

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局  
(43) 国際公開日  
2021年10月7日(07.10.2021)



(10) 国際公開番号  
**WO 2021/201036 A1**

(51) 国際特許分類:

A61P 3/00 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)	A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	A61K 31/422 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)	A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	A61K 31/427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61K 31/437 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)	A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61K 31/454 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)	A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)	A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)	A61K 31/506 (2006.01)

中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 萩原 秀一(HAGIWARA, Shuichi); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 坂田 光命(SAKATA, Komei); SL68DE パークシャー、メイデンヘッド、グリーンウェイ 3、ヒースランドコート 27 Berkshire (GB). 丹羽 靖哉(NIWA, Yasuki); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 田中 実(TANAKA, Minoru); 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/013694

(22) 国際出願日: 2021年3月30日(30.03.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2020-065410 2020年3月31日(31.03.2020) JP

(71) 出願人: 田辺三菱製薬株式会社(MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).

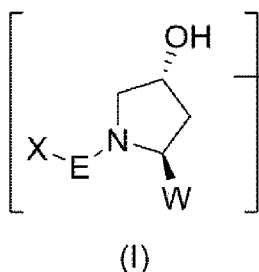
(72) 発明者: 山腰 修平 (YAMAKOSHI, Shuhei); 〒2210057 神奈川県横浜市神奈川区青木町4-4-506 Kanagawa (JP). 石澤 公平 (ISHIZAWA, Kouhei); 〒5418505 大阪府大阪市

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: HYDROXYPYRROLIDINE DERIVATIVE AND MEDICINAL APPLICATION THEREOF

(54) 発明の名称: ヒドロキシピロリジン誘導体およびその医薬用途



(57) Abstract: The present invention provides a target protein degradation inducing compound which is a bifunctional compound having, at one terminal, a portion that binds to VHL which is a substrate recognition protein of a ubiquitin ligase complex and, at the other terminal, a portion that binds to a target protein. Specifically, the present invention provides a compound represented by structural formula (I) (in the formula, each symbol is as defined in the description) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、一方の末端にユビキチンリガーゼ複合体の基質認識蛋白質であるVHLに結合する部分および他方の末端に標的蛋白質に結合する部分を有する二官能性化合物である、標的蛋白質分解誘導化合物を提供する。具体的には、以下の構造式(I): (式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

WO 2021/201036 A1

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

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

### 発明の名称：ヒドロキシピロリジン誘導体およびその医薬用途 技術分野

[0001] 本発明は、一方の末端に低分子化合物から構成されるユビキチンリガーゼ複合体の基質認識蛋白質である Von-Hippel-Lindau に結合する部分（以下、VHL 結合性リガンドという場合がある）および他方の末端に標的蛋白質に結合することが可能である部分または結合する部分（以下、標的指向性リガンドという場合がある）を有する二官能性化合物である標的蛋白質分解誘導化合物に関し、医薬の分野で有用である。

### 背景技術

[0002] ユビキチン-プロテアソームシステムは、標的蛋白質のユビキチン化を介して細胞内で不要となった蛋白質を ATP 依存的にプロテアソームにより分解除去するシステムであり、細胞の増殖や生存、恒常性の維持等に重要な役割を果たしている。ユビキチン-プロテアソームシステムには、ユビキチン活性化酵素（E1）、ユビキチン結合酵素（E2）、およびユビキチンリガーゼ（E3）と呼ばれる複数の酵素が関与しており、これらが連続的に機能することで標的蛋白質のユビキチン化が達成される。特にユビキチンの48番目のリジン残基を介してユビキチン鎖が連結した、いわゆるポリユビキチン化を受けた標的蛋白質はプロテアソームにより効率的に認識され分解を受ける。ヒトには2種類のユビキチン活性化酵素、約40種類のユビキチン結合酵素、約600種類のユビキチンリガーゼが存在すると報告されており、ユビキチンリガーゼによる基質認識は厳密に制御されていることが知られている。ユビキチンリガーゼには単体で機能するものと複合体を形成して機能するものが存在しており、特に後者では基質認識蛋白質がアダプター蛋白質を介して足場蛋白質に結合した複合体構造を取っており、この基質認識蛋白質がユビキチン化を受ける基質蛋白質を決定している。近年、数種類の蛋白質に結合する化合物（標的指向性リガンド）と基質認識蛋白質に結合する化

化合物を化学的に連結することで、元来ユビキチンリガーゼの基質ではない蛋白質を分解誘導できることが報告され、現在まで低分子化合物によるユビキチンリガーゼを介した選択的な蛋白質分解誘導（ケミカルノックダウン）の研究が進められて来た。

[0003] 近年、ユビキチンリガーゼ活性を持つE3 [VHL、Cereblon (CRBN)、Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein1 (cIAP1)] のリガンドと標的蛋白質の阻害剤を連結させた化合物を用いて、細胞内でE3と標的蛋白質の人工複合体を形成させ、細胞内の蛋白質分解機構であるユビキチン-プロテアソーム系を利用することで標的蛋白質の分解を誘導する技術が新たな創薬技術として注目されている（非特許文献1）。

[0004] 特許文献1は、一方の末端にユビキチンリガーゼの基質認識蛋白質であるVHLに結合するVHLリガンドおよび他方の末端に標的蛋白質に結合する部分を有する二官能性化合物を開示している。

[0005] 特許文献2は、一方の末端にユビキチンリガーゼの基質認識蛋白質であるCRBNに結合するCRBNリガンドおよび他方の末端に標的蛋白質に結合する部分を有する二官能性化合物を開示している。

[0006] 特許文献3は、プロリン化合物をユビキチンリガーゼ複合体の基質認識蛋白質IAPに対するリガンドとして有する二官能性化合物を開示している。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0007] 特許文献1：国際公開第2013/106643号  
特許文献2：国際公開第2015/160845号  
特許文献3：国際公開第2016/169989号

### 非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Tourel M., Angew Chem Int Ed Engl. 2016, 55: 1966-1973

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0009] 前述の通り、二官能性化合物による選択的な標的蛋白質の分解誘導が研究されて来たが、適用可能な標的蛋白質の範囲や分解誘導の効果は必ずしも十分なものではなかった。従って、より有効性の高い低分子化合物を活用した二官能性化合物の研究・開発が望まれていた。

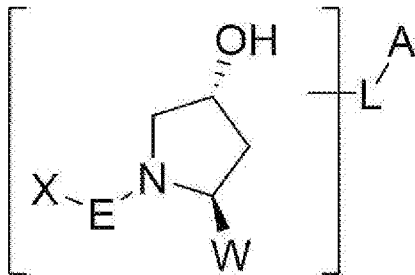
### 課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記の課題の解決のため鋭意研究の結果、本発明を完成した。本発明は、以下の通りである。

[0011] [1]

以下の構造式 (I) :

[0012] [化1]



(I)

[0013] (式中、Lは、W又はXのいずれかと結合しており；

Eは、結合、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し；

Xは、置換されていてもよいアルキル基、

置換されていてもよいシクロアルキル基、

置換されていてもよいアリール基、

置換されていてもよいヘテロ環基、又は

置換されていてもよいヘテロアリール基、を示し；

Wは、置換されていてもよいアリール基、

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮合ヘ

テロ環基、

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、及びヘテロ環基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基、

シアノ基、又は水素原子を示し；

Lは、結合又は化学的リンカーを示し；及び

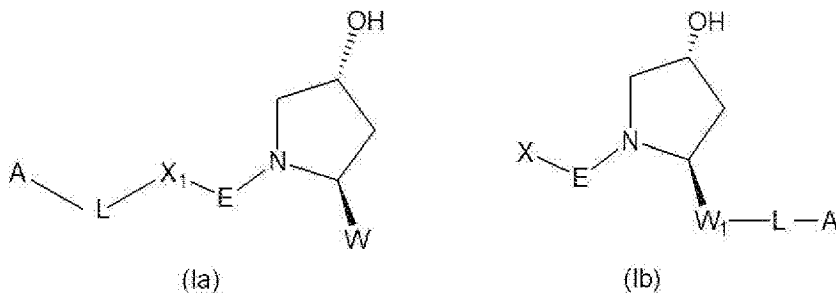
Aは、標的指向性リガンドを示す。）

で示される化合物（以下、化合物（1）と称する場合がある）又はその薬理的に許容される塩。

[2]

構造式（1）で示される化合物が、以下の構造式（1a）又は（1b）で示される化合物である、上記[1]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0014] [化2]



[0015]（式中、E、X、W、L、及びAは、前記と同義であり、X<sub>1</sub>及びW<sub>1</sub>は、それぞれX、及びWから誘導される二価基を示す。）

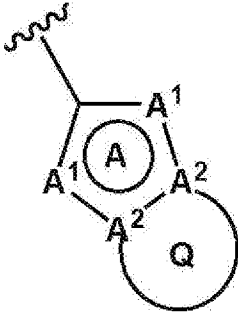
[0016] [3]

Wが、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮合ヘテロ環基である、上記[1]又は[2]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[ 4 ]

Wが、式：

[0017] [化3]



[0018] [式中、

基Aは、環の構成原子数が5である、置換されていてもよいヘテロアリアル基であって、2個のA<sup>1</sup>は、それぞれ独立して、C R<sup>Z1</sup>、N、N R<sup>Z2</sup>、O及びSから選択される基又は原子であり、

2個のA<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、C又はNを示し；及び環Qは、

芳香族炭化水素環、

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含んでもよい芳香族複素環、

非芳香族炭化水素環、又は

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含んでもよいヘテロ環を示し、

ここで該環は、環の構成原子数が5～7であり、置換可能な位置で、

ハロゲン原子、

ヒドロキシ基、

シアノ基、

ヒドロキシカルボニル基、

オキソ基、

チオキソ基、

置換されていてもよいアルキル基、

置換されていてもよいシクロアルキル基、  
置換されていてもよいアルコキシ基、  
置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、  
—CO—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)、  
—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)、  
—N(R<sup>7c</sup>)—CO—R<sup>7d</sup>、及び  
—CO—R<sup>7e</sup>、  
から選択される基で置換されていてもよい。

(上記各式中、

R<sup>z1</sup>及びR<sup>z2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；—CO—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)；—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)；—N(R<sup>7c</sup>)—CO—R<sup>7d</sup>；アリール基；又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～3個含み、環の構成原子数が5～6である置換されていてもよいヘテロアリール基を示し(但しR<sup>z2</sup>は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)又は—N(R<sup>7c</sup>)—CO—R<sup>7d</sup>ではない)；

R<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基を示すか、又は、

R<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいヘテロ環を形成していてもよく；

R<sup>7c</sup>及びR<sup>7d</sup>は、それぞれ独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基を示し；及び

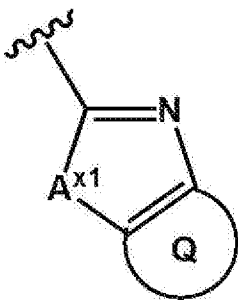
R<sup>7e</sup>は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。)]

で示される基である、上記 [1] ~ [3] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[5]

Wが、式：

[0019] [化4]



[0020] [式中、

A<sup>x1</sup>が、-NR<sup>z2</sup>-, -O-及び-S-から選択される基又は原子であり、環Qが、環の構成原子数が5又は6である非芳香族炭化水素環；又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~4個含んでいてもよい、環の構成原子数が5又は6である、ヘテロ環であり、ここで該環は、置換可能な位置で、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、及び-CO-R<sup>7e</sup>から選択される置換基により置換されていてもよい。

(式中、R<sup>z2</sup>及びR<sup>7e</sup>は、前記と同義である。)]

で示される基である、上記 [1] ~ [4] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0021] [6]

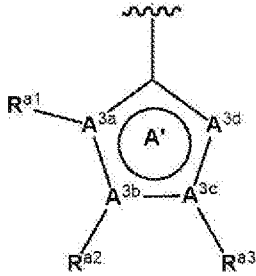
Wが、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロアリール基である、上記 [1] に記載の化合物又はその薬理学的に

許容される塩。

[ 7 ]

Wが、式：

[0022] [化5]



[0023] [式中、

基A'は、環の構成原子数が5であるヘテロアリアル基であって、  
A<sup>3a</sup>、A<sup>3b</sup>、A<sup>3c</sup>及びA<sup>3d</sup>は、それぞれ独立して、窒素原子、酸素原子、炭素原子及び硫黄原子から選択される原子であり、A<sup>3a</sup>、A<sup>3b</sup>、及びA<sup>3c</sup>が、窒素原子又は炭素原子である場合には、それぞれR<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>及びR<sup>a3</sup>を有している。

ここで、R<sup>a1</sup>は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (4) 置換されていてもよいアリアル基、
- (5) 置換されていてもよいヘテロアリアル基、又は
- (6) 置換されていてもよいヘテロ環基、

を示し、及び

R<sup>a2</sup>及びR<sup>a3</sup>は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) -CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、

- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、  
 (6) 置換されていてもよいアリール基、  
 (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、  
 (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、  
 (9)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアルキル)、  
 (10)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいシクロアルキル)、  
 (11)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアリール)、  
 (12)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロアリール)、又は  
 (13)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)

(上記式中、 $V^{a3a}$ は、

- 1)  $-CO-$ 、  
 2)  $-NR^{Va3}-$

(式中、 $R^{Va3}$ は、

- (a) 水素原子、  
 (b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は  
 (c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基  
 を示す。)、

- 3)  $-O-$ 、  
 4)  $-S-$ 、  
 5)  $-SO-$ 、又は  
 6)  $-SO_2-$

を示す。)、又は

- (14)  $-V^{a3b}-NR^{Na3}R^{Na3'}$

(式中、 $V^{a3b}$ は、

- 1)  $-CO-$   
 2)  $-SO-$ 、又は  
 3)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{Na3}$  及び  $R^{Na3'}$  は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよいアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- 4) 置換されていてもよいアリール基、
- 5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- 6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)を示す。]

で示される基である、上記 [1] 又は [6] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[8]

基  $A'$  が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアジアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、又はテトラゾリル基である、上記 [7] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

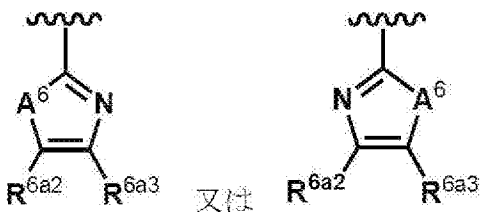
[9]

基  $A'$  が、イミダゾリル基、チアゾリル基、及びオキサゾリル基から選択される基である、上記 [8] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[10]

Wが、式：

[0024] [化6]



[0025] [式中、

$A^6$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^{6a1}-$

(式中、 $R^{6a1}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (4) 置換されていてもよいアリール基、
- (5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- (6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)

であり；

$R^{6a2}$ が、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- (6) 置換されていてもよいオキセタニル基、
- (7) 置換されていてもよいアゼチジニル基、
- (8) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

又は



(式中、 $R^{a2N6}$ 及び $R^{a2N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- 4) 置換されていてもよいオキセタニル基、又は
- 5) 置換されていてもよいアゼチジニル基、

を示す。)

であり；及び

R<sup>6a3</sup>が、

- (1) 水素原子、
- (2) -CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよいアリール基、
- (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- (9) -CO- (置換されていてもよいヘテロ環基)、又は
- (10) -CO-NR<sup>a3N6</sup>R<sup>a3N6'</sup>

(式中、R<sup>a3N6</sup>及びR<sup>a3N6'</sup>は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよいアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
  - 4) 置換されていてもよいアリール基、
  - 5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
  - 6) 置換されていてもよいヘテロ環基
- を示す。)

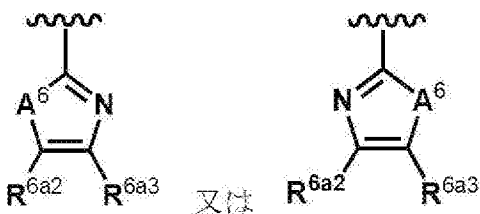
である。]

で示される基である、上記 [1]、[6] ~ [9] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[11]

Wが、式：

[0026] [化7]



[0027] [式中、

$A^{6a}$ が、 $-S-$ 、又は $-NR^{6a1}-$

(式中、 $R^{6a1}$ は、

(1) 水素原子、又は

(2) 置換されていてもよいアルキル基、

を示す。)

であり；

$R^{6a2}$ が、

(1) 水素原子、

(2) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、

(3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

又は

(4)  $-CO-NR^{a2N6}R^{a2N6'}$

(式中、 $R^{a2N6}$ 及び $R^{a2N6'}$ は、それぞれ独立して、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を示す。)

であり；及び

$R^{6a3}$ が、

(1) 水素原子、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、

(3) 置換されていてもよいアリール基、

(4)  $-CO-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)、又は

(5)  $-CO-NR^{a3N6}R^{a3N6'}$

(式中、 $R^{a3N6}$ 及び $R^{a3N6'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよいアルキル基、

3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、又は

4) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)

である。]

で示される基である、上記 [1]、[6] ~ [10] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0028] [12]

$R^{6a1}$  が、水素原子であり、及び

$R^{6a3}$  が、水素原子、又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を示す、[10] 又は [11] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[13]

$A^6$  が、 $-S-$  又は  $-NH-$  であり、及び

$R^{6a2}$  が、水素である、上記 [12] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0029] [14]

$R^{6a1}$  が、水素原子であり、及び

$R^{6a3}$  が、

(1)  $-Y^{6a}-W^{6a}$

(式中、

$Y^{6a}$  は、

1) 結合、

2)  $-(CR^{Y1}R^{Y1'})_{ny6a}-A^{Y6a}-(CR^{Y2}R^{Y2'})_{ny6b}-$

(式中、

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y1'}$ 、 $R^{Y2}$  及び  $R^{Y2'}$  は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル)、

(d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキル)、

(e) 置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、又は

(f) 置換されていてもよい炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキル基

を示すか、又は、

(g)  $R^{Y1}$ 及び $R^{Y1'}$ 、並びに $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3～10の、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n_{y6a}$ は、1～6の整数を示し、

$A^{Y6a}$ は、

- (a) 結合、
  - (b)  $-CO-$ 、
  - (c)  $-O-$ 、
  - (d)  $-SO-$ 、
  - (e)  $-SO_2-$ 、
  - (f)  $-NR^{NY6a}-$ 、
- (式中、 $R^{NY6a}$ は、

- (i) 水素原子、
- (ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
- (iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、又は
- (vi)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。)、又は

- (g)  $-V^{Y6b}-NR^{NY6b}-$ 又は $-NR^{NY6b}-V^{Y6b}-$

(式中、 $V^{Y6b}$ は、

- (i)  $-CO-$ 、
- (ii)  $-SO-$ 、又は
- (iii)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY6b}$ は、

- ( i ) 水素原子、  
 ( i i ) 置換されていてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、  
 ( i i i ) 置換されていてもよい炭素数 3 ~ 6 のシクロアルキル基、又は  
 ( i v ) 置換されていてもよい環の構成原子数 3 ~ 6 のヘテロ環基を示す。  
 )

を示し、

$n y 6 b$  は、0 ~ 6 の整数を示し、及び

$W^{6 a}$  は、

- 1) 水素原子、
  - 2) ハロゲン原子、
  - 3) 置換されていてもよい炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基、
  - 4) 置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基、
  - 5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1 ~ 6 個含み、環の構成原子数が 5 ~ 10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
  - 6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1 ~ 6 個含み、環の構成原子数が 3 ~ 10 である、置換されていてもよいヘテロ環基、
- を示す。)

を示す、上記 [ 1 0 ] 又は [ 1 1 ] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[ 1 5 ]

$A^6$  が、 $-S-$  又は  $-NR^{6 a 1}-$  であり、

$R^{6 a 1}$  が、水素原子であり、及び

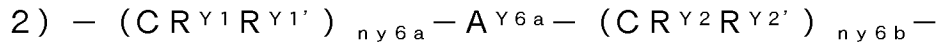
$R^{6 a 3}$  が、

( 1 )  $-Y^{6 a}-W^{6 a}$

( 式中、

$Y^{6 a}$  は、

1) 結合、



(式中、

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y1'}$ 、 $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

$n_{y6a}$ は、1～6の整数を示し、

$A^{Y6a}$ は、

(a) 結合、

(b)  $-O-$ 、

(c)  $-N R^{NY6a}-$ 、

(式中、 $R^{NY6a}$ は、

置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

を示す。)、又は

(d)  $-V^{Y6b}-N R^{NY6b}-$ 又は $-N R^{NY6b}-V^{Y6b}-$

(式中、 $V^{Y6b}$ は、

$-CO-$ 、

を示し、

$R^{NY6b}$ は、

置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

を示し、

$n_{y6b}$ は、0～6の整数を示し、及び

$W^{6a}$ は、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、又は

を示す。)

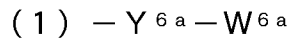
を示す、上記[14]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[16]

$A^{6a}$ が、 $-S-$ 又は $-NR^{6a1}-$ であり、

$R^{6a1}$ が、水素原子であり、及び

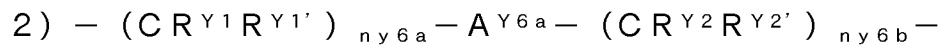
$R^{6a3}$ が、



(式中、

$Y^{6a}$ は、

1) 結合、



(式中、

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y1'}$ 、 $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して、

水素原子を示し、

$ny6a$ は、1～6の整数を示し、

$A^{Y6a}$ は、

(a) 結合

(b)  $-O-$ 、

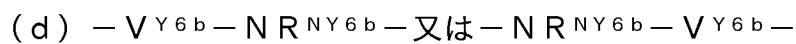
(c)  $-NR^{NY6a}-$ 、

(式中、 $R^{NY6a}$ は、

炭素数3～6のシクロアルキル基及び炭素数6～10のアリール基から選択

される置換基により置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

を示す。)、又は



(式中、 $V^{Y6b}$ は、

$-CO-$ 、

を示し、

$R^{NY6b}$ は、

炭素数3～6のシクロアルキル基及び炭素数6～10のアリール基から選択

される基により置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

を示し、

$n y 6 b$  は、0～6の整数を示し、及び

$W^{6a}$  は、

- 1) 水素原子、
  - 2) 炭素数3～10のシクロアルキル基、又は
  - 3) 炭素数6～10のアリール基、
- を示す。)

を示す、上記 [14] 又は [15] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[17]

$W^{6a}$  が、



[式中、

$W^{6a'}$  は、

- (1) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル2価基、
- (2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、又は

- (4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環2価基、

を示し、

$R^{Y3}$ 、 $R^{Y3'}$ 、 $R^{Y4}$  及び  $R^{Y4'}$  は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- (4)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)、
- (5) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(6) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基  
を示すか、又は、

(7)  $R^{Y3}$ 及び $R^{Y3'}$ 並びに $R^{Y4}$ 及び $R^{Y4'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$A^{Y6b}$ は、

- (1) 結合、
  - (2)  $-O-$ 、
  - (3)  $-SO-$ 、
  - (4)  $-SO_2-$ 、
  - (5)  $-NR^{NY6c}-$ 、
- (式中、 $R^{NY6c}$ は、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
  - 4) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基、
  - 5)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、又は
  - 6)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)
- を示す。)、又は

(6)  $-V^{Y6d}-NR^{NY6d}-$ 又は $-NR^{NY6d}-V^{Y6d}-$

(式中、 $V^{Y6d}$ は、

- (a)  $-CO-$ 、
- (b)  $-SO-$ 、又は
- (c)  $-SO_2-$

を示す。)、及び

$R^{NY6d}$ は、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、又は
  - 4) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基
- を示す。)

を示し、

$n y 6 c$  及び  $n y 6 d$  は、それぞれ独立して、0～6 の整数を示し、

$W^{6b}$  は、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基、
- (4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (5) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル基、
- (6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環基、
- (7)  $-CO-$  (窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環基)、
- (8)  $-CONR^{NW6}R^{NW6'}$

(式中、 $R^{NW6}$  及び  $R^{NW6'}$  は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、又は
  - 3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基
- を示す。)、又は

(9)  $-NR^{NW6''}R^{NW6'''}$

(式中、 $R^{NW6''}$  及び  $R^{NW6'''}$  は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、
  - 4) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基、
  - 5)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は
  - 6)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)
- を示す。)

を示す。]

を示す、上記 [14]～[16]に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[18]

$W^{6a}$ が、



[式中、

$W^{6a'}$  は、

- (1) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル 2 価基、
- (2) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール 2 価基、

であり、

$R^{Y3}$ 、 $R^{Y3'}$ 、 $R^{Y4}$ 及び $R^{Y4'}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、又は
- (2) ハロゲン原子を示し、

$A^{Y6b}$ は、

- (1) 結合、
- (2)  $-O-$ 、又は
- (3)  $-V^{Y6d} - NR^{NY6d} -$

(式中、 $V^{Y6d}$ は、

- (a)  $-CO-$ 、

を示す。)を示し、及び

$R^{NY6d}$ は、

置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、  
を示す。)

であり、

$ny6c$ 及び $ny6d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数であり、

$W^{6b}$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、又は

(3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

を示す。]

を示す、上記[14]～[17]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[19]

$W^{6a}$ が、



[式中、

$W^{6a'}$ は、

(1) 炭素数3～10のシクロアルキル2価基、

(2) 炭素数6～10のアリール2価基、

を示し、

$R^{Y3}$ 、 $R^{Y3'}$ 、 $R^{Y4}$ 及び $R^{Y4'}$ は、それぞれ独立して、

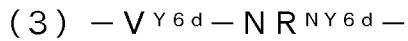
(1) 水素原子、又は

(2) ハロゲン原子を示し、

$A^{Y6b}$ は、

(1) 結合、

(2)  $-O-$ 、又は



(式中、 $V^{Y6d}$ は、  
 $-CO-$ 、  
 を示す。) 、及び  
 $R^{NY6d}$ は、  
 炭素数1～6のアルキル基、  
 を示す。)  
 を示し、  
 $ny6c$ 及び $ny6d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、  
 $W^{6b}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、又は
- (3) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個  
 含み、環の構成原子数が5～6である、炭素数1～6のアルキル基により置  
 換されていてもよいヘテロアリアル基、  
 を示す。]

を示す、上記 [14] ～ [18] に記載の化合物又はその薬理的に許容さ  
 れる塩。

[20]

$ny6c$ 及び $ny6d$ が、ともに0を示し、及び  
 $A^{Y6b}$ が、結合を示す、[17] ～ [19] に記載の化合物又はその薬理的  
 に許容される塩。

[0030] [21]

$R^{6a1}$ が、  
 (1) 水素原子、又は  
 (2) 置換されていてもよいアルキル基  
 であり、  
 $R^{6a2}$ が、

- (1) 水素原子、  
 (2) CN、  
 (3) ハロゲン原子、  
 (4) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、  
 (5) 置換されていてもよいシクロプロピル基、  
 (6) 置換されていてもよいオキセタニル基、  
 (7) 置換されていてもよいアゼチジニル基、又は  
 (8) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基  
 であり、

$R^{6a3}$ が、式：

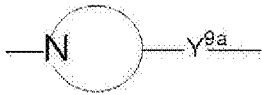


[式中、

$R^{9a}$ は、

(1) 式：

[0031] [化8]



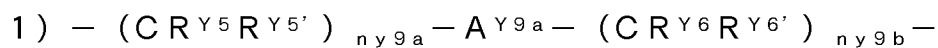
[0032] (式中、

[0033] [化9]



[0034] は、

窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでもよい、環の構成原子数が3～10である、 $Y^{9a}$ に加えてさらに置換されていてもよいヘテロ環基を示し、及び  
 $Y^{9a}$ は、



(式中、 $R^{Y5}$ 、 $R^{Y5'}$ 、 $R^{Y6}$ 及び $R^{Y6'}$ は、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
- (b) ハロゲン原子、
- (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル)、
- (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル)、
- (e) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル基、
- (f) 置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル基
- を示すか、又は、
- (g)  $R^{Y5}$  及び  $R^{Y5'}$  並びに  $R^{Y6}$  及び  $R^{Y6'}$  は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素数 3~10 のシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1~6 個含み、環の構成原子数が 3~10 である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく；
- $n_{y9a}$  及び  $n_{y9b}$  は、それぞれ独立して、0~6 の整数を示し；
- $A^{Y9a}$  は、
- (a) 結合、
- (b)  $-O-$ 、
- (c)  $-SO-$ 、
- (d)  $-SO_2-$ 、
- (e)  $-NR^{NY9c}-$
- (式中、 $R^{NY9c}$  は、
- (i) 水素原子、
- (i i) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル基、
- (i i i) 置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル基、
- (i v) 置換されていてもよい環の構成原子数 3~6 のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル)、又は
- (v i)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル)
- を示す。)、
- (f)  $-V^{Y9d}-NR^{NY9d}-$  又は  $-NR^{NY9d}-V^{Y9d}-$

(式中、 $V^{Y9d}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

(ii)  $-SO-$ 、又は

(iii)  $-SO_2-$

を示し、及び

$R^{NY9d}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

(iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基を示す。

)

を示す。)

を示す。]

で示される基、又は

(2) 式： $-NR^{N9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-NR^{N9'}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9'}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9''}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-O-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、又は  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-S-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$

[上記式中、

$R^{N9}$ は、

1) 水素原子、

2)  $-(CR^{N9a}R^{N9a'})_{nN9a}-Y^{N9}-W^{N9}$

(式中、 $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

- (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル)、
- (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル)、
- (e) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル基、
- (f) 置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル基
- を示すか、
- (g)  $R^{N9a}$  及び  $R^{N9a'}$  は互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素数 3~10 のシクロアルキル基、又は
- (h) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1~6 個含み、環の構成原子数が 3~10 である、置換されていてもよいヘテロ環基を形成してもよく；
- $n_{N9a}$  は、1 から 6 の整数を示し；
- $Y^{N9}$  は、
- (a) 結合一、
- (b)  $-O-$ 、
- (c)  $-SO-$ 、
- (d)  $-SO_2-$ 、
- (e)  $-NR^{N9b}-$
- (式中、 $R^{N9b}$  は、
- (i) 水素原子、
- (i i) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル基、
- (i i i) 置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル基、
- (i v) 置換されていてもよい環の構成原子数 3~6 のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル)、又は
- (v i)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル
- を示す。)、又は
- (f)  $-V^{N9c}-NR^{N9c}-$  又は  $-NR^{N9c}-V^{N9c}-$
- (式中、 $V^{N9c}$  は、
- (i)  $-CO-$ 、

(i i) -SO-, 又は

(i i i) -SO<sub>2</sub>-を示し、

R<sup>N9c</sup>は、

(i) 水素原子、

(i i) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、又は

(i i i) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基  
を示す。)

を示し、

W<sup>N9</sup>は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい炭素数6~10のアリール基、

(e) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよい  
ヘテロ環基、又は

(f) ハロゲン原子

を示す。)

を示し；

R<sup>Y7</sup>、R<sup>Y7'</sup>、R<sup>Y8</sup>及びR<sup>Y8'</sup>は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) ハロゲン原子、

3) -O- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、

4) -O- (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、

5) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、

6) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基

を示すか、又は、

7) R<sup>Y7</sup>及びR<sup>Y7'</sup>並びにR<sup>Y8</sup>及びR<sup>Y8'</sup>は、それぞれ独立して互いに結合し

て、隣接する炭素原子とともに、炭素数 3～10 の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく；

$n_9$  は、1～6 の整数を示し；

$V_9$  は、

1)  $-CO-$ 、

2)  $-SO-$ 、

3)  $-SO_2-$ 、又は

4) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環 2 価基を示し；

$m_9$  は、0～6 の整数を示し；

$R^{N_9}$  は

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、

3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、又は

4) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環基

を示し；

$o_9$  は、2～6 の整数を示し；

$R^{N_9'}$  は

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、

3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、

4) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基、

5)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は

6)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)

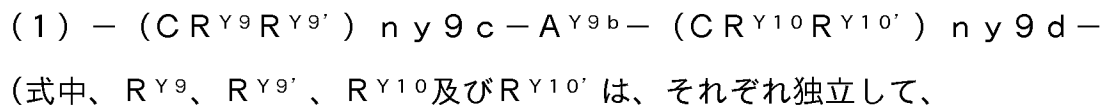
を示す。]

で示される基；

$W^{9a}$ は、

- (1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、
- (2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、
- (4) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル2価基、又は
- (5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環2価基を示し、

$Y^{9b}$ は、



- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- 4)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)、
- 5) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル、又は
- 6) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基を示すか、又は
- 7)  $R^{Y9}$ と及び $R^{Y9'}$ 並びに $R^{Y10}$ 及び $R^{Y10'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基を形成してもよく、

$ny9c$ 及び $ny9d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y9b}$ は、

- 1) 結合、
- 2)  $-O-$ 、

3)  $-SO-$ 、

4)  $-SO_2-$ 、

5)  $-NR^{NY9e}-$ 、

(式中、 $R^{NY9e}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、

(e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、

(f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。) 、又は

6)  $-V^{Y9f}-NR^{NY9f}-$ 又は $-NR^{NY9f}-V^{Y9f}-$

(式中、 $V^{Y9f}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

(ii)  $-SO-$ 、又は

(iii)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY9f}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

(iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基

を示す。) )

を示し、

$W^{9b}$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

(4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

(5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

(6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、又は

(7)  $-CONR^{NW9}R^{NW9'}$

(式中、 $R^{NW9}$ 及び $R^{NW9'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は

3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基を示す。)、又は

4)  $-NR^{NW9''}R^{NW9'''}$

(式中、 $R^{NW9''}$ 及び $R^{NW9'''}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、

(e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、又は

(f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。)

を示す。]

で示される基である、[10]又は[11]に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[22]

$R^{6a1}$ が、

(1) 水素原子、又は

(2) 置換されていてもよいアルキル基  
であり、

[0035]  $R^{6a2}$ が、

(1) 水素原子、  
(2) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、又は  
(3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基  
であり、

[0036]  $R^{6a3}$ が、式：



[式中、

$R^{9a}$ は、

(1) 式：

[0037] [化10]



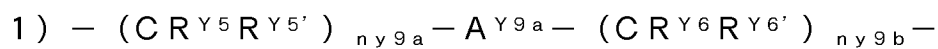
[0038] (式中、

[0039] [化11]



[0040] は、

窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでもよい、環の構成原子数が3～10である、 $Y^{9a}$ に加えてさらに置換されていてもよいヘテロ環基を示し、及び  
 $Y^{9a}$ は、



(式中、

$R^{Y5}$ 、 $R^{Y5'}$ 、 $R^{Y6}$ 及び $R^{Y6'}$ は、それぞれ独立して、水素原子を示し、  
 $ny9a$ 及び $ny9b$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y9a}$ は、

(a) 結合、

(b)  $-O-$ 、

(c)  $-NR^{NY9c}-$

(式中、 $R^{NY9c}$ は、

(i) 水素原子を示す)、又は

(d)  $-V^{Y9d}-NR^{NY9d}-$ 又は $-NR^{NY9d}-V^{Y9d}-$

(式中、 $V^{Y9d}$ は、

(i)  $-CO-$

を示し、及び

$R^{NY9d}$ は、

(i) 水素原子、又は

(ii) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、  
を示す。]

で示される基、又は

[0041] (2) 式： $-NR^{N9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-NR^{N9'}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9'}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9''}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-O-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、又は

[上記式中、

$R^{N9}$ は、

1) 水素原子、

2)  $-(CR^{N9a}R^{N9a'})_{nN9a}-Y^{N9}-W^{N9}$

(式中、 $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、又は、

(d)  $R^{N9a}$  及び  $R^{N9a'}$  は互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数 3～10 の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環基を形成してもよく；

$n_{N9a}$  は、1 から 6 の整数を示し；

$Y^{N9}$  は、

(a) 結合、

(b)  $-O-$ 、又は

(c)  $-NR^{N9c}-V^{N9c}-$

(式中、 $V^{N9c}$  は、

(i)  $-CO-$  を示し、及び

$R^{N9c}$  は、

(i) 水素原子、又は

(ii) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、  
を示す。)

を示し、

$W^{N9}$  は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基、

又は

(e) ハロゲン原子

を示す。)

を示し；

$R^{Y7}$ 、 $R^{Y7'}$ 、 $R^{Y8}$  及び  $R^{Y8'}$  は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、又は

2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基

を示し；

$n_9$  は、1～6 の整数を示し；

$V^9$  は、

1)  $-CO-$ 、又は

2) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環 2 価基を示し；

$m_9$  は、0～6 の整数を示し；

$R^{N^9}$  は

1) 水素原子、又は

2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、

を示し；

$o_9$  は、2～6 の整数を示し；

$R^{N^9'}$  は

1) 水素原子、

を示す。]

で示される基；

[0042]  $W^{9a}$  は、

(1) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキレン基、

(2) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール 2 価基、

(3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール 2 価基、又は

(4) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル 2 価基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環 2 価基を示し、

[0043]  $Y^{9b}$  は、

(1)  $-(CR^{Y9}R^{Y9'})_{ny9c}-A^{Y9b}-(CR^{Y10}R^{Y10'})_{ny9d}-$

(式中、 $R^{Y9}$ 、 $R^{Y9'}$ 、 $R^{Y10}$ 及び $R^{Y10'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、又は

2) ハロゲン原子、

$ny9c$ 及び $ny9d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y9b}$ は、

1) 結合、又は

2)  $-O-$ 、

を示す。) )

を示し、及び

[0044]  $W^{9b}$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 炭素数6～10のアリール基、

(4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

(5)  $-CONR^{NW9}R^{NW9'}$

(式中、 $R^{NW9}$ 及び $R^{NW9'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、又は

2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基を示す)

を示す。]

で示される基である、上記[21]に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[23]

$R^{6a1}$ が、(1) 水素原子、又は

(2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基により、置換されていてもよいアルキル基

であり、

[0045]  $R^{6a2}$ が、

- (1) 水素原子、
- (2) 炭素数 1～4 のアルキル基、又は
- (3) 炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基及びハロゲンから選択される基により置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基

であり、

[0046]  $R^{6a3}$ が、式：

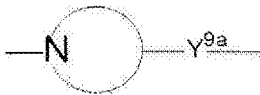


[式中、

$R^{9a}$ は、

- (1) 式：

[0047] [化12]



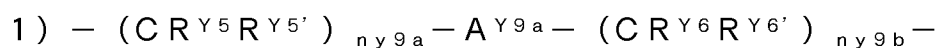
[0048] (式中、

[0049] [化13]



[0050] は、

窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～5 個含んでもよい、環の構成原子数が 3～10 である、 $Y^{9a}$ に加えてさらに置換されていてもよいヘテロ環基を示し、及び  $Y^{9a}$ は、



(式中、 $R^{Y5}$ 、 $R^{Y5'}$ 、 $R^{Y6}$ 及び $R^{Y6'}$ は、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子を示し、

$n y 9 a$  及び  $n y 9 b$  は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し；

$A^{Y9a}$  は、

- (a) 結合、
  - (b)  $-O-$ 、
  - (c)  $-NR^{NY9c}-$
- (式中、 $R^{NY9c}$  は、

- (i) 水素原子を示す)、又は、
- (d)  $-V^{Y9d}-NR^{NY9d}-$  又は  $-NR^{NY9d}-V^{Y9d}-$

(式中、 $V^{Y9d}$  は、

- (i)  $-CO-$ 、

を示す)

を示し、及び

$R^{NY9d}$  は、

- (i) 水素原子、又は
- (ii) 炭素数1～6のアルキル基、

を示す。)

を示す。]

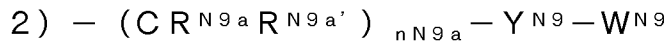
で示される基、又は

(2) 式： $-NR^{N9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-NR^{N9'}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9'}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9''}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-O-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、又は  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-S-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$

[上記式中、

$R^{N9}$  は、

- 1) 水素原子、又は



(式中、 $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は、

(d)  $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3～6のシクロアルキル基、又は酸素原子を1～2個含み、環の構成原子数が5～6である、ヘテロ環基を形成してもよく；

$nN9a$ は、1から6の整数を示し；

$Y^{N9}$ は、

(a) 結合、

(b)  $-O-$ 、又は

(c)  $-N R^{N9c} - V^{N9c} -$

(式中、 $V^{N9c}$ は、

(i)  $-CO-$ を示す)を示し、及び

$R^{N9c}$ は、

(i) 水素原子、又は

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、  
を示す。)

を示し、

$W^{N9}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 炭素数3～6のシクロアルキル基、

(d) 炭素数6～10のアリール基、

又は

(e) ハロゲン原子

を示し；

$R^{Y7}$ 、 $R^{Y7'}$ 、 $R^{Y8}$ 及び $R^{Y8'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、又は
- 2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基を示し、  
 $n9$ は、1～6の整数を示し；

$V9$ は、

- 1)  $-CO-$ 、
- 2) 置換されていてもよい環の構成原子数が3～6のヘテロ環2価基を示し；

$m9$ は、0～6の整数を示し；

$R^{N9'}$ は

- 1) 水素原子、又は
  - 2) 炭素数1～6のアルキル基、
- を示し；

$o9$ は、2～6の整数を示し；

$R^{N9''}$ は

- 1) 水素原子
- を示す。]

で示される基；

[0051]  $W^{9a}$ は、

- (1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、
- (2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、
- (3) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、又は
- (4) 窒素原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、置換されていてもよいヘテロ環2価基を示し、

[0052]  $Y^{9b}$ は、

- (1)  $-(CR^{Y9}R^{Y9'})_{ny9c}-A^{Y9b}-(CR^{Y10}R^{Y10'})_{ny9d}-$

(式中、 $R^{Y9}$ 、 $R^{Y9'}$ 、 $R^{Y10}$ 及び $R^{Y10'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、又は

2) ハロゲン原子を示し、

$n_{y9c}$ 及び $n_{y9d}$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y9b}$ は、

1) 結合、又は

2)  $-O-$ 、

を示す。)

を示し、

[0053]  $W^{9b}$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) ハロゲンにより置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

(4) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個  
含み、環の構成原子数が5～6である、炭素数1～6のアルキル基により置  
換されていてもよいヘテロアリール基、

(8)  $-CONR^{NW9}R^{NW9'}$

(式中、 $R^{NW9}$ 及び $R^{NW9'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、又は

2) 炭素数1～6のアルキル基

を示す。)

を示す。]

で示される基である、[21]又は[22]に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0054] [24]

$R^{9a}$ が、式：

(1)  $-NR^{N9}-$ 、

(2)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-$ 、

- (3)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$   
 (4)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-NR^{N9'}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}$   
 $-$   
 (5)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9'}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}$   
 $-$   
 (6)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9''}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$   
 (7)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-O-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 又は  
 (8)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-S-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$   
 (上記式中、各記号の定義は前記と同義である。)

で示される基である、上記 [21] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

## [25]

$W^{9a}$ が、

- (1) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン基、  
 (2) 置換されていてもよい炭素数 6~10 のアリール 2 価基、  
 (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1~6 個含み、環の構成原子数が 5~10 である、置換されていてもよいヘテロアリール 2 価基、又は  
 (4) 窒素原子を 1~4 個含み、環の構成原子数が 5~6 である、置換されていてもよいヘテロ環 2 価基
- を示す、上記 [24] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

## [26]

$W^{9a}$ が、

- (1) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン基、  
 (2) 置換されていてもよい炭素数 6~10 のアリール 2 価基、  
 (3) 窒素原子、及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1~4 個含み、環の構成原子数が 5~6 である、置換されていてもよいヘテロアリール 2 価基又は

(4) 窒素原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、置換されていてもよいヘテロ環2価基

を示す、上記〔25〕に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

〔27〕

$n y 9 c$  及び  $n y 9 d$  が、ともに0であり、 $A^{y 9 b}$  が、結合を示す、〔25〕又は〔26〕に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

〔28〕

$W^{9 a}$  が、

(1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、

(2) 置換されていてもよいフェニレン基、

(3) 置換されていてもよいピリジンジイル基、

(4) 置換されていてもよいチアゾールジイル基、又は

(5) 置換されていてもよいピペリジンジイル基

を示す、上記〔25〕～〔27〕に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0055] 〔29〕

$R^{9 a}$  が、式：

[0056] [化14]



[0057] (式中、

[0058] [化15]



[0059] 及び  $Y^{9 a}$  は、前記と同義である。) )

で示される基である、上記〔21〕に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

〔30〕

$n y 9 c$  及び  $n y 9 d$  が、ともに 0 であり、 $A^{Y 9 b}$  が、結合である、上記 [29] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[31]

$W^{9 b}$  が、水素原子である、上記 [29] 又は [30] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[32]

式：

[0060] [化16]



[0061] で示される基が、それぞれが  $Y^{9 a}$  に加えてさらにオキソ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基又はテトラヒドロイソキノリル基を示す、上記 [21]、[22]、[23]、[29]、[30] 又は [31] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0062] [33]

$A^6$  が、 $-NR^{6 a 1}-$  であり、

$R^{6 a 1}$  が、

(1)  $-Y^{10 a}-W^{10 a}-Y^{10 b}-W^{10 b}$

[式中、 $Y^{10 a}$  は、

1) 結合、

2)  $-(CR^{Y 11}R^{Y 11'})_{n 10}-$ 、

3)  $-(CR^{Y 11}R^{Y 11'})_{n 10}-V^{10}-(CR^{Y 12}R^{Y 12'})_{m 10}-$ 、4)  $-($

$CR^{Y 11}R^{Y 11'})_{n 10}-V^{10}-NR^{N 10'}-(CR^{Y 12}R^{Y 12'})_{m 10}-$ 、

5)  $-(CR^{Y 11}R^{Y 11'})_{o 10}-NR^{N 10'}-V^{10}-(CR^{Y 12}R^{Y 12'})_{m 10}$

$-$ 、

6)  $-(CR^{Y 11}R^{Y 11'})_{o 10}-NR^{N 10''}-(CR^{Y 12}R^{Y 12'})_{m 10}-$ 、

7)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{o10}-O-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$ 又は

