された場合に、化合物または組成物の治療上または予防上有効な血漿レベルをその対象において少なくとも1日維持し得るような用量を含み得る。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、滅菌水性医薬組成物、または乾燥粉末（例えば、凍結乾燥）組成物として含まれてもよい。

#### 【0233】

いくつかの実施形態では、適切な包装が提供される。本明細書で使用される場合、「包装」としては、固体マトリックス、またはシステムで慣例的に使用され、本明細書で提供される化合物及び／または対象への投与に適した第2の薬剤を一定の制限内に保持し得る材料が挙げられる。このような材料としては、ガラス及びプラスチック（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリカーボネート）ボトル、バイアル、紙、プラスチック、プラスチック箔を積層した包装材料（envelope）などが挙げられる。電子ビーム滅菌技術を使用する場合、包装は内容物の滅菌を可能にするのに十分な低密度でなければならない。

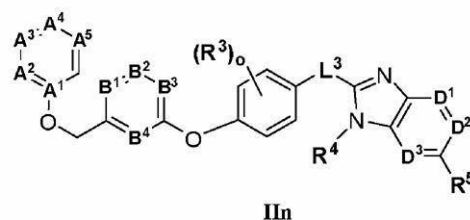
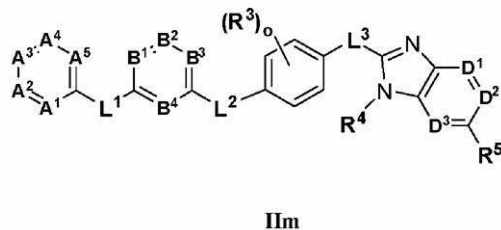
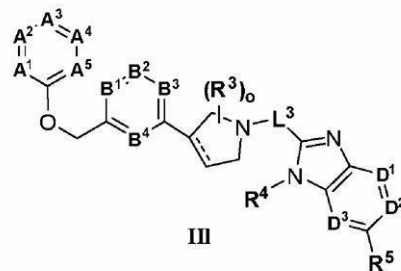
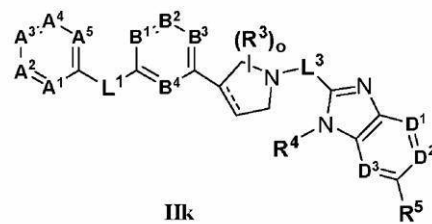
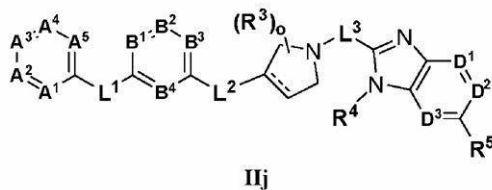
#### 【0234】

##### 調製及び合成手順

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、スキームG1に示される式IIj～IIInの化合物によるものである。

#### スキームG1

##### 【化92】



#### 【0235】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、スキーム1～3に概説されるように調製される。本出願における化合物の合成は、ここに示されるこれらの一般的な反応スキームに限定されない。各々の個々の化合物の詳細な合成については、実施例のセクションを確認されたい。

#### 【0236】

10

20

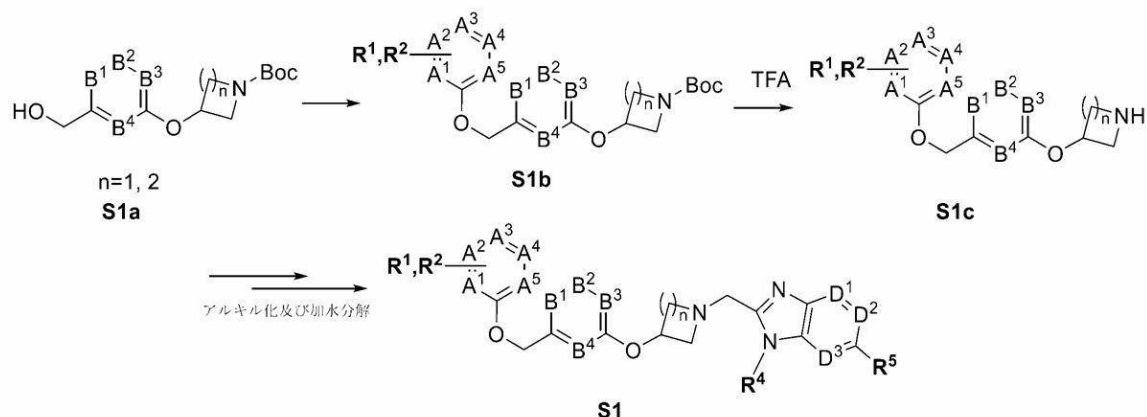
30

40

50

## 【化 9 3】

スキーム 1



10

## スキーム 1 .

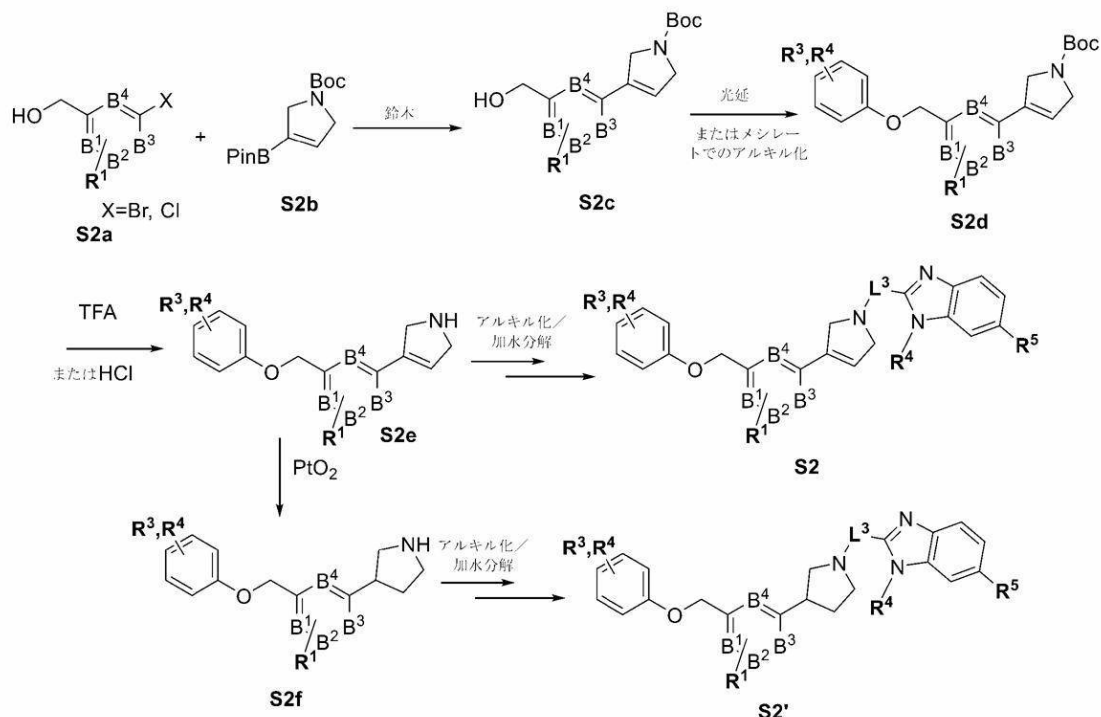
式 S 1 を有する化合物は、スキーム 1 に示されるように合成され得る。S 1 b は、S 1 a を用いる光延反応または S 1 a のメシレートを用いるフェノールのアルキル化によって S 1 a から調製され得る。S 1 b 中の B o c 保護基を T F A 触媒性に切断することでアゼチジン S 1 c が得られる。S 1 c をアルキル化後に加水分解することで S 1 が得られる。

20

## 【 0 2 3 7】

## 【化 9 4】

スキーム 2



30

40

## スキーム 2 .

式 S 2 を有する化合物及び式 S 2 ' を有する化合物は、スキーム 2 に示されるように調製され得る。化合物 S 2 c は、鈴木反応によってハロゲン化物 S 2 a 及びピナコールボラン S 2 b から調製され得る。S 2 c を用いる光延反応、または S 2 c のメシレートを用いるフェノールのアルキル化によって S 2 d が得られる。S 2 d 中の B o c 保護基を T F A

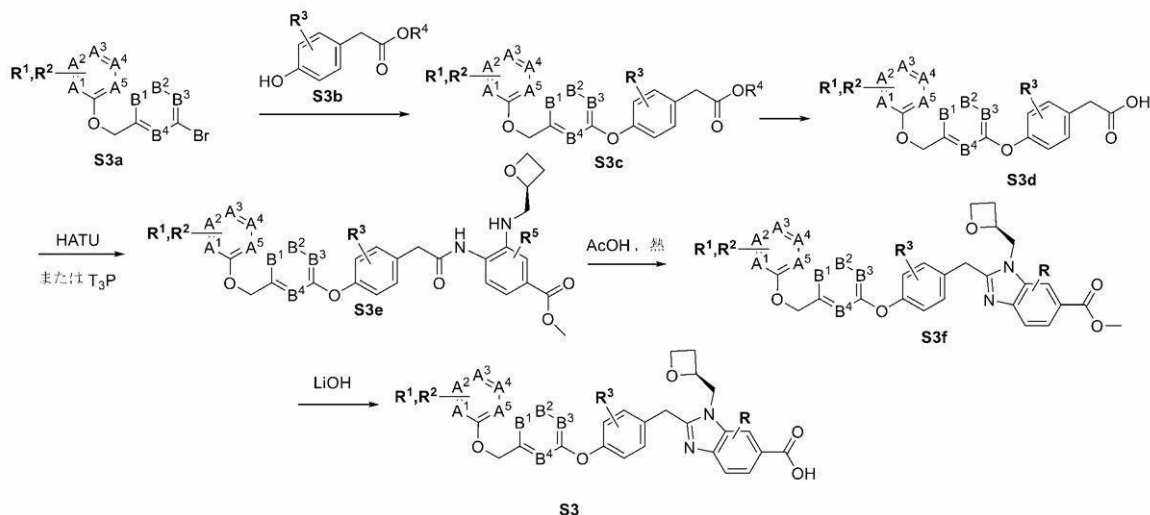
50

触媒性に切断することで、ピロリン S 2 e が得られる。S 2 e をアルキル化した後に加水分解することで S 2 が得られる。同様に、化合物 S 2 ' は、ピロリジン S 2 f ( S 2 e 中の環内二重結合を選択的に水素化することで得ることができる) をアルキル化した後に加水分解することによって調製され得る。

【 0 2 3 8 】

【化 9 5 】

スキーム 3



10

20

スキーム 3 .

式 S 3 を有する化合物は、スキーム 3 に示されるように調製され得る。S 3 a と S 3 b との S N A r 反応または金属触媒カップリング反応によって S 3 c が得られる。R 4 基の加水分解によって酸 S 3 d が得られ、S 3 d をアミド化反応に供することでエステル S 3 e が得られる。酢酸介在性にイミダゾールを形成させることによって S 3 f が得られ、S 3 f を加水分解することで S 3 が得られる。

【実施例】

【 0 2 3 9 】

化合物の調製

【 0 2 4 0 】

本明細書に記載の反応に使用される化合物は、当業者に公知の有機合成技術に従って、市販の化学薬品及び／または化学文献に記載されている化合物から出発して製造される。「市販の化学薬品 (Commercially available chemicals)」は、Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Advanced ChemBlocks, Inc (Burlingame, CA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, 例としては、Sigma Chemical 及び Fluka)、AK Scientific (Union City, CA)、AstaTech, Inc. (Bristol, PA)、Aurum Pharmatech LLC (Franklin Park, NJ)、Combi-Blocks, Inc. (San Diego, CA)、Enamine (Monmouth Jct., NJ)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Frontier Scientific (Logan, UT)、TCI America (Portland, OR)、及び VWR (Radnor, PA) から入手される。特定の反応物及び類似の反応物は、米国化学会 (Chemical Abstract Service) の化学抄録サービスによって作成された公知の化学物質のインデックスを通じて任意選択で特定され、これらのインデックスは、ほとんどの公立及び大学の図書館、ならびにオンラインデータベースで入手可能である。

30

40

50

## 【0241】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述するか、またはそれらの調製を説明する論文への参考文献を提供する適切な参考の書籍としては、例えば、「Synthetic Organic Chemistry」、John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; “T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; 及び J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992; R. C. Larock “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 及び “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes が挙げられる。一部の化合物には保護基の適用が必要である。このような保護の必要性は、当該分野の技術の範囲内である。保護基及びそれらの使用の一般的な説明は、T. W. Greene, P. G. M. Nuts, and Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1999 を参照のこと。

10

20

## 【0242】

分析方法、及び器具

## 【0243】

プロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、Bruker または Varian 分光計を用いて 400、または 600 MHz で得た。NMR スペクトルは、化学シフト  $\delta$  (ppm)、多重度、結合定数  $J$  (Hz)、及び積分として残留溶媒シグナルと比較して報告される。テトラメチルシラン (TMS) を、ある場合には内部標準として使用した。質量スペクトルデータは、次の2つのシステムのいずれかを使用して測定した。システム A: Acquity フォトダイオードアレイ検出器、Acquity 蒸発光散乱検出器 (ELSD) 及び Waters ZQ 質量分析計を備えた、Waters Acquity i クラス超高性能液体クロマトグラフィー (UPLC) システム。データは、Waters Mass Lynx 4.1 ソフトウェアを使用して取得し、純度は UV 波長 220 nm、蒸発光散乱検出 (ELSD) 及びエレクトロスプレー陽イオン (ESI) によって特徴付けられた (カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7  $\mu$ m, 2.1  $\times$  50 mm)。システム B: 1200 シリーズ LC 及び 6140 四重極 MS 検出器で構成される Agilent LC/MS (カラム: Agilent USG YL01131、HPH-C18 2.7  $\mu$ M, 2.1  $\times$  50 mm)。使用溶媒: アセトニトリル/水、0.1% ギ酸を含む。流量 0.7 mL/分。分取 HPLC 精製は、流速 15 mL/分、UV 波長 214 nm 及び 254 nm で検出して実施した (カラム: Jupiter (登録商標) 10  $\mu$ M Proteo 90 Å, 250  $\times$  21.2 mm A、溶媒: アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸、ギ酸、または酢酸などの調整剤を含む))。化合物の純度は、流速 0.5 mL/分 (Acquity BEH C18, 50  $\times$  2.1 mm カラム) の分析 HPLC (Waters Acquity UPLC H-Class 装置) でチェックした。

30

40

## 【0244】

実施例で使用されている略語としては以下を含む：

50

【表 2 - 1】

| 略語                              | 名称                                                               |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| CH <sub>3</sub> CN              | アセトニトリル                                                          |
| aq.                             | 水性                                                               |
| atm                             | 雰囲気                                                              |
| BINAP                           | (1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)                             |
| Boc                             | t-ブトキシカルボニル                                                      |
| CCl <sub>4</sub>                | 四塩化炭素                                                            |
| CDCl <sub>3</sub>               | 重水素化クロロホルム                                                       |
| CO                              | 一酸化炭素ガス                                                          |
| CO <sub>2</sub>                 | 二酸化炭素                                                            |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 炭酸セシウム                                                           |
| CuBr                            | 臭化銅(I)                                                           |
| Cu(OAc) <sub>2</sub>            | 酢酸銅(II)                                                          |
| DCM                             | ジクロロメタン                                                          |
| DEAD                            | アゾジカルボン酸ジエチル                                                     |
| DIPEA                           | ジイソプロピルエチルアミン                                                    |
| DMF                             | N,N-ジメチルホルムアミド                                                   |
| DMSO                            | ジメチルスルホキシド                                                       |
| ESI                             | エレクトロスプレーイオン化                                                    |
| Et <sub>3</sub> N               | トリエチルアミン                                                         |
| EtOAc                           | 酢酸エチル                                                            |
| EtOH                            | エタノール                                                            |
| h                               | 時間                                                               |
| H <sub>2</sub> O                | 水                                                                |
| 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リン酸 |
| HCl                             | 塩酸                                                               |
| HOAc                            | 酢酸                                                               |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 炭酸カリウム                                                           |
| KI                              | ヨウ化カリウム                                                          |
| KOH                             | 水酸化カリウム                                                          |
| KOtBu                           | カリウム tert-ブトキシド                                                  |
| LiAlH <sub>4</sub>              | 水素化アルミニウムリチウム                                                    |
| LiOH                            | 水酸化リチウム                                                          |
| MeOH                            | メタノール                                                            |
| 分間                              | 分                                                                |
| N <sub>2</sub>                  | 窒素                                                               |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 炭酸ナトリウム                                                          |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

| 略語                                 | 名称                                                                             |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | 硫酸ナトリウム                                                                        |
| NaH                                | 水素化ナトリウム                                                                       |
| NaHCO <sub>3</sub>                 | 重炭酸ナトリウム                                                                       |
| NaN <sub>3</sub>                   | アジ化ナトリウム                                                                       |
| NaOH                               | 水酸化ナトリウム                                                                       |
| NBS                                | N-ブロモスクシンイミド                                                                   |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | 塩化アンモニウム                                                                       |
| NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>   | 重炭酸アンモニウム                                                                      |
| NMR                                | 核磁気共鳴                                                                          |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)                                                      |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)                                        |
| Pd/C                               | パラジウム炭素                                                                        |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | 酢酸パラジウム(II)                                                                    |
| 分取 TLC                             | 分取薄層クロマトグラフィー                                                                  |
| RuPhos-Pd-G2                       | クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) |
| sat.                               | 飽和                                                                             |
| t-BuOH                             | tert-ブタノール                                                                     |
| T <sub>3</sub> P                   | 無水プロピルホスホン酸                                                                    |
| TBD                                | 1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン                                                   |
| TFA                                | トリフルオロ酢酸                                                                       |
| THF                                | テトラヒドロフラン                                                                      |

10

20

30

## 【0245】

別途述べられない限り、試薬、及び溶媒は、商業的供給業者から受け取ったままで使用した。水分及び／または酸素に敏感な合成変換には、無水溶媒とオープンで乾燥させたガラス製品を使用した。反応時間及び収率は最適化されていなかった。実施例番号と化合物番号とは同じである。

## 【0246】

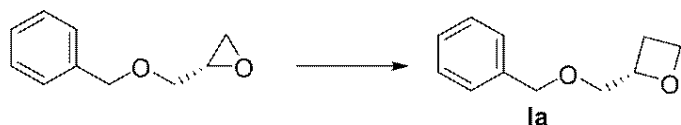
共通中間体の調製：

中間体 I h. メチル (S) - 2 - (クロロメチル) - 1 - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I h)

ステップ A. (S) - 2 - ((ベンジルオキシ)メチル)オキシタン (I a)

40

## 【化96】



KOtBu (2.97 g、30.4 mmol) の tBuOH (50 mL) 中の溶液に、トリメチルスルホキソニウム (6.68 g、30.4 mmol) を加えた。反応混合物を 60℃ で 30 分間攪拌し、次いで (2S) - 2 - [(ベンジルオキシ)メチル]オキシラン (5 g、30.4 mmol) を加えた。この混合物を 2 時間、80℃ で加熱した。完了後、混合物を 25℃ に冷却し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを石油エーテル (

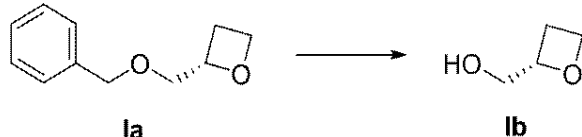
50

10 mL) で洗浄した。濾液に水 (20 mL) を加え、石油エーテル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空濃縮して粗生成物を得た。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:  $\text{EtOAc}$  = 1:1) で精製して、表題の化合物 (Ia) (2.5 g、47%) を黄色油状物として得た。 $m/z$  (ESI、+veイオン) = 201.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【0247】

ステップB. (S)-オキセタン-2-イルメタノール (Ib)

【化97】

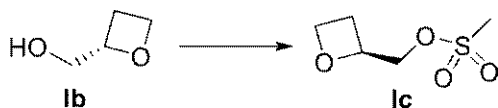


Ia (7 g、39.3 mmol) の THF (90 mL) 溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (700 mg、3.93 mmol) を加えた。この反応混合物を、0.4 MPa の  $\text{H}_2$  下、45 °C で 48 時間撹拌した。完了後、粗混合物をセライトを通して濾過し、得られた THF 中の粗混合物 (Ib) を、いずれの追加精製も行わずに次のステップに進めた。 $m/z$  (ESI、+veイオン) = 111.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【0248】

ステップC. (S)-オキセタン-2-イルメチルメタンスルホネート (Ic)

【化98】

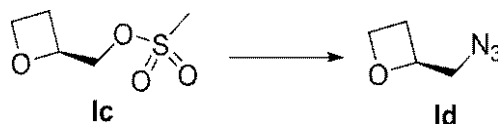


Ib (6 g、68 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、メタンスルホン酸無水物 (17.1 g、102 mmol) 及び TEA (13.6 g、136.5 mmol) を 0 °C で加えた。反応混合物を、20 °C で 2 時間撹拌した。その反応物を、水 (30 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油:  $\text{EtOAc}$  = 1:1) によって精製して、表題の生成物 (Ic) (6 g、53.1%) を黄色の油状物として得た。 $m/z$  (ESI、+veイオン) = 167.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0249】

ステップD. (S)-2-(アジドメチル)オキセタン (Id)

【化99】



Ic (6 g、36.1 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、 $\text{NaN}_3$  (7.02 g、108 mmol) を加えた。その反応混合物を 80 °C で 16 時間撹拌した。その反応物に水 (20 mL) を加え、 $\text{EtOAc}$  (3 × 20 mL) で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) で洗浄した。その有機層 (Id) を濃縮し、いずれの追加精製も行わずに次のステップに用いた。 $m/z$  (ESI、+veイオン) = 114.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0250】

ステップE. (S)-オキセタン-2-イルメタンアミン (Ie)

10

20

30

40

50

## 【化100】



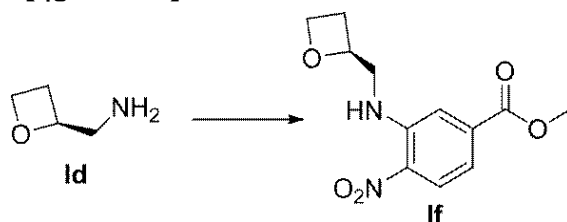
I d (900 mg、7.96 mmol) の THF (30 mL) 中の溶液に、Pd/C (10 mg) を添加した。その反応混合物を、水素下、20℃で2時間攪拌した。終了後、セライトを通して粗反応混合物を濾過した。この濾液 (I e) を、いずれの追加精製も行わずに次のステップに用いた。m/z (ESI, +ve イオン) = 88.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0251】

ステップ F. メチル (S) - 4 - ニトロ - 3 - ((オキシタン - 2 - イルメチル) アミノ) ベンゾエート (I f)

## 【化101】



20

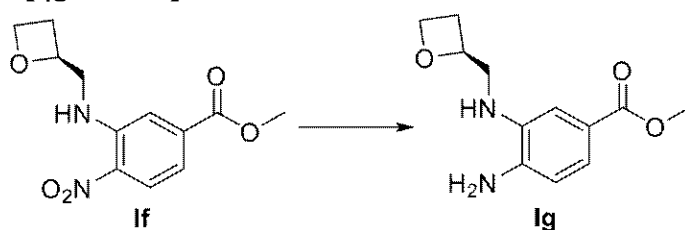
I e (700 mg、10.5 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、メチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (2.09 g、10.5 mmol) 及び TEA (3.18 g、31.5 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃で16時間攪拌し、次いで水 (15 mL) を加えた。溶液を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油 : EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題の生成物 (I f) (1.2 g、43.9%) を黄色固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 267.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0252】

30

ステップ G. メチル (S) - 4 - アミノ - 3 - ((オキシタン - 2 - イルメチル) アミノ) ベンゾエート (I g)

## 【化102】



40

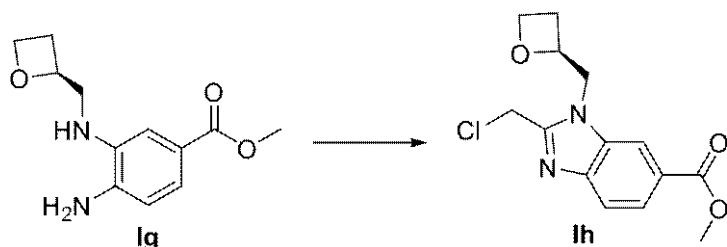
I f (800 mg、7.9 mmol) の THF (8 mL) 中の溶液に Pd/C (100 mg) を添加した。この反応混合物を、50 psi H<sub>2</sub> 下で 20℃で3時間攪拌した。完了後、粗混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮して、表題の化合物 (I g) (0.6 g、43.9%) を黄色固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 237.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0253】

ステップ H. メチル (S) - 2 - (クロロメチル) - 1 - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (I h)

50

## 【化 1 0 3】



I g (700 mg、2.96 mmol) の MeCN (10 mL) の溶液に、2-クロロ-1,1,1-トリメトキシエタン (456 mg、2.96 mmol) 及び 4-メチル-ベンゼンスルホン酸 (25 mg、0.14 mmol) を添加した。この反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油: EtOAc = 1:1) によって精製して、表題の生成物 (I h) (0.6 g、68.9%) を黄色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 295.1 [M+H]<sup>+</sup>。

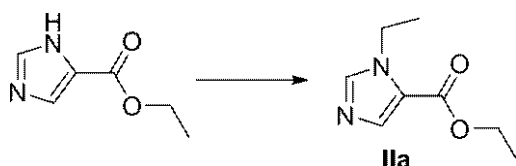
10

## 【0254】

中間体 I I f. メチル 2-(クロロメチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (I I f)

ステップ A. エチル 1-エチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (I I a)

## 【化 1 0 4】



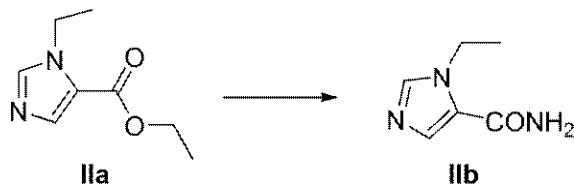
エチル 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (2.8 g、20.0 mmol) の DMF (10 mL) 中の溶液に、0℃ で NaH (鉱油中 60%、1.2 g、30.0 mmol) を加えた。同温度で 0.5 時間攪拌した後、ヨードエタン (3.12 g、20.0 mmol) を加え、得られた混合物を 0℃ でさらに 0.5 時間攪拌した。完了後、その混合物を、H<sub>2</sub>O (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。有機層を、H<sub>2</sub>O (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して粗残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 5:1) によって精製して、表題生成物 (I I a) (850 mg、25%) を白色固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 169.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0255】

ステップ B. 1-エチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド (I I b)

## 【化 1 0 5】



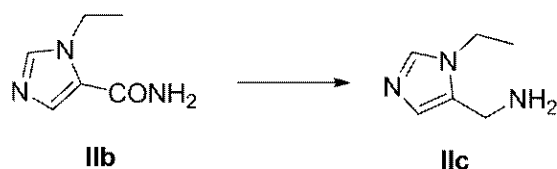
MeOH (50 mL) 中の 7 N NH<sub>3</sub> 溶液の I I a (3.6 g、21.4 mmol) の溶液を、密閉反応器内で 80℃ で 36 時間攪拌した。完了後、その混合物を真空中で濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) によって精製して、表題生成物 (I I b) (1.9 g、64%) を白色固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 140.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0256】

50

ステップC. (1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタンアミン (IIc)  
【化106】

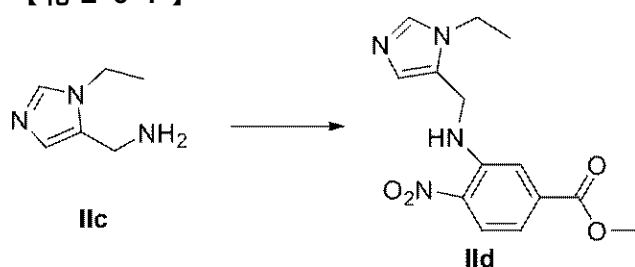


IIb (1.9 g、13.6 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、LiAlH<sub>4</sub> (1.1 g、27.2 mmol) を 0℃ で加えた。その混合物を、N<sub>2</sub> 下、60℃ で 16 時間撹拌した。完了後、その混合物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>O でクエンチし、濾過した。濾液を DCM (100 mL) で抽出した。その有機層を真空中で濃縮して、粗表題生成物 (IIc) (1.4 g) を無色油状物として得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。m/z (ESI、+ve イオン) = 126.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0257】

ステップD. メチル 3-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)-4-ニトロベンゾエート (II d)  
【化107】



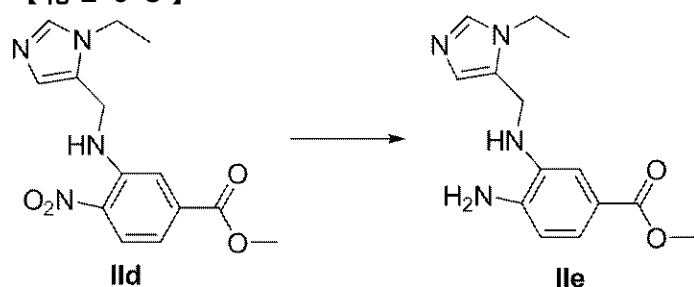
20

IIc (1.4 g、11.1 mmol)、メチル 3-フルオロ-4-ニトロベンゾエート (2.4 g、12.2 mmol)、及び TEA (3.3 g、33.3 mmol) の THF (20 mL) 中の混合物を、25℃ で 16 時間撹拌した。完了後、その混合物を H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機層を分離し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) によって精製して、表題生成物 (II d) (1.6 g、47%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 305.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0258】

ステップE. メチル 4-アミノ-3-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)ベンゾエート (II e)  
【化108】



40

II d (1.6 g、5.26 mmol)、及び 10% Pd/C (200 mg) の MeOH (10 mL) 中の混合物を H<sub>2</sub> 下、25℃ で 2 時間撹拌した。完了後、その混合物をセライトのパッドを通して濾過し、追加の MeOH (100 mL) ですすいだ。有機層を合わせて、真空中で濃縮して、粗残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) によって精製して、表題の生成物 (II e) (1.

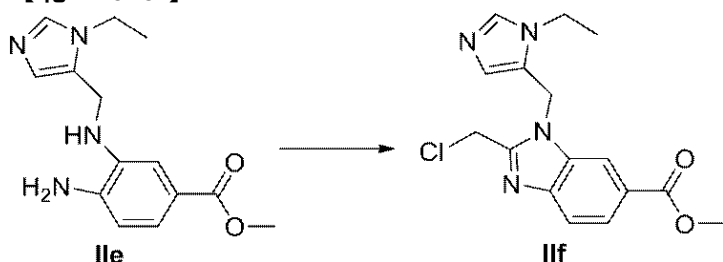
50

3 g、90%)を褐色固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 275.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0259】

ステップF. メチル2-(クロロメチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(II f)

【化109】



10

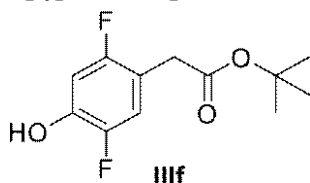
57 e (100 mg、0.36 mmol)のCH<sub>3</sub>CN (3 mL)溶液に、2-クロロ-1,1,1-トリメトキシエタン (67.7 mg、0.44 mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物 (3.4 mg、0.018 mmol)を室温に加えた。その混合物を、60℃に加熱し、一晚攪拌した。粗反応混合物を逆相HPLC (CH<sub>3</sub>CN及び調整剤として0.1% HOAcを含有する水)によって精製して表題の生成物(II f) (46.6 mg、39.0%)を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 333.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0260】

中間体IIIf. tert-ブチル2-(2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテート(IIIf)

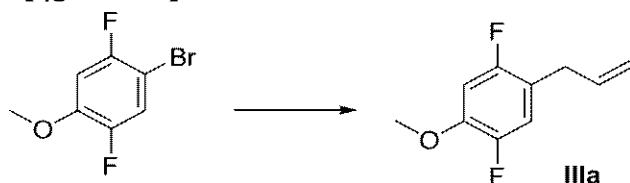
【化110】



30

ステップA. 1-アリル-2,5-ジフルオロ-4-メトキシベンゼン(II Ia)

【化111】



40

1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-メトキシベンゼン (5 g、22.4 mmol)、アリルトリブチルスズ (8.9 g、26.8 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.59 g、2.2 mmol)をDMF (100 mL)中に含む溶液をN<sub>2</sub>雰囲気下、110℃で18時間攪拌した。反応物を水 (500 mL)に注ぎ入れ、EtOAc (150 mL×2)で抽出した。統合した有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc:石油エーテル=1:15)によって精製することで、表題生成物(II Ia) (2.63 g、57.6%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.89 (dd, J = 11.56, 7.04 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 10.10, 7.14 Hz, 1H), 5.83 - 5.95 (m, 1H), 5.03 - 5.12 (m, 2H),

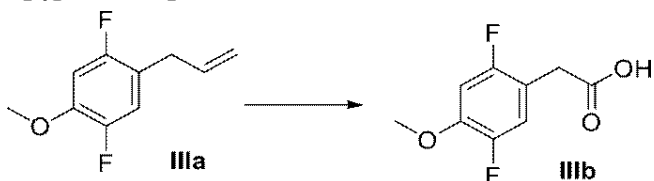
50

3.85 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 6.50$ , 1.05 Hz, 2H)。

【0261】

ステップB. 2-(2,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)酢酸(IIIb)

【化112】



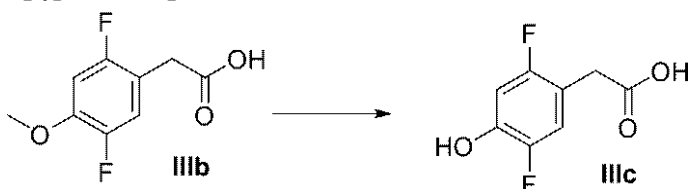
10

IIIa (2.5 g、13.6 mmol)、 $\text{NaIO}_4$  (11.64 g、54.4 mmol) を  $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (40 mL / 40 mL / 70 mL) の混合溶液中含む混合物に対して、塩化ルテニウム(III) (560 mg、2.7 mmol) を  $0^\circ\text{C}$  で添加した。反応物を  $0^\circ\text{C}$  で2時間攪拌し、水 (50 mL) に注ぎ入れ、 $\text{DCM}$  (50 mL  $\times$  2) で抽出した。統合した有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、不純な粗表題生成物(IIIb) (2.2 g) を暗緑色の固体として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 203.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0262】

ステップC. 2-(2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸(IIIc)

【化113】



20

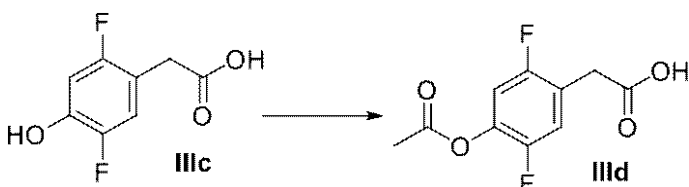
粗IIIb (650 mg、3.2 mmol) を  $\text{DCM}$  (6 mL) 中含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、 $\text{BBr}_3$  (1.5 mL) を  $0^\circ\text{C}$  で添加した。反応物を  $25^\circ\text{C}$  で2時間攪拌し、氷水に注ぎ入れ、 $\text{EtOAc}$  (50 mL  $\times$  3) で抽出した。統合した有機層を濃縮し、逆相HPLC ( $\text{CH}_3\text{OH}$  を32%含む  $\text{H}_2\text{O}$ ) によって精製することで、表題生成物(IIIc) (441 mg、65%) を灰色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 189.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0263】

ステップD. 2-(4-アセトキシ-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸(IIId)

【化114】



40

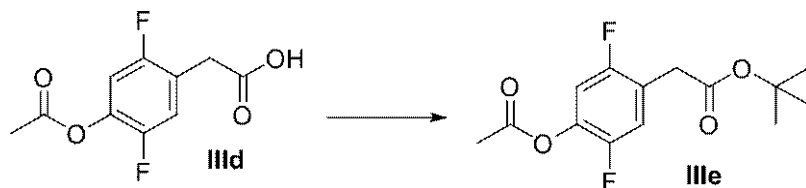
IIIc (50 mg、0.26 mmol) 及び  $\text{Ac}_2\text{O}$  (54 mg、0.53 mmol) を  $\text{DCM}$  (3.0 mL) 中含む混合物に対して、濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を1滴添加した。得られた透明な溶液を  $25^\circ\text{C}$  で1.5時間攪拌し、水 (5 mL) に注ぎ入れ、 $\text{EtOAc}$  (15 mL  $\times$  2) で抽出した。統合した有機層を減圧下で濃縮し、逆相HPLC ( $\text{CH}_3\text{OH}$  を37%含む  $\text{H}_2\text{O}$ ) によって精製することで、表題生成物(IIId) (37 mg、54%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 253.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

50

## 【0264】

ステップE. *tert*-ブチル 2-(4-アセトキシ-2,5-ジフルオロフェニル)アセテート (IIIe)

## 【化115】

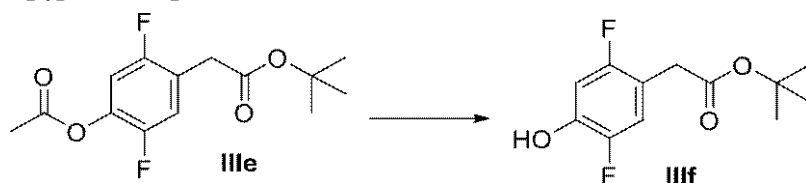


IIIId (100 mg、0.43 mmol)、Boc<sub>2</sub>O (190 mg、0.87 mmol)、DMAP (11 mg、0.09 mmol) を *t*-BuOH (5 mL) 中に含む溶液を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル = 1 : 10) によって精製することで、表題生成物 (IIIe) (69 mg、50%) を無色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 309.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0265】

ステップF. *tert*-ブチル 2-(2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテート (IIIf)

## 【化116】

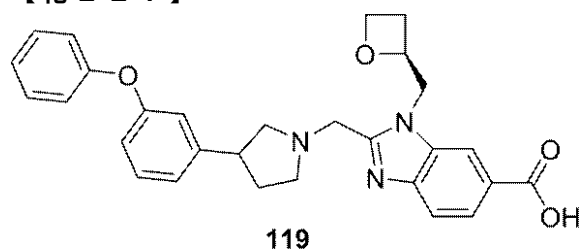


IIIe (380 mg、1.33 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (275 mg、2 mmol、1.5 当量) を CH<sub>3</sub>OH (5 mL) 中に含む混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌した。反応物を水 (25 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を濃縮し、逆相 HPLC (CH<sub>3</sub>CN を 37% 含む H<sub>2</sub>O (調整剤として TFA を 0.5% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (IIIf) (320 mg、88%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 267.0 [M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.27 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 11.50, 7.19 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 10.80, 7.44 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

## 【0266】

実施例 119. 1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-2-((3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (119)

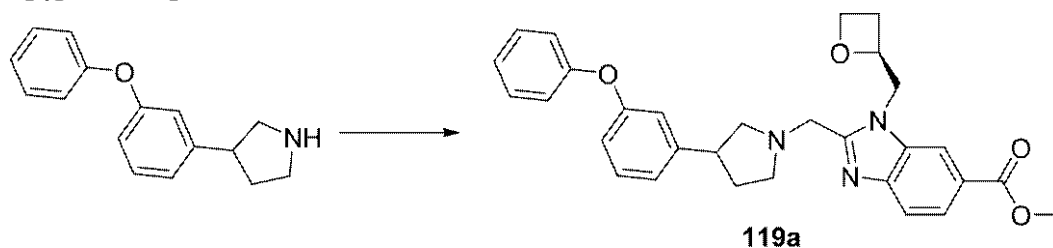
## 【化117】



ステップA. メチル 1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-2-((3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダ

## ゾール-6-カルボキシレート (119a)

【化118】

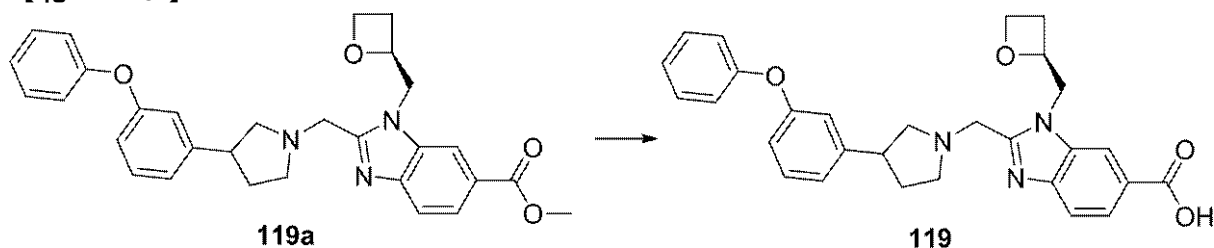


3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン (20 mg、0.084 mmol)、Ih (19.7 mg、0.084 mmol)、及び DIPEA (0.029 mL、0.17 mmol) を DCM (0.84 mL) 中に含む溶液を 40 °C に一晩加熱した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 含量を 0 → 100 % とするグラジエント溶出) によって直接精製することで、表題生成物 (119a) (32 mg、77 %) を得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 498.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0267】

ステップ B. 1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-2-(3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (119)

【化119】

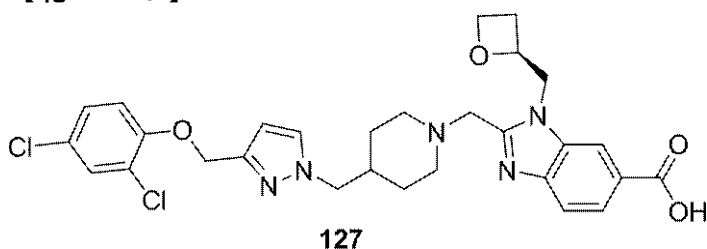


119a (30 mg、0.06 mmol) を THF/H<sub>2</sub>O (0.6 mL、2:1) 中に含む溶液に対して、LiOH (2.5 mg、0.06 mmol) を添加し、2 時間攪拌した。1 N の HCl を用いて反応物を中和し、EtOAc で抽出した。有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中の MeOH 含量を 0 → 10 % とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (119) (17 mg、58 %) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 484.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0268】

実施例 127. (S)-2-((4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (127)

【化120】



ステップ A. tert-ブチル 4-((3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (127a)

10

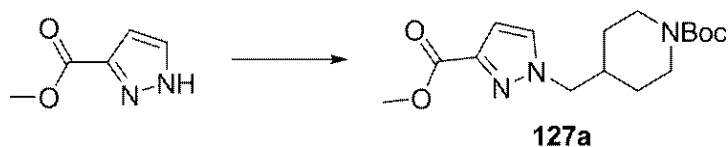
20

30

40

50

## 【化 1 2 1】



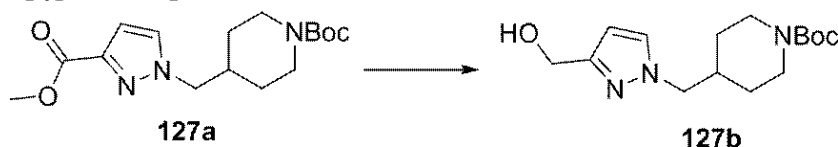
メチル1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (1.26 g、10.0 mmol)、  
tert-ブチル4-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)pyrazol-1-yl)methyl  
piperidine-1-carboxylate (2.77 g、10.0 mmol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.78 g、30.0 mmol)をCH<sub>3</sub>CN  
(50 mL) 中に含む溶液を60℃で5時間攪拌した。完了後、反応物をH<sub>2</sub>O (30  
mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。有機層をH<sub>2</sub>O (30 mL)  
、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮する  
ことで、粗残留物を得た。これを逆相HPLC (CH<sub>3</sub>CNを含むH<sub>2</sub>O (調整剤としてギ  
酸を0.1%含む)) によって精製することで、表題生成物 (127a) (1.60 g、  
49%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 346.  
1 [M+Na]<sup>+</sup>。

10

## 【0 2 6 9】

ステップB. tert-ブチル4-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)pyrazol-1-yl)methyl  
piperidine-1-carboxylate (127b)

## 【化 1 2 2】



20

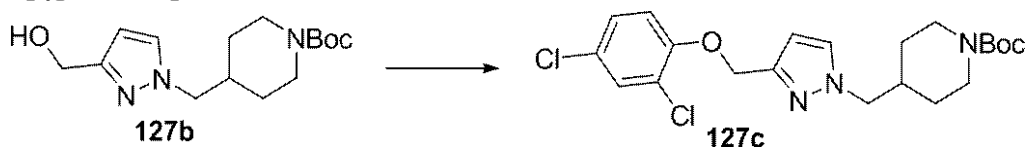
127a (1.60 g、4.9 mmol) を20 mLの無水THF中に含む溶液に対し  
て、DIBAL-H溶液 (ヘキサン中1N、14.7 mL、14.7 mmol) を0℃で  
添加した。反応物をN<sub>2</sub>雰囲気下、15℃で2時間攪拌した。完了後、反応物をNa<sub>2</sub>S  
O<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>Oで反応停止処理した。混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM (100 mL)  
ですすいだ。有機層を濃縮することで、表題生成物 (127b) (970 mg、67  
%) を無色の油として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 296.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0 2 7 0】

ステップC. tert-ブチル4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)pyrazol-1-yl)methyl  
piperidine-1-carboxylate (127c)

## 【化 1 2 3】



40

127b (310 mg、1.1 mmol)、2,4-ジクロロフェノール (187 mg  
、1.2 mmol)、及びPPh<sub>3</sub> (303 mg、1.2 mmol) をTHF (10 mL)  
) 中に含む溶液に対して、DEAD (201 mg、1.2 mmol) を0℃で添加した。  
反応物をN<sub>2</sub>雰囲気下、15℃で5時間攪拌した。完了後、反応物をH<sub>2</sub>O (20 mL)  
で希釈し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。有機層をH<sub>2</sub>O (30 mL)、ブ  
ライン (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮する  
ことで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油：EtOAc  
= 10 : 1) によって精製することで、表題生成物 (127c) (81 mg、17%)

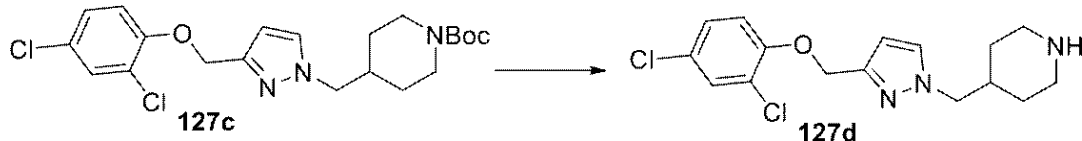
50

を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 462.0 [M + Na]<sup>+</sup>。