8)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{o10}-S-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$

(式中、 $R^{Y11}$ 、 $R^{Y11'}$ 、 $R^{Y12}$ 及び $R^{Y12'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、

(d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、

(e) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、

(f) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基

であるか、又は、

(g)  $R^{Y11}$ と $R^{Y11'}$ 及び $R^{Y12}$ と $R^{Y12'}$ が、それぞれ独立して結合し、炭素数3~10の置換されていてもよいシクロアルキル、又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n10$ は、1~6の整数を示し、

$V10$ は、

(a)  $-CO-$ 、

(b)  $-SO-$ 、又は

(c)  $-SO_2-$

を示し、

$m10$ は、0~6の整数を示し、

$R^{N10'}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基、又は

(d) 置換されていてもよい環の構成原子数3~6のヘテロ環基

を示し、

$o10$ は、2~6の整数を示し、

$R^{N10'}$  は、

- (a) 水素原子、
- (b) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
- (c) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、
- (d) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基、
- (e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は
- (f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)

を示す。) )

を示し、

$W^{10a}$  は、

- 1) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキレン基、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール 2 価基、
  - 3) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール 2 価基、
  - 4) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル 2 価基、又は
  - 5) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環 2 価基
- を示し、

$Y^{10b}$  は、

- 1)  $-(CR^{Y13}R^{Y13'})_{ny10c}-A^{Y10b}-(CR^{Y14}R^{Y14'})_{ny10d}-$   
(式中、 $R^{Y13}$ 、 $R^{Y13'}$ 、 $R^{Y14}$  及び  $R^{Y14'}$  は、それぞれ独立して、
- (a) 水素原子、
- (b) ハロゲン原子、
- (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、
- (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)、
- (e) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
- (f) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基

であるか、又は、

(g)  $R^{Y13}$ と $R^{Y13'}$ 及び $R^{Y14}$ と $R^{Y14'}$ が、それぞれ独立して互いに結合し、隣接する炭素原子とともに、炭素数3～10の置換されていてもよい単環若しくは縮合シクロアルカン、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n_{y10c}$ 及び $n_{y10d}$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y10b}$ は、

- (a) 結合、
- (b)  $-O-$ 、
- (c)  $-SO-$ 、
- (d)  $-SO_2-$ 、
- (e)  $-NR^{NY10e}-$

(式中、 $R^{NY10e}$ は、

- (i) 水素原子、
- (ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
- (iv) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- (vi)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す)、又は

- (f)  $-V^{Y10f}-NR^{NY10f}-$ 又は $NR^{NY10f}-V^{Y10f}-$

(式中、 $V^{Y10f}$ は、

- $-CO-$ 、
- $-SO-$ 又は
- $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY10f}$ は、

水素原子、  
置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、  
置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、又は  
置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基  
を示す。)

を示し、

$W^{10b}$ は、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基、
- 4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基、
- 5) 置換されていてもよい炭素数 3～10 の単環若しくは縮合シクロアルキル、
- 6) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環基、
- 7)  $-CONR^{NW10}R^{NW10'}$

(式中、 $R^{NW10}$ 及び $R^{NW10'}$ は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
  - (b) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、又は
  - (c) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基
- を示す。)、又は

- 8)  $-NR^{NW10''}R^{NW10'''}$

(式中、 $R^{NW10''}$ 及び $R^{NW10'''}$ は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、

(b) 無換の若しくは置換された炭素数 1～6 のアルキル、  
 (c) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル、  
 (d) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環基、  
 (e)  $-\text{CO}-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は  
 (f)  $-\text{CO}-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)  
 を示す。)

を示す。]

である [10] 又は [11] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[34]

$A^6$  が、 $-\text{NR}^{6a1}-$  であり、

$R^{6a1}$  が、

(1)  $-\text{Y}^{10a}-\text{W}^{10a}-\text{Y}^{10b}-\text{W}^{10b}$

[式中、 $\text{Y}^{10a}$  は、

1)  $-(\text{CR}^{\text{Y}11}\text{R}^{\text{Y}11'})_{n10}-$ 、又は

2)  $-(\text{CR}^{\text{Y}11}\text{R}^{\text{Y}11'})_{n10}-\text{V}^{10}-\text{NR}^{\text{N}10'}-(\text{CR}^{\text{Y}12}\text{R}^{\text{Y}12'})_{m10}-$

(式中、 $\text{R}^{\text{Y}11}$ 、 $\text{R}^{\text{Y}11'}$ 、 $\text{R}^{\text{Y}12}$  及び  $\text{R}^{\text{Y}12'}$  は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子を示し、

$n10$  は、1～6 の整数を示し、

$\text{V}^{10}$  は、

(a)  $-\text{CO}-$ 、

を示し、

$m10$  は、0～6 の整数を示し、

$\text{R}^{\text{N}10'}$  は、

(a) 水素原子、

を示す。)

を示し、

$W^{10a}$ は、

- 1) 炭素数6～10のアリール2価基、又は
  - 2) 窒素原子及び酸素原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、ヘテロアリール2価基、
- を示し、

$Y^{10b}$ は、

- 1)  $-(CR^{Y13}R^{Y13'})_{ny10c}-A^{Y10b}-(CR^{Y14}R^{Y14'})_{ny10d}-$   
(式中、 $R^{Y13}$ 、 $R^{Y13'}$ 、 $R^{Y14}$ 及び $R^{Y14'}$ は、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、又は
- (b) ハロゲン原子を示し、

$ny10c$ 及び $ny10d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y10b}$ は、

- (a) 結合、又は
- (b)  $-O-$ 、

を示す。)

を示し、

$W^{10b}$ は、

- 1) 水素原子、
  - 2) ハロゲンにより置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基及びハロゲンから選択される基により置換されていてもよい、炭素数6～10のアリール基、又は
  - 3) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、炭素数1～6のアルキル基により置換されていてもよいヘテロアリール基、
- を示す。)

を示す。]

である、上記 [33] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[35]

$Y^{10a}$ が、

- (1) 結合、
  - (2)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-$ 又は
  - (3)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{o10}-O-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$
- (式中、各記号は前記と同義である)

である、上記 [33] 又は [34] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[36]

$W^{10a}$ が、

- (1) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、
- (2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環2価基、又は
- (4) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、

である、上記 [33] ～ [35] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[37]

$n_{y10c}$ 及び $n_{y10d}$ が、ともに0であり、

$A^{Y10b}$ が、結合である、上記 [33] ～ [36] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[38]

$W^{10a}$ が、

- (1) フェニレン基、
- (2) ピリジン-ジイル基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子

を1～2個含み、環の構成原子数が4～7である、置換されていてもよい単環ヘテロ環2価基、又は

(4) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、  
である、上記[33]～[37]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[39]

W<sup>10b</sup>が、

(1) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、又は  
(2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である置換されていてもよいヘテロアリールである、上記[33]～[38]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0063] [40]

Eが、

- (1) 結合
- (2) -CO-
- (3) -SO-、又は
- (4) -SO<sub>2</sub>-

であり、

Xが、

(1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、  
(2) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、  
(3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、  
(4) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、又は  
(5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよい

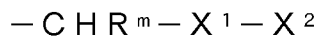
ヘテロアリール基、  
 である、上記 [1] ~ [39] のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的  
 に許容される塩。

[41]

Eが、-CO-である、上記 [1] ~ [40] のいずれかに記載の化合物  
 又はその薬理学的に許容される塩。

[42]

Xが、



[式中、

R<sup>m</sup>は

- (1) 置換されていてもよい炭素数1~10のアルキル基、
- (2) 置換されていてもよいアリール基、
- (3) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (4) 置換されていてもよいヘテロ環基、又は
- (5) 置換されていてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基

を示し、

X<sup>1</sup>は、

- (1) 結合、
- (2) 置換されていてもよい炭素数6~10のアリール2価基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
 を1~6個含み、環の構成原子数が5~10である、置換されていてもよい  
 ヘテロアリール2価基、
- (4) 置換されていてもよい炭素数3~10のシクロアルキル2価基、
- (5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
 を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよい  
 ヘテロ環2価基、又は
- (6) -NR<sup>1</sup>X-

(式中、

$R^{1 \times}$ は

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1～6アルキル基、又は
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3～6シクロアルキル基
- を示す。)

を示し、

$X^2$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、
- (4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、
- (6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、
- (7)  $-CO-$ 、
- (8)  $-CO-$  (置換されていてもよいアルキル)、
- (9)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数6～10のアリール)、
- (10)  $-CO-$  (窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール)、
- (11)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル)、
- (12)  $-CO-$  (窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換され

ていてもよいヘテロ環基)、

(13)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $- (O-$ 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン) $)_r-$

(式中、 $r$ は、1~6の整数を示す。)、

(14)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $- O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $- CONH-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $-$ 、

(15)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $- CONH-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $-$ 、又は

(16)  $-OR^{2x}$ 又は $-NR^{2x}R^{2x'}$

(式中、

$R^{2x}$ 及び $R^{2x'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、又は
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基
- を示す。)

を示す。

(但し、 $X^1$ が $NR^{1x}$ の場合、 $X^2$ は $-OR^{2x}$ 又は $-NR^{2x}R^{2x'}$ ではない。

) ]

である、上記 [1] ~ [41] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[43]

$X^1$ が、

$-NR^{1x}-$

(式中、 $R^{1x}$ は、前記と同義である。)

である、上記 [42] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[44]

$X^2$ が、

- (1)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル)、
- (2)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル)、
- (3)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン)  $- (O-$   
置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン)  $_r-$   
(式中、 $r$  は、1~6 の整数を示す。)、
- (4)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン)  $-O-$   
(置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン)  $-CONH-$  (置換さ  
れていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン)  $-$ 、又は
- (5)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン)  $-CO$   
 $NH-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキレン)  $-$
- である上記 [43] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

## [45]

$X^1$  が、

- (1) 置換されていてもよい炭素数 6~10 のアリール 2 価基、又は
- (2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
を 1~6 個含み、環の構成原子数が 5~10 である、置換されていてもよい  
ヘテロアリール 2 価基
- である、上記 [42] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

## [46]

$X^1$  が、

- (1) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
を 1~4 個含み、環の構成原子数が 5 又は 6 である、置換されていてもよい  
ヘテロアリール 2 価基
- である、上記 [45] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

## [47]

$X^1$  が、

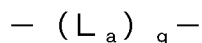
- (1) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
を 1~4 個含み、環の構成原子数が 5 である、置換されていてもよいヘテロ

アリール2価基

である、上記 [46] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0064] [48]

Lが、



[式中、

qは、1から100までの整数を示し、及び

q個のL<sub>a</sub>は、それぞれ独立して、

- (1) 結合、
- (2) CR<sup>L1</sup>R<sup>L1'</sup>、
- (3) O、
- (4) S、
- (5) CO、
- (6) SO、
- (7) SO<sub>2</sub>、
- (8) NR<sup>L1</sup>、
- (9) CONR<sup>L1</sup>
- (10) NR<sup>L1</sup>CO、
- (11) NR<sup>L1</sup>CONR<sup>L1'</sup>、
- (12) SONR<sup>L1</sup>、
- (13) NR<sup>L1</sup>SO、
- (14) SO<sub>2</sub>NR<sup>L1</sup>、
- (15) NR<sup>L1</sup>SO<sub>2</sub>、
- (16) NR<sup>L1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L1'</sup>
- (17) CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L1'</sup>、
- (18) C≡C、
- (19) SiR<sup>L1</sup>R<sup>L1'</sup>、
- (20) P(O)R<sup>L1</sup>、

- (21)  $P(O)OR^{L1}$ 、
  - (22)  $NR^{L1}C(=NCN)NR^{L1'}$ 、
  - (23)  $-NR^{L1}C(=NCN)-$ 、
  - (24) 置換されていてもよいシクロアルキル2価基、
  - (25) 置換されていてもよいヘテロ環2価基、
  - (26) 置換されていてもよいアリール2価基、又は
  - (27) 置換されていてもよいヘテロアリール2価基
- (上記式中、 $R^{L1}$ 及び $R^{L1'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子
- 2) ハロゲン原子、
- 3)  $-CN$ 、
- 4)  $-NO_2$ 、
- 5)  $-SF_5$ 、
- 6)  $-CO_2H$ 、
- 7)  $-N(R^{L2}R^{L2'})$ 、
- 8)  $-AL^2R^{L2}$
- 9) 置換されていてもよいアルキル基、
- 10) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- 11) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- 12) 置換されていてもよいアリール基、
- 13) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- 14)  $-SO_2R^{L2}$ 、
- 15)  $-P(O)(OR^{L2})OR^{L2'}$ 、
- 16)  $-C\equiv CR^{L2}$ 、
- 17)  $-C(R^{L2})=C(R^{L2'}R^{L2''})$ 、
- 18)  $-COR^{L2}$ 、
- 19)  $-CON(R^{L2}R^{L2'})$ 、
- 20)  $-SO_2N(R^{L2}R^{L2'})$ 、

21)  $-N(R^{L2})CON(R^{L2'}R^{L2''})$ 、及び

22)  $-N(R^{L2})SO_2N(R^{L2'}R^{L2''})$

(上記式中、 $A^{L2}$ は、酸素原子又は硫黄原子を示し、

$R^{L2}$ 、 $R^{L2'}$ 、及び $R^{L2''}$ は、それぞれ独立して、

a) 水素原子、

b) 置換されていてもよい $C_1-C_8$ のアルキル基、又は

c) 置換されていてもよい $C_3-C_8$ のシクロアルキル基

を示す。)から選択される基を示す。]

である、上記 [1] ~ [47] のいずれかに記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[49]

qが、1~50の整数である、上記 [48] に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[50]

Lが、 $-L_1-L_2-L_3-$

[式中

$L_1$ 及び $L_3$ は、それぞれ独立して、

(1) 結合、

(2)  $CR^{L1}R^{L1'}$ 、

(3) O、

(4) S、

(5) SO、

(6)  $SO_2$ 、

(7)  $NR^{L1}$ 、

(8)  $SO_2NR^{L1}$ 、

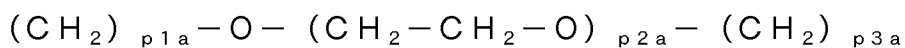
(9)  $NR^{L1}SO_2$

(10)  $SONR^{L1}$ 、

(11)  $NR^{L1}SO$ 、

- (12)  $\text{CONR}^{\text{L1}}$ 、  
 (13)  $\text{NR}^{\text{L1CO}}$ 、  
 (14)  $\text{NR}^{\text{L1CONR}^{\text{L1}'}}$ 、  
 (15)  $\text{NR}^{\text{L1SO}_2\text{NR}^{\text{L1}'}}$ 、又は  
 (16) COを示し、及び

$\text{L}_2$ は、



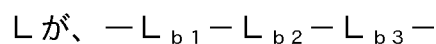
(式中、

$\text{p1a}$ 及び $\text{p3a}$ は、隣接する $\text{L}_1$ 又は $\text{L}_3$ の直接結合する原子が炭素原子又は結合の場合には、0～10の整数を示し、それ以外の原子の場合には、2～10の整数を示し、及び

$\text{p2a}$ は0～10の整数を示す。)を示す。]

である、上記[48]又は「49」に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[51]



[式中、

$\text{L}_{\text{b1}}$ 及び $\text{L}_{\text{b3}}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 結合、  
 (2)  $\text{CR}^{\text{L1R}^{\text{L1}'}}$ 、  
 (3) O、  
 (4) S、  
 (5) SO、  
 (6)  $\text{SO}_2$ 、  
 (7)  $\text{NR}^{\text{L1}}$ 、  
 (8)  $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L1}}$ 、  
 (9)  $\text{NR}^{\text{L1SO}_2}$ 、  
 (10)  $\text{SONR}^{\text{L1}}$ 、

- (11)  $\text{NR}^{\text{L1}}\text{SO}$ 、  
 (12)  $\text{CONR}^{\text{L1}}$ 、  
 (13)  $\text{NR}^{\text{L1}}\text{CO}$ 、  
 (14)  $\text{NR}^{\text{L1}}\text{CONR}^{\text{L1}'}$ 、  
 (15)  $\text{NR}^{\text{L1}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L1}'}$ 、又は  
 (16)  $\text{CO}$ を示し、及び

$\text{L}_{\text{b}2}$ は、

- (1) 結合、  
 (2)  $(\text{CH}_2)_{1-10}$ 、  
 (3)  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ 、  
 (4)  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ 、  
 (5)  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ 、  
 (6)  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ 、  
 (7)  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{0-6}$ 、又は  
 (8)  $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{SO}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-6}$ を示す。  
 (式中、 $\text{R}^{\text{L1}}$ および $\text{R}^{\text{L1}'}$ は、前記と同義である。)

である、上記 [48] 又は [49] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0065] [52]

Aが、標的蛋白質に結合することが可能である部分又は結合する部分を有する基である、上記 [1] ~ [51] のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[53]

Aが結合する標的蛋白質が、構造、制御、ホルモン、酵素、遺伝子調節、免疫、収縮、貯蔵、輸送、及びシグナル伝達からなる群より選択される生物学的機能を有する蛋白質である、上記 [1] ~ [52] のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[54]

Aが結合する標的蛋白質が、触媒活性、アロマターゼ活性、運動活性、ヘリカーゼ活性、代謝過程（同化及び異化）、抗酸化活性、蛋白質分解、生合成、キナーゼ活性、オキシドレダクターゼ活性、トランスフェラーゼ活性、ヒドロラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素制御因子活性、シグナルトランスデューサー活性、構造分子活性、結合活性（蛋白質、脂質糖質）、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞間情報伝達、生物過程の制御、発生、細胞分化、刺激応答、細胞接着、細胞死、輸送（蛋白質輸送体活性、核内輸送、イオン輸送体活性、チャネル輸送体活性、担体活性、パーミアーゼ活性、分泌活性、電子輸送体活性）、病原性、ウイルス外殻、シャペロン制御因子活性、核酸結合活性、転写制御因子活性、エピジェネティクス制御、凝集、細胞外組織化、生物発生活性、又は翻訳制御因子活性に関与する蛋白質を含む、構造蛋白質、受容体、酵素、細胞表面蛋白質、細胞の統合された機能に係る蛋白質からなる群より選択される、上記 [ 1 ] ~ [ 5 2 ] のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[ 5 5 ]

Aが結合する標的蛋白質が、がん関連蛋白質、自己免疫疾患関連蛋白質、炎症性疾患関連蛋白質、神経変性疾患関連蛋白質、筋疾患関連蛋白質、感覚器系疾患関連蛋白質、循環器系疾患関連蛋白質、代謝性疾患関連蛋白質、遺伝子性疾患関連蛋白質に係る蛋白質からなる群より選択される、上記 [ 1 ] ~ [ 5 2 ] のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[0066] [ 5 6 ]

上記 [ 1 ] に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[ 5 7 ]

蛋白質活性の調節不全が原因である疾患の予防又は治療剤である、上記 [ 5 6 ] に記載の医薬。

[58]

有効成分として、上記[1]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を、薬学的に許容し得る担体と共に含有する医薬組成物。

[59]

蛋白質活性の調節不全が原因である疾患の予防又は治療剤を製造するための、請求項1に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩の使用。

[60]

上記[1]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩の有効量を、哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物において標的蛋白質の蛋白質活性を調節する方法。

[61]

上記[1]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩の予防または治療有効量を、その投薬を必要とする哺乳動物に投与することを含む、蛋白質活性の調節不全が原因である疾患の予防または治療方法。

[62]

蛋白質活性の調節不全が原因である疾患の予防又は治療に使用するための、上記[1]に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

## 発明の効果

[0067] 本発明は、一方の末端にユビキチンリガーゼ複合体の基質認識蛋白質であるVHLに結合する部分および他方の末端に標的蛋白質に結合する部分を有する二官能性化合物である標的蛋白質分解誘導化合物に関する。本発明の標的蛋白質分解誘導化合物は、標的蛋白質のユビキチン化を調節し、標的蛋白質の分解を誘導することにより広範囲の薬理活性を発揮することができる。

## 図面の簡単な説明

[0068] [図1]図1は、後記試験例2に記載されたがん細胞における蛋白質の分解誘導作用に関する試験の結果を示す。

[図2]図2は、後記試験例3に記載されたH i b i tアッセイの結果を示す。

## 発明を実施するための形態

[0069] [本発明の標的蛋白質分解誘導化合物について]

以下に、本発明を詳細に説明する。

[0070] (本明細書中で用いられる各基の定義)

以下、本明細書中で用いられる各基の定義について詳述する。特記しない限り各基は以下の定義を有する。

なお、本明細書中では、ある基を構成する炭素数を表記する場合、「炭素数 1~6」との表記に代えて、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>」と表記する場合がある。また、ある環を構成する原子数を表記する場合、「環の構成原子数 3~10」との表記に代えて、「3~10員」と表記する場合がある。

[0071] 化合物(1)が化合物内に酸性官能基および/または塩基性官能基を有する場合には塩を形成し得るが、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

[0072] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

[0073] 本明細書中、「アルキル基」(定義中の「アルキル」部分である場合を含む)としては、炭素数 1~10 のアルキル基が挙げられ、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、3-メチルオクチル、ノニル、デシルが挙げられる。

ここで、より好ましい態様は、炭素数 1~8 のアルキル基である。別の好ましい態様は、炭素数 1~6 のアルキル基である。さらに別の態様は、炭素数 1~4 のアルキル基である。

[0074] 本明細書中、「アルケニル基」(定義中の「アルケニル」部分である場合を含む)としては、炭素数 2~6 のアルケニル基が挙げられ、例えば、エチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1

ーブテニル、2ーブテニル、3ーブテニル、3-メチル-2ーブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

[0075] 本明細書中、「アルキニル基」（定義中の「アルキニル」部分である場合を含む）としては、炭素数2～6のアルキニル基が挙げられ、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

[0076] 本明細書中、「アルキレン基」（定義中の「アルキレン」部分である場合を含む）としては、炭素数1～6のアルキレン基が挙げられ、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(C_3H_7)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ が挙げられる。

[0077] 本明細書中、「アルケニレン基」（定義中の「アルケニレン」部分である場合を含む）としては、炭素数2～6のアルケニレン基が挙げられ、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$ が挙げられる。

[0078] 本明細書中、「アルキニレン基」（定義中の「アルキニレン」部分である場合を含む）としては、炭素数2～6のアルキニレン基が挙げられ、例えば

、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ が挙げられる。

[0079] 本明細書中、「アルコキシ基」（定義中の「アルコキシ」部分である場合を含む）としては、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

ここで、より好ましい態様は、炭素数1～4のアルコキシ基である。

[0080] 本明細書中、「アルコキシカルボニル基」としては、（炭素数1～6のアルコキシ）-カルボニル基が挙げられ、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

[0081] 本明細書中、「シクロアルキル基」（定義中の「シクロアルキル」部分である場合を含む）としては、炭素数3～10（好ましくは、3～8）の単環又は縮合のシクロアルキル基が挙げられ、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

ここで、より好ましい態様は、炭素数3～6のシクロアルキル基である。

[0082] 本明細書中、「シクロアルキル2価基」（「シクロアルカンジイル基」と称する場合がある）（定義中の「シクロアルキル2価基」部分である場合を含む）としては、上記で説明された「炭素数3～10のシクロアルキル基」が、さらにもう一つの結合手を有することにより形成される2価の基が挙

げられ、例えば、1, 3-シクロプロパンジイルが挙げられる。

ここで、より好ましい態様は、炭素数3~6のシクロアルキル2価基である。

[0083] 本明細書中、「シクロアルキルオキシ基」としては、(炭素数3~10のシクロアルキル)-オキシ基が挙げられ、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

[0084] 本明細書中、「アリアル基」(定義中の「アリアル」部分である場合を含む)としては、炭素数6~14の単環又は縮合のアリアル基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

ここで、より好ましい態様は、炭素数6~10のアリアル基である。

[0085] 本明細書中、「C<sub>7-16</sub>アラルキル基」(定義中の「C<sub>7-16</sub>アラルキル」部分である場合を含む)としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

[0086] 本明細書中、「アリアル2価基」(定義中の「アリアル2価基」部分である場合を含む)(「アリーレン基」と称する場合がある)としては、上記で説明された「アリアル基」が、さらにもう一つの結合手を有することにより形成される2価の基が挙げられ、炭素数6~14のアリアル2価基(好ましくは、炭素数6~10のアリアル2価基)、例えば、フェニレンが挙げられる。

[0087] 本明細書中、「ヘテロ環基」(定義中の「ヘテロ環」部分である場合を含む)(「非芳香族複素環基」と称する場合がある)としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なるヘテロ原子を1~6個(好ましくは1~4個)含み、環の構成原子数が3~14(好ましくは3~10)である、単環又は縮合のヘテロ環基(非芳香族複素環基)が挙げられる。

該「ヘテロ環基」(「非芳香族複素環基」)の好適な例としては、アジリ

ジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの環の構成原子数が3～8の単環式ヘテロ環基（非芳香族複素環基）；ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2, 3-b]チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの環の構成原子数が9～14の縮合多環式（好ましくは2または3環式）ヘテロ環基（非芳香族複素環基）が挙げられる。

[0088] 本明細書中、「窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、ヘテロ環基」とは、上記で説明された「ヘテロ環基」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10であるものをいう。

本明細書中、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、縮合ヘテロ環基」とは、上記で説明された「ヘテロ環基」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、縮合多環式のことをいう。

本明細書中、「環の構成原子数3～6のヘテロ環基」とは、上記で説明された「ヘテロ環基」の内、環の構成原子数が3～6であることをいう。

本明細書中、「窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでいてもよい、環の構成原子数が3～10である、ヘテロ環基」とは、上記で説明された「ヘテロ環基」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～6個含み、かつ環構成原子として少なくとも一つの窒素原子を含み、環の構成原子数が3～10であることをいう。

本明細書中、「酸素原子を1～2個含み、環の構成原子数が5～6である、ヘテロ環基」とは、上記で説明された「ヘテロ環基」の内、酸素原子を1～2個含み、環の構成原子数が5～6であることをいう。

[0089] 本明細書中、「ヘテロ環2価基」（定義中の「ヘテロ環2価基」部分である場合を含む）としては、上記で説明された「ヘテロ環基」が、さらにもう一つの結合手を有することにより形成される2価の基が挙げられ、例えば、ピペラジンジールが挙げられる。

本明細書中、「環の構成原子数3～6のヘテロ環2価基」とは、上記で説明された「ヘテロ環2価基」の内、環構成原子数が3～6であることをいう。

本明細書中、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、ヘテロ環2価基」とは、上記で説明された「ヘテロ環2価基」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10であることをいう。

本明細書中、「窒素原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である

、「ヘテロ環 2 価基」とは、上記で説明された「ヘテロ環 2 価基」の内、窒素原子を 1～4 個含み、環の構成原子数が 5～6 であるものをいう。

本明細書中で、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～2 個含み、環の構成原子数が 4～7 である、単環のヘテロ環 2 価基」とは、上記で説明された「ヘテロ環 2 価基」の内、ヘテロ原子を 1～2 個含み、環の構成原子数が 4～7 である、単環のヘテロ環 2 価基をいう。

[0090] 本明細書中、「ヘテロアリアル基」（定義中の「ヘテロアリアル」部分である場合を含む）（「芳香族複素環基」と称する場合がある）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なるヘテロ原子を 1～6 個（好ましくは 1～4 個）含み、環の構成原子数が 5～14（好ましくは 5～10）である、単環又は縮合のヘテロアリアル基（芳香族複素環基）が挙げられる。

該「ヘテロアリアル基」（「芳香族複素環基」）の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの環の構成原子数が 5～6 の単環式ヘテロアリアル基（芳香族複素環基）；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト [2, 3-b] チエニル、フェノキサチエニル、インドリル

、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 $\beta$ -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの環の構成原子数が8~14縮合多環式（好ましくは2または3環式）ヘテロアリアル基（芳香族複素環基）が挙げられる。

[0091] 本明細書中、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が5~10である、ヘテロアリアル基」とは、上記で説明された「ヘテロアリアル基」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1~6個含み、環の構成原子数が5~10であるものをいう。

本明細書中、「環の構成原子数が5である、ヘテロアリアル基」とは、上記で説明された「ヘテロアリアル基」の内、環の構成原子数が5であるものをいう。

本明細書中、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~4個含み、環の構成原子数が5~6であるヘテロアリアル基」とは、上記で説明された「ヘテロアリアル基」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1~4個含み、環の構成原子数が5~6であるものをいう。

[0092] 本明細書中、「ヘテロアリアル2価基」（定義中の「ヘテロアリアル2価基」部分である場合を含む）としては、上記で説明された「ヘテロアリアル基」が、さらに一つの結合手を有することにより形成される2価の基が挙げられ、例えば、ピリジンジイルが挙げられる。

本明細書中、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が5~10である、ヘテロアリアル2価基」とは、上記で説明された「ヘテロアリアル2価基」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1~6個含み、環の構成原子数が5~10であるものをいう。

本明細書中、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は

異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、ヘテロアリアル2価基」とは、上記で説明された「ヘテロアリアル2価基」の内、ヘテロ原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6であるものをいう。

[0093] 本明細書中、「芳香族炭化水素環」としては、炭素数6～14（好ましくは、炭素数6～10）の芳香族炭化水素環が挙げられ、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

[0094] 本明細書中、「非芳香族炭化水素環」としては、飽和又は部分不飽和の環状炭化水素環が挙げられ、例えば、シクロアルカン、シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルカン」としては、「 $C_{3-10}$ シクロアルカン」が挙げられ、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケン」としては、「 $C_{3-10}$ シクロアルケン」が挙げられ、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセンが挙げられる。

本明細書中、「環の構成原子数が5又は6である非芳香族炭化水素環」とは、上記で説明された「非芳香族炭化水素環」の内、環の構成原子数が5又は6であるものをいう。

[0095] 本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1～6個（好ましくは1～4個）のヘテロ原子を含み、環の構成原子数5～14（好ましくは5～10）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チ

アジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの環の構成原子数5～6（5ないし6員）単環式芳香族複素環；  
ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの環の構成原子数8～14（8～14員）縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでもよい芳香族複素環」とは、上記で説明された「芳香族複素環」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～6個含み、かつ環構成原子として少なくとも一つの窒素原子を含むものをいう。

[0096] 本明細書中、「ヘテロ環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される1～6個（好ましくは、1～4個）のヘテロ原子を含み、環の構成原子数が3～14（好ましくは3～10）の非芳香族複素環が挙げられる。該「ヘテロ環」（「非芳香族複素環」）の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジ

ン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパニン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの環の構成原子数3～8（3～8員）単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ-β-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサテン、オクタヒドロイソキノリンなどの環の構成原子数9～14（9～14員）縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでいてもよいヘテロ環」とは、上記で説明された「ヘテロ環」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～6個含み、かつ環構成原子として少なくとも一つの窒素原子を含むものをいう。

本明細書中、「窒素原子を含み、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～3個含んでいてもよい、環の構成原子数が5又は6である、ヘテロ環」とは、上記で説明された「ヘテロ環」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～4個含み、かつ環構成原子として

少なくとも一つの窒素原子を含み、環の構成原子数が5又6であるものをいう。

本明細書中、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、ヘテロ環」とは、上記で説明された「ヘテロ環」の内、環構成原子としてヘテロ原子を1～6個含み、かつ環の構成原子数が3～10であるものをいう。

[0097] 本明細書中、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロ環基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮合ヘテロ環基」、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基」、その他の化合物(1)に関する定義規定中の「置換されていてもよい基や環」における「置換基」としては、例えば、下記の〔置換基群〕から選択される置換基が挙げられる。

該「置換基」は、置換可能な位置に1～5個（好ましくは1～3個）存在し得、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

なお、各基又は環等において、その「置換基」について特段の説明がなされている場合は、その説明に従うものとする。

[0098] 〔置換基群〕

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、

クロロメトキシ、トリフルオロエトキシ)、

(7)  $C_6-C_{14}$ アリアルオキシ基 (例、フェノキシ、ナフトキシ)、

(8)  $C_7-C_{16}$ アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ)、

(9)  $C_1-C_6$ アルキル-カルボニルオキシ基 (例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、

(10)  $C_6-C_{14}$ アリアル-カルボニルオキシ基 (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、

(11)  $C_1-C_6$ アルコキシ-カルボニルオキシ基 (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、

(12) 5~14員芳香族複素環基、

(13) 3~14員非芳香族複素環基、

(14) ホルミル基、

(15) カルボキシ基、

(16) ハロゲン化されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル-カルボニル基 (例、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル)、

(17)  $C_6-C_{14}$ アリアル-カルボニル基 (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル)、

(18)  $C_1-C_6$ アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(19) カルバモイル基、

(20) アミノ基、

(21) モノ-またはジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、

(22) モノ-またはジ- $C_6-C_{14}$ アリアルアミノ基 (例、フェニルアミノ)、

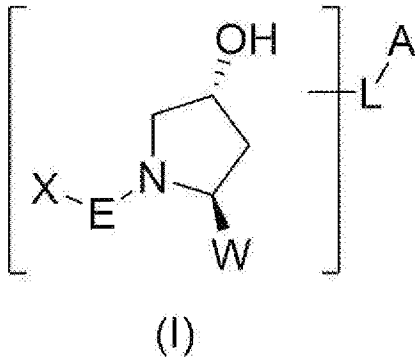
- (23) ホルミルアミノ基、
- (24)  $C_1-C_6$ アルキル-カルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (25)  $C_1-C_6$ アルコキシ-カルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (26) ハロゲン化されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル基 (例、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル)、
- (27)  $C_2-C_6$ アルケニル基 (例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル)、
- (28)  $C_2-C_6$ アルキニル基 (例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル)、
- (29)  $C_3-C_{10}$ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスシクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスシクロ [3. 2. 1] オクチル、アダマンチル)、
- (30)  $C_3-C_{10}$ シクロアルケニル基 (例、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル)、および
- (31)  $C_6-C_{14}$ アリール基 (例、フェニル、ナフチル)。

[0099] 本明細書中、「化学的リンカー」は、標的蛋白質の選択に応じて適宜当業者であれば決定することができる。詳細は後述する。

[0100] 本明細書中、「標的指向性リガンド」とは、「標的蛋白質」に結合することが可能である部分または結合する部分を有する基が挙げられる。詳細は後述する。

[0101] 本発明の化合物は、以下の構造式 (1) で示される化合物 (1) 又はその薬理的に許容される塩である。

[0102] [化17]



[0103] (式中、Lは、W又はXのいずれかと結合しており；

Eは、結合、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し；

Xは、置換されていてもよいアルキル基、

置換されていてもよいシクロアルキル基、

置換されていてもよいアリール基、

置換されていてもよいヘテロ環基、又は

置換されていてもよいヘテロアリール基、を示し；

Wは、置換されていてもよいアリール基、

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～

6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮合ヘ

テロ環基、

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～

6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ

アリール基、

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、及びヘテロ環基から選択され

る基で置換されていてもよいアルキル基、

シアノ基、又は

水素原子を示し；

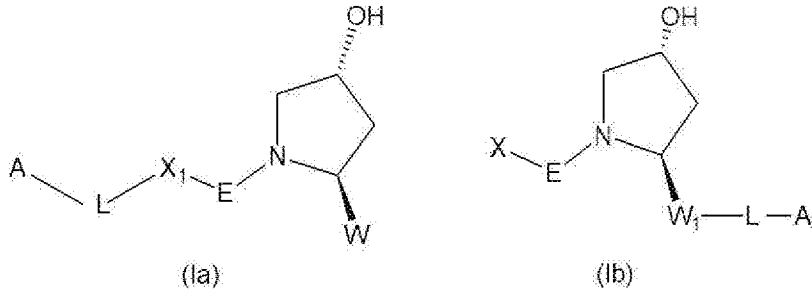
Lは、結合又は化学的リンカーを示し；及び

Aは、標的指向性リガンドを示す。)

[0104] 化合物(I)においては、Lは、W、又はXのいずれかと結合している。

従って、化合物（１）は構造的には以下の２つの態様を取り得る。これらの態様は、いずれも本発明の範囲に包含されるものである。

[0105] [化18]



[0106] (式中、E、X、W、L、及びAは、前記と同義であり、 $X_1$ 及び $W_1$ は、それぞれX、及びWから誘導される二価基を示す。)

[0107] 以下、化合物（１）の各記号について詳述する。

[Eについて]

Eは、結合、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し、好ましくは、結合又は $-CO-$ であり、より好ましくは $-CO-$ である。

[0108] [Xについて]

Xは、

置換されていてもよいアルキル基、

置換されていてもよいシクロアルキル基、

置換されていてもよいアリール基、

置換されていてもよいヘテロ環基、又は

置換されていてもよいヘテロアリール基、

を示し、好ましくは、

置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～

6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ

環基（より好ましくは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同

一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、置換されていてもよいヘテロ環基)、又は  
窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基(より好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、置換されていてもよいヘテロアリール基)、  
を示す。

[0109] 別の好ましい態様においては、Xは、 $-CHR^m-X^1-X^2$ で示される基で

あって、式中、 $R^m$ は

(1) 置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基(好ましくは、置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基)、

(2) 置換されていてもよいアリール基(好ましくは、置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基)、

(3) 置換されていてもよいヘテロアリール基(好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基)

(4) 置換されていてもよいヘテロ環基(好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基)

(5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基

を示し、

$X^1$ は、

(1) 結合、

(2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、

(3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよい

ヘテロアリール 2 価基、

好ましくは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～4 個含み、環の構成原子数が 5～6 である、炭素数 1～6 のアルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール 2 価基（例えば、ピリジンジイル、ピリミジンジイル、ピラゾールジイル、イミダゾールジイル、トリアゾールジイル、テトラゾールジイル、イソキサゾールジイル、オキサジアゾールジイル、等）、

(4) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル 2 価基、

(5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環 2 価基、又は

(6)  $-NR^{1\times}-$

(式中、

$R^{1\times}$ は

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、又は

3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基を示す。)

を示し、

$X^2$ は、

(1) 水素原子、

(2) 置換されていてもよいアルキル基（好ましくは、置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、より好ましくは、炭素数 1～6 のアルキル基）、

(3) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基、

(4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

好ましくは、炭素数 1～6 のアルキル基、及び炭素数 1～6 のアルコキシ基から選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～4 個含み、環の構成原子数が 5～6 である、ヘテロアリアル基（例えば、ピリジル、イソオキサゾリル等）、

(5) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル基、

(6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環基、

(7)  $-CO-$ 、

(8)  $-CO-$ （置換されていてもよいアルキル）、

好ましくは、 $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル）、

より好ましくは、 $-CO-$ （窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリアル基で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル）、

さらに好ましくは、 $-CO-$ （窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～4 個含み、環の構成原子数が 5～6 である、炭素数 1～6 のアルキル基で置換されていてもよい、ヘテロアリアル基（例えば、イソオキサゾリル等）で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル）、

(9)  $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリアル）、

(10)  $-CO-$ （窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリアル）、

(11)  $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル）、

好ましくは、 $-CO-$ （ハロゲンで置換されていてもよい炭素数 3～6 のシ

クロアルキル（例えば、シクロプロピル））、

(12)  $-CO-$ （窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基）、

(13)  $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン） $-$ （ $O-$ 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン） $_r-$

（式中、 $r$ は、1～6の整数を示す。））、

好ましくは、 $-CO-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-$ （ $O-$ 炭素数1～6のアルキレン） $_r-$

（式中、 $r$ は、1～6の整数を示す。））、

(14)  $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン） $-O-$ （置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン） $-CONH-$ （置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン） $-$ 、

好ましくは、 $-CO-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-O-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-CONH-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-$ 、

より好ましくは、 $-CO-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-O-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-CONH-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-$ 、

(15)  $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン） $-CONH-$ （置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン） $-$ 、

好ましくは、 $-CO-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-CONH-$ （炭素数1～6のアルキレン） $-$ 、又は

(16)  $-OR^{2x}$ 又は $-NR^{2x}R^{2x'}$

（式中、

$R^{2x}$ 及び $R^{2x'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基（好ましくは、炭素数1～6のアルキル基）、又は

3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基

を示す。)、

である。

[0110] [Wについて]

Wは、

(W1) 置換されていてもよいアリール基、

(W2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮合ヘテロ環基、

(W3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

(W4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、及びヘテロ環基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基、

(W5) シアノ基、又は

(W6) 水素原子を示す。

以下、Wにおける基(W1)～(W4)について詳述する。

[0111] 基(W1)：置換されていてもよいアリール基

「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」は、好ましくは、炭素数6～14のアリール基であり、より好ましくは、炭素数6～10のアリール基である。

当該アリール基は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」中で説明された「置換基群」から選択される1～3個の同一又は異なる置換基で、置換可能な位置で置換されていてもよい。

[0112] 基(W2)：窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮合ヘテロ環基

「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮

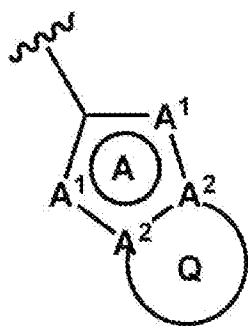
合ヘテロ環基」における「縮合ヘテロ環基」の意義は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができるが、好ましくは、2つの6員環が縮合した態様、及び5員環と6員環とが縮合した態様の両者を包含する。

当該「縮合ヘテロ環基」は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」中で説明された「置換基群」から選択される1～3個の同一又は異なる置換基で、置換可能な位置で置換されていてもよい。

前者には、例えば、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン等が包含される。

[0113] 以下、後者についてより具体的に説明する。後者は、好ましくは、式(W 2 a) :

[0114] [化19]



(W 2 a)

[0115] [式中、

基Aは、環の構成原子数が5である、置換されていてもよいヘテロアリアル基であって、2個のA<sup>1</sup>は、それぞれ独立して、CR<sup>Z1</sup>、N、NR<sup>Z2</sup>、O及びSから選択される基又は原子であり、

2個のA<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、C又はNを示し；及び

環Qは、

芳香族炭化水素環、

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含んでいてもよい芳香族複素環、

非芳香族炭化水素環、又は  
窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含んでいてもよいヘテロ環、  
を示し、  
ここで該環は、環の構成原子数が5～7であり、置換可能な位置で、  
ハロゲン原子、  
ヒドロキシ基、  
シアノ基、  
ヒドロキシカルボニル基、  
オキソ基、  
チオキソ基、  
置換されていてもよいアルキル基、  
置換されていてもよいシクロアルキル基、  
置換されていてもよいアルコキシ基、  
置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、  
-CO-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)、  
-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)、  
-N(R<sup>7c</sup>)-CO-R<sup>7d</sup>、及び  
-CO-R<sup>7e</sup>、  
から選択される基で置換されていてもよい。

(上記各式中、

R<sup>z1</sup>及びR<sup>z2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；-CO-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)；-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)；-N(R<sup>7c</sup>)-CO-R<sup>7d</sup>；アリール基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～3個含み、環の構成原子数が5～6である置換されていてもよいヘテロ

アリール基；から選択される基を示し（但し $R^{z2}$ は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基； $-N(R^{7a})(R^{7b})$ 又は $-N(R^{7c})-CO-R^{7d}$ ではない）；

$R^{7a}$ 及び $R^{7b}$ は、それぞれ独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基を示すか、又は、

$R^{7a}$ 及び $R^{7b}$ は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいヘテロ環を形成していてもよく；

$R^{7c}$ 及び $R^{7d}$ は、それぞれ独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基を示し；及び

$R^{7e}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。）]

で示される基である。

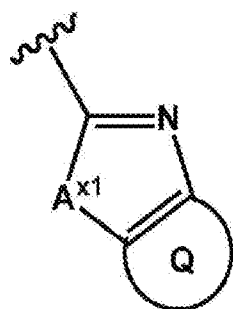
[0116] 基Aの「環の構成原子数が5である、置換されていてもよいヘテロアリール基であって、2個の $A^1$ は、それぞれ独立して、 $=CR^{z1}-$ 、 $=N-$ 、 $-NR^{z2}-$ 、 $-O-$ 及び $-S-$ から選択される基又は原子であり、2個の $A^2$ は、それぞれ独立して、炭素原子又は窒素原子を示す基」としては、例えば、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等が挙げられる。

[0117] 環Qにおける「芳香族炭化水素環」、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含んでもよい芳香族複素環」、「非芳香族炭化水素環」、及び「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含んでもよいヘテロ環」の各基の意義は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができる。

[0118] 環Qの上記「芳香族炭化水素環」等が置換されていてもよい置換基である「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」、「置換されていてもよいアルコキシ基」、「置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基」、「 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 」、「 $-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 」、「 $-\text{N}(\text{R}^{7c})-\text{CO}-\text{R}^{7d}$ 」及び「 $-\text{CO}-\text{R}^{7e}$ 」の各基の意義についても、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができる。

[0119] 基(W2)は、より好ましくは、式(W2b)：

[0120] [化20]



(W2b)

[0121] [式中、

$A^{x1}$ が、 $-\text{NR}^{z2}-$ 、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{S}-$ から選択される基又は原子であり（より好ましくは、 $-\text{NR}^{z2}-$ 及び $-\text{S}-$ から選択される基又は原子であり）；

環Qが、環の構成原子数が5又は6である非芳香族炭化水素環（例えば、テトラヒドロベンゼン）；又は

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～3個含んでいてもよい、環の構成原子数が5又は6である、ヘテロ環であり（より好ましくは、窒素原子及び酸素原子から選択される同一又は異なる原子を1～3個含んでいてもよい、環の構成原子数が6である、ヘテロ環であり）、ここで該環は、置換可能な位置で、 $-\text{CO}-\text{R}^{7e}$ 、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基及び炭素数3～4のシクロアルキル基から選択される置換基により置換されていてもよい。

(式中、 $R^{z2}$ 及び $R^{7e}$ は、前記と同義である。)

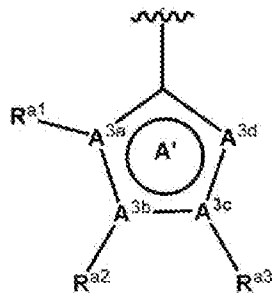
で示される基である。

[0122] 基(W3) : 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロアリール基

基(W3)における「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、ヘテロアリール基」及び当該ヘテロアリール基が置換されていてもよい「置換基」の意義は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができる。

[0123] 基(W3)は、好ましくは、以下の式(W3a) :

[0124] [化21]



(W3a)

[0125] [式中、

基A'は、環の構成原子数が5であるヘテロアリール基であって、

$A^{3a}$ 、 $A^{3b}$ 、 $A^{3c}$ 及び $A^{3d}$ は、それぞれ独立して、窒素原子、酸素原子、炭素原子及び硫黄原子から選択される原子であり、 $A^{3a}$ 、 $A^{3b}$ 、及び $A^{3c}$ が、窒素原子又は炭素原子である場合には、それぞれ $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 及び $R^{a3}$ を有している。

ここで、 $R^{a1}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、

- (4) 置換されていてもよいアリール基、
- (5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- (6) 置換されていてもよいヘテロ環基、

を示し、及び

$R^{a2}$ 及び $R^{a3}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよいアリール基、
- (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- (9)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアルキル)、
- (10)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいシクロアルキル)、
- (11)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアリール)、
- (12)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロアリール)、又は
- (13)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)

(上記式中、 $V^{a3a}$ は、

- 1)  $-CO-$ 、
- 2)  $-NR^{Va3}-$

(式中、 $R^{Va3}$ は、

- (a) 水素原子、
- (b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
- (c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基

を示す。)、

- 3)  $-O-$ 、
- 4)  $-S-$ 、

5)  $-SO-$ 、又は

6)  $-SO_2-$

を示す。)、又は

(14)  $-V^{a3b}-NR^{Na3}R^{Na3'}$

(式中、 $V^{a3b}$ は、

1)  $-CO-$

2)  $-SO-$ 、又は

3)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{Na3}$ 及び $R^{Na3'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよいアルキル基、

3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、

4) 置換されていてもよいアリール基、

5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は

6) 置換されていてもよいヘテロ環基を示し、

より好ましくは、

$R^{a1}$ は、

(1) 水素原子、

(2) 置換されていてもよいアルキル基、

を示し、及び

$R^{a2}$ 及び $R^{a3}$ は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、

(6) 置換されていてもよいアリール基、

(13)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)

(上記式中、 $V^{a3a}$ は、

1)  $-CO-$ 、

を示す。) 、又は



(式中、 $V^{a3b}$ は、

1)  $-CO-$

を示し、

$R^{Na3}$ 及び $R^{Na3'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよいアルキル基、

3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、又は

6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。]

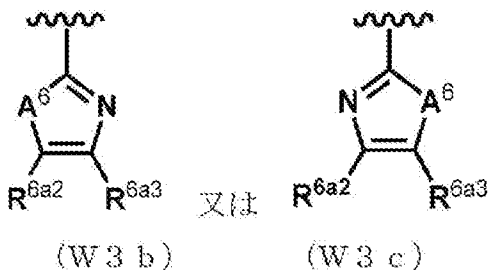
で示される基である。

[0126] 式(W3a)で示される基における「基A'」は、好ましくは、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基(例えば、1,2-チアゾリル、1,3-チアゾリル)、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアジアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基(1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル)、及びテトラゾリル基から選択される基であり、さらに好ましくは、イミダゾリル基、チアゾリル基、及びオキサゾリル基から選択される基である。

[0127] 式(W3a)で示される基における $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 及び $R^{a3}$ の意義は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができる。

[0128] 基(W3)は、より好ましくは、以下の式(W3b)及び(W3c)：

[0129] [化22]



[0130] [式中、

$A^{6}$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^{6a1}-$

(式中、 $R^{6a1}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (4) 置換されていてもよいアリール基、
- (5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- (6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)

であり；

$R^{6a2}$ が、

- (1) 水素原子、
- (2)  $CN$ 、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- (6) 置換されていてもよいオキセタニル基、
- (7) 置換されていてもよいアゼチジニル基、
- (8) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

又は

(9)  $-CO-NR^{a2N6}R^{a2N6'}$

(式中、 $R^{a2N6}$ 及び $R^{a2N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- 4) 置換されていてもよいオキセタニル基、又は
- 5) 置換されていてもよいアゼチジニル基、

を示す。)

であり；及び

$R^{6a3}$ が、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよいアリール基、
- (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- (9)  $-CO-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)、又は
- (10)  $-CO-NR^{a3N6}R^{a3N6'}$

(式中、 $R^{a3N6}$ 及び $R^{a3N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよいアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- 4) 置換されていてもよいアリール基、
- 5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- 6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)

である。]

で示される基である。

[0131] 以下、上記式中の $R^{6a1}$ 、 $R^{6a2}$ 及び $R^{6a3}$ を詳細に説明する。

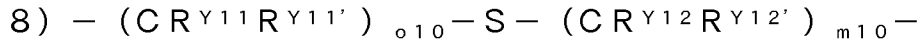
[0132]  $R^{6a1}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、

- (4) 置換されていてもよいアリール基、  
 (5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は  
 (6) 置換されていてもよいヘテロ環基  
 であり、好ましくは、  
 (1) 水素原子、  
 (2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、  
 (3) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、  
 (4) 置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基、  
 (5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は  
 (6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基  
 である。

より好ましくは、 $R^{6a1}$ は、

- (1) 水素、  
 (2) 炭素数1～6のアルキル基、又は  
 (3)  $-Y^{10a}-W^{10a}-Y^{10b}-W^{10b}$   
 [式中、 $Y^{10a}$ は、  
 1) 結合、  
 2)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-$ 、  
 3)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-V^{10}-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$ 、4)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-V^{10}-NR^{N10'}-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$ 、  
 5)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{o10}-NR^{N10'}-V^{10}-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$ 、  
 6)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{o10}-NR^{N10''}-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$ 、  
 7)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{o10}-O-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$ 又は



(式中、 $R^{Y11}$ 、 $R^{Y11'}$ 、 $R^{Y12}$ 及び $R^{Y12'}$ は、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
- (b) ハロゲン原子、
- (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、
- (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、
- (e) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、又は
- (f) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基

であるか、又は、

(g)  $R^{Y11}$ と $R^{Y11'}$ 及び $R^{Y12}$ と $R^{Y12'}$ が、それぞれ独立して結合し、炭素数3~10の置換されていてもよいシクロアルキル、又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n10$ は、1~6の整数を示し、

$V10$ は、

- (a)  $-CO-$ 、
- (b)  $-SO-$ 又は
- (c)  $-SO_2-$

を示し、

$m10$ は、0~6の整数を示し、

$R^{N10'}$ は、

- (a) 水素原子、
- (b) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、
- (c) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基、又は
- (d) 置換されていてもよい環の構成原子数3~6のヘテロ環基

を示し、

$o10$ は、2~6の整数を示し、

$R^{N10''}$ は、

(a) 水素原子、  
 (b) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、  
 (c) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、  
 (d) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基、  
 (e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は  
 (f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)  
 を示す。)

を示し、

$W^{10a}$  は、

- 1) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキレン基、
- 2) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール 2 価基、
- 3) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個含み、  
環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール 2  
価基、
- 4) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル 2 価基、又は
- 5) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個含み、  
環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環 2 価  
基

を示し、

$Y^{10b}$  は、

- 1)  $-(CR^{Y13}R^{Y13'})_{ny10c}-A^{Y10b}-(CR^{Y14}R^{Y14'})_{ny10d}-$   
 (式中、 $R^{Y13}$ 、 $R^{Y13'}$ 、 $R^{Y14}$  及び  $R^{Y14'}$  は、それぞれ独立して、  
 (a) 水素原子、  
 (b) ハロゲン原子、  
 (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、  
 (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)、  
 (e) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、又は  
 (f) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基

であるか、又は、

(g)  $R^{Y13}$ と $R^{Y13'}$ 及び $R^{Y14}$ と $R^{Y14'}$ が、それぞれ独立して互いに結合し、隣接する炭素原子とともに、炭素数3～10の置換されていてもよい単環若しくは縮合シクロアルカン、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n_{y10c}$ 及び $n_{y10d}$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y10b}$ は、

- (a) 結合、
- (b)  $-O-$ 、
- (c)  $-SO-$ 、
- (d)  $-SO_2-$ 、
- (e)  $-NR^{NY10e}-$

(式中、 $R^{NY10e}$ は、

- (i) 水素原子、
- (ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
- (iv) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、又は
- (vi)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。)、又は

- (f)  $-V^{Y10f}-NR^{NY10f}-$ 又は $NR^{NY10f}-V^{Y10f}-$

(式中、 $V^{Y10f}$ は、

- $-CO-$ 、
- $-SO-$ 又は
- $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY10f}$ は、

水素原子、  
置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、  
置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基又は  
置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基  
を示す。)

を示し、

W<sup>10b</sup>は、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基、
- 4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基、
- 5) 置換されていてもよい炭素数 3～10 の単環若しくは縮合シクロアルキル、
- 6) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環基、
- 7)  $-CONR^{NW10}R^{NW10'}$

(式中、 $R^{NW10}$ 及び $R^{NW10'}$ は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
  - (b) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、又は
  - (c) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基
- を示す。)、

- 8)  $-NR^{NW10''}R^{NW10'''}$

(式中、 $R^{NW10''}$ 及び $R^{NW10'''}$ は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、

(b) 無換の若しくは置換された炭素数 1～6 のアルキル、  
 (c) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル、  
 (d) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環基、  
 (e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は  
 (f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)  
 を示す。)

を示す。]、

(4) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル基、  
 (5) 置換されていてもよい炭素数 6～14 のアリール基、  
 (6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
 を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよい  
 ヘテロアリール基、又は  
 (7) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
 を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよい  
 ヘテロ環基、  
 である。

さらに好ましくは、 $R^{6a1}$ は、

- (1) 水素、
- (2) 炭素数 1～6 のアルキル基、又は
- (3)  $-Y^{10a}-W^{10a}-Y^{10b}-W^{10b}$

[式中、 $Y^{10a}$ は、

- 1)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-$ 、
- 2)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-V^{10}-NR^{N10'}-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}$   
 $-$ 、

(式中、 $R^{Y11}$ 、 $R^{Y11'}$ 、 $R^{Y12}$ 及び $R^{Y12'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子を示し、

$n10$ は、1～6の整数を示し、

$V^{10}$ は、

(a)  $-CO-$ 、

を示し、

$m_{10}$ は、0～6の整数を示し、

$R^{N_{10}}$ は、

(a) 水素原子、

を示す。)

を示し、

$W^{10a}$ は、

1) 炭素数6～10のアリール2価基、

2) 窒素原子及び酸素原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、ヘテロアリール2価基、

を示し、

$Y^{10b}$ は、

1)  $-(CR^{Y_{13}}R^{Y_{13'}})_{n_{y10c}}-A^{Y_{10b}}-(CR^{Y_{14}}R^{Y_{14'}})_{n_{y10d}}-$

(式中、 $R^{Y_{13}}$ 、 $R^{Y_{13'}}$ 、 $R^{Y_{14}}$ 及び $R^{Y_{14'}}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子を示し、

$n_{y10c}$ 及び $n_{y10d}$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y_{10b}}$ は、

(a) 結合、

(b)  $-O-$ 、

を示す。)

を示し、

$W^{10b}$ は、

1) 水素原子、

2) ハロゲンにより置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基及びハロゲンから選択される基により置換されていてもよい、炭素数6～10のアリール基、

3) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、炭素数1～6のアルキル基により置換されていてもよいヘテロアリール基、

を示す。)

を示す。]、

(4) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

(5) 置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基、

(6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は

(7) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、

である。

ここでは、各基の意義は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができる。

[0133]  $R^{6a2}$ は、

(1) 水素原子、

(2) CN、

(3) ハロゲン原子、

(4) 置換されていてもよいアルキル基、

(5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、

(6) 置換されていてもよいアリール基、

(7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、

(8) 置換されていてもよいヘテロ環基、

(9)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアルキル)、

(10)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいシクロアルキル)、

(11)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアリール)、

(12)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロアリアル)、又は

(13)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)

(上記式中、 $V^{a3a}$ は、

1)  $-CO-$ 、

2)  $-NR^{Va3}-$

(式中、 $R^{Va3}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、又は

(c) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基

を示す。)、

3)  $-O-$ 、

4)  $-S-$ 、

5)  $-SO-$ 、又は

6)  $-SO_2-$

を示す。)、又は

(14)  $-V^{a3b}-NR^{Na3}R^{Na3'}$

(式中、 $V^{a3b}$ は、

1)  $-CO-$

2)  $-SO-$ 、又は

3)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{Na3}$ 及び $R^{Na3'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよいアルキル基、

3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、

4) 置換されていてもよいアリアル基、

5) 置換されていてもよいヘテロアリアル基、又は

6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)を示す。]

であり、好ましくは、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- (6) 置換されていてもよいオキセタニル基、
- (7) 置換されていてもよいアゼチジニル基、
- (8) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

又は



(式中、 $R^{a2N6}$ 及び $R^{a2N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
  - 4) 置換されていてもよいオキセタニル基、又は
  - 5) 置換されていてもよいアゼチジニル基、
- を示す。)

であり、より好ましくは、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 炭素数1～4のアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- (6) 置換されていてもよいオキセタニル基、
- (7) 置換されていてもよいアゼチジニル基、
- (8) 炭素数1～6のアルコキシ基で置換されていてもよい炭素数6～10

のアリール基、

又は



(式中、 $R^{a2N6}$ 及び $R^{a2N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- 4) 置換されていてもよいオキセタニル基、又は
- 5) 置換されていてもよいアゼチジニル基、

を示す。)

である。

ここでは、各基の意義は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができる。

[0134]  $R^{6a3}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよいアリール基、
- (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- (9)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアルキル)、
- (10)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいシクロアルキル)、
- (11)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアリール)、
- (12)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロアリール)、又は
- (13)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)

(上記式中、 $V^{a3a}$ は、

1)  $-\text{CO}-$ 、

2)  $-\text{NR}^{\text{Va}3}-$

(式中、 $\text{R}^{\text{Va}3}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は

(c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基

を示す。)、

3)  $-\text{O}-$ 、

4)  $-\text{S}-$ 、

5)  $-\text{SO}-$ 、又は

6)  $-\text{SO}_2-$

を示す。)、又は

(14)  $-\text{Va}^{3b}-\text{NR}^{\text{Na}3}\text{R}^{\text{Na}3'}$

(式中、 $\text{Va}^{3b}$ は、

1)  $-\text{CO}-$

2)  $-\text{SO}-$ 、又は

3)  $-\text{SO}_2-$

を示し、

$\text{R}^{\text{Na}3}$ 及び $\text{R}^{\text{Na}3'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよいアルキル基、

3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、

4) 置換されていてもよいアリール基、

5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は

6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)を示す。]

で示される基、好ましくは、

(1) 水素原子、

- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよいアリール基、
- (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- (9)  $-CO-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)、又は
- (10)  $-CO-NR^{a3N6}R^{a3N6'}$

(式中、 $R^{a3N6}$ 及び $R^{a3N6'}$ は、それぞれ独立して、

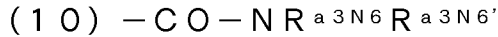
- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよいアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
  - 4) 置換されていてもよいアリール基、
  - 5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
  - 6) 置換されていてもよいヘテロ環基
- を示す。)

であり、より好ましくは、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基、
- (7) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子

を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、

(9)  $-CO-$  (窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基)、又は



(式中、 $R^{a3N6}$ 及び $R^{a3N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、
  - 4) 置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基、
  - 5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
  - 6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基
- を示す。)

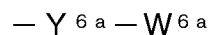
である。

さらに好ましくは、 $R^{6a3}$ は、

(第一群)

水素原子、又は炭素数1～6のアルキル基

(第二群)



(式中、

$Y^{6a}$ は、

- 1) 結合、
- 2)  $-(CR^{Y1}R^{Y1'})_{ny6a}-A^{Y6a}-(CR^{Y2}R^{Y2'})_{ny6b}-$

(式中、

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y1'}$ 、 $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
- (b) ハロゲン原子、
- (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)、
- (e) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
- (f) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基

を示すか、又は、

(g)  $R^{Y1}$ 及び $R^{Y1'}$ 、並びに $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3～10の、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n_{y6a}$ は、1～6の整数を示し、

$A^{Y6a}$ は、

- (a) 結合、
- (b)  $-CO-$ 、
- (c)  $-O-$ 、
- (d)  $-SO-$ 、
- (e)  $-SO_2-$ 、
- (f)  $-NR^{NY6a}-$ 、

(式中、 $R^{NY6a}$ は、

- (i) 水素原子、
- (i i) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (i i i) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
- (i v) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、又は

(v i)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル) を示す。)、又は

(g)  $-V^{Y6b}-NR^{NY6b}-$  又は  $-NR^{NY6b}-V^{Y6b}-$

(式中、 $V^{Y6b}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

(i i)  $-SO-$ 、又は

(i i i)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY6b}$ は、

(i) 水素原子、

(i i) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、

(i i i) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、又は

(i v) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環基を示す。

)

を示し、

$n y 6 b$ は、0～6 の整数を示し、及び

$W^{6a}$ は、

1) 水素原子、

2) ハロゲン原子、

3) 炭素数 3～10 の置換されていてもよいシクロアルキル基、

4) 炭素数 6～10 の置換されていてもよいアリール基、

5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は

6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環基、

を示す。)

で示される基、

(第三群)

式：

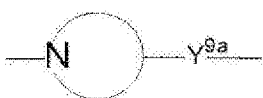


[式中、

$R^{9a}$ は、

(1) 式：

[0135] [化23]



[0136] (式中、

[0137] [化24]



[0138] は、

窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでいてもよい、環の構成原子数が3～10である、 $Y^{9a}$ に加えてさらに置換されていてもよいヘテロ環基

(例えば、それぞれが $Y^{9a}$ に加えてさらにオキソ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基又はテトラヒドロイソキノリル基)

を示し、及び

$Y^{9a}$ は、



(式中、 $R^{Y5}$ 、 $R^{Y5'}$ 、 $R^{Y6}$ 及び $R^{Y6'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

- (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル)、  
 (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル)、  
 (e) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル基、又は  
 (f) 置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル基  
 を示すか、又は、

(g)  $R^{Y5}$  及び  $R^{Y5'}$  並びに  $R^{Y6}$  及び  $R^{Y6'}$  は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素数 3~10 のシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1~6 個含み、環の構成原子数が 3~10 である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく；

$n_{y9a}$  及び  $n_{y9b}$  は、それぞれ独立して、0~6 の整数を示し；

$A^{Y9a}$  は、

- (a) 結合、  
 (b)  $-O-$ 、  
 (c)  $-SO-$ 、  
 (d)  $-SO_2-$ 、  
 (e)  $-NR^{NY9c}-$

(式中、 $R^{NY9c}$  は、

- (i) 水素原子、  
 (i i) 置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル基、  
 (i i i) 置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル基、  
 (i v) 置換されていてもよい環の構成原子数 3~6 のヘテロ環基、  
 (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1~6 のアルキル)、又は  
 (v i)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3~6 のシクロアルキル)

を示す。)、

- (f)  $-V^{Y9d}-NR^{NY9d}-$  又は  $-NR^{NY9d}-V^{Y9d}-$

(式中、 $V^{Y9d}$  は、

- (i)  $-CO-$ 、

(i i)  $-SO-$ 、又は

(i i i)  $-SO_2-$

を示し、及び

$R^{NY9d}$ は、

(i) 水素原子、

(i i) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(i i i) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

(i v) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基を示す。

)

を示す。)

を示す。]

で示される基、又は

[0139] (2) 式： $-NR^{N9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-NR^{N9'}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9'}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9''}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-O-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、又は  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-S-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$

[上記式中、

$R^{N9}$ は、

1) 水素原子、

2)  $-(CR^{N9a}R^{N9a'})_{nN9a}-Y^{N9}-W^{N9}$

(式中、 $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、

(d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)、

(e) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、又は  
 (f) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基  
 を示すか、又は、  
 (g)  $R^{N9a}$  及び  $R^{N9a'}$  は互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭  
 素数 3～10 の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は  
 (h) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
 を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよい  
 ヘテロ環基を形成してもよく；  
 $n_{N9a}$  は、1 から 6 の整数を示し；  
 $Y^{N9}$  は、

(a) 結合－、  
 (b)  $-O-$ 、  
 (c)  $-SO-$ 、  
 (d)  $-SO_2-$ 、  
 (e)  $-NR^{N9b}-$   
 (式中、 $R^{N9b}$  は、  
 (i) 水素原子、  
 (i i) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、  
 (i i i) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、  
 (i v) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環基、  
 (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は  
 (v i)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル  
 を示す。)、又は  
 (f)  $-V^{N9c}-NR^{N9c}-$  又は  $-NR^{N9c}-V^{N9c}-$   
 (式中、 $V^{N9c}$  は、  
 (i)  $-CO-$ 、  
 (i i)  $-SO-$ 、又は  
 (i i i)  $-SO_2-$  を示し、

$R^{N9c}$ は、

- (i) 水素原子、
  - (i i) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
  - (i i i) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基
- を示す。)

を示し、

$W^{N9}$ は、

- (a) 水素原子、
- (b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (c) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、
- (d) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、
- (e) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、又は
- (f) ハロゲン原子

を示す。)

を示し；

$R^{Y7}$ 、 $R^{Y7'}$ 、 $R^{Y8}$ 及び $R^{Y8'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- 4)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)、
- 5) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
- 6) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基

を示すか、又は、

- 7)  $R^{Y7}$ 及び $R^{Y7'}$ 並びに $R^{Y8}$ 及び $R^{Y8'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一

又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく；

$n_9$ は、1～6の整数を示し；

$V_9$ は、

1)  $-CO-$ 、

2)  $-SO-$ 、

3)  $-SO_2-$ 、または

4) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環2価基を示し；

$m_9$ は、0～6の整数を示し；

$R^{N_9'}$ は

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

4) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基を示し；

$o_9$ は、2～6の整数を示し；

$R^{N_9''}$ は

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

4) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基、

5)  $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル）、又は

6)  $-CO-$ （置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル）

を示す。]

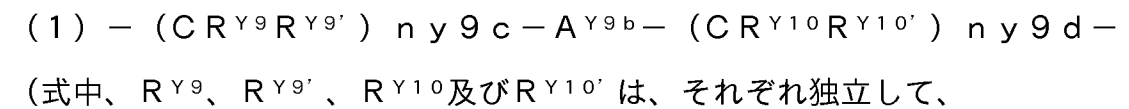
で示される基；

[0140]  $W^{9a}$ は、

(1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、

- (2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、
- (4) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル2価基、又は
- (5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環2価基を示し、

[0141]  $Y^{9b}$ は、



- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- 4)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)、
- 5) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル又は
- 6) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基を示すか、又は
- 7)  $R^{Y9}$ と及び $R^{Y9'}$ 並びに $R^{Y10}$ 及び $R^{Y10'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3～10の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基を形成してもよく、

$n y 9 c$ 及び $n y 9 d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y9b}$ は、

- 1) 結合、
- 2)  $-O-$ 、
- 3)  $-SO-$ 、
- 4)  $-SO_2-$ 、

5)  $-NR^{NY9e}-$ 、

(式中、 $R^{NY9e}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、

(e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、

(f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。) 、又は

6)  $-V^{Y9f}-NR^{NY9f}-$ 又は $-NR^{NY9f}-V^{Y9f}-$

(式中、 $V^{Y9f}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

(ii)  $-SO-$ 、又は

(iii)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY9f}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

(iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基

を示す。)

を示し、

[0142]  $W^{9b}$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

(4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよい

ヘテロアリール基、

(5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

(6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、

(7)  $-CONR^{NW9}R^{NW9'}$

(式中、 $R^{NW9}$ 及び $R^{NW9'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は

3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基を示す。) 、又は

4)  $-NR^{NW9''}R^{NW9'''}$

(式中、 $R^{NW9''}$ 及び $R^{NW9'''}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、

(e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル) 、又は

(f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。)

を示す。]

である。

よりさらに好ましくは、 $R^{6a3}$ は、

(第1群)

水素原子、又は炭素数1～6のアルキル基

(第2群)

$-Y^{6a}-W^{6a}$

(式中、

$Y^{6a}$ は、

1) 結合、

2)  $-(CR^{Y1}R^{Y1'})_{ny6a}-A^{Y6a}-(CR^{Y2}R^{Y2'})_{ny6b}-$

(式中、

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y1'}$ 、 $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して、

水素原子を示し、

$ny6a$ は、1～6の整数を示し、

$A^{Y6a}$ は、

(a) 結合

(b)  $-O-$ 、

(c)  $-NR^{NY6a}-$ 、

(式中、 $R^{NY6a}$ は、

炭素数3～6のシクロアルキル基及び炭素数6～10のアリール基から選択

される置換基により置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

を示す。)、又は

(d)  $-V^{Y6b}-NR^{NY6b}-$ 又は $-NR^{NY6b}-V^{Y6b}-$

(式中、 $V^{Y6b}$ は、

$-CO-$ 、

を示し、

$R^{NY6b}$ は、

炭素数3～6のシクロアルキル基及び炭素数6～10のアリール基から選択

される基により置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

を示し、

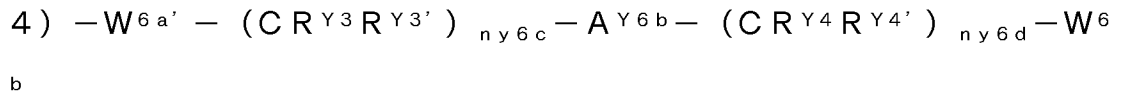
$ny6b$ は、0～6の整数を示し、及び

$W^{6a}$ は、

1) 水素原子、

2) 炭素数3～10のシクロアルキル基、

3) 炭素数6～10のアリール基、



[式中、

$W^{6a'}$  は、

- (1) 炭素数3～10のシクロアルキル2価基、
- (2) 炭素数6～10のアリール2価基、

を示し、

$R^{Y3}$ 、 $R^{Y3'}$ 、 $R^{Y4}$ 及び $R^{Y4'}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、

$A^{Y6b}$ は、

- (1) 結合、
- (2)  $-O-$ 、又は
- (3)  $-V^{Y6d}-NR^{NY6d}-$

(式中、 $V^{Y6d}$ は、

$-CO-$ 、

を示す。)、及び

$R^{NY6d}$ は、

炭素数1～6のアルキル基、

を示す。)

を示し、

$ny6c$ 及び $ny6d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$W^{6b}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (4) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、炭素数1～6のアルキル基により置換されていてもよいヘテロアリール基]

(第3群)

式：

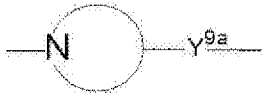


[式中、

$R^{9a}$ は、

(1) 式：

[0143] [化25]



[0144] (式中、

[0145] [化26]



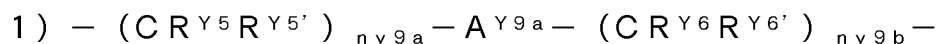
[0146] は、

窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでもよい、環の構成原子数が3～10である、 $Y^{9a}$ に加えてさらに置換されていてもよいヘテロ環基

(例えば、それぞれが $Y^{9a}$ に加えてさらにオキソ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基又はテトラヒドロイソキノリル基)

を示し、

$Y^{9a}$ は、



(式中、 $R^{Y5}$ 、 $R^{Y5'}$ 、 $R^{Y6}$ 及び $R^{Y6'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子を示し、

$n_{y9a}$ 及び $n_{y9b}$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し；

$A^{Y9a}$ は、

(a) 結合、

(b)  $-O-$ 、

(e)  $-NR^{NY9c}-$

(式中、 $R^{NY9c}$ は、

(i) 水素原子、

(f)  $-V^{Y9d}-NR^{NY9d}-$ 又は $-NR^{NY9d}-V^{Y9d}-$

(式中、 $V^{Y9d}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

を示し、及び

$R^{NY9d}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 炭素数1～6のアルキル基、

を示す。]

で示される基、又は

(2) 式： $-NR^{N9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{n9}-V^9-NR^{N9'}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9'}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、  
 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9''}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、 $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-O-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$ 、又は

[上記式中、

$R^{N9}$ は、

1) 水素原子、

2)  $-(CR^{N9a}R^{N9a'})_{nN9a}-Y^{N9}-W^{N9}$

(式中、 $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は、

(d)  $R^{N9a}$  及び  $R^{N9a'}$  は互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数 3～6 のシクロアルキル基、又は酸素原子を 1～2 個含み、環の構成原子数が 5～6 である、ヘテロ環基を形成してもよく；

$n_{N9a}$  は、1 から 6 の整数を示し；

$Y^{N9}$  は、

- (a) 結合、
- (b)  $-O-$ 、
- (c)  $-NR^{N9c}-V^{N9c}-$

(式中、 $V^{N9c}$  は、

- (i)  $-CO-$  を示す) を示し、

$R^{N9c}$  は、

- (i) 水素原子、又は
  - (i i) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
- を示す。)

を示し、

$W^{N9}$  は、

- (a) 水素原子、
- (b) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
- (c) 炭素数 3～6 のシクロアルキル基、
- (d) 炭素数 6～10 のアリール基、

又は

- (f) ハロゲン原子

を示す。)

を示し；

$R^{Y7}$ 、 $R^{Y7'}$ 、 $R^{Y8}$  及び  $R^{Y8'}$  は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子
- 2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基を示し、

$n_9$  は、1～6 の整数を示し；

$V^9$ は、

1)  $-CO-$ 、

2) 置換されていてもよい環の構成原子数が3～6のヘテロ環2価基を示し

;

$m_9$ は、0～6の整数を示し;

$R^{N9'}$ は

1) 水素原子、

2) 炭素数1～6のアルキル基、

を示し;

$o_9$ は、2～6の整数を示し;

$R^{N9''}$ は

1) 水素原子、

を示す。]

で示される基;

[0147]  $W^{9a}$ は、

(1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、

(2) 炭素数6～10の置換されていてもよいアリール2価基、

(3) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個  
含み、環の構成原子数が5～6である、置換されていてもよいヘテロアリール  
2価基、又は

(5) 窒素原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、置換され  
ていてもよいヘテロ環2価基を示し、

[0148]  $Y^{9b}$ は、

(1)  $-(CR^{Y9}R^{Y9'})_{ny9c}-A^{Y9b}-(CR^{Y10}R^{Y10'})_{ny9d}-$

(式中、 $R^{Y9}$ 、 $R^{Y9'}$ 、 $R^{Y10}$ 及び $R^{Y10'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、又は

2) ハロゲン原子を示し、

$ny9c$ 及び $ny9d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y9b}$ は、

- 1) 結合、
  - 2)  $-O-$ 、
- を示し、
- を示し、

[0149]  $W^{9b}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) ハロゲンにより置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、
- (4) 窒素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、炭素数1～6のアルキル基により置換されていてもよいヘテロアリール基、

(5)  $-CONR^{NW9}R^{NW9'}$

(式中、 $R^{NW9}$ 及び $R^{NW9'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 炭素数1～6のアルキル基、又は
- を示す。]

で示される基である。

[0150] 基(W4)：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、及びヘテロ環基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基

基(W4)は、好ましくは、1) ハロゲン原子、2) ヒドロキシ基、3) 炭素数1～6のアルコキシ基、及び4) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基から選択される1～3個の基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基である。

[0151] [Lについて]

Lは、結合又は化学的リンカーを示し、好ましくは、式(L-1)： $-(L_a)_q-$  [式中、qが、1から100までの整数(より好ましくは、1～

50の整数)を示し、及び

q個の $L_a$ が、それぞれ独立して、

(1) 結合、(2)  $CR^{L1}R^{L1'}$ 、(3) O、(4) S、(5) CO、(6) SO、(7)  $SO_2$ 、(8)  $NR^{L1}$ 、(9)  $CONR^{L1}$ 、(10)  $NR^{L1}CO$ 、(11)  $NR^{L1}CONR^{L1'}$ 、(12)  $SONR^{L1}$ 、(13)  $NR^{L1}SO$ 、(14)  $SO_2NR^{L1}$ 、(15)  $NR^{L1}SO_2$ 、(16)  $NR^{L1}SO_2NR^{L1'}$ 、(17)  $CR^{L1}=CR^{L1'}$ 、(18)  $C\equiv C$ 、(19)  $SiR^{L1}R^{L1'}$ 、(20)  $P(O)R^{L1}$ 、(21)  $P(O)OR^{L1}$ 、(22)  $NR^{L1}C(=NCN)NR^{L1'}$ 、(23)  $NR^{L1}C(=NCN)$ 、(24) 置換されていてもよいシクロアルキル2価基、(25) 置換されていてもよいヘテロ環2価基、(26) 置換されていてもよいアリール2価基、又は(27) 置換されていてもよいヘテロアリール2価基

(上記式中、 $R^{L1}$ 及び $R^{L1'}$ は、それぞれ独立して、

1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3)  $-CN$ 、4)  $-NO_2$ 、5)  $-SF_5$ 、6)  $-CO_2H$ 、7)  $-N(R^{L2}R^{L2'})$ 、8)  $-A^{L2}R^{L2}$ 、9) 置換されていてもよいアルキル基、10) 置換されていてもよいシクロアルキル基、11) 置換されていてもよいヘテロ環2価基、12) 置換されていてもよいアリール基、13) 置換されていてもよいヘテロアリール基、14)  $-SO_2R^{L2}$ 、15)  $-P(O)(OR^{L2})OR^{L2'}$ 、16)  $-C\equiv CR^{L2}$ 、17)  $-C(R^{L2})=C(R^{L2'}R^{L2''})$ 、18)  $-COR^{L2}$ 、19)  $-CON(R^{L2}R^{L2'})$ 、20)  $-SO_2N(R^{L2}R^{L2'})$ 、21)  $-N(R^{L2})CON(R^{L2'}R^{L2''})$ 、又は22)  $-N(R^{L2})SO_2N(R^{L2'}R^{L2''})$ )

(上記式中、 $A^{L2}$ は、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $R^{L2}$ 、 $R^{L2'}$ 、及び $R^{L2''}$ は、それぞれ独立して、a) 水素原子、b) 置換されていてもよい $C_1-C_8$ のアルキル基、又はc) 置換されていてもよい $C_3-C_8$ のシクロアルキル基を示す。)から選択される基を示す。]

で示される基である。

[0152]  $L$ は、より好ましくは、式( $L-11$ ):  $-L_{b1}-L_{b2}-L_{b3}-$

[式中、 $L_{b1}$ 及び $L_{b3}$ は、それぞれ独立して、

(1) 結合、(2)  $CR^{L1}R^{L1'}$ 、(3) O、(4) S、(5) SO、(6)  $SO_2$ 、(7)  $NR^{L1}$ 、(8)  $SO_2NR^{L1}$ 、(9)  $NR^{L1}SO_2$ 、(10)  $SONR^{L1}$ 、(11)  $NR^{L1}SO$ 、(12)  $CONR^{L1}$ 、(13)  $NR^{L1}CO$ 、(14)  $NR^{L1}CONR^{L1'}$ 、(15)  $NR^{L1}SO_2NR^{L1'}$ 、又は(16) COを示し、及び

$L_{b2}$ は、

(1) 結合、(2)  $(CH_2)_{1-10}$ 、(3)  $(CH_2)_{0-6}-O-(CH_2)_{0-6}$ 、(4)  $(CH_2)_{0-6}-CONH-(CH_2)_{0-6}$ 、(5)  $(CH_2)_{0-6}-NHCO-(CH_2)_{0-6}$ 、(6)  $(CH_2)_{0-6}-NH-(CH_2)_{0-6}$ 、(7)  $(CH_2)_{0-6}-NHSO_2-(CH_2)_{0-6}$ 、又は(8)  $(CH_2)_{0-6}-SO_2NH-(CH_2)_{0-6}$ を示す。

(式中、 $R^{L1}$ 及び $R^{L1'}$ は、前記と同義である。)]

で示される基である。

[0153]  $L$ は、さらに好ましくは、式(L-III)： $-L_1-L_2-L_3-$

[式中、 $L_1$ 及び $L_3$ は、それぞれ独立して、

(1) 結合、(2)  $CR^{L1}R^{L1'}$ 、(3) O、(4) S、(5) SO、(6)  $SO_2$ 、(7)  $NR^{L1}$ 、(8)  $SO_2NR^{L1}$ 、(9)  $NR^{L1}SO_2$ 、(10)  $SONR^{L1}$ 、(11)  $NR^{L1}SO$ 、(12)  $CONR^{L1}$ 、(13)  $NR^{L1}CO$ 、(14)  $NR^{L1}CONR^{L1'}$ 、(15)  $NR^{L1}SO_2NR^{L1'}$ 又は(16) COを示し、及び

$L_2$ は、

$(CH_2)_{p1a}-O-(CH_2-CH_2-O)_{p2a}-(CH_2)_{p3a}$

(式中、

$p1a$ 及び $p3a$ は、隣接する $L_1$ 又は $L_3$ の直接結合する原子が炭素原子又は結合の場合には、0～10の整数を示し、それ以外の原子の場合には、2～10の整数を示し、及び

$p2a$ は0～10の整数を示す。)を示す。]

で示される基である。

[0154] Lは、特に好ましくは、 $-L_{b1}-L_{b2}-L_{b3}-$

[式中、 $L_{b1}$ 及び $L_{b3}$ は、それぞれ独立して、

(1) 結合、(2)  $CR^{L1}R^{L1'}$ 、(3) O、(4) S、(5) SO、(6)  $SO_2$ 、(7)  $NR^{L1}$ 、(8)  $SO_2NR^{L1}$ 、(9)  $NR^{L1}SO_2$ 、(10)  $SONR^{L1}$ 、(11)  $NR^{L1}SO$ 、(12)  $CONR^{L1}$ 、(13)  $NR^{L1}CO$ 、(14)  $NR^{L1}CONR^{L1'}$ 、(15)  $NR^{L1}SO_2NR^{L1'}$ 、又は(16) COを示し、及び

$L_{b2}$ は、

(1) 結合、(2)  $(CH_2)_{1-10}$ 、(3)  $(CH_2)_{0-6}-O-(CH_2)_{0-6}$ 、(4)  $(CH_2)_{0-6}-CONH-(CH_2)_{0-6}$ 、(5)  $(CH_2)_{0-6}-NHCO-(CH_2)_{0-6}$ 、(6)  $(CH_2)_{0-6}-NH-(CH_2)_{0-6}$ 、(7)  $(CH_2)_{0-6}-NHSO_2-(CH_2)_{0-6}$ 、又は(8)  $(CH_2)_{0-6}-SO_2NH-(CH_2)_{0-6}$ を示す。

(式中、 $R^{L1}$ 及び $R^{L1'}$ は、前記と同義である。)]

で示される基である。

[0155] 上記定義中の、「置換されていてもよいシクロアルキル2価基」、「置換されていてもよいヘテロ環2価基」、「置換されていてもよいアリール2価基」、「置換されていてもよいヘテロアリール2価基」、「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいシクロアルキル基」、「置換されていてもよいアリール基」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」、「置換されていてもよい $C_1-C_8$ のアルキル基」、及び「置換されていてもよい $C_3-C_8$ のシクロアルキル基」の各基の意義は、前記した「本明細書中で用いられる各基の定義」を参照することができる。

[0156] [Aについて]

Aは、標的指向性リガンドを示すが、より具体的には、標的蛋白質に結合することが可能である部分又は結合する部分を有する基であればよく、例え

ば、好ましい標的指向性リガンドの具体例として、以下の標的蛋白質に結合する化合物が挙げられる。但し、本発明の「標的指向性リガンド」は、これらに限定されるものではない。

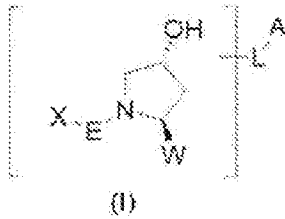
当業者であれば、目的とする標的蛋白質に応じて標的指向性リガンドを適宜選択もしくは設計して用いることができる。例えば、後記の実施例163～165に記載されたものが、その一例として挙げられる。

[0157] 本発明においては、Aが結合する標的蛋白質は、構造、制御、ホルモン、酵素、遺伝子調節、免疫、収縮、貯蔵、輸送、及びシグナル伝達からなる群より選択される生物学的機能を有する蛋白質であることが好ましく、当該タンパク質が、触媒活性、アロマトラーゼ活性、運動活性、ヘリカーゼ活性、代謝過程（同化及び異化）、抗酸化活性、蛋白質分解、生合成、キナーゼ活性、オキシドレダクターゼ活性、トランスフェラーゼ活性、ヒドロラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素制御因子活性、シグナルトランスデューサー活性、構造分子活性、結合活性（蛋白質、脂質糖質）、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞間情報伝達、生物過程の制御、発生、細胞分化、刺激応答、細胞接着、細胞死、輸送（蛋白質輸送体活性、核内輸送、イオン輸送体活性、チャネル輸送体活性、担体活性、パーミアーゼ活性、分泌活性、電子輸送体活性）、病原性、ウイルス外殻、シャペロン制御因子活性、核酸結合活性、転写制御因子活性、エピジェネティクス制御、凝集、細胞外組織化、生物発生活性、又は翻訳制御因子活性に関与する蛋白質を含む、構造蛋白質、受容体、酵素、細胞表面蛋白質、細胞の統合された機能に係る蛋白質からなる群より選択されるものであることがより好ましい。

[0158] 本発明においては、Aが結合する標的蛋白質が、がん関連蛋白質、自己免疫疾患関連蛋白質、炎症性疾患関連蛋白質、神経変性疾患関連蛋白質、筋疾患関連蛋白質、感覚器系疾患関連蛋白質、循環器系疾患関連蛋白質、代謝性疾患関連蛋白質、遺伝子性疾患関連蛋白質に係る蛋白質からなる群より選択されるものであることが好ましい。

- [0159] 化合物（I）が、光学異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法（例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等）によりそれぞれを単品として得ることができる。
- [0160] 化合物（I）は、適宜プロドラッグに変換してもよく、このような実施態様も本発明の範囲に含まれる（以下、化合物（I）とそのプロドラッグを総称して「本発明化合物」と称する場合がある）。プロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。
- [0161] 化合物（I）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。また、化合物（I）は、同位元素（例、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など）などで標識または置換された化合物であってもよく、同位元素で標識または置換された化合物は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography, PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用であり得る。 $^1\text{H}$ を $^2\text{H}$ （D）に変換した重水素変換体も、化合物（I）に包含される。
- [0162] 互変異性体も、化合物（I）に包含される。
- [0163] [本発明の標的蛋白質分解誘導化合物の製造方法について]  
以下、化合物（I）の製造方法について説明する。
- [0164] （一般合成アプローチ）
- [0165] 本発明の化合物は、以下の方法A～Xによって製造することができる。これらの方法や工程は互いに組み合わせても良いが、その製造方法はこれらに限定されるものではない。
- [0166] 本発明の式（I）：
- [0167]

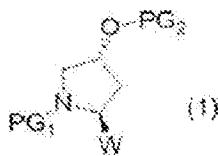
[化27]



[0168] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0169] 本発明の中間体の式(1)：

[0170] [化28]



[0171] (式中、PG<sub>1</sub>はアミンの保護基を意味し、PG<sub>2</sub>はヒドロキシの保護基を意味し、その他の記号は前述と同義である。)

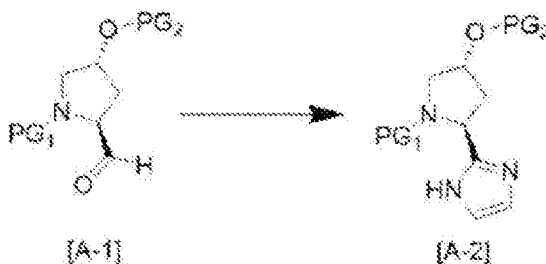
PG<sub>1</sub>で表される保護基としては、例えばカーバメート系保護基が挙げられる。PG<sub>2</sub>で表される保護基としては、例えばシリル系保護基が挙げられる。

PG<sub>1</sub>が例えばBoc基の場合、脱保護は適当な溶媒中、酸の存在下で実施することができる。PG<sub>2</sub>が例えばTBS基の場合、脱保護は適当な溶媒中、酸あるいは塩基あるいはフッ化物イオンの存在下で実施することができる。

[0172] 合成法A

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうちWがイミダゾリル基で示される中間体、すなわち下記の化合物[A-2]を製造するのに適する。

[0173] [化29]