【0271】

ステップD. 4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン(127d)

【化124】



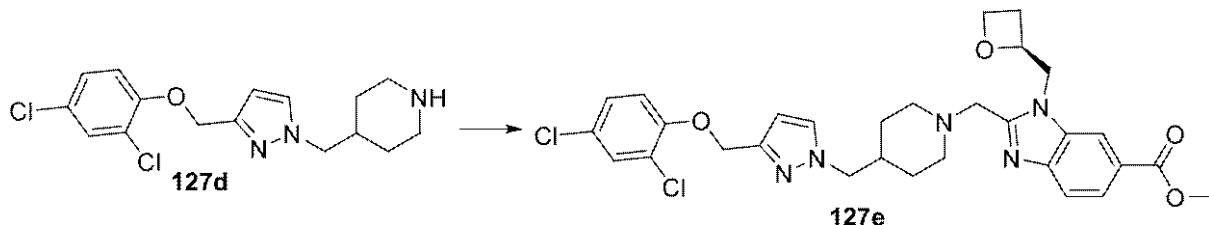
10

127c (81mg、0.18mmol)をDCM(10mL)中に含む溶液に対して、2,6-ルチジン(432mg、3.7mmol)及びTMSOTf(400mg、1.8mmol)を0℃で添加した。0℃で1時間攪拌後、反応物をNH<sub>4</sub>Cl(10mL)で反応停止処理し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。統合した有機層をH<sub>2</sub>O(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、粗表題生成物(127d)を黄色の油として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 340.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0272】

ステップE. メチル(S)-2-((4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(127e)

【化125】



30

127d(ステップDから得た粗物質、0.18mmol)及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(75mg、0.54mmol)をDMF(5mL)中に含む混合物に対して、Ih(53mg、0.18mmol)を10℃で添加した。同じ温度で16時間攪拌後、反応物をH<sub>2</sub>O(5mL)で希釈し、DCM(20mL×3)で抽出した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50:1)によって精製することで、表題生成物(127e)(61mg、57%)を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 598.1 [M + H]<sup>+</sup>。

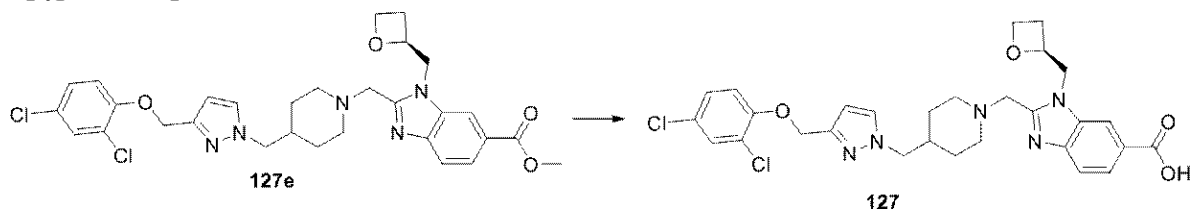
40

【0273】

ステップF. (S)-2-((4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(127)

50

## 【化 1 2 6】

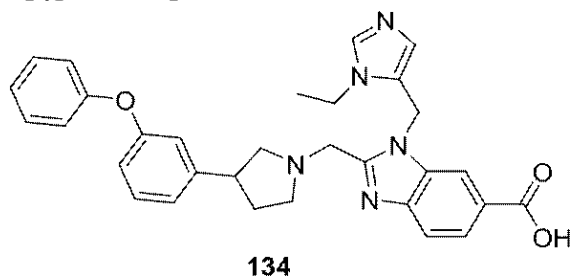


127e (61mg、0.1mmol)をTHF (3ml) 及びH<sub>2</sub>O (1ml) 中に含む混合物に対して水酸化リチウム (24mg、1.0mmol) を添加し、この混合物を30℃で5時間攪拌した。完了後、1NのHClを反応物に添加してpH=7に調整した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を逆相HPLC (CH<sub>3</sub>CNを含むH<sub>2</sub>O (調整剤としてTFAを0.1%含む)) によって精製することで、表題生成物 (127) (23.2mg、39%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 584.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.28 – 8.41 (m, 1H), 7.97 – 8.11 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.32, 1.10 Hz, 1H), 7.13 – 7.28 (m, 2H), 6.42 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 5.16 – 5.26 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.79 (d, J = 3.42 Hz, 2H), 4.70 – 4.76 (m, 1H), 4.58 – 4.70 (m, 2H), 4.39 (dt, J = 9.11, 5.96 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.85 Hz, 2H), 3.78 (br d, J = 10.03 Hz, 2H), 3.14 – 3.29 (m, 2H), 2.68 – 2.87 (m, 1H), 2.41 – 2.56 (m, 1H), 2.15 – 2.32 (m, 1H), 1.74 – 1.93 (m, 2H), 1.49 – 1.68 (m, 2H)。

## 【0 2 7 4】

実施例 134. 1 – ((1 – エチル – 1H – イミダゾール – 5 – イル) メチル) – 2 – ((3 – フェノキシピロリジン – 1 – イル) メチル) – 1H – ベンゾ [d] イミダゾール – 6 – カルボン酸 (134)

## 【化 1 2 7】



ステップ A. メチル 1 – ((1 – エチル – 1H – イミダゾール – 5 – イル) メチル) – 2 – ((3 – (3 – フェノキシフェニル) ピロリジン – 1 – イル) メチル) – 1H – ベンゾ [d] イミダゾール – 6 – カルボキシレート (134a)

10

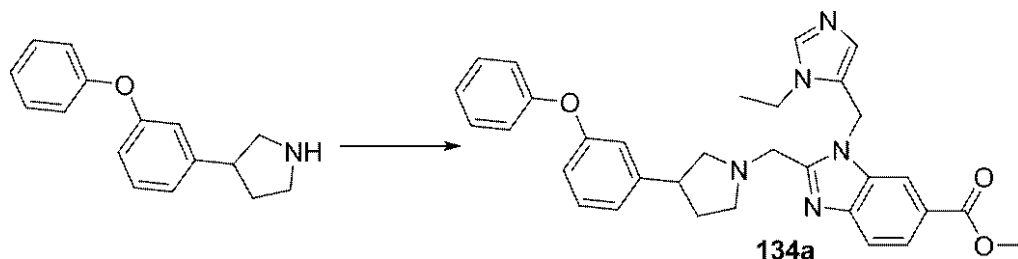
20

30

40

50

## 【化 1 2 8】



3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン (4 mg、0.017 mmol)、IIf (4.6 mg、0.014 mmol)、及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (14 mg、0.14 mmol) を DMF (1 mL) 中に含む溶液を室温で 20 時間攪拌した。完了後、反応物を逆相 HPLC (水中の  $\text{CH}_3\text{CN}$  含量を 0→90% とするグラジエント溶出 (調整剤として TFA を 0.1% 含む)) によって精製することで、表題化合物 (134a) (8.2 mg) を、不純物をいくらか含む白色の固体とした得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 536.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

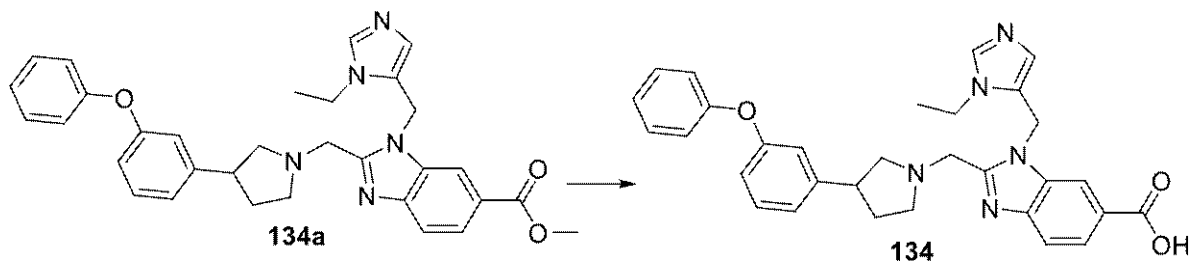
10

## 【0 2 7 5】

ステップ B. 1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-2-((3-(3-フェノキシフェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (134)

20

## 【化 1 2 9】



134a (8.2 mg、粗物質) を THF (0.5 mL) 中に含む溶液を 2 N の NaOH (0.5 mL) 及び MeOH (4 滴) で処理した。得られた混合物を室温で 20 時間攪拌した。完了後、反応物を逆相 HPLC (水中の  $\text{CH}_3\text{CN}$  含量を 0→60% とするグラジエント溶出 (調整剤として TFA を 0.1% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (134) (3.7 mg、2 ステップで 41%、ラセミ) を白色の固体として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.99 (s, 1H), 8.24 (br d,  $J = 0.73$  Hz, 1H), 8.04 – 8.07 (m, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.44$  Hz, 1H), 7.33 – 7.39 (m, 3H), 7.08 – 7.15 (m, 3H), 7.03 (br t,  $J = 2.02$  Hz, 1H), 6.96 – 7.00 (m, 2H), 6.88 – 6.92 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.31 (q,  $J = 7.34$  Hz, 2H), 3.92 – 4.01 (m, 2H), 3.65 – 3.75 (m, 3H), 2.53 – 2.60 (m, 2H), 2.21 – 2.29 (m, 2H), 1.53 (t,  $J = 7.34$  Hz, 3H)  $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 522.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

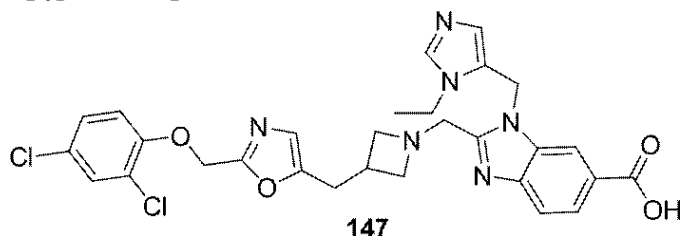
40

## 【0 2 7 6】

実施例 147. 2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)オキサゾール-5-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (147)

50

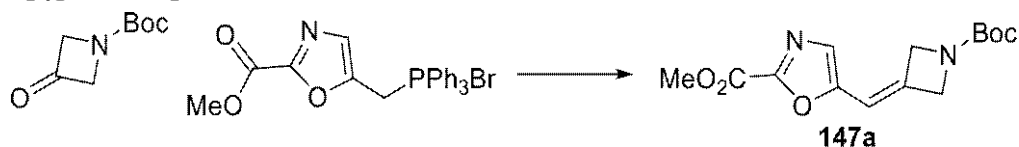
## 【化 1 3 0】



ステップ A. メチル 5-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)メチル)オキサゾール-2-カルボキシレート (147a)

10

## 【化 1 3 1】



メチル 5-((プロモトリフェニル-λ 5-ホスファニル)メチル)オキサゾール-2-カルボキシレート (211 mg、0.44 mmol、トルエン中、90℃でメチル 5-((プロモメチル)-1,3-オキサゾール-2-カルボキシレートと共にトリフェニルホスフィン)を 24 時間加熱し、溶媒をデカントし、固体残留物を高真空ポンプで乾燥させることによって調製したもの)を無水 DMF (2.2 mL) 中に含む溶液に対して、NaH (19 mg、0.47 mmol、鉱物油中 60%) を 0℃で添加した。10 分間攪拌後、tert-ブチル 3-オキサアゼチジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.29 mmol) を DMF (1.5 mL) 中に含む溶液を滴下して添加し、反応物を室温に温めた。16 時間後、反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl で反応停止し、EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 含量を 0→90% とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (147a) (48 mg、56%) を得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 239.3 [M - tBu + H]<sup>+</sup>。

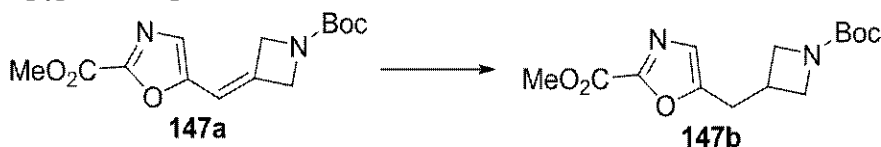
20

30

## 【0 2 7 7】

ステップ B. メチル 5-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)メチル)オキサゾール-2-カルボキシレート (147b)

## 【化 1 3 2】



147a (45 mg、0.15 mmol) を含む EtOH (1.5 mL) に対して、10% Pd/C (8 mg、0.008 mmol) を室温で添加した。水素を用いて混合物を 10 分間脱気した後、H<sub>2</sub> バルーン下で 4 時間攪拌した。反応物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAc ですすいであら濃縮することで、表題生成物 (147b) (42 mg) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。m/z (ESI, +ve イオン) = 241.1 [M - tBu + H]<sup>+</sup>。

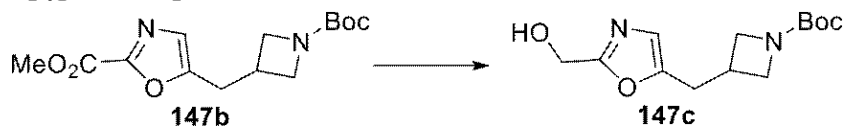
40

## 【0 2 7 8】

ステップ C. tert-ブチル 3-((2-((ヒドロキシメチル)オキサゾール-5-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (147c)

50

## 【化 1 3 3】



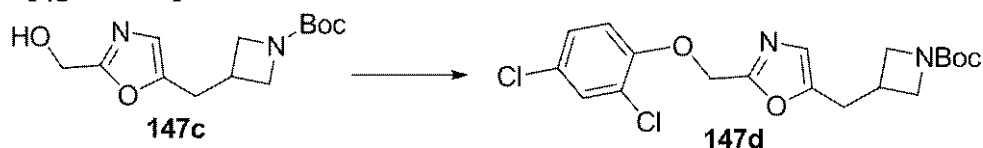
粗 1 4 7 b ( 4 2 m g ) を無水 E t O H ( 1 . 4 m L ) 中に含む 0 ° C の溶液に対して、  
 N a B H <sub>4</sub> ( 1 6 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) 及び C a C l <sub>2</sub> ( 4 7 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) を添加した。その後、反応物を室温で 4 時間攪拌し、1 N の H C l ( 1 m L ) を滴下  
 して添加して反応停止処理し、E t O A c ( 5 m L × 3 ) で抽出した。有機層を H <sub>2</sub> O ( 5 m L ) 、  
 ブライン ( 5 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( D C M 中の M e O H 含量を 0 → 1 5 %  
 とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 ( 1 4 7 c ) ( 3 2 m g 、 2 ステップで 8 4 % ) を得た。m / z ( E S I , + v e イオン) = 2 9 1 . 1  
 [ M + N a ] <sup>+</sup>。

10

## 【0 2 7 9】

ステップ D . t e r t - ブチル 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 4 - ジクロロフェノキシ) メチル) オキサゾール - 5 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 1 4 7 d )

## 【化 1 3 4】



20

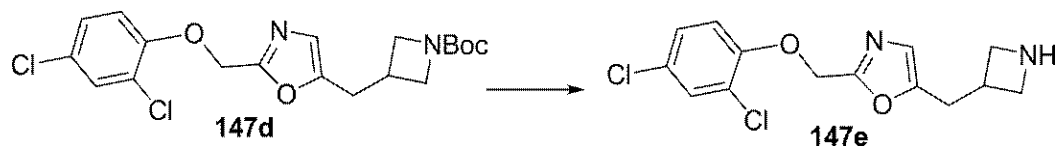
1 4 7 c ( 3 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) を含む無水 T H F ( 1 . 1 m L ) に対して、  
 D I A D ( 4 1 m g 、 0 . 2 0 m m o l ) 、 P P h <sub>3</sub> ( 5 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l ) 、  
 及び 2 , 4 - ジクロロフェノール ( 2 2 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) を 0 ° C で添加した。反  
 応物を室温に温めた。3 時間後、H <sub>2</sub> O ( 3 m L ) を添加し、反応物を E t O A c ( 3 m  
 L × 3 ) で抽出した。有機層をブライン ( 3 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾  
 過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィー ( ヘキサン中の E t O A c 含量を 0 → 9 0 % とするグラジエント溶出) によって精製  
 することで、表題生成物 ( 1 4 7 d ) ( 1 2 m g 、 2 1 % ) を得た。m / z ( E S I ,  
 + v e イオン) = 4 3 6 . 0 [ M + N a ] <sup>+</sup>。

30

## 【0 2 8 0】

ステップ E . 5 - ( アゼチジン - 3 - イルメチル) - 2 - ( ( 2 , 4 - ジクロロフェノキシ) メチル) オキサゾール ( 1 4 7 e )

## 【化 1 3 5】



40

1 4 7 d ( 1 1 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l ) を D C M ( 0 . 6 m L ) 中に含む溶液に対  
 して、T F A ( 0 . 0 5 1 m L ) を添加した。室温で 5 時間攪拌後、反応物を濃縮し、E  
 t O A c に再溶解し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> で洗浄した。水層を E t O A c ( × 2 ) で抽出し  
 、統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 ( 1 4 7 e ) ( 8 . 3 m g ) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。

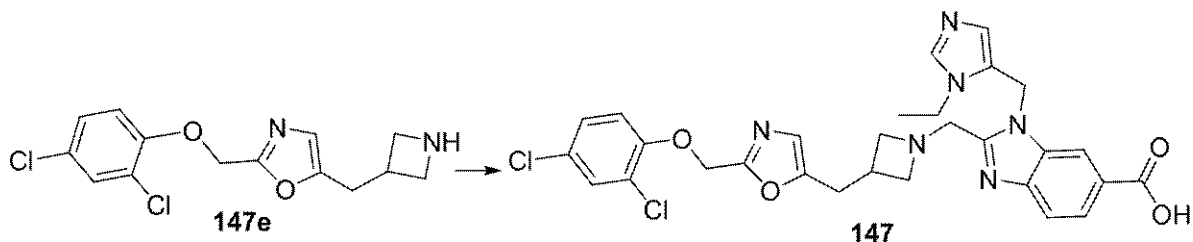
## 【0 2 8 1】

ステップ E . 2 - ( ( 3 - ( ( 2 - ( ( 2 , 4 - ジクロロフェノキシ) メチル) オキサゾール - 5 - イル) メチル) アゼチジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( 1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン

50

酸 (147)

【化136】



表題生成物 (147) は、実施例 119 のステップ A 及び B に記載のものと同様の手順で粗 147e から合成した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 595.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 9.07 (d,  $J$  = 1.10 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 0.73 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$  = 8.44, 1.47 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.44 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 2.20 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 8.80, 2.57 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 8.80 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 1.47 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.47 – 4.57 (m, 2H), 4.21 – 4.36 (m, 4H), 3.33 – 3.37 (m, 1H), 3.17 – 3.24 (m, 2H), 1.53 (t,  $J$  = 7.34 Hz, 3H)。

10

20

【0282】

実施例 167 及び 191 は、実施例 147 に記載のものと同様の手順で合成した。

【0283】

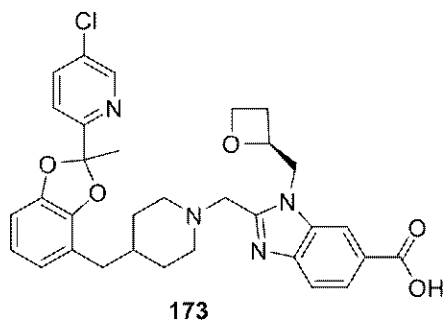
実施例 225 は、実施例 127 のステップ B (トルエンを溶媒とした)、その後に実施例 147 のステップ D 及び E をそれらに記載のものと同様の手順で用いて 147a から合成した。

【0284】

実施例 173. 2-((4-((2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)メチル)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 (173)

30

【化137】

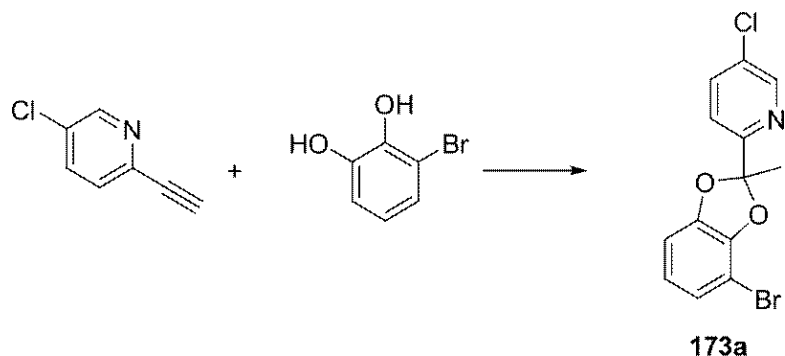


40

ステップ A. 2-(4-ブromo-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-2-イル)-5-クロロピリジン (173a)

50

## 【化 1 3 8】



10

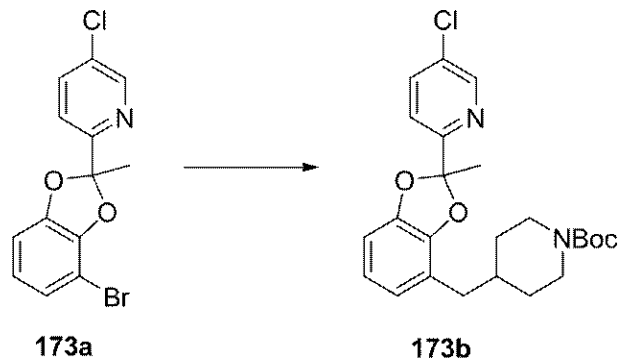
5-クロロ-2エチニルピリジン (0.18 g、1.31 mmol)、3-ブロモベンゼン-1,2-ジオール (0.25 g、1.31 mmol)、及びドデカカルボニルニルテニウム (0.017 g、0.026 mmol) をトルエン (2.6 mL) 中に含む混合物をアルゴンによって1分間脱気した。得られた混合物を100℃で一晩攪拌した。完了後、反応混合物をEtOAc (5 mL) で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc含量を0→10%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (173a) (0.25 g、59%) を淡黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 326.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 2 8 5】

ステップB. tert-ブチル4-((2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (173b)

## 【化 1 3 9】



30

次に、アルゴンを用いて1-N-Boc-4-メチレンピペリジン (0.17 mL、0.85 mmol) を1分間脱気した後、9-BBNのTHF溶液 (1.7 mL、0.85 mmol) を添加した。反応物を70℃で1時間攪拌した。その後、これを室温に冷却し、173a (0.25 g、0.76 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.017 g、0.023 mmol)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.14 g、1.01 mmol) をDMF (1.76 mL) 及び水 (0.18 mL) 中に含む溶液に移した。得られた混合物をアルゴンでさらに1分間脱気した後、60℃で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水 (5 mL) に注ぎ入れ、1NのNaOHでpH=11に調整した。次に、これをEtOAc (10 mL) で希釈した。有機層を水 (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc含量を0→30%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (173b) (0.19 g、56%) を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 445.4 [M+H]<sup>+</sup>。

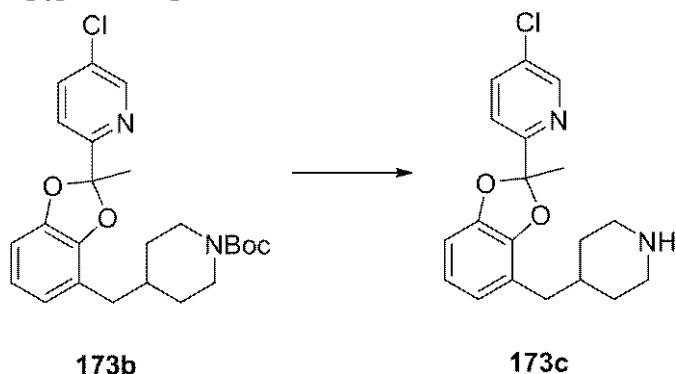
40

## 【0 2 8 6】

ステップC. 5-クロロ-2-(2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルメチル)ベン

50

ゾ [d] [1, 3] ジオキソール-2-イル) ピリジン (173c)  
【化140】



10

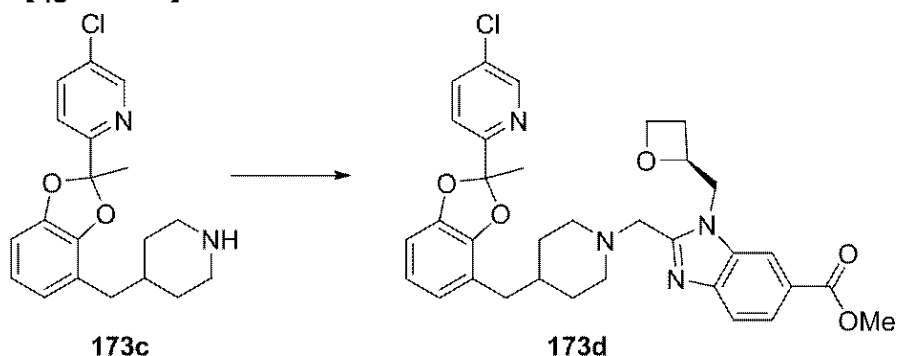
173b (192 mg、0.43 mmol) を DCM (2 mL) 及び TFA (1 mL) 中含む溶液を室温で10分間攪拌した。反応物を濃縮して揮発物質を除去し、EtOAc (10 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 (173c) (159 mg) を黄色の油として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 345.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0287】

ステップD. メチル 2-((4-((2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) メチル) 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-カルボキシレート (173d)

20

【化141】



30

173c (9.8 mg、0.028 mmol)、Ih (8.8 mg、0.030 mmol)、及び DIPEA (0.099 mL、0.57 mmol) を DMF (0.5 mL) 中含む溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (5 mL) で希釈した。有機層を水 (3 mL × 2)、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 含量を 80→100% とした後に DCM 中の MeOH 含量を 0→20% とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (173d) (6 mg、35%) を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 603.3 [M+H]<sup>+</sup>。

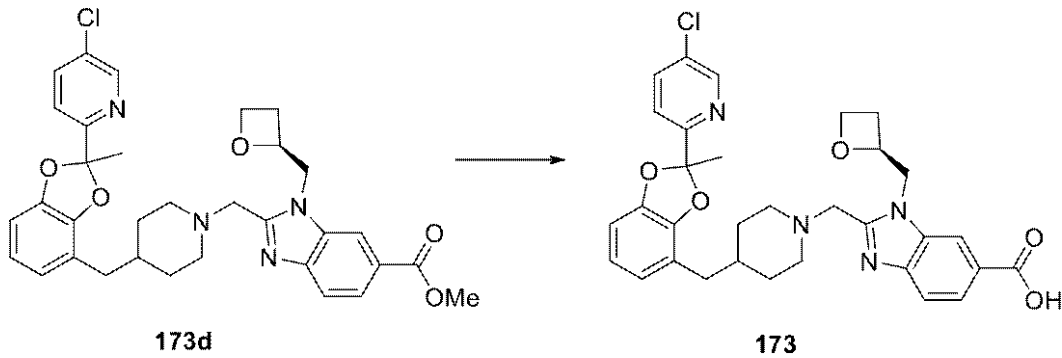
40

【0288】

ステップE. 2-((4-((2-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) メチル) 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 (173)

50

## 【化 1 4 2】



10

173d (6 mg、0.010 mmol) 及び LiOH (2.1 mg、0.05 mmol) を THF : MeOH : H<sub>2</sub>O = 2 : 1 : 1 (0.4 mL) 中に含む溶液を 30℃で一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈して 1 mL とし、逆相 HPLC (H<sub>2</sub>O 中の CH<sub>3</sub>CN 含量を 30→70% とするグラジエント溶出 (調整剤として TFA を 0.1% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (173) (6.9 mg、99%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 589.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.60 (br t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (br d, J = 1.10 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.44 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.68 (m, 1H), 6.81 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.69 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.17 – 5.23 (m, 1H), 4.55 – 4.80 (m, 5H), 4.34 – 4.41 (m, 1H), 3.67 – 3.78 (m, 2H), 3.10 – 3.25 (m, 2H), 2.75 – 2.84 (m, 1H), 2.65 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.48 (ddd, J = 16.9, 11.4, 7.3 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80 – 2.01 (m, 3H), 1.46 – 1.64 (m, 2H)。

実施例 172、184、及び 185 は、実施例 173 に記載のものと同様の手順で合成した。

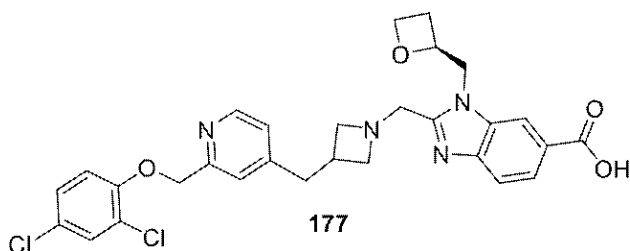
20

30

## 【0289】

実施例 177. (S)-2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (177)

## 【化 1 4 3】

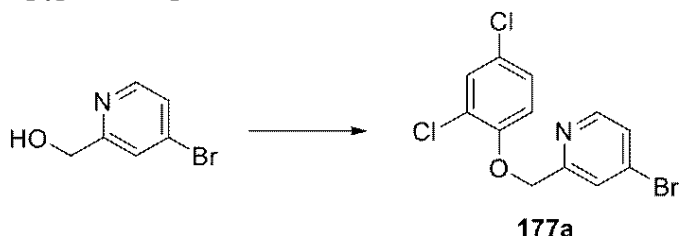


40

ステップ A. 4-ブromo-2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン (177a)

50

## 【化 1 4 4】



D I A D (5.00 g、24.7 mmol)、P P h<sub>3</sub> (6.49 g、24.7 mmol)、及び 2,4-ジクロロフェノール (2.69 g、16.5 mmol) を、(4-ブ  
ロモピリジン-2-イル) メタノール (3.10 g、16.5 mmol) を含む無水 T H  
F (33 mL) に 0℃ で添加した。1 時間後、H<sub>2</sub>O (30 mL) を添加し、反応物を E t O A c (20 mL × 3) で抽出した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、N a<sub>2</sub>  
S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の E t O A c 含量を 0 → 50% とするグラジエント溶  
出) によって精製し、E t O A c 及びヘキサンでの再結晶化によってさらに精製すること  
で、表題生成物 (177a) (4.65 g、85%) を得た。m/z (E S I, + v  
e イオン) = 334.0 [M + H]<sup>+</sup>。

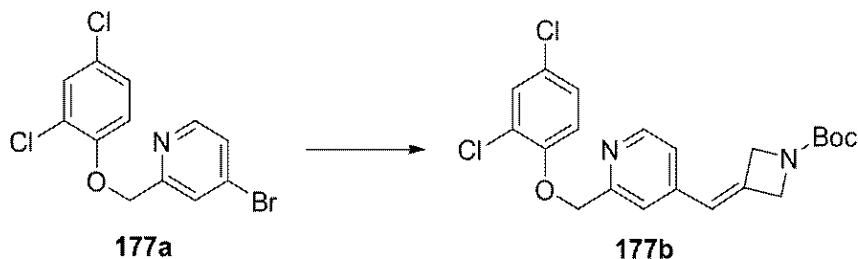
10

## 【0290】

ステップ B. tert-ブチル 3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)  
ピリジン-4-イル)メチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (177b)

20

## 【化 1 4 5】



30

177a (1.2 g、3.60 mmol) を無水 C H<sub>3</sub> C N (36 mL) 中に含む溶液  
に対して、P d (O A c)<sub>2</sub> (162 mg、0.72 mmol)、トリ-オ-トリルホス  
ファン (439 mg、1.44 mmol)、tert-ブチル 3-メチレンアゼチジン-  
1-カルボキシレート (732 mg、4.32 mmol)、及び i P r<sub>2</sub> N E t (1.8  
8 mL、1.40 g、10.80 mmol) を室温で添加した。混合物にアルゴン を 15  
分間通気し、この混合物を 110℃ に加熱した。16 時間後、反応物を室温に冷却し、飽  
和 N a H C O<sub>3</sub> (30 mL) を反応物に添加し、反応物を E t O A c (20 mL × 3) で  
抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮すること  
で、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の E t  
O A c 含量を 0 → 40% とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物  
(177b) (450 mg、30%) を黄色の固体として得た。m/z (E S I, +  
v e イオン) = 421.4 [M + H]<sup>+</sup>。

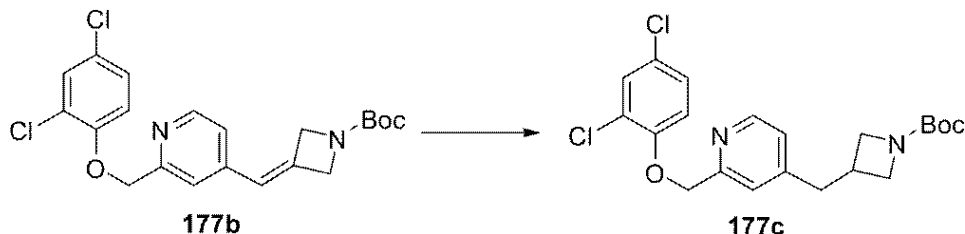
40

## 【0291】

ステップ C. tert-ブチル 3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)  
ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (177c)

50

## 【化 1 4 6】



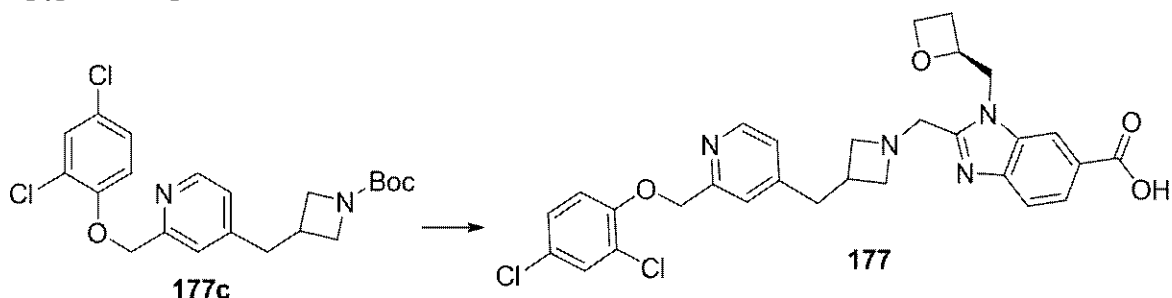
177b (50 mg、0.12 mmol) を含む EtOAc (0.6 mL) に対して、PtO<sub>2</sub> (1.4 mg、0.006 mmol) を室温で添加した。水素を用いて混合物を 10 分間脱気した後、H<sub>2</sub> バルーン下で 16 時間攪拌した。反応物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAc ですすいでから濃縮することで、粗表題生成物 (177c) (55 mg) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。m/z (ESI, +ve イオン) = 423.3 [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0292】

ステップ D. (S)-2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (177)

## 【化 1 4 7】



20

表題生成物 (177) は、実施例 173 のステップ C~E に記載のものと同様の手順で 177c から合成した。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD) δ ppm 8.53 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.10 Hz, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.57 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.14, 1.47 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.80, 2.57 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17 (qd, J = 7.09, 2.57 Hz, 1H), 4.91 - 5.01 (m, 2H), 4.61 - 4.68 (m, 2H), 4.52 - 4.59 (m, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 2H), 4.37 (dt, J = 9.26, 6.01 Hz, 1H), 4.17 - 4.27 (m, 2H), 3.37 (dt, J = 16.41, 8.12 Hz, 1H), 3.14 - 3.23 (m, 2H), 2.79 (dt, J = 11.51, 8.09, 8.09, 6.05 Hz, 1H), 2.38 - 2.51 (m, 1H)。m/z (ESI, +ve イオン) = 567.3 [M + H]<sup>+</sup>。

30

40

## 【0293】

化合物例 175、176、180、181、及び 190 は、実施例 177 に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0294】

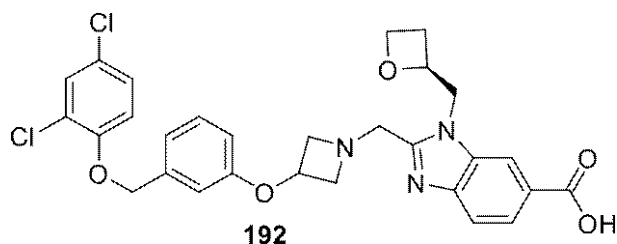
実施例 226 は、水素化ステップは行わずに実施例 177 に記載のものと同様の手順で合成した。

50

【0295】

実施例192. (S)-2-((3-(3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェノキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキサタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(192)

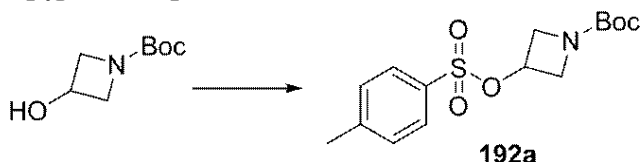
【化148】



10

ステップA. tert-ブチル 3-(トシルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(192a)

【化149】



20

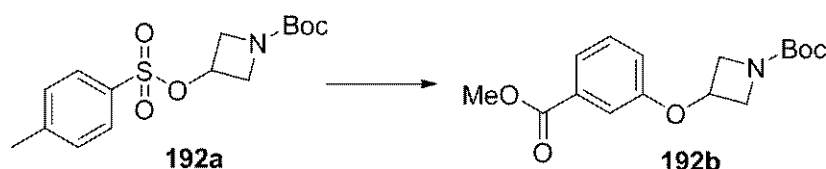
tert-ブチル 3-ヒドロシアゼチジン-1-カルボキシレート(1.99 g、11.5 mmol)をDMF(5 mL)中に含む溶液を0℃で10分間攪拌した。4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(2.41 g、12.6 mmol)及びEt<sub>3</sub>N(11.2 g、34.5 mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を室温に温め、16時間攪拌した。完了後、反応液を濃縮して溶媒を除去した。H<sub>2</sub>O(10 mL)を添加し、反応物をEtOAc(20 mL×3)で抽出した。有機層を脱水し、濾過してから濃縮することで、表題生成物(192a)(2.5 g、63%)を黄色の油として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。m/z (ESI, +veイオン) = 330.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0296】

30

ステップB. tert-ブチル 3-(3-(メトキシカルボニル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(192b)

【化150】



192a(2.5 g、7.6 mmol)、メチル 3-ヒドロキシベンゾエート(1.16 g、7.6 mmol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.43 g、22.8 mmol)をDMF(5 mL)中に含む溶液を80℃で3時間攪拌した。完了後、反応液をH<sub>2</sub>O(10 mL)で希釈し、EtOAc(10 mL×3)で抽出した。有機層を脱水し、濾過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=10:1)によって精製することで、表題生成物(192b)(1.20 g、49.9%)を黄色の油として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 330.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

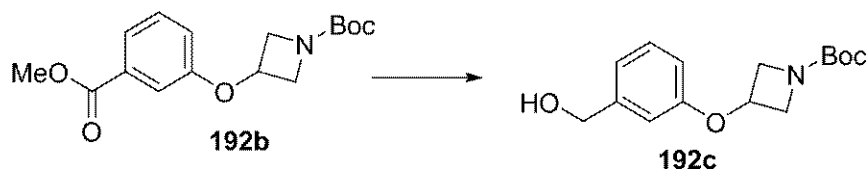
40

【0297】

ステップC. tert-ブチル 3-(3-(ヒドロキシメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(192c)

50

## 【化 1 5 1】



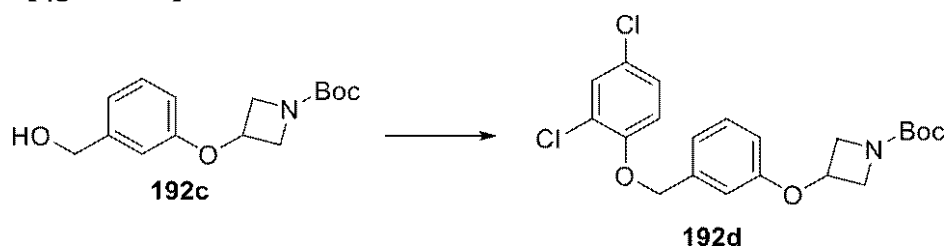
192b (600mg、1.9mmol)をTHF (5mL) 中に含む溶液に対して、 $\text{LiAlH}_4$  (36.92mg、0.97mmol)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。完了後、反応物を $\text{H}_2\text{O}$  (2mL)で反応停止処理し、EtOAc (5mL  $\times$  3)で抽出した。有機層を脱水し、濾過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 5:1) によって精製することで、表題生成物 (192c) (460mg、84.3%)を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 302.2  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

10

## 【0 2 9 8】

ステップD. tert-ブチル 3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (192d)

## 【化 1 5 2】



20

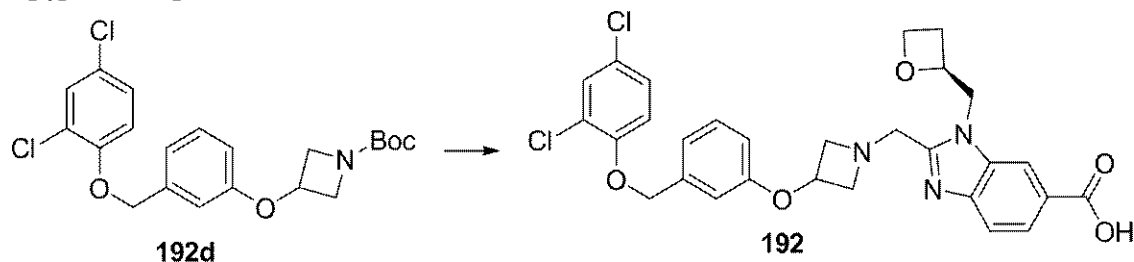
2,4-ジクロロフェノール (122mg、0.75mmol)、192c (210mg、0.75mmol)、 $\text{PPh}_3$  (294mg、1.12mmol)、及びDEAD (195mg、1.12mmol)を無水THF (5mL) 中に含む溶液を $\text{N}_2$ 雰囲気下、20℃で16時間攪拌した。完了後、反応物を $\text{H}_2\text{O}$  (2mL)で希釈し、EtOAc (5mL  $\times$  3)で抽出した。有機層を脱水し、濾過してから濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 5:1) によって精製することで、表題生成物 (192d) (148mg、45.5%)を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 446.0  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

30

## 【0 2 9 9】

ステップE. (S)-2-(3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェノキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (192)

## 【化 1 5 3】



40

表題生成物 (192) は、実施例 177 のステップ D に記載のものと同様の手順で 192d から合成した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 568.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

## 【0 3 0 0】

実施例 194 は、実施例 192 に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0 3 0 1】

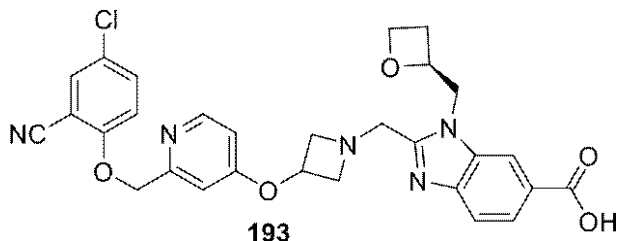
50

実施例 210 及び 212 は、実施例 192 に記載のものと同様の手順で合成した。

【0302】

実施例 193. (S)-2-((3-((2-((4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

【化154】



10

ステップ A. tert-ブチル 3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (193a)

【化155】



20

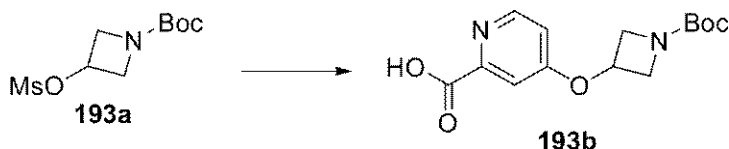
tert-ブチル (3-ヒドロシアゼチジン-1-イル) ホルメート (2.0 g、11.5 mmol)、DIPEA (3.8 mL、23 mmol) を DCM (10 mL) 中に含む混合物に対して、メタンスルホン酸無水物 (3.0 g、17.2 mmol) を DCM (5 mL) 中に含む溶液を 0℃ で添加した。混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌し、減圧下で濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1) によって精製することで、表題生成物 (193a) (2.9 g、89%) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.20 (s, 1H), 4.27 (ddd, J = 10.3, 6.7, 1.1 Hz, 2H), 4.10 (ddd, J = 10.3, 4.2, 1.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.44 (d, J = 2.4 Hz, 9H)。

30

【0303】

ステップ B. 4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ピコリン酸 (193b)

【化156】



40

193a (1.38 g、5.48 mmol)、メチル 4-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシレート (0.7 g、4.57 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.23 g、6.86 mmol)、ヨウ化カリウム (151 mg、0.91 mmol) を DMF (10 mL) 中に含む混合物を 80℃ で 12 時間加熱した。混合物を 18℃ に冷却し、水 (10 mL) に注ぎ入れ、濃塩酸で pH = 7 に調整した。得られた混合物を逆相 HPLC (CH<sub>3</sub>CN を 41% 含む H<sub>2</sub>O (調整剤として TFA を 0.5% 含む)) によって精製することで、不純な表題生成物 (193b) (480 mg) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 295.1 [M+H]<sup>+</sup>。

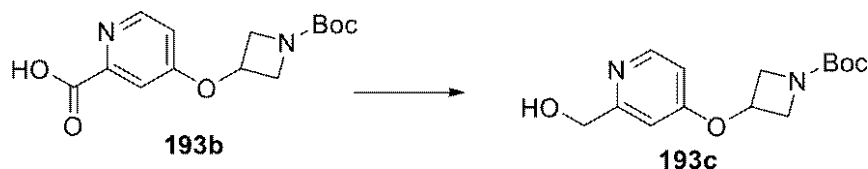
【0304】

ステップ C. tert-ブチル 3-((2-((ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)

50

## オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート (193c)

【化157】



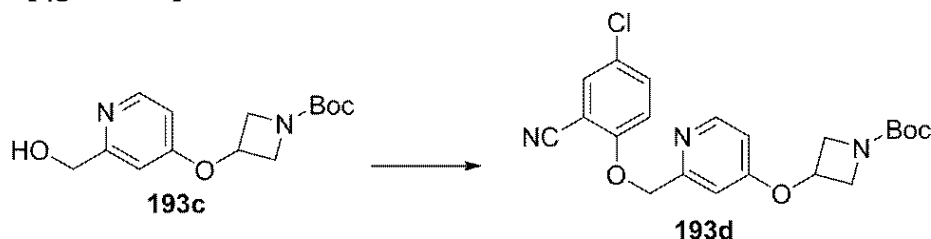
193b (430 mg、1.45 mmol) を THF (10 mL) 中に含む混合物に  $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$  (4.7 mL、9.5 mmol、THF 中 2 N) を  $0^\circ\text{C}$  で添加した。反応物を  $40^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱し、 $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 mL) で反応停止処理した。得られた混合物を  $70^\circ\text{C}$  でさらに 30 分間攪拌した。生成物の一部が依然として  $\text{BH}_3$  と錯体を形成していることが LCMS から明らかとなった。混合物を減圧下で濃縮することで、粗表題生成物 (193c) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。  $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 281.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0305】

ステップ D. tert-ブチル 3-((2-((4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (193d)

【化158】



20

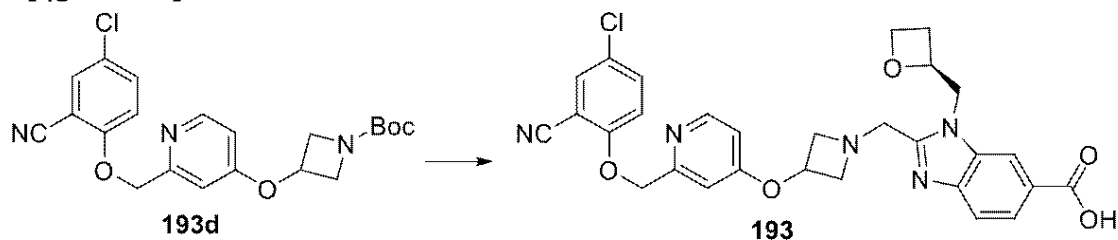
粗 193c (430 mg、1.63 mmol)、5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル (251 mg、1.63 mmol)、 $\text{PPh}_3$  (557 mg、2.12 mmol) を THF (15 mL) 中に含む混合物に対して、 $\text{N}_2$  雰囲気下、 $0^\circ\text{C}$  で DEAD (370 mg、1.12 mmol) を添加した。反応物を室温に温め、18 時間攪拌し、水 (20 mL) に注ぎ入れ、 $\text{EtOAc}$  (15 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、脱水してから減圧下で濃縮することで、粗残留物を得た。これを逆相 HPLC ( $\text{CH}_3\text{CN}$  を 69% 含む  $\text{H}_2\text{O}$  (調整剤として TFA を 0.05% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (193d) (35 mg) を白色の固体として得た。MS (ESI, 陽イオン)  $m/z$ : 416.2 ( $\text{M}+1$ )。

30

【0306】

ステップ E. (S)-2-((3-((2-((4-クロロ-2-シアノフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (193)

【化159】



40

表題生成物 (193) は、実施例 177 のステップ D に記載のものと同様の手順で 193d から合成した。  $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 560.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0307】

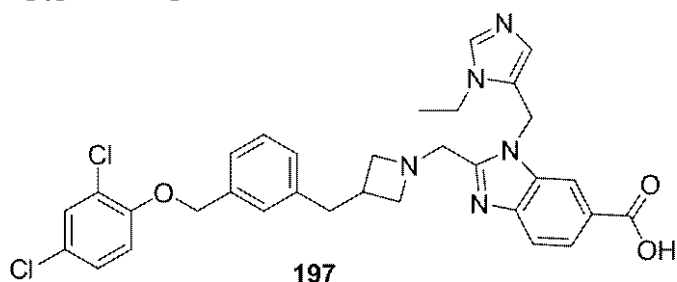
実施例 211 及び 218 は、実施例 193 に記載のものと同様の手順で合成した。

50

【0308】

実施例197. 2-((3-(3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ベンジル)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(197)

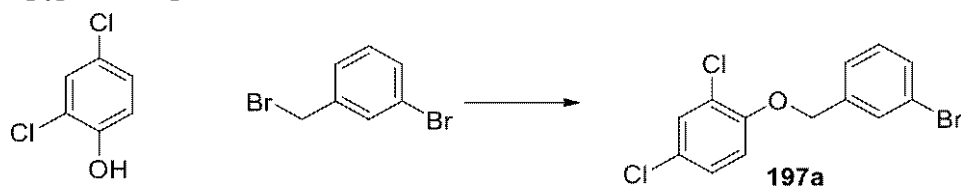
【化160】



10

ステップA. 1-((3-ブロモベンジル)オキシ)-2,4-ジクロロベンゼン(197a)

【化161】



20

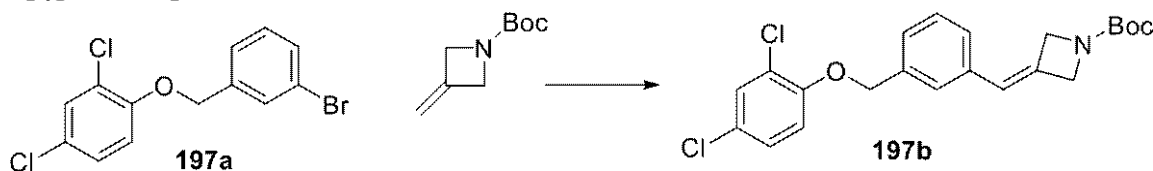
2,4-ジクロロフェノール(410mg、2.5mmol)、1-ブロモ-3-(ブロモメチル)ベンゼン(629mg、2.5mmol)、及び $K_2CO_3$ (695mg、5.0mmol)をDMF(8mL)中に含む混合物を室温で0.5時間攪拌した。完了後、反応物を水(25mL)で反応停止処理し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出した。統合した有機相をブライン(40mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAcを含むヘキサン)によって精製することで、表題生成物(197a)(692mg、41%)を得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 334.2  $[M+H]^+$ 。

30

【0309】

ステップB. tert-ブチル3-(3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ベンジリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート(197b)

【化162】



40

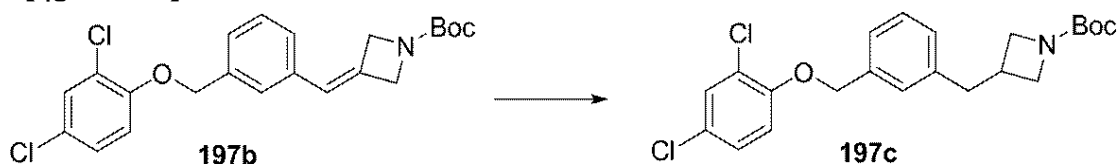
$Pd_2(dba)_3$ (169mg、0.2mmol)及びBINAP(260mg、0.4mmol)を $CH_3CN$ (3mL)中に含む溶液を85℃で5分間加熱した後、197a(692mg、2.1mmol)、tert-ブチル3-メチリデンアゼチジン-1-カルボキシレート(388mg、2.3mmol)、及び $Cs_2CO_3$ (1.36g、4.2mmol)を $CH_3CN$ (18mL)中に含む混合物に移した。アルゴンを用いて混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下、85℃で16時間攪拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAcを含むヘキサン)によって精製することで、表題生成物(197b)(265mg、30%)を暗褐色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 442.2  $[M+Na]^+$ 。

【0310】

50

ステップC. tert-ブチル 3- (3- ( (2, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) アゼチジン-1-カルボキシレート (197c)

【化163】



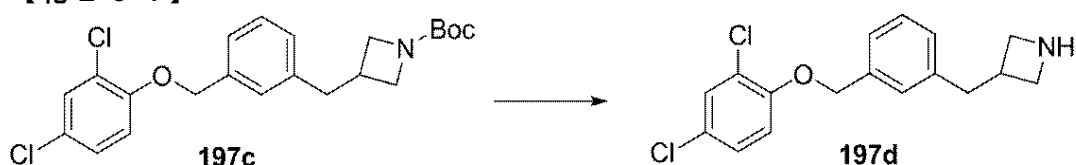
197b (20 mg、0.05 mmol) を酢酸エチル (2 mL) 中に含む溶液に  $\text{PtO}_2$  (7.6 mg、0.3 mmol) を懸濁した。水素を用いて混合物を脱気し、水素バルーン下、室温で1時間攪拌した。完了後、反応物を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAcを含むヘキサン) によって精製することで、表題生成物 (197c) (11 mg、56%) を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 444.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

10

【0311】

ステップD. 3- (3- ( (2, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) アゼチジン (197d)

【化164】



20

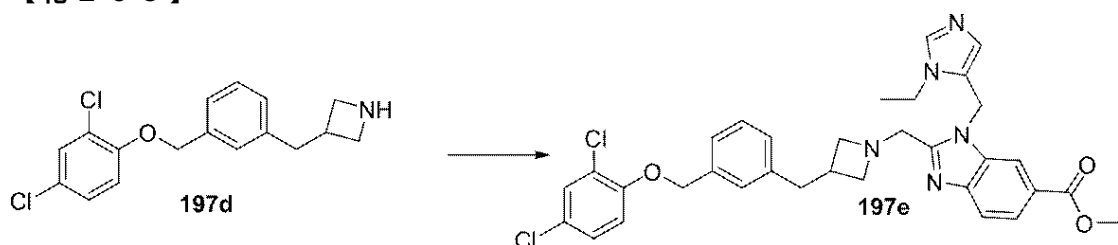
197c (11 mg、0.03 mmol) を DCM (2 mL) 中に含む溶液を、TFA (1 mL) を用いて室温で10分間処理した。完了後、溶媒を減圧下で除去し、得られた粗物質を逆相 HPLC (水中の  $\text{CH}_3\text{CN}$  含量を 0→90% とするグラジエント溶出 (調整剤として TFA を 0.1% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (197d) (9.1 mg、80%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 322.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0312】

30

ステップE. メチル 2- ( (3- (3- ( (2, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) アゼチジン-1-イル) メチル) -1- ( (1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボキシレート (197e)

【化165】



40

197d (9.1 mg、0.02 mmol)、57f (7.6 mg、0.023 mmol)、及びトリエチルアミン (42 mg、0.42 mmol) を DMF (1 mL) 中に含む溶液を室温で22時間攪拌した。完了後、反応物を逆相 HPLC (水中の  $\text{CH}_3\text{CN}$  含量を 20→100% とするグラジエント溶出 (調整剤として TFA を 0.1% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (197e) (8.2 mg、54%) を得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 618.3 [M+H]<sup>+</sup>。

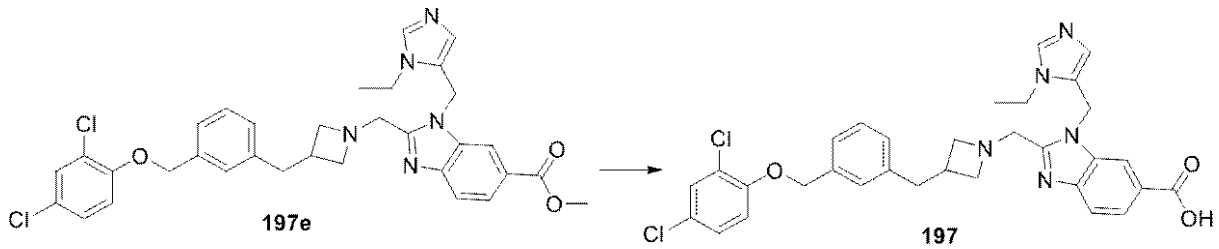
【0313】

ステップF. 2- ( (3- (3- ( (2, 4-ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル)

50

アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(197)

【化166】



10

197e(8.2mg、0.011mmol)をCH<sub>3</sub>CN(0.5mL)中に含む溶液を2NのNaOH(0.5mL)で処理した。得られた混合物を室温で26時間攪拌した。完了後、反応物を逆相HPLC(水中のCH<sub>3</sub>CN含量を0→75%とするグラジエント溶出(調整剤としてギ酸を0.1%含む))によって精製することで、表題生成物(197)(5.3mg、66%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.16(br d, J = 0.73 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.44, 1.47 Hz, 1H), 7.79-7.83(m, 1H), 7.71(d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.57 Hz, 1H), 7.25-7.33(m, 3H), 7.20(dd, J = 8.80, 2.57 Hz, 1H), 7.12-7.15(m, 1H), 7.07(d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.69-6.72(m, 1H), 5.68(s, 2H), 5.15(s, 2H), 4.12(s, 2H), 4.05(q, J = 7.34 Hz, 2H), 3.65(br t, J = 7.34 Hz, 2H), 3.32-3.38(m, 2H), 2.89-2.93(m, 2H), 2.83-2.89(m, 1H), 1.24(t, J = 7.34 Hz, 3H)。m/z(ESI, +veイオン) = 604.3 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0314】

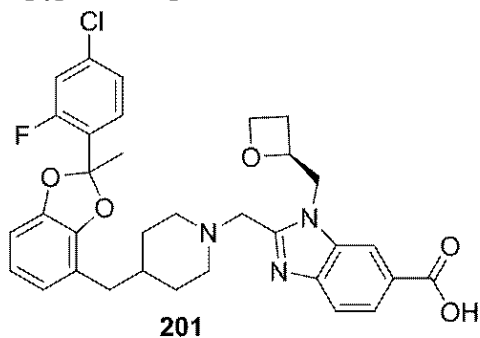
化合物例195及び196は、実施例197に記載のものと同様の手順で合成した。

30

【0315】

実施例201. 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]ジオキソール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(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(201)

【化167】

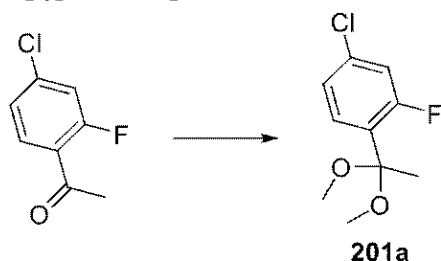


40

ステップA. 4-クロロ-1-(1,1-ジメトキシエチル)-2-フルオロベンゼン(201a)

50

## 【化 1 6 8】



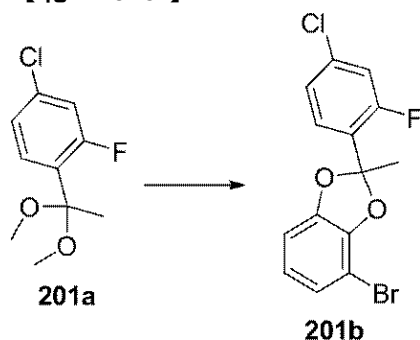
1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタノン (25 g、0.145 mol) 及びトリメトキシメタン (46 g、0.435 mol) を MeOH (150 mL) 中に含む溶液に対して、TsOH (249 mg、1.45 mmol) を添加した。混合物を 45 °C で 2 時間撹拌した。その後、この混合物を EtOAc (500 mL) で希釈し、ブライン (500 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 (201a) (30 g) を無色の油として得た。

10

## 【0316】

ステップ B. 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 (201b)

## 【化 1 6 9】



20

201a (28 g、0.128 mol) 及び 3 - ブロモベンゼン - 1, 2 - ジオール (24.2 g、0.128 mol) をトルエン (200 mL) 中に含む溶液に対して、TsOH (44 mg、0.256 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 2 時間撹拌した。その後、この混合物を蒸発させて乾燥させ、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) によって精製することで、表題生成物 (201b、ラセミ混合物) (12.2 g、27.7%) を褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.77 (m, 2H), 2.11 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。

30

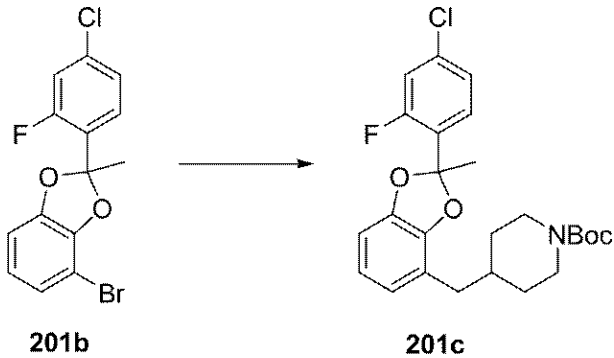
## 【0317】

ステップ C. tert - ブチル 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) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (201c)

40

50

## 【化 1 7 0】



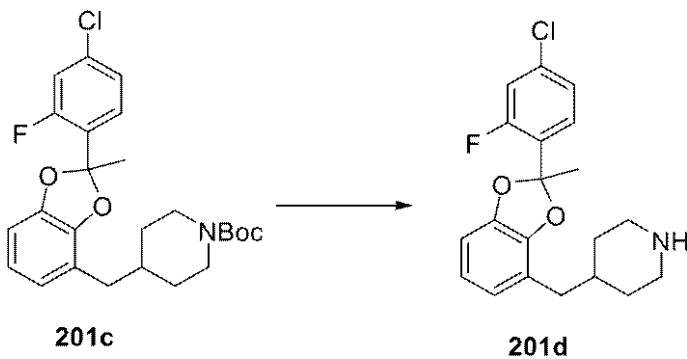
10

表題生成物（201c）は、実施例 173 のステップ B に記載のものと同様の手順で 201b から合成した。 $m/z$ （ESI，+ve イオン）= 484.1 [M+N a]<sup>+</sup>。

## 【0318】

ステップ D. 4-((2-(4-(2-chloro-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,3-dioxol-5-yl)phenyl)-1-methylpiperidin-4-yl)methyl)pyridine (201d)

## 【化 1 7 1】



20

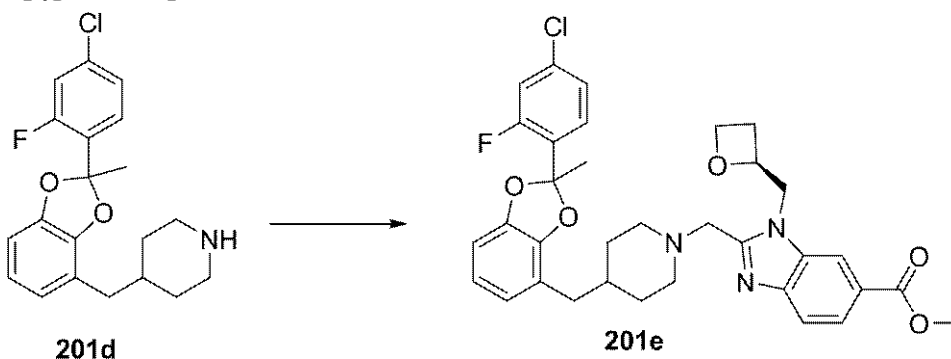
201c (350 mg, 0.76 mmol) 及び 2,6-ルチジン (821 mg, 7.60 mmol) を DCM (10 mL) 中に含む溶液に対して、TMSOTf (843 mg, 3.8 mmol) を添加した。反応物を 0℃で 2 時間攪拌し、ブライン (10 mL × 3) で洗浄した。DCM 層を脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 (201d) (275 mg) を無色の油として得た。 $m/z$ （ESI，+ve イオン）= 362.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0319】

ステップ E. メチル 2-((4-((2-(4-(2-chloro-2-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1,3-dioxol-5-yl)phenyl)-1-methylpiperidin-4-yl)methyl)pyridin-1-yl)methyl)-1-((S)-oxetan-2-yl)methyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylate (201e)

## 【化 1 7 2】



40

50

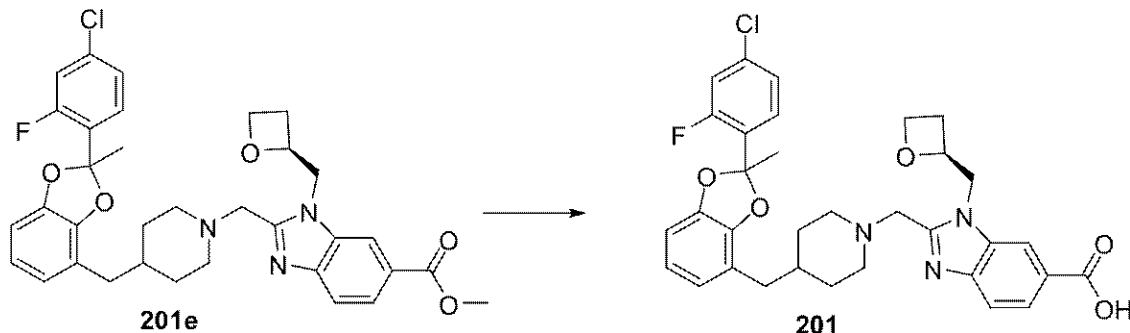
201d (55 mg、0.15 mmol) 及び Ih (45 mg、0.15 mmol) を DMF (3 mL) 中に含む溶液に対して、 $K_2CO_3$  (41 mg、0.30 mmol) を添加した。20℃で16時間攪拌後、混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、ブライン (20 mL × 3) で洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過してから濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH を 5% 含む DCM) によって精製することで、表題生成物 (201e) (85 mg、91.4%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 620.2  $[M+H]^+$ 。

【0320】

ステップ F. 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]ジオキソール-4-イル)メチル)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 (201)

10

【化173】



20

201e (85 mg、0.14 mmol) を THF/H<sub>2</sub>O (1:1、3 mL) 中に含む溶液に対して、LiOH (6.6 mg、0.27 mmol) を添加した。20℃で2時間攪拌後、TFA を用いて反応物を pH = 6 に調整し、逆相 HPLC (40% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (調整剤として TFA を 0.05% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (201) (97 mg、98.2%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 606.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.33 (s, 1H), 8.03 (dd,  $J$  = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (dt,  $J$  = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.18 – 7.22 (m, 1H), 6.72 – 6.82 (m, 2H), 6.68 (dd,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.15 – 5.24 (m, 1H), 4.58 – 4.82 (m, 5H), 4.35 – 4.43 (m, 1H), 3.56 – 3.68 (m, 2H), 3.00 – 3.15 (m, 2H), 2.73 – 2.84 (m, 1H), 2.57 – 2.70 (m, 2H), 2.43 – 2.54 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.76 – 2.02 (m, 3H), 1.45 – 1.60 (m, 2H)。

30

【0321】

実施例 209 は、実施例 201 に記載のものと同様の手順で合成した。

40

【0322】

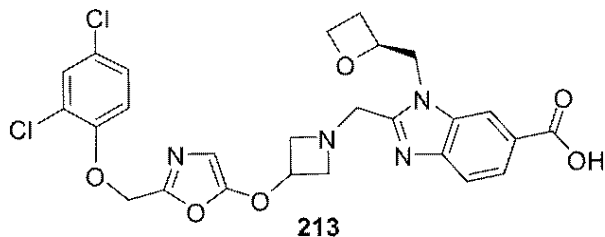
実施例 222 及び 223 (立体化学は任意に割り当てられている) は、実施例 209 のように合成したが、その際、最終的な加水分解に先立って最終ステップ前に SFC キラル分離ステップ (Daicel CHIRALCEL AD カラム、移動相: NH<sub>3</sub> (MeOH 中 7 M 溶液) を 0.2% 含む CO<sub>2</sub>/IPA = 60/40) を加えた。実施例 222 は、キラル分離において早く溶出したピークから得られたものである。

【0323】

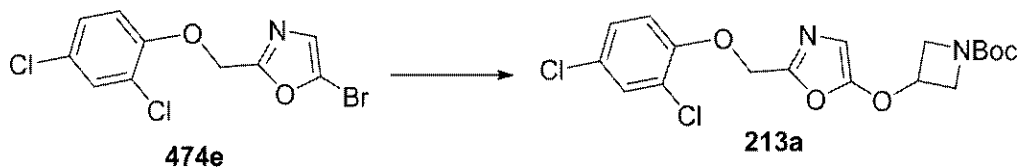
実施例 213. (S)-2-((3-((2-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)オキサゾール-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタ

50

ン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(213)  
【化174】



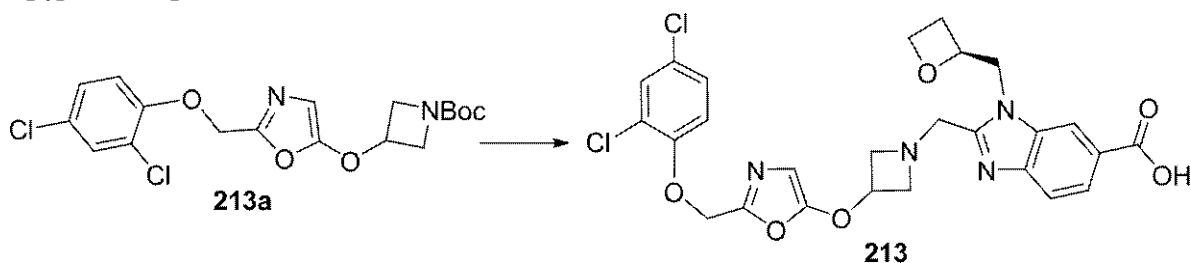
ステップA. tert-ブチル3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)オキサゾール-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(213a)  
【化175】



tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(25mg、0.144mmol)を無水DMF(0.2M)中に含む溶液に対して、NaH(8.66mg、0.22mmol、鉱物油中60%分散液)をAr雰囲気下、0℃で添加した。混合物を室温で10分間攪拌してから50℃に25分間加熱した後、同じ温度で474e(51.3mg、0.16mmol)を添加した。30分後、H<sub>2</sub>Oを用いて反応物を反応停止処理し、EtOAc(×2)で抽出した。統合した有機層をH<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水してから濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中のEtOAc含量を0→60%とするグラジエント溶出)によって精製することで、不純な表題生成物(213a)(26mg)を得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0324】

ステップB. (S)-2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)オキサゾール-5-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(213)  
【化176】



表題生成物(213)は、実施例177のステップDに記載のものと同様の手順で213aから合成した。 $m/z$  (ESI, +ve ion) = 559.2 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0325】

実施例219. 2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキサゾール-5-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(219)

10

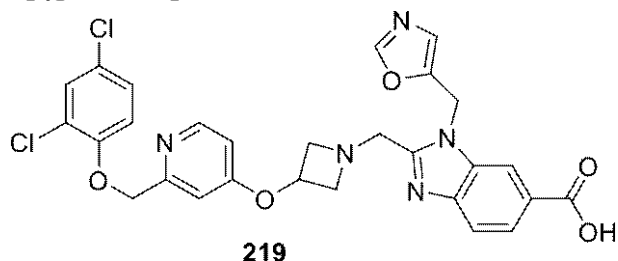
20

30

40

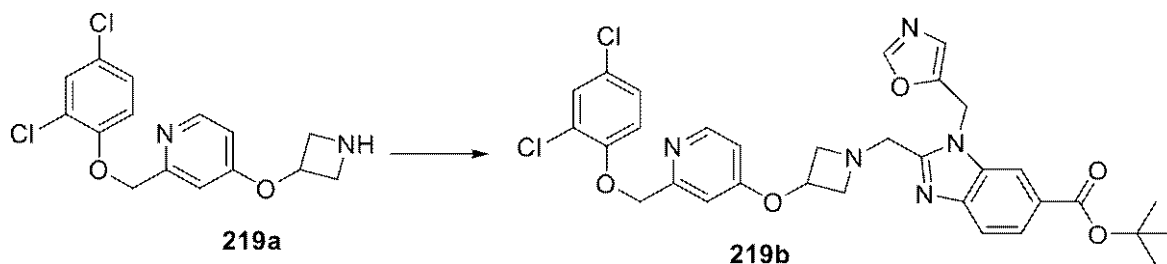
50

## 【化 1 7 7】



ステップA. *tert*-ブチル 2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキサゾール-5-イルメチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (219a)

## 【化 1 7 8】

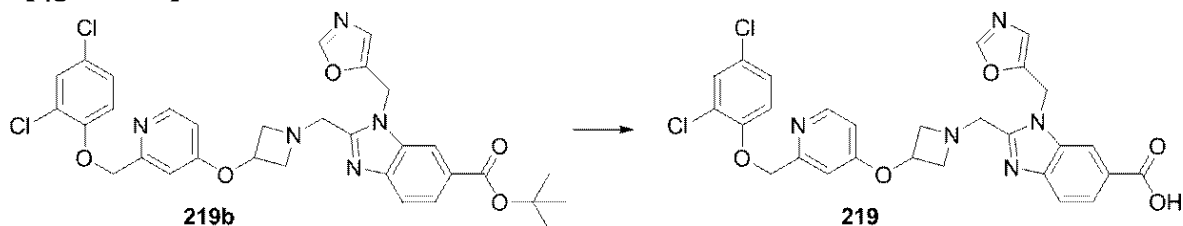


219a (193dと同様の手順で調製したもの、6.4mg、0.020mmol)、*tert*-ブチル 2-(クロロメチル)-1-(オキサゾール-2-イルメチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (6.8mg、0.020mmol)、及びDIPEA (68.6μL、0.39mmol)をDMF (0.2mL) 中に含む溶液を室温で2時間攪拌した。完了後、反応混合物をEtOAc (5mL) で希釈した。有機層を水 (3mL×2)、ブライン (3mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc含量を80→100%とした後にDCM中のMeOH含量を0→20%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (219b) (9.6mg、77%) を淡黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 636.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0326】

ステップB. 2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)メチル)-1-(オキサゾール-5-イルメチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (219)

## 【化 1 7 9】



219b (10.0mg、0.016mmol)をDCM (1.0mL) 及びTFA (1.0mL) 中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了後、反応溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物を水で希釈して1mLとし、逆相HPLC (H<sub>2</sub>O中のCH<sub>3</sub>CN含量を35→65%とするグラジエント溶出 (調整剤としてTFAを0.1%含む)) によって精製することで、表題生成物 (219) (10.9mg、100%) を白色の固体とし

て得た。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 – 8.03 (m, 1H), 7.74 – 7.76 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.16 – 7.19 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.46 (tt,  $J = 6.2, 4.4$  Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.78 – 4.88 (m, 2H), 4.48 (br dd,  $J = 12.1, 3.7$  Hz, 2H)。m/z (ESI, +veイオン) = 580.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

【0327】

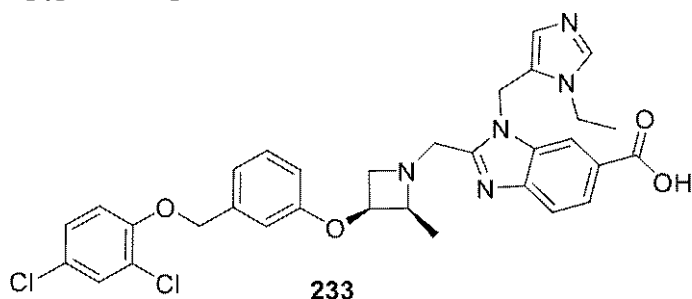
実施例228 (192d由来)、236、237 (192d由来)、及び238 (192d由来)は、実施例219に記載のものと同様の手順で合成した。実施例229は、実施例228に記載のものと同様の手順で合成した。

【0328】

実施例233. 2-((2S, 3S)-3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェノキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸

20

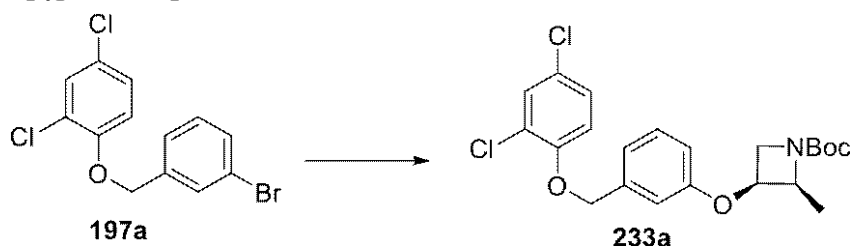
【化180】



30

ステップA. tert-ブチル(2S, 3S)-3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェノキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート(233)

【化181】



40

197a (80 mg、0.24 mmol) 及び tert-ブチル(2S, 3S)-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (45 mg、0.24 mmol) を無水トルエン (2.4 mL) 中に含む溶液に対して、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9.6 mg、0.012 mmol)、t-BuXphos (5.1 mg、0.012 mmol)、及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (157 mg、0.48 mmol) を室温で添加した。混合物にアルゴンを15分間通気し、90℃に加熱した。3時間攪拌後、反応物を室温に冷却し、1NのHCl (2 mL) を添加した。反応物をEtOAc (3 mL×3) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過してから濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc含量を0→20%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物(233a) (41 mg、43%) を無色の油として得た。m/z (

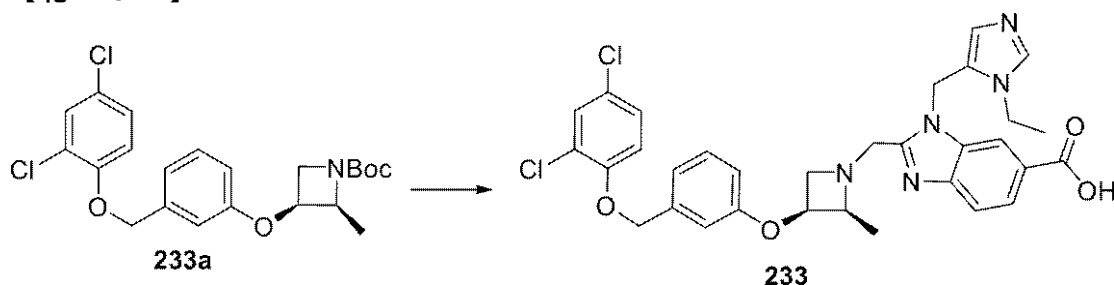
50

E S I, +veイオン) = 462.3 [M + Na]<sup>+</sup>。

【0329】

ステップB. 2-((2S, 3S)-3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェノキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(233)

【化182】



表題生成物(233)は、実施例177のステップDに記載のものと同様の手順で合成した。 $m/z$  (E S I, +veイオン) = 620.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 9.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.57 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.80, 2.20 Hz, 1H), 7.14 (br d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (br d, J = 8.44 Hz, 1H), 5.82 (br d, J = 2.57 Hz, 2H), 5.24 - 5.29 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.58 (br d, J = 2.93 Hz, 1H), 4.39 - 4.45 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 1.60 (br d, J = 6.97 Hz, 3H), 1.54 (t, J = 7.34 Hz, 3H)。

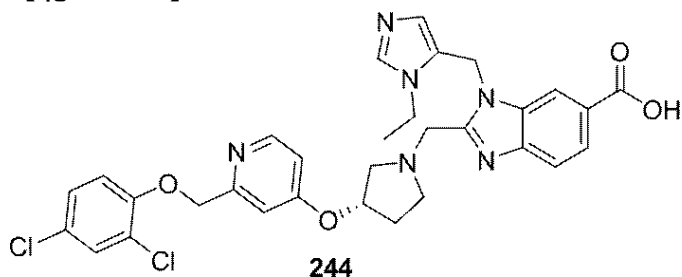
【0330】

実施例234及び235は、実施例233に記載のものと同様の手順で合成した。

【0331】

実施例244. (S)-2-((3-(2-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(244)

【化183】



ステップA. メチル(S)-4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)オキシ)ピコリネート(244a)

10

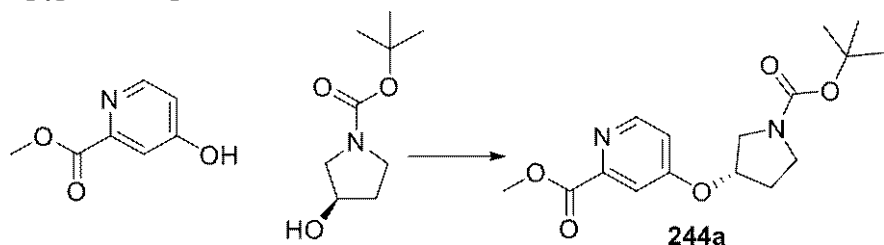
20

30

40

50

## 【化 1 8 4】



tert-ブチル (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (128 mg、0.69 mmol)、メチル 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - カルボキシレート (0.1 g、0.65 mmol)、及び PPh<sub>3</sub> (214 mg、0.82 mmol) を THF 中に含む懸濁液を攪拌しながら、この懸濁液に対して、DIAD (165 mg、0.82 mmol) を室温で滴下して添加した。15 分後、反応物を 55℃で一晩加熱した。冷却後、反応物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAc ですすいだ。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のアセトン含量を 10→60%とするグラジエント溶出) によって精製することで、トリフェニルホスフィンオキシド (244a) を含む不純な生成物を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 323.3 [M+H]<sup>+</sup>。

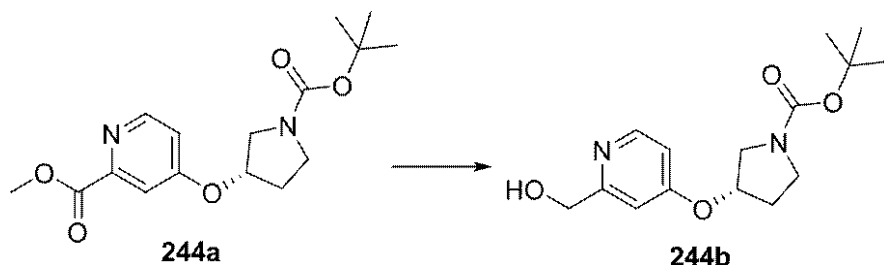
10

## 【0332】

ステップ B. tert-ブチル (S) - 3 - ((2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (244b)

20

## 【化 1 8 5】



244a (211 mg、不純、0.653 mmol) を EtOH (3.3 mL) を中に含む 0℃の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して CaCl<sub>2</sub> (217 mg、1.96 mmol) を添加し、その後に NaBH<sub>4</sub> (70.2 mg、1.96 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌後、反応物を氷浴中で冷却し、1N の HCl で反応停止処理し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。統合した有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中の MeOH 含量を 0→15%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (244b) (87 mg、2 ステップで 45%) を得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 295.4 [M+H]<sup>+</sup>。

30

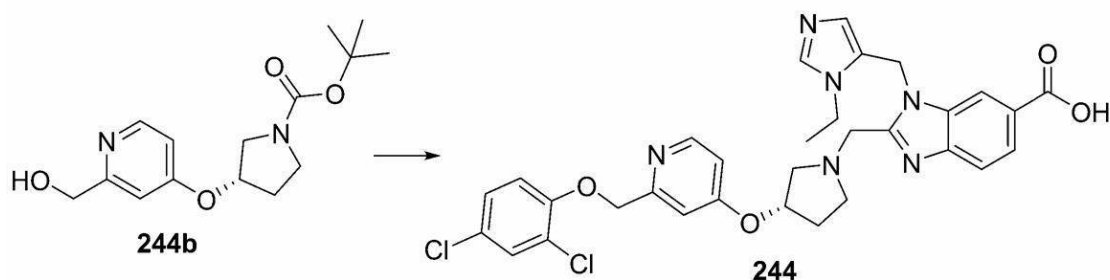
## 【0333】

ステップ C. (S) - 2 - ((3 - ((2 - ((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((1 - エチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (244)

40

50

## 【化 1 8 6】



10

表題生成物（244）は、実施例193のステップD及びEに記載のものと同様の手順で合成した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）＝621.3  $[M+H]^+$ 。  
実施例245、289、及び298は、実施例244に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0334】

実施例273は、実施例213のステップA、実施例147のステップE、その後に実施例201のステップE及びFをそれらに記載のものと同様の手順で用いて177aから調製した。

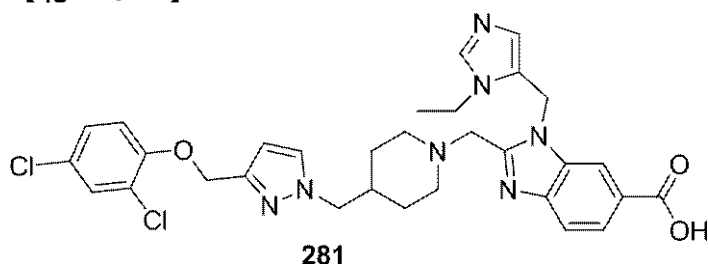
## 【0335】

実施例293は、実施例273に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0336】

実施例281. 2-((4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(281)

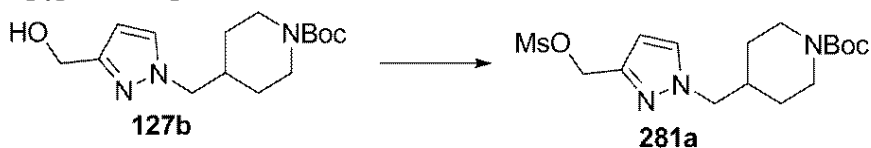
## 【化 1 8 7】



30

ステップA. tert-ブチル 4-((3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(281a)

## 【化 1 8 8】



40

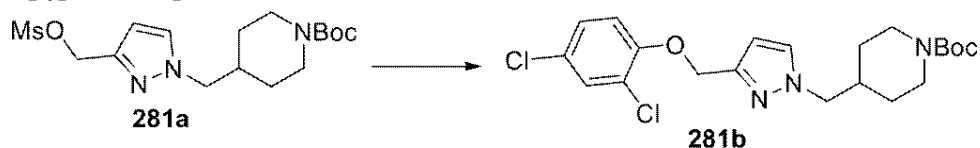
127b (105mg、0.36mmol)、MsCl (61mg、0.53mmol)、及びDIPEA (184mg、1.42mmol)を無水DCM (2mL)中に含む溶液を20℃で1時間攪拌した。完了後、有機層を脱水してから濃縮することで、粗表題生成物(281a) (105mg、83%)を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI，+veイオン)＝310.1  $[M-OMs+OMe]^+$ 。

## 【0337】

50

ステップB. tert-ブチル 4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (281b)

【化189】



2,4-ジクロロフェノール (46 mg、0.28 mmol) 及び 281a (105 mg、0.28 mmol) を DMF (2 mL) 中に含む溶液に対して、 $K_2CO_3$  (117 mg、0.84 mmol) 及び KI (47 mg、0.28 mmol) を添加した。反応混合物を  $N_2$  雰囲気下、80℃で3時間撹拌した。完了後、 $H_2O$  (5 mL) を用いて混合物を反応停止処理し、EtOAc (5 mL×3) で抽出した。統合した有機層を  $H_2O$  (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、粗残留物を得た。これを分取 TLC (DCM: MeOH = 10:1) によって精製することで、表題生成物 (281b) (65 mg、51%) を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 462.1  $[M+Na]^+$ 。

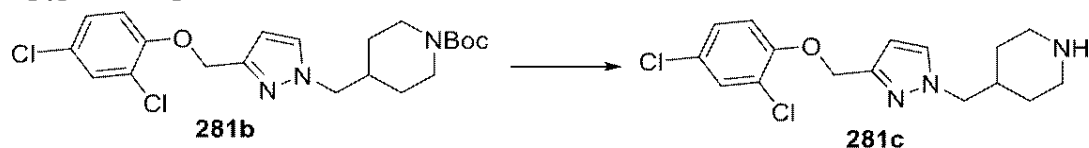
10

【0338】

ステップC. 4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン (281c)

20

【化190】



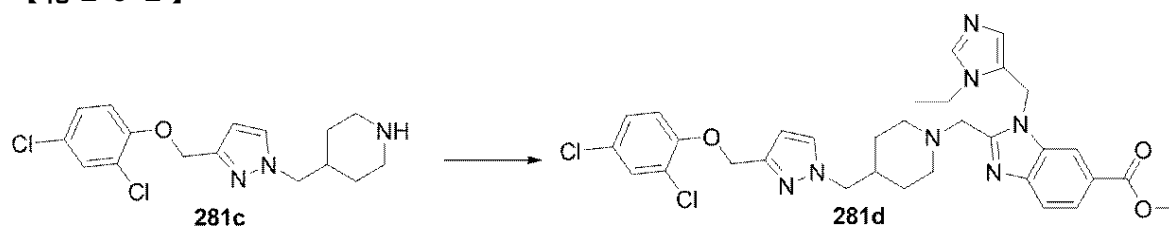
281b (65 mg、0.15 mmol) を DCM/TFA (2 mL、4:1) 中に含む溶液を 20℃で1時間撹拌した。完了後、氷浴中で飽和重炭酸ナトリウム水溶液を混合物に添加して pH = 7 に調整した。その後、反応物を  $H_2O$  (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL×3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 (281c) (51 mg、96%) を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 340.0  $[M+H]^+$ 。

30

【0339】

ステップD. メチル 2-((4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (281d)

【化191】



40

281c (43 mg、0.13 mmol) 及びメチル 1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-2-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (51 mg、0.13 mmol) を DMF (2 mL) 中に含む溶液に対して、 $K_2CO_3$  (53 mg、0.38 mmol) 及

50

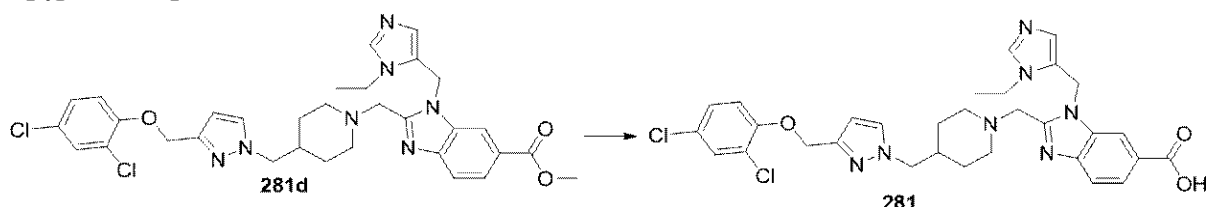
びKI (21 mg、0.13 mmol) を20℃で添加した。反応物をN<sub>2</sub>雰囲気下、20℃で3時間撹拌した。完了後、反応物をH<sub>2</sub>O (5 mL) で反応停止処理し、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。統合した有機層をH<sub>2</sub>O (5 mL)、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) によって精製することで、表題生成物 (281d) (42 mg、49.6%) を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 636.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0340】

ステップE. 2-((4-((3-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (281)

10

【化192】



281d (42 mg、0.066 mmol) 及びLiOH (8 mg、0.33 mmol) をTHF/H<sub>2</sub>O (2 mL、1:1) 中に含む溶液を20℃で12時間撹拌した。完了後、氷浴中で1NのHClを混合物に添加してpH=5に調整し、反応混合物をEtOAc (10 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、逆相HPLC (CH<sub>3</sub>CNを30%含むH<sub>2</sub>O (調整剤としてTFAを0.05%含む)) によって精製することで、表題生成物 (281) (17.5 mg、42%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 622.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0341】

実施例282は、実施例281に記載のものと同様の手順で合成した。

【0342】

実施例350は、実施例192のステップA (Ms<sub>2</sub>Oを使用した) 及びステップB、その後に実施例127のステップB及び実施例281のステップA~Eをそれらに記載のものと同様の手順で用いてtert-ブチル(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート及びIhから合成した。

30

【0343】

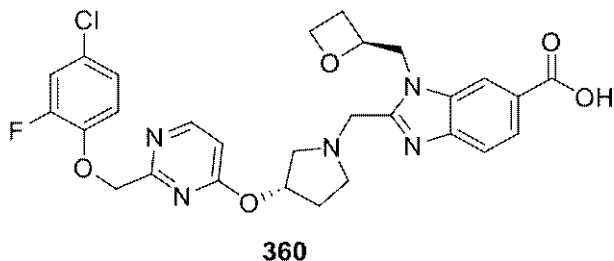
実施例351は、実施例350に記載のものと同様の手順で合成した。

【0344】

実施例360. 2-((S)-3-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-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 (360)