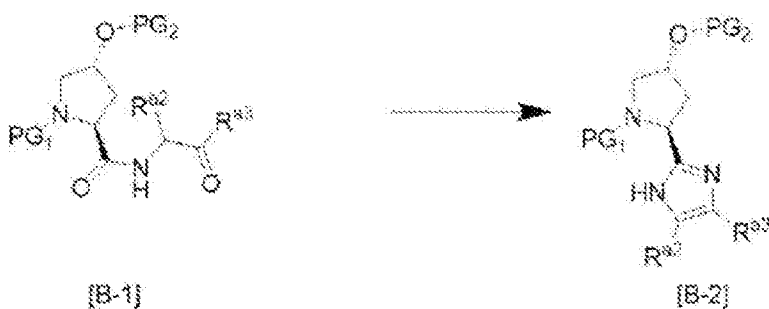
[0174] (式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 [A-2] は、公知の方法（例えば、BIOORGANIC & Medicinal Chemistry Letters, 26 (21), 5354-5360; 2016）に準じて一般式 [A-1] から導くことができる。

[0175] 合成法 B

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち W がイミダゾリル基で示され、かつ  $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$  が置換されている中間体、すなわち下記の化合物 [B-2] を製造するのに適する。

[0176] [化30]



[0177] (式中、各記号は前記と同義である。)

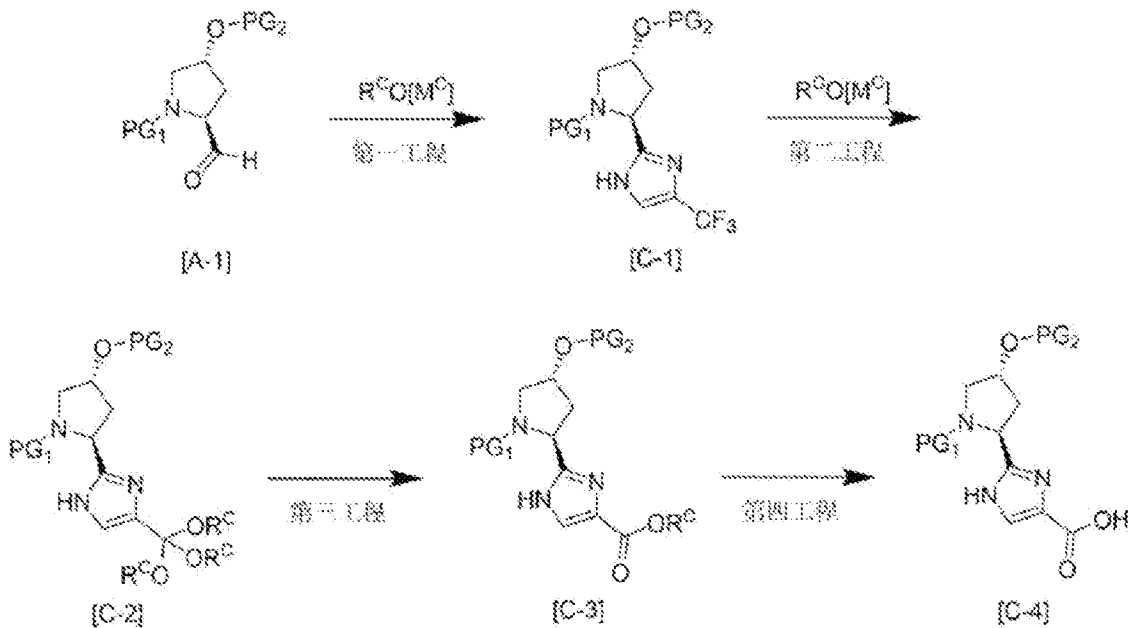
一般式 [B-2] は、公知の方法（例えば、WO2006099060）に準じて一般式 [B-1] から導くことができる。

[0178] 合成法 C

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち W がイミダゾリル基で示され、かつ  $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$  が水素原子であり、 $R^{a3}$  がカルボン酸で置換されている中間体、すなわち下記の化合物 [C-4] を製造するのに適する。

[0179]

[化31]



[0180] (式中、R<sup>o</sup>O [M<sup>o</sup>] はアルカリ金属アルコキッドを示し、各記号は前記と同義である。)

一般式 [C-1] は、公知の方法 (例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 33 (1), 317-27; 1990) に準じて化合物 [A-1] から導くことができる。

一般式 [C-2] は、一般式 [C-1] の塩基によるトリフルオロ基の分解で得られる。反応はアルカリ金属アルコキッドを用いて、適切なアルコール溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常5分から12時間である。アルコキシ基を有する塩基としては、ナトリウムメトキッドの如きアルカリ金属アルコキッド、具体的にはカリウムメトキッド、ナトリウムメトキッド、リチウムメトキッド、ナトリウムエトキッド、カリウムtert-ブトキッド等が挙げられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

一般式 [C-3] は、一般式 [C-2] の酸性条件による分解で得られる。反応は、酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応時間により異なるが、通常1時

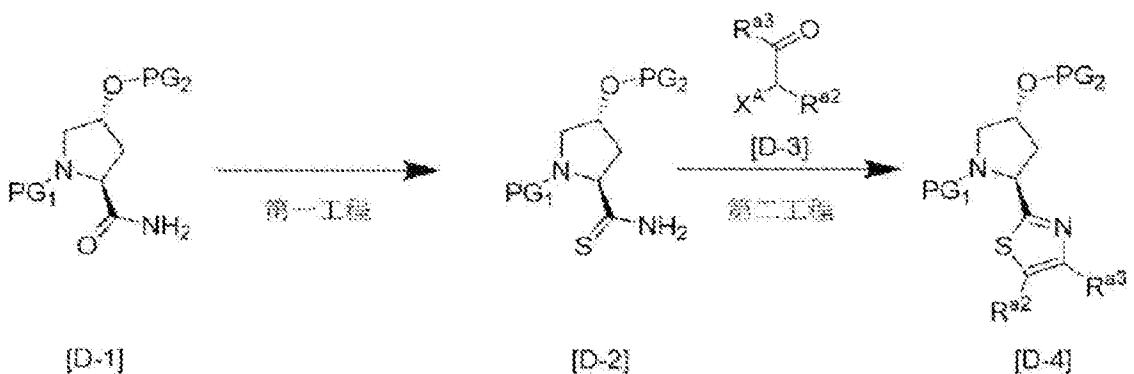
間から24時間で反応が進行する。酸としては、トリフルオロ酢酸、塩酸等があげられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、メタノール、酢酸エチル、トルエン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。

一般式 [C-4] は、一般式 [C-3] を塩基性条件、もしくは酸性条件に付すことで得られる。反応は、塩基もしくは酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応時間により異なるが、通常1時間から48時間で反応が進行する。塩基を用いる場合は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、酸を用いる場合は、トリフルオロ酢酸、塩酸等が挙げられる。溶媒としては、塩基を用いる場合は例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水が挙げられ、酸を用いる場合は、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、メタノール、酢酸エチル、トルエン、1,4-ジオキサン、水等が挙げられる。

#### [0181] 合成法D

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうちWがチアゾリル基で示され、かつ  $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$  で置換されている中間体、すなわち下記の化合物 [D-4] を製造するのに適する。

#### [0182] [化32]



[0183] (式中、 $X^A$ はハロゲン原子であり、各記号は前記と同義である。ハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。)

一般式 [D-2] は、一般式 [D-1] をチオアミド化することにより得

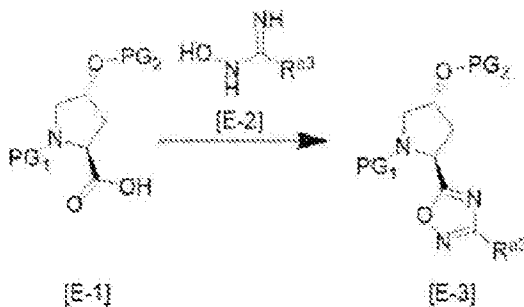
られる。チオアミド化反応は、硫化剤を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常0.5時間から24時間である。硫化剤としては、例えばローソン試薬や五硫化ニリン等が挙げられる。溶媒としては、例えば1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。

一般式 [D-4] は、公知の方法（例えば、ChemBioChem, 12 (15), 2284-2288; 2011やWO2009098448やWO2010060952）に準じて一般式 [D-2] と一般式 [D-3] から導くことができる。

#### [0184] 合成法 E

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうちWがオキサジアゾリル基で示され、かつR<sup>a3</sup>で置換されている中間体、すなわち下記の化合物 [E-3] を製造するのに適する。

#### [0185] [化33]



[0186] (式中、各記号は前記と同義である。)

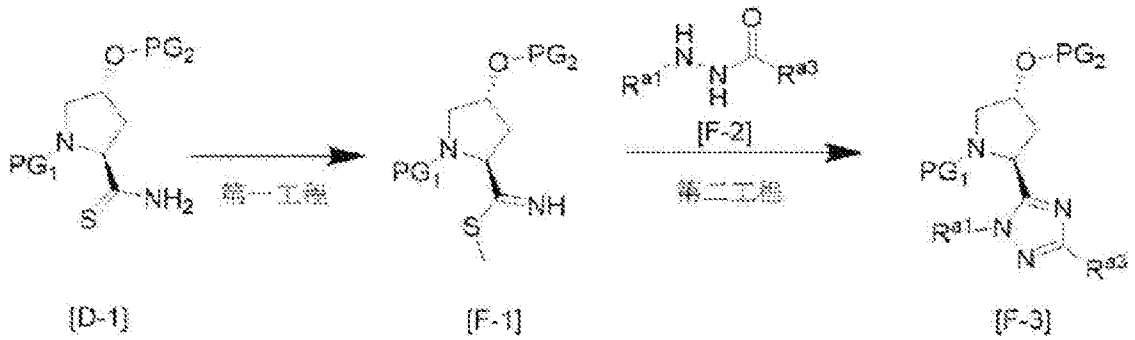
一般式 [E-3] は、公知の方法（例えば、WO2016044386）に準じて一般式 [E-1] と一般式 [E-2] から導くことができる。

#### [0187] 合成法 F

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうちWがトリアゾリル基で示され、かつR<sup>a1</sup>、R<sup>a3</sup>で置換されている中間体、すなわち下記の化合物 [F-3] を製造するのに適する。

#### [0188]

[化34]



[0189] (式中、各記号は前記と同義である。)

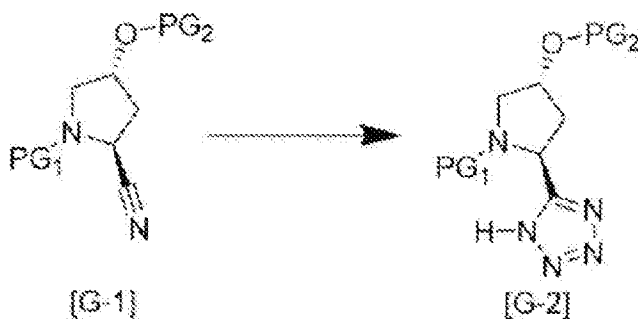
一般式 [F-1] は、公知の方法 (例えば、Tetrahedron Letters, 45 (52), 9557-9559; 2004) に準じて一般式 [D-1] から導くことができる。

一般式 [F-3] は、公知の方法 (例えば、US 20120264735) に準じて一般式 [F-1] と一般式 [F-2] から導くことができる。

[0190] 合成法G

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうちWがテトラゾリル基で示される中間体、すなわち下記の化合物 [G-2] を製造するのに適する。

[0191] [化35]



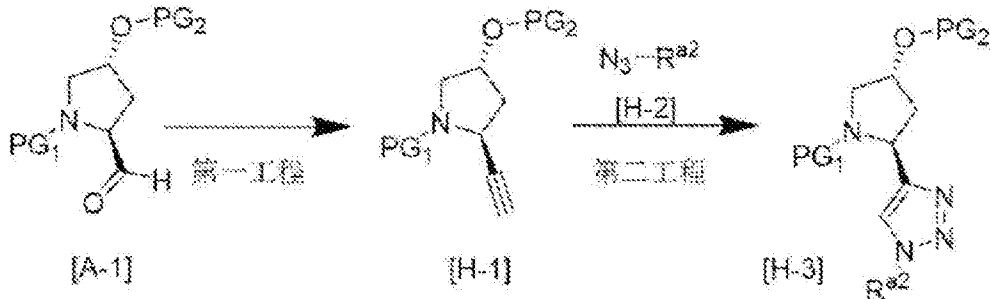
[0192] (式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 [G-2] は、公知の方法 (例えば、Synthesis, 46 (15), 2065-2070; 2014やWO2011035900) に準じて一般式 [G-1] から導くことができる。

[0193] 合成法H

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうちWがトリアゾリル基で示され、 $R^{a2}$ で置換された中間体、すなわち下記の化合物[H-3]を製造するのに適する。

[0194] [化36]



[0195] (式中、各記号は前記と同義である。)

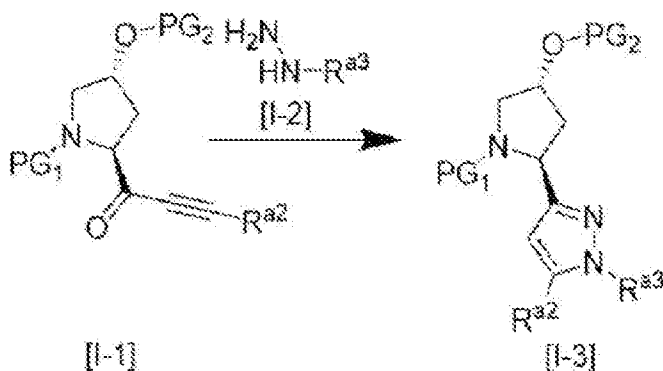
一般式[H-1]は、公知の方法(例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26(5), 1419-1427; 2016)に準じて一般式[A-1]から導くことができる。

一般式[H-3]は、公知の方法(例えば、Organometallics, 30(5), 1021-1029; 2011)に準じて一般式[H-1]と一般式[H-2]から導くことができる。

[0196] 合成法I

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうちWがピラゾリル基で示され、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ で置換された中間体、すなわち下記の化合物(I-3)を製造するのに適する。

[0197] [化37]



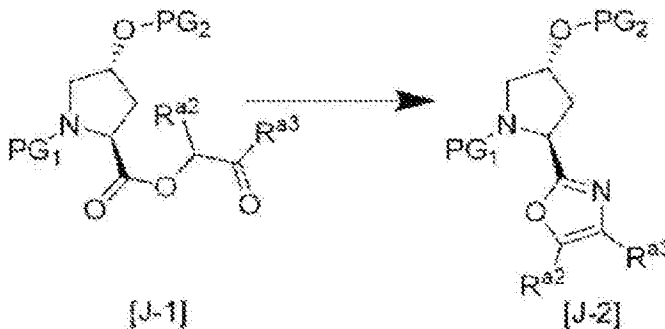
[0198] (式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 [1-3] は、公知の方法 (例えば、WO2002034716) に準じて一般式 [1-1] と一般式 [1-2] から導くことができる。

[0199] 合成法 J

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち W がオキサゾリル基で示され、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$  で置換された中間体、すなわち下記の化合物 [J-2] を製造するのに適する。

[0200] [化38]



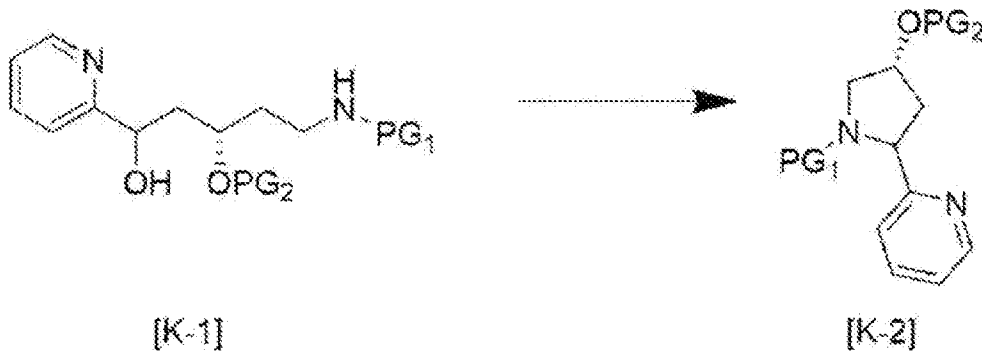
[0201] (式中、各記号は前記と同義である。)

一般式 [J-2] は、公知の方法 (例えば、WO2009080226) に準じて一般式 [J-1] から導くことができる。

[0202] 合成法 K

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち W がピリジル基で示された中間体、すなわち下記の化合物 [K-2] を製造するのに適する。

[0203] [化39]



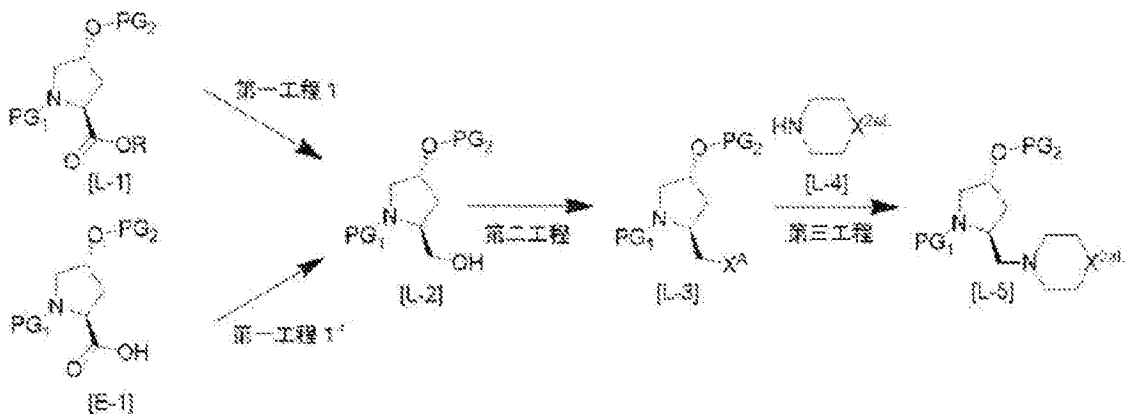
[0204] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0205] 一般式 [K-2] は、公知の方法（例えば、WO 2013061977）に準じて一般式 [K-1] から導くことができる。

[0206] 合成法 L

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち W がヘテロ環基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基で示され、 $X^{2aL}$  で置換された中间体、すなわち下記の化合物 [L-5] を製造するのに適する。

[0207] [化40]



[0208] (式中、 $X^{2aL}$ は炭素、もしくは酸素原子を示す。各記号は前記と同義である。)

[0209] 一般式 [L-2] は、以下の二通りの工程から得られる。

手法 1

一般式 [L-2] は、一般式 [L-1] からの還元反応により得られる。反応は、還元剤を用いて、適切な溶媒中、通常  $-78^{\circ}\text{C}$  から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応時間により異なるが、通常 10 分から 24 時間で反応が進行する。還元剤を用いる場合は、水素化リチウムアルミニウムヒドリド、DIBAL-H 等が挙げられる。溶媒としては、例えば塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエンが挙げられる。

手法 2

一般式 [L-2] は、一般式 [E-1] からの還元反応により得られる。

反応は、還元剤を用いて、適切な溶媒中、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応時間により異なるが、通常10分から24時間で反応が進行する。還元剤を用いる場合は、水素化リチウムアルミニウムヒドリド、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 等が挙げられる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランが挙げられる。

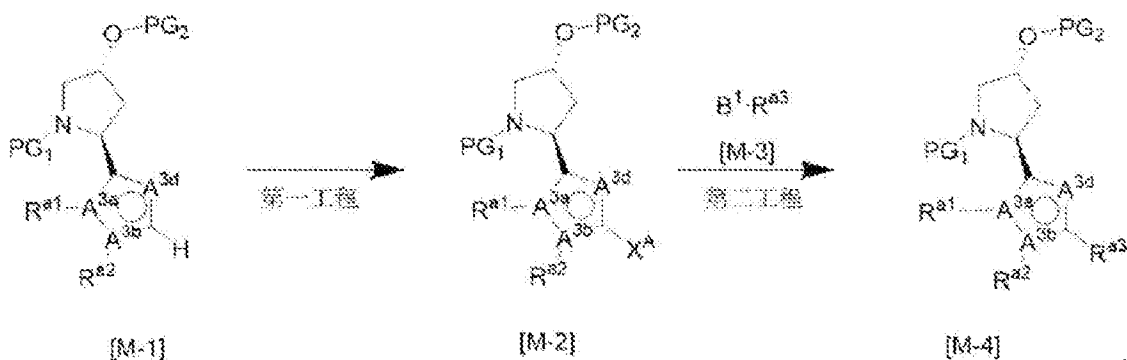
一般式[L-3]は、一般式[L-2]のハロゲン化により得られる。反応は、ハロゲン化剤を用いて、適切な溶媒中、通常 $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応時間により異なるが、通常10分から24時間で反応が進行する。ハロゲン化剤として、ヨウ素とトリフェニルホスフィン、あるいは四臭化炭素とトリフェニルホスフィン等が挙げられる。ヨウ素とトリフェニルホスフィンの場合は、塩基としてイミダゾール等を用いる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンが挙げられる。

一般式[L-5]は、一般式[L-3]と一般式[L-4]とのアルキル化反応により得られる。アルキル化反応は塩基とハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を用いて、適切な溶媒中、通常 $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の無機塩基、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルコキシド等が挙げられる。溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

#### [0210] 合成法M

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうち、Wが環の構成原子数が5であるヘテロアリール基かつ $\text{A}^{3c}$ が炭素原子で示され、 $\text{R}^{a1}$ 、 $\text{R}^{a2}$ で置換され、さらに $\text{R}^{a3}$ は置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいヘテロアリール基で置換された中間体、すなわち下記の化合物[M-4]を製造するのに適する。

[0211] [化41]



[0212] (式中、 $B^1$ はボロン酸又は置換基を有していてもよいボロン酸エステルを示し、他の各記号は前記と同義である。ここで、式中の $B^1$ の置換基を有していてもよいボロン酸エステルとは、ピナコラートボロン、ネオペンチルグリコラートボロンなどを示す。)

[0213] 一般式 [M-2] は、一般式 [M-1] からハロゲン化反応により得られる。反応はハロゲン化剤存在下、適当な溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒還流下で反応が進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常1時間から24時間である。ハロゲン化剤は、臭素、ヨウ素、NCS、NBS、NIS等が挙げられる。溶媒としては、アセトニトリル、塩化メチレン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。

一般式 [M-4] は一般式 [M-2] とボロン酸誘導体 [M-3] とのカップリング反応により得られる。反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基の存在下、適当な溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ ～加熱下、とりわけ室温から溶媒の沸点で好適に進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常1時間から24時間である。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)又はそのクロロホルム付加物などが挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、トリフェニルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメ

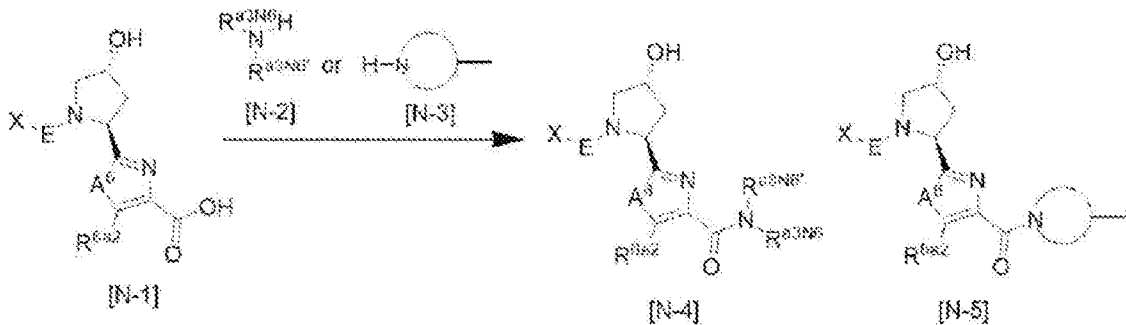
トキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2, 6-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-4'-6'-トリイソプロピルビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-6'-ジメトキシビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、トリ-オルト-トリルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートなどが挙げられる。パラジウム触媒とホスフィンリガンドが錯体を形成した試薬を用いてもよく、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-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)メタンスルホネート、(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)メタンスルホネート、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-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)メタンスルホネート等が挙げられる。塩基としては、tert-ブトキシナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、

炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルエチルアミン、フッ化カリウム、フッ化セシウムなどが挙げられる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、NMP又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

#### [0214] 合成法N

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうちWがイミダゾリル基、またはチアゾリル基、またはオキサゾリル基を示し、R<sup>6a2</sup>で置換され、かつR<sup>6a3</sup>が-CO-NR<sup>a3N6</sup>R<sup>a3N6'</sup>または-CO- (窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~5個含んでいてもよい、環の構成原子数が3~10である、Y<sup>9a</sup>に加えてさらに置換されていてもよいヘテロ環基)で示される中間体、すなわち下記の化合物[N-4]あるいは[N-5]を製造するのに適する。

#### [0215] [化42]



[0216] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0217] 一般式[N-4]あるいは[N-5]を得る方法は、例えば以下の3通りの方法のうち、いずれかの手法を用いる。

#### 手法1

一般式[N-4]あるいは[N-5]は、一般式[N-1]と一般式[N-2]あるいは一般式[N-3]との縮合反応により得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃~溶媒還流温度で進

行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC·HCl)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスファート(HATU)、4-(4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート(DMT-MM)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージドなどが挙げられる。溶媒としては、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。また、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)を添加することで反応が促進されることがある。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

#### 手法2

一般式[N-4]あるいは[N-5]は、一般式[N-1]をハロゲン化剤で酸ハライドに変換した後、一般式[N-2]あるいは一般式[N-3]と反応させることにより得られる。反応は塩基を用いて、適切な溶媒中、通常-20℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常0.5時間から24時間である。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、フェニルホスホニルジクロリド等が挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ピリジン、トルエン等が挙げられる。

#### 手法3

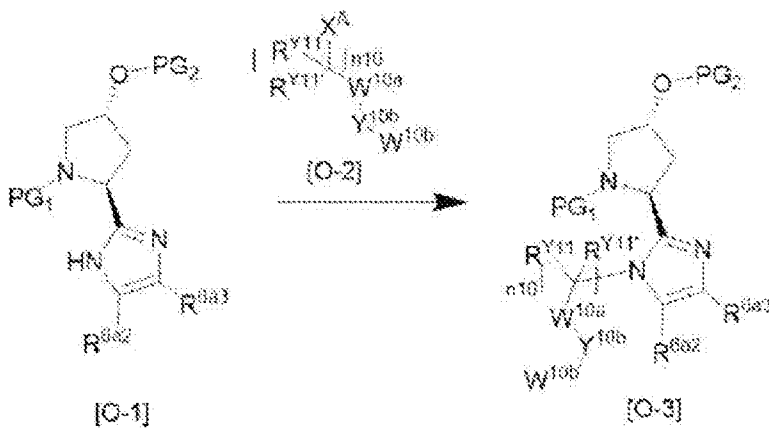
一般式[N-4]あるいは[N-5]は、一般式[N-1]を混合酸無水物とした後、一般式[N-2]あるいは一般式[N-3]と反応させることにより得られる。反応は塩基を用いて、適切な溶媒中、通常-20℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により

異なるが、通常0.5時間から24時間である。混合酸無水物を形成させる試薬として、酸無水物をクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化ピバロイルなどが挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、DIEPA、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。溶媒としては例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、テトラヒドロフラン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエンなどが挙げられる。塩基としては例えばトリエチルアミン、DIEPA、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げられる。

[0218] 合成法O

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうちWが、イミダゾリル基かつ、 $R^{6a1}$ が $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-W^{10a}-Y^{10b}-W^{10b}$ で置換され、さらに $R^{6a2}$ 、 $R^{6a3}$ で置換された中間体、すなわち下記の化合物[0-3]を製造するのに適する。

[0219] [化43]



[0220] (式中、各記号は前記と同義である。)

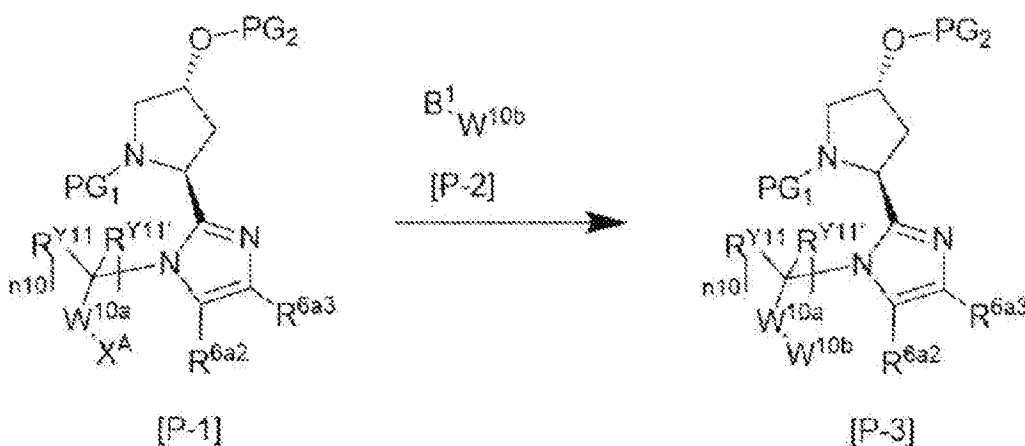
[0221] 一般式[0-3]は、一般式[0-1]と一般式[0-2]とのアルキル化反応により得られる。アルキル化反応は塩基とハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を用いて、適切な溶媒中、通常0℃から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、

炭酸セシウム、炭酸カリウム等の無機塩基、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルコキシド等が挙げられる。反応促進剤として、例えば  $\text{NaI}$  や  $\text{TBAI}$  などを用いることがある。溶媒としては、例えば  $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、トルエン、 $\text{NMP}$ 、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

[0222] 合成法 P

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち  $W$  が、イミダゾリル基で示され、 $R^{6a1}$  が  $(\text{CR}^{Y11}\text{R}^{Y11'})_{n10}-W^{10a}-W^{10b}$  で置換され、( $W^{10a}$  は置換されていてもよい炭素数 6~10 のアリール 2 価基又は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1~6 個含み、環の構成原子数が 5~10 である、置換されていてもよいヘテロアリール 2 価基、 $W^{10b}$  は置換されていてもよい炭素数 6~10 のアリール基、または窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1~6 個含み、環の構成原子数が 5~10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基) さらに  $R^{6a2}$ 、 $R^{6a3}$  で置換された中間体、すなわち下記の化合物 [P-3] を製造するのに適する。

[0223] [化44]



[0224] (式中、各記号は前記と同義である。)

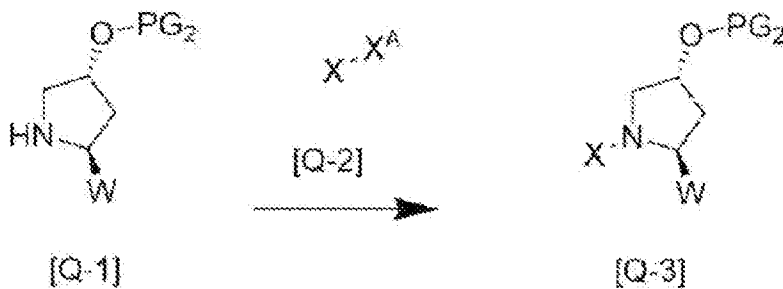
[0225] 一般式 [P-3] は、一般式 [P-1] と一般式 [P-2] とのカップリング反応により得られる。反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基の存在下、適当な溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ ~加熱下、とりわけ室温から溶媒の沸点

で好適に進行する。反応時間並びに使用するパラジウム触媒、ホスフィンリガンド、及び塩基、溶媒は、合成法Mの第二工程と同様である。

[0226] 合成法Q

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうち、Eが結合、Xが置換されていてもよいアリール基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基を示す中間体、すなわち下記の化合物[Q-3]を製造するのに適する。

[0227] [化45]



[0228] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0229] 一般式[Q-3]を得る方法は、例えば以下の2通りの方法のうち、いずれかの手法を用いる。

手法1

一般式[Q-3]は、一般式[Q-1]と一般式[Q-2]との $S_NAr$ 反応により得ることができる。反応は塩基の存在下、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から48時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム等の無機塩基、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルコキシド等、トリエチルアミン、DBU、DIPEA等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、NMP、トルエン、キシレン、アセトニトリル等が挙げられる。

手法2

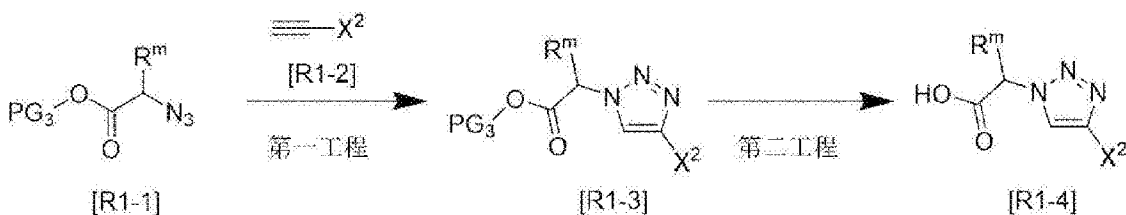
一般式 [Q-3] は、一般式 [Q-1] と一般式 [Q-2] とのカップリング反応により得ることができる。反応はパラジウム触媒、ホスフィンリガンド及び塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～加熱下、とりわけ室温から溶媒の沸点で好適に進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常1時間から72時間である。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)又はそのクロロホルム付加物などが挙げられる。ホスフィンリガンドとしては、トリフェニルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリスプロピル-1,1'-ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリスプロピル-1,1'-ビフェニル、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-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-4'-6'-トリスプロピルビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-6'-ジメトキシビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、トリーオルト-トリルホスフィン、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、トリー-tert-ブチルホスフィン、トリー-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートなどが挙げられる。パラジウム触媒とホスフィンリガンドが錯体を形成した試薬を用いてもよく、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリー-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリスプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)

)、 [ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (I I) メタンスルホネート、 (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 (I I) メタンスルホネート、 [ (2-tert-ブチルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) -2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル) パラジウム (I I) メタンスルホネート等が挙げられる。塩基としては、tert-ブトキシナトリウム、酢酸カリウム、リン酸三カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルエチルアミン、フッ化カリウム、フッ化セシウムなどが挙げられる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、NMP又はこれら有機溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

#### [0230] 合成法 R 1

ここで述べる製造方法は、一般式 (I) で示される化合物のうち E が -CO-、X が -CHR<sup>m</sup>-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup> のうち X<sup>1</sup> がトリアゾリル基に置換された中間体、すなわち下記の化合物 [R 1-4] を製造するのに適する。

#### [0231] [化46]



[0232] (式中、PG<sub>3</sub>はカルボン酸の保護基を意味し、PG<sub>3</sub>で表される保護基としては、例えばアルキルが挙げられる。各記号は前記と同義である。)

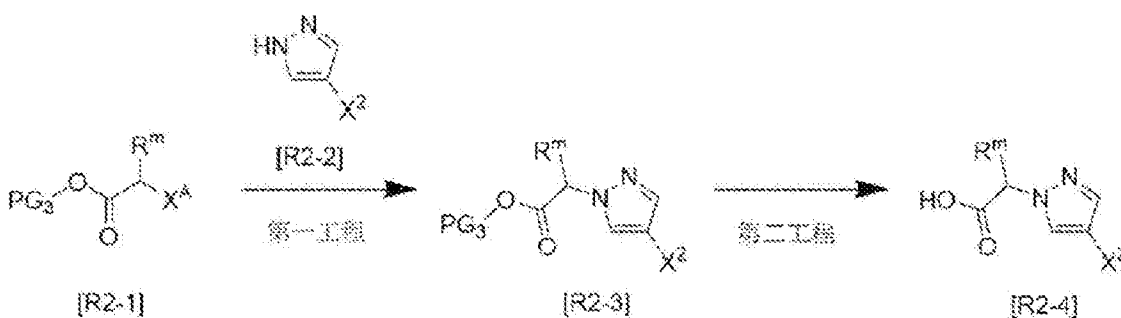
[0233] 一般式 [R 1 - 3] は、一般式 [R 1 - 1] と一般式 [R 1 - 2] とのクリック反応により得られる。反応は、適当な金属触媒の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。金属触媒として、Cu、CuSO<sub>4</sub>、Zn(OAc)<sub>2</sub>等が挙げられる。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常5分から24時間である。反応促進剤として、SODIUM ASCORBATE等を用いることがある。溶媒として、水、メタノール、エタノール、t-BuOH、ジメチルスルホキシド、あるいはこれらの混合溶媒等を使用する。

一般式 [R 1 - 4] は、一般式 [R 1 - 3] を塩基性条件、もしくは酸性条件に付すことで得られる。反応は、塩基もしくは酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒は合成法Cの第四工程と同様である。

#### [0234] 合成法 R 2

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうちEが-CO-、Xが-CHR<sup>m</sup>-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>のうち、X<sup>1</sup>がピラゾリル基に置換された中間体、すなわち下記の化合物 [R - 4] を製造するのに適する。

#### [0235] [化47]



[0236] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0237] 一般式 [R 2 - 3] は、一般式 [R 2 - 1] と一般式 [R 2 - 2] とのアルキル化反応により得られる。反応は、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒、反応促進剤は、合成法Oと同様である。

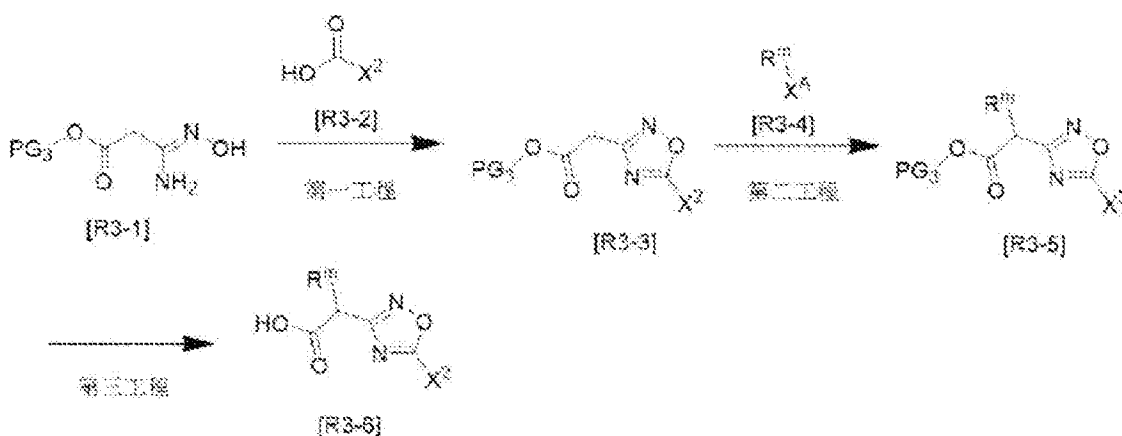
一般式 [R 2 - 4] は、一般式 [R 2 - 3] を塩基性条件、もしくは酸性

条件に付すことで得られる。反応は、塩基もしくは酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒は合成法Cの第四工程と同様である。

[0238] 合成法 R 3

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち E が  $-CO-$ 、X が  $-CHR^m-X^1-X^2$  のうち、 $R^m$  が置換されていてもよい炭素数 1~10 のアルキル基、 $X^1$  がオキサジアゾリル基に置換された中間体、すなわち下記の化合物 [R 3-6] を製造するのに適する。

[0239] [化48]



[0240] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0241] 一般式 [R 3-3] は、公知の方法 (例えば、WO 2016044386) に準じて一般式 [R 3-1] と一般式 [R 3-2] から導くことができる。

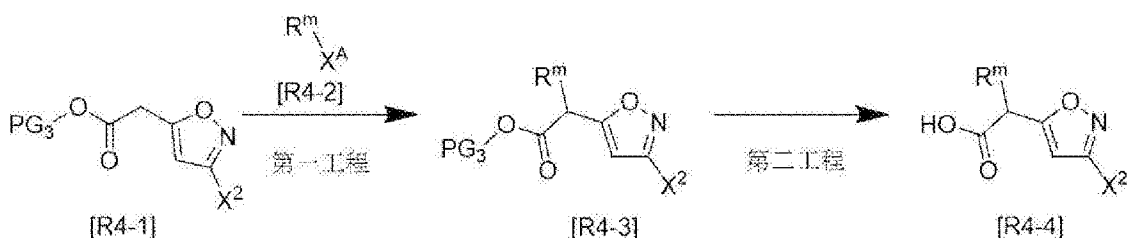
一般式 [R 3-5] は、一般式 [R 3-3] と一般式 [R 3-4] とのアルキル化反応により得られる。反応は、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃~溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒、反応促進剤は、合成法Oと同様である。

一般式 [R 3-6] は、一般式 [R 3-5] を塩基性条件、もしくは酸性条件に付すことで得られる。反応は、塩基もしくは酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒は合成法Cの第四工程と同様である。

## [0242] 合成法 R 4

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち E が -CO-、X が -CHR<sup>m</sup>-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup> のうち、R<sup>m</sup> が置換されていてもよい炭素数 1~10 のアルキル基、X<sup>1</sup> がイソオキサゾリル基に置換された中間体、すなわち下記の化合物 [R 4-4] を製造するのに適する。

## [0243] [化49]



[0244] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0245] 一般式 [R 4-3] は、一般式 [R 4-1] と一般式 [R 4-2] とのアルキル化反応により得られる。反応は、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃~溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒、反応促進剤は、合成法 O と同様である。

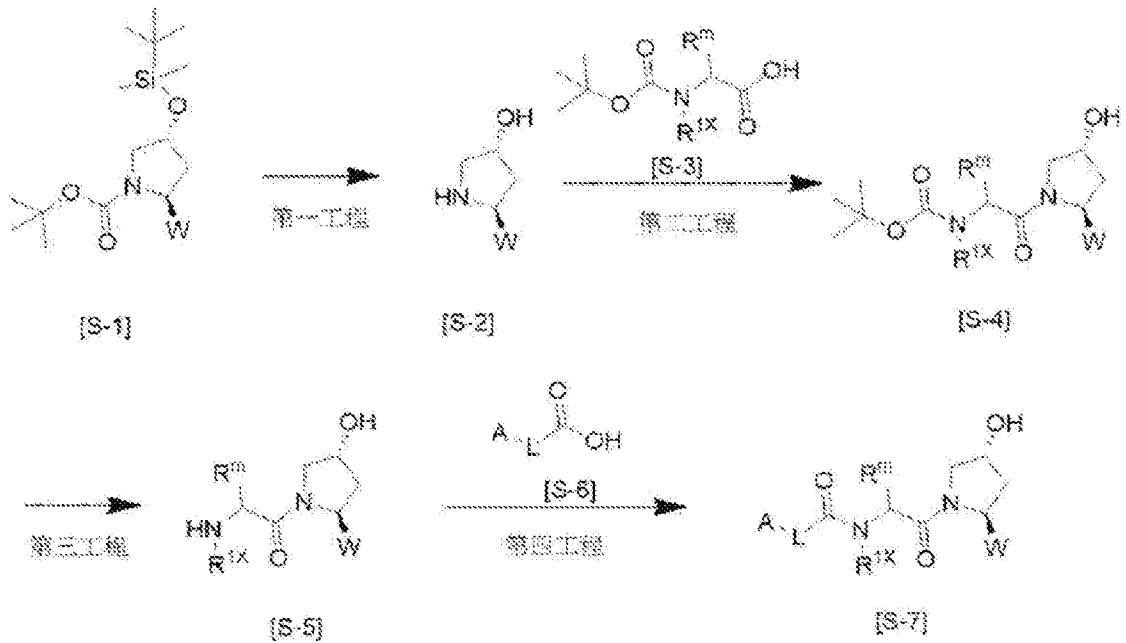
一般式 [R 4-4] は、一般式 [R 4-3] を塩基性条件、もしくは酸性条件に付すことで得られる。反応は、塩基もしくは酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒は合成法 C の第四工程と同様である。

## [0246] 合成法 S

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち E が -CO-、X が -CHR<sup>m</sup>-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup> のうち、X<sup>1</sup> が -NR<sup>1x</sup>-、X<sup>2</sup> が -CO-、さらに L-A で置換された化合物、すなわち下記の化合物 [S-7] を製造するのに適する。

## [0247]

[化50]



[0248] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0249] 一般式 [S-2] は、一般式 [S-1] からの酸による脱保護で得られる。反応は適切な酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間は、使用する原料や溶媒、反応温度により異なるが、通常30分から24時間である。酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、PTSA、PPTS等が挙げられる。溶媒としては、例えば1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール、トルエン等が挙げられる。

一般式 [S-4] は、一般式 [S-2] と一般式 [S-3] との縮合反応により得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、合成法Nと同様である。

一般式 [S-5] は、一般式 [S-4] の酸による脱保護で得られる。反応は適切な酸を用いて、適切な溶媒中、通常室温から溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、合成法Sの第一工程と同様である。

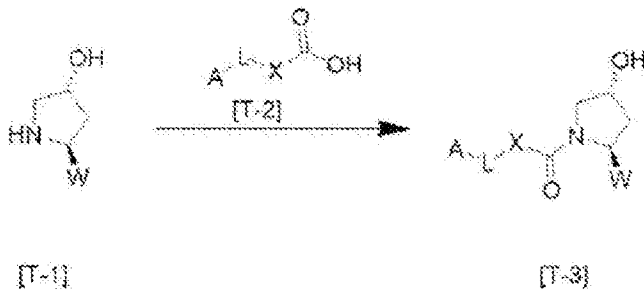
一般式 [S-7] は、一般式 [S-5] と一般式 [S-6] との縮合反応により得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒

中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、合成法Nと同様である。

[0250] 合成法T

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうちEが-CO-に置換された化合物、すなわち下記の化合物[T-3]を製造するのに適する。

[0251] [化51]



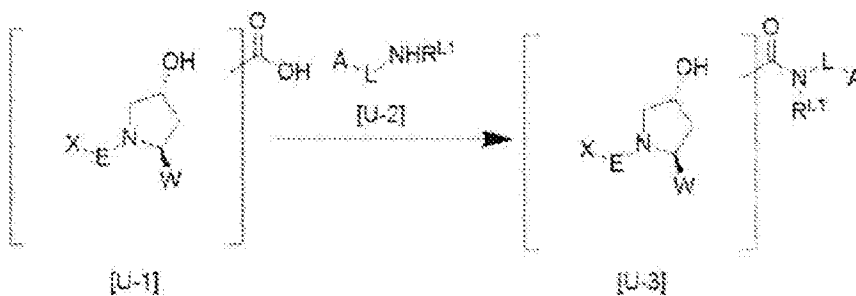
[0252] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0253] 一般式[T-3]は、一般式[T-1]と一般式[T-2]との縮合反応により得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、合成法Nと同様である。

[0254] 合成法U

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうち化学的リンカーとの接続部が-CO-NR<sup>L1</sup>-である化合物、すなわち下記の化合物[U-3]を製造するのに適する。

[0255] [化52]



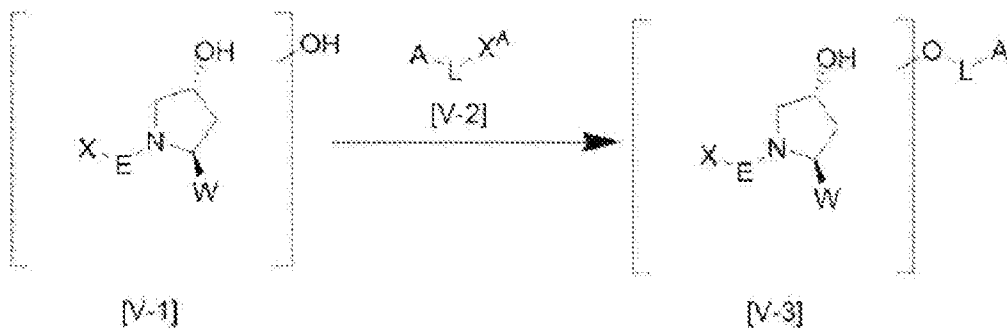
[0256] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0257] 一般式 [U-3] は、一般式 [U-1] と一般式 [U-2] との縮合反応により得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、合成法Nと同様である。

[0258] 合成法V

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち化学的リンカーとの接続部が-O-である化合物、すなわち下記の化合物 [V-3] を製造するのに適する。

[0259] [化53]



[0260] (式中、各記号は前記と同義である。)

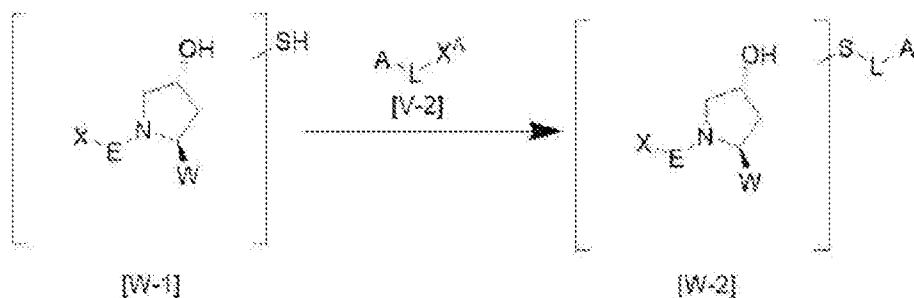
[0261] 一般式 [V-3] は、一般式 [V-1] と一般式 [V-2] とのアルキル化反応により得られる。反応は、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒、反応促進剤は、合成法Oと同様である。

[0262] 合成法W

ここで述べる製造方法は、一般式 (1) で示される化合物のうち化学的リンカーとの接続部が-S-である化合物、すなわち下記の化合物 [W-3] を製造するのに適する。

[0263]

[化54]



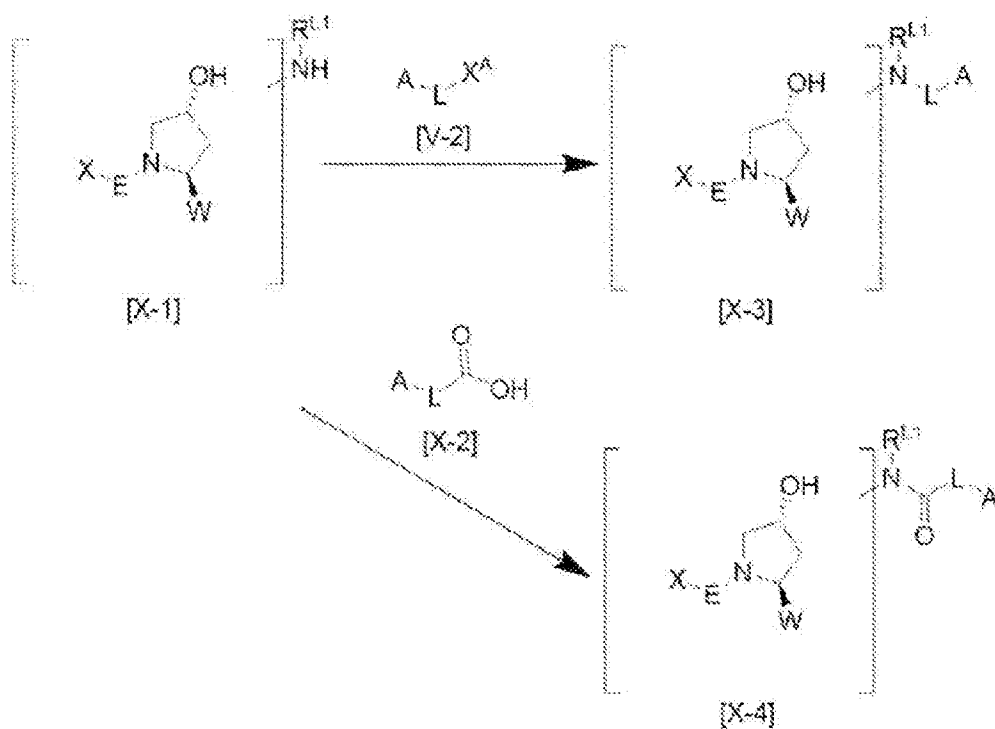
[0264] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0265] 一般式 [W-2] は、一般式 [W-1] と一般式 [V-2] とのアルキル化反応により得られる。反応は、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒、反応促進剤は、合成法Oと同様である。

[0266] 合成法X

ここで述べる製造方法は、一般式(1)で示される化合物のうち化学的リンカーとの接続部が-NR<sup>L1</sup>-もしくは-NR<sup>L1</sup>CO-である化合物、すなわち下記の化合物[X-3]または化合物[X-4]を製造するのに適する。

[0267] [化55]



[0268] (式中、各記号は前記と同義である。)

[0269] 一般式 [X-3] は、一般式 [X-1] と一般式 [V-2] とのアルキル化反応により得られる。反応は、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する塩基、溶媒、反応促進剤は、合成法Oと同様である。

一般式 [X-4] は、一般式 [X-1] と一般式 [X-2] との縮合反応により得られる。反応は縮合剤を用いて、適当な塩基の存在下、適当な溶媒中、0℃～溶媒還流温度で進行する。反応時間並びに使用する縮合剤、溶媒、反応促進剤及び塩基は、合成法Nと同様である。

[0270] 上記方法における原料化合物は、既知方法及び／又は後記実施例に記載の方法と同様にして製造できる。

なお、官能基への保護基の導入及び官能基保護基の除去は、既知の方法 (PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) 等) を参照して実施することができる。

また、上記方法により製造される本発明の化合物、及び中間体化合物は、さらに、後記実施例に記載の方法及び／又は既知方法又はそれらの組合せによって、別の目的化合物、又は中間体に構造変換することができる。

[0271] 上述した方法により製造される一般式 (I) で示される化合物は、慣用の精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を施すことにより、任意の純度に精製することができる。また、必要に応じて適当な溶媒 (水、アルコール、エーテル等) 中、酸又は塩基等と処理することで薬理的に許容される塩とすることができる。さらに、得られた本発明の化合物又はその薬理的に許容される塩を水、含水溶媒又はその他の溶媒と処理することにより、水和物又は溶媒和物とすることができる。

[0272] 本発明の化合物又はその薬理的に許容される塩は、ラセミ化合物、立体異性体、及びこれら化合物の混合物を含み、同位体標識、及び放射能標識化合物を含む。このような異性体は分別結晶及びキラルカラムクロマトグラフ

ィーを含む標準的な分離技術によって単離できる。また、本発明の化合物は不斉炭素原子を有する。従って、エナンチオマーまたはジアステレオマーを含む。ジアステレオマー混合物は、それらの物理的／化学的相異に基づいて、従来技術において周知の方法で、例えばクロマトグラフィー及び／または分別結晶によって、それらの個々のジアステレオマーに分離できる。エナンチオマーはキラルカラムクロマトグラフィーまたは、エナンチオマー化合物を適切な光学活性化合物と反応させて、ジアステレオマー混合物に変換し、各ジアステレオマーを分離した後、個々のジアステレオマーを対応するエナンチオマーに転換することによって分離できる。本発明の化合物としては、ジアステレオマー、エナンチオマー及びこれらの混合物を含めた任意の異性体の何れでもよい。

[0273] [本発明の標的蛋白質分解誘導化合物の使用について]

[0274] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、蛋白質活性の調節不全が原因である疾患を予防または治療するための医薬として用いることができる。

[0275] 当該蛋白質活性の調節不全が原因である疾患としては、限定されるものではないが、例えば、喘息、多発性硬化症、癌、繊毛関連疾患、蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性腸疾患、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊症、アンジェルマン症候群、カナバン病、小児脂肪便症、シャルコー・マリー・トゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎、（PKD1）または4（PKD2）プラダーウィリ一症候群、鎌状赤血球病、テイ・サックス病、ターナー症候群；

アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）、神経性食欲不振症、不安障害、アテローム性動脈硬化症、注意欠陥活動過剰障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠

性心疾患、痴呆、うつ、1型糖尿病、2型糖尿病、てんかん、ギラン・バレー症候群、過敏性腸症候群、狼蒼、代謝症候群、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、関節リウマチ、サルコイドーシス、分裂病、卒中、閉塞性血栓性血管炎、トゥーレット症候群、血管炎；

セルロプラスミン欠乏症、ⅠⅠ型軟骨無発生症、軟骨無形成症、尖頭症、2型ゴーシェ病、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、腺腫様多発結腸ポリープ、ALA脱水酵素欠乏症、アデニロコハク酸リアーゼ欠乏症、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ALA-Dポルフィリン症、ALA脱水酵素欠乏症、アルカプトン尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿性オクロノーシス、アルファ1-アンチトリプシン欠損症、アルファ-1プロテイナーゼ阻害剤、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、エナメル質形成不全、ALA脱水酵素欠乏症、アンダーソン・ファブリ病、アンドロゲン不応症、貧血、びまん性体部被角血管腫、網膜血管腫症（フォンヒッペル・リンドウ病）、アペール症候群、くも指（マルファン症候群）、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症（エーラス・ダンロス症候群#関節弛緩型）、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧症、サンドホフ病、ⅠⅠ型神経線維腫症、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、地中海熱、家族性、ベンジャミン症候群、ベーターサラセミア両側性聴神経線維腫症（ⅠⅠ型神経線維腫症）、第Ⅴ因子ライデン血栓形成傾向、ブロッホ・ザルツバーガー症候群（色素失調症）、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボンネヴィー・ウルリッヒ症候群（ターナー症候群）、ブルヌヴィーユ病（結節性硬化症）、バート・ホッグ・デュベ症候群、骨粗鬆症（骨形成不全症）、広母指-母趾症候群（ルビンシュタイン・テイビ症候群）、青銅色糖尿病／青銅色硬変（ヘモクロマトーシス）、延髄脊髄筋萎縮（ケネディ病）、ビュルガー・グリッツ症候群（リポタンパク質リパーゼ欠乏）、CGD慢性肉芽腫症、屈曲肢異形成症、ピオチニダーゼ欠損症、心筋症（ヌーナン症候群）、ネコなき症候群、C

A V D（先天性輸精管欠如）、カイヤー心臓面症候群（C B A V D）、C E P（先天性赤血球生成性ポルフィリン症）、嚢胞性線維症、先天性甲状腺機能低下症、軟骨形成異常症候群（軟骨無形成症）、耳脊椎巨大骨端異形成症、レッシュ・ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス・ダンロス症候群、致死性骨異形成症、コフィン・ローリー症候群、コケイン症候群、家族性大腸腺腫症、先天性赤血球生成性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症／先天性メトヘモグロビン血症、軟骨無形成症、X連鎖鉄芽球性貧血、結合組織病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血（ベーターサラセミア）、銅蓄積病（ウィルソン病）、銅輸送病（メンケス病）、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン症候群、頭蓋顔面関節異常（クルゾン症候群）、クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオン病）、カウデン症候群、クルシュマン・バッテン・シュタイナート症候群（筋緊張性ジストロフィー）、ベーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成（ストラドウィック型）、筋ジストロフィー、デュシェンヌおよびベッカー型（D B M D）、アッシャー症候群、ド・グルーシー症候群およびデジェリン・ソッタス症候群を含む変性神経病、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症、V型、アンドロゲン不応症、びまん性グロボイド体硬化症（クラッベ病）、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠乏、アンドロゲン不応症、ダウン症候群、低身長症、赤血球増殖性プロトポルフィリン症、赤血球5-アミノレブリン酸シンターゼ欠乏、赤血球増殖性ポルフィリン症、赤血球増殖性プロトポルフィリン症、赤血球増殖性ウロポルフィリン症、フリードライヒ運動失調症、家族性発作性多漿膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、家族性圧力感受性神経障害、原発性肺高血圧症（P P H）、膵臓の線維嚢胞性疾患、脆弱X染色体症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞性肝炎（新生児ヘモクロマトーシス）、グレンブラッド・ストランドベリー症候群（弾力線維性仮性黄色腫）、ギユンター病（先天性赤血球増殖性ポルフィリン症）、ヘモクロマトーシス、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、骨髄肝性ポルフィリン症（H E P）、ヒッペ

ル・リンダウ病（フォンヒッペル・リンダウ病）、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード早老症症候群（早老症）、アンドロゲン過剰症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全症を含む免疫系障害、インスレー・アストリー症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ジュベール症候群、レッシュ・ナイハン症候群、高シュウ酸尿症を含む腎疾患、クラインフェルター症候群、クニースト異形成、まだら痴呆、ランガー・サルディーノ軟骨無発生症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リジルヒドロキシラーゼ欠損症、マシャド・ジョセフ病、クニースト異形成を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、ミュエンク症候群、多発性神経線維腫症、ナンス・インスレー症候群、ナンス・スウィーニー軟骨無形成症、ニーマン・ピック病、ノアク症候群（パイフェル症候群）、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、ポイツ・ジェガース症候群、多発性嚢胞腎、多骨性線維性骨異形成症（マッキューン・オールブライト症候群）、プラダー・ラブハート・ウィリ症候群、ヘモクロマトーシス、原発性高尿酸血症候群（レッシュ・ナイハン症候群）、原発性肺高血圧症、一次性老年性変性痴呆、進行性舞蹈病、慢性遺伝性（ハンチントン）（ハンチントン病）、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位筋緊張性ジストロフィー、肺動脈高血圧症、PXE（弾力線維性仮性黄色腫）、Rb（網膜芽細胞腫）、レックリングハウゼン病（I型神経線維腫症）、反復性多漿膜炎、網膜障害、網膜芽細胞腫、レット症候群、3型RFALS、リッカー症候群、ライリー・デイ症候群、ルシー・レビー症候群、発育遅延および黒色表皮腫を伴う重症軟骨無形成症（SADDAN）、リー・フラウメニ症候群、肉腫、乳房、白血病、および副腎（SBLA）症候群、結節性硬化症（結節性硬化症）、SDAT、先天性SED（先天性脊椎骨端異形成症）、ストラドウィック型SED（脊椎骨端骨幹端異形成、ストラドウィック型）、SEDC（先天性脊椎骨端異形成症）SEMD、ストラドウィック型（脊椎骨端骨幹端異形成、ストラドウィック型）、シュプリンツェン症候群、皮膚色素沈着障害、スミス・レム

リ・オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症（異型ポルフィリン症）、乳児発症上行性遺伝性痙性麻痺、言語およびコミュニケーション障害、スフィンゴリピドーシス、テイ・サックス病、脊髄小脳失調症、スティックラー症候群、卒中、アンドロゲン不応症、テトラヒドロビオプテリン欠乏、ベーターサラセミア、甲状腺疾患、ソーセージ様ニューロパチー（圧迫性麻痺の傾向を伴う遺伝性ニューロパチー）、トリーチャー・コリンズ症候群、トリプロX症候群（トリプルX症候群）、21番染色体トリソミー（ダウン症候群）、トリソミーX、VHL症候群（フォンヒッペル・リンダウ病）、視覚障害および盲目（アルストレーム症候群）、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、マイクロ症候群（Warburg Sjögren Fliedelius syndrome）、ワイセンバーチャー・ツバイミュラー症候群、ウォルフ・ヒルシュホーン症候群、ウォルフ周期性疾患、ワイセンバーチャー・ツバイミュラー症候群および色素性乾皮症；

HIVやHCV等のウイルス感染症等が挙げられる。

[0276] 本明細書において、「予防」には、疾患（病態の全体、もしくは1つまたは複数の病態）の発症の防止、および当該疾患の発症の遅延が含まれる。「予防有効量」とは、かかる目的を達成するに足る化合物（1）の用量をいう。

[0277] 本明細書において、「治療」には、疾患（病態の全体、もしくは1つまたは複数の病態）の治癒、当該疾患の改善、および当該疾患の重篤度の進展の抑制が含まれる。「治療有効量」とは、かかる目的を達成するに足る化合物（1）の用量をいう。

[0278] 本発明を実施するにあたっては、本発明化合物（化合物（1））又はその薬理的に許容される塩）は、単独の形態で、または本発明化合物を有効成分として、医薬として許容される担体ともに含む医薬組成物の形態でのいずれの形態でも使用することができる。

[0279] かかる医薬組成物としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バツカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、

カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤（例、ボラス）、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等が挙げられる。

[0280] 本明細書において、「医薬として許容される担体」としては、製剤技術の分野で慣用されている各種の担体を用いることができる。

[0281] 「医薬として許容される担体」の具体例としては、例えば、固形製剤においては、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイドシリカ等）、結合剤（例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）および崩壊剤（例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等）、等を用いることができる。

[0282] 液状製剤においては、溶剤（例えば、注射用水、等張食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、等）、溶解補助剤（例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、懸濁化剤（例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセル

ロースナトリウム、メチルセルロース、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等の親水性高分子等)、等張化剤(例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等)、および無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、等を用いることができる。

[0283] 必要により、防腐剤(例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸等)、抗酸化剤(例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等)、着色剤、甘味剤等の製剤添加物をさらに添加してもよい。

[0284] 本発明の医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、本発明化合物を製剤全量に対して通常0.01~99%(w/w)、好ましくは0.1~85%(w/w)の割合で添加することにより、製造し得る。当該医薬組成物は、その形態に応じて、製剤技術の分野で慣用の方法により製造できる。本発明の医薬組成物は、有効成分を含む徐放性製剤に成形してもよい。

(投与対象について)

本発明化合物は、毒性が低く、かつ副作用も少ないことが期待でき、医薬品として優れた性質も有している。従って、本発明化合物は、哺乳動物(特に、ヒト)に対して、安全に投与し得る。

(投与経路について)

本発明を実施するに当たっては、本発明化合物は、単独で、または医薬組成物として、経口的又は非経口的(例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内投与、および病巣への投与)に投与し得る。

(投与量について)

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与経路および投与対象者の年齢や症状によって異なるが、特に限定されない。例えば、その投与量は本発明化合物として1回当たり、経口投与する場合、1~100mg、非経口投与す

る場合、その投与量は0.1～1000mgである。

(プロドラッグとしての使用について)

化合物(1)はそのプロドラッグの形態で使用することもできる。化合物(1)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物をいう。化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等];化合物(1)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(1)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(1)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(1)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等]等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(1)から製造することができる。

また、化合物(1)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(1)に変化するものであってもよい。

(他剤との併用について)

本発明化合物は、上記の通り毒性が極めて低く、他の薬剤と組み合わせて、対象疾患の予防または治療に用いることができ、他の薬剤との併用による優れた予防および／または治療効果が期待できる。また、かかる併用療法により他の薬剤の用量を下げて、これらが有する副作用を低減することも期待できる。

このような本発明化合物と組み合わせて用いられ得る薬剤（以下、併用薬剤と略記する）は、患者の疾患の種類、その症状の重篤度等に鑑みて、適宜併用薬剤を選択することができる。

[0285] 併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わされ得る。例えば、（１）本発明化合物と併用薬剤とを組み合わせて含有する製剤の投与、（２）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時または別々の投与、（３）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時または別々の投与、等の形態で用いることができる。好ましい形態は、医療現場の実態に応じて、適宜選択することができる。

[0286] 上記の本発明化合物と併用薬剤とを組み合わせて含有する製剤は、先に説明された本発明化合物を含有する医薬組成物に準じて、当業者であれば適宜製造することができる。

[0287] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択し得る。また、本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象の疾患や症状、投与経路、用いる併用薬剤の種類、等により適宜選択し得る。通常は、用いる併用薬剤の一般的な臨床用量を基準にして医療現場の実態に応じて適宜決定し得る。

## 実施例

[0288] 以下、本発明を化合物（１）の合成に関する参考例および実施例、ならびに化合物（１）の薬理活性に関する試験例を用いてより具体的に説明する。ただし、これらはいくまで例示であり、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0289] 後記の「参考例化合物の構造式」を記載した表（表1）及び「実施例化合物の構造式」を記載した表（表2）において構造式に付された以下の表記の意義を説明する。

「or 1」の表記は、それが付された炭素原子は単一の立体配置を有することは確認できているが、その絶対立体配置は確認できていないことを示す。

「波線」の表記は、不斉炭素原子を2つ以上有する化合物において、それが付された炭素原子の立体化学がR体であるものとS体であるものの混合物であることを示す。

（不斉炭素原子に結合した）「実線」の表記は、ラセミ体であることを示す。

[0290] ここで、以下の参考例および実施例の記載中で使用される代表的な略語について説明する。

（略語表）

BH<sub>3</sub>・THF：テトラヒドロフラン-ボラン

Boc：t-ブトキシカルボニル

Boc<sub>2</sub>O：二炭酸ジ-tert-ブチル

Cu：銅

CuSO<sub>4</sub>：硫酸銅

DBU：1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン

DCM：ジクロロメタン

DIBAL-H：水素化ジイソブチルアルミニウム

DIPEA：N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DME：1, 2-ジメトキシエタン

DMF：N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMT-MM：1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロ

ホスファート (HATU)、4-(4,6-ジメトキシ[1,3,5]トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド ハイドレート  
Et<sub>3</sub>N: トリエチルアミン

ESI: エレクトロスプレーイオン化

g: グラム

HATU: O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N', -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー

IPE: ジイソプロピルエーテル

M: モル濃度

MeOH: メチルアルコール

mmol: ミリモル

MS: 質量分析

n-: ノルマル (非分岐)

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 無水硫酸ナトリウム

NaI: ヨウ化ナトリウム

NBS: N-ブロモスクシンイミド

NCS: N-クロロスクシンイミド

NIS: N-ヨードスクシンイミド

NMP: N-メチル-2-ピロリドン

NMR: 核磁気共鳴

p-: パラ

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物

PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub>: ジクロロビス[ジ-tert-ブチル(4

-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]パラジウム(II)  
PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>:ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)  
pH: -log [H<sup>+</sup>]  
PPTS:ピリジニウム p-トルエンスルホナート  
PTSA:p-トルエンスルホン酸  
RuPhos: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  
SNAr:芳香族求核置換反応  
TBAI:ヨウ化テトラブチルアンモニウム  
TBS:tert-ブチルジメチルシリル  
t-BuOH:tert-ブチルアルコール  
tert-:ターシャリー  
THF:テトラヒドロフラン  
WSC·HCl:1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩  
XantPhos: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  
XPhos Pd G2:クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-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)  
Zn(OAc)<sub>2</sub>:酢酸亜鉛

[0291] [参考例]

参考例1:tert-ブチル (2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0292] 3,3-ジブromo-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン(5g)を水(61.8mL)に溶解し、室温下酢酸ナトリウム(4.4g)を

加え、100℃で30分攪拌した。反応終了後、反応溶液をtert-ブチル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシラート (3g)、メタノール (152 mL)、7Mアンモニア-メタノール (26 mL) の混合溶液に0℃下で加えて室温下終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=85:15) にて精製することにより標題化合物 (3.4g) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 436.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0293] 参考例2: tert-ブチル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[4-(トリメトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0294] 参考例1に記載のtert-ブチル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (2.2g) をメタノール (12 mL) に溶解し、5Mナトリウムメトキシド-メタノール (3.6 mL) を加え、マイクロウェーブ照射下100℃で10分攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより標題化合物 (2.3g) を褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 470.4 [M-H]<sup>-</sup>

[0295] 参考例3: メチル 2-[ (2S, 4R) -4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-1-[ (2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-5-カルボキシラートの合成

[0296] 参考例1に記載のtert-ブチル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)-

1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート (1312 mg) のメタノール (6.0 mL) 溶液に5Mナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (2100  $\mu$ L) を加え、マイクロウェーブ照射下100°Cで10分間攪拌した。室温まで放冷後、水、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣にDCM (30 mL)、トリフルオロ酢酸 (7.5 mL) を加え室温で3時間攪拌した。-15°Cに冷却したのち1M水酸化ナトリウム水溶液 (88 mL) を8分間かけて滴下した。滴下終了後室温まで昇温し、炭酸水素ナトリウム (1680 mg) を加えてpH=8前後に調整した。酢酸エチル (30 mL)、Boc<sub>2</sub>O (1047 mg) を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=76:24~55:45) にて精製することにより標題化合物 (1033 mg) を淡赤色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 426.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0297] 参考例4 : 2- [(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成

[0298] 参考例3に記載のメチル 2- [(2S, 4R)-4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-5-カルボキシラート (528 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液 (6.2 mL) を加えて50°Cで3日間攪拌した。反応終了後、1M塩酸 (5 mL) を加えて反応溶液を減圧濃縮した。反応溶液をPoraPak Rxn RP 60cc に吸着させ、水 (60 mL) で洗浄した。次いでメタノール (60 mL) で溶出させ、溶出液を減圧濃縮した後、エタノール、トルエンで順に共沸することにより標題化合物 (299 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 298.1 [M+H]

] +

[0299] 参考例5: *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[4-[メチル-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] カルバモイル]-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0300] 参考例4に記載の2-[ (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[ (2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸 (140 mg) を*N*-メチルピロリドン (940  $\mu$ L) に溶解し、HATU (179 mg) を室温下加えて20分攪拌した。室温下*N*-メチル-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メタンアミン (154 mg)、ジイソプロピルアミン (240  $\mu$ L)、*N*-メチルピロリドン (470  $\mu$ L) の混合溶液を加えて約17時間攪拌した。室温下HATU (56 mg) を追加して約3時間攪拌した。反応終了後、水とジメチルスルホキシドを加え、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (133 mg) を淡黄色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 496.5 [M-H] -

[0301] 参考例6: 2-[ (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-*N*-メチル-*N*-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル]-1*H*-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

[0302] 参考例5に記載の*tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[4-[メチル-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] カルバモイル]-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (133 mg) をメタノール (1.1 mL) に溶解し、室温下4M塩酸-ジオキサン (284  $\mu$ L) を加えて終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより標題化合物 (122 mg) を淡褐色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 398.2 [M

+H] +

[0303] 参考例7：メチル 2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラートの合成

[0304] 参考例3に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート(150mg)を1, 4-ジオキサン(4mL)に溶解し、室温下4M塩酸-ジオキサン(6.2mL)を加えて5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。さらに、トルエンで3回共沸した。得られた残渣にDMF(4mL)、2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸(77mg)、ジイソプロピルエチルアミン(183 $\mu$ L)、HATU(174mg)を加えて室温下で1時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=100：0~95：5)にて精製した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより標題化合物(98mg)を淡黄色粉体として得た。MS(ESI)m/z：393.4[M+H] +

[0305] 参考例8：2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成

[0306] 参考例7に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート(266mg)をメタノール(6.8mL)に溶解し、1M水酸化ナ

トリウム水溶液（6 mL）を加えて60℃で19時間攪拌した。反応終了後、1 M塩酸（6 mL）を加えて反応溶液を減圧濃縮した。反応溶液をPorapak Rxn RP 60cc に吸着させ、水で洗浄した。次いでメタノールで溶出させ、溶出液を減圧濃縮することにより標題化合物（253 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：379.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0307] 参考例9：4-（4-メチルチアゾール-5-イル）ベンズアルデヒドの合成

[0308] 4-ブロモベンズアルデヒド（10 g）、酢酸パラジウム（243 mg）、炭酸カリウム（10.6 g）にジメチルアセトアミド（180 mL）、4-メチルチアゾール（10720 mg）を加え、窒素置換した後に150℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、セライトろ過し、ろ液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=85：15～70：30）にて精製することにより標題化合物（9.2 g）を黄色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：204.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0309] 参考例10：N-（シクロブチルメチル）-1-[4-（4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル）フェニル]メタンアミンの合成

[0310] 参考例9に記載の4-（4-メチルチアゾール-5-イル）ベンズアルデヒド（100 mg）をジクロロメタン（5 mL）に溶解し、室温下シクロブチルメタンアミン（63 mg）を加えて30分攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（150 mg）を加え、約1時間半攪拌した。反応終了後、1 M水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95：5～70：30）にて精製することにより標題化合物（103 mg）を淡黄色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：273.1 [M+H]<sup>+</sup>

- [0311] 参考例 11 : 2-メチル-N-[[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]プロパン-1-アミンの合成
- [0312] 参考例 9 に記載の 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド (100 mg) を DCM (5 mL) に溶解し、2-メチルプロパン-1-アミン (74  $\mu$ L) を加えて室温で 30 分攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (150 mg) を加えてそのまま 3 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 70 : 30) にて精製することにより標題化合物 (108 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 261.1 [M+H]<sup>+</sup>
- [0313] 参考例 12 : メチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル]オキシ-1-[(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラートの合成
- [0314] 参考例 2 に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル]オキシ-2-[4-(トリメトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート (2.3 g) をジクロロメタン (12 mL) に溶解し、0°C 下で TFA (48 mL) を加えて室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に水と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒 (メタノール 10%) を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 95 : 5 ~ 50 : 50) で精製した。得られた残渣を DMF (10 mL) に溶解し、室温下 HATU (1.12 g)、(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-

ブタン酸 (1085 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (1.5 mL) を加えて30分攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後にろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=95:5~50:50) で精製することにより標題化合物 (1.5 g) を淡赤色粘体として得た。MS (ESI) m/z: 661.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0315] 参考例13: メチル 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラートの合成

[0316] 参考例12に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート (1.5 g) をメタノール (7.6 mL) に溶解し、氷冷下ジエチルアミン (2.4 mL) を加えて室温下終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=98:2~20:80) で精製した。得られた残渣をジクロロメタン (23 mL) に溶解し、0℃下トリエチルアミン (1.3 mL)、無水酢酸 (240 μL) を加えて室温下終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、水とクロロホルムを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~95:5) で精製することにより標題化合物 (774 mg) を淡黄色粘体として得た。MS (ESI) m/z: 481.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0317] 参考例14: 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成

- [0318] 参考例13に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート(709mg)をメタノール(10mL)に溶解し、0℃攪拌下、1M水酸化ナトリウム水溶液(5.9mL)を加えて50℃に昇温し、終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却して、1M塩酸(5.9mL)を加え、減圧濃縮した。反応液を水に溶解し、Pora Pak™ Rxn RPに吸着させ、水(45mL)で洗浄した。次いでMeOH(90mL)で溶出させ、減圧濃縮し、標題化合物(489mg)を無色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 353.2 [M+H]<sup>+</sup>
- [0319] 参考例15: 1-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エタノンの合成
- [0320] 1-(3-ブロモフェニル)エタノンを用いて参考例9と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI) m/z: 218.1 [M+H]<sup>+</sup>
- [0321] 参考例16: 1-O-tert-ブチル 2-O-[2-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-2-オキソエチル] (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシラートの合成
- [0322] 参考例15に記載の1-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エタノン(615mg)を酢酸(5.6mL)に溶解し、トリメチルフェニルアンモニウムトリブロミド(1596mg)を加えて90℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物を0℃に冷却して、飽和重層水(70mL)に滴下した。pH10とし酢酸エチル(20mL)で2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシーピロリジン-2-カルボン酸(785mg)、Et<sub>3</sub>N(1.9mL)を加えて室温で20時間攪拌した。反応液に水(1

0 mL) を加え酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 0 : 100) にて精製することにより標題化合物 (489 mg) を橙色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 447.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0323] 参考例 17 : tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[5-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0324] 参考例 16 に記載の 1-O-tert-ブチル 2-O-[2-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-2-オキシエチル] (2S, 4R) -4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (485 mg) をキシレン (5.4 mL) に溶解し、酢酸アンモニウム (418 mg) を加えて 140°C で 1.5 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し飽和重層水 (10 mL) を加え酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製することにより標題化合物 (384 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 427.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0325] 参考例 18 : (3R, 5S) -5-[5-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-3-オール塩酸塩の合成

[0326] 参考例 17 に記載の tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[5-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート (380 mg) をメタノール (4.4 mL) に溶解し、4 M 塩酸-メタノール (2.2 mL) を加えて 60°C で 3 時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物 (415 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI)

$m/z : 327.3 [M+H]^+$

[0327] 参考例19：メチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラートの合成

[0328] 参考例2に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-(トリメトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート (1.2 g) を DCM (25 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (6.3 mL) を加えて室温で3時間加熱攪拌した。反応終了後、トルエン共沸した後、飽和重曹水でクエンチ、水層を酢酸エチル/10%メタノールで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を DMF (21 mL) に溶解し DIPEA (1.4 mL)、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブタン酸 (686 mg)、HATU (1209 mg) を加えて室温で30分攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加え、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=80：20~60：40) にて精製することにより標題化合物 (1058 mg) を淡赤色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z : 539.5 [M+H]^+$

[0329] 参考例20：N-メチル-1-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミンの合成

[0330] 1-(3-ブロモフェニル)-N-メチル-メタンアミン、4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール、及び炭酸ナトリウムの代わりに炭酸カリウムを用いて実施例56と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z : 219.2 [M+H]^+$

- [0331] 参考例 21 : *tert*-ブチル (2S, 4R) -4- [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- (1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0332] *tert*-ブチル (2S, 4R) -4- [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (4551 mg) を 7M アンモニア-メタノール (19 mL) に溶解し、39% グリオキサール水溶液 (6.3 mL) を加えて室温で 8 時間加熱攪拌した。飽和食塩水でクエンチした後、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製することにより標題化合物 (2.6 g) を無色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 368.3 [M+H]<sup>+</sup>
- [0333] 参考例 22 : *tert*-ブチル (2S, 4R) -4- [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- [1- [(3-フェニルフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0334] 参考例 21 に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R) -4- [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- (1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (170 mg) を DMF (1 mL) に溶解し、炭酸セシウム (450 mg)、3-フェニルベンジルブロミド (174 mg) を加えて 70°C で 3 時間加熱攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) にて精製することにより標題化合物 (191 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 534.7 [M+H]<sup>+</sup>
- [0335] 参考例 23 : *tert*-ブチル (2S, 4R) -4- [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- [1- [(3-クロロフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

- [0336] 参考例 21 に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (307 mg) を DMF (1 mL) に溶解し、炭酸セシウム (826 mg)、3-クロロベンジルブロミド (160  $\mu$ L) を加えて 70°C で 3.5 時間加熱攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 ~ 50 : 50) にて精製することにより標題化合物 (319 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 492.6, 494.6 [M+H]<sup>+</sup>
- [0337] 参考例 24 : *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ [3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0338] 参考例 23 に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ (3-クロロフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (104 mg)、4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) チアゾール (72 mg)、XPhos Pd G2 (18 mg)、XPhos (30 mg)、炭酸ナトリウム (90 mg)、1,4-ジオキサン (1 mL)、水 (200  $\mu$ L) を加えて窒素置換して 100°C で 3.5 時間加熱攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 ~ 20 : 80) にて精製することにより標題化合物 (38 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 555.4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0339] 参考例 25 : *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル

- (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[2-(3-クロロフェニル) エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0340] 参考例 21 に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (216 mg) を DMF (1 mL) に溶解し、炭酸セシウム (611 mg)、1-(2-ブロモエチル)-3-クロロベンゼン (260  $\mu$ L) を加えて 70°C で終夜加熱攪拌した。1-(2-ブロモエチル)-3-クロロベンゼン (260  $\mu$ L) を加えてさらに 70°C で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90:10~50:50) にて精製することにより標題化合物 (70 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 506.4/508.4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0341] 参考例 26: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[2-[3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) フェニル] エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0342] 参考例 25 に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[2-(3-クロロフェニル) エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (65 mg)、4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) チアゾール (56 mg)、XPhos Pd G2 (10 mg)、XPhos (18 mg)、炭酸ナトリウム (56 mg)、1,4-ジオキサン (1 mL)、水 (200  $\mu$ L) を加えて窒素置換して 100°C で 1.5 時間加熱攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=80:20~20:80、クロロホルム: メタノール=95:5) にて精製することにより標題化合物 (74 mg

) を褐色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 569.7 [M+H]  
+

[0343] 参考例27 : N-(シクロプロピルメチル)-4-フェニルブタン-1-アミンの合成

[0344] 4-フェニルブタン-1-アミン (257 mg) を THF (5 mL) に溶解し、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (160  $\mu$ L)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1050 mg)、酢酸 (100  $\mu$ L) を 0°C で加えて室温で 22 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (90 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 204.1 [M+H] +

[0345] 参考例28 : N-(シクロプロピルメチル)-4-(4-ピリジル)ブタン-1-アミンの合成

[0346] 4-(4-ピリジル)ブタン-1-アミン (204 mg) に THF (5.0 mL) を加え、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (120  $\mu$ L)、酢酸 (80  $\mu$ L)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (845 mg) を 0°C で加えて室温で 22 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (13 mg) を黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 205.1 [M+H] +

[0347] 参考例29 : N-[ [4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]プロパン-2-アミンの合成

[0348] 参考例9 に記載の 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド (60 mg) に DCM (3.0 mL) を加え、イソプロピルアミン (38  $\mu$ L) を加えて室温で約 30 分攪拌した。さらにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (90 mg) を加えて、室温で約 2 時間攪拌した。反応終了

後、反応混合物にクロロホルムと1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、有機層をPhase separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～70：30）にて精製し、標題化合物（47 mg）を淡黄色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：247.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0349] 参考例30：2, 2, 2-トリフルオロ-N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]エタンアミンの合成

[0350] 参考例9に記載の4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミンを用いて参考例10と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：287.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0351] 参考例31：エチル 2-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-3-メチルブタノートの合成

[0352] 4-ブロモ-1H-ピラゾール、エチル 2-ブロモ-3-メチルブタノート、及びDMFの代わりにDMSOを用いて参考例22と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：275.1, 277.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0353] 参考例32：エチル 2-[4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタノートの合成

[0354] 参考例31に記載のエチル 2-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-3-メチルブタノート、(2-メトキシ-4-ピリジル)ボロン酸を用いて実施例56と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：304.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0355] 参考例33：2-[4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン酸の合成

[0356] 参考例32に記載のエチル 2-[4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタノート、及びメタノールの代わりにエタノールを用いて参考例8と同様の反応、処理を行うことにより、

標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 276. 2 [M+H]<sup>+</sup>

[0357] 参考例34: 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0358] 参考例6に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩 (40 mg)、2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (25 mg)、WSC·HCl (24 mg) をDCM (420  $\mu$ L) に溶解し、Et<sub>3</sub>N (35  $\mu$ L)、HOBT (17 mg) を加えて室温で2.5時間攪拌した。MeOHを加えたのち減圧濃縮した。残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (19 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 577. 3 [M-H]<sup>-</sup>

[0359] 参考例35: tert-ブチル (2S, 4R)-2-[4-[シクロプロピルメチル-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0360] 参考例4に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[ (2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (20 mg) にNMP (0.35 mL) を加えた後、HATU (26 mg) を加えて室温で30分攪拌した。別途、参考例106に記載のN-(シクロプロピルメチル)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン (18 mg) にNMP (0.35 mL)、DIPEA (0.035 mL) を加えた溶液を調整し、反応液に加え室温で約1時間攪拌した。反応終了後、水を加えた後、水層

を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水／水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10）にて精製し、標題化合物（26 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：538.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0361] 参考例36：N-（シクロプロピルメチル）-2-〔（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-〔2-（3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-N-〔〔4-（4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル）フェニル〕メチル〕-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0362] 参考例35に記載のtert-ブチル（2S, 4R）-2-〔4-〔シクロプロピルメチル-〔〔4-（4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル）フェニル〕メチル〕カルバモイル〕-1H-イミダゾール-2-イル〕-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート（26 mg）を1, 4-ジオキサン（0.4 mL）に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサン（0.4 mL）を加えて終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。さらに、トルエンで3回共沸した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）に溶解し、2-（3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）-3-メチルブタン酸（13 mg）、HATU（22 mg）、ジイソプロピルエチルアミン（34  $\mu$ L）を加えて室温下で3時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～90：10）にて精製することにより標題化合物（19 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：617.4 [M-H]<sup>-</sup>

[0363] 参考例37：tert-ブチル N-〔〔4-（4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル）フェニル〕メチル〕-N-〔2-（オキサン-2-イルオキシ）エチル〕カルバマートの合成

[0364] 水素化ナトリウム（20 mg）にDMF（1.6 mL）、tert-ブチ

ル N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]カルバメート(50mg)を加え、室温で約20分攪拌した。反応液に2-(2-ブromoエトキシ)テトラヒドロピラン(18mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(18mg)を無色油状物として得た。MS(ESI)m/z:443.4[M+H]<sup>+</sup>

[0365] 参考例38: tert-ブチル(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(4,5-ジブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0366] 参考例21に記載の tert-ブチル(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(2g)にDCM(20mL)を加えた後、NBS(2130mg)を加えて室温で約2時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~60:40)にて精製し、標題化合物(2.4g)を無色粉体として得た。MS(ESI)m/z:524.2/526.2/528.2[M+H]<sup>+</sup>

[0367] 参考例39: tert-ブチル(2S,4R)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0368] 参考例38に記載の tert-ブチル(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(4,5-ジブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(791mg)にエタノール(14mL)、水(7mL)を加えた後、亜硫酸ナトリウム(

9488 mg) を加えて100°Cで約2日間攪拌した。室温に戻した後、飽和食塩水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=90：10～80：20）にて精製し、標題化合物（463 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：446.1/448.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0369] 参考例40：tert-ブチル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0370] 参考例39に記載のtert-ブチル（2S, 4R）-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラート（33 mg）にDME（1 mL）、水（0.30 mL）を加えた後、炭酸カリウム（31 mg）、（3-メトキシフェニル）ボロン酸（20 mg）、PdCl<sub>2</sub>（AmPhos）<sub>2</sub>（5 mg）を加えて、115°Cで終夜攪拌した。さらにDME（1 mL）、水（0.30 mL）を加え、PdCl<sub>2</sub>（AmPhos）<sub>2</sub>（5 mg）、（3-メトキシフェニル）ボロン酸（17 mg）を加えて115°Cで3時間攪拌した。室温に戻した後、セライトろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=80：20～67：33）にて精製し、標題化合物（30 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：474.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0371] 参考例41：tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-[5-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0372] （2S, 4R）-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸（200 mg）をDMF（8.6 mL）に溶解し、室温下1-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン塩酸塩（205 mg）、DIPEA（0.45 mL）、HATU（395 m

g) を加えて約9時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過してろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～95：5）で精製した。得られた残渣をキシレン（2.9 mL）に溶解し、酢酸アンモニウム（113 mg）を加えて150℃で約4時間攪拌した。反応終了後、水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を濃縮した。分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（8.2 mg）を黄色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：374.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0373] 参考例42：tert-ブチル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-[5-[（3-メトキシフェニル）メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0374] 参考例39に記載のtert-ブチル（2S, 4R）-2-（5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラート、2-[（3-メトキシフェニル）メチル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを用いて参考例40と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：488.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0375] 参考例43：tert-ブチル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-[5-[2-（メチルカルバモイル）フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0376] 参考例39に記載のtert-ブチル（2S, 4R）-2-（5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラート、[2-（メチルカルバモイル）フェニル]ボロン酸を用いて参考例40と同様の反応、処理を行

うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 501.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0377] 参考例44: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[(3-フェノキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0378] 参考例21に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート、1-(クロロメチル)-3-フェノキシベンゼンを用いて参考例23と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 550.6 [M+H]<sup>+</sup>

[0379] 参考例45: (3R, 5S)-5-[1-[(3-フェノキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-3-オール塩酸塩の合成

[0380] 参考例44に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[(3-フェノキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて参考例6と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 336.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0381] 参考例46: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[(2-フェニルメトキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0382] 1-(ブロモメチル)-2-フェニルメトキシベンゼン、参考例21に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて参考例23と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 562.4 [M-H]<sup>-</sup>