40

【化193】



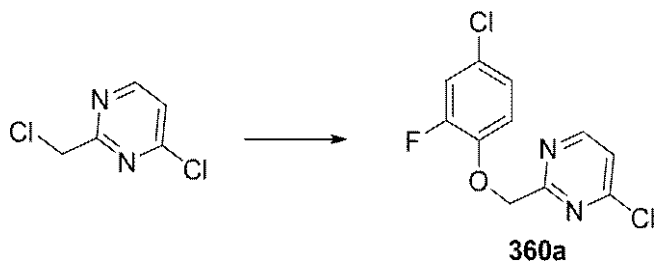
360

ステップA. 4-クロロ-2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリ

50

ミジン (360a)

【化194】



10

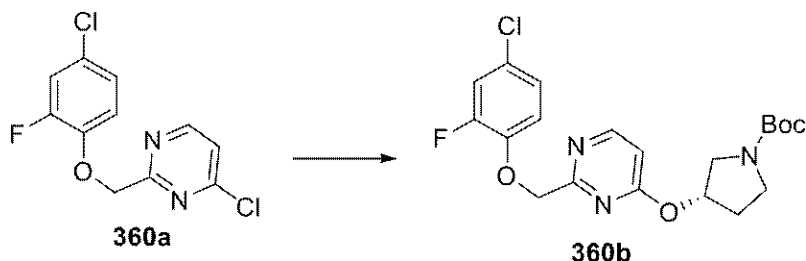
4-クロロ-2-(クロロメチル)ピリミジン (230mg、1.41mmol) 及び  $K_2CO_3$  (388mg、2.81mmol) を DMF (5mL) 中に含む溶液に対して、4-クロロ-2-フルオロフェノール (206mg、1.41mmol) を添加した。反応物を 25℃ で 16 時間攪拌し、EtOAc (30mL) で希釈し、ブライン (30mL × 2) で洗浄した。有機層を脱水し、濾過し、蒸発させて乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:1) によって精製することで、表題生成物 (360a) (230mg、47.8%) を得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 269.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0345】

ステップ B. tert-ブチル (S)-3-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (360b)

20

【化195】



30

tert-ブチル (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (16mg、0.88mmol) を THF (10mL) 中に含む溶液に対して、NaH (35mg、0.88mmol) を 0℃ で添加し、同じ温度で 0.5 時間攪拌した。360a (200mg、0.73mmol) を反応物に添加し、得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応物を EtOAc (30mL) で希釈し、ブライン (30mL × 2) で洗浄した。有機層を脱水し、濾過し、蒸発させて乾燥させ、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc を 35% 含む石油エーテル) によって精製することで、表題生成物 (360b) (210mg、67.7%) を無色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 424.1 [M+H]<sup>+</sup>。

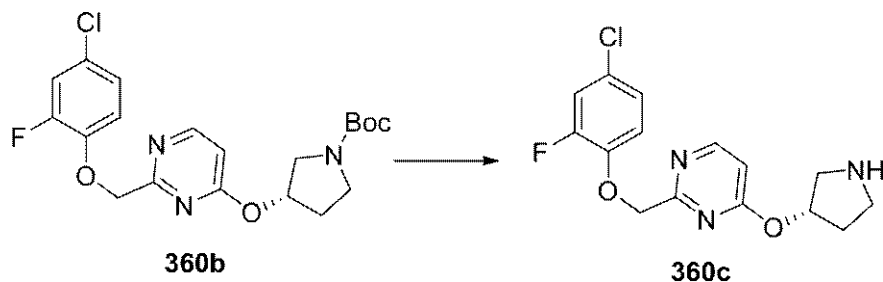
40

【0346】

ステップ C. (S)-2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-4-(ピロリジン-3-イルオキシ)ピリミジン (360c)

50

## 【化196】

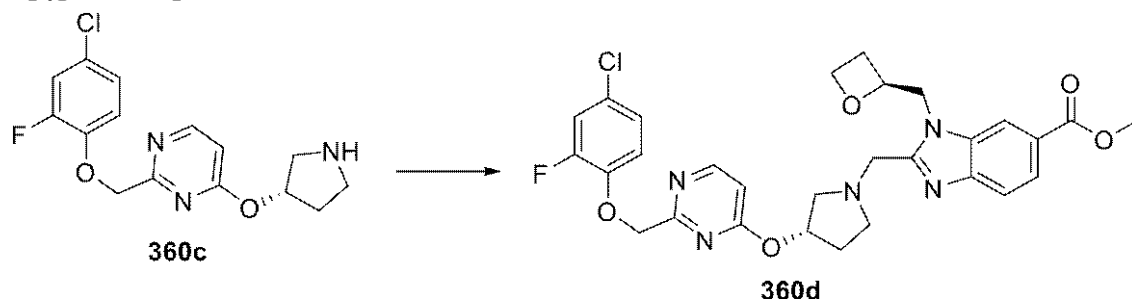


4 NのHClを含むジオキサン（5 mL）中に360b（200 mg、0.47 mmol）を含む溶液を25℃で2時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮することで、粗表題生成物（360c）（170 mg）を白色の固体として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 324.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0347】

ステップD．メチル2-((S)-3-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-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-カルボキシレート（360d）

## 【化197】

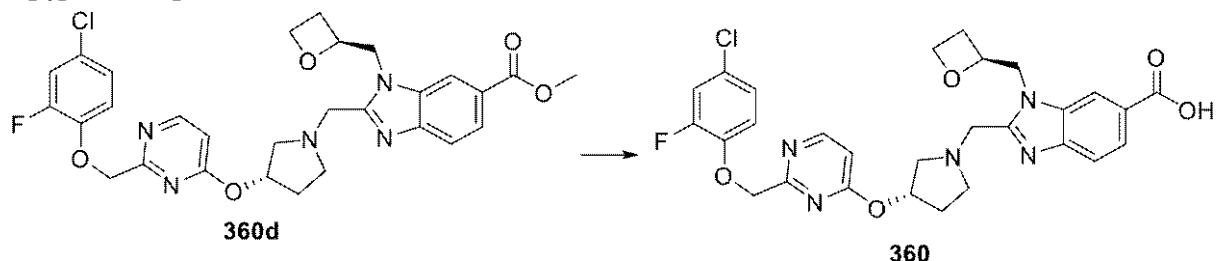


360c（35 mg、0.11 mmol）及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（30 mg、0.22 mmol）をDMF（1 mL）中に含む混合物に対して、Ih（32 mg、0.11 mmol）を添加した。反応物を25℃で16時間攪拌してから濾過した。濾液を逆相HPLC（45% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O（調整剤としてTFAを0.05%含む））によって精製することで、不純物をいくらか含む表題生成物（360d）（35 mg）を黄色の固体として得た。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 582.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0348】

ステップE．2-((S)-3-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-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（360）

## 【化198】



360d（35 mg、0.06 mmol）をTHF/H<sub>2</sub>O（1 mL、1:1）中に含

む溶液に対して、 $\text{LiOH}$  (3 mg、0.125 mmol) を添加した。反応物を  $25^\circ\text{C}$  で2時間撹拌した。完了後、1 Nの $\text{HCl}$ を用いて反応物を $\text{pH}=7$ に調整した。得られた残留物を逆相 $\text{HPLC}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ を40%含む $\text{H}_2\text{O}$ ) によって精製することで、表題生成物 (360) (20 mg、55.8%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 568.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.41 (d,  $J = 5.92$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.52, 1.4$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.52$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 10.36, 1.72$  Hz, 1H), 6.94 – 7.06 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 5.92$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 6.12$  Hz, 1H), 5.16 – 5.28 (m, 3H), 4.80 (dd,  $J = 9.84, 5.52$  Hz, 1H), 4.56 – 4.71 (m, 2H), 4.43 (dt,  $J = 9.16, 5.92$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 13.72$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 13.72$  Hz, 1H), 2.83 – 2.96 (m, 2H), 2.76 (dt,  $J = 14.92, 8.4$  Hz, 2H), 2.43 – 2.62 (m, 2H), 2.28 (td,  $J = 13.8, 7.60$  Hz, 1H), 1.92 (dd,  $J = 8.90, 6.24$  Hz, 1H)。

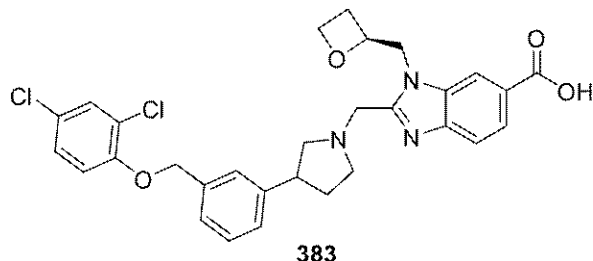
【0349】

実施例361は、実施例360に記載のものと同様の手順で合成した。

【0350】

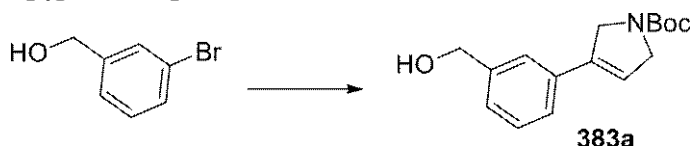
実施例383. 2-((3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(383)

【化199】



ステップA. tert-ブチル3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(383a)

【化200】



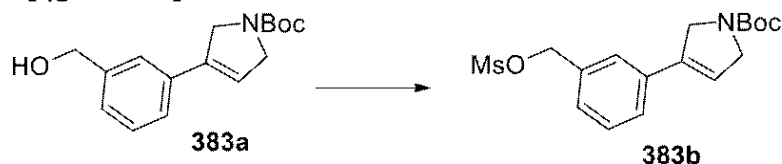
(3-ブロモフェニル)メタノール(450 mg、2.4 mmol)、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(0.5 g、1.6 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.24 g、0.32 mmol)、及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.67 g、4.8 mmol)をジオキサン/ $\text{H}_2\text{O}$ (10/2.5 mL)中に含む混合物を $95^\circ\text{C}$ で2時間撹拌した。完了後、水(30 mL)を添加した。反応物を $\text{EtOAc}$ (10 mL  $\times$  3)で抽出し、統合した有機層を水(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル： $\text{EtOAc}$ =1:1)によって精製することで、表題生成物(38

3 a) (0.42 g、79%、白色の油)を得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 220.1  $[M - tBu + H]^+$ 。

【0351】

ステップB. tert-ブチル 3-(3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (383b)

【化201】



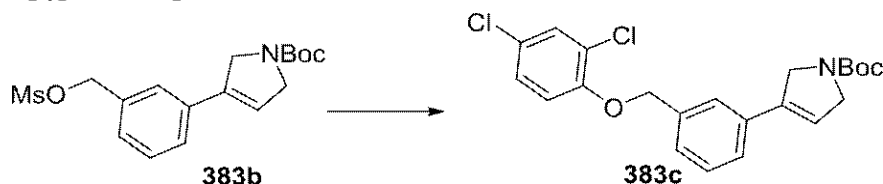
10

383a (0.5 g、1.8 mmol)をTHF (10 mL) 中に含む溶液に対して、 $Et_3N$  (0.367 g、3.6 mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (0.47 g、2.7 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を20℃で1時間攪拌し、水 (10 mL) で反応停止処理し、 $EtOAc$  (10 mL  $\times$  3) で抽出した。統合した有機層を無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、粗表題生成物 (383b) (0.62 g) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 376.1  $[M + Na]^+$ 。

【0352】

ステップC. tert-ブチル 3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (383c)

【化202】



20

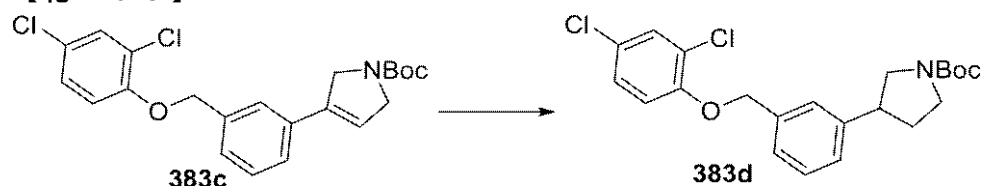
383b (0.41 g、1.16 mmol)、2,4-ジクロロフェノール (0.19 g、1.16 mmol) をDMF (10 mL) 中に含む溶液に対して、 $Cs_2CO_3$  (0.76 g、2.23 mmol) を20℃で添加した。55℃で1時間攪拌後、反応混合物を水 (10 mL) で反応停止処理し、 $EtOAc$  (10 mL) で抽出した。有機層を  $H_2O$  (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過してから濃縮し、逆相HPLC ( $CH_3CN$  を70%含む  $H_2O$  (調整剤としてギ酸を0.05%含む)) によって精製することで、表題生成物 (383c) (0.42 g、84%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 364.0  $[M - tBu + H]^+$ 。

30

【0353】

ステップD. tert-ブチル 3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (383d)

【化203】



40

383c (0.2 g、0.48 mmol)をTHF (5 mL) 中に含む溶液に対して、 $PtO_2$  (5.4 mg、0.024 mmol) を20℃で添加した。反応混合物を50 psiの  $H_2$  雰囲気下、20℃で10時間攪拌した。完了後、反応物を濾過し、濾液を減圧

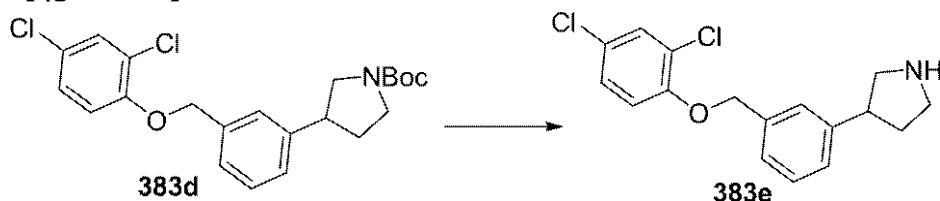
50

下で濃縮した。粗残留物を逆相HPLC (CH<sub>3</sub>CNを70%含むH<sub>2</sub>O (調整剤としてギ酸を0.05%含む)) によって精製することで、表題生成物 (383d、ラセミ) (120mg、60%) を白色の油として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 444.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0354】

ステップE. 3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニルピロリジン (383e)

【化204】

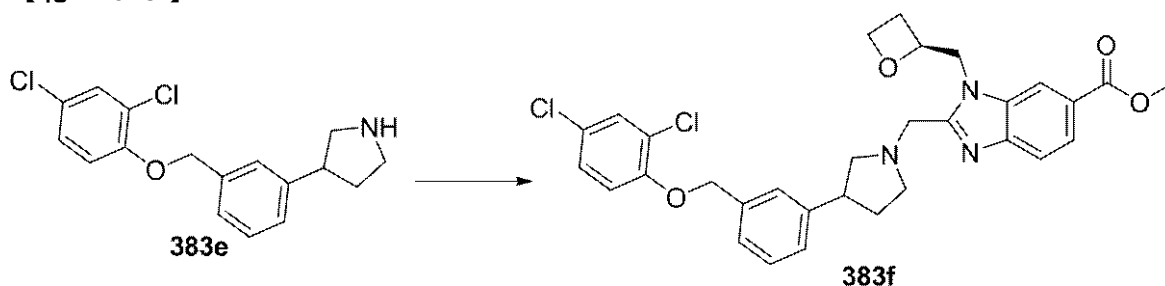


383d (200mg、0.4mmol) をDCM (2mL) 中に含む溶液に対して、TFA (0.4mL) を0℃で添加した。混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下、20℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を減圧下で濃縮することで、粗表題生成物 (383e) (102mg) を白色の固体として得た。これを、いずれの追加精製も行わずに次のステップに使用した。m/z (ESI, +veイオン) = 322.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0355】

ステップF. メチル2-((3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-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-カルボキシレート (383f)

【化205】



Ih (76mg、0.26mmol) をCH<sub>3</sub>CN (2mL) 中に含む溶液に対して、383e (84mg、0.26mmol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (216mg、1.56mmol) を添加した。反応混合物を20℃で5時間撹拌した。完了後、混合物を水 (10mL) で反応停止処理し、EtOAc (10mL×3) で抽出し、水及びブラインで洗浄した。統合した有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中のEtOAc含量を0→50%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (383f) (50mg、34.4%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 580.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0356】

ステップG. 2-((3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-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 (383)

10

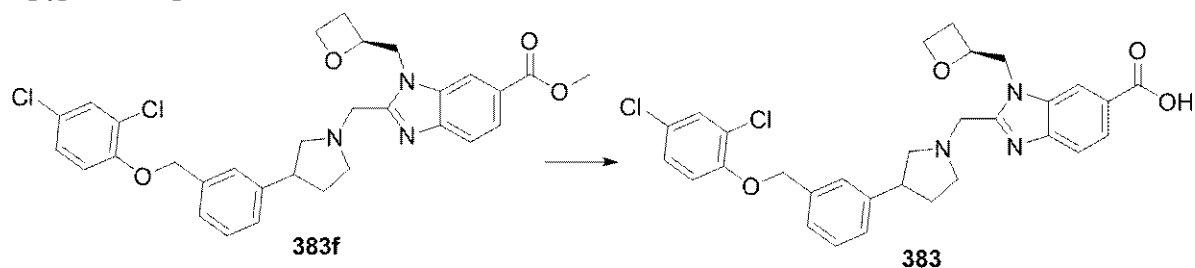
20

30

40

50

## 【化 2 0 6】



383f (40 mg、0.07 mmol) を MeOH / THF / H<sub>2</sub>O (1 : 1 : 1、3 mL) の混合溶媒中に含む溶液に対して、LiOH (8.25 mg、0.7 mmol) を添加した。反応混合物を 20℃ で 5 時間攪拌した。完了後、10% のクエン酸によって反応物を pH = 6 に調整し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。統合した有機相を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過してから濃縮し、逆相 HPLC (CH<sub>3</sub>CN を 60% 含む H<sub>2</sub>O (調整剤として NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を 0.05% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (383) (15 mg、38%、ジアステレオマー混合物) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 566.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.29 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.33, 0.88 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.38 – 7.45 (m, 2H), 7.18 – 7.34 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 8.99, 2.85 Hz, 1H), 5.18 – 5.27 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65 – 4.72 (m, 1H), 4.61 (td, J = 7.78, 5.92, 1H), 4.38 – 4.44 (m, 1H), 4.26 – 4.35 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 13.59, 6.58 Hz, 1H), 3.43 – 3.56 (m, 1H), 3.14 – 3.25 (m, 1H), 2.91 – 3.09 (m, 2H), 2.70 – 2.88 (m, 2H), 2.33 – 2.54 (m, 2H), 1.91 – 2.06 (m, 1H)。

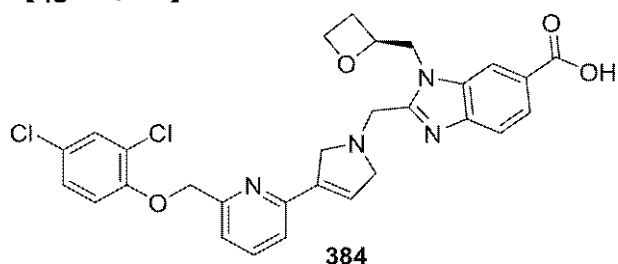
## 【0357】

実施例 400 及び 401 は、ステップ D (水素化ステップ) を使用しなかったことを除き、実施例 383 に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0358】

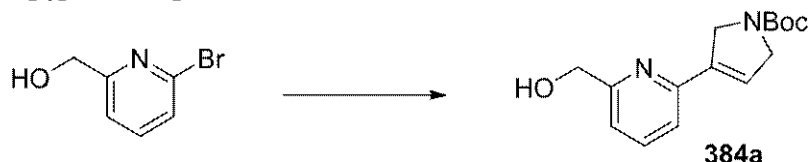
実施例 384. (S)-2-((3-((6-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (384)

## 【化 2 0 7】



ステップ A. tert-ブチル 3-((6-((ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (384a)

## 【化 2 0 8】



(6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール (191.0 mg、1.02 mmol)、*tert*-ブチル 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)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (200 mg、0.68 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (99.2 mg、0.14 mmol)、及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187.0 mg、1.36 mmol) を 1,4-ジオキサン (5.0 mL) 及び水 (1.25 mL) 中に含む溶液にアルゴンを 5 分間パージした。反応物を 90 °C で 1 時間加熱した。完了時点で、反応混合物を水及び EtOAc で希釈した。水層を EtOAc (×3) で抽出した。統合した有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮し、得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 含量を 30→80 % とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (384a) (152.0 mg、81 %) を黄色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 277.4 [M+H]<sup>+</sup>。

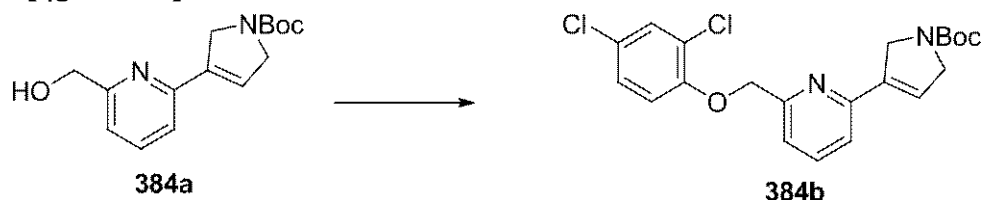
10

## 【0359】

ステップ B. *tert*-ブチル 3-(6-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (384b)

20

## 【化 2 0 9】



384a (50.0 mg、0.18 mmol)、2,4-ジクロロフェノール (31.0 mg、0.19 mmol)、PPh<sub>3</sub> (71.2 mg、0.27 mmol) を THF (0.9 mL) 中に含む溶液に対して、DIAD (53.4 µL、0.27 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌後、反応溶媒を減圧下で除去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 含量を 10→50 % とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (384b) (61.0 mg、80 %) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 421.3 [M+H]<sup>+</sup>。

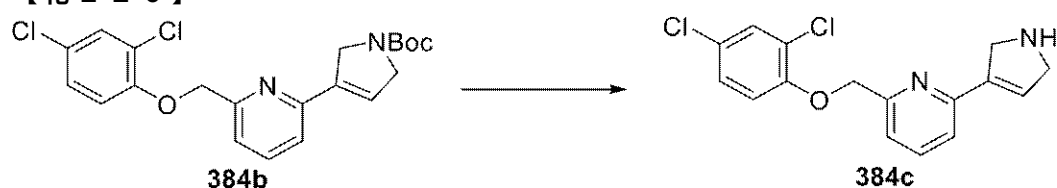
30

## 【0360】

ステップ C. 2-(2-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)-6-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)ピリジン 2,2,2-トリフルオロアセテート (384c)

40

## 【化 2 1 0】



384b (19.0 mg、0.045 mmol) を DCM (1.0 mL) 及び TFA (1.0 mL) 中に含む溶液を室温で 5 分間攪拌した。完了後、反応溶媒を減圧下で除去す

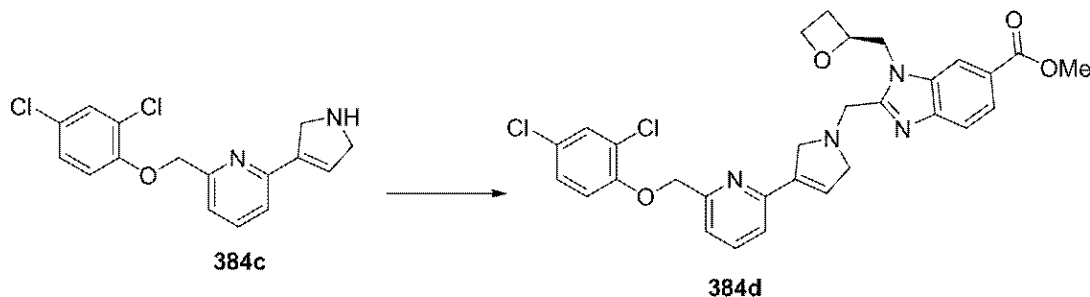
50

ることで、粗表題生成物（384c）（19.6mg）を黄色の油として得た。これを、追加精製せずに次のステップ反応に使用した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 321.3  $[M+H]^+$ 。

【0361】

ステップD．メチル（S）-2-（（3-（6-（（2，4-ジクロロフェノキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-2，5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート（384d）

【化211】

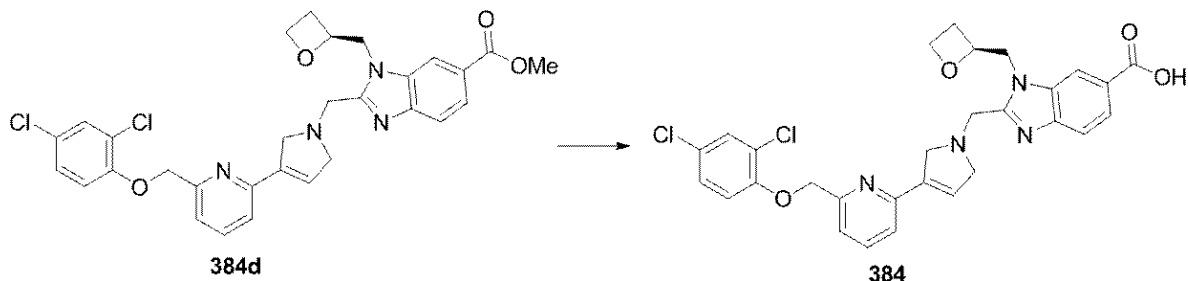


384c（8.8mg、0.020mmol）、Ih（7.1mg、0.024mmol）、及びDIPEA（70.4μL、0.40mmol）をDMF（0.2mL）中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了後、反応混合物をEtOAc（5mL）で希釈した。有機層を水（3mL×2）、ブライン（3mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAc含量を80→100%とした後にDCM中のMeOH含量を0→20%とするグラジエント溶出）によって精製することで、表題生成物（384d）（6.7mg、57%）を白色の固体として得た。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 579.3  $[M+H]^+$ 。

【0362】

ステップE．（S）-2-（（3-（6-（（2，4-ジクロロフェノキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-2，5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（384）

【化212】



384d（6.7mg、0.012mmol）及びLiOH（1.4mg、0.058mmol）をTHF：MeOH：H<sub>2</sub>O=2：1：1（0.4mL）中に含む溶液を30℃一晩攪拌した。完了後、反応混合物を水で希釈して1mLとし、逆相HPLC（H<sub>2</sub>O中のCH<sub>3</sub>CN含量を35→65%とするグラジエント溶出（調整剤としてNH<sub>4</sub>OHを0.05%含む））によって精製することで、表題生成物（384）（6.0mg、89%）を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（600 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）δ ppm 12.7（s，1H），8.27（s，1H），7.80 - 7.85（m，2H），7.68（br d，J = 8.4 Hz，1H），7.59（br d，J = 7.3，1H），7.57（br d，J =

2.6 Hz, 1H), 7.39 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (br dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08 (ddd, J = 14.4, 7.3, 2.9 Hz, 1H), 4.81 (br dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.66 (br dd, J = 15.4, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (br dd, J = 13.4, 7.9 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.12 – 4.35 (m, 2H), 3.70 – 4.00 (m, 4H), 2.65 – 2.74 (m, 1H), 2.36 – 2.44 (m, 1H)。m/z (ESI, +veイオン) = 565.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

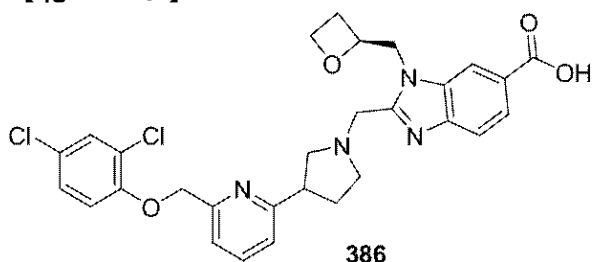
【0363】

実施例385、388、393、402、403、417、418、426、436、437、及び438は、実施例384に記載のものと同様の手順で合成した。

【0364】

実施例386. 2-((3-(6-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-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(386)

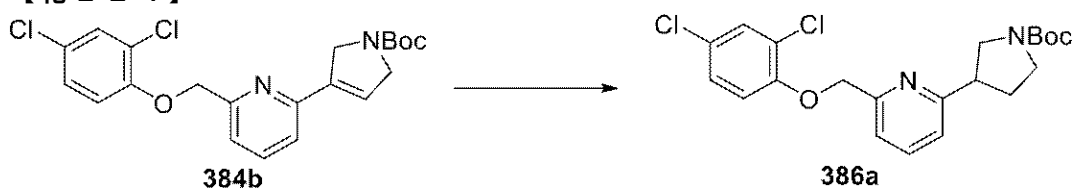
【化213】



20

ステップA. tert-ブチル3-(6-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(386a)

【化214】



30

384b(45mg、0.11mmol)をTHF(2mL)中に含む溶液に対して、PtO<sub>2</sub>(1.22mg、0.005mmol)を20℃で添加した。反応混合物にH<sub>2</sub>を5分間パージし、反応混合物をH<sub>2</sub>のバルーン下で一晩攪拌した。反応物を濾過してから濃縮することで、粗表題生成物(386a、ラセミ)(7.9mg、18%)を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。m/z (ESI, +veイオン) = 423.3 [M+H]<sup>+</sup>。

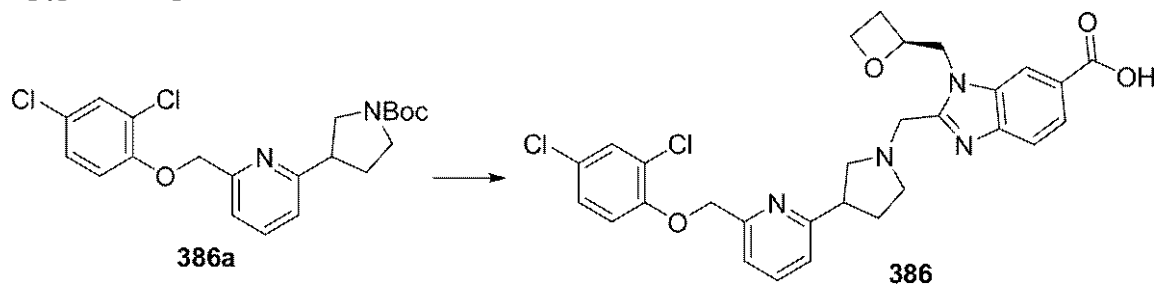
40

【0365】

ステップB. 2-((3-(6-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-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(386)

50

## 【化 2 1 5】



表題生成物（386、ジアステレオマー混合物）は、実施例384のステップC～Eに記載のものと同様の手順で合成した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 567.3 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0366】

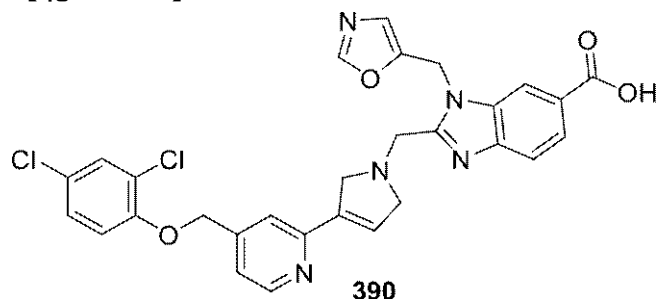
実施例389、391、399、419、及び420は、実施例386に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0367】

実施例390. 2-((3-((4-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキサゾール-5-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(390)

20

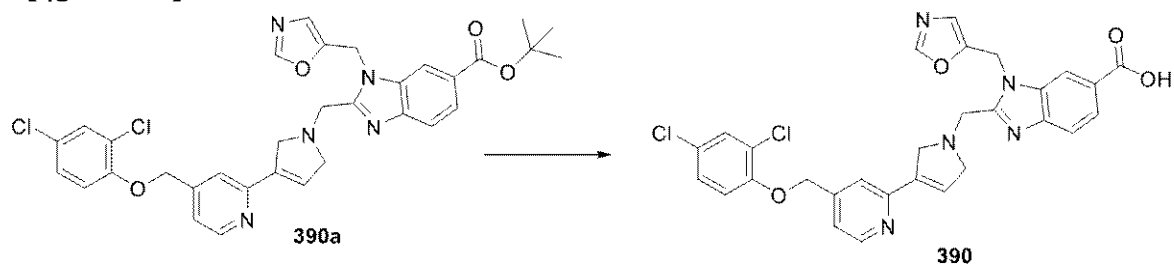
## 【化 2 1 6】



30

ステップA. 2-((3-((4-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキサゾール-5-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(390)

## 【化 2 1 7】



40

390a（384dと同様の手順で調製したもの、27.6mg、0.044mmol）をDCM（1.0mL）及びTFA（1.0mL）中に含む溶液を室温で一晩攪拌した。完了後、反応溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物を水で希釈して1mLとし、逆相HPLC（H<sub>2</sub>O中のCH<sub>3</sub>CNを20→60%とするグラジエント溶出（調整剤としてTFAを0.1%含む））によって精製することで、表題生成物（390）（15.0mg、50%）を白色の固体として得た。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 576.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（600 MHz，CD<sub>3</sub>OD） $\delta$  ppm 8.57（d，J = 5.1 Hz，1H），8.41（d，J = 1.

50

1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.72 – 6.74 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.77 – 4.89 (m, 2H), 4.64 (br s, 2H)。

【0368】

実施例387、392、394、及び404は、実施例390に記載のものと同様の手順で合成した。

10

【0369】

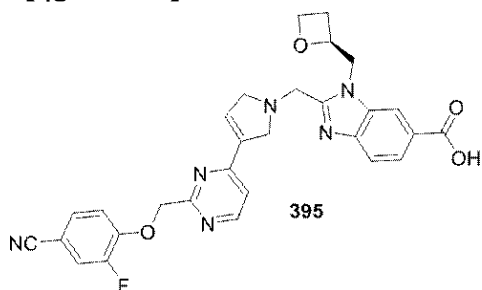
実施例398は、実施例390のステップAの後に最終ステップを行ったことを除き、実施例397に記載のものと同様の手順で合成した。

【0370】

実施例395. (S)-2-((3-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(395)

【化218】

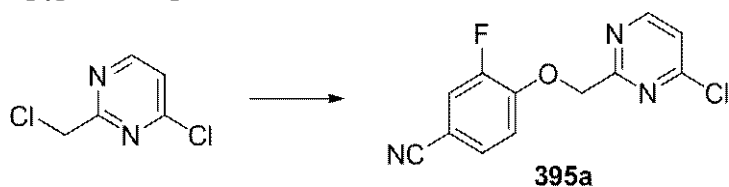
20



ステップA. 4-((4-クロロピリミジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロベンズニトリル(395a)

【化219】

30



3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル(81.8mg、0.6mmol)及び4-クロロ-2-(クロロメチル)ピリミジン(81mg、0.5mmol)をDMF(4mL)中に含む混合物を室温で、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(324mg、1mmol)で処理した。反応混合物を2時間攪拌し、水(50mL)で反応停止処理し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。統合した有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAcを含むヘキサン)によって精製することで、表題生成物(395a)(93mg、71%)を白色の固体として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 264.1 [M+H]<sup>+</sup>。

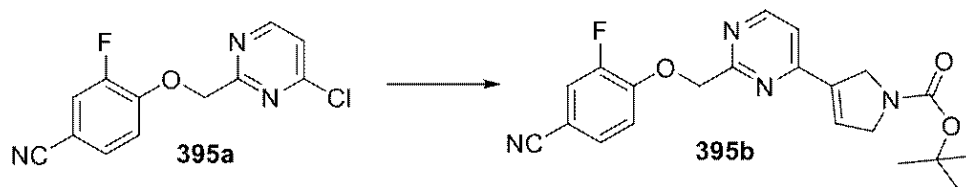
40

【0371】

ステップB. tert-ブチル3-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(395b)

50

## 【化 2 2 0】

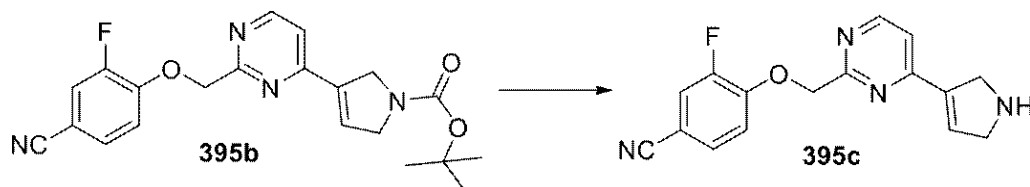


395a (26 mg、0.1 mmol)、tert-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (29 mg、0.1 mmol)、及び  $K_3PO_4$  (42 mg、0.2 mmol) を 1,4-ジオキサン/水 (8 mL/4 mL) 中に含む懸濁液にアルゴンをパージし、この懸濁液をアルゴンバルーン下に置いた。混合物に  $Pd(dppf)Cl_2$  (7.2 mg、0.01 mmol) を添加した後、混合物を同じ脱気及びアルゴン保護手順に供した。混合物を 100℃ に一晩加熱した。完了時点で、反応物を EtOAc (20 mL) に注ぎ入れ、水相を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。統合した有機層を  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc を含むヘキサン) によって精製することで、表題生成物 (395b) (10 mg、23%) を得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 397.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0372】

ステップ C. 4-(4-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ-3-フルオロベンゾニトリル (395c)

## 【化 2 2 1】

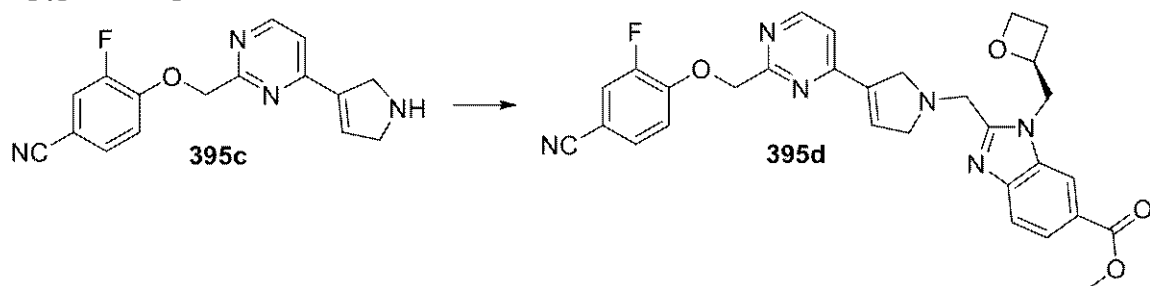


395b (10 mg、0.025 mmol) を DCM (2 mL) に溶解し、室温で、TFA (1 mL) で処理した。10 分後、得られた溶液を減圧下で濃縮し、DMSO (1 mL) に再溶解し、逆相 HPLC (水中の  $CH_3CN$  含量を 0→90% とするグラジエント溶出 (調整剤として TFA を 0.1% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (395c) (7 mg、68%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 297.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0373】

ステップ D. メチル (S)-2-(3-(2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (395d)

## 【化 2 2 2】



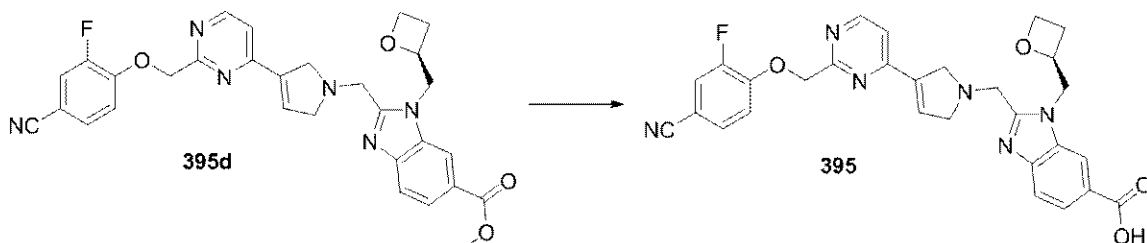
395c (7 mg、0.024 mmol) 及び Ih (7 mg、0.024 mmol) を

DMF (1 mL) 中に含む溶液に対して、Et<sub>3</sub>N (47.8 mg、0.47 mmol) を添加した。その後、反応混合物を室温で一晩攪拌した後、逆相 HPLC (水中の CH<sub>3</sub>CN 含量を 0→60% とするグラジエント溶出 (調整剤として TFA を 0.1% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (395d) (11 mg、72%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 555.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0374】

ステップ E. (S)-2-((3-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (395)

【化223】



395d (10 mg、0.018 mmol) を CH<sub>3</sub>CN (1 mL) に溶解し、2 N の NaOH (0.5 mL) で処理した。混合物を室温で 24 時間激しく攪拌した後、逆相 HPLC (水中の CH<sub>3</sub>CN 含量を 0→50% とするグラジエント溶出 (調整剤として NH<sub>4</sub>OH を 0.05% 含む)) によって精製することで、表題生成物 (395) (6.3 mg、63%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 541.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.67 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.73 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.62, 1.65 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 6.91 - 6.94 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.25 (qd, J = 7.07, 2.89 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.69 (br dd, J = 15.41, 2.93 Hz, 1H), 4.60 - 4.65 (m, 1H), 4.45 (dt, J = 9.17, 5.87 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.57 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.57 Hz, 1H), 3.89 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.87 (m, 2H), 2.78 (dtd, J = 11.23, 8.14, 8.14, 6.24 Hz, 1H), 2.51 (ddt, J = 11.28, 8.99, 7.11, 7.11 Hz, 1H)。

【0375】

実施例 396. (S)-2-((3-((6-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピラジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (396)

10

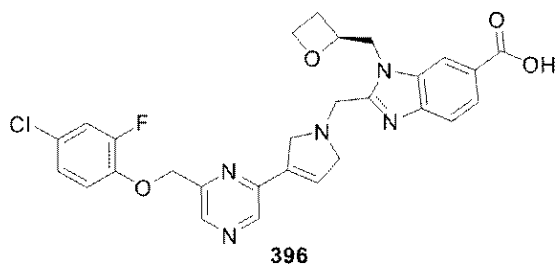
20

30

40

50

## 【化 2 2 4】



ステップA. メチル 6-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)ピラジン-2-カルボキシレート (396a)

10

## 【化 2 2 5】



メチル 6-クロロピラジン-2-カルボキシレート (200 mg、1.16 mmol) 及び tert-ブチル 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)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (342 mg、1.16 mmol) を 1,4-ジオキサン/H<sub>2</sub>O (9:1, 3.1 mL) 中に含む溶液に対して、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (42 mg、0.058 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (755 mg、2.32 mmol) を室温で添加した。混合物にアルゴンを 15 分間通気した後、混合物を 90℃ に加熱した。2 時間後、混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O (2 mL) を添加した。反応物を EtOAc (3 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 含量を 0→40% とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (396a) (263 mg、74%) を黄色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 328.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

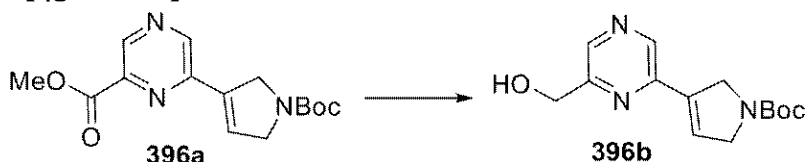
20

## 【0376】

30

ステップB. tert-ブチル 3-(6-(ヒドロキシメチル)ピラジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (396b)

## 【化 2 2 6】



396a (100 mg、0.33 mmol) を無水 EtOH (3.3 mL) 中に含む 0℃ の溶液に対して、NaBH<sub>4</sub> (35 mg、0.99 mmol) 及び CaCl<sub>2</sub> (109 mg、0.99 mmol) を添加した。室温で 1.5 時間攪拌後、1 N の HCl (1 mL) を 0℃ で滴下して添加し、反応物を EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 含量を 0→15% とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (396b) (35 mg、39%) を得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 278.3 [M+H]<sup>+</sup>。

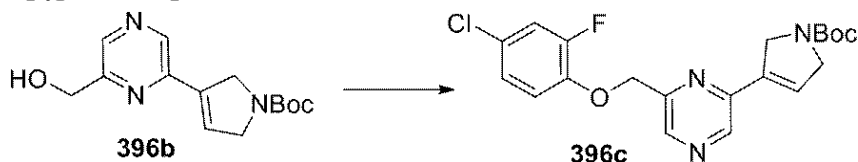
40

## 【0377】

ステップC. tert-ブチル 3-(6-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピラジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (396c)

50

## 【化 2 2 7】



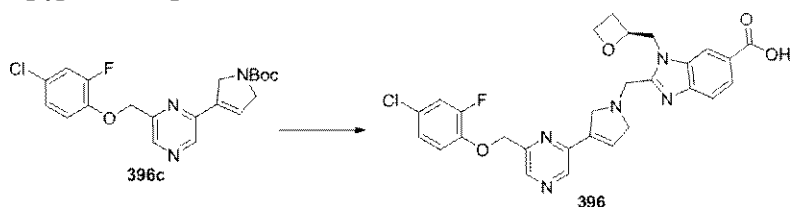
396b (35 mg、0.13 mmol) を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) 中に含む 0℃の溶液に対して、 $\text{PPh}_3$  (49.7 mg、0.19 mmol)、4-クロロ-2-フルオロフェノール (18.5 mg、0.13 mmol) を添加した後、無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) 中に DCAD (69.5 mg、0.19 mmol) を含む溶液を滴下して添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、濾過してから濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の EtOAc 含量を 0→40% とするグラジエント溶出）によって精製することで、表題生成物 (396c) (42 mg、82%) を得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 428.3  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

10

## 【0378】

ステップ D. (S)-2-((3-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピラジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (16)

## 【化 2 2 8】



20

表題生成物 (396) は、実施例 384 のステップ C～E に記載のものと同様の手順で 396c から合成した。最終ステップの精製では、ギ酸を調整剤として使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 550.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 0.73 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 8.44, 1.47 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 8.44 Hz, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 2H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 6.83 (t,  $J$  = 2.02 Hz, 1H), 5.23 - 5.28 (m, 3H), 4.87 - 4.91 (m, 1H), 4.72 (dd,  $J$  = 15.41, 2.57 Hz, 1H), 4.61 - 4.66 (m, 1H), 4.46 (dt,  $J$  = 9.26, 6.01 Hz, 1H), 4.29 - 4.42 (m, 2H), 4.01 - 4.09 (m, 2H), 3.84 - 3.94 (m, 2H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 2.49 - 2.55 (m, 1H)。

30

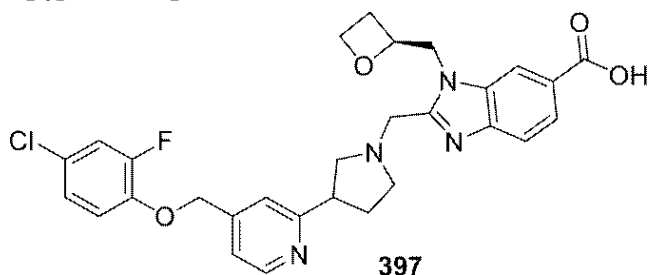
40

## 【0379】

実施例 397. 2-((3-((4-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-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 (397)