[0383] 参考例47: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[(3-フェニルメトキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

ル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0384] 参考例 21 に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート、1-ベンジルオキシ-3-(ブromoメチル) ベンゼンを用いて参考例 23 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 564. 4 [M+H] +

[0385] 参考例 48 : tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ (2-フェノキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0386] 参考例 21 に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート、1-(ブromoメチル)-2-フェノキシ-ベンゼンを用いて参考例 23 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 550. 4 [M+H] +

[0387] 参考例 49 : tert-ブチル (2S, 4R)-2-[4-[エチル-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0388] 参考例 4 に記載の 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[ (2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸、N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] エタンアミンを用いて参考例 35 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 512. 3 [M+H] +

[0389] 参考例 50 : tert-ブチル N-メチル-N-[ (1S)-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] エチル] カルバマートの合成

- [0390] tert-ブチル N-[(1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル]-N-メチルカルバマート、4-メチルチアゾール、及び炭酸カリウムの代わりに酢酸カリウムを用いて参考例9と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 333. 2 [M+H]<sup>+</sup>
- [0391] 参考例51 : (1S)-N-メチル-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エタンアミン塩酸塩の合成
- [0392] 参考例50に記載の tert-ブチル N-メチル-N-[(1S)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバマート及びメタノールの代わりに1,4-ジオキサンをを用いて参考例6と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 233. 2 [M+H]<sup>+</sup>
- [0393] 参考例52 : tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[4-[メチル-[(1S)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0394] 参考例4に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸、参考例51に記載の(1S)-N-メチル-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エタンアミン塩酸塩を用いて参考例35と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 512. 5 [M+H]<sup>+</sup>
- [0395] 参考例53 : tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0396] 参考例46に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(2-フェニルメトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキ

シラート (20 mg) の酢酸エチル (0.33 mL) 溶液に 10% Pd/C (4 mg) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応終了後窒素置換し、不溶物をセライトで濾去、クロロホルムで洗浄したのち濾液を減圧濃縮することで、標題化合物 (15 mg) を黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 474.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0397] 参考例 54: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ [2-[ (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メトキシ] フェニル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0398] 参考例 53 に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ (2-ヒドロキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (15 mg) の DMF (0.32 mL) 溶液に炭酸セシウム (32 mg)、5-(ブromoメチル)-4-メチル-チアゾール臭化水素塩 (13 mg) を加え 60°C で終夜攪拌した。室温まで冷却したのち、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製し、標題化合物 (6.4 mg) を褐色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 585.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0399] 参考例 55: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ (3-ヒドロキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0400] 参考例 47 に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ (3-フェニルメトキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて参考例 53 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 474.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0401] 参考例 56: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル

(ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ [3-[ (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メトキシ] フェニル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0402] 参考例55に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ (3-ヒドロキシフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート、5-(ブromoメチル)-4-メチル-チアゾール臭化水素塩を用いて参考例54と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 585.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0403] 参考例57: *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[5-ヨード-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0404] 参考例1に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (241 mg) をDCM (5.5 mL) に溶解後、NIS (250 mg) を加え、遮光下室温で終夜攪拌した。次いでパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (140 mg) を加え遮光下室温で6時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加えたのち、水層をジクロロメタンで抽出後、有機層をPhase separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル=98:2~96:4) にて精製し、標題化合物 (201 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 560.1 [M-H]<sup>-</sup>

[0405] 参考例58: *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

- [0406] 参考例57に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-ヨード-4-(トリフルオロメチル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート、(4-メトキシフェニル)ボロン酸を用いて実施例56と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) *m/z*: 542.3 [M+H]<sup>+</sup>
- [0407] 参考例59: 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[ (2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-5-(4-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸の合成
- [0408] 参考例58に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート (52 mg) を1, 4-ジオキサン (1.3 mL) に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.67 mL) を加えて室温で7時間攪拌した。その後40°Cで終夜攪拌し、さらに50°Cで5時間攪拌した。1 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.10 mL) を追加し、さらに50°Cで2時間攪拌した。1 M塩酸 (770 μL) を加えたのち、反応液を減圧濃縮した。トルエンで共沸したのち、残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製し、標題化合物 (6.5 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) *m/z*: 404.1 [M+H]<sup>+</sup>
- [0409] 参考例60: *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-4-(メチルカルバモイル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0410] 参考例59に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[ (2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-5-(4-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸、メチルアミン塩酸塩、及びDCMの代わりにDMFを用いて実施例54と同

様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 417.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0411] 参考例61: tert-ブチル (2S, 4R)-2-[4,5-ビス(3-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0412] 参考例38に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(4,5-ジブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート、(3-メトキシフェニル)ボロン酸を用いて参考例40と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 580.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0413] 参考例62: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-(ナフタレン-1-イルメチル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0414] tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (150 mg) のDCM (1518  $\mu$ L) 溶液に1-ナフチルメタンアミン (100  $\mu$ L)、硫酸マグネシウム (83 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸アンモニウム (47 mg) のメタノール (1517  $\mu$ L) 溶液、39%グリオキサール水溶液 (78  $\mu$ L) を加えて室温で7時間攪拌した。酢酸アンモニウム (29 mg) のメタノール (758  $\mu$ L) 溶液、39%グリオキサール水溶液 (39  $\mu$ L) を追加し、引き続き室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=67:33~47:53~0:100) にて精製することで、標題化合物 (77 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 508.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0415] 参考例63: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1H

ーイミダゾールー2ーイル] ピロリジンー1ーカルボキシラートの合成

[0416] 参考例39に記載の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-2-(5-ブromo-1*H*-イミダゾールー2ーイル)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル] オキシピロリジンー1ーカルボキシレート、(4-メトキシフェニル) ボロン酸を用いて参考例40と同様の反応、処理を行うことにより、  
標題化合物を得た。MS (ESI) *m/z*: 474. 2 [M+H]<sup>+</sup>

[0417] 参考例64: *tert*-ブチル-[ (3*R*, 5*S*)-5-[5-(4-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾールー2ーイル] ピロリジンー3ーイル] オキシジメチルシランの合成

[0418] 参考例63に記載の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾールー2ーイル] ピロリジンー1ーカルボキシレート (27 mg) をDCM (1.5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.50 mL) を加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いでトルエンで共沸することで、標題化合物 (34 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) *m/z*: 374. 1 [M+H]<sup>+</sup>

[0419] 参考例65: 1-アミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロパンー2-オン塩酸塩の合成

[0420] 1-ブromo-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル] プロパンー2-オン (3765 mg) のDMF (13 mL) 溶液に、氷冷下ジホルミルアミドナトリウム (1337 mg) を加え1時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応終了後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にイソプロパノール (26 mL)、濃塩酸 (26 mL) を加え室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をIPEで懸洗、濾取、減圧乾燥することで、標題化合物 (3.0 g) を白色粉体として得た。  
MS (ESI) *m/z*: 218. 2 [M+H]<sup>+</sup>

[0421] 参考例66: *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[

[2-オキソ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0422] (2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸、参考例65に記載の1-アミノ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-オン塩酸塩、及びDCMの代わりにDMFを用いて実施例54と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 429.3 [M-H] -

[0423] 参考例67 : tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0424] 参考例66に記載のtert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[2-オキソ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて参考例82と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 412.2 [M+H] +

[0425] 参考例68 : tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-[3-(メチルカルバモイル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0426] 参考例39に記載のtert-ブチル (2S, 4R)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラート、及び(3-メトキシフェニル)ボロン酸の代わりに3-(メチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸を用いて参考例40と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 501.3 [M+H] +

[0427] 参考例69 : tert-ブチル (2S, 4R)-2-[5-[(4-ブromoフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0428] (2S, 4R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (200 mg) を DMF (5 mL) に溶解し、1 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - オン塩酸塩 (252 mg)、DIPEA (0.45 mL)、HATU (395 mg) を加えて室温で約1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 95 : 5) にて精製した。得られた粗精製物に、キシレン (10 mL)、酢酸アンモニウム (338 mg) を加え、150°Cで約3時間攪拌した。反応終了後、室温に戻し、1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製し、標題化合物 (66 mg) を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 422.3 / 424.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0429] 参考例70 : tert - ブチル N - [ (2S) - 1 - [ (2S, 4R) - 2 - [5 - [ (4 - ブロモフェニル) メチル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバマートの合成

[0430] 参考例69に記載の tert - ブチル (2S, 4R) - 2 - [5 - [ (4 - ブロモフェニル) メチル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシラート (66 mg) を1, 4 - ジオキサン (3 mL) に溶解し、4 M塩酸 - ジオキサン (1.2 mL) を加えて、室温下で約16時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、さらにトルエン共沸を行った。残渣にDMF (5.0 mL)、N - Boc - L - tert - ロイシン (47 mg)、DIPEA (0.081 mL)、HATU (83 mg) を加え、室温下約1時間攪拌した。反応終了後、1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水

で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10）にて精製し、標題化合物（34 mg）を淡黄色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：535.4/537.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0431] 参考例71：tert-ブチル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-カルバモチオイルピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0432] tert-ブチル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-カルバモイルピロリジン-1-カルボキシレート（976 mg）をTHF（10 mL）に溶解し、ローソン試薬（916 mg）を加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～0：100）にて精製し、標題化合物（978 mg）を無色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：359.5 [M-H]<sup>-</sup>

[0433] 参考例72：ベンジル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-（1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0434] ベンジル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレートを用いて参考例21と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：402.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0435] 参考例73：tert-ブチル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-[1-[2-（4-クロロフェニル）エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0436] 参考例21に記載のtert-ブチル（2S, 4R）-4-[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ-2-（1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート、1-（2-ブロモエチル）-4-クロロベンゼンを用いて参考例22と同様の反応、処理を行うことにより

、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 506. 2 / 508. 2 [M + H] +

[0437] 参考例 74 : tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [ [3 - (2-クロロフェニル) - 2 - オキソプロピル] カルバモイル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシラートの合成

[0438] (2S, 4R) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸、1 - アミノ - 3 - (2-クロロフェニル) プロパン - 2 - オン塩酸塩を用いて実施例 44 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 395. 2 / 397. 0 [M - H] -

[0439] 参考例 75 : tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [5 - [ (2-クロロフェニル) メチル] - 1H-イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシラートの合成

[0440] 参考例 74 に記載の tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [ [3 - (2-クロロフェニル) - 2 - オキソプロピル] カルバモイル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシラート、を用いて参考例 91 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 378. 1 / 380. 1 [M + H] +

[0441] 参考例 76 : tert-ブチル N - [ (2S) - 1 - [ (2S, 4R) - 2 - [5 - [ (2-クロロフェニル) メチル] - 1H-イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 3, 3-ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバマートの合成

[0442] 参考例 75 に記載の tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [5 - [ (2-クロロフェニル) メチル] - 1H-イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシラート、(2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチル - ブタン酸を用いて実施例 59 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 491. 2 / 493. 2 [M + H] +

- [0443] 参考例 77 : tert-ブチル (2S, 4R) -4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- [5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0444] 参考例 39 に記載の tert-ブチル (2S, 4R) -2- (5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル) -4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシピロリジン-1-カルボキシレート、[2- (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸を用いて参考例 40 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 512.5 [M+H] +
- [0445] 参考例 78 : tert-ブチル N- [(2S) -1- [(2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2- [5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] カルバマートの合成
- [0446] 参考例 77 に記載の tert-ブチル (2S, 4R) -4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- [5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート、(2S) -2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチル-ブタン酸を用いて実施例 59 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 511.4 [M+H] +
- [0447] 参考例 79 : N-ホルミル-N- [2-オキソ-3- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル] ホルムアミドの合成
- [0448] 窒素雰囲気下、1-ブromo-3- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-2-オン (1.0g) を DMF (4mL) に溶解し、ジホルミルアミドナトリウム (379mg) を氷冷下、徐々に加えて 1 時間攪拌した。室温に昇温し、終夜攪拌した。反応終了後、水を加えてクエンチし水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、ろ過

し減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10～67：33）にて精製することにより標題化合物（664 mg）を灰色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：272.0 [M-H] -

[0449] 参考例80：1-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-オン塩酸塩の合成

[0450] 参考例79に記載のN-ホルミル-N-[2-オキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]ホルムアミド（663 mg）を濃塩酸（3.7 mL）/イソプロパノール（3.7 mL）の混合溶液に溶解し、室温で2日攪拌した。反応終了後減圧濃縮、トルエン共沸、得られた残渣をIP Eで懸洗し、ろ取、減圧乾燥することにより、標題化合物（510 mg）を灰色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：218.2 [M+H] +

[0451] 参考例81：tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-[2-オキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0452] （2S, 4R）-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸（170 mg）をDMF（7.3 mL）に溶解し、WSC·HCl（183 mg）、HOBt（149 mg）を加えて約10分間攪拌した。次に参考例80に記載の1-アミノ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-オン塩酸塩（205 mg）、Et<sub>3</sub>N（409 μL）を加えて4時間攪拌した。反応終了後、水を加えてクエンチし水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、ろ過し減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～85：15）にて精製することにより標題化合物（249 mg）を褐色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：429.3 [M-H] -

[0453] 参考例82：tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-[5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾ

ール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0454] 参考例81に記載の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[[2-オキソ-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシレート (148 mg) にキシレン (3.4 mL) を加え、酢酸アンモニウム (265 mg) を加えてマイクロ波反応装置中、160°Cで約1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水/水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~80:20) にて精製し、標題化合物 (83 mg) を褐色油状物として得た。MS (ESI) *m/z*: 412.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0455] 参考例83: *tert*-ブチル N-[ (2*S*)-1-[ (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[5-[ [2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートの合成

[0456] 参考例82に記載の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[5-[ [2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート、及び2-[ (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸の代わりに (2*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブタン酸を用いて実施例60と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) *m/z*: 525.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0457] 参考例84: *tert*-ブチル N-[ (2*S*)-1-[ (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[5-[ [3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートの合成

- [0458] 参考例 77 に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[5-[2-(トリフルオロメチル) フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート、及び 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の代わりに (2S)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチル-ブタン酸を用いて実施例 60 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 525. 5 [M+H]<sup>+</sup>
- [0459] 参考例 85: ベンジル (2S, 4R)-2-[1-[ (4-ブロモフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル]-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0460] 参考例 72 に記載のベンジル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート、及び 1-(2-ブロモエチル)-3-クロロベンゼンの代わりに 1-ブロモ-4-(ブロモメチル) ベンゼンを用いて参考例 25 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 570. 4/572. 4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0461] 参考例 86: ベンジル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0462] 参考例 85 に記載のベンジル (2S, 4R)-2-[1-[ (4-ブロモフェニル) メチル] イミダゾール-2-イル]-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシピロリジン-1-カルボキシラートを用いて実施例 56 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 589. 6 [M+H]<sup>+</sup>
- [0463] 参考例 87: *tert*-ブチル N-[ (2S)-1-[ (2S, 4R)-

4-ヒドロキシ-2-[1-[ [4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートの合成

[0464] 参考例86に記載のベンジル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[ [4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート(128mg)に酢酸(3mL)を加え、HBr酢酸(0.38mL)を加えて室温下、約2時間攪拌した。反応終了後、クロロホルム、水を加えて逆相抽出を行った。水層に4M水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣にDMF(5mL)、N-Boc-L-tert-ロイシン(50mg)、HATU(88mg)、DIPEA(0.075mL)を加え、室温下約30分攪拌した。反応終了後、水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水/水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~95:5)にて精製し、標題化合物(67mg)を無色油状物として得た。MS(ESI)m/z:554.5[M+H]+

[0465] 参考例88: tert-ブチル N-[ (2S)-1-[ (2S, 4R)-2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートの合成

[0466] tert-ブチル (2S, 4R)-2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート、及び2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の代わり

に (2S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチル-ブタン酸を用いて実施例60と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 521. 3 / 523. 3 [M+H] +

[0467] 参考例89 : tert-ブチル N - [ (2S) - 1 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 5 - [ 4 - (4-メチル - 1, 3-チアゾール - 5-イル) フェニル ] - 1H - イミダゾール - 2-イル ] ピロリジン - 1-イル ] - 3, 3-ジメチル - 1-オキソブタン - 2-イル ] カルバマートの合成

[0468] 参考例88に記載の tert-ブチル N - [ (2S) - 1 - [ (2S, 4R) - 2 - [ 5 - (4-ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2-イル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1-イル ] - 3, 3-ジメチル - 1-オキソブタン - 2-イル ] カルバマートを用いて実施例56と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 540. 5 [M+H] +

[0469] 参考例90 : tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [ [ 3 - (3-ブロモフェニル) - 2-オキソプロピル ] カルバモイル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1-カルボキシラートの合成

[0470] 1-アミノ - 3 - (3-ブロモフェニル) プロパン - 2-オン塩酸塩及び 2 - (3-メトキシ - 1, 2-オキサゾール - 5-イル) - 3-メチルブタン酸の代わりに (2S, 4R) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2-カルボン酸を用いて実施例44と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 439. 1 / 441. 9 [M-H] -

[0471] 参考例91 : tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [ 5 - [ (3-ブロモフェニル) メチル ] - 1H - イミダゾール - 2-イル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1-カルボキシラートの合成

[0472] 参考例90に記載の tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [ [ 3 - (

3-ブロモフェニル)-2-オキソプロピル]カルバモイル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート (581 mg) にキシレン (6.5 mL)、1,4-ジオキサン (1 mL) を加え、酢酸アンモニウム (2001 mg) を加えて150°Cで約24時間攪拌した。反応終了後、室温に戻した後、反応液にメタノール、1M水酸化ナトリウム水溶液を加えて水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) にて精製し、標題化合物 (222 mg) を黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 422.3/424.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0473] 参考例92: tert-ブチル N-[(2S)-1-[(2S,4R)-2-[5-[(3-ブロモフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートの合成

[0474] 参考例91に記載の tert-ブチル (2S,4R)-2-[5-[(3-ブロモフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート、及び2-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の代わりに (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブタン酸を用いて実施例60と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z: 535.4/537.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0475] 参考例93: tert-ブチル (2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0476] 参考例91に記載の tert-ブチル (2S,4R)-2-[5-[(3-ブロモフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒ

ドロキシピロリジン-1-カルボキシラートを用いて実施例56と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 441.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0477] 参考例94 : tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチル-プロピル]カルバメートの合成

[0478] 参考例93に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート、及び2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の代わりに(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチル-ブタン酸を用いて実施例60と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 554.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0479] 参考例95 : tert-ブチル N-[(2S)-1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートの合成

[0480] 参考例67に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチル-ブタン酸を用いて実施例60と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 525.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0481] 参考例96 : N-[(2S)-1-[(2S, 4R)-2-[5-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロ

キシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミドの合成

[0482] 参考例70に記載の *tert*-ブチル N-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -2-[5-[ (4-ブロモフェニル) メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] カルバマート (34 mg) を1, 4-ジオキサン (3 mL) に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサン (0.5 mL) を加えて6時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いでトルエンで共沸した。得られた残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (53  $\mu$ L)、無水酢酸 (12  $\mu$ L) を加えて室温下30分攪拌した。反応終了後、1 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=90:10) にて精製することにより標題化合物 (16 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 477.2/479.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0483] 参考例97: N-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -2-[1-[2-(4-クロロフェニル) エチル] イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミドの合成

[0484] 参考例73に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R) -4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[2-(4-クロロフェニル) エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (52 mg) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、TFA (2 mL) を加えて室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いでトルエンで2回共沸した。得られた残渣をDMF (3 mL) に溶解し、DIPEA (89  $\mu$ L)、(2S) -2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチル-ブタン酸 (29 mg)、HATU (51 mg)

を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を1,4-ジオキサン(2 mL)に溶解し、4 M塩酸-ジオキサン(2 mL)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、得られた残渣をTHF(3 mL)に懸濁した。トリエチルアミン(71  $\mu$ L)、無水酢酸(29  $\mu$ L)を加えて室温で30分間攪拌した。反応終了後、水とクロロホルムを加え、有機層をPhase separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(26 mg)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI) m/z: 447.4/449.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0485] 参考例98: メチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1-[(3-クロロフェニル)メチル]イミダゾール-4-カルボキシラートの合成

[0486] 参考例3に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(299 mg)にDMF(2 mL)、炭酸セシウム(694 mg)、3-クロロベンジルブロミド(140  $\mu$ L)を加え、70°Cで約3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~40:60)にて精製し、標題化合物(191 mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 550.3/552.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0487] 参考例99: メチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1-[[3-(4-メチル-1, 3

ーチアゾールー5ーイル) フェニル] メチル] イミダゾールー4ーカルボキシラートの合成

[0488] 参考例98に記載のメチル 2- [(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1-[(3-クロロフェニル)メチル]イミダゾール-4-カルボキシレート(160mg)に4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル)チアゾール(102mg)、XPhos Pd G2(25mg)、RuPhos(42mg)、炭酸ナトリウム(130mg)、1, 4-ジオキサン(2mL)、水(400 $\mu$ L)を加え、窒素雰囲気下、100 $^{\circ}$ Cで約2時間30分攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20~20:80)にて精製し、標題化合物(185mg)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z: 613.7 [M+H]<sup>+</sup>

[0489] 参考例100: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0490] 参考例21に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(231mg)にDMF(2mL)、炭酸セシウム(283mg)、メチル

2-ブロモアセタート(60 $\mu$ L)を加え、室温で約20時間攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~40:60)にて精製し、標題化合物(220mg)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z: 440.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0491] 参考例101: 4-[2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]安

## 息香酸の合成

[0492] 参考例39に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラート(30mg)に4-カルボキシフェニルボロン酸(22mg)、PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub>(4.8mg)、炭酸カリウム(28mg)、DME(0.67mL)、水(0.22mL)を加え、窒素雰囲気下、加熱還流条件で約3時間攪拌した。室温に戻した後、4-カルボキシフェニルボロン酸(22mg)、PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub>(4.8mg)、炭酸カリウム(28mg)、DME(1.3mL)、水(0.4mL)を加え、窒素雰囲気下、加熱還流条件で約18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(28mg)を黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z:488.2[M+H]<sup>+</sup>

[0493] 参考例102:メチル 2-[(2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-4-カルボキシラートの合成

[0494] 参考例3に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート及び3-フェニルベンジルブロミドの代わりに4-メトキシベンジルクロリドを用いて参考例22と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI)m/z:546.5[M+H]<sup>+</sup>

[0495] 参考例103:*tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-

## 1-カルボキシラートの合成

[0496] 参考例102に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-イル]-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-4-カルボキシレート(195mg)にDCM(3mL)を加え、0℃にてDIBAL-H(1.0mol/Lトルエン溶液、1.5mL)を加え、約2時間攪拌した。0℃のまま、酢酸エチルとロッシェル塩を加え、攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=99:1~80:20)にて精製し、標題化合物(132mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:518.6[M+H]<sup>+</sup>

[0497] 参考例104:tert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-(フェニルメトキシメチル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0498] 参考例103に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート(56mg)にTHF(1mL)を加え、0℃にてベンジルブロミド(25μL)、水素化ナトリウム(8mg)、TBAI(6mg)を加え、徐々に室温に昇温しながら、室温で約8時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~50:50)にて精製し、標題化合物(64mg)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z:608.7[M+H]<sup>+</sup>

[0499] 参考例105:tert-ブチル N-[(2S)-1-[(2S, 4R)

−4−ヒドロキシ−2−[1−[(4−メトキシフェニル)メチル]−4−(フェニルメトキシメチル)イミダゾール−2−イル]ピロリジン−1−イル]−3,3−ジメチル−1−オキソブタン−2−イル]カルバマートの合成

[0500] 参考例104に記載の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)−4−[*tert*-ブチル (ジメチル)シリル]オキシ−2−[1−[(4−メトキシフェニル)メチル]−4−(フェニルメトキシメチル)イミダゾール−2−イル]ピロリジン−1−カルボキシラート、及び2−[(2*S*, 4*R*)−4−ヒドロキシ−1−[2−(3−メトキシ−1,2−オキサゾール−5−イル)−3−メチルブタノイル]ピロリジン−2−イル]−1*H*-イミダゾール−4−カルボン酸の代わりに(2*S*)−2−(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)−3,3−ジメチル−ブタン酸を用いて実施例60と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) *m/z*: 607.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0501] 参考例106: *N*−(シクロプロピルメチル)−1−[4−(4−メチルチアゾール−5−イル)フェニル]メタンアミンの合成

[0502] 4−メチル−5−(4,4,5,5−テトラメチル−1,3,2−ジオキサボロラン−2−イル)チアゾール (65 mg)、1−(4−ブロモフェニル)−*N*−(シクロプロピルメチル)メタンアミン (57 mg)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (20 mg)、炭酸カリウム (67 mg)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg) に水 (0.48 mL)、1,4−ジオキサン (1.2 mL) を加え、窒素雰囲気下100℃で終夜攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウム、クロロホルムを加えたのち、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10~50:50) にて精製し、標題化合物 (18 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) *m/z*: 259.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0503] 参考例107: ベンジル (2*S*, 4*R*)−4−[*tert*-ブチル (ジメ

チル) シリル] オキシ-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0504] 参考例147に記載のベンジル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(324mg)の水(4mL)、エタノール(4mL)溶液に亜硫酸ナトリウム(688mg)を加え、加熱還流下2日間攪拌した。室温まで放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することで、標題化合物(120mg)を無色粘体として得た。MS(ESI) m/z: 528.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0505] 参考例108: ベンジル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-[2-(4-クロロフェニル)エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0506] 参考例107に記載のベンジル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(120mg)のTHF(5mL)溶液に1-クロロ-4-エチニルベンゼン(40mg)、DIPEA(0.24mL)を加え脱気した。その後PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(8.0mg)、ヨウ化銅(I)(6.5mg)を加え、窒素雰囲気下80℃で2時間攪拌した。室温まで放冷後、無水炭酸ナトリウムとシリカゲルを加えたのち、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=100:0~90:10)にて精製することで、標題化合物(120mg)を黄色油状物として得た。MS(ESI) m/z: 536.4/538.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0507] 参考例109: tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-2-[5-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾール

−2−イル] −4−ヒドロキシ−ピロリジン−1−カルボニル] −2, 2−ジメチル−プロピル] カルバメートの合成

[0508] 参考例108に記載のベンジル (2S, 4R) −4− [tert−ブチル (ジメチル) シリル] オキシ−2− [5− [2− (4−クロロフェニル) エチニル] −1H−イミダゾール−2−イル] ピロリジン−1−カルボキシラート (120mg) のメタノール (5mL) 溶液に4M塩酸−ジオキサン (1.1mL)、10%Pd/C (24mg) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。窒素置換したのち濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸 (3mL)、33%臭化水素−酢酸溶液 (1mL) を加えて室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、トルエンで3回共沸した。得られた残渣にDMF (5mL)、(2S) −2− (tert−ブトキシカルボニルアミノ) −3, 3−ジメチル−ブタン酸 (155mg)、DIPEA (387μL)、HATU (340mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) で精製し、減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール (10mL)、1M水酸化ナトリウム水溶液 (10mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後減圧濃縮してメタノールを除き、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10) にて精製することで、標題化合物 (40mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 505.4/507.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0509] 参考例110: tert−ブチル (2S, 4R) −4− [tert−ブチル (ジメチル) シリル] オキシ−2− (4, 5−ジヨード−1H−イミダゾール−2−イル) ピロリジン−1−カルボキシラートの合成

[0510] 参考例21に記載の tert−ブチル (2S, 4R) −4− [tert−ブチル (ジメチル) シリル] オキシ−2− (1H−イミダゾール−2−イ

ル) ピロリジン-1-カルボキシラート (500 mg) のDCM (9 mL) 溶液にNIS (612 mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応終了後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=80:20~40:60) にて精製することで、標題化合物 (739 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 620. 2 [M+H]<sup>+</sup>

[0511] 参考例111: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[5-[2-(3-クロロフェニル) エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0512] 参考例112に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (369 mg) のTHF (5 mL) 溶液に1-クロロ-3-エチニル-ベンゼン (133 mg)、DIPEA (0.78 mL) を加え脱気した。その後PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (26 mg)、ヨウ化銅(I) (21 mg) を加え、窒素雰囲気下80°Cで2時間攪拌した。室温まで放冷後、無水炭酸ナトリウムとシリカゲルを加えたのち、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=80:20~50:50) にて精製することで、標題化合物 (298 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 502. 4/504. 4 [M+H]<sup>+</sup>

[0513] 参考例112: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0514] 参考例110に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(4, 5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (739 mg) の水 (10 mL)、エタノール (30 mL) 溶液に亜硫酸ナトリウム (7

519 mg) を加え、加熱還流下終夜攪拌した。室温まで放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10～85：15）にて精製することで、標題化合物（369 mg）を無色粘体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：494.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0515] 参考例113：tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-2-[5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメートの合成

[0516] 参考例111に記載のtert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-[2-(3-クロロフェニル)エチニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート(145 mg)のメタノール(5 mL)溶液に4 M塩酸-ジオキサン(2.2 mL)、10% Pd/C(174 mg)を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。窒素置換したのち濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸(100 mg)、DMF(5 mL)、DIPEA(0.30 mL)、HATU(176 mg)を加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール＝100：0～90：10)にて精製することで、標題化合物(74 mg)を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：505.4/507.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0517] 参考例114：tert-ブチル (2S, 4R)-2-[1-[(3-ブロモフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0518] 参考例21に記載のtert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert

ーブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- (1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (1256 mg)、1-ブロモ-3-(ブロモメチル) ベンゼン (1281 mg)、炭酸セシウム (3349 mg)、DMF (4.3 mL) を混合し、70°Cで1.5時間攪拌した。室温まで放冷後、酢酸 (195  $\mu$ L) を加えて15分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち濾過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=32:68~11:89) にて精製することで、標題化合物 (1358 mg) を黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 536.4/538.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0519] 参考例115: メチル 2- [(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-ピロリジン-2-イル] -4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシラートの合成

[0520] 参考例3に記載のメチル 2- [(2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-5-カルボキシラート (50 mg) のDCM (1176  $\mu$ L) 溶液にNIS (53 mg) を加え、遮光下室温で終夜攪拌した。反応終了後、亜硫酸ナトリウム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90:10~70:30) にて精製することにより標題化合物 (56 mg) を無色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 552.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0521] 参考例116: メチル 2- [(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-ピロリジン-2-イル] -4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート

## の合成

[0522] 参考例 115 に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-2-イル]-4-ヨード-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート(56 mg)、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリポリナン(14  $\mu$ L)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.9 mg)、リン酸三カリウム(67 mg)にDME(1 mL)を加え、窒素雰囲気下80°Cで終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、濃縮残渣にXPhos Pd G2(9.5 mg)、1, 4-ジオキサン(1 mL)、水(100  $\mu$ L)、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリポリナン(14  $\mu$ L)を加え、窒素雰囲気下80°Cで6時間攪拌した。XPhos Pd G2(13 mg)、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリポリナン(14  $\mu$ L)を追加し、窒素雰囲気下80°Cで3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=87:13~66:34)にて精製することにより標題化合物(26 mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 440.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0523] 参考例 117: tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[4-メチル-5-[メチル-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0524] 参考例 116 に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシピロリジン-2-イル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート(27 mg)のメタノール(610  $\mu$ L)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(244  $\mu$ L)を加え、50°Cで終夜攪拌した。1M水酸化ナトリウム水溶液(244  $\mu$ L)を追加しさらに4時間攪拌したのち、室温まで冷却した。1M塩酸(488  $\mu$ L)とエタノールを加え減圧濃縮したのち、

エタノール、トルエンで共沸した。得られた残渣にN-メチル-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン(36 mg)、HATU(32 mg)、DMF(610  $\mu$ L)、DIPEA(31  $\mu$ L)を加え室温で終夜攪拌した。HATU(20 mg)を追加し、室温で終夜攪拌したのち、水(100  $\mu$ L)を加えて反応を停止した。反応液をDMSOで希釈したものを分取HPLC(10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(14 mg)を淡黄色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 512.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0525] 参考例118: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0526] tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート(301 mg)のDCM(3.0 mL)溶液に硫酸マグネシウム(170 mg)、(1R)-1-(1-ナフチル)エタンアミン(219  $\mu$ L)を加え、室温で終夜攪拌した。濾過、減圧濃縮したのち、濃縮残渣に酢酸アンモニウム(118 mg)のメタノール(3.0 mL)溶液、39%グリオキサール水溶液(160  $\mu$ L)を加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=85:15~64:36)にて精製することにより標題化合物(138 mg)を橙色油状物として得た。MS(ESI) m/z: 522.6 [M+H]<sup>+</sup>

[0527] 参考例119: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0528] tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート、参考

例148に記載の[2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]メタンアミン塩酸塩、及びトリエチルアミンを用いて参考例118と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 603.6 [M+H]<sup>+</sup>

[0529] 参考例120: tert-ブチル (2S, 4R)-2-[1-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]イミダゾール-2-イル]-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0530] 参考例21に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (236 mg) に DMF (2 mL)、炭酸セシウム (326 mg)、1-ブロモ-4-(2-ブロモエチル)ベンゼン (300  $\mu$ L) を加え、70°C で約18時間攪拌した。さらに、1-ブロモ-4-(2-ブロモエチル)ベンゼン (300  $\mu$ L) を加え1.5時間攪拌した。再度、1-ブロモ-4-(2-ブロモエチル)ベンゼン (300  $\mu$ L) を加え、1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製し、標題化合物 (174 mg) を橙色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 550.7/552.7 [M+H]<sup>+</sup>

[0531] 参考例121: tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[[5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0532] 参考例21に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート、3-(クロロメチル)-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン塩酸塩を用いて参考例22と同様の反応、処

理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 553.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0533] 参考例122 : (3R, 5S) - 5 - (1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-3-オール塩酸塩の合成

[0534] 参考例21に記載の tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2 - (1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート (1.1g) に室温下で1, 4-ジオキサン (30mL)、4M塩酸-ジオキサン (22mL) を加え、約4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸することにより、標題化合物 (716mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 153.9 [M+H]<sup>+</sup>

[0535] 参考例123 : tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - (1H-ベンズイミダゾール-2-イル) - 4 - ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0536] (2S, 4R) - 1 - tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 (151mg) をDMF (2mL) に溶解し、室温下でベンゼン-1, 2-ジアミン (78mg)、HATU (287mg)、DIPEA (400μL) を加えて2時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸 (2mL) を加え、60°Cで4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC (10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製し、標題化合物 (143mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 304.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0537] 参考例124 : tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2 - [1 - [2 - [4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

- [0538] 参考例120に記載のtert-ブチル (2S, 4R) - 2 - [1 - [2 - (4-ブロモフェニル) エチル] イミダゾール-2-イル] - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-ピロリジン-1-カルボキシラート、4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チアゾールを用いて参考例24と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 569.7 [M+H] +
- [0539] 参考例125 : tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2 - [1 - [(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0540] 参考例21に記載のtert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2 - (1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート、5-(クロロメチル) - 3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾールを用いて参考例22と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 526.5 [M+H] +
- [0541] 参考例126 : tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2 - [1 - [(3, 5-ジメチル-1-フェニル-ピラゾール-4-イル) メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0542] 参考例21に記載のtert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2 - (1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート、4-(クロロメチル) - 3, 5-ジメチル-1-フェニル-ピラゾールを用いて参考例22と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 552.6 [M+H] +
- [0543] 参考例127 : tert-ブチル N - [(1S) - 1 - [(2S, 4R)

− 2 − [ 1 − [ ( 3 − ブロモフェニル ) メチル ] イミダゾール − 2 − イル ]  
− 4 − [ t e r t − ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシピロリジン − 1 −  
カルボニル ] − 2, 2 − ジメチル − プロピル ] カルバメートの合成

[0544] 参考例 1 1 4 に記載の t e r t − ブチル ( 2 S, 4 R ) − 2 − [ 1 − [ ( 3 − ブロモフェニル ) メチル ] イミダゾール − 2 − イル ] − 4 − [ t e r t − ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシピロリジン − 1 − カルボキシラート ( 1 3 5 8 m g ) を D C M ( 1 7 m L ) に溶解し、室温下でトリフルオロ酢酸 ( 7. 7 m L ) を加えて 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、塩化ナトリウムを加えた。有機層を抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣を D M F ( 1 3 m L ) に溶解し、室温下で ( 2 S ) − 2 − ( t e r t − ブトキシカルボニルアミノ ) − 3, 3 − ジメチル − ブタン酸 ( 7 6 1 m g ) 、 D I P E A ( 1. 8 m L ) 、 H A T U ( 1 4 4 3 m g ) を加え終夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチルと水を加え、有機層を抽出し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 9 0 : 1 0 ~ 5 0 : 5 0 ) にて精製し、標題化合物 ( 1. 4 g ) を淡黄色粉体として得た。MS ( E S I ) m / z : 6 4 9. 3 / 6 5 1. 3 [ M + H ] +

[0545] 参考例 1 2 8 : ( 2 S ) − 2 − アミノ − 1 − [ ( 2 S, 4 R ) − 4 − ヒドロキシ − 2 − [ 1 − [ [ 3 − ( 4 − メチルチアゾール − 5 − イル ) フェニル ] メチル ] イミダゾール − 2 − イル ] ピロリジン − 1 − イル ] − 3, 3 − ジメチル − ブタン − 1 − オン塩酸塩の合成

[0546] 参考例 1 2 7 に記載の t e r t − ブチル N − [ ( 1 S ) − 1 − [ ( 2 S, 4 R ) − 2 − [ 1 − [ ( 3 − ブロモフェニル ) メチル ] イミダゾール − 2 − イル ] − 4 − [ t e r t − ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシピロリジン − 1 − カルボニル ] − 2, 2 − ジメチル − プロピル ] カルバメート ( 3 1 5 m g ) 、 4 − メチル − 5 − ( 4, 4, 5, 5 − テトラメチル − 1, 3, 2 − ジオキサボロラン − 2 − イル ) チアゾール ( 1 3 1 m g ) 、 P d ( d p p f ) C I 2 · C H 2 C I 2 ( 4 0 m g ) 、 炭酸ナトリウム ( 1 5 4 m g ) を

1, 4-ジオキササン (4 mL) と水 (1 mL) に溶解し、窒素置換後、90 °C で2時間攪拌した。4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チアゾール (131 mg)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mg) を追加し、再度窒素置換後、90 °C で1時間攪拌した。反応終了後、無水硫酸ナトリウムを加え、反応溶液をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=80:20~30:70) により精製した。得られた残渣を1, 4-ジオキササン (4.8 mL) に溶解し、室温下で4 M塩酸-ジオキササン (5 mL) を加えて2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸することにより標題化合物 (205 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 454.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0547] 参考例129: tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[2-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメートの合成

[0548] 参考例26に記載の tert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[2-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート (244 mg) をDCM (2.9 mL) に溶解し、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (1.3 mL) を加えて室温下で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、塩化ナトリウムを加えた。有機層を抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣をDMF (2.1 mL) に溶解し、室温下で(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルプロパン酸 (129 mg)、DIPEA (0.30 mL)、HATU (245 mg) を加え終夜攪拌した。反応終了後、酢酸エチ

ルと水を加え、有機層を抽出し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20～40：60）にて精製し、標題化合物（257 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：682.7 [M+H]<sup>+</sup>

[0549] 参考例130：(2S)-2-アミノ-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[2-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-ブタン-1-オン塩酸塩の合成

[0550] 参考例129に記載のtert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[2-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]カルバメート及びメタノールの代わりに1,4-ジオキサンをを用いて参考例18と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：468.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0551] 参考例131：メチル 2-[(2S,4R)-1-[(2S)-2-[1-フルオロシクロプロパンカルボニル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラートの合成

[0552] 参考例19に記載のメチル 2-[(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート（1000 mg）を1,4-ジオキサン（9 mL）に溶解し、室温下で4 M塩酸-ジオキサン（14 mL）を加えて3時間攪拌した。反応終了後、ジイソプロピルエーテルを加えて懸洗し、固体をろ取、減圧乾燥した。得られた残渣をDMF（9 mL）に溶解し、室温下で1-フルオロシクロプロパンカルボン酸（213 mg）、DIPEA（0.96 mL）、HATU（776

mg) を加え 15 時間攪拌した。反応終了後、2 M アンモニア-メタノールを加えた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~90:10) にて精製し、標題化合物 (734 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 411.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0553] 参考例 132: tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメートの合成

[0554] 参考例 19 に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2S)-3, 3-ジメチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート (152 mg) に DCM (2.8 mL) を外温 0°C で加え、DIBAL-H (1.0 mol/L トルエン溶液) (0.83 mL) を加え窒素雰囲気下同温で 30 分攪拌し、室温で 3 時間終夜攪拌した温 0°C に冷却してジエチルエーテルで希釈したのち、水 (34  $\mu$ L)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (34  $\mu$ L)、水 (85  $\mu$ L) を加えて、室温で 30 分攪拌した。硫酸マグネシウムを加えてさらに 15 分攪拌したのち、反応液の不溶物を珪藻土により濾去した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより標題化合物 (60 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 511.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0555] 参考例 133: 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシーピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成

[0556] 参考例 131 に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]-3, 3-ジメ

チルーブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシラート (734 mg)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.7 mL)、メタノール (9.5 mL) を加え、外温 50°C で 15 時間攪拌した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.7 mL) を加え、同温でさらに 21 時間攪拌した。1 M 塩酸 (11 mL) を加え pH をおよそ 3 に調整し、減圧濃縮した。濃縮残渣を水で懸洗し、ろ取した。ろ液を濃縮、残渣を水に溶解し、P o r a P a k T M R x n R p (M e O H : 4 5 m L でコンディショニングしたのち、水 : 4 5 m L でコンディショニング) にアプライし、水 : 4 5 m L で洗浄したのち、メタノール : 9 0 m L で溶出し、先のろ物と混合した。トルエンで 3 回共沸することで、標題化合物 (624 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 395.3 [M - H] -

[0557] 参考例 134 : N - [ [ 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) フェニル ] メチル ] シクロプロパンアミンの合成

[0558] 参考例 9 に記載の 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ベンズアルデヒド (100 mg)、DCM (5 mL)、シクロプロピルアミン (0.051 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (150 mg) を加え、同温でさらに終夜攪拌した。反応混合物にクロロホルム、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて攪拌した後に、有機層を Phase - separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 72 : 28) にて精製することにより標題化合物 (61 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 245.1 [M + H] +

[0559] 参考例 135 : N - [ [ 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) フェニル ] メチル ] テトラヒドロフラン - 3 - アミンの合成

[0560] 参考例 9 に記載の 4 - ( 4 - メチルチアゾール - 5 - イル ) ベンズアルデヒド (60 mg)、DCM (3 mL)、テトラヒドロフラン - 3 - アミン (

0.038 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (90 mg) を加え、同温でさらに1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム、飽和重曹水を加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (58 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 275.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0561] 参考例136: N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]テトラヒドロピラン-4-アミンの合成

[0562] 参考例9に記載の4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド (60 mg)、DCM (3 mL)、テトラヒドロピラン-4-アミン (0.046 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (90 mg) を加え、同温でさらに2時間攪拌した。酢酸 (0.017 mL) を加え、同温でさらに3.5時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム、飽和重曹水を加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (11 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 289.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0563] 参考例137: N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]シクロブタンアミンの合成

[0564] 参考例9に記載の4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド (60 mg)、DCM (3 mL)、シクロブタンアミン (0.038 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (90 mg) を加え、同温でさらに2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム、飽和重曹水を加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製する

ことにより標題化合物 (53 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 259.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0565] 参考例138: N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]シクロペンタンアミンの合成

[0566] 参考例9に記載の4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド (80 mg)、DCM (4 mL)、シクロペンタンアミン (0.058 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (125 mg) を加え、同温でさらに2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム、飽和重曹水を加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (75 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 273.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0567] 参考例139: N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]シクロヘキサンアミンの合成

[0568] 参考例9に記載の4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド (80 mg)、DCM (4 mL)、シクロヘキサンアミン (0.067 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (125 mg) を加え、同温でさらに2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム、飽和重曹水を加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (81 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 287.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0569] 参考例140: tert-ブチル N-[2-(4-フェニルブタンイルアミノ)エチル]カルバメートの合成

[0570] 4-フェニルブタン酸 (1.6 g) のTHF (20 mL) 溶液に室温でWSC·HCl (1.9 g)、N-エチルモルホリン (2.2 g) を加え、室

温で1時間攪拌した。tert-ブチル N-(2-アミノエチル)カルバメート (1.6 mL) を加え、同温でさらに20時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水、水を加え攪拌し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~90:10) にて精製することにより標題化合物 (2.1 g) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 207.1 [M+H-Boc] +

[0571] 参考例141: tert-ブチル N-[2-(4-フェニルブチルアミノ)エチル]カルバメートの合成

[0572] 参考例140に記載の tert-ブチル N-[2-(4-フェニルブタノイルアミノ)エチル]カルバメート (1.0 g)、THF (10 mL) 溶液にボラン-THF錯体 (11 mL) を15分かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノール 15 mL を加えて攪拌し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~90:10) にて精製。さらに分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (590 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 293.4 [M+H] +

[0573] 参考例142: tert-ブチル N-[2-[[2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]]-3, 3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシーピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボニル]- (4-フェニルブチル)アミノ]エチル]カルバメートの合成

[0574] 参考例133に記載の2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]]-3, 3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシーピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (300 mg) のDMF (6.0 mL) 溶液に室温でD

DIPEA (420  $\mu$ L)、HATU (300 mg)、参考例141に記載の tert-ブチル N-[2-(4-フェニルブチルアミノ)エチル]カルバメート (225 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をDMSOで希釈し分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (400 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 671.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0575] 参考例143 : N-(2-アミノエチル)-2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル]-N-(4-フェニルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

[0576] 参考例142に記載の tert-ブチル N-[2-[[2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボニル]- (4-フェニルブチル)アミノ]エチル]カルバメート (400 mg) の1,4-ジオキサソ (3.0 mL) 溶液に室温で4M塩酸-メタノール (1.5 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、ジエチルエーテルで共沸、終夜減圧乾燥することにより標題化合物 (372 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 571.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0577] 参考例144 : tert-ブチル N-メチル-N-[2-(4-フェニルブチルアミノ)エチル]カルバメートの合成

[0578] 4-フェニルブタナール (580 mg)、tert-ブチル N-(2-アミノエチル)-N-メチル-カルバメート (0.77 mL) のメタノール (20 mL) 溶液に室温でDIPEA (0.75 mL)、酢酸 (0.45 mL)、ボラン; 2-メチルピリジン (628 mg) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液をメタノールで希釈し分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製、さらに分取HPLC (10 mM

炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（125 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：307.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0579] 参考例145：tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブチル)アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチル-プロピル]カルバメートの合成

[0580] 参考例132に記載のtert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチル-プロピル]カルバメート(60 mg)、DCM(1.2 mL)、二酸化マンガ(51 mg)を加え、室温で2時間攪拌し、さらに二酸化マンガ(51 mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液の不溶物を珪藻土により濾去した後、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣に参考例27に記載のN-(シクロプロピルメチル)-4-フェニル-ブタン-1-アミン(36 mg)、メタノール(1.2 mL)、デカボラン(7.2 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。参考例27に記載のN-(シクロプロピルメチル)-4-フェニル-ブタン-1-アミン(36 mg)、デカボラン(7.2 mg)を加え、さらに1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~90：10)にて精製することにより標題化合物(70 mg)を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：696.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0581] 参考例146：tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブチル)カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチル-プロピル]カルバメートの合成

[0582] 参考例149に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチル-ブタノイル] -4-ヒドロキシーピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸(208mg)をNMP(2.5mL)に溶解し、室温下HATU(212mg)、DIPEA(0.26mL)を加えて5分攪拌した。続いて参考例27に記載のN-(シクロプロピルメチル)-4-フェニル-ブタン-1-アミン(124mg)を加えて2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~0:100、酢酸エチル:メタノール=9:1)にて精製した。残渣を1,4-ジオキサン(2.1mL)に溶解し、室温下4M塩酸-ジオキサン(1.57mL)を加えて2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。IPEで希釈したのち反応混合物から析出物をろ取り、IPEで洗浄後、乾燥した。得られた残渣をジクロロメタン(0.35mL)に溶解し、無水酢酸(4 $\mu$ L)トリエチルアミン(20 $\mu$ L)を加えて室温下で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムと水を加えて攪拌した。有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0~90:10)にて精製、さらに分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(12mg)を無色粉体として得た。MS(ESI)m/z:538.6[M+H]<sup>+</sup>

[0583] 参考例147:ベンジル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0584] 参考例72に記載のベンジル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロ

リジン-1-カルボキシラート (200 mg) のDCM (5 mL) 溶液にNIS (247 mg) を加え室温で3時間攪拌した。反応終了後減圧濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=80:20~50:50) にて精製することにより標題化合物 (324 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 654.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0585] 参考例148: [2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]メタンアミン塩酸塩の合成

[0586] 2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-4-カルボニトリル (11 g) にメタノール (230 mL)、10%Pd/C (1.1 g)、4M塩酸-ジオキサン (23 mL) を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。セライトろ過したのち、ろ液を酢酸エチルで希釈、析出した粉体を濾取、乾燥することで標題化合物 (14 g) を褐色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 253.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0587] 参考例149: 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシーピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の合成

[0588] 参考例19に記載のメチル 2-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキシラート (920 mg) に氷冷下メタノール (10 mL)、1M水酸化ナトリウム水溶液 (6.8 mL) を加えたのち、50°Cで終夜攪拌した。反応終了後氷冷し、1M塩酸を加えてpH=4に調整したのち、減圧濃縮した。得られた残渣を水、ヘキサン:酢酸エチル=1:1で洗浄したのち減圧乾燥することで (625 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 411.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0589] 参考例150: *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-(2-ナフチルメチル) イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成

[0590] 2-ナフチルメタンアミン (358 mg) を酢酸エチル (8.4 mL) と THF (8.4 mL) の混合溶媒に溶解し、*tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (501 mg)、硫酸マグネシウム (279 mg) を加え室温で2日間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール (10 mL)、酢酸アンモニウム (212 mg)、39%グリオキサール水溶液 (260  $\mu$ L) を加え、室温で4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=55:45~34:66~0:100) で精製した。得られた粗生成物を、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) により再精製することで、標題化合物 (18 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 508.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0591] 参考例151: (3R, 5S)-5-[1-(2-ナフチルメチル) イミダゾール-2-イル] ピロリジン-3-オールの合成

[0592] 参考例150に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R)-4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-(2-ナフチルメチル) イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (18 mg) のメタノール (350  $\mu$ L) 溶液に4M塩酸-ジオキサン (90  $\mu$ L) を加え、室温で3週間攪拌した。反応液にDIPEA (200  $\mu$ L) を加えたのち、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物 (8.4 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 294.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0593] 参考例152: *tert*-ブチル (2S)-3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル) トリアゾール-1-イル] ブタノア

ートの合成

[0594] *tert*-ブチル (2*S*)-2-アミノ-3-メチル-ブタノアート塩酸塩 (62 mg)、DMA P (102 mg) をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、2-アジド-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート (102 mg) を加えて30度で2.5時間攪拌した。続いて、室温下で5-エチニル-3-メチル-イソキサゾール (65 mg)、硫酸銅 (II) (20 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (75 mg) を加えて19時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=95:5~60:40) にて精製することで、標題化合物 (51 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 307.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0595] 参考例153: (2*S*)-3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)トリアゾール-1-イル]ブタン酸の合成

[0596] 参考例152に記載の *tert*-ブチル (2*S*)-3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)トリアゾール-1-イル]ブタノアート (48 mg) をDCM (1 mL) に溶解し、室温下でトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて22時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することで、標題化合物 (60 mg) を橙色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 251.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0597] 参考例154: *tert*-ブチル (2*S*, 3*S*)-2-(4-エトキシトリアゾール-1-イル)-3-メチル-ペンタノアートの合成

[0598] *tert*-ブチル (2*S*, 3*S*)-2-アミノ-3-メチル-ペンタノアート 塩酸塩 (106 mg)、DMA P (174 mg) をアセトニトリル (3 mL) に溶解し、2-アジド-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスファート (153 mg) を加えて30度で2.5時間攪拌した。続いて、室温下でエトキシアセチレン (150  $\mu$ L)、硫酸銅 (II) (31 mg)、アスコルビン酸ナトリウム (102 mg)、水 (1 mL) を加えて24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5～70：30）にて精製することで、標題化合物（67 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：284.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0599] 参考例155：(2S, 3S) - 2 - (4 - エトキシトリアゾール - 1 - イル) - 3 - メチル - ペンタン酸の合成

[0600] 参考例154に記載のtert - ブチル (2S, 3S) - 2 - (4 - エトキシトリアゾール - 1 - イル) - 3 - メチル - ペンタノアート (65 mg) をDCM (1 mL) に溶解し、室温下でトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えて22時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することで、標題化合物 (78 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 228.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0601] 参考例156：tert - ブチル N - [ (1S) - 1 - [ (2S, 4R) - 4 - [ tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - [ 4 - [ [シクロプロパンカルボニル (4 - フェニルブチル) アミノ] メチル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] カルバメートの合成

[0602] 参考例132に記載のtert - ブチル N - [ (1S) - 1 - [ (2S, 4R) - 4 - [ tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - [ 4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] カルバメート (75 mg) をDCM (1.5 mL) に溶解し、室温下で二酸化マンガン (127 mg) を加えて15時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (1.5 mL) に溶解し、室温下でデカボラン (8.9 mg)、4 - フェニルブチルアミン (65 mg) を加えて2日間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝90：10) で精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をDMF (1.5 mL) に溶解し、室温下でHATU (222 mg)、DIPEA (1

27  $\mu$ L)、シクロプロパンカルボン酸 (46  $\mu$ L) を加えて3時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：0~90：10) にて精製することにより標題化合物 (65 mg) を黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 710.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0603] 参考例157：tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメートの合成

[0604] 参考例132に記載のtert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメート (100 mg) をDCM (2.0 mL) に溶解し、室温下で二酸化マンガン (170 mg) を加えて15時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (2.0 mL) に溶解し、室温下でデカボラン (12 mg)、シクロプロピルメチルアミン (42 mg) を加えて18時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=90：10) で精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をDMF (2.0 mL) に溶解し、室温下でHATU (297 mg)、DIPEA (169  $\mu$ L)、4-フェニル酪酸 (128 mg) を加えて3時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=

- 50 : 50 ~ 0 : 100) にて精製することにより標題化合物 (50 mg) を橙色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 710. 3 [M+H] +
- [0605] 参考例 158 : *tert*-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[4-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートの合成
- [0606] 参考例 1 に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R) -4-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (226 mg)、4-フェニルピペリジン (251 mg)、炭酸カリウム (215 mg) を NMP (1 mL) に溶解し、マイクロウェーブ照射下、100°C で 10 分間、続いて 160°C で 40 分間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) にて精製することにより標題化合物 (186 mg) を褐色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 441. 1 [M+H] +
- [0607] 参考例 159 : *tert*-ブチル *N*-[(1*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[1-メチル-5-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメートの合成
- [0608] 参考例 158 に記載の *tert*-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[4-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (186 mg) を DMF (1.6 mL) に溶解し、室温下で炭酸セシウム (419 mg)、ヨウ化メチル (60  $\mu$ L) を加えて 3 時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) にて精製

した。続いて得られた残渣をDCM (742  $\mu$ L) に溶解し、室温下でトリフルオロ酢酸 (742  $\mu$ L) を加えて3時間攪拌した。反応終了後、陽イオン交換樹脂 (Pora Pak™ Rxn CX 6cc) で溶出し、メタノールで洗浄後、2Mアンモニアメタノールで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣、N-Boc-L-tert-ロイシン (28mg)、HATU (46mg)、DIPEA (53  $\mu$ L) をDMF (1mL) に溶解し、室温下で4時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=95:5) にて精製した。得られた粗生成物をNH薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標題化合物 (8.5mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 568.4 [M+H] +

[0609] 参考例160: N-(4-フェニルブチル) シクロプロパンアミンの合成

[0610] モレキュラーシーブ4A (粉末状) (500mg)、水酸化セシウム-水和物 (400mg) にDMF (8mL) を加えて室温で10分攪拌した。シクロプロピルアミン (0.15mL) を加え、30分攪拌後、4-ブロモブチルベンゼン (500mg) を加え室温で終夜攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=100:0~0:100) にて精製することにより標題化合物 (83mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 190.1 [M+H] +

[0611] 参考例161: N-(5-フェニルペンチル) シクロプロパンアミンの合成

[0612] 5-ブロモペンチルベンゼン (700mg) のアセトニトリル (6mL) 溶液にシクロプロピルアミン (0.42mL)、炭酸カリウム (425mg) を加えて70度で終夜攪拌した。不溶物をろ取し、ろ液を減圧濃縮した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=100:0~0:100) にて精製することにより標題化合物 (45mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 204.1 [M+H] +

- [0613] 参考例 162 : *tert*-ブチル N-[(1*S*, 2*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-(1*H*-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-ブチル]カルバメートの合成
- [0614] 参考例 122 に記載の (3*R*, 5*S*)-5-(1*H*-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-3-オール塩酸塩 (50 mg) に DMF (1 mL) を加えて HATU (116 mg)、DIPEA (116  $\mu$ L)、N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-L-イソロイシン 0.5 水和物 (78 mg) を加え、室温で約 1 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (41 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 367.3 [M+H]<sup>+</sup>
- [0615] 参考例 163 : N-(2-ベンジルオキシエチル)シクロプロパンアミンの合成
- [0616] モレキュラーシーブ 4A (粉末状) (500 mg) に DMF (8 mL)、水酸化セシウム-水和物 (390 mg) を加えて室温で 10 分攪拌した。シクロプロピルアミン (0.15 mL) を加え、30 分攪拌後、2-ブロモエトキシメチルベンゼン (500 mg) を加え室温で終夜攪拌した。不溶物をろ取り、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:0~80:20) にて精製することにより標題化合物 (41 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 192.0 [M+H]<sup>+</sup>
- [0617] 参考例 164 : (3*R*, 5*S*)-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-オールの合成
- [0618] 参考例 71 に記載の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-カルバモチオイルピロリジン-1-カルボキシラート (200 mg) を DMF (10 mL) に溶解し、1-

クロロプロパン-2-オン (0.049 mL)、DIPEA (0.096 mL) を加えて、80°Cで5時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=75：25) で精製した。得られた粗精製物に対し4 M塩酸-ジオキサン (2.8 mL) を加え、室温で約5時間攪拌した。このものをDMSOに溶解し、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (10 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 185.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0619] 参考例165：4-(エチルアミノメチル)-N-メチル-ベンズアミド塩酸塩の合成

[0620] 4-[tert-ブトキシカルボニル(エチル)アミノ]メチル安息香酸 (300 mg) をDMF (4.0 mL) に溶解し、室温下、12 M-メチルアミン水溶液 (0.25 mL)、HATU (490 mg) を加えて15時間攪拌した。HATU (325 mg) を加えてさらに25時間加熱攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50~0：100) で精製した。得られた残渣をTHF (2.5 mL) に溶解し、4 M塩酸-ジオキサン (2.5 mL) を加えて8時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈したのち反応混合物から析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより標題化合物 (246 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 193.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0621] 参考例166：tert-ブチル-N-メチル-N-[(1-フェニル-4-ピペリジル)メチル]カルバメートの合成

[0622] tert-ブチル-N-メチル-N-(4-ピペリジルメチル)カルバメ

ート (500 mg)、プロモベンゼン (0.46 mL)、酢酸パラジウム (11) (49 mg)、XantPhos (127 mg)、炭酸セシウム (1.4 g) に1,4-ジオキサン (10 mL) を加え、窒素雰囲気下110°C で5時間攪拌した。酢酸パラジウム (11) (49 mg)、XantPhos (127 mg) を加え、110°C でさらに6時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=85:15~75:25) で精製することにより標題化合物 (100 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 305.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0623] 参考例167: N-メチル-1-(1-フェニル-4-ピペリジル)メタンアミン二塩酸塩の合成

[0624] 参考例166に記載のtert-ブチル N-メチル-N-[(1-フェニル-4-ピペリジル)メチル]カルバメート (100 mg) をDCM (3 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加えて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (4.0 mL) で溶解し、4M塩酸-酢酸エチル (0.50 mL) を加えたのち、減圧濃縮することにより標題化合物 (110 mg) を淡緑色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 205.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0625] 参考例168: tert-ブチル N-[[1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N-メチルカルバメートの合成

[0626] tert-ブチル N-メチル-N-(4-ピペリジルメチル)カルバメート (400 mg)、2-フルオロベンズアルデヒド (0.46 mL) をジクロロメタン (5.0 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (695 mg) を加え、23時間攪拌した。反応終了後、飽和重曹水とクロロホルムを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=70:30~5

0 : 50) で精製することにより標題化合物 (461 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 337.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0627] 参考例169 : tert-ブチル N-メチル-N-[[4-(2-メチル-4-ピリジル)フェニル]メチル]カルバメートの合成

[0628] tert-ブチル N-[(4-ブロモフェニル)メチル]-N-メチル-カルバメート (400 mg)、(2-メチル-4-ピリジル)ボロン酸 (270 mg)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (105 mg)、炭酸カリウム (365 mg) に水 (1 mL)、1,4-ジオキサン (6 mL) を加え、マイクロウェーブ照射下 120°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 70 : 30 ~ 35 : 65) で精製することにより標題化合物 (372 mg) を淡褐色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 313.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0629] 参考例170 : N-メチル-1-[[4-(2-メチル-4-ピリジル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩の合成

[0630] 参考例169に記載の tert-ブチル N-メチル-N-[[4-(2-メチル-4-ピリジル)フェニル]メチル]カルバメート (372 mg) を DCM (6 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を THF (4.0 mL) で溶解し、4 M 塩酸-酢酸エチル (1.0 mL) を加えた。酢酸エチルで希釈したのち反応混合物から析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより標題化合物 (395 mg) を淡赤色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 213.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0631] 参考例171 : tert-ブチル N-メチル-N-[[4-(6-メチル-3-ピリジル)フェニル]メチル]カルバメートの合成

[0632] tert-ブチル N-[(4-ブロモフェニル)メチル]-N-メチル-カルバメート (300 mg)、(6-メチル-3-ピリジル)ボロン酸 (

175 mg)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(80 mg)、炭酸カリウム(275 mg)に水(1 mL)、1,4-ジオキサン(5 mL)を加え、マイクロウェーブ照射下120℃で1時間攪拌した。反応終了後、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20~45:55)で精製することにより標題化合物(243 mg)を淡黄色油状物として得た。

MS(ESI) m/z: 313.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0633] 参考例172: N-メチル-1-[4-(6-メチル-3-ピリジル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩の合成

[0634] 参考例171に記載のtert-ブチル N-メチル-N-[[4-(6-メチル-3-ピリジル)フェニル]メチル]カルバメート(243 mg)をDCM(4.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.5 mL)を加えて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(4.0 mL)で溶解し、4M塩酸-酢酸エチル(0.80 mL)を加えた。酢酸エチルで希釈したのち反応混合物から析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより標題化合物(175 mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 213.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0635] 参考例173: 1-[1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N-メチル-メタンアミン二塩酸塩の合成

[0636] 参考例168に記載のtert-ブチル N-[[1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N-メチル-カルバメートを用いて参考例170と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI) m/z: 237.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0637] 参考例174: エチル 2-(5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アセタートの合成

[0638] 1H-テトラゾール-5-酢酸エチル(500 mg)のピリジン(3 mL)溶液にブチリルクロリド(0.37 mL)を加え室温で1時間攪拌した。そ

の後5時間加熱還流した。室温まで冷却後減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、1 M塩酸、水で順に洗浄した。有機層を減圧濃縮したのち残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95：5～50：50）にて精製することにより標題化合物（110 mg）を黄色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：199.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0639] 参考例175：エチル 3-メチル-2-(5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ブタノアートの合成

[0640] カリウム tert-ブトキシド（388 mg）のDMF（3 mL）溶液を0℃に冷却し、エチル 2-(5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アセタート（456 mg）のDMF（2 mL）溶液を加え30分間攪拌した。2-ヨードプロパン（0.30 mL）を加え、室温まで徐々に昇温しながら3時間攪拌した。反応液に水を加えたのち酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=99：1～75：25）により精製することで、標題化合物（406 mg）を無色油状物として得た。MS（ESI） $m/z$ ：241.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0641] 参考例176：エチル 3-メチル-2-(5-プロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブタノアートの合成

[0642] 参考例174に記載のエチル 2-(5-プロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) アセタートを用いて参考例175と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：241.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0643] 参考例177：エチル 3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル) ピラゾール-1-イル] ブタノアートの合成

[0644] 参考例31に記載のエチル 2-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-3-メチルブタノアト（200 mg）のTHF（4 mL）溶液に3-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキサゾール（167 mg）、テトラキス（トリフェニルホス

フィン) パラジウム (0) (84 mg)、りん酸三カリウム (463 mg)、水 (0.052 mL) を加え窒素置換し、マイクロウェーブ照射下 120 °C で 30 分間攪拌した。減圧濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 99 : 1 ~ 65 : 35) にて精製することにより標題化合物 (16 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 278.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0645] 参考例 178 : 3-メチル-2-(5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ブタン酸の合成

[0646] 参考例 175 に記載のエチル 3-メチル-2-(5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ブタノアートをを用いて参考例 8 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 213.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0647] 参考例 179 : 3-メチル-2-(5-プロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブタン酸の合成

[0648] 参考例 176 に記載のエチル 3-メチル-2-(5-プロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ブタノアートをを用いて参考例 8 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 213.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0649]

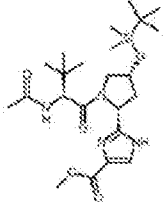
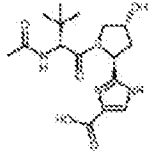
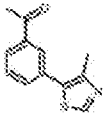
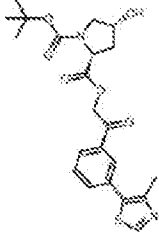
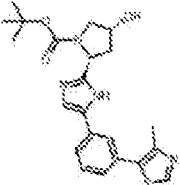
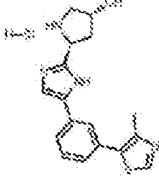
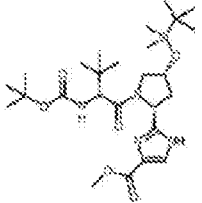

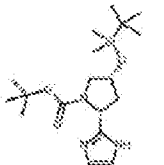
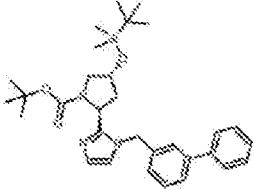
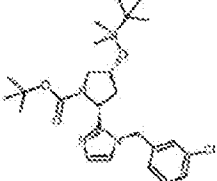
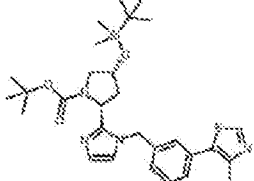
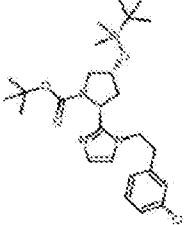
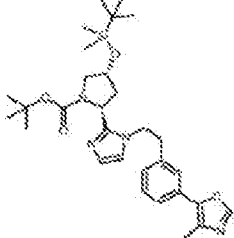
[表1-1]

表1：参考例化合物の構造式

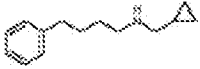

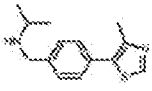
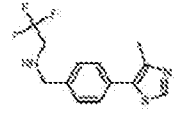
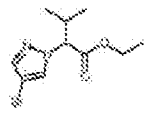


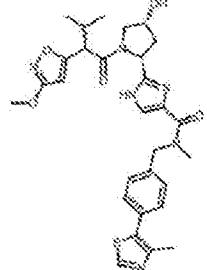
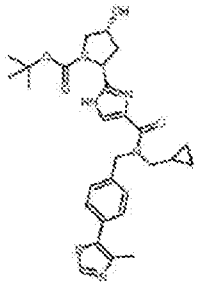
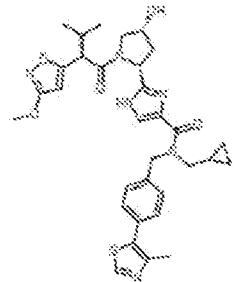
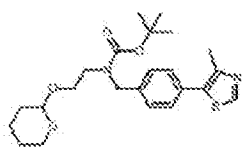
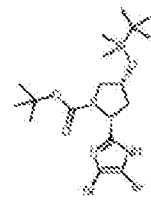
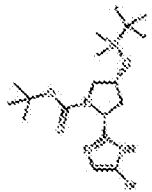
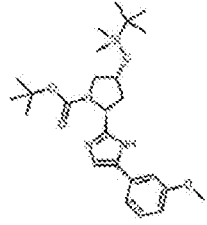
参考例番号	構造式	参考例番号	構造式
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

[0650]

[表1-2]

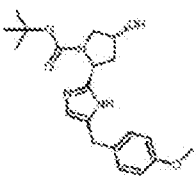
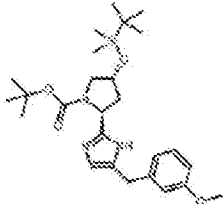
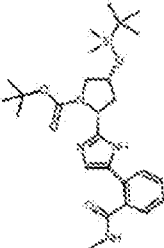
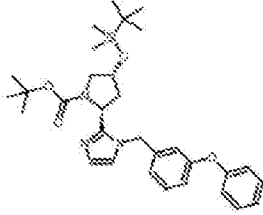
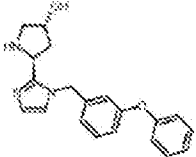
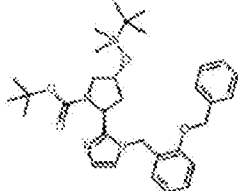
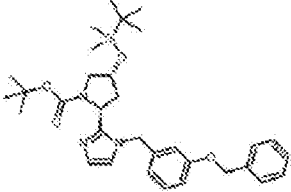
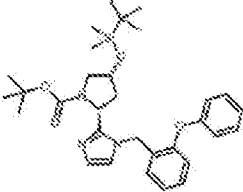
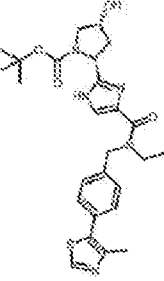
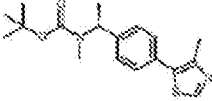
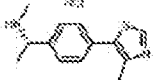
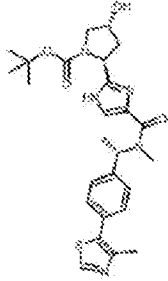
参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

[0651] [表1-3]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

[0652]

[表1-4]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

[0653] [表1-5]


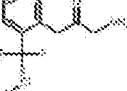
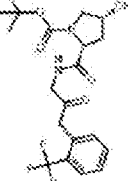
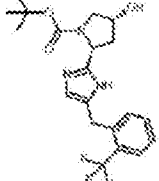
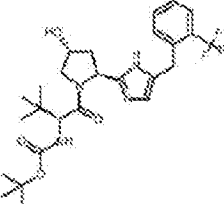
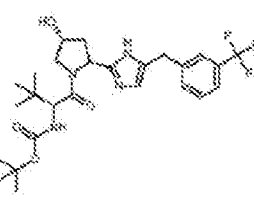
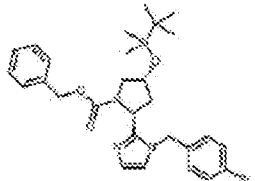
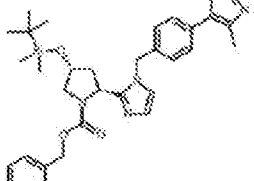
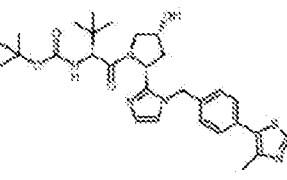
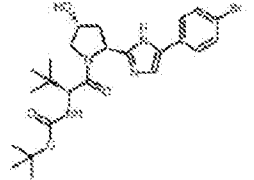
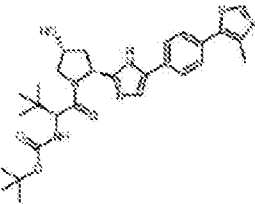
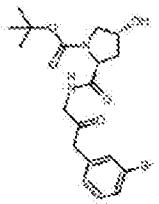
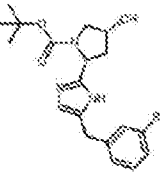
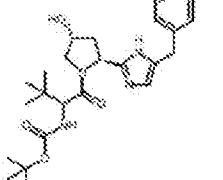
参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

[0654]

[表1-6]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

[0655] [表1-7]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

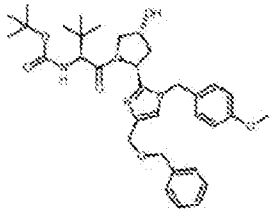
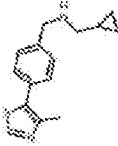
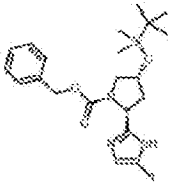
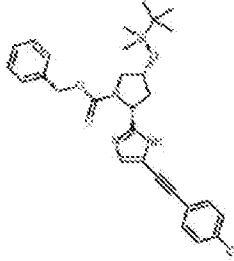
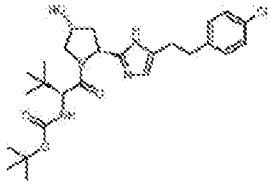
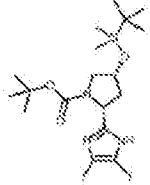
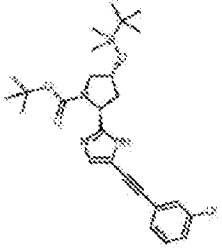
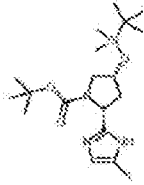
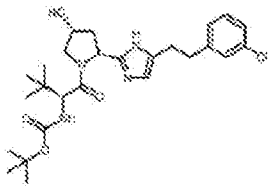
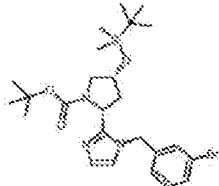
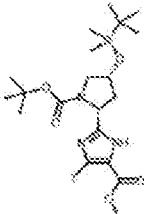
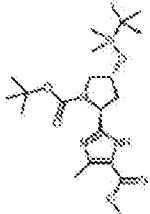
[0656]

[表1-8]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

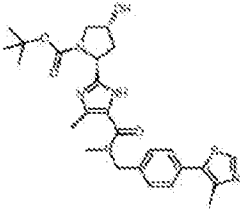
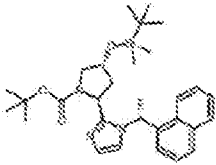
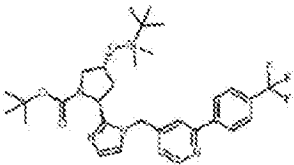
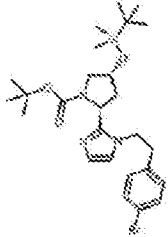
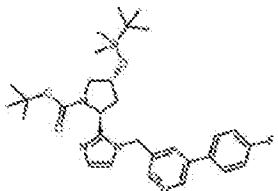
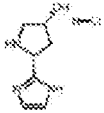
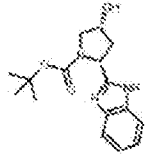
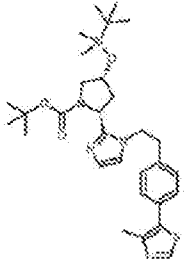
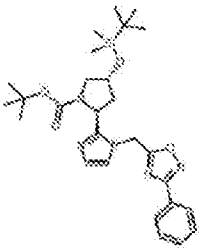
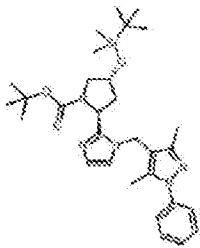
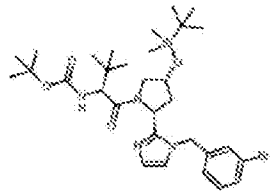
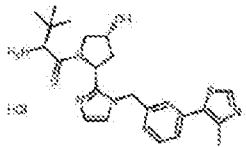
[0657]

[表1-9]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

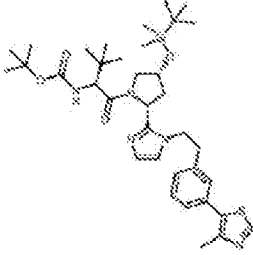
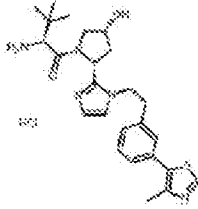
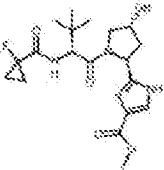
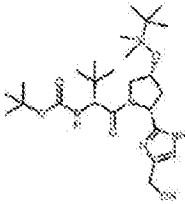
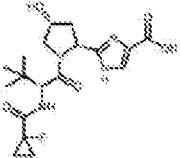


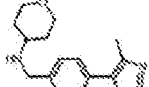




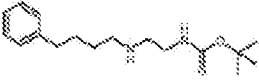
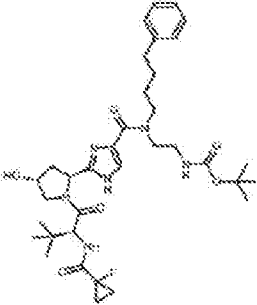
[0658]

[表1-10]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

[0659]

[表1-11]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

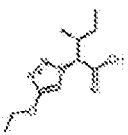
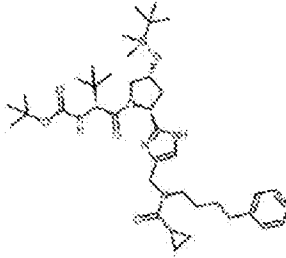
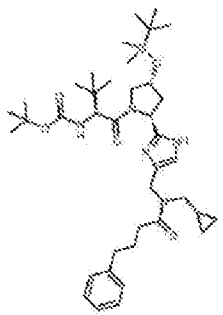
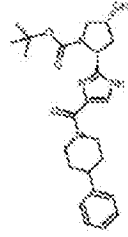
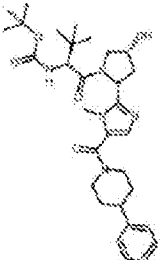
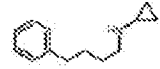

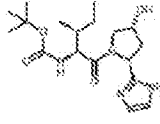
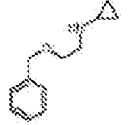
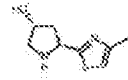
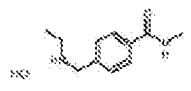
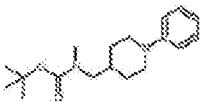
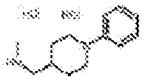
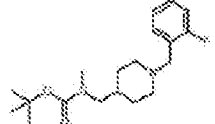
[0660]

[表1-12]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

[0661]

[表1-13]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

[0662]

[表1-14]

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179			

[0663] 参考例180 : N- [5- [4- (2-アミノエトキシ) フェニル] -4-フルオロ-2- [rel- (3S, 5R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル] -4- (トリフルオロメチル) -6- (2-トリメチルシリルエトキシ) ピリジン-3-カルボキサミドの合成

(180-1) : ベンジル N- [2- [4- [2-フルオロ-4- [rel- (3S, 5R) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] -5- [ [4- (トリフルオロメチル) -6- (2-トリメチルシリルエトキシ) ピリジン-3-カルボニル] アミノ] フェニル] フェノキシ] エチル] カルバメート (参考例化合物180-1)

N- {5-ブromo-4-フルオロ-2- [rel- (3R, 5S) -3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル] フェニル} -4- (トリフルオロメチル) -6- [2- (トリメチルシリル) エトキシ] ピリジン-3-カ

ルボキサミド (1.0 g)、ベンジル {2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]エチル}カルバメート (1.0 g)、ビス[tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]ジクロロパラジウム(II) (120 mg)、リン酸三カリウム (700 mg) を1,4-ジオキサン (30 mL)、水 (3 mL) に加えて、100°Cで2時間攪拌した。室温に放冷したのち、酢酸エチルで希釈して硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去し減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0~95:5) とNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=80:20~50:50) にて精製することにより、標題化合物 (1.22 g) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 796.6 [M+H]<sup>+</sup>

(180-2) : N-[5-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-4-フルオロ-2-[rel-(3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-6-(2-トリメチルシリルエトキシ)ピリジン-3-カルボキサミド (参考例180)

参考例化合物180-1 (1.22 g) のメタノール (30 mL) 溶液に、10% Pd/C (500 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライトで濾去、濾液を減圧濃縮することで、標題化合物 (1.05 g) をグレー固体として得た。

MS (ESI) m/z : 662.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0664] 参考例181 : 2-[(2S,4R)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-(シクロプロピルメチル)-N-(4-フェニルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩の合成

参考例化合物146 (50 mg) に室温下4M塩酸-ジオキサン (20 mL) を加えて0.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮するこ

とにより標題化合物を未精製黄色油状物 (50 mg) として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 496.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0665] 参考例182: 2-[2-[2-[2-[4-[(6-イソプロポキシ-1,3-ジメチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルバモイル]-3-メトキシ-フェノキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]酢酸の合成

(182-1): tert-ブチル 2-[2-[2-[2-[4-[(6-イソプロポキシ-1,3-ジメチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルバモイル]-3-メトキシ-フェノキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセタート (参考例化合物182-1)

tert-ブチル [2-(2-{2-[ (4-メチルベンゼン-1-スルホニル) オキシ] エトキシ} エトキシ) エトキシ] アセタート (6.0 g)、N-{1,3-ジメチル-2-オキソ-6-[(プロパン-2-イル)オキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアミド (5.53 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の溶液に、炭酸カリウム (5.94 g) を加え60℃にて12時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (ギ酸添加) にて精製することにより標題化合物 (3.0 g) を黄色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 386.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0666] (182-2): 2-[2-[2-[2-[4-[(6-イソプロポキシ-1,3-ジメチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルバモイル]-3-メトキシ-フェノキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]酢酸 (参考例182)

参考例化合物182-1 (3.0 g) のDCM (20 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を加えて室温で19時間加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (水 (0.1

% TFA) - アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (1.0 g) を無色油状物として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 576.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0667] 参考例 183 : ベンジル 5 - [ [ (1S) - 1 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 5 - [ 3 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル ] - 1H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル ] アミノ ] - 5 - オキソ - ペンタノアートの合成  
参考例化合物 18 を用いて参考例 70 と同様の反応、処理を行った後、5 - ベンジル - 5 - オキソペンタン酸を用いて参考例 96 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物 (25 mg) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 644.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0668] [表1-15]

参考例番号	構造式	参考例番号	構造式
180		181	
182		183	

[0669] [実施例]

実施例 1 : 1 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - (4 - フェノキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オンの合成

- [0670] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg)、HATU(30mg)、4-フェノキシピペリジン(14mg)をDMF(600 $\mu$ L)に溶解し、DIPEA(40 $\mu$ L)を加えて室温下で約1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を、分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(16mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 536.3 [M-H] -
- [0671] 実施例2: 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[4-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成
- [0672] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg)、HATU(30mg)、4-フェニルピペリジン(13mg)をDMF(600 $\mu$ L)に溶解し、DIPEA(36 $\mu$ L)を加えて室温下で約1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(20mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 520.3 [M-H] -
- [0673] 実施例3: N-(シクロブチルメチル)-2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾ

## ールー4ーカルボキサミドの合成

[0674] H A T U (30 mg)、参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4ーヒドロキシー1-[2-(3ーメトキシー1, 2ーオキサゾールー5ーイル) -3ーメチルブタノイル] ピロリジンー2ーイル] -1Hーイミダゾールー4ーカルボン酸(20 mg)をDMF(500  $\mu$ L)に溶解し、約10分攪拌した。参考例10に記載のN-(シクロブチルメチル)ー1-[4-(4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーイル)フェニル]メタンアミン(18 mg)、D I P E A (27  $\mu$ L)を加えて室温下で約2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと飽和重曹水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(10 mM炭酸アンモニウム水溶液ーアセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(27 mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z : 633.3 [M+H] +

[0675] 実施例4 : 2-[ (2S, 4R) -4ーヒドロキシー1-[2-(3ーメトキシー1, 2ーオキサゾールー5ーイル) -3ーメチルブタノイル] ピロリジンー2ーイル] -N-(2ーメチルプロピル) -N-[ [4-(4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーイル)フェニル]メチル] -1Hーイミダゾールー4ーカルボキサミドの合成

[0676] H A T U (30 mg)、参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4ーヒドロキシー1-[2-(3ーメトキシー1, 2ーオキサゾールー5ーイル) -3ーメチルブタノイル] ピロリジンー2ーイル] -1Hーイミダゾールー4ーカルボン酸(20 mg)をDMF(500  $\mu$ L)に溶解し、約10分攪拌した。参考例11に記載の2ーメチルーN-[ [4-(4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーイル)フェニル]メチル]プロパンー1ーアミン(17 mg)、D I P E A (27  $\mu$ L)を加えて室温下で約2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと飽和重曹水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(10 mM炭酸アンモニウム水溶液ーアセトニトリル)にて精製した。さらに

- 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～85：15）にて精製し、標題化合物（15 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：621.3 [M+H]<sup>+</sup>
- [0677] 実施例5：2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[(4-フェニルフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成
- [0678] 参考例14に記載の2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-(4-フェニルフェニル)メタンアミンを用いて実施例3と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：532.4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0679] 実施例6：N-[(2S)-1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]アセトアミドの合成
- [0680] 参考例18に記載の(3R, 5S)-5-[5-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-3-オール塩酸塩及び(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタン酸を用いて実施例3と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：482.3 [M+H]<sup>+</sup>
- [0681] 実施例7：2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-(2-ピロリジン-2-イルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成
- [0682] 参考例14に記載の2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-

イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (9.5 mg) を NMP (1.0 mL) に溶解し、HATU (30 mg) を加えて攪拌した。DIPEA (14  $\mu$ L)、2-(2-ピリジル)エタンアミン (5.0 mg) を加えて室温下で約30分攪拌した。反応液をPoraPak™ Rxn Rpに吸着させ、水で洗浄した。次いでアセトニトリル-水で溶出させ、溶出液を遠心濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=95:5~70:30) にて精製し、標題化合物 (4.6 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z: 457.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0683] 実施例8: 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-(4-フェニルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0684] 参考例14に記載の2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (13 mg) を NMP (4.0 mL) に溶解し、HATU (30 mg) を加えて約10分攪拌した。N-メチル-4-フェニル-ブタン-1-アミン (7.1 mg)、DIPEA (18  $\mu$ L) を加えて室温下で約10分攪拌した。反応液を、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (9.4 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z: 498.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0685] 実施例9: 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0686] 参考例14に記載の2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び2-フェニルエタンアミ

ンを用いて実施例7と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 456.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0687] 実施例10: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-[2-(2-メトキシフェニル) エチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0688] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び2-(2-メトキシフェニル) エタンアミンを用いて実施例7と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 486.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0689] 実施例11: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-[2-(3-メトキシフェニル) エチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0690] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び2-(3-メトキシフェニル) エタンアミンを用いて実施例7と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 486.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0691] 実施例12: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-[2-(4-メトキシフェニル) エチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0692] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び2-(4-メトキシフェニル) エタンアミンを用いて実施例7と同様の反応、処理を行うことにより

- 、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 486. 3 [M+H] +
- [0693] 実施例 13 : N - [ (2S) - 1 - [ (2S, 4R) - 2 - [4 - (3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2, 7 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] アセトアミドの合成
- [0694] 参考例 14 に記載の 2 - [ (2S, 4R) - 1 - [ (2S) - 2 - アセトアミド - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 7 - ナフチリジン二塩酸塩を用いて実施例 8 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 469. 3 [M+H] +
- [0695] 実施例 14 : 2 - [ (2S, 4R) - 1 - [ (2S) - 2 - アセトアミド - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル] - N - [ (2 - クロロフェニル) メチル] - N - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成
- [0696] 参考例 14 に記載の 2 - [ (2S, 4R) - 1 - [ (2S) - 2 - アセトアミド - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 1 - (2 - クロロフェニル) - N - メチル - メタンアミンを用いて実施例 8 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 490. 2 / 492. 2 [M+H] +
- [0697] 実施例 15 : 2 - [ (2S, 4R) - 1 - [ (2S) - 2 - アセトアミド - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル] - N - [ (3 - クロロフェニル) メチル] - N - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成
- [0698] 参考例 14 に記載の 2 - [ (2S, 4R) - 1 - [ (2S) - 2 - アセトアミド - 3, 3 - ジメチルブタノイル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 1 - (3 - クロロフェニル) - N - メチル - メタンアミンを用いて実施例 8 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 491. 2 / 493. 2 [M+H] +

ル) -N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 490.2/492.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0699] 実施例16: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-[ (4-クロロフェニル) メチル] -N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0700] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-(4-クロロフェニル) -N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 490.2/492.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0701] 実施例17: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-[ (2-フルオロフェニル) メチル] -N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0702] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-(2-フルオロフェニル) -N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 474.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0703] 実施例18: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-[ (3-フルオロフェニル) メチル] -N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0704] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセト

アミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 474. 3 [M+H] +

[0705] 実施例19 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0706] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 474. 3 [M+H] +

[0707] 実施例20 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0708] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 524. 3 [M+H] +

[0709] 実施例21 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[ [3-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-1

## H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0710] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1 H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 524.3 [M+H] +

[0711] 実施例22 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-[ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -1 H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0712] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1 H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 524.4 [M+H] +

[0713] 実施例23 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-[ (2-メトキシフェニル) メチル] -N-メチル-1 H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0714] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1 H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-(2-メトキシフェニル) -N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 486.3 [M+H] +

[0715] 実施例24 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-

3, 3-ジメチルブタノイル] - 4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] - N-[ (3-メトキシフェニル) メチル] - N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0716] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) - 1-[ (2S) - 2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] - 4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-(3-メトキシフェニル) - N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 486. 3 [M+H] +

[0717] 実施例25 : 2-[ (2S, 4R) - 1-[ (2S) - 2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] - 4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] - N-[ (4-メトキシフェニル) メチル] - N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0718] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) - 1-[ (2S) - 2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] - 4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-(4-メトキシフェニル) - N-メチル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 486. 3 [M+H] +

[0719] 実施例26 : 2-[ (2S, 4R) - 1-[ (2S) - 2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] - 4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] - N-メチル-N-(ピリミジン-2-イルメチル) - 1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0720] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) - 1-[ (2S) - 2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] - 4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-ピリミジン-2-イル-メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 458. 3 [M+

H] +

[0721] 実施例 27 : 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - アセトアミド - 3 , 3 - ジメチルブタノイル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] - N - メチル - N - [ ( 1 - メチルピラゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成