50

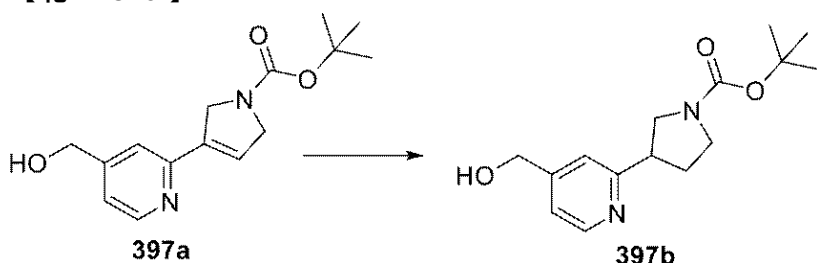
【化 2 2 9】



ステップA. tert-ブチル 3-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (397b)

10

【化 2 3 0】



20

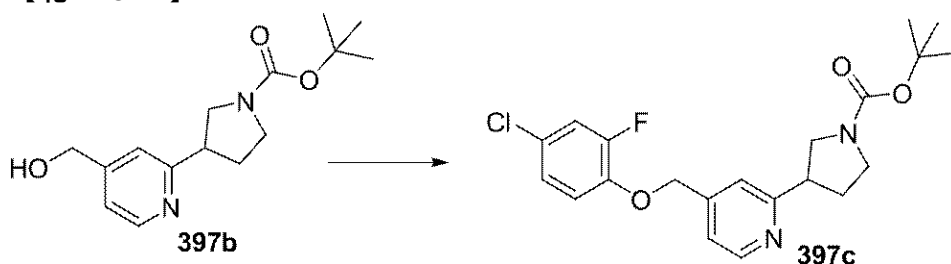
397a (384aと同様に合成したもの、56.5mg、0.20mmol)をTHF(5mL)中に含む溶液に対して、PtO<sub>2</sub>(2.3mg、0.01mmol)を20℃で添加した。反応混合物にH<sub>2</sub>を5分間通気し、反応混合物をH<sub>2</sub>のバルーン下で一晩攪拌した。反応物を濾過してから濃縮することで、未反応の出発物質397aをいくらか含む粗表題生成物(397b、ラセミ)を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 279.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0380】

ステップB. tert-ブチル 3-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (397c)

30

【化 2 3 1】



表題生成物(397c)は、実施例384のステップBに記載のものと同様の手順で397bから合成した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 407.3 [M+H]<sup>+</sup>。

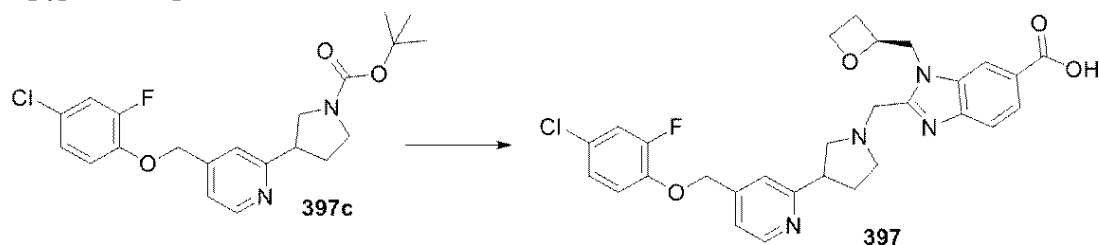
40

【0381】

ステップC. 2-(3-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-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 (397)

50

## 【化 2 3 2】



表題生成物（397、ジアステレオマー混合物）は、実施例384のステップC～Eに記載のものと同様の手順で397cから合成した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 551.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR（600 MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$  ppm 8.50（d， $J$  = 5.1 Hz，1H），8.08（s，1H），7.77（dd， $J$  = 8.3，1.3 Hz，1H），7.42 – 7.49（m，2H），7.35（s，1H），7.18 – 7.26（m，3H），5.22（s，2H），5.05（qd， $J$  = 7.0，3.1 Hz，1H），4.71（ddd， $J$  = 15.2，7.0，4.2 Hz，1H），4.57（ddd， $J$  = 15.2，8.6，3.3 Hz，1H），4.43 – 4.48（m，1H），4.33（dq， $J$  = 9.1，5.9 Hz，1H），4.07（dd， $J$  = 13.4，5.7 Hz，1H），3.90（dd， $J$  = 13.2，7.7 Hz，1H），3.48 – 3.56（m，1H），2.98 – 3.08（m，1H），2.60 – 2.85（m，4H），2.34 – 2.44（m，1H），2.17 – 2.26（m，1H），2.03（td， $J$  = 13.3，7.15 Hz，1H）。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 551.30  $[M+H]^+$ 。

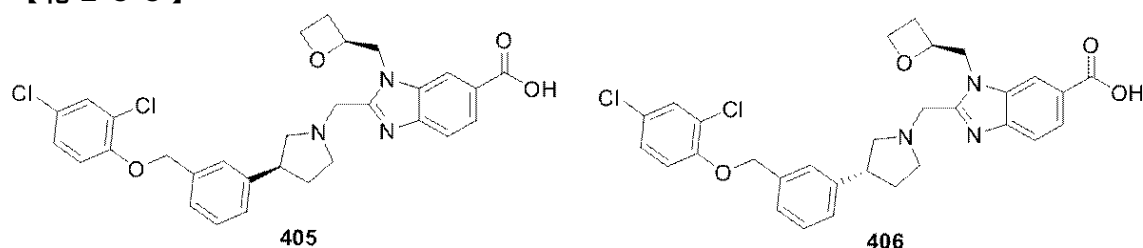
## 【0382】

実施例456及び457は、実施例397に記載のように（6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）メタノールから合成した。

## 【0383】

実施例405及び406．2-（（（S）-3-（3-（（2，4-ジクロロフェノキシ）メチル）フェニル）ピロリジン-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（405）及び2-（（（R）-3-（3-（（2，4-ジクロロフェノキシ）メチル）フェニル）ピロリジン-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（406）

## 【化 2 3 3】



ステップA．tert-ブチル（S）-3-（3-（（2，4-ジクロロフェノキシ）メチル）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート（383d-P1）及びtert-ブチル（R）-3-（3-（（2，4-ジクロロフェノキシ）メチル）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート（383d-P2）

10

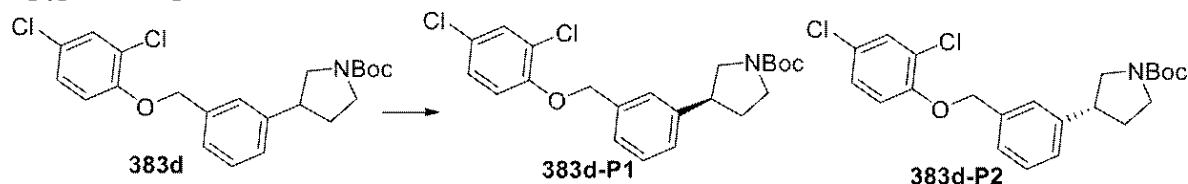
20

30

40

50

## 【化 2 3 4】



800 mg の 383 d を SFC キラル分離 (Acquity UPC 2 カラム; Daicel CHIRALPAK OX-3 3 mm\*150 mm, 3  $\mu$ m) (流速 2.0 mL/分、移動相: DEA を 0.1% 含む CO<sub>2</sub>/MeOH = 85:15) によって分離した。383 d-P1 (300 mg) 及び 383 d-P2 (305 mg) (立体化学は、任意に割り当てられている) をそれぞれ得た。383 d-P1 は、早く溶出したピークである。

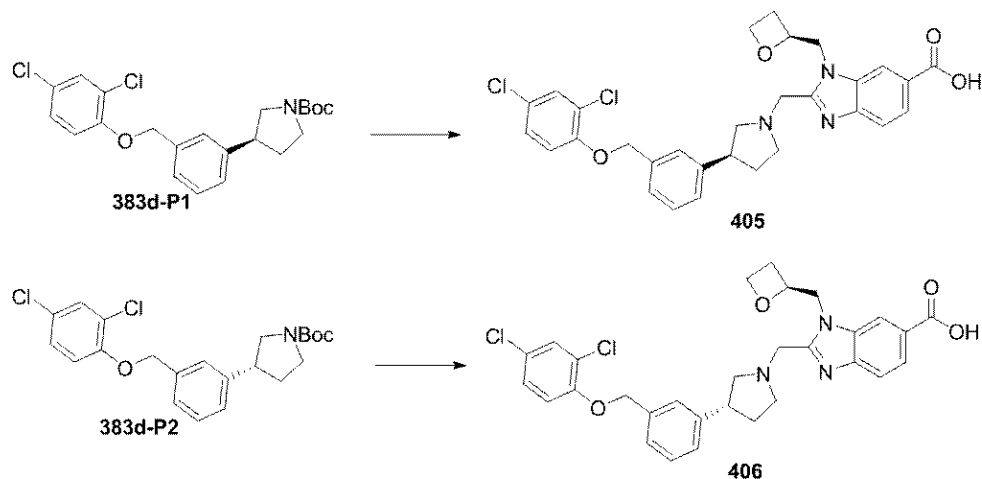
10

## 【0384】

ステップ B. 2-((S)-3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-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 (405) 及び 2-((R)-3-(3-(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-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 (406)

20

## 【化 2 3 5】



30

表題生成物 (405) は、実施例 383 のステップ E~G に記載のものと同様の手順で 383 d-P1 から合成した。m/z (ESI, +ve イオン) = 566.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.34 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 - 5.25 (m, 1H), 5.15 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.81 - 4.83 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 15.4, 2.7 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 9.1, 6.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 2.88 - 3.03 (m, 2H), 2.81 (dd, J = 9.5, 7.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.

40

50

7.7 (m, 1H), 2.32 – 2.53 (m, 2H), 1.96 (dt, J = 15.6, 7.4 Hz, 1H)。

【0385】

表題生成物(406)は、実施例383のステップE～Gに記載のものと同様の手順で383d-P2から合成した。m/z (ESI, +veイオン) = 566.2

[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.19 – 7.32 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.21 – 5.25 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.88 – 4.91 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 15.3, 2.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.63 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.38 – 3.45 (m, 1H), 3.07 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.83 – 2.92 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.55 (m, 1H), 2.31 – 2.40 (m, 1H), 1.88 – 1.96 (m, 1H)。

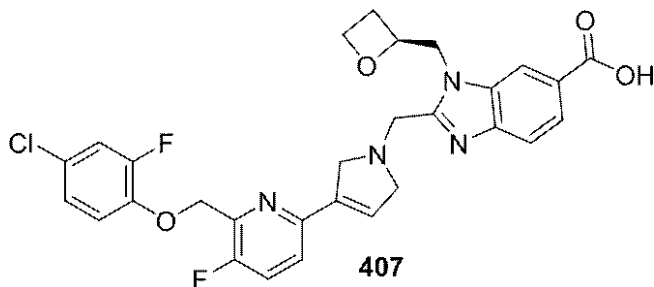
10

20

【0386】

実施例407. (S)-2-((3-((6-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(407)

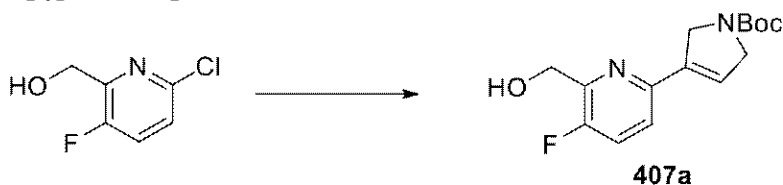
【化236】



30

ステップA. tert-ブチル3-(5-フルオロ-6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(407a)

【化237】



40

(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(185.0mg、1.15mmol)、tert-ブチル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)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(260mg、0.88mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(129.0mg、0.18mmol)、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(243.0mg、1.76mmol)を1,4-ジオキサン(5.0mL)及び水(1.25mL)中含む溶液にアルゴンを5分間パージした。これを90℃で2時間攪拌した。完了時点で、反応混合物を水及びEtOAcで希釈した。水層をEtOAc(×3)で抽出した。統合した有機層をブラインで洗浄し、N

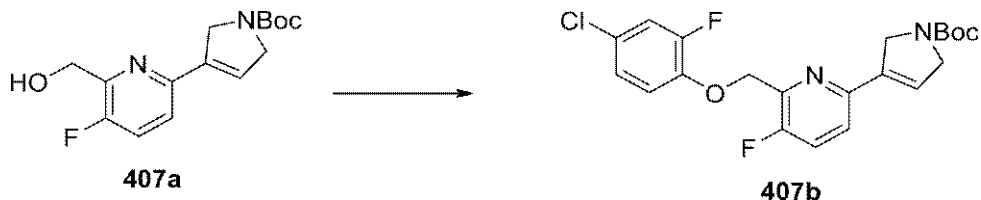
50

a<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAc含量を20→70%とするグラジエント溶出）によって精製することで、表題生成物（407a）（183.0mg、71%）を無色の油として得た。m/z（ESI， +veイオン） = 317.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0387】

ステップB. tert-ブチル3-（6-（（4-クロロ-2-フルオロフェノキシ）メチル）-5-フルオロピリジン-2-イル）-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート（407b）

【化238】

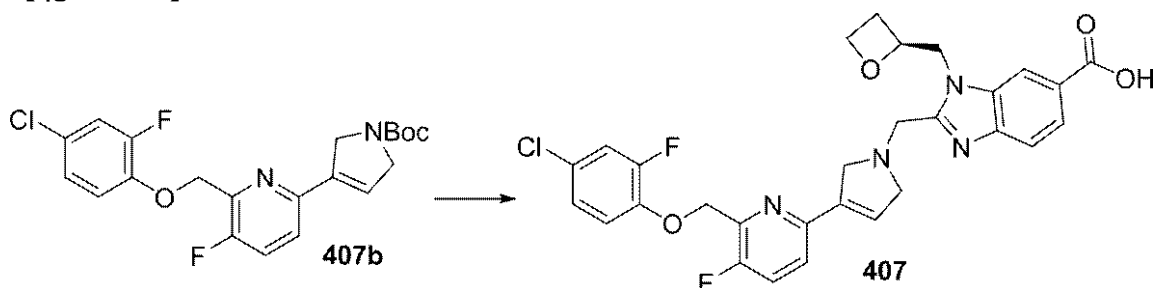


407a（90.0mg、0.31mmol）、4-クロロ-2-フルオロフェノール（47.1mg、0.32mmol）、PPh<sub>3</sub>（120.0mg、0.46mmol）をTHF（1.5mL）中に含む溶液に対して、DIAD（90.3μL、0.46mmol）を添加した。室温で1時間攪拌後、反応溶媒を減圧下で除去した。得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAcを0→40%とするグラジエント溶出）によって精製することで、表題生成物（407b）（115.0mg、89%）を白色の固体として得た。m/z（ESI， +veイオン） = 445.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0388】

ステップC. (S)-2-（（3-（6-（（4-クロロ-2-フルオロフェノキシ）メチル）-5-フルオロピリジン-2-イル）-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）メチル）-1-（オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（407）

【化239】



表題生成物（407）は、実施例384のステップC～Eに記載のものと同様の手順で合成した。m/z（ESI， +veイオン） = 567.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（600 MHz， DMSO-d<sub>6</sub>） δ ppm 8.00（s， 1H）， 7.72 - 7.79（m， 3H）， 7.34 - 7.42（m， 3H）， 7.17 - 7.20（m， 1H）， 6.60 - 6.63（m， 1H）， 5.27（s， 2H）， 5.07（ddd， J=14.31， 6.97， 3.30 Hz， 1H）， 4.70（br dd， J=15.22， 7.15 Hz， 1H）， 4.53 - 4.58（m， 1H）， 4.44 - 4.50（m， 1H）， 4.36（dt， J=8.89， 6.01 Hz， 1H）， 4.23（d， J=13.57 Hz， 1H）， 4.11（br d， J=13.57 Hz， 1H）， 3.83 - 3.92（m， 2H）， 3.68 - 3.80（m， 2H）， 2.64 - 2.71（m， 1H）， 2.40 - 2.46（m， 1H）。

【0389】

実施例408、413、416、421、422、424、429、430、440、451、452、及び458は、実施例407に記載のものと同様の手順で合成した。

【0390】

実施例423は、実施例422の最終ステップ合成において単離された副生成物であった。

【0391】

実施例425は、実施例424の最終ステップ合成において単離された副生成物であった。

【0392】

実施例409は、実施例386のステップA、その後に実施例384ステップC～Eをそれらに記載のものと同様の手順で用いて407bから合成した。

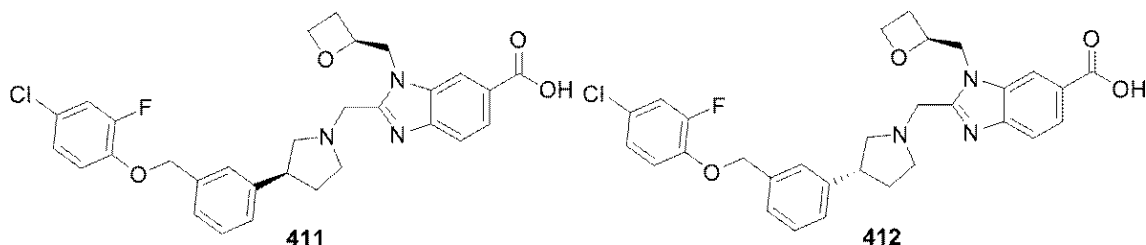
【0393】

実施例410は、実施例409に記載のものと同様の手順で合成した。

【0394】

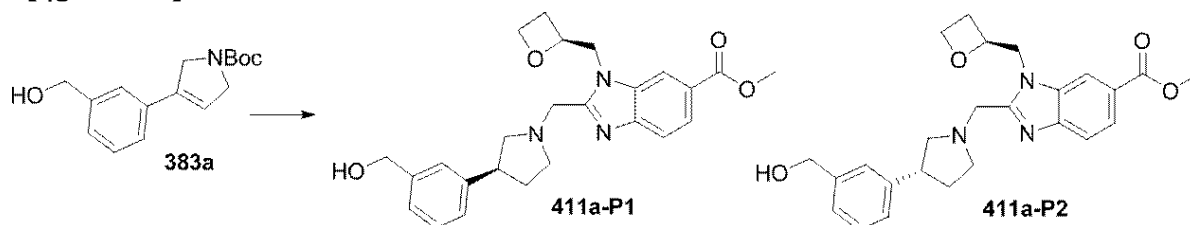
実施例411及び412. 2-((S)-3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(411)及び2-((R)-3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(412)

【化240】



ステップA. メチル2-((S)-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピロリジン-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-カルボキシレート(411a-P1)及びメチル2-((R)-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピロリジン-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-カルボキシレート(411a-P2)

【化241】



表題生成物(411a-P1及び411a-P2)は、実施例383のステップD～Fに記載のものと同様の手順を使用し、その後にキラル分離(DaiceI CHIRALPAK AZ-3、移動相: NH<sub>3</sub> (MeOH中7M溶液)を0.2%含むCO<sub>2</sub>/MeOH=60/40)を実施して383aから合成した。411a-P1は、早く溶出したピークである。立体化学は、任意に割り当てられている。m/z (ESI, +veイオン) = 436.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0395】

10

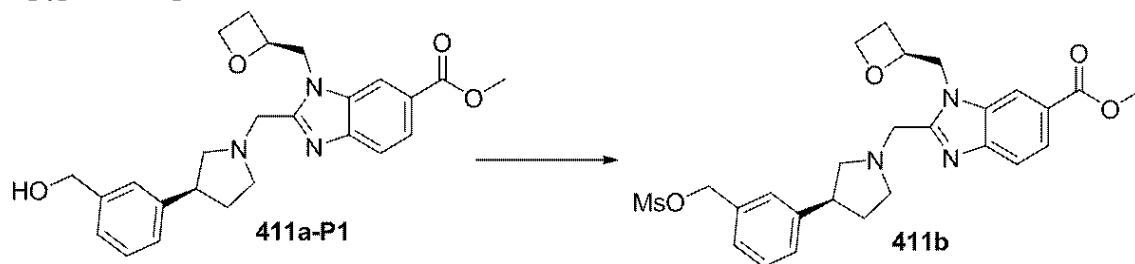
20

30

40

50

ステップB．メチル 2-((S)-3-(3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-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-カルボキシレート(411b)  
【化242】

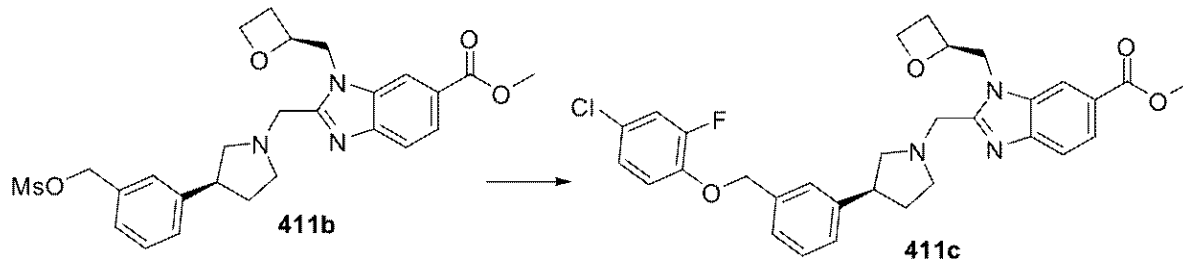


10

411a-P1(40mg、0.09mmol)、メタンスルホン酸無水物(40mg、0.23mmol)をDCM(2mL)中に含む25℃の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、DIPEA(36mg、0.28mmol)を添加した。2時間攪拌後、反応物をH<sub>2</sub>O(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。統合した有機層を脱水してから濃縮することで、粗表題生成物(411b)(50mg、95%)を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 514.2 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0396】  
ステップC．メチル 2-((S)-3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-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-カルボキシレート(411c)  
【化243】



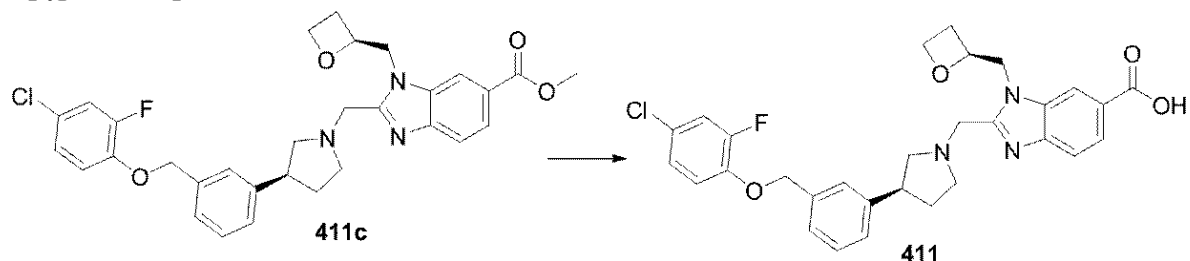
30

411b(50mg、0.10mmol)、4-クロロ-2-フルオロフェノール(14mg、0.10mmol)をDMF(2mL)中に含む80℃の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40mg、0.29mmol)を添加した。6時間加熱後、反応物をH<sub>2</sub>O(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：EtOAc=2：1)によって精製することで、表題生成物(411c)(40mg、収率67%)を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 564.2 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0397】  
ステップD．2-((S)-3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)フェニル)ピロリジン-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(411)

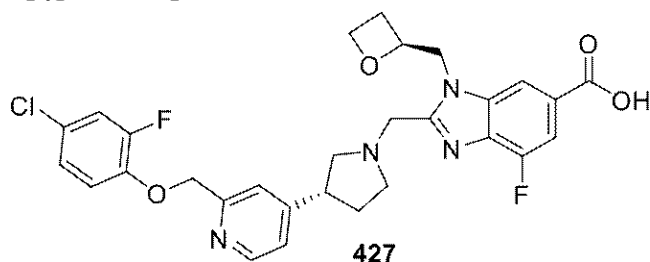
50



**【 0 4 0 0 】**

実施例 427. 2-((R)-3-(2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロ-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(427)

【化245】



10

ステップA. tert-ブチル 3-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(427b)

【化246】



20

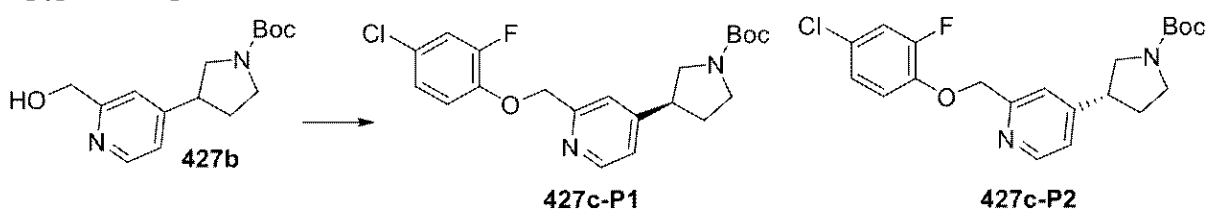
427a(383aについて記載したように合成したもの、4.5g、16.2mmol)をTHF(50mL)中に含むH<sub>2</sub>雰囲気下、25℃の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、PtO<sub>2</sub>(0.37g、1.6mmol)を添加した。5時間攪拌後、反応物をH<sub>2</sub>O(50mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=2:1)によって精製することで、表題生成物(427b)(2.5g、53%)を無色の油として得た。m/z(EI, +veイオン)=279.2[M+H]<sup>+</sup>。

【0401】

30

ステップB. tert-ブチル(S)-3-(2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(427c-P1)及びtert-ブチル(R)-3-(2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(427c-P2)

【化247】



40

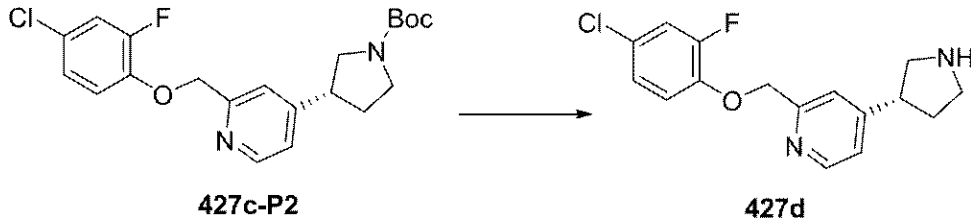
表題生成物(427c-P1及び427c-P2)は、実施例383のステップB及びCに記載のものと同様の手順を使用し、その後にキラル分離(chiralpak-OJカラム、移動相:DEAを0.1%含むCO<sub>2</sub>-MeOH)を実施して合成した。427c-P1は、早く溶出したピークであり、427c-P2は、遅く溶出したピークである。

【0402】

ステップC.(R)-2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-4-(ピロリジン-3-イル)ピリジン(427d)

50

【化 2 4 8】

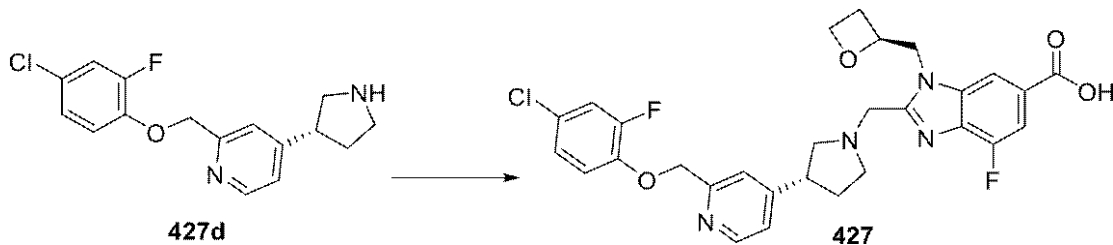


427c-P2 (20 mg、0.05 mmol) を HCl (1, 4 ジオキサン中 4 M、1 mL) 中に含む溶液を 25℃で 2 時間攪拌した。完了後、氷浴中で 1 N の NaOH を反応物に添加して pH = 8 に調整した。反応混合物を EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 (427d) (15 mg) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 307.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0403】

ステップ D. 2 - ((R) - 3 - (2 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) ピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (427)

【化 2 4 9】



表題生成物 (427) は、実施例 383 のステップ F 及び G に記載のものと同様の手順で調製した。m/z (ESI, +ve イオン) = 569.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.42 (d, J = 5.26 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 10.96 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 5.26, 1.32 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.96, 2.63 Hz, 1H), 7.04 - 7.15 (m, 2H), 5.14 - 5.25 (m, 3H), 4.84 (br d, J = 7.02 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 15.57, 2.41 Hz, 1H), 4.55 - 4.63 (m, 1H), 4.41 (dt, J = 9.21, 5.92 Hz, 1H), 4.06 - 4.29 (m, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 3.10 (t, J = 8.55 Hz, 1H), 3.02 (td, J = 8.77, 4.39 Hz, 1H), 2.68 - 2.88 (m, 3H), 2.36 - 2.52 (m, 2H), 1.87 - 1.99 (m, 1H)。

【0404】

実施例 428 は、実施例 427 に記載のものと同様の手順で 427c-P1 から合成した。実施例 433 及び 434 は、実施例 427 に記載のものと同様の手順で合成した。

【0405】

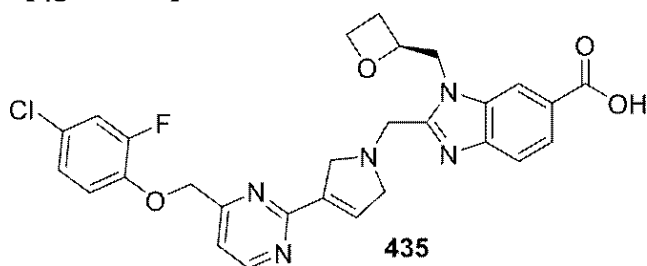
実施例 431 及び 432 は、実施例 428 に記載のものと同様の手順で合成した。

【0406】

実施例 435. (S) - 2 - ((3 - (4 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) メチル)

ル) - 1 - (オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (435)

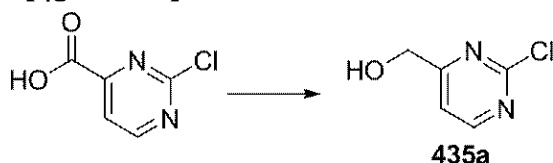
【化250】



10

ステップA. (2-クロロピリミジン-4-イル)メタノール (435a)

【化251】



2-クロロピリミジン-4-カルボン酸 (793 mg、5 mmol) を THF (16.7 mL) に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン (704 μL、5.05 mmol) を徐々に添加し、5分間攪拌した。クロロギ酸イソブチル (655 μL、5.05 mmol) を滴下して添加し、反応混合物を 21℃に温め、1時間攪拌した。その後、反応物を濾過し、THF (5 mL) ですすいだ。濾液を 0℃に冷却し、NaBH<sub>4</sub> (378 mg、2当量、10 mmol) を水 (3 mL) 中に含む溶液を滴下して添加した。21℃で2時間攪拌後、混合物を H<sub>2</sub>O (40 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。統合した有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中のEtOAc含量を15→100%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (435a) (347 mg、48%) を得た。m/z (ESI, +veイオン) = 145.2 [M + H]<sup>+</sup>。

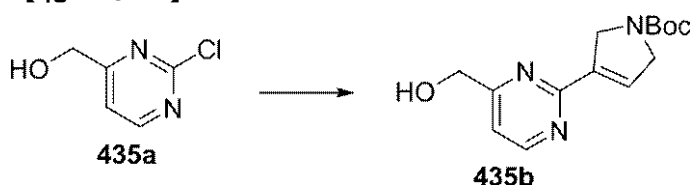
20

30

【0407】

ステップB. tert-ブチル 3-(4-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (435b)

【化252】



40

435a (347 mg、2.4 mmol)、tert-ブチル 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)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (709 mg、2.4 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.4 mL、4.8 mmol、水中2M)、及び1,4-ジオキサン (9.6 mL) に N<sub>2</sub> を5分間十分にパージした。Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (87.8 mg、120 μmol) を添加し、反応混合物を 90℃に3時間加熱した。冷却後、反応物を EtOAc (20 mL) で希釈し、NH<sub>4</sub>Cl (5 mL)、H<sub>2</sub>O (5 mL)、及びブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM中のEtOAc含量を15→100%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (435b) (461 mg、69%) を得た。m/z (ESI,

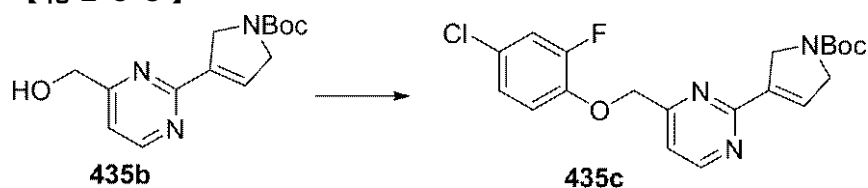
50

+veイオン) = 300.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0408】

ステップC. tert-ブチル3-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(435c)

【化253】



10

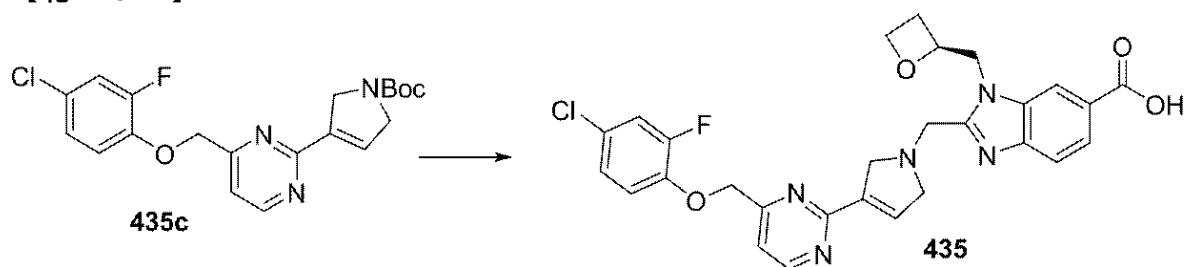
435b (139mg、0.5mmol)、4-クロロ-2-フルオロフェノール (55.8μL、525μmol)、PPh<sub>3</sub> (197mg、750μmol)、及びDCM (1.97mL)を0℃に冷却した。N-({[(4-クロロフェニル)メトキシ]カルボニル}イミノ)[(4-クロロフェニル)メトキシ]ホルムアミド(DCAD) (275mg、750μmol)を徐々に添加した。室温で1時間攪拌後、反応物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中のEtOAc含量を0→50%とするグラジエント溶出)によって直接精製することで、表題生成物(435c) (178mg、87%)を無色の固体として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 428.3 [M+Na]<sup>+</sup>。

20

【0409】

ステップD. (S)-2-((3-(4-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(435)

【化254】



30

表題生成物(435)は、実施例384のステップC~Eに記載のものと同様の手順で435cから合成した。m/z (ESI, +veイオン) = 550.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.72 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.75 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.28, 1.51 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.02 Hz, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (t, J = 1.88 Hz, 1H), 5.26 (qd, J = 7.07, 2.89 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 4.66 - 4.74 (m, 1H), 4.59 - 4.66 (m, 1H), 4.46 (dt, J = 9.03, 6.02 Hz, 1H), 4.35 - 4.41 (m, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 2H), 3.80 - 3.91 (m, 2H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.48 - 2.57 (m, 1H)。

40

50

## 【0410】

実施例441及び442は、実施例427のステップA～C（例外として、Bocの除去後にキラル分離（SFC分離、Daicel CHIRALCEL AD, 250mm\*30mm I.D., 10μm；移動相：NH<sub>3</sub>（MeOH中7M）を0.2%含むCO<sub>2</sub>/MeOH=85/15）を実施した）、その後実施例384のステップD及びEをそれらに記載のように実施して合成した。

## 【0411】

実施例444及び445は、実施例427のステップA、その後実施例383のステップB、C、E、F、Gをそれらに記載のものと同様の手順で用い、その後キラル分離（SFC、Daicel CHIRALCEL AZ, 250mm\*30mm I.D., 10μm；移動相：NH<sub>3</sub>（MeOH中7M）を0.2%含むCO<sub>2</sub>/MeOH=60/40）を実施して合成した。

10

## 【0412】

実施例446は、実施例411のステップA、その後実施例383ステップG、B、及びCをそれらに記載のものと同様の手順で用いて合成した。

## 【0413】

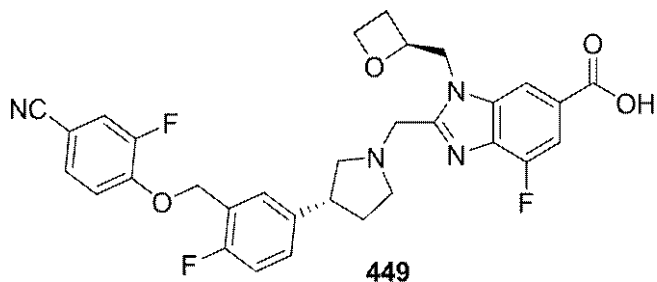
実施例447は、実施例411のステップA、その後実施例383のステップB、C、及びGをそれらに記載のものと同様の手順で用いて合成した。実施例448は、実施例447に記載のものと同様の手順で合成した。

20

## 【0414】

実施例449. 2-((R)-3-(3-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロ-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(449)

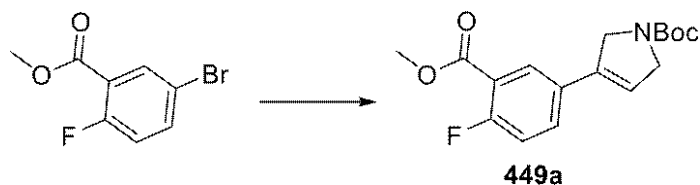
## 【化255】



30

ステップA. tert-ブチル 3-(4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(449a)

## 【化256】



40

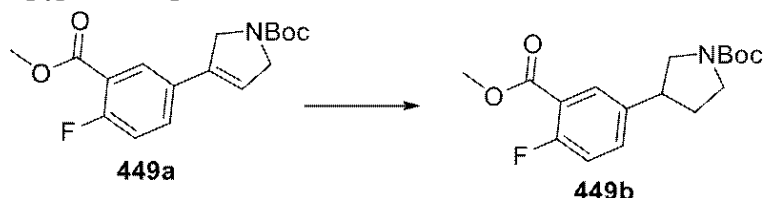
表題生成物(449a)は、実施例383のステップAに記載のものと同様の手順で合成した。m/z (ESI, +veイオン) = 344.0 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0415】

ステップB. tert-ブチル 3-(4-フルオロ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(449b)

50

## 【化 2 5 7】

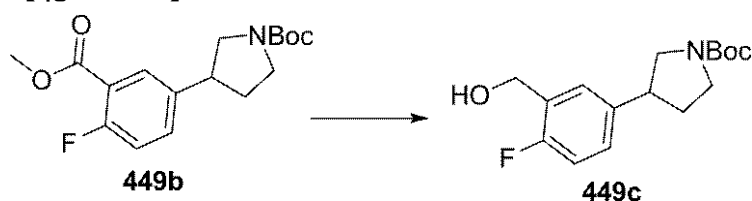


表題生成物（449b）は、実施例427のステップAに記載のものと同様の手順で合成した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 346.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0416】

ステップC. tert-ブチル 3-（4-フルオロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート（449c）

## 【化 2 5 8】

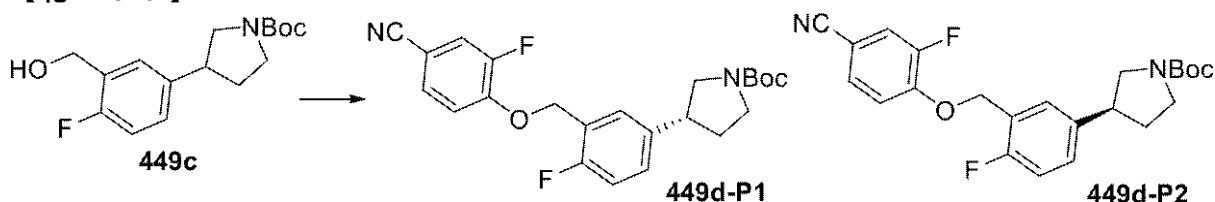


449b（1.6g、4.95mmol）をTHF中に含む混合物に対して、LiAlH<sub>4</sub>（188mg、4.95mmol）を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で1.5時間攪拌した。完了後、反応物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>Oで反応停止処理し、濾過した。フィルターケーキをTHF（100mL）ですすいだ。統合した有機層を濃縮することで、粗表題生成物（449c）（1.5g）を黄色の固体として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 318.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

## 【0417】

ステップD. (R)-3-フルオロ-4-（（2-フルオロ-5-（ピロリジン-3-イル）ベンジル）オキシ）ベンゾニトリル（449d-P1）及び（S）-3-フルオロ-4-（（2-フルオロ-5-（ピロリジン-3-イル）ベンジル）オキシ）ベンゾニトリル（449d-P2）

## 【化 2 5 9】

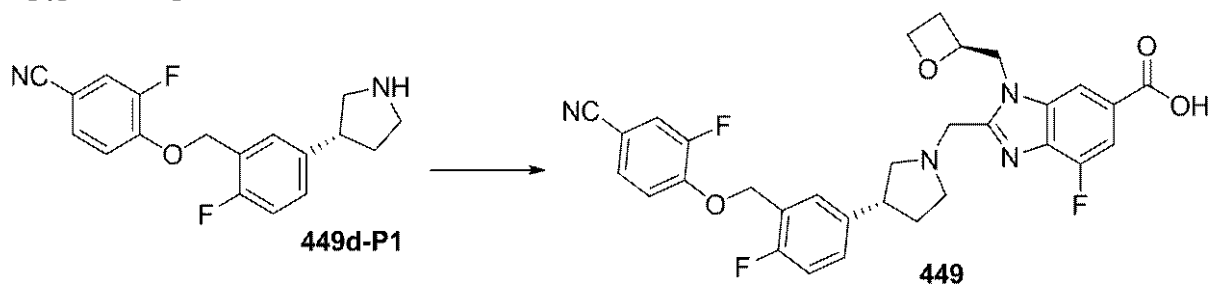


表題生成物（449d-P1及び449d-P2）は、実施例383のステップB及びCをそれらに記載のものと同様の手順で用い、その後にキラルSFC分離（Daicel CHIRALCEL OZ，250mm\*30mm I.D.，10μm；移動相：NH<sub>3</sub>（MeOH中7M溶液）を0.2%含むCO<sub>2</sub>/MeOH=85/15）を実施して449cから合成した。 $m/z$ （ESI，+veイオン）= 437.1 [M+Na]<sup>+</sup>。449d-P1は、早く溶出したピークである。立体化学は、任意に割り当てられている。

## 【0418】

ステップE. 2-（（（R）-3-（3-（（4-シアノ-2-フルオロフェノキシ）メチル）-4-フルオロフェニル）ピロリジン-1-イル）メチル）-4-フルオロ-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（449）

## 【化 2 6 0】



表題生成物（４４９）は、実施例３８４のステップＣ～Ｅに記載のものと同様の手順で  
 ４４９ｄ－Ｐ１から合成した。<sup>1</sup>H NMR（４００ MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）  
 δ ppm 7.78 – 7.83（m，１ H），7.75（s，１ H）  
 ，7.61 – 7.69（m，１ H），7.41 – 7.48（m，２  
 H），7.32 – 7.38（m，１ H），7.25 – 7.32（m，  
 １ H），7.12（dd，J = 9.91，8.66 Hz，１ H），  
 5.20（s，２ H），4.94 – 5.04（m，１ H），4.63  
 （dd，J = 15.31，7.28 Hz，１ H），4.48 – 4.5  
 6（m，１ H），4.33 – 4.43（m，１ H），4.24（d  
 t，J = 8.91，5.96 Hz，１ H），3.99（d，J = 1  
 3.55 Hz，１ H），3.83（d，J = 13.30 Hz，１ H）  
 ，3.13 – 3.19（m，１ H），2.88（t，J = 8.41  
 Hz，１ H），2.62 – 2.75（m，２ H），2.28 – 2.  
 35（m，２ H），2.16 – 2.24（m，２ H），1.63 –  
 1.75（m，１ H）。

## 【０４１９】

実施例４５０は、実施例４４９に記載のものと同様の手順で４４９ｄ－Ｐ２（遅く溶出  
 したピーク）から合成した。

## 【０４２０】

実施例４５３は、実施例４４９のステップＡ～Ｃ、その後に実施例３８３のステップＢ  
 、Ｃ、Ｅ、及びＦをそれらに記載のものと同様の手順で用い、その後にエナンチオマーの  
 キラルUPCC分離（Daicel CHIRALCEL AZ，250 mm×30 mm  
 I.D.，10 μm；NH<sub>3</sub>（MeOH中7 M）を0.2%含むCO<sub>2</sub>/MeOH=70  
 /30）を実施し、その後に実施例３８３のステップＧをそれに記載のものと同様の手順  
 で用いてメチル６-クロロ-3-フルオロピコリネートから合成した。４５３は、早く溶  
 出したピークから形成させたものである。

## 【０４２１】

実施例４５４（早く溶出したピーク由来）及び４５５（遅く溶出したピーク由来）は、  
 実施例４５３に記載のものと同様の手順で合成した。キラル分離条件：UPCC（Daicel  
 CHIRALPAK AZ\_3，3\*150 mm，3 μm；移動相：DEAを0  
 .1%含むCO<sub>2</sub>/MeOH=60/40）。

## 【０４２２】

実施例４５９．（S）-2-（4-（（2-（（4-クロロ-2-フルオロフェノキシ）  
 メチル）ピリジン-4-イル）オキシ）-2-フルオロベンジル）-4-フルオロ-1-  
 （オキセタン-2-イルメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸（  
 ４５９）

10

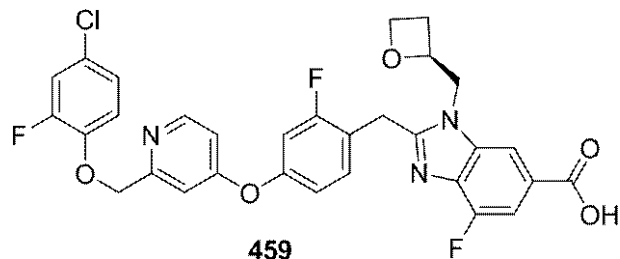
20

30

40

50

## 【化 2 6 1】



ステップ A. (4-ブロモピリジン-2-イル) メチルメタンスルホネート (459a)  
【化 2 6 2】

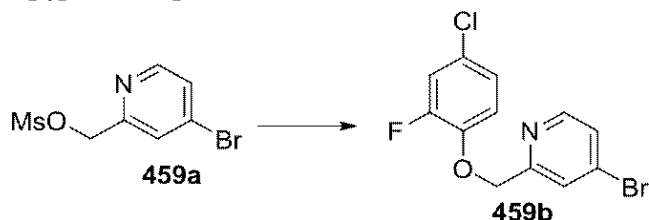


(4-ブロモピリジン-2-イル) メタノール (3 g、0.016 mol) の DCM (50 mL) 溶液に対して、DIPEA (6.2 g、0.05 mol) を添加した。3 分間攪拌後、メタンスルホン酸無水物 (4.18 mg、0.02 mol) を 0℃ で添加した。20℃ で 1 時間攪拌後、反応物を H<sub>2</sub>O (80 mL) で反応停止処理し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 (459a) (3 g) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。m/z (ESI, +ve イオン) = 267.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 4 2 3】

ステップ B. 4-ブロモ-2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン (459b)

## 【化 2 6 3】

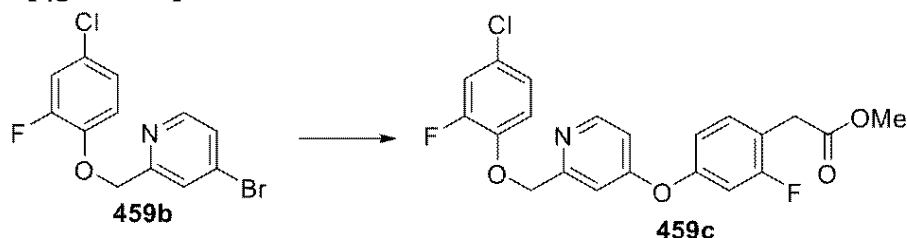


459a (3 g、0.01 mol) を DMF (20 mL) 中に含む溶液に対して、4-クロロ-2-フルオロフェノール (1.82 g、0.01 mol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.62 g、0.113 mol) を添加した。得られた混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O (8 mL) で反応停止処理し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、表題生成物 (459b) (3.0 g、79%) を無色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 317.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 4 2 4】

ステップ C. メチル 2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)アセテート (459c)

## 【化 2 6 4】



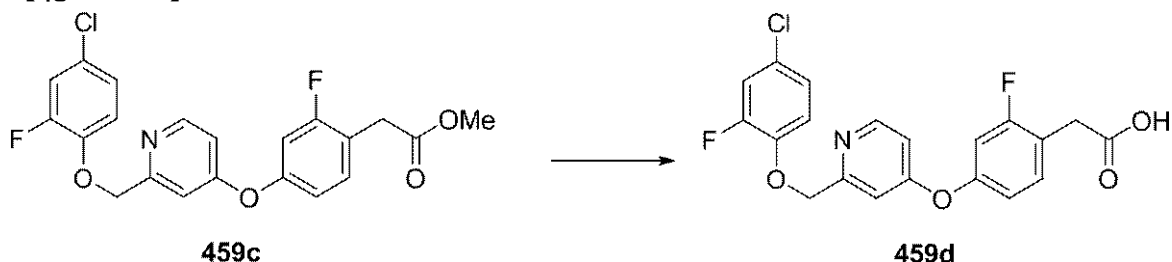
459b (1.0 g、3.2 mmol)、メチル 2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテート (0.59 g、3.2 mmol)、CuI (0.06 g、0.0003 mol)、ピリジン-2-カルボン酸 (0.08 g、0.6 mmol)、及び  $K_3PO_4$  (1.36 g、0.0064 mol) をバイアルに入れ、そこにアルゴンを通気した。DMSO (20 mL) を添加した。反応物を 100 °C で 12 時間加熱し、冷却し、 $H_2O$  (50 mL) で反応停止処理してから EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を濃縮し、分取 HPLC (MeCN を含む  $H_2O$  (調整剤として TFA を 0.05 % 含む)) によって精製することで、表題生成物 (459c) (300 mg、22 %) を褐色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 420.3 [M + H]<sup>+</sup>。

10

【0425】

ステップ D. 2-(4-((2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)酢酸 (459d)

【化265】



20

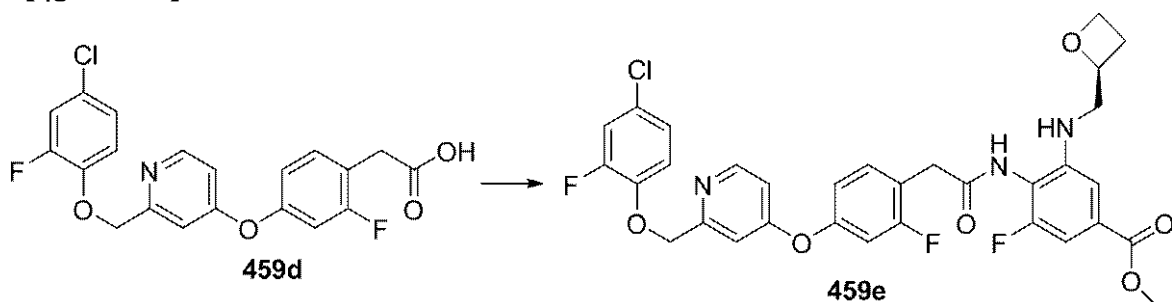
459c (300 mg、0.71 mmol) を MeOH / THF /  $H_2O$  (1 : 1 : 2、20 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、LiOH (171.1 mg、7.146 mmol) を添加した。20 °C で 3 時間攪拌後、反応物を 1 N の HCl によって反応停止処理して pH = 6 に調整し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過してから濃縮し、分取 HPLC (CH<sub>3</sub>CN を含む  $H_2O$  (調整剤として TFA を 0.5 % 含む)) によって精製することで、表題生成物 (459d) (200 mg、68.2 %) を黄色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 406.2 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【0426】

ステップ E. メチル (S)-4-(2-(4-((2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)アセトアミド)-3-フルオロ-5-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエート (459e)

【化266】



40

459d (100 mg、0.24 mmol) を DCM (5 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、メチル 4-アミノ-3-フルオロ-5-{[(2S)-オキセタン-2-イルメチル]アミノ}ベンゾエート (62.65 mg、0.24 mmol)、DIPEA (95.5 mg、0.73 mmol) を添加した。30 分間攪拌後、HATU (234.2 mg、0.61 mmol) を添加した。得られた混合物を 20 °C で 2 時間

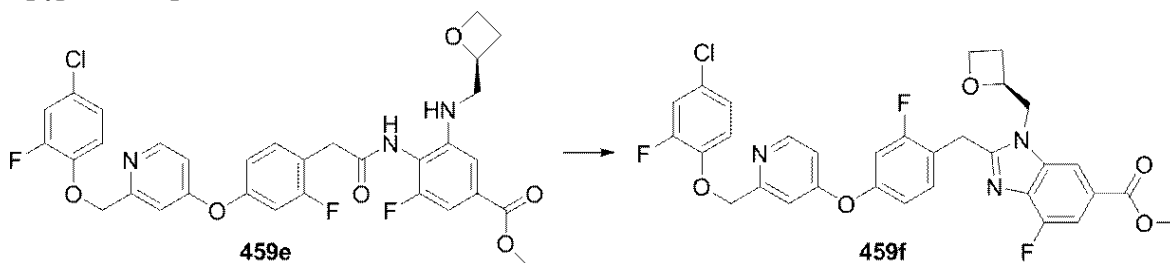
50

攪拌し、 $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL) で反応停止処理し、 $\text{EtOAc}$  (5 mL  $\times$  3) で抽出した。統合した有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過してから濃縮することで、粗表題生成物 (459e) (80 mg、50%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 642.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0427】

ステップF. メチル (S) - 2 - (4 - ((2 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (459f)

【化267】



10

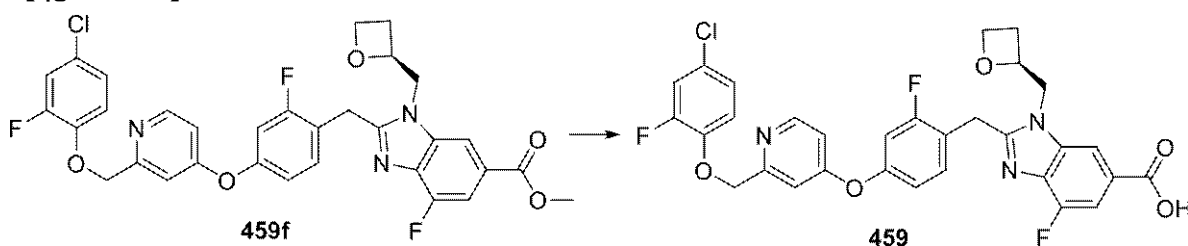
459e (50 mg、0.077 mmol) を  $\text{HOAc}$  (10 mL) 中に含む溶液を 100 °C で 5 時間加熱した。混合物を濃縮することで、粗表題生成物 (459f) (40 mg、78.2%) を白色の固体として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 624.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0428】

ステップG. (S) - 2 - (4 - ((2 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 (459)

【化268】



30

459f (50 mg、0.08 mmol) を  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (2 mL、1 : 1) 中に含む溶液に対して、 $\text{LiOH}$  (19 mg、0.8 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、反応物を 1 N の  $\text{HCl}$  で反応停止処理し、 $\text{pH} = 7$  に調整した。混合物を  $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$  (10 : 1) (5 mL  $\times$  2) で抽出した。統合した有機層を濃縮し、分取 TLC (シリカゲル、 $\text{DCM}:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$ ) によって精製することで、表題生成物 (459) (15 mg、30.3%) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 610.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.03 - 7.21 (m, 4H), 6.90 - 7.01 (m, 3H), 5.09 - 5.23 (m, 3H), 4.33 - 4.75 (m, 6H), 2.77 (dd,  $J = 18.5, 7.0$  Hz, 1H), 2.41 - 2.52 (m, 1H)。

40

【0429】

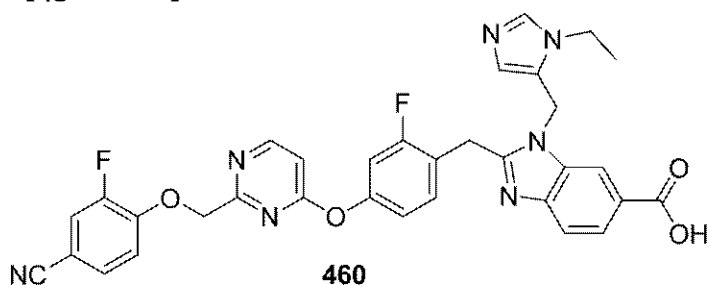
実施例 462 及び 466 は、実施例 459 に記載のものと同様の手順で合成した。

50

【0430】

実施例460. 2-(4-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロベンジル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(460)

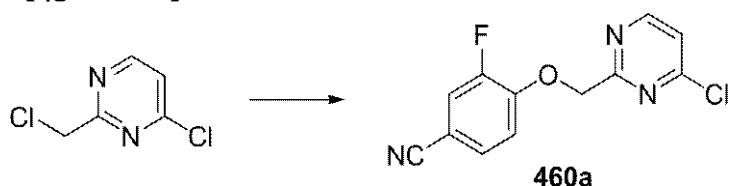
【化269】



10

ステップA. 4-((4-クロロピリミジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロベンズニトリル(460a)

【化270】



20

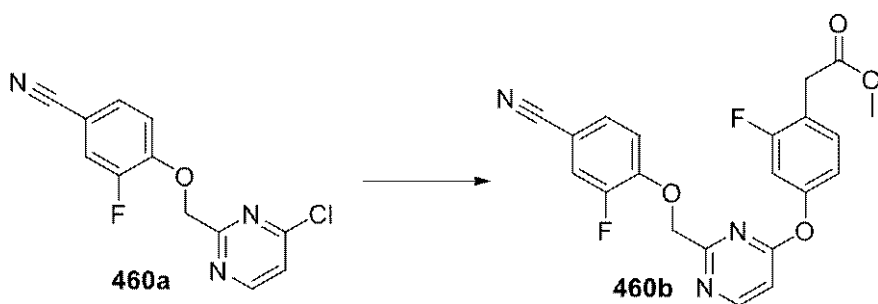
3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル(81.8mg、0.6mmol)及び4-クロロ-2-(クロロメチル)ピリミジン(81mg、0.5mmol)をDMF(4mL)中に含む混合物を、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(324mg、1mmol)を用いて室温で処理した。反応混合物を2時間攪拌した後、水(50mL)で反応停止処理し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。統合した有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAcを含むヘキサン)によって精製することで、表題生成物(460a)(93mg、71%)を白色の固体として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 264.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0431】

ステップB. メチル2-(4-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)アセテート(460b)

【化271】



40

460a(175mg、0.66mmol)、メチル2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテート(134mg、0.73mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(433mg、1.33mmol)をバイアルに入れ、脱気し、Arバルーンを取り付けた。無水トルエン(27mL)を添加した(バイアルA)。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(27mg、0.05mmol)及びBINAP(92mg、0.22mmol)を脱水トルエン(3mL)

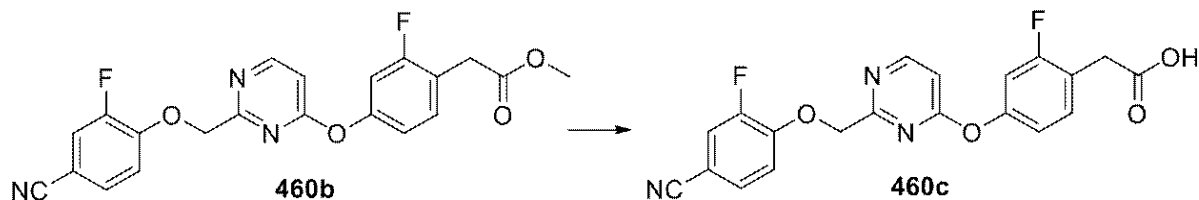
50

中に含む溶液を入れた別のバイアルを同じ手順で脱気及びAr保護した後、この溶液を110℃に5分間加熱し、バイアルAに移した。得られた反応混合物を110℃で一晩加熱した。冷却後、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物(460b)(233mg、85%)を得た。

【0432】

ステップC. 2-(4-((2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)酢酸(460c)

【化272】

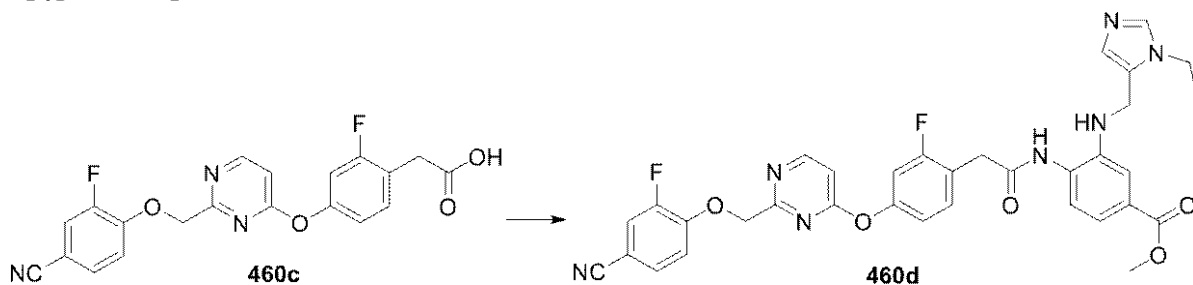


460b(66mg、0.16mmol)をCH<sub>3</sub>CN(4mL)に溶解し、2NのNaOH(2mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、逆相HPLC(水中のCH<sub>3</sub>CN含量を20→100%とするグラジエント溶出(調整剤としてTFAを0.1%含む))によって直接精製することで、表題生成物(460c)(15mg、95%)を得た。 $m/z$ (ESI, +veイオン) = 398.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0433】

ステップD. メチル4-(2-(4-((2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)アセトアミド)-3-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)ベンゾエート(460d)

【化273】



460c(15mg、0.038mmol)及びHATU(29mg、0.076mmol)をDMF(1mL)中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、DIPEA(14.6mg、0.11mmol)を添加した。5分後、IIE(11mg、0.04mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。完了時点で、混合物を逆相HPLC(CH<sub>3</sub>CNを含む水(調整剤としてTFAを0.1%含む))によって直接精製することで、表題生成物(460d)(8mg、32%)を白色の固体として得た。 $m/z$ (ESI, +veイオン) = 654.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0434】

ステップE. メチル2-(4-((2-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロベンジル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(460e)

10

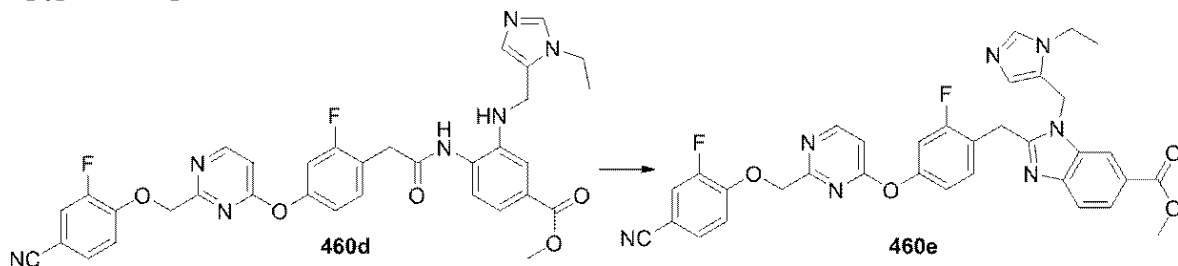
20

30

40

50

## 【化 2 7 4】

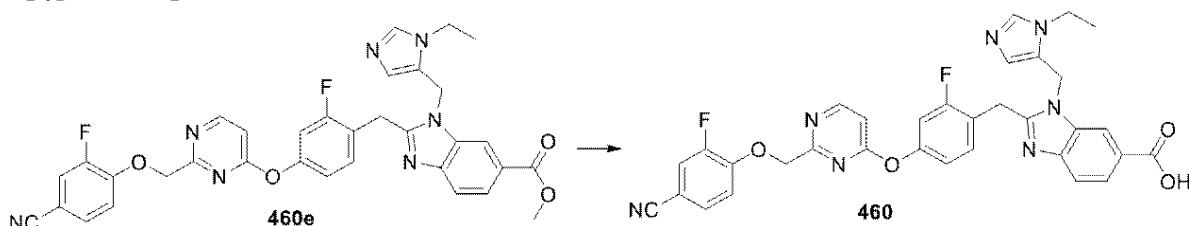


460d (8mg、0.012mmol)をHOAc (3mL)中、65℃で一晩加熱した。完了時点で反応物を濃縮し、その後にヘキサン及び水と共蒸発させることで、粗表題生成物 (460e)を得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 636.3  $[M+H]^+$ 。

## 【0435】

ステップF. 2-(4-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロベンジル)-1-((1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (460)

## 【化 2 7 5】



460e (粗物質)をCH<sub>3</sub>CN (1mL)中に含む溶液に2NのNaOH (0.5mL)を添加した。反応物を60℃で1時間加熱し、逆相HPLC (水中のCH<sub>3</sub>CN含量を0→75%とするグラジエント溶出 (調整剤としてTFAを0.1%含む))によって直接精製することで、表題生成物 (460)を白色の固体 (3.6mg、2ステップで47%)として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 622.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 9.00 (s, 1H), 8.65 (d,  $J$  = 5.87 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 0.73 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 8.62, 1.65 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.80 Hz, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (t,  $J$  = 8.44 Hz, 1H), 7.09 (t,  $J$  = 8.44 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 5.87 Hz, 1H), 6.80 - 6.88 (m, 3H), 5.87 (d,  $J$  = 0.73 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (q,  $J$  = 7.34 Hz, 2H), 1.56 (t,  $J$  = 7.34 Hz, 3H)。

## 【0436】

実施例461及び463は、実施例460に記載のものと同様の手順で、2-クロロ-6-(クロロメチル)ピリジンを出発物質として合成した。実施例469は、実施例460に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0437】

実施例464、465、467、468、及び470 (IIIf由来)は、NH<sub>4</sub>OHを最終ステップ精製の調整剤として使用して、実施例470に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0438】

10

20

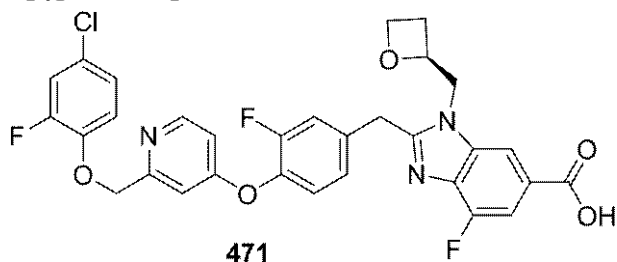
30

40

50

実施例 471. (S)-2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (471)

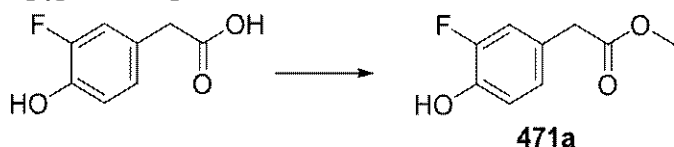
【化 276】



10

ステップ A. メチル 2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテート (471a)

【化 277】



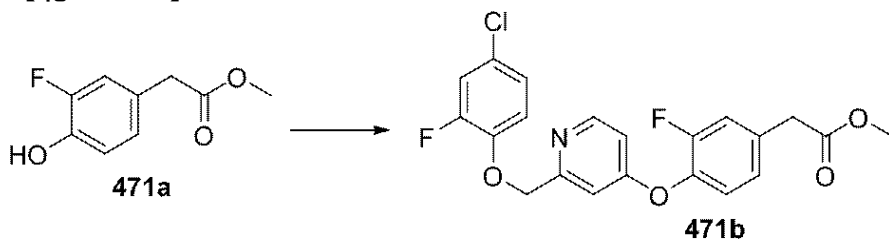
20

(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸 (1.5 g、8.8 mmol) 及び DMF (0.06 g、0.8 mmol) を MeOH (20 mL) 中に含む 0℃ の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、塩化チオニル (1.57 g、13.2 mmol) を添加した。0℃ で 2 時間攪拌後、反応物を H<sub>2</sub>O (25 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水してから濃縮することで、粗表題生成物 (471a) (1.6 g、94%) を無色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 185.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0439】

ステップ B. メチル 2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)アセテート (471b)

【化 278】



30

471a (200 mg、1.09 mmol)、471b (378 mg、1.19 mmol)、二酢酸パラジウム (49 mg、0.22 mmol)、tBuXphos (92 mg、0.22 mmol)、及び K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (461 mg、2.17 mmol) をトルエン (10 mL) 中に含む溶液を窒素雰囲気下、100℃ で 6 時間加熱した。完了後、反応物を冷却し、H<sub>2</sub>O (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 3) によって精製することで、表題生成物 (471b) (260 mg、54%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 420.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

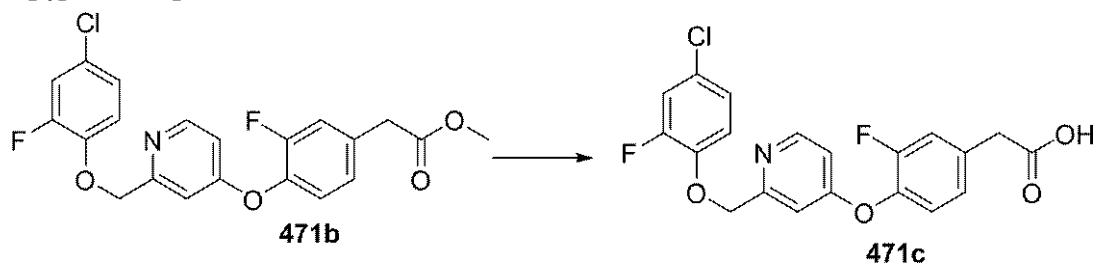
【0440】

ステップ C. 2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピ

50

リジン-4-イル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) 酢酸 (471c)

【化279】



10

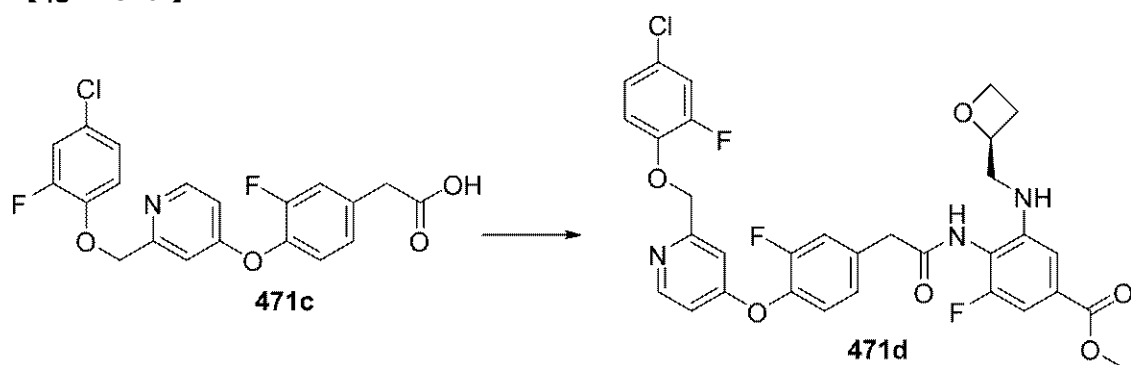
471b (370 mg、0.88 mmol) を THF (15 mL) 中に含む 25 °C の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、水酸化リチウム (211 mg、8.81 mmol) を H<sub>2</sub>O (5 mL) 中に含む溶液を添加した。反応混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。完了後、氷浴中で混合物に 1 N の HCl を添加して pH = 5 に調整した。その後、反応混合物を EtOAc (25 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 1) によって精製することで、表題生成物 (471c) (275 mg、73%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 406.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0441】

ステップ D. メチル (S) - 4 - (2 - (4 - ((2 - ((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) メチル) ピリジン-4-イル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) アセトアミド) - 3-フルオロ-5 - ((オキセタン-2-イルメチル) アミノ) ベンゾエート (471d)

20

【化280】



30

471c (30 mg、0.07 mmol)、Ig (21 mg、0.08 mmol) を DCM (2 mL) 中に含む 25 °C の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、T<sub>3</sub>P (94 mg、0.15 mmol、EtOAc 中 50%)、DIPEA (38 mg、0.30 mmol) を添加した。25 °C で 2 時間攪拌後、反応物を H<sub>2</sub>O (5 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラム (DCM : MeOH = 20 : 1) によって精製することで、表題生成物 (471d) (24 mg、48%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 642.2 [M+H]<sup>+</sup>。

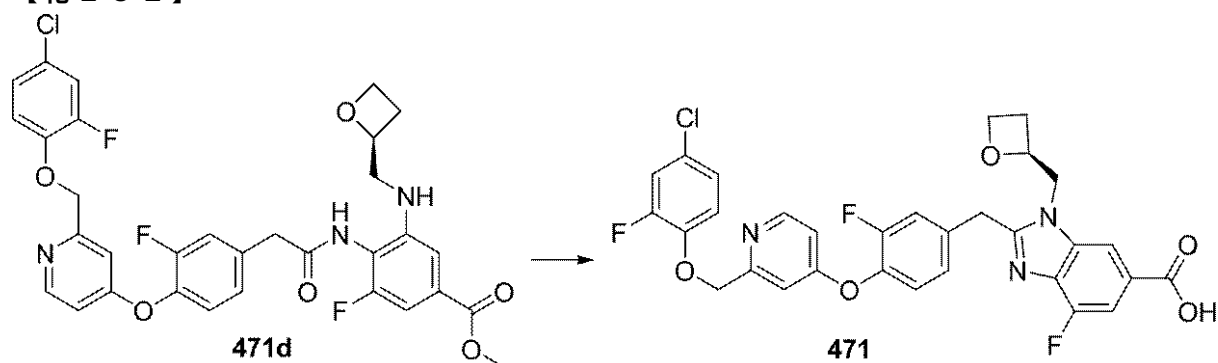
40

【0442】

ステップ E. (S) - 2 - (4 - ((2 - ((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) メチル) ピリジン-4-イル) オキシ) - 3-フルオロベンジル) - 4-フルオロ-1 - ((オキセタン-2-イルメチル) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸 (471)

50

## 【化 2 8 1】



10

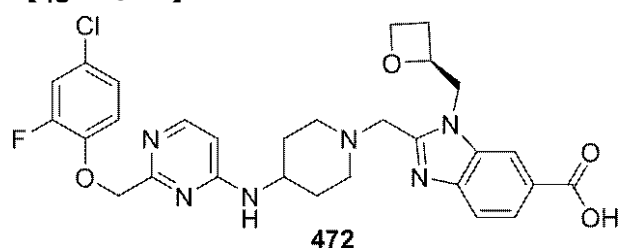
表題生成物（471）は、実施例459のステップF及びGに記載のものと同様の手順で471dから合成した。 $m/z$ （ESI, +veイオン）= 610.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD） $\delta$  ppm 8.43（d,  $J$  = 5.79 Hz, 1H）, 8.11（s, 1H）, 7.67（d,  $J$  = 11.31 Hz, 1H）, 7.33（d,  $J$  = 10.61 Hz, 1H）, 7.22 – 7.29（m, 2H）, 7.02 – 7.19（m, 4H）, 6.97（dd,  $J$  = 5.74, 2.43 Hz, 1H）, 5.19（s, 2H）, 5.14（dd,  $J$  = 9.59, 4.47 Hz, 1H）, 4.59 – 4.71（m, 2H）, 4.55（d,  $J$  = 5.63 Hz, 2H）, 4.52（dd,  $J$  = 15.72, 2.39 Hz, 1H）, 4.43（dt,  $J$  = 9.16, 5.92 Hz, 1H）, 2.77（dt,  $J$  = 14.10, 7.95 Hz, 1H）, 2.47（dt,  $J$  = 11.37, 7.36 Hz, 1H）。

20

## 【0443】

実施例472. (S)-2-((4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(472)

## 【化 2 8 2】

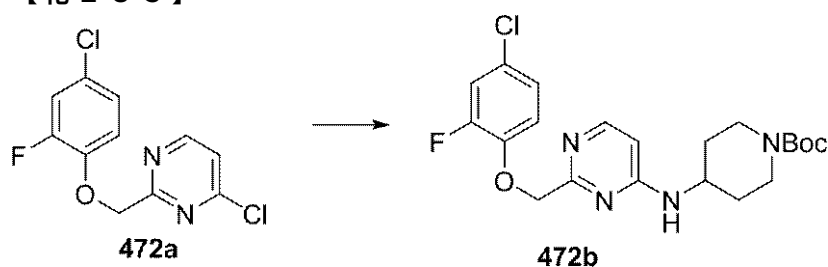


30

ステップA. tert-ブチル 4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(472b)

40

## 【化 2 8 3】



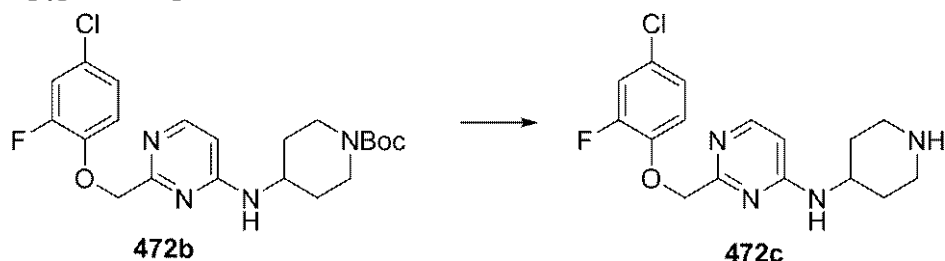
472a（460aと同様に合成したもの、27.3mg、0.1mmol）、tert

50

tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (22 mg、110  $\mu\text{mol}$ )、及び DIPEA (34.8  $\mu\text{L}$ 、0.2 mmol) を DMF (0.5 mL) 中に含む溶液を 40 °C に 24 時間加熱した。完了時点で、反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) で希釈し、30 分間攪拌した。水層をデカントし、残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) ですすぎ、乾燥させることで、表題生成物 (472b) (8 mg) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。m/z (ESI, +ve イオン) = 437.4 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0444】

ステップ B. 2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-4-アミン (472c)

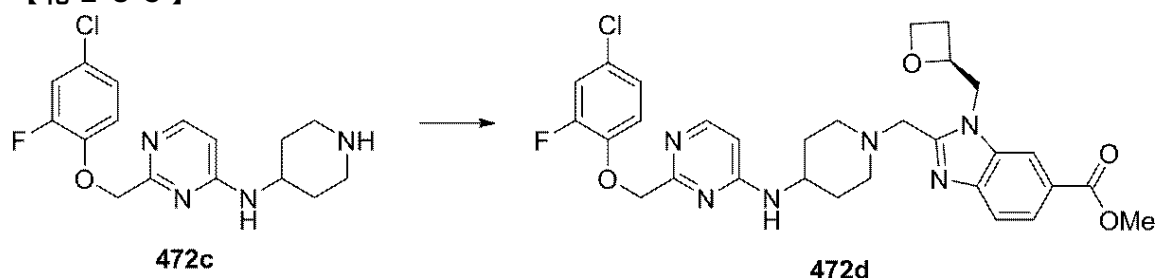
【化284】



472b (8 mg、18.3  $\mu\text{mol}$ ) 及びトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を DCM (1 mL) 中に含む溶液を 21 °C で 2 時間攪拌した。完了時点で、反応物を濃縮し、DCME (3 × 2 mL) と共蒸発させることで、表題生成物 (472c) (8 mg) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。m/z (ESI, +ve イオン) = 337.3 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0445】

ステップ C. メチル (S)-2-((4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (472d)

【化285】



粗 472c (8 mg)、Ih (7 mg、23.8  $\mu\text{mol}$ )、及び DIPEA (41.4  $\mu\text{L}$ 、238  $\mu\text{mol}$ ) を DMF (0.5 mL) 中に含む溶液を 21 °C で 24 時間攪拌した。完了時点で、反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) で希釈し、30 分間攪拌し、水層をデカントした。残留物を乾燥させることで、表題生成物 (472d) (14 mg) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。m/z (ESI, +ve イオン) = 595.3 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0446】

ステップ D. (S)-2-((4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (472)

10

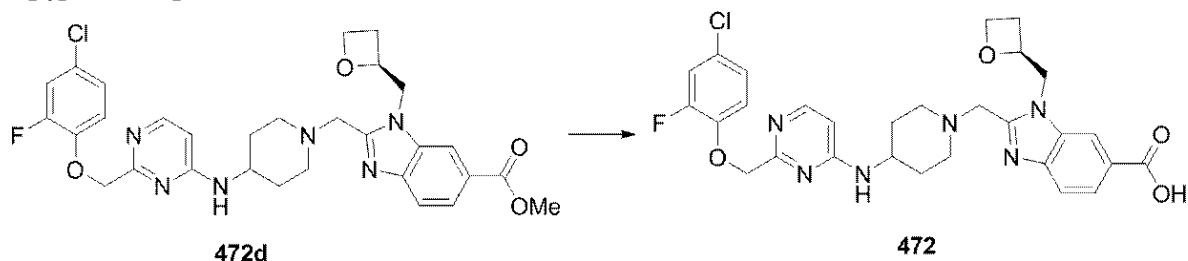
20

30

40

50

## 【化 2 8 6】



472d (14 mg、23.5  $\mu\text{mol}$ ) 及び LiOH (1M) (118  $\mu\text{L}$ 、118  $\mu\text{mol}$ ) を THF (235  $\mu\text{L}$ ) 及び MeOH (235  $\mu\text{L}$ ) 中に含む混合物を 21℃ で 4 時間攪拌した。完了時点で、反応混合物を H<sub>2</sub>O (2 mL) で希釈し、逆相 HPLC (Gemini 5  $\mu\text{m}$  C18 110 Å, 250 × 21.2 mm, AXIA 充填) (H<sub>2</sub>O 中の CH<sub>3</sub>CN を 10 → 40% とするグラジエント溶出 (調整剤として NH<sub>4</sub>OH を 0.05% 含む)) によって直接精製することで、表題生成物 (472) (7.1 mg、52%) を無色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 581.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.19 (s, 1H), 7.90 – 8.03 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.19 – 7.23 (m, 1H), 7.02 – 7.08 (m, 2H), 6.36 (br s, 1H), 5.28 (qd, J = 7.03, 2.87 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.91 – 4.93 (m, 1H), 4.84 – 4.87 (m, 1H), 4.68 – 4.74 (m, 1H), 4.61 – 4.68 (m, 1H), 4.48 (dt, J = 9.17, 5.99 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.69 Hz, 1H), 3.85 – 3.97 (m, 1H), 2.88 – 2.95 (m, 1H), 2.74 – 2.86 (m, 2H), 2.48 – 2.60 (m, 1H), 2.15 – 2.31 (m, 2H), 1.85 (br s, 2H), 1.52 (br d, J = 12.84 Hz, 2H)。

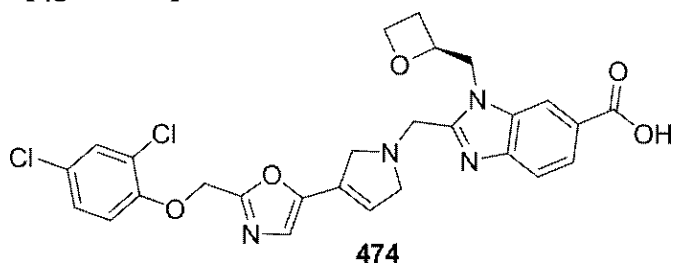
## 【0447】

実施例 473 は、実施例 472 に記載のものと同様の手順で合成した。

## 【0448】

実施例 474. (S)-2-((3-((2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)オキサゾール-5-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (474)

## 【化 2 8 7】



ステップ A. オキサゾール-2-イルメタノール (474a)

10

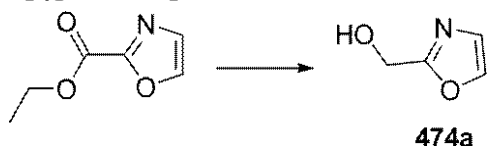
20

30

40

50

## 【化 2 8 8】



エチルオキサゾール-2-カルボキシレート (12.8 g、90.8 mmol) を MeOH (100 mL) 中に含む溶液に対して、LiBH<sub>4</sub> (7.9 g、363.1 mmol) を 0℃ で添加した。15℃ で 16 時間攪拌後、反応物を H<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、濃縮して MeOH を除去した。得られた混合物を EtOAc (200 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水してから濃縮することで、粗表題生成物 (474a) (5.7 g、63%) を黄色の油として得た。これを追加精製せずに次のステップに直接使用した。m/z (ESI, +ve イオン) = 100.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0 4 4 9】

ステップ B. 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)オキサゾール (474b)

## 【化 2 8 9】



20

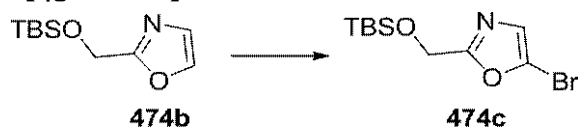
474a (5.7 g、57.0 mmol) 及びイミダゾール (5.81 g、85.5 mmol) を THF (50 mL) 中に含む溶液に対して、TBSCl (12.9 g、85.5 mmol) を添加した。15℃ で 2 時間攪拌後、反応物を H<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。有機層を脱水し、濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 20:1) によって精製することで、表題生成物 (474b) (11.2 g、92.2%) を無色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 214.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 4 5 0】

ステップ C. 5-ブromo-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)オキサゾール (474c)

30

## 【化 2 9 0】



474b (12.6 g、59.2 mmol) を THF (100 mL) 中に含む溶液に対して、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M) (30.8 mL、77.0 mmol) 及び TMEDA (4.46 g、38.5 mmol) を -60℃ で滴下して添加した。-60℃ で 3 時間攪拌後、CBr<sub>4</sub> (29.4 g、88.8 mmol) を添加し、反応物を室温に温め、17℃ で 4 時間攪拌した。完了後、反応物を H<sub>2</sub>O (100 mL) で反応停止処理し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濃縮してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 30:1) によって精製することで、表題生成物 (474c) (10.8 g、62.5%) を黄色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 292.1 [M+H]<sup>+</sup>。

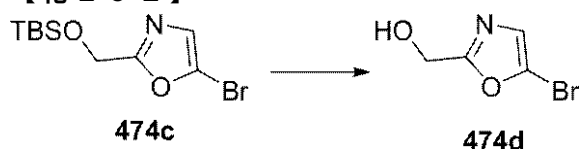
40

## 【0 4 5 1】

ステップ D. (5-ブromoオキサゾール-2-イル)メタノール (474d)

50

【化 2 9 1】



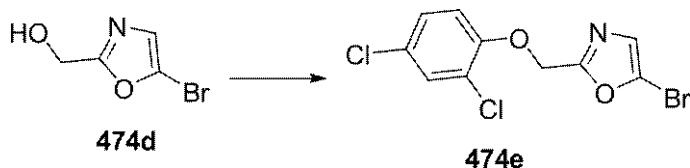
474c (10.8 g、37.1 mmol) を MeOH (50 mL) 中に含む溶液に対して、HCl (ジオキサン中 4 N、20 mL) を添加した。17 °C で 1 時間攪拌後、反応物を濃縮し、逆相 HPLC (CH<sub>3</sub>CN を含む H<sub>2</sub>O (調整剤としてギ酸を 0.1 % 含む)) によって精製することで、表題生成物 (474d) (3.9 g、59 %) を黄色の油として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 178.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0 4 5 2】

ステップ E. 5-ブロモ-2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)オキサゾール (474e)

【化 2 9 2】



20

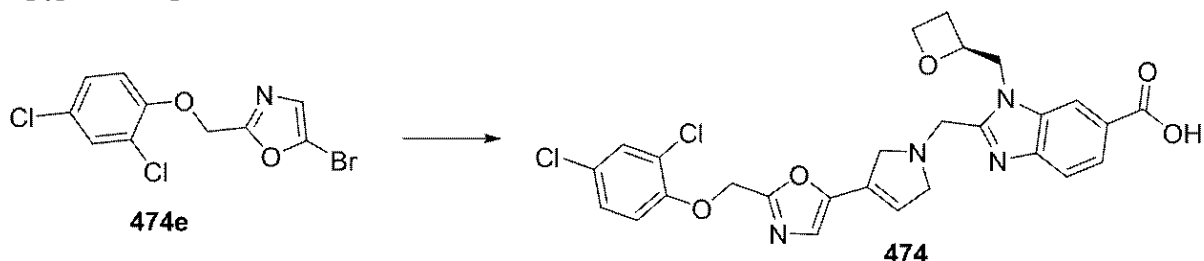
474d (3.9 g、21.9 mmol)、2,4-ジクロロフェノール (3.9 g、24.1 mmol)、PPh<sub>3</sub> (7.5 g、28.5 mmol) を THF (20 mL) 中に含む溶液に対して、DEAD (5.0 g、28.5 mmol) を添加した。17 °C で 3 時間攪拌後、反応物を H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 3:1) によって精製することで、表題生成物 (474e) (4.2 g、60 %) を淡黄色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 323.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0 4 5 3】

ステップ F. (S)-2-((3-(2-((2,4-ジクロロフェノキシ)メチル)オキサゾール-5-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (474)

30

【化 2 9 3】



40

表題生成物 (474) は、実施例 4 のステップ A、C、D 及び E に記載のものと同様の手順で 474e から合成した。m/z (ESI, +ve イオン) = 555.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.44, 1.47 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.80, 2.57 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.23 - 6.28 (m, 1H), 5.21 - 5.29 (m

50

, 3 H), 4.84 – 4.87 (m, 1H), 4.68 (br dd,  $J=15.41$ , 2.93 Hz, 1H), 4.58 – 4.64 (m, 1H), 4.44 (dt,  $J=9.17$ , 5.87 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J=13.94$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J=13.94$  Hz, 1H), 3.73 – 3.89 (m, 4H), 2.74 – 2.80 (m, 1H), 2.49 – 2.61 (m, 1H)。

【0454】

実施例516及び実施例517は、エステル加水分解に先立って最終ステップ前にSFCキラル分離(CHIRALPAK AY-H, 0.46 cm I.D. × 25 cm, MeOH/CH<sub>3</sub>CN/DEA=80/20/0.1 (V/V/V))を実施したことを除き、実施例449に記載のものと同様の手順で合成した。実施例516は、517(第2のピーク)の分離において溶出した最初のピークであった。立体化学は、任意に割り当てられている。

10

【0455】

実施例518及び実施例519は、実施例516及び517に記載のものと同様の手順で合成した。SFCキラル分離条件: CHIRALPAK AY-3 (0.46 cm I.D. × 15 cm, ヘキサン/EtOH/DEA=50/50/0.1)。実施例518は、519(第2のピーク)の分離において溶出した最初のピークであった。立体化学は、任意に割り当てられている。

20

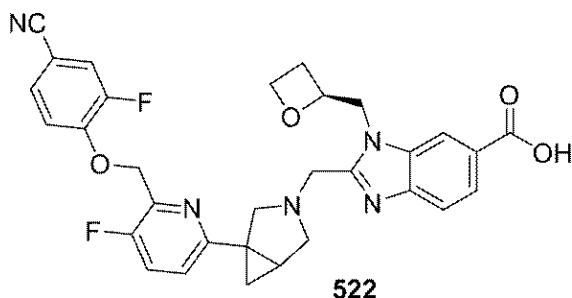
【0456】

実施例520及び521は、実施例397に記載のものと同様の手順で合成した。

【0457】

実施例522. 2-((1-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-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(522)

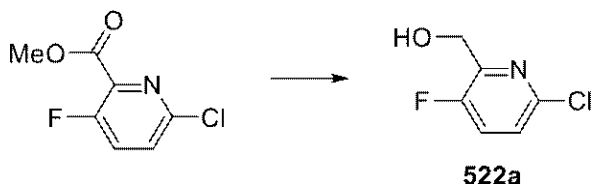
【化294】



30

ステップA. (6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(522a)

【化295】



40

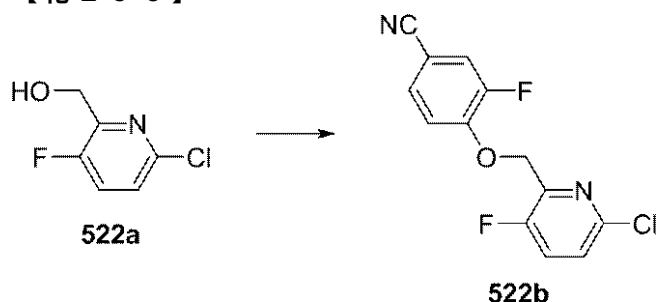
メチル6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート(2.16 g、11.4 mmol)をエタノール(57 mL)に溶解し、0℃に冷却した。CaCl<sub>2</sub>(1.9 g、17.1 mmol)及びNaBH<sub>4</sub>(647 mg、17.1 mmol)を徐々に添加し、反応混合物を21℃に温め、3時間攪拌した。完了時点で、反応物を徐々にH<sub>2</sub>O(30 mL)に注ぎ入れ、30%IPA/CHCl<sub>3</sub>(30 mL×3)で抽出した。統合した有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮することで、表題生成物522a

50

(1.84 g、100%) を無色の固体として得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 162.1 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0458】

ステップB: 4-((6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロベンズニトリル(522b)

【化296】



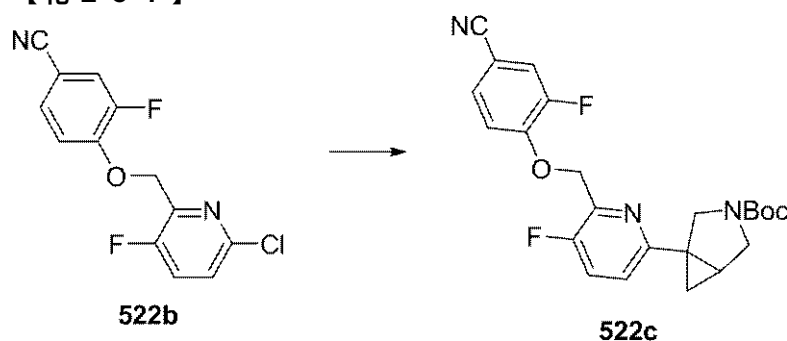
10

522a (32.3 mg、0.2 mmol)、3-クロロ-4-ヒドロキシベンズニトリル (30.7 mg、0.2 mmol)、PPh<sub>3</sub> (78.7 mg、0.3 mmol)、及びDCM (1 mL) の混合物を0℃に冷却した。N-({[(4-クロロフェニル)メトキシ]カルボニル}イミノ)[(4-クロロフェニル)メトキシ]ホルムアミド (110 mg、0.3 mmol) を徐々に添加し、反応物を21℃に温め、1時間攪拌した。完了時点で、反応混合物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中のEtOAcを0→75%とするグラジエント溶出)によって直接精製することで、522b (50 mg、84%) を無色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 297.1 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0459】

20

ステップC: tert-ブチル1-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(522c)

【化297】



30

522b (140 mg、0.5 mmol)、{3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル}トリフルオロボランニウム (144 mg、0.5 mmol)、cataCXium-A-Pd-G3 (18.2 mg、25 μmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (489 mg、3当量、1.5 mmol)、トルエン (12 mL)、及びH<sub>2</sub>O (1.2 mL) の混合物にArを10分間十分にパージした。反応混合物を90℃に18時間加熱した。完了時点で、反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中EtOAc含量0→30%)によって直接精製することで、522c (214 mg、76%) を無色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 450.3 [M+Na]<sup>+</sup>。  
【0460】

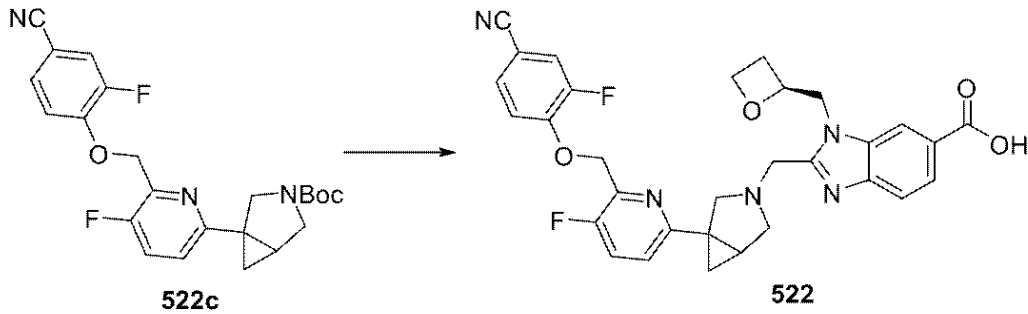
40

ステップD: 2-((1-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イ

50

ル) メチル) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ]  
イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 5 2 2 )

【化 2 9 8】



10

表題化合物 ( 5 2 2 ) は、実施例 3 8 4 のステップ C ~ E に記載のものと同様の手順で  
5 2 2 c から合成した。m/z ( E S I , + v e イオン ) = 5 7 2 . 4 [ M +  
H ] <sup>+</sup>。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) ) δ p p m 8 . 1 6  
( s , 1 H ) , 7 . 8 8 - 7 . 8 3 ( m , 1 H ) , 7 . 7 9 ( d d , J  
= 1 . 2 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 6 5 - 7 . 7 3 ( m , 2 H ) ,  
7 . 5 0 - 7 . 5 7 ( m , 2 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 2 8 ( m , 1 H ) ,  
5 . 4 0 ( s , 2 H ) , 5 . 0 4 ( q , J = 7 . 2 H z , 1 H ) , 4  
. 7 2 ( d d d , J = 4 . 7 , 7 . 1 , 1 5 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 5  
7 ( t d , J = 2 . 9 , 1 5 . 1 H z , 1 H ) , 4 . 4 5 - 4 . 5 3  
( m , 1 H ) , 4 . 2 8 - 4 . 4 4 ( m , 1 H ) , 4 . 0 9 ( d , J  
= 1 3 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 8 7 - 3 . 9 8 ( m , 1 H ) , 3 . 1 5  
( b r d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 8 6 - 3 . 0 1 ( m , 1  
H ) , 2 . 8 2 - 2 . 9 4 ( m , 1 H ) , 2 . 5 6 - 2 . 7 5 ( m ,  
2 H ) , 2 . 3 7 - 2 . 4 5 ( m , 1 H ) , 1 . 8 5 - 1 . 9 3 ( m ,  
1 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 3 . 9 H z , 1 H ) , 1 . 0 0 - 1 . 0  
6 ( m , 1 H ) 。

20

【 0 4 6 1】

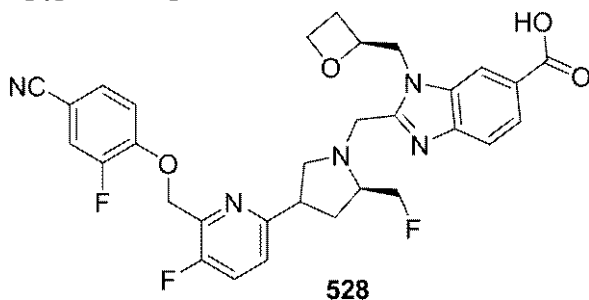
実施例 5 2 3、5 2 4、5 2 5、5 3 1、及び 5 3 2 は、実施例 5 2 2 に記載のものと同様の  
手順で合成した。実施例 5 3 1 及び 5 3 2 は、5 2 2 c をキラル分離することで得  
た。

30

【 0 4 6 2】

実施例 5 2 8 . 2 - ( ( ( 2 R ) - 4 - ( 6 - ( ( 4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ )  
メチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - (フルオロメチル) ピロリジン -  
1 - イル) メチル) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ  
[ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 5 2 8 )

【化 2 9 9】

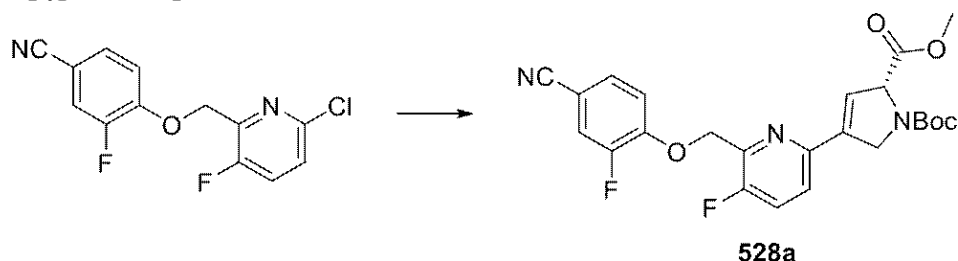


40

ステップ A . 1 - ( t e r t - ブチル) 2 - メチル ( R ) - 4 - ( 6 - ( ( 4 - シアノ -  
2 - フルオロフェノキシ) メチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒ  
ドロ - 1 H - ピロール - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 5 2 8 a )

50

## 【化300】

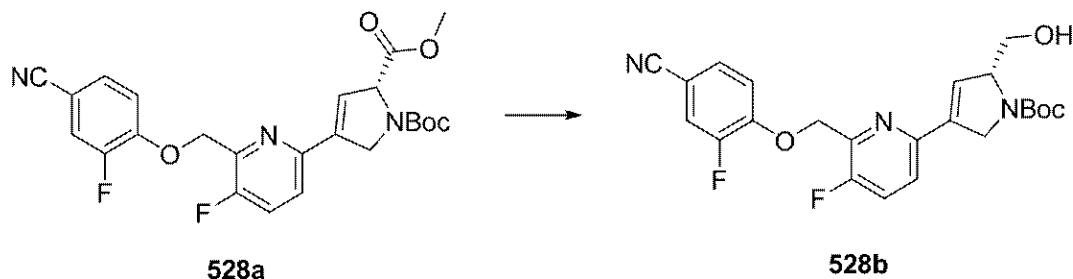


4-[(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ]-3-フルオロベンゾニトリル(140mg、0.5mmol)、1-tert-ブチル2-メチル(2R)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート(212mg、0.6mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(36.6mg、50μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M)(0.5mL、1mmol)、及び1,4-ジオキサン(2mL)の混合物にArをパージし、100℃に3時間加熱した。完了時点で、反応混合物をEtOAc(5mL)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水してから濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中のEtOAc含量を0→30%とするグラジエント溶出)によって精製することで、表題化合物(528a)(169mg、72%)を得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 472.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0463】

ステップB. tert-ブチル(R)-4-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(528b)

## 【化301】



528a(165mg、0.35mmol)及びTHF(3.5mL)を0℃に冷却した。LiBH<sub>4</sub>(15.2mg、0.7mmol)を徐々に添加し、反応混合物を21℃に温め、24時間攪拌した。氷を用いて反応混合物を反応停止処理し、EtOAc(30mL)及びH<sub>2</sub>O(10mL)で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中のEtOAc含量を0→100%とするグラジエント溶出)によって精製することで、528b(103mg、66%)を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 444.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0464】

ステップC. tert-ブチル(2R)-4-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(528c)

10

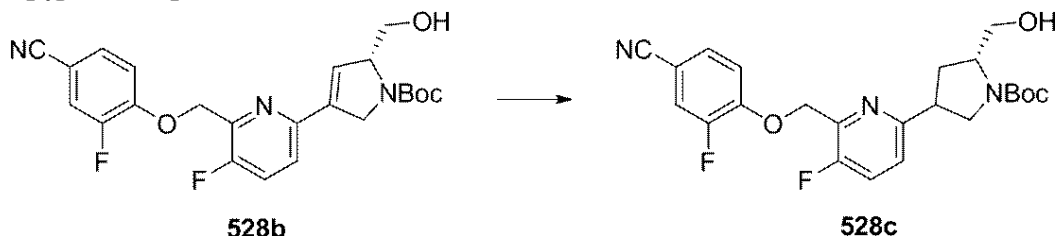
20

30

40

50

## 【化 3 0 2】



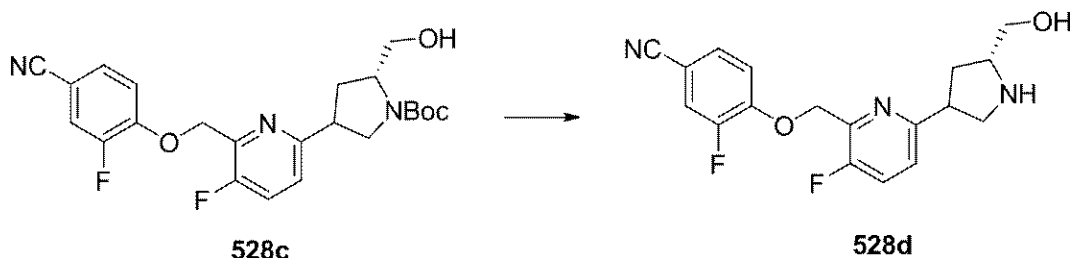
528b (22.2 mg、50  $\mu$ mol)、MeOH (1 mL)、及び 10% Pd/C (0.5 mg、5  $\mu$ mol) を  $H_2$  雰囲気下、1 atm で 3 時間撹拌した。反応混合物をセライトに通し、MeOH (5 mL) ですすいだ。濾液を濃縮することで、表題生成物 (528c) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 446.4  $[M+H]^+$ 。

10

## 【0465】

ステップ D. 3-フルオロ-4-((3-フルオロ-6-((5R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ベンゾニトリル (528d)

## 【化 3 0 3】



20

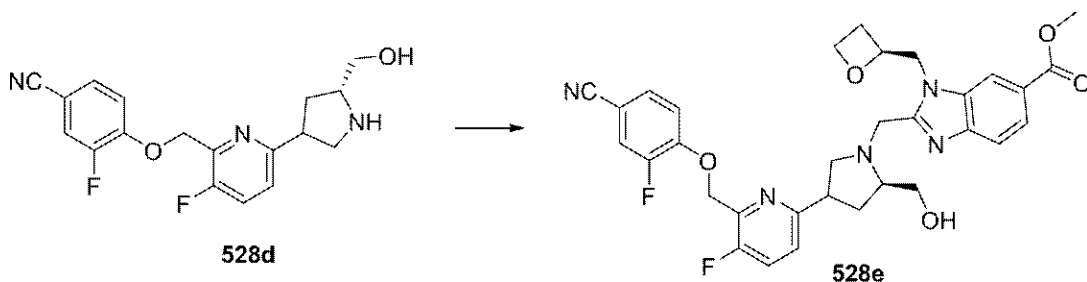
528c (上記由来の粗物質)、TFA (0.2 mL) を DCM (1 mL) 中に含む溶液を 21  $^{\circ}$ C で 2 時間撹拌した。完了時点で、反応混合物を濃縮し、DCE (2 mL  $\times$  3) と共蒸発させることで、表題生成物 (528d) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 346.4  $[M+H]^+$ 。

30

## 【0466】

ステップ E. メチル 2-((2R)-4-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-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-カルボキシレート (528e)

## 【化 3 0 4】



40

528d (23 mg、50  $\mu$ mol)、Ih、DMF (250  $\mu$ L)、及び DIPEA (43.5  $\mu$ L、250  $\mu$ mol) の混合物を 21  $^{\circ}$ C で 18 時間撹拌した。完了時点で、反応物を  $H_2O$  (20 mL) で希釈し、1 時間撹拌した。水層をデカントした。残留固体を  $H_2O$  (5 mL) ですすぎ、乾燥させることで、528e を得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 604.

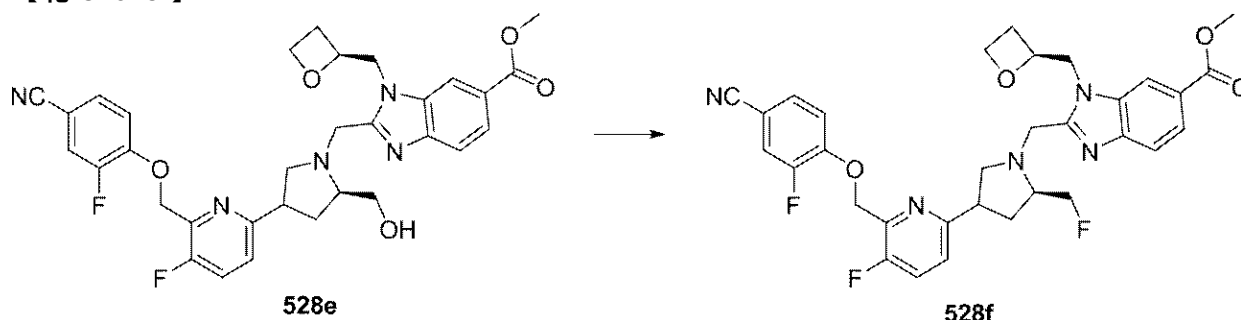
50

3  $[M+H]^+$ 。

【0467】

ステップF. メチル 2-((2R)-4-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-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-カルボキシレート (528f)

【化305】



10

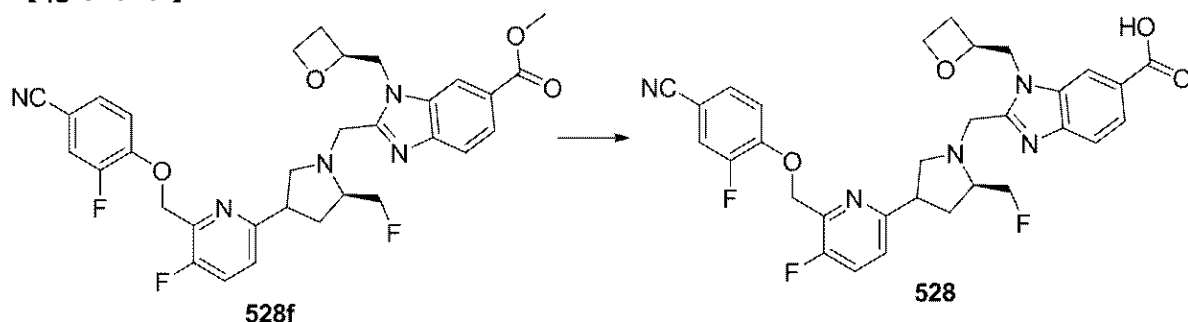
528e (15.1 mg、25  $\mu\text{mol}$ ) を DCM (3 mL) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。DAST (6.61  $\mu\text{L}$ 、50  $\mu\text{mol}$ ) を含む DCM (3 mL) を滴下して添加し、反応混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。完了時点で、反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 mL) で反応停止処理し、有機層を H<sub>2</sub>O (1 mL)、ブライン (1 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから濃縮することで、表題化合物 (528f) を得た。これを、追加精製せずに次のステップに直接使用した。異性体の 3:1 混合物であることが LCMS によって示された。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 606.5  $[M+H]^+$ 。

20

【0468】

ステップG. 2-((2R)-4-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(フルオロメチル)ピロリジン-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 (528)

【化306】



30

528f (30.3 mg、50  $\mu\text{mol}$ )、THF (250  $\mu\text{L}$ )、及びイソプロパノール (250  $\mu\text{L}$ ) を  $0^\circ\text{C}$  に冷却した。LiOH (1M) (245  $\mu\text{L}$ 、250  $\mu\text{mol}$ ) を徐々に添加し、反応混合物を  $21^\circ\text{C}$  に温め、7 時間攪拌した。完了時点で、反応混合物を 2 mL の H<sub>2</sub>O で希釈し、15 mL/分での逆相 HPLC (Gemini 5  $\mu\text{m}$  C18 110A, 250  $\times$  21.2 mm) (H<sub>2</sub>O 中 CH<sub>3</sub>CN 含量 15  $\rightarrow$  35% (調整剤として NH<sub>4</sub>OH を 0.05% 含む)) によって直接精製することで、表題化合物 (528) (1.1 mg、4%、異性体の 3:1 混合物) を無色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 592.3  $[M+H]^+$ 。

40

【0469】

実施例 526 及び 527 は、ジアステレオマーのペアであり、実施例 528 に記載のものと同様の手順で合成し、最終ステップで逆相 HPLC によって分離した。527 は主要

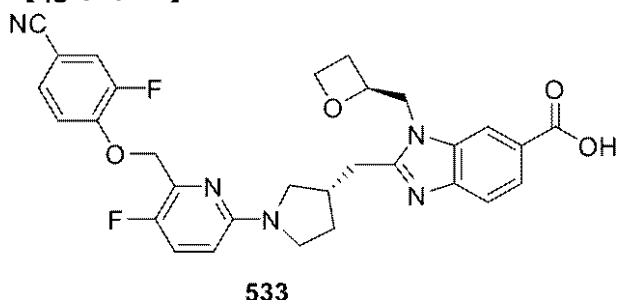
50

な異性体であり、遅く溶出したピークであった。立体化学は、任意に割り当てた。

【0470】

実施例533. 2-(( (S)-1-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-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(533)

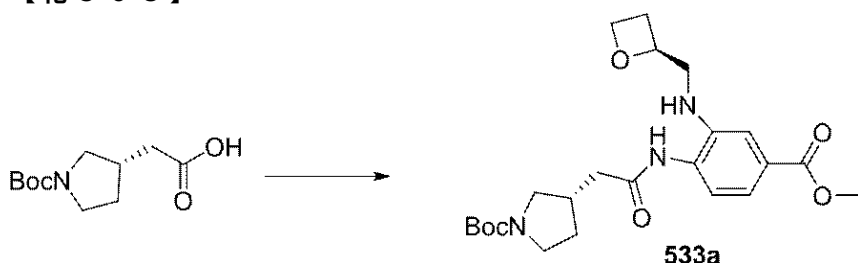
【化307】



10

ステップA. tert-ブチル (S)-3-(2-((4-(メトキシカルボニル)-2-(( (S)-オキセタン-2-イル)メチル)アミノ)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(533a)

【化308】



20

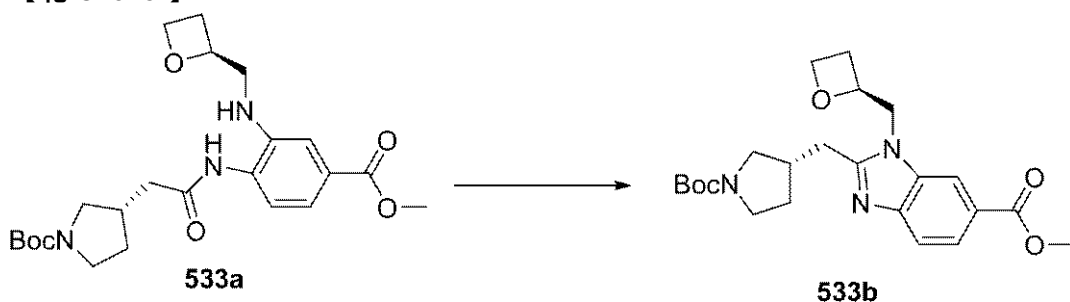
(S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)酢酸(28.0mg、0.122mmol)、Ig(28.9mg、0.122mmol)、及びHATU(43.1mg、0.183mmol)をTHF(0.6mL)中に含む溶液に対して、DIPEA(42.5μL、0.244mmol)を室温で添加した。反応混合物を1時間撹拌した。完了後、反応溶媒を減圧下で除去することで、表題生成物(533a)(55.0mg)を粗物質として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 448.3 [M+H]<sup>+</sup>

30

【0471】

ステップB. メチル2-(( (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-1-(( (S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(533b)

【化309】



40

533a(55.0mg、0.123mmol)を氷酢酸(1.0mL)中に含む溶液

50

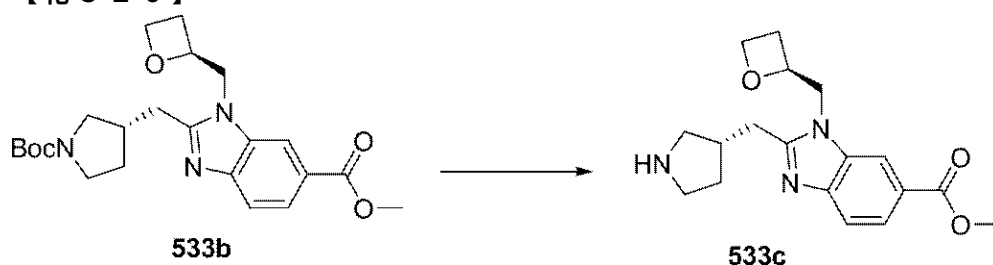
を16時間撹拌した。完了後、酢酸を減圧下で除去した。得られた残留物をEtOAc (20 mL) で希釈した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub> (20 mL×2)、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc含量を50→90%とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題生成物 (533b) (31 mg、59%) を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 430.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0472】

ステップC. メチル1-(( (S)-オキセタン-2-イル) メチル)-2-(( (S)-ピロリジン-3-イル) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (533c)

10

【化310】



20

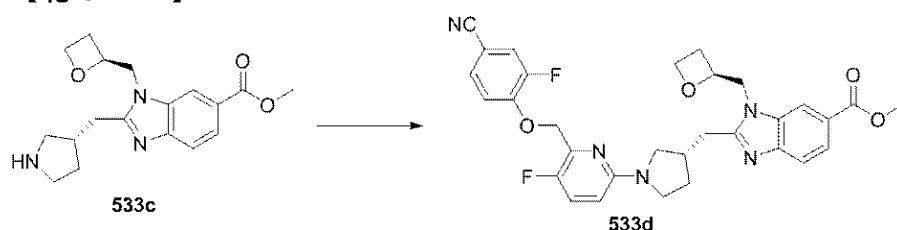
533b (31.0 mg、0.072 mmol) をDCM (0.5 mL) 及びTFA (0.5 mL) 中に含む溶液を室温で10分間撹拌した。完了後、反応溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をEtOAc (3 mL) で希釈した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub> (5 mL)、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮することで、表題生成物 (533c) (26.5 mg) を無色の油として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 330.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0473】

ステップD. メチル2-(( (S)-1-(6-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ) メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) メチル)-1-(( (S)-オキセタン-2-イル) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート (533d)

30

【化311】



40

4-((6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メトキシ)-3-フルオロベンズニトリル (22.6 mg、0.080 mmol)、533c (26.5 mg、0.080 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.81 mg、0.008 mmol)、BINAP (10.0 mg、0.016 mmol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52.4 mg、0.161 mmol) をトルエン (0.8 mL) 中に含む溶液をアルゴンで5分間パージした。これを110℃で16時間撹拌した。完了時点で、反応混合物を水で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。統合した有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮した。得られた粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc含量50→90%) によって精製することで、表題生成物 (533d) (12.4 mg、27%) を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) =

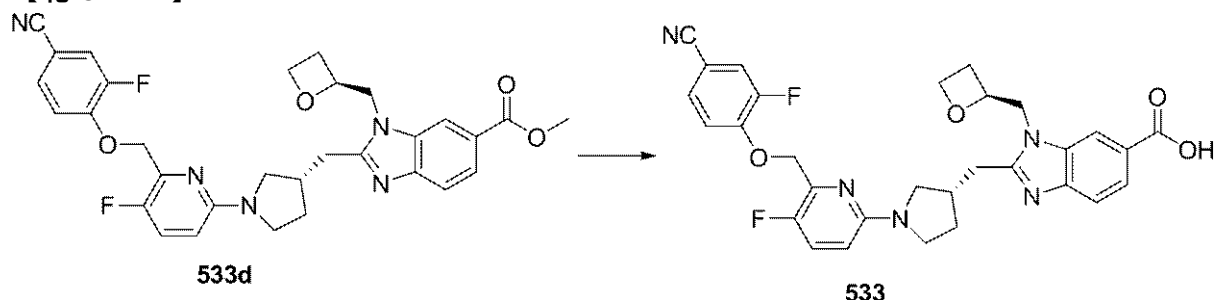
50

574.2 [M+1]<sup>+</sup>。

【0474】

ステップE. 2-((S)-1-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-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(533)

【化312】



533d (12.4 mg、0.022 mmol) 及び LiOH (2.6 mg、0.11 mmol) を THF : iPrOH : H<sub>2</sub>O = 1 : 1 : 1 (0.6 mL) 中に含む溶液を室温で16時間撹拌した。完了後、反応溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物を水/アセトニトリル(1:1)で希釈して2 mLとし、逆相HPLC(H<sub>2</sub>O中のCH<sub>3</sub>CN含量を20→60%とするグラジエント溶出(調整剤として20 mMのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>を含む))によって精製することで、表題生成物(533)(4.3 mg、36%)を白色の固体として得た。m/z (ESI, +veイオン) = 560.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.76 – 7.84 (m, 2H), 7.46 – 7.68 (m, 4H), 6.48 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.97 – 5.06 (m, 1H), 4.57 – 4.66 (m, 1H), 4.38 – 4.54 (m, 2H), 4.29 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.3 Hz, 1H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 3.35 – 3.42 (m, 1H), 3.04 – 3.18 (m, 3H), 2.91 – 3.02 (m, 1H), 2.62 – 2.72 (m, 1H), 2.28 – 2.40 (m, 1H), 2.16 – 2.27 (m, 1H), 1.73 – 1.86 (m, 1H)。

【0475】

実施例529、530、及び534は、実施例533に記載のものと同様の手順で合成した。

【0476】

実施例535. (S)-2-((3-(6-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(535)

10

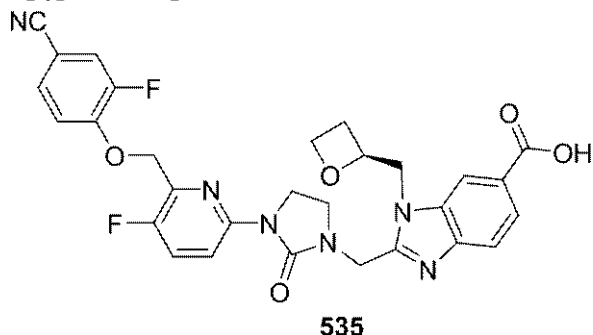
20

30

40

50

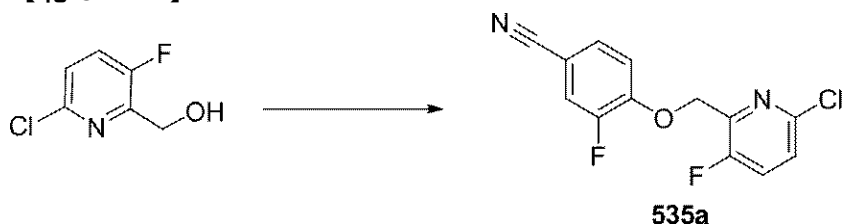
## 【化 3 1 3】



10

ステップ A. 4-((6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル (535a)

## 【化 3 1 4】



20

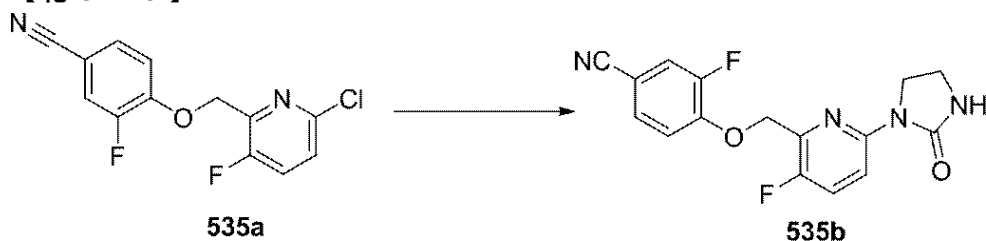
(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール (0.75 g、4.64 mmol)、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (0.643 g、4.64 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (1.83 g、4.64 mmol) を無水 DCM (10 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボキシレート (2.56 g、4.64 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を徐々に室温に温め、2 時間攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (535a) を白色の固体 (910 mg、70%) として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 281.3 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0 4 7 7】

ステップ B. 3-フルオロ-4-((3-フルオロ-6-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メトキシ)ベンゾニトリル (535b)

## 【化 3 1 5】



40

535a (30 mg、0.107 mmol) を無水ジオキサン (2 mL) に溶解し、アルゴンバルーンを使用して 10 分間脱気した。この脱気溶液に対して、イミダゾリジン-2-オン (0.046 mg、0.534 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (6 mg、10 mol%)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%)、及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52 mg、0.16 mmol) を添加し、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl で反応停止処理し、溶媒を減圧下で除去した。粗残留物をブラインで希釈し、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物 (535b) を無色のガム状液体 (

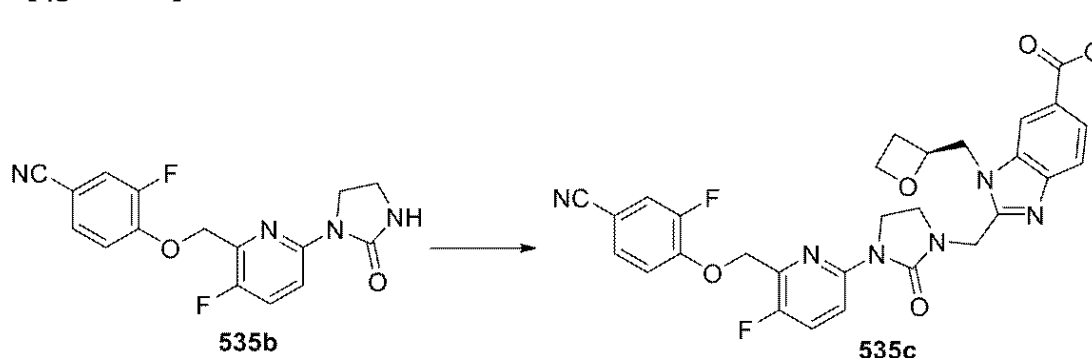
50

14 mg、40%)として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 331.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0478】

ステップC. メチル (S) - 2 - ( (3 - (6 - ( (4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート (535c)

【化316】



10

535b (14 mg、0.042 mmol) を無水DMF (2 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、Ih (16 mg、0.055 mmol) 及びDIPEA (0.022 mL、0.127 mmol) を添加した。60℃で一晩攪拌後、反応混合物を水で反応停止処理し、ブラインで希釈した。水層を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出し、統合した有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮した。メタノール及びDCMを使用して粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物 (535c) (12 mg、48%) を得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 589.3 [M+H]<sup>+</sup>。

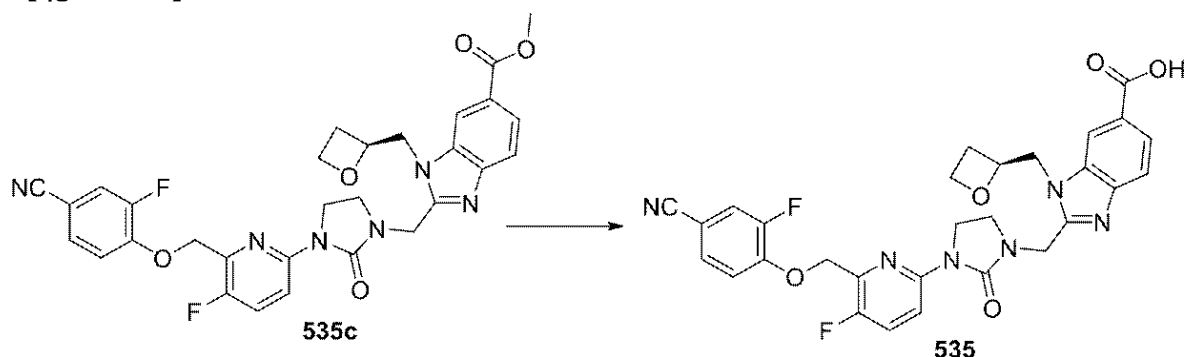
20

【0479】

ステップD. (S) - 2 - ( (3 - (6 - ( (4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 -

30

カルボン酸 (535)



40

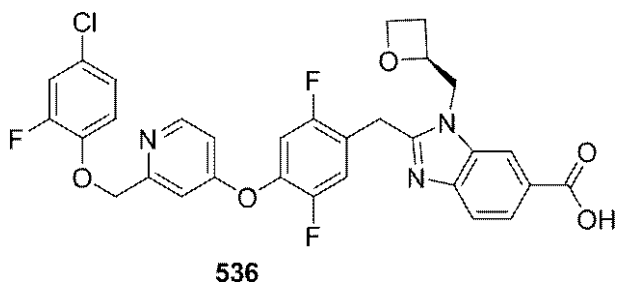
535c (12 mg、0.02 mmol) をTHF/メタノール/水 (6:1:1、2 mL) 中に含む溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、水酸化リチウム (4 mg、0.102 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を酢酸で反応停止処理し、溶媒を減圧下で除去した。粗混合物をブラインで希釈し、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮し、メタノール/DCMを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、表題生成物 (535) を白色の固体 (4 mg、34%) として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 575.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

50

ppm 8.25 (dd,  $J = 9.2, 3.3$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.26 – 7.31 (m, 2H), 7.13 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.07 – 5.10 (m, 1H), 4.94 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.66 – 4.70 (m, 1H), 4.42 – 4.52 (m, 2H), 4.31 – 4.36 (m, 1H), 3.86 – 3.90 (m, 2H), 3.55 – 3.60 (m, 2H), 2.62 – 2.71 (m, 1H), 2.32 – 2.40 (m, 1H)。  
【0480】

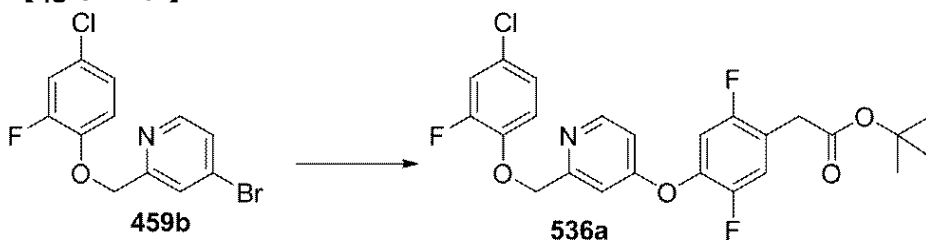
10

実施例 536. (S)-2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (536)  
【化318】



20

ステップA. tert-ブチル 2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)アセテート (536a)  
【化319】



30

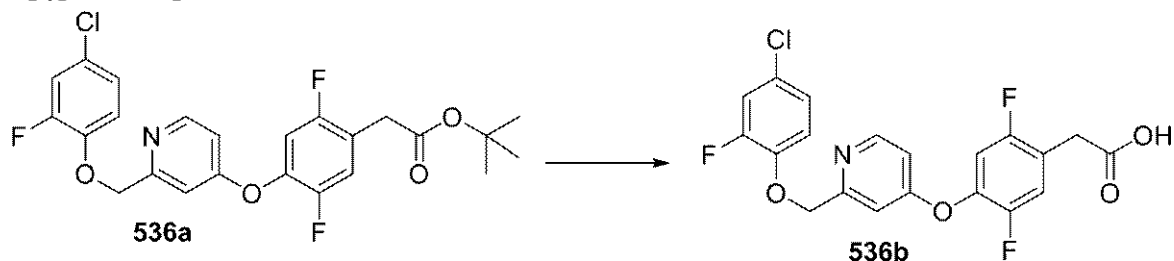
459b (250 mg, 0.79 mmol)、IIIf (212 mg, 0.87 mmol)、tBuXphos (67 mg, 0.16 mmol)、及び Pd(OAc)<sub>2</sub> (35 mg, 0.16 mmol) をトルエン (8 mL) 中に含む溶液に対して、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (218 mg, 1.58 mmol) を添加した。N<sub>2</sub> 雰囲気下、100℃で8時間加熱後、反応物を濾過してから濃縮した。粗残留物を分取 TLC (EtOAc:石油エーテル=1:1) によって精製することで、表題生成物 (536a) (200 mg, 48%) を得た。  
m/z (ESI, +veイオン) = 480.1 [M+H]<sup>+</sup>。  
【0481】

40

ステップB. 2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)酢酸 (536b)

50

## 【化 3 2 0】



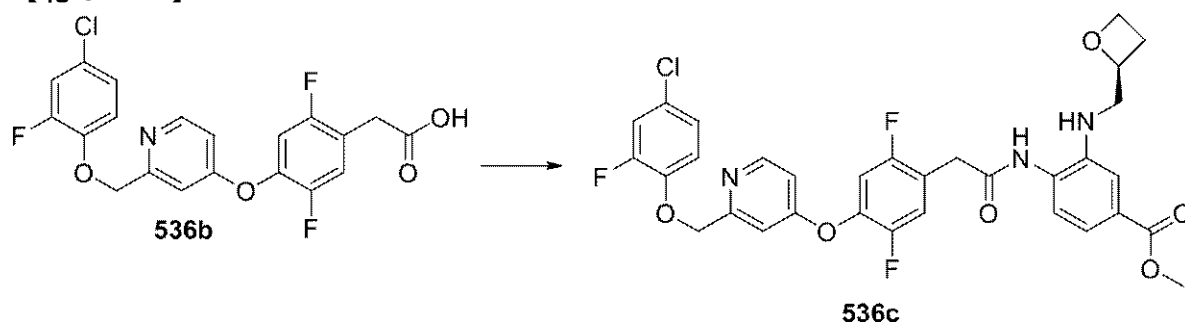
536a (100mg、0.21mmol)をDCM(2mL)中に含む0℃の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、0.5mLのTFAを添加した。25℃で2時間攪拌後、反応混合物を減圧下で濃縮することで、粗生成物(536b)(70mg)を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 424.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0482】

ステップC. メチル(S)-4-(2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド)-3-((オキセタン-2-イルメチル)アミノ)ベンゾエート(536c)

## 【化 3 2 1】



20

536b(109mg、0.21mmol)、Ig(49mg、0.21mmol)、及びDIPEA(134mg、1.04mmol)をDCM(2mL)中に含む0℃の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、T<sub>3</sub>P(198mg、0.31mmol、EtOAc中50%)を添加した。25℃で5時間攪拌後、重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)を添加することによって反応物を反応停止処理し、DCM(10mL×3)で抽出した。統合した有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過してから濃縮し、逆相HPLC(CH<sub>3</sub>CNを45%含むH<sub>2</sub>O)によって精製することで、表題生成物(536c)(42mg、30%)を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 643.1 [M+H]<sup>+</sup>。

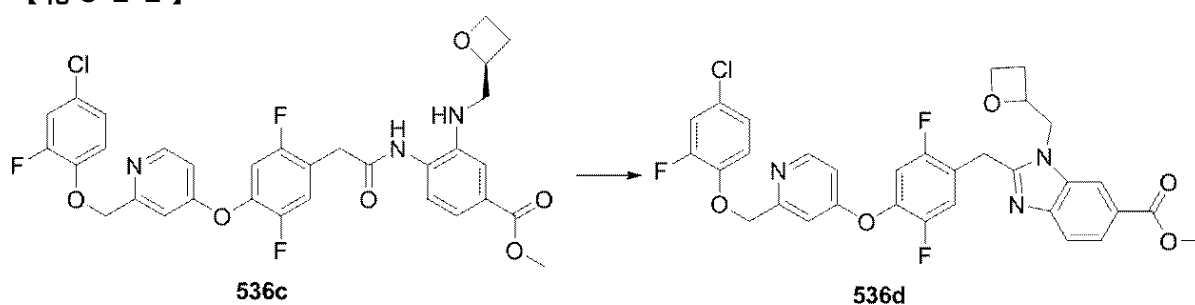
30

## 【0483】

ステップD. メチル2-(4-(2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート(536d)

40

## 【化 3 2 2】



50

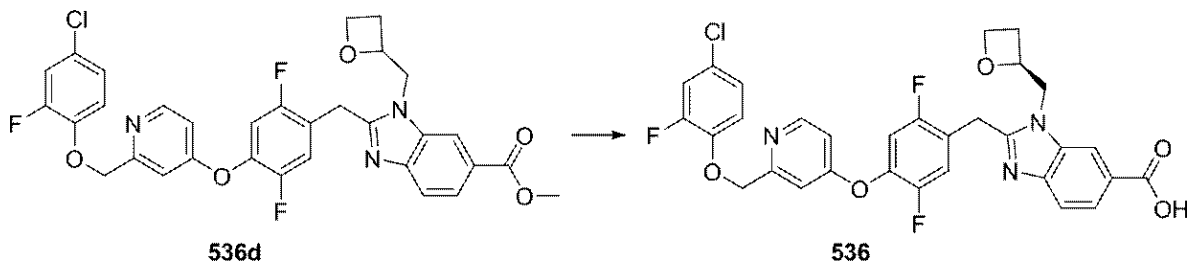
536c (42 mg、0.07 mmol) を HOAc 中に含む溶液を 100 °C で 3 時間加熱した。その後、反応混合物を水 (5 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (15 mL × 2) で抽出した。有機層を脱水し、濾過してから減圧下で濃縮した。粗残留物を分取 TLC (MeOH を 10 % 含む DCM) によって精製することで、表題生成物 (536d) (16 mg、38 %) を黄色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 625.1  $[M+H]^+$ 。

【0484】

ステップ E. (S)-2-(4-((2-((4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロベンジル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (536)

10

【化323】



536d (16 mg、0.03 mmol) を THF (1 mL) 中に含む 25 °C の溶液を攪拌しながら、この溶液に対して、水酸化リチウム (6 mg、0.26 mmol) を H<sub>2</sub>O (1 mL) 中に含む溶液を滴下して添加した。反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。完了後、氷浴中で混合物に 1 N の HCl (約 2.0 mL) を添加して pH = 6 に調整した。その後、反応混合物を EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。統合した有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、逆相 HPLC (CH<sub>3</sub>CN を含む H<sub>2</sub>O (調整剤として NH<sub>4</sub>OH を 0.1 % 含む)) によって精製することで、表題生成物 (536) (1.7 mg、10 %) を白色の固体として得た。 $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 610.1  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.47 (d,  $J$  = 5.80 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.40 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.43 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 10.59, 6.74 Hz, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 2.49 Hz, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 7.45 Hz, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 5.79, 2.53 Hz, 1H), 5.18 - 5.29 (m, 3H), 4.69 (dd,  $J$  = 15.63, 6.72 Hz, 1H), 4.62 - 4.66 (m, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 3.54 Hz, 1H), 4.56 - 4.58 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.41 - 4.47 (m, 1H), 2.75 - 2.84 (m, 1H), 2.52 (dt,  $J$  = 16.39, 7.14 Hz, 1H)。

20

30

40

【0485】

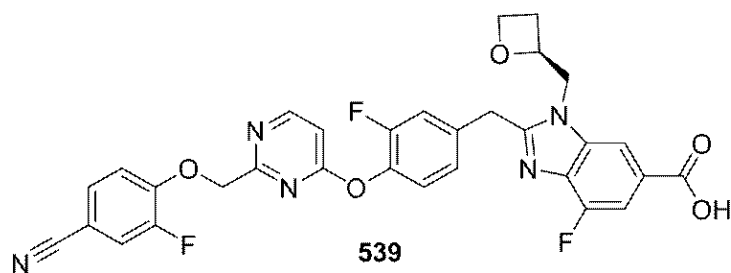
実施例 537 及び 538 は、実施例 536 に記載のものと同様の手順で合成した。実施例 537 については、III f の代わりにメチル 2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)アセテートを使用した。

【0486】

実施例 539. (S)-2-(4-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (539)

50

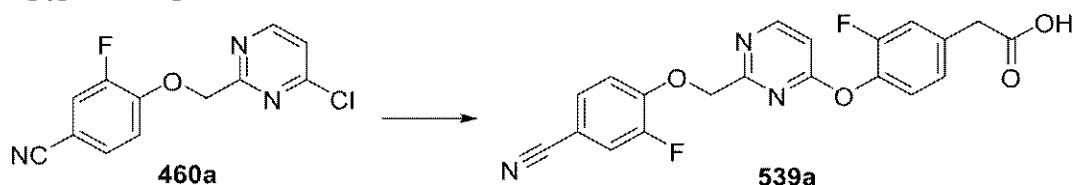
## 【化 3 2 4】



ステップ A. 2 - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ ) メチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) 酢酸 ( 5 3 9 a )

10

## 【化 3 2 5】



4 6 0 a ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) 、 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) 酢酸 ( 6 4 . 5 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) 、 及び  $K_2CO_3$  ( 1 0 5 m g 、 0 . 7 6 m m o l ) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc 含量を 50 → 90 % とするグラジエント溶出) によって精製することで、表題化合物 ( 5 3 9 a ) ( 1 5 1 m g 、 3 6 . 5 % ) を黄色の油として得た。  $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 398.3 [M+H]<sup>+</sup>。

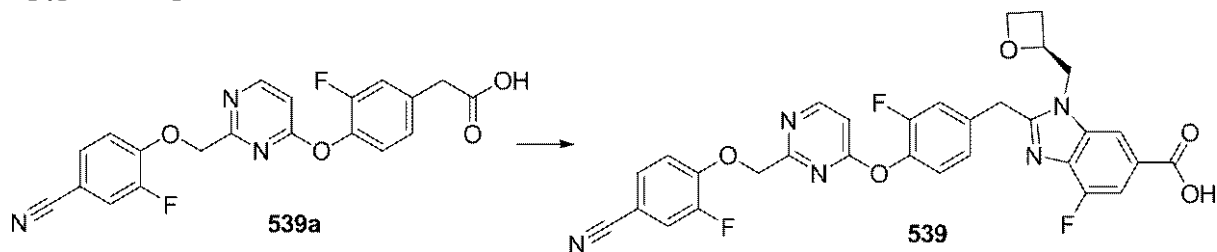
20

## 【0 4 8 7】

ステップ B. (S) - 2 - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ ) メチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) - 3 - フルオロベンジル ) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 5 3 9 )

30

## 【化 3 2 6】



表題生成物 ( 5 3 9 ) は、実施例 5 3 6 のステップ C ~ E に記載のものと同様の手順で 5 3 9 a から合成した。ステップ C では HATU を使用した。  $m/z$  (ESI, +ve イオン) = 602.3 [M+H]<sup>+</sup>。

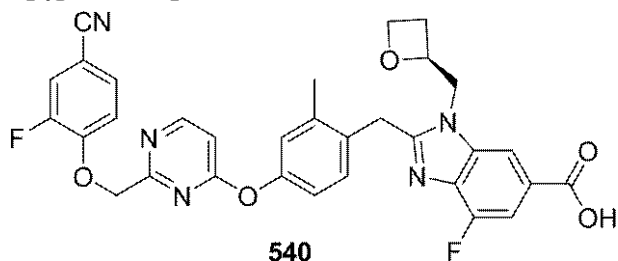
40

## 【0 4 8 8】

実施例 5 4 0. (S) - 2 - ( 4 - ( ( 2 - ( ( 4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ ) メチル ) ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルベンジル ) - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 5 4 0 )

50

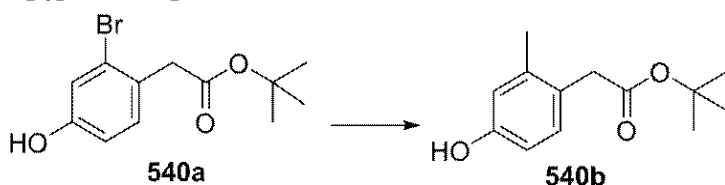
## 【化 3 2 7】



ステップ A. tert-ブチル 2- (2-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル) アセテート (540b)

10

## 【化 3 2 8】



540a (IIIf のステップ D~F に記載のものと同様の手順で 2- (2-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル) 酢酸から合成したもの、420mg、1.46mmol)、メチルボロン酸 (262.67mg、4.39mmol)、及び  $K_2CO_3$  (303mg、2.19mmol) をジオキサン/H<sub>2</sub>O (4:1、10mL) 中に含む溶液に対して、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (107mg、0.15mmol) に添加した。混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下、95℃で16時間撹拌した。その後、混合物を EtOAc (50mL) で希釈し、ブライン (50mL×2) で洗浄した。統合した有機層を脱水し、蒸発させて乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc を 20% 含む石油エーテル) によって精製することで、表題生成物 (540b) (290mg、85%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 245.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

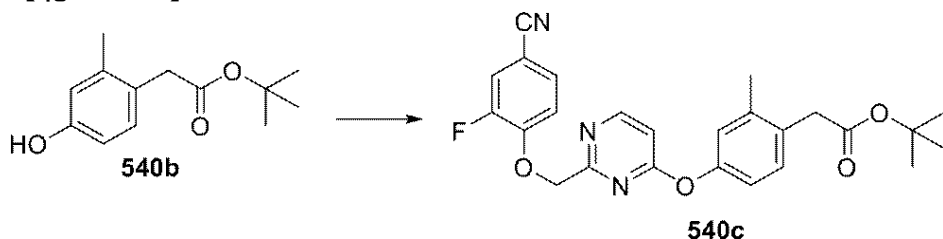
20

## 【0489】

ステップ B. tert-ブチル 2- (4- ( (2- ( (4-シアノ-2-フルオロフェノキシ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルフェニル) アセテート (540c)

30

## 【化 3 2 9】



40

460a (264mg、1mmol) 及び 540b (222mg、1mmol) を DMF (5mL) 中に含む溶液に対して、 $K_2CO_3$  (138mg、1mmol) を添加した。混合物を 50℃で16時間撹拌し、EtOAc (30mL) で希釈し、ブライン (30mL×2) で洗浄した。統合した有機層を脱水し、蒸発させて乾燥し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc を 25% 含む石油エーテル) によって精製することで、表題生成物 (540c) (290mg、61%) を白色の固体として得た。m/z (ESI, +ve イオン) = 450.1 [M+H]<sup>+</sup>。

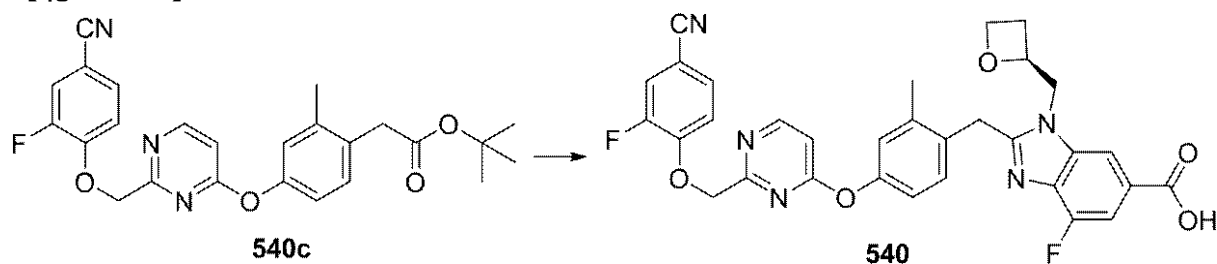
## 【0490】

ステップ C. (S)-2- (4- ( (2- ( (4-シアノ-2-フルオロフェノキシ) メチル) ピリミジン-4-イル) オキシ) -2-メチルベンジル) -4-フルオロ-1- (

50

オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(540)

【化330】



10

表題生成物(540)は、実施例536のステップB~Eに記載のものと同様の手順で合成した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 598.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 8.60 (d,  $J = 5.83$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 1.09$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 11.37$  Hz, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 2H), 7.11 (t,  $J = 8.47$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 6.01$  Hz, 3H), 6.84 (dd,  $J = 8.36, 2.47$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.11 (td,  $J = 6.99, 4.80$  Hz, 1H), 4.62 (ddd,  $J = 15.59, 12.18, 7.54$  Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.39 - 4.48 (m, 2H), 2.67 - 2.81 (m, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 16.48, 11.56, 7.43$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H)。

20

【0491】

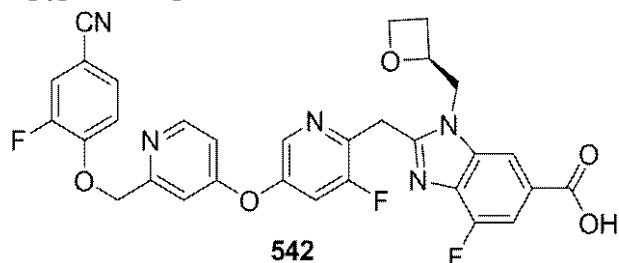
実施例541は、実施例540に記載のものと同様の手順で合成した。

【0492】

実施例542. (S)-2-((5-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(542)

30

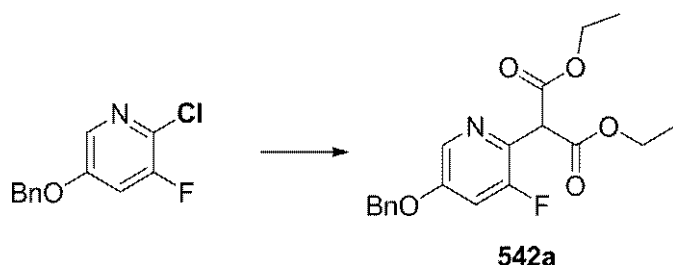
【化331】



40

ステップA. ジエチル2-(5-(ベンジルオキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル)マロネート(542a)

【化332】



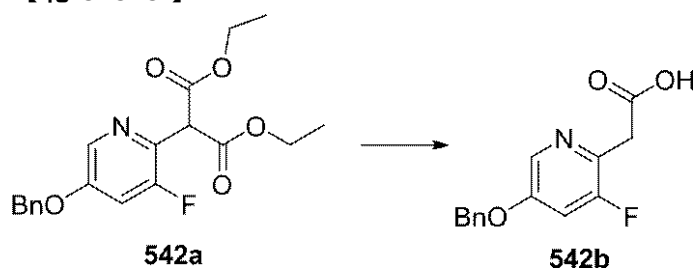
50

5-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-3-フルオロピリジン(2.0 g、8.4 mmol)、ジエチルマロネート(1.61 g、10.0 mmol)、 $K_3PO_4$ (5.35 g、25.2 mmol)、BINAP(520 mg、0.8 mmol)、及び $Pd_2(dba)_3$ (230 mg、0.2 mmol)をトルエン(20 mL)中に含む混合物を $N_2$ 雰囲気下、90℃で18時間攪拌した。混合物を濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc：石油エーテル=1：4)によって精製することで、表題化合物(542a)(0.67 g、25%)を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 362.1  $[M+H]^+$ 。

【0493】

ステップB. 2-(5-(ベンジルオキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル)酢酸(542b) 10

【化333】

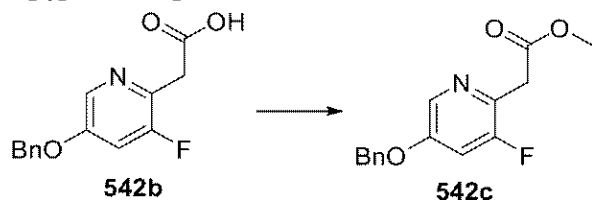


542a(610 mg、1.688 mmol)をEtOH/ $H_2O$ (2：1、10 mL)中に含む混合物に対して、NaOH(202 mg、5.064 mmol)を添加した。反応物を80℃で2時間加熱した。冷却後、6NのHClを用いて反応物をpH=6に調整し、EtOAc(25 mL×2)で抽出した。統合した有機層を $H_2O$ (20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過してから濃縮することで、表題生成物(542b)(400 mg、81.6%)を得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 262.0  $[M+H]^+$ 。

【0494】

ステップC. メチル 2-(5-(ベンジルオキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル)アセテート(542c) 30

【化334】

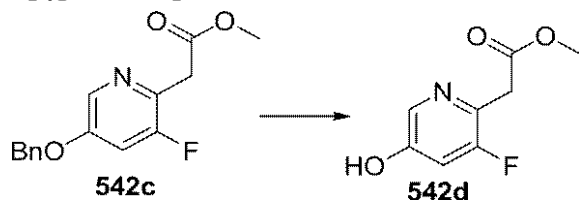


542b(400 mg、1.53 mmol)、塩化チオニル(363 mg、3.06 mmol)を $CH_3OH$ (5 mL)中に含む混合物を60℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc(80 mL)で希釈し、 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL×2)、 $H_2O$ (20 mL)、及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機層を $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、表題生成物(542c)(410 mg、86.4%)を無色の油として得た。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 276.1  $[M+H]^+$ 。

【0495】

ステップD. メチル 2-(3-フルオロ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)アセテート(542d) 50

## 【化 3 3 5】



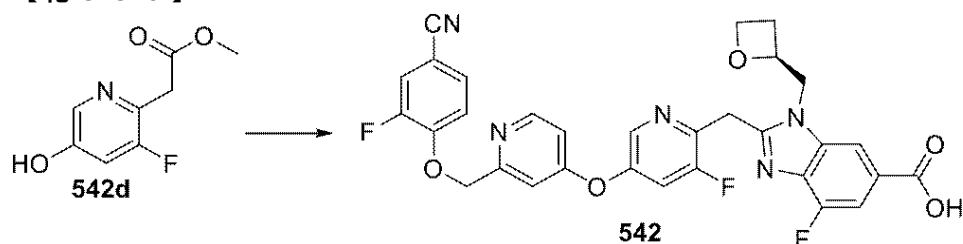
542c (410mg、1.50mmol) を CH<sub>3</sub>OH (6mL) 中に含む混合物に対して、10% Pd/C (100mg) を添加した。反応物を H<sub>2</sub> 雰囲気下、20℃で2時間攪拌した。その後、これを濾過してから減圧下で濃縮することで、表題生成物 (542d) (220mg、71.8%) を白色の固体として得た。これを、追加精製せずに次のステップに使用した。m/z (ESI, +veイオン) = 186.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0496】

ステップ E. (S)-2-((5-((2-((4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (542)

## 【化 3 3 6】



20

表題化合物 (542) は、実施例 471 のステップ B～E に記載のものと同様の手順で 542d 及び 4-((4-プロモピリジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロベンゾニトリル (536a のものと同様の手順で合成したもの) から合成した。m/z (ESI, +veイオン) = 602.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.50 (d, J = 5.75 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 4H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 5.88, 2.38 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.19 - 5.27 (m, 1H), 4.69 - 4.82 (m, 3H), 4.59 - 4.65 (m, 2H), 4.43 (dt, J = 9.19, 5.91 Hz, 1H), 2.74 - 2.83 (m, 1H), 2.45 - 2.54 (m, 1H)。

30

## 【0497】

実施例 543 は、実施例 536 のステップ A～D (その後に Zn(CN)<sub>2</sub> 及び tBuXphosPdG<sub>3</sub> を用いるプロモからシアノへの変換を実施した)、その後に実施例 536 のステップ E をそれらに記載のものと同様の手順で用いて 540a 及び 4-((4-プロモピリジン-2-イル)メトキシ)-3-フルオロベンゾニトリルから合成した。

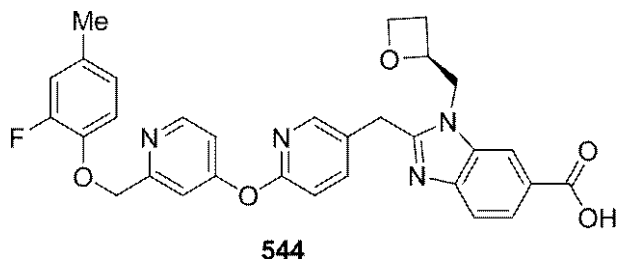
40

## 【0498】

実施例 544. (S)-2-((6-((2-((2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸 (544)

50

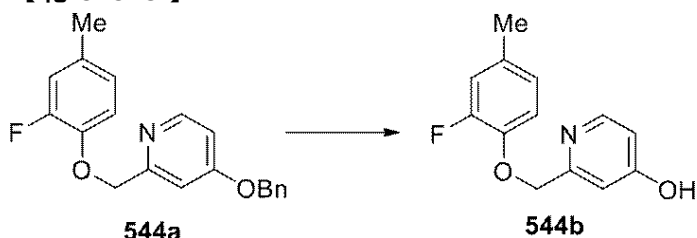
## 【化 3 3 7】



ステップ A. 2 - ( ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェノキシ ) メチル ) ピリジン - 4 - オール ( 5 4 4 b )

10

## 【化 3 3 8】



5 4 4 a ( 4 5 9 b のものと同様の手順で ( 4 - ( ベンジルオキシ ) ピリジン - 2 - イル ) メタノールから調製したもの、1. 0 2 g、3. 2 m m o l ) を T F A ( 2 0 m L ) 中に含む溶液を 8 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去した。反応物を H<sub>2</sub>O ( 3 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 0 m L × 3 ) で抽出した。有機層を脱水し、濾過してから濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : E t O A c = 7 : 3 ) によって精製することで、表題生成物 ( 5 4 4 b ) ( 0. 7 g、9 0. 6 % ) を白色の固体として得た。m / z ( E S I , + v e イオン ) = 2 3 4. 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

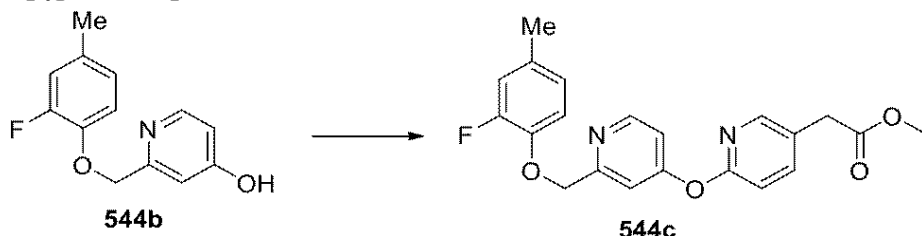
20

## 【 0 4 9 9 】

ステップ B. メチル 2 - ( 6 - ( ( 2 - ( ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェノキシ ) メチル ) ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピリジン - 3 - イル ) アセテート ( 5 4 4 c )

30

## 【化 3 3 9】



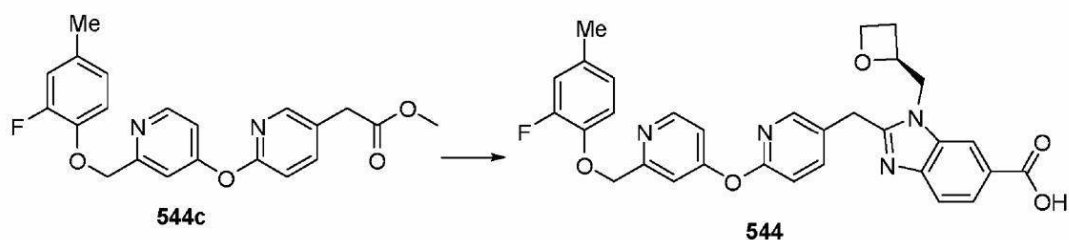
5 4 4 b ( 2 0 0 m g、0. 8 6 m m o l )、メチル 2 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) アセテート ( 1 7 5 m g、0. 9 4 m m o l )、P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ( 1 5 7 m g、0. 1 7 m m o l )、B I N A P ( 2 1 3 m g、0. 3 4 m m o l )、及び C s<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 8 3 8 m g、2. 5 7 m m o l ) をトルエン ( 1 0 m L ) 中に含む溶液をマイクロ波下、1 2 0 ° C で 3 時間で反応させた。完了後、混合物を H<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) で反応停止処理し、E t O A c ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O ( 5 0 m L )、ブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過してから減圧下で濃縮することで、粗残留物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : E t O A c = 1 : 1 ) によって精製することで、表題生成物 ( 5 4 4 c ) ( 1 9 5 m g、5 9 % ) を黄色の油として得た。m / z ( E S I , + v e イオン ) = 3 8 3. 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 5 0 0 】

50

ステップC. (S)-2-((6-((2-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)メチル)ピリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(544)  
【化340】



10

表題化合物(544)は、実施例471のステップC~Eに記載のものと同様の手順で544cから合成した。 $m/z$  (ESI, +veイオン) = 555.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.46 (d, J = 5.69 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.39, 2.03 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.42 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09 – 7.19 (m, 2H), 6.81 – 7.01 (m, 3H), 5.13 – 5.25 (m, 3H), 4.57 – 4.69 (m, 2H), 4.45 – 4.56 (m, 3H), 4.40 (dd, J = 5.92, 3.12 Hz, 1H), 2.72 – 2.82 (m, 1H), 2.46 – 2.54 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

20

【0501】

実施例545、546、547、548、549、及び550は、実施例360に記載のものと同様の手順で合成し、その際、Boc基の除去はTFAによって実施した。

【0502】

実施例551は、実施例471のステップB~Eに記載のものと同様の手順で460a及びメチル2-((1S、3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)アセテートから合成した。ステップBでは、カップリングにPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、BINAP、及びK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>を使用した。

30

【0503】

#### 生物学的実施例1

##### GLP-1R cAMPアッセイ

cAMP蓄積は、HitHunter cAMP Assay for Small Molecules Kit (Eurofins) を使用して、ヒトGLP-1受容体を安定的に過剰発現するチャニーズハムスター卵巣(CHO)細胞において測定した。簡単に説明すると、細胞を10% FBSを含むHam's F12 Nutrient Mixで増殖させ、酵素を含まないPBSベースのCell Dissociation Buffer (ThermoFisher)で持ち上げた。細胞をペレット化し、10mM HEPES及び625  $\mu$ Mの3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むハックス緩衝生理食塩水に再懸濁した。次いで、抗cAMP抗体試薬を1:2の比率で細胞に添加し、5  $\mu$ Lの混合物を384ウェルの小容量白色アッセイプレートに10,000細胞/ウェルで播種した。次いで、細胞を、ECHO550音響ディスペンサー(LabCyte)を使用して、20点用量反応形式で30分間3回、50nLの化合物で処理した。次いで、細胞を溶解し、製造業者のプロトコルに従って検出試薬を添加した。一晚インキュベートした後、Perkin Elmer Envisionプレートリーダーを使用して発光を測定した。用量反応曲線は、GraphPad Prism 9.0を使用して分析した。

40

50

## 【 0 5 0 4 】

結果を、以下の表 1 に報告する。表中、EC<sub>50</sub> 値は、+++ ≤ 50 nM < ++ ≤ 500 nM < + である。分子量は標準技術によって計算され、質量分析結果は上記の実施例に従って報告される。

## 【表 3 - 1】

| 実施例化合物 | EC <sub>50</sub> | MW 計算値  | [M+H] <sup>+</sup> 実測値 |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 119    | ++               | 483.568 | 484.3                  |
| 127    | +++              | 584.5   | 584.2                  |
| 134    | ++               | 521.621 | 522.3                  |
| 147    | +++              | 595.48  | 595.1                  |
| 167    | +++              | 586.05  | 586.3                  |
| 172    | +                | 561.04  | 561.3                  |
| 173    | ++               | 589.09  | 589.3                  |
| 175    | +++              | 603.5   | 603.3                  |
| 176    | +++              | 605.52  | 605.3                  |
| 177    | +++              | 567.47  | 567.3                  |
| 180    | +++              | 581.49  | 581                    |
| 181    | +++              | 578.45  | 578                    |
| 184    | +++              | 627.14  | 627.3                  |
| 185    | ++               | 599.09  | 599.3                  |
| 190    | +++              | 565.45  | 565.3                  |
| 191    | +++              | 557.43  | 557.3                  |
| 192    | +++              | 568.45  | 568.3                  |
| 193    | +++              | 560.01  | 560.3                  |
| 194    | +++              | 559.02  | 559.3                  |
| 195    | +++              | 564.46  | 564.3                  |
| 196    | +++              | 602.52  | 602.3                  |
| 197    | +++              | 604.53  | 604.3                  |
| 201    | ++               | 606.09  | 606.2                  |
| 209    | +++              | 644.14  | 644.2                  |
| 210    | +++              | 606.5   | 606.3                  |
| 211    | +++              | 598.06  | 598.3                  |
| 212    | +++              | 597.07  | 597.3                  |
| 213    | +++              | 559.4   | 559.2                  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

| 実施例化合物 | EC <sub>50</sub> | MW 計算値  | [M+H] <sup>+</sup> 実測値 |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 218    | +++              | 607.49  | 607.2                  |
| 219    | +++              | 580.42  | 580.2                  |
| 222    | +++              | 644.14  | 644.2                  |
| 223    | +++              | 644.14  | 644.2                  |
| 225    | +++              | 584.03  | 584.3                  |
| 226    | +++              | 594.07  | 594.3                  |
| 228    | +++              | 579.43  | 579.3                  |
| 229    | +++              | 570     | 570.3                  |
| 233    | +++              | 620.53  | 620.3                  |
| 234    | +++              | 620.53  | 621.3                  |
| 235    | ++               | 646.57  | 647.3                  |
| 236    | +++              | 580.42  | 580.2                  |
| 237    | +++              | 579.43  | 579.3                  |
| 238    | +++              | 579.43  | 579.3                  |
| 244    | +++              | 621.52  | 621.3                  |
| 245    | +++              | 621.52  | 621.3                  |
| 273    | +++              | 621.52  | 621.1                  |
| 281    | +++              | 622.55  | 622.1                  |
| 282    | +++              | 613.12  | 613.2                  |
| 289    | +++              | 567.01  | 567.3                  |
| 293    | +++              | 621.52  | 621.2                  |
| 298    | +++              | 582.58  | 583.3                  |
| 350    | +++              | 556.594 | 557.2                  |
| 351    | +++              | 584.02  | 584.2                  |
| 360    | +++              | 568     | 568.1                  |
| 361    | +++              | 585.99  | 586.1                  |
| 383    | +++              | 566.48  | 566.1                  |
| 384    | +++              | 565.45  | 565.2                  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

| 実施例化合物 | EC <sub>50</sub> | MW 計算値  | [M+H] <sup>+</sup> 実測値 |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 385    | +++              | 603.5   | 603.3                  |
| 386    | +++              | 567.47  | 567.3                  |
| 387    | +++              | 593.44  | 593.3                  |
| 388    | +++              | 582.45  | 582.2                  |
| 389    | +++              | 584.47  | 584.3                  |
| 390    | +++              | 576.43  | 576.3                  |
| 391    | +++              | 567.47  | 565.3                  |
| 392    | +++              | 576.43  | 576.3                  |
| 393    | ++               | 549     | 549.3                  |
| 394    | ++               | 559.98  | 560.3                  |
| 395    | +++              | 540.555 | 541.3                  |
| 396    | +++              | 549.99  | 550.2                  |
| 397    | +++              | 551.02  | 551.3                  |
| 398    | +++              | 562     | 562.3                  |
| 399    | +++              | 567.47  | 567.3                  |
| 400    | +++              | 538.579 | 539.2                  |
| 401    | +++              | 564.46  | 564                    |
| 402    | +++              | 565.45  | 565.2                  |
| 403    | +++              | 549     | 549.3                  |
| 404    | +++              | 559.98  | 560.3                  |
| 405    | +++              | 566.48  | 566.1                  |
| 406    | +++              | 566.48  | 566.2                  |
| 407    | +++              | 566.99  | 567.3                  |
| 408    | +++              | 557.558 | 558.3                  |
| 409    | +++              | 569.01  | 569.3                  |
| 410    | +++              | 559.574 | 560.4                  |
| 411    | +++              | 550.03  | 550.2                  |
| 412    | ++               | 550.03  | 550.2                  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

| 実施例化合物 | EC <sub>50</sub> | MW 計算値  | [M+H] <sup>+</sup> 実測値 |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 413    | +++              | 584.98  | 585.3                  |
| 414    | +++              | 540.595 | 541.2                  |
| 415    | ++               | 540.595 | 541.3                  |
| 416    | +++              | 591.567 | 592.3                  |
| 417    | +++              | 566     | 566.3                  |
| 418    | +++              | 566     | 566.3                  |
| 419    | +++              | 568.02  | 568.3                  |
| 420    | +++              | 568.02  | 568.3                  |
| 421    | +++              | 575.548 | 576.3                  |
| 422    | +++              | 580.596 | 581.3                  |
| 423    | ++               | 598.611 | 599.3                  |
| 424    | +++              | 598.586 | 599.3                  |
| 425    | ++               | 616.601 | 617.3                  |
| 426    | ++               | 566     | 566.3                  |
| 427    | +++              | 569.01  | 569.2                  |
| 428    | +++              | 569.01  | 569.1                  |
| 429    | +++              | 590.03  | 590.3                  |
| 430    | +++              | 608.02  | 608.3                  |
| 431    | +++              | 574.05  | 574.3                  |
| 432    | +++              | 592.04  | 592.3                  |
| 433    | ++               | 574.05  | 574.3                  |
| 434    | ++               | 592.04  | 592.3                  |
| 435    | +++              | 549.99  | 550.2                  |
| 436    | +++              | 566.99  | 567.3                  |
| 437    | +++              | 584.98  | 585.3                  |
| 438    | +++              | 590.03  | 590.3                  |
| 439    | ++               | 558.586 | 559.2                  |
| 440    | +++              | 566.99  | 567.3                  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

| 実施例化合物 | EC <sub>50</sub> | MW 計算値  | [M+H] <sup>+</sup> 実測値 |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 441    | +++              | 569.01  | 569.3                  |
| 442    | +++              | 569.01  | 569.3                  |
| 443    | +++              | 558.586 | 559.2                  |
| 444    | +                | 558.586 | 559.1                  |
| 445    | +++              | 558.586 | 559.2                  |
| 446    | +++              | 568.02  | 568.1                  |
| 447    | +++              | 558.586 | 559.1                  |
| 448    | ++               | 568.02  | 568.1                  |
| 449    | +++              | 576.576 | 577.3                  |
| 450    | +++              | 576.576 | 577.3                  |
| 451    | +++              | 601.43  | 601.2                  |
| 452    | +++              | 584.98  | 585.3                  |
| 453    | +++              | 587.00  | 587.1                  |
| 454    | +++              | 577.564 | 578.1                  |
| 455    | ++               | 577.564 | 578.2                  |
| 456    | +++              | 569.01  | 569.3                  |
| 457    | +++              | 587.00  | 587.3                  |
| 458    | +++              | 574.01  | 574.2                  |
| 459    | +++              | 609.99  | 610.2                  |
| 460    | +++              | 621.605 | 622.3                  |
| 461    | +++              | 620.617 | 621.3                  |
| 462    | +++              | 630.05  | 630.3                  |
| 463    | +++              | 630.05  | 630.3                  |
| 464    | +++              | 592.00  | 592.2                  |
| 465    | +++              | 583.552 | 584.3                  |
| 466    | +++              | 592.00  | 592.2                  |
| 467    | +++              | 601.542 | 602.3                  |
| 468    | +++              | 606.590 | 607.3                  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

| 実施例化合物 | EC <sub>50</sub> | MW 計算値  | [M+H] <sup>+</sup> 実測値 |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 469    | +++              | 623.592 | 624.3                  |
| 470    | +++              | 619.533 | 619.2                  |
| 471    | +++              | 609.99  | 610.2                  |
| 472    | +++              | 581.05  | 581.3                  |
| 473    | +++              | 595.07  | 595.3                  |
| 474    | +++              | 555.41  | 555.3                  |
| 516    | +++              | 569.01  | 569.2                  |
| 517    | +++              | 569.01  | 569.2                  |
| 518    | +++              | 559.574 | 560                    |
| 519    | +++              | 559.574 | 560.2                  |
| 520    | +++              | 559.574 | 560.4                  |
| 521    | +++              | 577.564 | 578.3                  |
| 522    | +++              | 571.585 | 572.4                  |
| 523    | +++              | 589.575 | 590.3                  |
| 524    | +++              | 588.04  | 588.3                  |
| 525    | +++              | 606.03  | 606.3                  |
| 526    | ++               | 591.591 | 592.3                  |
| 527    | +++              | 591.591 | 592.3                  |
| 528    | +++              | 591.591 | 592.3                  |
| 529    | +++              | 577.564 | 578.2                  |
| 530    | +++              | 559.574 | 560.2                  |
| 531    | +++              | 589.575 | 590.3                  |
| 532    | +++              | 589.575 | 590.3                  |
| 533    | +++              | 559.574 | 560.3                  |
| 534    | +++              | 577.564 | 578.3                  |
| 535    | +                | 574.545 | 575.3                  |
| 536    | +++              | 609.99  | 610                    |
| 537    | +++              | 600.554 | 601.2                  |

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

| 実施例化合物 | EC <sub>50</sub> | MW 計算値  | [M+H] <sup>+</sup> 実測値 |
|--------|------------------|---------|------------------------|
| 538    | +++              | 627.98  | 628                    |
| 539    | +++              | 601.542 | 602.3                  |
| 540    | +++              | 597.579 | 598.1                  |
| 541    | +++              | 579.588 | 580.2                  |
| 542    | +++              | 601.542 | 602.1                  |
| 543    | +++              | 607.574 | 608.3                  |
| 544    | +++              | 554.578 | 555.2                  |
| 545    | +++              | 558.57  | 559.2                  |
| 546    | +++              | 576.561 | 577.2                  |
| 547    | +++              | 568     | 568.2                  |
| 548    | +++              | 551.551 | 552.2                  |
| 549    | +                | 558.57  | 559.2                  |
| 550    | +++              | 537.524 | 538.1                  |
| 551    | +++              | 543.555 | 544.2                  |

10

20

## 【0505】

## 等価物

上述の開示は、独立した有用性を有する複数の異なる実施形態を包含し得る。これらの実施形態のそれぞれが開示されているが、多くの変形が可能であるため、本明細書に開示及び図示されている特定の実施形態は限定的な意味で考慮されるべきではない。本実施形態の主題は、本明細書に開示される様々な要素、特徴、機能、及び／または特性のすべての新しくかつ非自明の組み合わせ及び部分的組み合わせを含む。以下の特許請求の範囲は、新規かつ自明ではないとみなされる特定の組み合わせ及び部分組み合わせを特に指摘している。特徴、機能、要素、及び／または特性の他の組み合わせ及び部分組み合わせのような代替実施形態は、本出願、本出願の優先権を主張する出願、または関連出願において主張され得る。かかる特許請求の範囲は、異なる実施形態を対象とするか、または同じ実施形態を対象とするかに関わらず、及び元の請求項と比較して範囲が広いか、狭いか、等しいかもしくは異なるかに関わらず、本開示の主題内に含まれるものとみなされる。

30

## 【0506】

本明細書または図面に記載される任意の実施形態の1つ以上の特徴は、本開示の範囲から逸脱することなく、本明細書または図面に記載される任意の他の実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせられてもよい。

40

## 【0507】

本明細書で引用された全ての刊行物、特許出願及び発行された特許は、あたかも個々の刊行物、または特許出願が明確に及び個々に示され、参照により個々に示されているかのように、参照により本明細書に援用される。理解の明瞭化のために図示及び実施例を用いてある程度詳しく前述の開示を記載しているが、本開示の教示に照らして、添付の特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、特定の変更及び改変をそれに対してなし得ることが、当業者には容易に明らかであろう。

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/027535

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| INV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | C07D401/14 C07D403/14 C07D405/14 C07D413/14 A61K31/437                                                                                                         |                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | A61K31/4184 A61K31/439 A61K31/444 A61K31/496 A61P3/00                                                                                                          |                                                                  |
| ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>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)<br>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                             | Relevant to claim No.                                            |
| X<br>A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | US 2018/170908 A1 (ASPNES GARY ERIK [US]<br>ET AL) 21 June 2018 (2018-06-21)<br>abstract<br>page 6, paragraph 155 - paragraph 184<br>claim 1<br>-----          | 1-32,<br>34-38<br>33                                             |
| X<br>A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | WO 2020/103815 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS<br>INC [CN]) 28 May 2020 (2020-05-28)<br>abstract<br>page 64 - page 217; compounds 1-225<br>claim 1<br>-----        | 1-32,<br>34-38<br>33                                             |
| X<br>A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | US 2019/382384 A1 (ASPNES GARY ERIK [DE]<br>ET AL) 19 December 2019 (2019-12-19)<br>abstract<br>page 53 - page 112; examples 1-102<br>claim 1<br>-----<br>-/-- | 1-32,<br>34-38<br>33                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>31 August 2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                | Date of mailing of the international search report<br>06/09/2022 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                | Authorized officer<br>Bissmire, Stewart                          |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/027535

## 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 2021/096284 A1 (ILDONG PHARMACEUTICAL CO LTD [KR]) 20 May 2021 (2021-05-20)<br>abstract<br>page 72 - page 82; compounds 1-44<br>claim 1<br>-----       | 1-38                  |
| X         | WO 2020/234726 A1 (PFIZER [US])<br>26 November 2020 (2020-11-26)<br>abstract<br>page 151 - page 220; examples 1-102<br>-----                              | 1-38                  |
| X         | US 2020/325121 A1 (ZHONG WENGE [US] ET AL)<br>15 October 2020 (2020-10-15)<br>abstract<br>page 32 - page 101; compounds 74-334<br>claim 1<br>-----        | 1-32,<br>34-38        |
| X         | US 2020/407347 A1 (COATES DAVID ANDREW [US] ET AL) 31 December 2020 (2020-12-31)<br>abstract<br>page 15 - page 17; examples 1-6<br>claim 1<br>-----       | 1-32,<br>34-38        |
| X         | WO 2020/207474 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC [CN]) 15 October 2020 (2020-10-15)<br>abstract<br>page 59 - page 140; compounds 74-334<br>claim 1<br>----- | 1-32,<br>34-38        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2022/027535****Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2022 /027535

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 33(completely); 1-32, 34-38(partially)

Compounds of formula I where C is a saturated or partially saturated ring of five members or less containing at least 1 nitrogen atom, which may be further condensed

---

2. claims: 1-32, 34-38(all partially)

Compounds of formula I where C is a saturated or partially saturated 6-membered ring containing at least 1 nitrogen atom

---

3. claims: 1-32, 34-38(all partially)

Compounds of formula I where C is phenyl

---

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/027535

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2018170908 A1                          | 21-06-2018          | AR 110387 A1               | 27-03-2019          |
|                                           |                     | AU 2017374860 A1           | 20-06-2019          |
|                                           |                     | BR 112019012211 A2         | 12-11-2019          |
|                                           |                     | CA 2988721 A1              | 16-06-2018          |
|                                           |                     | CL 2019001651 A1           | 04-10-2019          |
|                                           |                     | CN 110325530 A             | 11-10-2019          |
|                                           |                     | CO 2019006046 A2           | 19-06-2019          |
|                                           |                     | CR 20190289 A              | 21-08-2019          |
|                                           |                     | CU 20190056 A7             | 03-01-2020          |
|                                           |                     | DO P2019000166 A           | 31-07-2019          |
|                                           |                     | EA 201991193 A1            | 15-01-2020          |
|                                           |                     | EC SP19041071 A            | 30-06-2019          |
|                                           |                     | EP 3555064 A1              | 23-10-2019          |
|                                           |                     | GE P20217265 B             | 25-06-2021          |
|                                           |                     | IL 267288 A                | 29-08-2019          |
|                                           |                     | JP 6637641 B1              | 29-01-2020          |
|                                           |                     | JP 6982054 B2              | 17-12-2021          |
|                                           |                     | JP 2020063287 A            | 23-04-2020          |
|                                           |                     | JP 2020511411 A            | 16-04-2020          |
|                                           |                     | KR 20190094433 A           | 13-08-2019          |
|                                           |                     | KR 20210127782 A           | 22-10-2021          |
|                                           |                     | MA 56480 A                 | 27-04-2022          |
|                                           |                     | PE 20191501 A1             | 22-10-2019          |
|                                           |                     | PH 12019501360 A1          | 10-02-2020          |
|                                           |                     | RU 2740135 C1              | 11-01-2021          |
|                                           |                     | TW 201835066 A             | 01-10-2018          |
|                                           |                     | UA 122035 C2               | 25-08-2020          |
|                                           |                     | US 2018170908 A1           | 21-06-2018          |
|                                           |                     | US 2019119255 A1           | 25-04-2019          |
|                                           |                     | US 2020255406 A1           | 13-08-2020          |
|                                           |                     | US 2021047298 A1           | 18-02-2021          |
|                                           |                     | UY 37514 A                 | 31-07-2018          |
|                                           |                     | WO 2018109607 A1           | 21-06-2018          |
|                                           |                     | ZA 201904616 B             | 26-05-2021          |
| WO 2020103815 A1                          | 28-05-2020          | AU 2019382642 A1           | 10-06-2021          |
|                                           |                     | BR 112021009877 A2         | 17-08-2021          |
|                                           |                     | CA 3120499 A1              | 28-05-2020          |
|                                           |                     | CL 2021001332 A1           | 05-11-2021          |
|                                           |                     | CN 113227068 A             | 06-08-2021          |
|                                           |                     | CO 2021008089 A2           | 09-09-2021          |
|                                           |                     | CR 20210341 A              | 25-11-2021          |
|                                           |                     | CU 20210042 A7             | 13-01-2022          |
|                                           |                     | EA 202191432 A1            | 14-10-2021          |
|                                           |                     | EP 3883928 A1              | 29-09-2021          |
|                                           |                     | IL 283322 A                | 29-07-2021          |
|                                           |                     | JP 2022508203 A            | 19-01-2022          |
|                                           |                     | KR 20210106447 A           | 30-08-2021          |
|                                           |                     | MA 54555 A                 | 29-09-2021          |
|                                           |                     | PE 20211871 A1             | 21-09-2021          |
|                                           |                     | PH 12021551165 A1          | 25-10-2021          |
|                                           |                     | SG 11202105241Y A          | 29-06-2021          |
|                                           |                     | TW 202039458 A             | 01-11-2020          |
|                                           |                     | US 2020283424 A1           | 10-09-2020          |
|                                           |                     | US 2022024901 A1           | 27-01-2022          |
|                                           |                     | WO 2020103815 A1           | 28-05-2020          |
| US 2019382384 A1                          | 19-12-2019          | AU 2019285491 A1           | 17-12-2020          |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/027535

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |            |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|------------|
|                                           |                     | 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          |            |
|                                           |                     | 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 2021096284                             | A1                  | 20-05-2021                 | AU 2020384121 A1    | 23-06-2022 |
|                                           |                     |                            | CA 3160518 A1       | 20-05-2021 |
|                                           |                     |                            | CN 114728939 A      | 08-07-2022 |
|                                           |                     |                            | CN 114728940 A      | 08-07-2022 |
|                                           |                     |                            | CO 2022006183 A2    | 20-05-2022 |
|                                           |                     |                            | EP 4058445 A1       | 21-09-2022 |
|                                           |                     |                            | EP 4059929 A1       | 21-09-2022 |
|                                           |                     |                            | IL 292943 A         | 01-07-2022 |
|                                           |                     |                            | KR 20210059653 A    | 25-05-2021 |
|                                           |                     |                            | KR 20210149005 A    | 08-12-2021 |
|                                           |                     |                            | KR 20220101092 A    | 19-07-2022 |
|                                           |                     |                            | WO 2021096284 A1    | 20-05-2021 |
|                                           |                     |                            | WO 2021096304 A1    | 20-05-2021 |
| -----                                     |                     |                            |                     |            |
| 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 |
|                                           |                     |                            | WO 2020234726 A1    | 26-11-2020 |
| -----                                     |                     |                            |                     |            |
| US 2020325121                             | A1                  | 15-10-2020                 | US 2020325121 A1    | 15-10-2020 |
|                                           |                     |                            | US 2021179594 A1    | 17-06-2021 |
| -----                                     |                     |                            |                     |            |
| US 2020407347                             | A1                  | 31-12-2020                 | AU 2020309064 A1    | 27-01-2022 |
|                                           |                     |                            | BR 112021023923 A2  | 25-01-2022 |
|                                           |                     |                            | CA 3144055 A1       | 30-12-2020 |
|                                           |                     |                            | CN 114008033 A      | 01-02-2022 |
|                                           |                     |                            | CO 2021017433 A2    | 19-04-2022 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/US2022/027535**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                                           |                     | CR 20210599 A              | 22-12-2021          |
|                                           |                     | DO P2021000273 A           | 15-03-2022          |
|                                           |                     | EC SP21093576 A            | 31-01-2022          |
|                                           |                     | EP 3989972 A1              | 04-05-2022          |
|                                           |                     | IL 288479 A                | 01-01-2022          |
|                                           |                     | KR 20220012924 A           | 04-02-2022          |
|                                           |                     | MA 56391 A                 | 04-05-2022          |
|                                           |                     | PE 20220590 A1             | 22-04-2022          |
|                                           |                     | TW 202115040 A             | 16-04-2021          |
|                                           |                     | US 2020407347 A1           | 31-12-2020          |
|                                           |                     | WO 2020263695 A1           | 30-12-2020          |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |
| WO 2020207474 A1                          | 15-10-2020          | AU 2020256647 A1           | 18-11-2021          |
|                                           |                     | CA 3136375 A1              | 15-10-2020          |
|                                           |                     | CL 2021002649 A1           | 06-05-2022          |
|                                           |                     | CN 113853371 A             | 28-12-2021          |
|                                           |                     | CO 2021015060 A2           | 19-11-2021          |
|                                           |                     | CR 20210562 A              | 18-02-2022          |
|                                           |                     | CU 20210083 A7             | 11-05-2022          |
|                                           |                     | DO P2021000208 A           | 21-11-2021          |
|                                           |                     | EA 202192684 A1            | 28-12-2021          |
|                                           |                     | EP 3953344 A1              | 16-02-2022          |
|                                           |                     | IL 287128 A                | 01-12-2021          |
|                                           |                     | JP 2022527607 A            | 02-06-2022          |
|                                           |                     | KR 20210152513 A           | 15-12-2021          |
|                                           |                     | MA 55627 A                 | 16-02-2022          |
|                                           |                     | PE 20220143 A1             | 27-01-2022          |
|                                           |                     | SG 11202110825W A          | 28-10-2021          |
|                                           |                     | WO 2020207474 A1           | 15-10-2020          |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |

## 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)

|                |                         |                |               |              |
|----------------|-------------------------|----------------|---------------|--------------|
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/444 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/444</b> |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/506 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/506</b> |              |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/497 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/497</b> |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/00 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/00</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/10 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/10</b>   |              |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>43/00</b>  | <b>1 1 1</b> |

,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,D  
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O  
A(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,B  
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD  
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,  
LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,  
RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,Z  
A,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

## (72)発明者

ガライ, スマンタ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

ドウ, シャオフイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

フチャーニ, レイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

ラン, シュー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

イエ, チェンフン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

ジョウ, シャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

サクヤ, スバス マン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

ワン, シャオフアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

河合 洋幸

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## (72)発明者

リー, クレイグ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークリー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ  
ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

## F ターム (参考)

4C063 AA03 AA05 BB03 CC26 CC52 CC72 CC81 DD02 DD25 DD26  
EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC42 BC47 BC69 GA02 GA07 GA08  
MA01 MA04 NA14 ZC02 ZC21 ZC35