[0722] 参考例 14 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - アセトアミド - 3 , 3 - ジメチルブタノイル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び N - メチル - 1 - ( 1 - メチルピラゾール - 3 - イル ) メタンアミンを用いて実施例 8 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 460.3 [M+H] +

[0723] 実施例 28 : 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - アセトアミド - 3 , 3 - ジメチルブタノイル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] - N - メチル - N - ( 3 - フェニルプロピル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成

[0724] 参考例 14 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - アセトアミド - 3 , 3 - ジメチルブタノイル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び N - メチル - 3 - フェニルプロパン - 1 - アミンを用いて実施例 8 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 484.3 [M+H] +

[0725] 実施例 29 : 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - アセトアミド - 3 , 3 - ジメチルブタノイル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] - N - メチル - N - [ [ 3 - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル ) フェニル ] メチル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成

[0726] 参考例 14 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - アセトアミド - 3 , 3 - ジメチルブタノイル ] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び参考例 20 に記載の N -

メチル-1-[3-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 553.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0727] 実施例30: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-(ナフタレン-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0728] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-(2-ナフチル)メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 506.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0729] 実施例31: 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-(ナフタレン-1-イルメチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0730] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-(1-ナフチル)メタンアミンを用いて実施例8と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 506.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0731] 実施例32: 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[1-[ (3-フェニルフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル] -2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) -3-メチルブタン-1-オンの合成

[0732] 参考例22に記載のtert-ブチル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[ (3-フェニルフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート

- (34 mg) に4 M塩酸-ジオキサン (2.0 mL) を加えて、室温下で約14時間攪拌した。反応終了後、析出した固体をろ取した。ろ取した粉末にジクロロメタン (1.0 mL)、2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (16 mg)、HATU (30 mg)、DIPEA (30  $\mu$ L) を加えて、室温下約1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (22 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 501.6 [M+H]<sup>+</sup>
- [0733] 実施例33: 1-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[ [3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成
- [0734] 参考例24に記載のtert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[1-[ [3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (35 mg) を1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解し、4 M塩酸-ジオキサン (200  $\mu$ L) を加えて、室温下で約16時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣にジクロロメタン (1.0 mL)、2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (16 mg)、HATU (29 mg)、DIPEA (40  $\mu$ L) を加え、室温下約1時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (26 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 522.3 [M+H]<sup>+</sup>
- [0735] 実施例34: 1-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[2-[3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル) フェニル] エチル] イ

ミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0736] 参考例26に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[2-[3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート(70mg)に4M塩酸-ジオキサン(1.0mL)を加えて、室温下で約2時間攪拌した。反応終了後、析出した固体をろ取した。ろ取した粉末にジクロロメタン(1.0mL)、2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸(32mg)、HATU(55mg)、DIPEA(60μL)を加え、室温下約1時間30分攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(5.6mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:536.3[M+H]<sup>+</sup>

[0737] 実施例35:2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0738] 参考例14に記載の2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(23mg)、N-メチル-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン(22mg)、DCM(1252μL)、DIPEA(16μL)、HATU(30mg)を順次加えて室温で終夜攪拌した。N-メチル-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン(22mg)、DIPEA(16μL)を加えて室温下で約2時間攪拌した。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:

メタノール=100:0~75:25)にて精製した。さらに、得られた粗生成物を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(11mg)を白色粉体として得た。

MS(ESI) m/z: 553.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0739] 実施例36: N-(シクロプロピルメチル)-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-(4-フェニルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0740] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(17mg)、参考例27に記載のN-(シクロプロピルメチル)-4-フェニルブタン-1-アミン(27mg)、HATU(22mg)をDCM(1mL)に溶解し、DIPEA(30μL)を加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(10mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 564.6 [M+H]<sup>+</sup>

[0741] 実施例37: N-(シクロプロピルメチル)-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-(4-ピリジン-4-イルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0742] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(18mg)、参考例28に記載のN-(シクロプロピルメチル)-4-(4-ピリジル)ブタン-1-アミン(12mg)、HATU(25mg)をDCM(

1 mL) に溶解し、DIPEA (30  $\mu$ L) を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (15 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 565.7 [M+H]<sup>+</sup>

[0743] 実施例38: 2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-N-プロパン-2-イル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0744] 参考例29に記載のN-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]プロパン-2-アミン (27 mg)、参考例8に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (20 mg)、HATU (26 mg) をDCM (1 mL) に溶解し、DIPEA (30  $\mu$ L) を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (14 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 607.6 [M+H]<sup>+</sup>

[0745] 実施例39: N-[(2S)-1-[(2S, 4R)-2-[4-(6, 7-ジヒドロ-4H-[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-5-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]アセトアミドの合成

[0746] 参考例14に記載の2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アセト

アミド-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン塩酸塩を用いて実施例38と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 475. 2 [M+H] +

[0747] 実施例40 : 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0748] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び参考例30に記載の2, 2, 2-トリフルオロ-N-[ [4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]エタンアミンを用いて実施例38と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 647. 6 [M+H] +

[0749] 実施例41 : 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0750] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-アミンを用いて実施例38と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 552. 6 [M+H] +

[0751] 実施例42 : 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メ

トキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] - N-メチル-N- [(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0752] 参考例8に記載の2- [(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- [2- (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1- (4-フェニルチアゾール-2-イル) メタンアミンを用いて実施例38と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 565. 5 [M+H] +

[0753] 実施例43 : 2- [(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- [2- (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] - N-メチル-N- [(1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-イル) メチル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0754] 参考例8に記載の2- [(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1- [2- (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1- [1- (4-ピリジル) - 4-ピペリジル] メタンアミンを用いて実施例38と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 566. 6 [M+H] +

[0755] 実施例44 : 1- [(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2- [5- [3- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] - 2- (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタン-1-オンの合成

[0756] 参考例18に記載の(3R, 5S) - 5- [5- [3- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-3-オール塩酸塩 (30 mg) をDMF (3 mL) に溶解し

、2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸(18 mg)、DIPEA(57  $\mu$ L)、HATU(41 mg)を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水を加えてクエンチし水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~90:10)にて精製することにより標題化合物(29 mg)を無色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 508.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0757] 実施例45: 1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-[4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0758] 参考例18に記載の(3R,5S)-5-[5-[3-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-3-オール塩酸塩及び参考例33に記載の2-[4-(2-メトキシピリジン-4-イル)ピラゾール-1-イル]-3-メチルブタン酸を用いて実施例44と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI) m/z: 584.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0759] 実施例46: 2-[(2S,4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-N-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0760] 2-ピリジルメタンアミン(121 mg)とDIPEA(0.60 mL)のNMP(3.4 mL)溶液(0.10 mL)、参考例14に記載の2-[(2S,4R)-1-[(2S)-2-アセトアミド-3,3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(120 mg)とHATU(142 mg)のNMP(8 m

L) 溶液 (0.65 mL) をフローリアクター内に注入、混合し、100°C で10分間反応させた。反応液をPoraPak™ Rxn Rpに吸着させ、水で洗浄した。溶出液を遠心濃縮したのち、残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することで、標題化合物 (2.7 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 443.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0761] 実施例47 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-(ピリジン-3-イルメチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0762] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び3-ピリジルメタンアミンを用いて実施例46と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 443.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0763] 実施例48 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0764] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-(2-ピリジル)メタンアミンを用いて実施例46と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 457.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0765] 実施例49 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル) -1H-イミダゾール-4

ーカルボキサミドの合成

[0766] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-(4-ピリジル)メタンアミンを用いて実施例46と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 457.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0767] 実施例50 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-ベンジル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0768] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びフェニルメタンアミンを用いて実施例46と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 442.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0769] 実施例51 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-ベンジル-N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0770] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-フェニルメタンアミンを用いて実施例46と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 456.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0771] 実施例52 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-(2-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

- [0772] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-2-フェニル-エタンアミンを用いて実施例46と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 470. 3 [M+H] +
- [0773] 実施例53 : 2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成
- [0774] 参考例14に記載の2-[ (2S, 4R) -1-[ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタノイル] -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-メチル-1-(3-ピリジル)メタンアミンを用いて実施例46と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 457. 3 [M+H] +
- [0775] 実施例54 : 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) -3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成
- [0776] 参考例6に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩 (40 mg)、2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) -3-メチルブタン酸 (24 mg)、HOBt (17 mg) をDCM (420  $\mu$ L) に溶解し、Et<sub>3</sub>N (35  $\mu$ L)、WSC·HCl (24 mg) を加えて室温で2.5時間攪拌した。MeOHを加えたのち減圧濃縮した。残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリ

ル)にて精製することにより標題化合物(18mg)を白色粉体として得た。  
MS(ESI) m/z: 577.3 [M-H] -

[0777] 実施例55: 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出するジアステレオマーの合成

[0778] 参考例34に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(10mg)をキラルカラム[CHIRALPAK IC(30\*250)、メタノール]にて分取した。前に出たフラクションを回収、減圧濃縮した。標題化合物(3.5mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 579.3 [M+H] +

[0779] 実施例56: 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で後に溶出するジアステレオマーの合成

[0780] 参考例34に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(10mg)をキラルカラム[CHIRALPAK IC(30\*250)、メタノール]にて分取した。後に出たフラクションを

回収、減圧濃縮した。標題化合物 (2.8 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 579.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0781] 実施例57: N-(シクロプロピルメチル)-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で前に溶出するジアステレオマーの合成

[0782] 参考例36に記載のN-(シクロプロピルメチル)-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (14 mg) をキラルカラム [CHIRALPAK IE (30\*250)、メチルtert-ブチルエーテル:メタノール=87:13] にて分取した。前に出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物 (4 mg) を白色固体として得た。MS (ESI)  $m/z$  (ESI)  $m/z$ : 619.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0783] 実施例58: N-(シクロプロピルメチル)-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドのうち実験項に記載のキラルHPLC条件で後に溶出するジアステレオマーの合成

[0784] 参考例36に記載のN-(シクロプロピルメチル)-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (14 mg) をキラルカラム [CH

IRALPAK IE (30\*250)、メチルtert-ブチルエーテル：メタノール=87：13]にて分取した。後に出たフラクションを回収濃縮し、標題化合物(4mg)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z (ESI)m/z：619.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0785] 実施例59：N-(シクロプロピルメチル)-2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0786] 参考例35に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-2-[4-[シクロプロピルメチル-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート(26mg)を1, 4-ジオキサン(0.4mL)に溶解し、室温下4M塩酸-ジオキサン(0.4mL)を加えて終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。トルエンで3回共沸した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解し、2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸(13mg)、HATU(22mg)、ジイソプロピルエチルアミン(34μL)を加えて室温下で3時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：0~90：10)にて精製することにより標題化合物(19mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z：617.4 [M-H]<sup>-</sup>

[0787] 実施例60：N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

- [0788] 参考例37に記載の *tert*-ブチル N-[[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-N-[2-(オキサソ-2-イルオキシ)エチル]カルバマート (18 mg) を1,4-ジオキサソ (0.4 mL) に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサソ (0.2 mL) を加えて終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。トルエンで3回共沸した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、参考例8に記載の2-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸 (16 mg)、HATU (24 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (30  $\mu$ L) を加えて室温下で1時間攪拌した。反応終了後、水とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (14 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 607.4 [M-H] -
- [0789] 実施例61: 1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[5-(3-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成
- [0790] 参考例40に記載の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-4-[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-(3-メトキシフェニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート (27 mg) を1,4-ジオキサソ (1 mL) に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサソ (0.5 mL) を加えて2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。1,4-ジオキサソ (10 mL) 加えて濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (1.1 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (39  $\mu$ L)、2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (15 mg)、HATU (28 mg)

を加えて室温下で1時間攪拌した。反応終了後、水と飽和食塩水を加え、酢酸エチルとヘキサンで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝95：5～70：30）にて精製した。再度、分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（7mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：441.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0791] 実施例62：1－[(2S, 4R)－4－ヒドロキシ－2－[5－[(4－メトキシフェニル)メチル]－1H－イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－イル]－2－(3－メトキシ－1, 2－オキサゾール－5－イル)－3－メチルブタン－1－オンの合成

[0792] 参考例41に記載のtert－ブチル(2S, 4R)－4－ヒドロキシ－2－[5－[(4－メトキシフェニル)メチル]－1H－イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－カルボキシラート及び2－(3－メトキシ－1, 2－オキサゾール－5－イル)－3－メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：455.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0793] 実施例63：1－[(2S, 4R)－4－ヒドロキシ－2－[5－[(3－メトキシフェニル)メチル]－1H－イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－イル]－2－(3－メトキシ－1, 2－オキサゾール－5－イル)－3－メチルブタン－1－オンの合成

[0794] 2－(3－メトキシ－1, 2－オキサゾール－5－イル)－3－メチルブタン酸及び参考例42に記載のtert－ブチル(2S, 4R)－4－[tert－ブチル(ジメチル)シリル]オキシ－2－[5－[(3－メトキシフェニル)メチル]－1H－イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－カルボキシラートを用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：455.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0795] 実施例64：2－[2－[(2S, 4R)－4－ヒドロキシ－1－[2－(3－メトキシ－1, 2－オキサゾール－5－イル)－3－メチルブタノイル

] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-5-イル] -N-メチル  
ベンズアミドの合成

[0796] 参考例43に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-  
ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-[2-(メチルカルバモイ  
ル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボ  
キシレート及び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-  
3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことによ  
り、標題化合物を得た。MS(ESI) m/z: 468. 3 [M+H] +

[0797] 実施例65: 1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[(3-  
フェノキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-  
イル]-2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メ  
チルブタン-1-オンの合成

[0798] 参考例45に記載の(3R, 5S)-5-[1-[(3-フェノキシフェ  
ニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-3-オール塩酸塩及  
び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブ  
タン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化  
合物を得た。MS(ESI) m/z: 517. 3 [M+H] +

[0799] 実施例66: 1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[(2-  
フェニルメトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン  
-1-イル]-2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-  
3-メチルブタン-1-オンの合成

[0800] 参考例46に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-  
ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(2-フェニルメトキシ  
フェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシ  
レート及び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-  
メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、  
標題化合物を得た。MS(ESI) m/z: 531. 6 [M+H] +

[0801] 実施例67: 1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[(3-

- フェニルメトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンのうちどちらか片方のジアステレオマーの合成
- [0802] 参考例47に記載のtert-ブチル(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(3-フェニルメトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート及び2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI)m/z:531.3[M+H]<sup>+</sup>
- [0803] 実施例68:1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[(3-フェニルメトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンのジアステレオマー混合物の合成
- [0804] 参考例47に記載のtert-ブチル(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(3-フェニルメトキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート及び2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI)m/z:531.3[M+H]<sup>+</sup>
- [0805] 実施例69:1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[(2-フェノキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成
- [0806] 2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸及び参考例48に記載のtert-ブチル(2S,4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[(2-フェノキシフェニル)メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化

合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 517.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0807] 実施例70: N-エチル-2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] -N-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0808] 参考例49に記載の tert-ブチル (2S, 4R) -2-[4-[エチル-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] カルバモイル] -1H-イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート及び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 593.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0809] 実施例71: 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] -N-メチル-N-[ (1S) -1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] エチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0810] 参考例52に記載の tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[4-[メチル-[ (1S) -1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] エチル] カルバモイル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート及び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 593.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0811] 実施例72: 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[1-[ [2-[ (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メトキシ] フェニル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] -2-(3-メト

キシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタン-1-オンの合成

[0812] 参考例54に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[ [2-[ (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メトキシ]フェニル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート及び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 552.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0813] 実施例73 : 1-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-[ [3-[ (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メトキシ]フェニル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0814] 参考例56に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[ [3-[ (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メトキシ]フェニル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート及び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 552.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0815] 実施例74 : 1-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0816] 2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸及び参考例58に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[5-(4-メトキシフ

エニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボキシラートを用いて実施例 6 1 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 509. 1 [M+H] +

[0817] 実施例 7 5 : 2 - [ (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル] ピロリジン - 2 - イル] - 5 - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成

[0818] 参考例 6 0 に記載の tert - ブチル (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (メチルカルバモイル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボキシラート及び 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタン酸を用いて実施例 6 1 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 498. 2 [M+H] +

[0819] 実施例 7 6 : 1 - [ (2 S, 4 R) - 2 - [ 4, 5 - ビス (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オンの合成

[0820] 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタン酸及び参考例 6 1 に記載の tert - ブチル (2 S, 4 R) - 2 - [ 4, 5 - ビス (3 - メトキシフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - [ tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシピロリジン - 1 - カルボキシラートを用いて実施例 6 1 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 547. 2 [M+H] +

[0821] 実施例 7 7 : 1 - [ (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オンの合成

- [0822] 参考例62に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-(ナフタレン-1-イルメチル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート及び2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 475. 3 [M+H] +
- [0823] 実施例78 : 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル] -2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成
- [0824] 2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸及び参考例64に記載のtert-ブチル-[(3R, 5S)-5-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-3-イル]オキシジメチルシランを用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 441. 1 [M+H] +
- [0825] 実施例79 : 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[5-[ [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル] -2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成
- [0826] 2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸及び参考例67に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[5-[ [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 493. 2 [M+H] +
- [0827] 実施例80 : 3-[2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル

] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-5-イル] -N-メチル  
ベンズアミドの合成

[0828] 参考例68に記載の tert-ブチル (2S, 4R) -4- [tert-  
ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- [5- [3- (メチルカルバモイ  
ル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボ  
キシラート及び2- (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) -  
3-メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことによ  
り、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 468. 2 [M+H] +

[0829] 実施例81 : N- [(2S) -1- [(2S, 4R) -2- [5- [(4-  
ブロモフェニル) メチル] -1H-イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロ  
キシピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-  
イル] アセトアミドの合成

[0830] 参考例70に記載の tert-ブチル N- [(2S) -1- [(2S,  
4R) -2- [5- [(4-ブロモフェニル) メチル] -1H-イミダゾ  
ール-2-イル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチ  
ル-1-オキソブタン-2-イル] カルバマート (34 mg) を1, 4-ジ  
オキサン (3 mL) に溶解し、室温下4M塩酸-ジオキサン (0.5 mL)  
を加えて6時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いでトル  
エンで共沸した。得られた残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリ  
エチルアミン (53 µL)、無水酢酸 (12 µL) を加えて室温下30分攪  
拌した。反応終了後、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽  
出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し  
、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ー (酢酸エチル : メタノール = 90 : 10) にて精製することにより標題化  
合物 (16 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 477.  
2 / 479. 2 [M+H] +

[0831] 実施例82 : N- [(2S) -1- [(2S, 4R) -2- [1- [2- (4-  
クロロフェニル) エチル] イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロキシ

ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]  
] アセトアミドの合成

[0832] 参考例73に記載のtert-ブチル (2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート(52mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、TFA(2mL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いでトルエンで2回共沸した。得られた残渣をDMF(3mL)に溶解し、DIPEA(89 $\mu$ L)、(2S)-2-アセトアミド-3, 3-ジメチルブタン酸(29mg)、HATU(51mg)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を1, 4-ジオキサン(2mL)に溶解し、4M塩酸-ジオキサン(2mL)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、得られた残渣をTHF(3mL)に懸濁した。トリエチルアミン(71 $\mu$ L)、無水酢酸(29 $\mu$ L)を加えて室温で30分間攪拌した。反応終了後、水とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(26mg)を淡黄色油状物として得た。MS(ESI)m/z: 447.4/449.4[M+H]<sup>+</sup>

[0833] 実施例83: N-[ (2S)-1-[ (2S, 4R)-2-[5-[ (2-クロロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミドの合成

[0834] 参考例76に記載のtert-ブチルN-[ (2S)-1-[ (2S, 4R)-2-[5-[ (2-クロロフェニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル

- − 1 − オキソブタン − 2 − イル] カルバマートを用いて実施例 8 1 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 433.4 / 435.4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0835] 実施例 8 4 : N − [(2S) − 1 − [(2S, 4R) − 4 − ヒドロキシ − 2 − [5 − [2 − (トリフルオロメチル) フェニル] − 1 H − イミダゾール − 2 − イル] ピロリジン − 1 − イル] − 3, 3 − ジメチル − 1 − オキソブタン − 2 − イル] アセトアミドの合成
- [0836] 参考例 7 8 に記載の tert − ブチル N − [(2S) − 1 − [(2S, 4R) − 4 − ヒドロキシ − 2 − [5 − [2 − (トリフルオロメチル) フェニル] − 1 H − イミダゾール − 2 − イル] ピロリジン − 1 − イル] − 3, 3 − ジメチル − 1 − オキソブタン − 2 − イル] カルバマートを用いて実施例 8 1 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 453.2 [M+H]<sup>+</sup>
- [0837] 実施例 8 5 : N − [(2S) − 1 − [(2S, 4R) − 4 − ヒドロキシ − 2 − [5 − [[2 − (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] − 1 H − イミダゾール − 2 − イル] ピロリジン − 1 − イル] − 3, 3 − ジメチル − 1 − オキソブタン − 2 − イル] アセトアミドの合成
- [0838] 参考例 8 3 に記載の tert − ブチル N − [(2S) − 1 − [(2S, 4R) − 4 − ヒドロキシ − 2 − [5 − [[2 − (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] − 1 H − イミダゾール − 2 − イル] ピロリジン − 1 − イル] − 3, 3 − ジメチル − 1 − オキソブタン − 2 − イル] カルバマートを用いて実施例 8 1 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 465.2 [M−H]<sup>−</sup>
- [0839] 実施例 8 6 : N − [(2S) − 1 − [(2S, 4R) − 4 − ヒドロキシ − 2 − [5 − [[3 − (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] − 1 H − イミダゾール − 2 − イル] ピロリジン − 1 − イル] − 3, 3 − ジメチル − 1 − オキソブタン − 2 − イル] アセトアミドの合成
- [0840] 参考例 8 4 に記載の tert − ブチル N − [(2S) − 1 − [(2S, 4

R) -4-ヒドロキシ-2-[5-[ [3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 467.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0841] 実施例87 : N-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[1-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]アセトアミドの合成

[0842] 参考例87に記載のtert-ブチルN-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[1-[ [4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 496.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0843] 実施例88 : N-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]アセトアミドの合成

[0844] 参考例88に記載のtert-ブチルN-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 463.3 / 465.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0845] 実施例89 : N-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[5-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメ

チル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミドの合成

- [0846] 参考例89に記載の tert-ブチルN-[ (2S) -1- [ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2- [5- [4- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] カルバマートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 482. 4 [M+H] +
- [0847] 実施例90 : N-[ (2S) -1- [ (2S, 4R) -2- [5- [ (3-ブロモフェニル) メチル] -1H-イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミドの合成
- [0848] 参考例92に記載の tert-ブチルN-[ (2S) -1- [ (2S, 4R) -2- [5- [ (3-ブロモフェニル) メチル] -1H-イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] カルバマートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 477. 3 / 479. 3 [M+H] +
- [0849] 実施例91 : N-[ (2S) -1- [ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2- [5- [ [3- (4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミドの合成
- [0850] 参考例94に記載の tert-ブチルN-[ (1S) -1- [ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2- [5- [ [3- (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] メチル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボニル] -2, 2-ジメチル-プロピル] カルバマートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 496. 4 [M+H] +
- [0851] 実施例92 : N-[ (2S) -1- [ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2

— [5 — [ [4 — (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] — 1 H — イミダゾール — 2 — イル] ピロリジン — 1 — イル] — 3, 3 — ジメチル — 1 — オキソブタン — 2 — イル] アセトアミドの合成

[0852] 参考例 95 に記載の *tert* — ブチル N — [ (2 S) — 1 — [ (2 S, 4 R) — 4 — ヒドロキシ — 2 — [5 — [ [4 — (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] — 1 H — イミダゾール — 2 — イル] ピロリジン — 1 — イル] — 3, 3 — ジメチル — 1 — オキソブタン — 2 — イル] カルバマートを用いて実施例 81 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 467.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0853] 実施例 93 : N — [ (1 S) — 1 — [ (2 S, 4 R) — 4 — ヒドロキシ — 2 — [5 — [ [4 — (4 — メチル — 1, 3 — チアゾール — 5 — イル) フェニル] メチル] — 1 H — イミダゾール — 2 — イル] ピロリジン — 1 — イル] — 3, 3 — ジメチル — 1 — オキソブタン — 2 — イル] アセトアミドの合成

[0854] 参考例 96 に記載の N — [ (2 S) — 1 — [ (2 S, 4 R) — 2 — [5 — [ (4 — ブロモフェニル) メチル] — 1 H — イミダゾール — 2 — イル] — 4 — ヒドロキシピロリジン — 1 — イル] — 3, 3 — ジメチル — 1 — オキソブタン — 2 — イル] アセトアミド (13 mg) を 1, 4 — ジオキサソ (2 mL) と水 (0.5 mL) に溶解し、室温下 4 — メチル — 5 — (4, 4, 5, 5 — テトラメチル — 1, 3, 2 — ジオキサボロラン — 2 — イル) チアゾール (9.2 mg)、炭酸ナトリウム (8 mg) を加え、脱気した後、1, 1' — (ジフェニルホスフィノ) フェロセン — パラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (2 mg) を加え、窒素雰囲気下 80 °C で 1 時間攪拌した。反応終了後、無水硫酸ナトリウムを加えた後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 — アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (5 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 496.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0855] 実施例 94 : N — [ (2 S) — 1 — [ (2 S, 4 R) — 4 — ヒドロキシ — 2 — [1 — [2 — [4 — (4 — メチル — 1, 3 — チアゾール — 5 — イル) フェ

ニル] エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミドの合成

[0856] 参考例97に記載のN-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -2-[1-[2-(4-クロロフェニル) エチル] イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル] -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル] アセトアミド及び4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) チアゾールを用いて実施例94と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 510. 3 [M+H] +

[0857] 実施例95 : 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) -3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] -N-メチル-1-[ [3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] -N-(ピリジン-4-イルメチル) イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0858] 参考例99に記載のメチル 2-[ (2S, 4R) -4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ-1-[ (2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピロリジン-2-イル] -1-[ [3-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] メチル] イミダゾール-4-カルボキシラート (83 mg) をメタノール (1 mL)、THF (1 mL) に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えて50°Cで17時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。THFと1 M塩酸 (1 mL) を加え、再度減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (70 µL)、HATU (67 mg)、N-メチル-N-(4-ピリジルメチル) アミン (20 µL) を加えて室温下1.5時間攪拌した。反応終了後、水とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を1, 4-ジオキサン (0.7 mL) に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサン (0.3 mL) を加えて2時間攪拌した。反応終了後、反

応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（1 mL）に溶解し、2-（3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）-3-メチルブタン酸（33 mg）、HATU（67 mg）、DIPEA（70  $\mu$ L）を加えて室温下で17時間攪拌した。反応終了後、水とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（20 mg）を淡黄色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：670.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0859] 実施例96：2-〔2-〔（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-〔2-（3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕イミダゾール-1-イル〕-N-フェニルアセトアミドの合成

[0860] 参考例100に記載のtert-ブチル（2S, 4R）-4-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-2-〔1-（2-メトキシ-2-オキソエチル）イミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-カルボキシラート、2-（3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）-3-メチルブタン酸、及びN-メチル-N-（4-ピリジルメチル）アミンの代わりにアニリンを用いて実施例95と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：468.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0861] 実施例97：4-〔2-〔（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-〔2-（3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-イミダゾール-5-イル〕-N-メチルベンズアミドの合成

[0862] 参考例101に記載の4-〔2-〔（2S, 4R）-4-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ-1-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-イミダゾール-5-イル〕安息香酸（25 mg）をN, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解し、トリエチルアミン（21  $\mu$ L）、メチルアミン塩酸塩（4 mg）、

HATU (23 mg) を加えて室温下で1時間攪拌した。反応終了後、水とクロロホルムを加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサン (1 mL) を加えて1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.2 mL)、2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (11 mg)、HATU (23 mg) を加えて室温下で18時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (0.40 mg) を淡黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 468.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0863] 実施例98 : N-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[4-(フェニルメトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル] -3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]アセトアミドの合成

[0864] 参考例105に記載のtert-ブチル N-[ (2S) -1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[1-[ (4-メトキシフェニル)メチル]-4-(フェニルメトキシメチル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル] -3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバマート (14 mg) に室温下4 M塩酸-ジオキサン (1 mL) を加えて1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、無水酢酸 (3 μL) トリエチルアミン (15 μL) を加えて室温下で2時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム (10 mg) とメタノール (200 μL) を加えて室温下30分攪拌した。水とクロロホルムを加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (1 mL)、水 (0.3 mL) に溶解し、ヘキサニトラトセリウム (IV) 酸アンモニウム

(92 mg) を加えて室温下3.5時間攪拌した。反応終了後、水とクロロホルムを加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (1.1 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 429.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0865] 実施例99: 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] -N-イソプロピル-N-(3-フェノキシプロピル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0866] 3-フェノキシプロパン-1-アミン (2 g)、アセトン (20 mL)、モレキュラーシーブ (5 g) を合わせて室温で二日攪拌した。反応溶液をろ過し、メタノール洗浄、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣をメタノール (30 mL) に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (250 mg) を加えそのまま攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、クロロホルム、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣に30%塩酸-エタノール (1 mL) を加え、ろ過、エタノールで再結晶した。参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (25 mg) をDMF (1 mL) に溶解し、室温下HATU (38 mg)、先の沈殿物 (29 mg)、DIPEA (40  $\mu$ L) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (17 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 554.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0867] 実施例100: 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[1-[ (1

R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシイソキサゾール-5-イル) - 3-メチル-ブタン-1-オンの合成

[0868] 参考例 118 に記載の tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2 - [1 - [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (152 mg) をメタノール (1460  $\mu$ L) に溶解し、室温下 4 M 塩酸-ジオキサソ (730  $\mu$ L) を加えて終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、分取 HPLC (0.05% トリフルオロ酢酸水溶液 - 0.05% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液) にて精製し、溶媒を留去した。得られた残渣に、室温下 Et3N (74  $\mu$ L)、および 2 - (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタン酸 (46 mg)、HOBt (36 mg)、WSC·HCl (51 mg) の DMF (1.8 mL) 溶液を加え、6 時間攪拌した。反応終了後水 100  $\mu$ L を加えたのち DMSO で希釈し、分取 HPLC (0.05% トリフルオロ酢酸水溶液 - 0.05% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液) にて精製することにより 標題化合物 (69 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 489.5 [M+H] +

[0869] 実施例 101 : 2 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ-1 - [2 - (3-メトキシイソキサゾール-5-イル) - 3-メチル-ブタノイル] ピロリジン-2-イル] - N, 5-ジメチル-N - [[4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] メチル] - 1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0870] 参考例 117 に記載の tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ-2 - [4-メチル-5 - [メチル - [[4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] メチル] カルバモイル] - 1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (14 mg) をメタノール (547  $\mu$ L) に溶解し、室温下 4 M 塩酸-ジオキサソ (68  $\mu$ L) を加えて 1 日

間攪拌、さらに4 M塩酸-ジオキサン (68  $\mu$ L) を加えて1日間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。別途、2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (7.0 mg) とHOBt (5.5 mg) のDMF (0.27 mL) 溶液に室温下WSC $\cdot$ HCl (7.8 mg) を加え、20分間攪拌した。この溶液を、先の濃縮残渣とトリエチルアミン (11  $\mu$ L) の混合物に室温下加え、6時間攪拌した。反応終了後水100  $\mu$ Lを加えたのちDMSOで希釈し、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (13 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 593.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0871] 実施例102 : 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[1-[ [2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソオキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0872] 参考例119に記載のtert-ブチル (2S, 4R) -4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[1-[ [2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]メチル]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート (80 mg) をメタノール (660  $\mu$ L) に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサン (165  $\mu$ L) を加えて2日間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。別途、2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (34 mg) とHOBt (27 mg) のDMF (1.3 mL) 溶液に室温下WSC $\cdot$ HCl (38 mg) を加え、20分間攪拌した。この溶液を、先の濃縮残渣とトリエチルアミン (55  $\mu$ L) の混合物に室温下加え、6時間攪拌した。反応終了後水100  $\mu$ Lを加えたのちDMSOで希釈し、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (53 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 570.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0873] 実施例103：N-シクロプロピル-2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブタノイル] ピロリジン-2-イル] -N-[ [4-(4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] メチル] -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0874] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (25 mg) をDMF (0.66 mL) に溶解し、室温下HATU (38 mg) を加えて30分間攪拌した。続いて参考例134に記載のN-[ [4-(4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] メチル] シクロプロパンアミン (20 mg)、DIPEA (0.045 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (30 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 605.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0875] 実施例104：2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブタノイル] ピロリジン-2-イル] -N-[ [4-(4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] メチル] -N-テトラヒドロフラン-3-イル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0876] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (25 mg) をDMF (0.66 mL) に溶解し、室温下HATU (38 mg) を加えて30分間攪拌した。続いて参考例135に記載のN-[ [4-(4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] メチル] テトラヒドロフラン-3-

アミン (22 mg)、DIPEA (46  $\mu$ L) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (24 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 635.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0877] 実施例105 : 2- [(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-N-テトラヒドロピラン-4-イル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0878] 参考例8に記載の2- [(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (13 mg) をDMF (0.34 mL) に溶解し、室温下HATU (20 mg) を加えて30分間攪拌した。続いて参考例136に記載のN-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]テトラヒドロピラン-4-アミン (10 mg)、DIPEA (24  $\mu$ L) を加え、室温で約5時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (15 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 649.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0879] 実施例106 : N-シクロブチル-2- [(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

- [0880] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(25mg)をDMF(0.66mL)に溶解し、室温下HATU(38mg)を加えて30分間攪拌した。続いて参考例137に記載のN-[ [4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]シクロブタンアミン(18mg)、DIPEA(46 $\mu$ L)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製、続いて得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=100:0~85:15)にて精製することにより標題化合物(24mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:619.4[M+H]<sup>+</sup>
- [0881] 実施例107:1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[4-(3-フェノキシピロリジン-1-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブタン-1-オンの合成
- [0882] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg)、3-フェノキシピロリジン塩酸塩(11mg)、HATU(30mg)、DIPEA(36 $\mu$ L)、DMF(0.60mL)を室温下混合し、4時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(17mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:524.3[M+H]<sup>+</sup>
- [0883] 実施例108:1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-[4-(3-

フェニルアゼチジン-1-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]  
ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)  
)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0884] 参考例8に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]  
]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg)をDMF(0.6mL)に溶解し、室温下でHATU(30mg)、3-フェニルアゼチジン(7.7mg)、DIPEA(36 $\mu$ L)を加え、約4時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムと水を加え、有機層をPhase separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(3.8mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:494.3[M+H]<sup>+</sup>

[0885] 実施例109:N-シクロヘキシル-2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]  
]ピロリジン-2-イル]-N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0886] 参考例8に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]  
]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(25mg)をDMF(0.70mL)に溶解し、室温下HATU(38mg)を加えて30分間攪拌した。続いて参考例139に記載のN-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]シクロヘキサンアミン(19mg)、DIPEA(0.045mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製、続いて得

られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：0～85：15）にて精製することにより標題化合物（12 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：647.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0887] 実施例110：N-シクロペンチル-2-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-[2-（3-メトキシイソキサゾール-5-イル）-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-[ [4-（4-メチルチアゾール-5-イル）フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0888] 参考例8に記載の2-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-[2-（3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル）-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸（25 mg）をDMF（0.70 mL）に溶解し、室温下HATU（38 mg）を加えて1時間攪拌した。続いて参考例138に記載のN-[ [4-（4-メチルチアゾール-5-イル）フェニル]メチル]シクロペンタンアミン（19 mg）、DIPEA（46  $\mu$ L）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製したのち、粗生成物を分取HPLC（0.05%トリフルオロ酢酸水溶液-0.05%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液）にて精製することにより標題化合物（26 mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：633.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0889] 実施例111：1-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-[4-（3-フェニルピロリジン-1-カルボニル）-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-（3-メトキシイソキサゾール-5-イル）-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0890] 参考例8に記載の2-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-[2-（

3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル  
]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg)をDMF(0.60mL)に溶解し、室温下HATU(30mg)、3-フェニルピロリジン(8.6mg)、DIPEA(36μL)を加え、室温で約4時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator(登録商標)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(11mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:508.2[M+H]<sup>+</sup>

[0891] 実施例112: 1-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソオキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0892] 参考例21に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(51mg)を1, 4-ジオキサン(800μL)に溶解し、室温下4M塩酸-ジオキサン(200μL)を加えて20時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に、室温下2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸(43mg)、DIPEA(100μL)、HATU(68mg)、DCM(1mL)を加え、2.5時間攪拌した。反応終了後、DMSOで希釈し、分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(23mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:335.4[M+H]<sup>+</sup>

[0893] 実施例113: 1-[ (2S, 4R)-2-[1-[ [5-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジル]メチル]イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソオキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0894] 参考例121に記載のtert-ブチル(2S, 4R)-4-[ter

t-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- [1- [ [5- (4-フルオロフェニル) -3-ピリジル] メチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラートを用いて実施例33と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 520. 2 [M+H] +

[0895] 実施例114 : 2- [ (2S, 4R) -1- [ (2S) -2-アセトアミド-3, 3-ジメチル-ブタノイル] -4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル] -N- (シクロプロピルメチル) -N- (4-フェニルブチル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0896] 参考例146に記載のtert-ブチル N- [ (1S) -1- [ (2S, 4R) -2- [4- [シクロプロピルメチル (4-フェニルブチル) カルバモイル] -1H-イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル] -2, 2-ジメチル-プロピル] カルバメートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 538. 6 [M+H] +

[0897] 実施例115 : 1- [ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2- [1- [2- [4- (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] -2- (3-メトキシイソキサゾール-5-イル) -3-メチル-ブタン-1-オンの合成

[0898] 参考例124に記載のtert-ブチル (2S, 4R) -4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2- [1- [2- [4- (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル] エチル] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシラート (21mg) を1, 4-ジオキサン (800 μL) に溶解し、室温下4M塩酸-ジオキサン (200 μL) を加えて17時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に、室温下2- (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) -3-メチルブタン酸 (19mg)、DIPEA (50 μL)、HATU (32mg)、DMF (1mL) を加え、2.5時間攪拌した。反応終了後、DMSO

で希釈し、分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（16mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：536.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0899] 実施例116：1－[(2S, 4R)－2－(1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－4－ヒドロキシ－ピロリジン－1－イル]－2－(3－メトキシイソキサゾール－5－イル)－3－メチル－ブタン－1－オンの合成

[0900] 参考例123に記載のtert－ブチル（2S, 4R)－2－(1H－ベンズイミダゾール－2－イル)－4－ヒドロキシ－ピロリジン－1－カルボキシラート、2－(3－メトキシ－1, 2－オキサゾール－5－イル)－3－メチルブタン酸を用いて実施例61と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：385.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0901] 実施例117：1－[(2S, 4R)－4－ヒドロキシ－2－[1－[(3－フェニル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)メチル]イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－イル]－2－(3－メトキシイソキサゾール－5－イル)－3－メチル－ブタン－1－オンの合成

[0902] 参考例125に記載のtert－ブチル（2S, 4R)－4－[tert－ブチル（ジメチル）シリル]オキシ－2－[1－[(3－フェニル－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル)メチル]イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－カルボキシラート、2－(3－メトキシ－1, 2－オキサゾール－5－イル)－3－メチルブタン酸を用いて実施例60と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS（ESI） $m/z$ ：493.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0903] 実施例118：1－[(2S, 4R)－2－[1－[(3, 5－ジメチル－1－フェニル－ピラゾール－4－イル)メチル]イミダゾール－2－イル]－4－ヒドロキシ－ピロリジン－1－イル]－2－(3－メトキシイソキサゾール－5－イル)－3－メチル－ブタン－1－オンの合成

[0904] 参考例126に記載のtert－ブチル（2S, 4R)－4－[tert－ブチル（ジメチル）シリル]オキシ－2－[1－[(3, 5－ジメチル

−1−フェニル−ピラゾール−4−イル)メチル]イミダゾール−2−イル]ピロリジン−1−カルボキシラート(25mg)を1,4−ジオキサン(800μL)に溶解し、室温下4M塩酸−ジオキサン(200μL)を加えて20時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に、室温下2−(3−メトキシ−1,2−オキサゾール−5−イル)−3−メチルブタン酸(20mg)、DIPEA(50μL)、HATU(25mg)、DMF(1mL)を加え、2.5時間攪拌した。反応終了後、DMSOで希釈し、分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液−アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(12mg)を白色粉体として得た。MS(ESI)m/z:519.2[M+H]<sup>+</sup>

[0905] 実施例119: 2−[(2S,4R)−4−ヒドロキシ−1−[2−(3−メトキシイソオキサゾール−5−イル)−3−メチル−ブタノイル]ピロリジン−2−イル]−N,N−ジメチル−1H−イミダゾール−4−カルボキサミドの合成

[0906] 参考例8に記載の2−[(2S,4R)−4−ヒドロキシ−1−[2−(3−メトキシ−1,2−オキサゾール−5−イル)−3−メチル−ブタノイル]ピロリジン−2−イル]−1H−イミダゾール−4−カルボン酸、ジメチルアミンを用いて実施例2と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI)m/z:406.4[M+H]<sup>+</sup>

[0907] 実施例120: N−[(1S)−1−[(2S,4R)−4−ヒドロキシ−2−[1−[[3−(4−メチルチアゾール−5−イル)フェニル]メチル]イミダゾール−2−イル]ピロリジン−1−カルボニル]−2,2−ジメチル−プロピル]アセトアミドの合成

[0908] 参考例128に記載の(2S)−2−アミノ−1−[(2S,4R)−4−ヒドロキシ−2−[1−[[3−(4−メチルチアゾール−5−イル)フェニル]メチル]イミダゾール−2−イル]ピロリジン−1−イル]−3,3−ジメチル−ブタン−1−オン塩酸塩(20mg)に室温下DCM(1mL)、Et<sub>3</sub>N(21μL)、無水酢酸(4.3μL)を加え30分間攪拌

した。飽和重曹水を加えて反応を停止したのち、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（11mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：496.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0909] 実施例121：N－[(1S)－1－[(2S, 4R)－4－ヒドロキシ－2－[1－[2－[3－(4－メチルチアゾール－5－イル)フェニル]エチル]イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－カルボニル]－2, 2－ジメチル－プロピル]アセトアミドの合成

[0910] 参考例130に記載の(2S)－2－アミノ－1－[(2S, 4R)－4－ヒドロキシ－2－[1－[2－[3－(4－メチルチアゾール－5－イル)フェニル]エチル]イミダゾール－2－イル]ピロリジン－1－イル]－3, 3－ジメチル－ブタン－1－オン塩酸塩（20mg）に室温下DCM（1mL）、Et<sub>3</sub>N（21μL）、無水酢酸（4.5μL）を加え30分間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止したのち、クロロホルムで抽出した。有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（10mM炭酸アンモニウム水溶液－アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（11mg）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：510.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0911] 実施例122：N－(2－アセトアミドエチル)－2－[(2S, 4R)－1－[(2S)－2－[(1－フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]－3, 3－ジメチル－ブタノイル]－4－ヒドロキシ－ピロリジン－2－イル]－N－(4－フェニルブチル)－1H－イミダゾール－4－カルボキサミドの合成

[0912] 参考例143に記載のN－(2－アミノエチル)－2－[(2S, 4R)－1－[(2S)－2－[(1－フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]－3, 3－ジメチル－ブタノイル]－4－ヒドロキシ－ピロリジン－2－イル]－N－(4－フェニルブチル)－1H－イミダゾール－4－カルボ

キサミド塩酸塩 (20 mg) を DCM (0.60 mL) に溶解し、室温下 Et<sub>3</sub>N (16 μL)、無水酢酸 (3 μL) を加えて 2 時間攪拌した。重曹水を加えてクエンチしたのち、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (4.5 mg) を無色粘体として得た。MS (ESI) m/z : 613.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0913] 実施例 123 : N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-2-[4-[[シクロプロピルメチル(4-フェニルブチル)アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチル-プロピル]-1-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミドの合成

[0914] 参考例 145 に記載の tert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-[[シクロプロピルメチル(4-フェニルブチル)アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチル-プロピル]カルバメート、1-フルオロシクロプロパンカルボン酸、及び 1, 4-ジオキサンの代わりにメタノールを用いて実施例 60 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 568.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0915] 実施例 124 : N-[2-[アセチル(メチル)アミノ]エチル]-2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル]-N-(4-フェニルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0916] 参考例 133 に記載の 2-[(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)アミノ]-3, 3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール

ル-4-カルボン酸 (30 mg)、参考例144に記載のtert-ブチル N-メチル-N-[2-(4-フェニルブチルアミノ)エチル]カルバメート (28 mg)をDMF (0.80 mL)に溶解し、室温下DIPEA (52  $\mu$ L)、HATU (37 mg)を加えて2時間攪拌した。続いてジソプロピルエチルアミン (26  $\mu$ L)、HATU (20 mg)、tert-ブチル N-メチル-N-[2-(4-フェニルブチルアミノ)エチル]カルバメート (14 mg)を加え20時間攪拌した。反応液をDMSOで希釈し、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製した。残渣を1,4-ジオキサン (0.88 mL)に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサン (0.11 mL)を加えて2時間攪拌した。4 M塩酸-ジオキサン (0.22 mL)を加えて20時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。トルエンで3回共沸した。得られた残渣をジクロロメタン (0.7 mL)に溶解し、無水酢酸 (8  $\mu$ L) トリエチルアミン (19  $\mu$ L)を加えて室温下で1時間攪拌した。反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を分離後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮、得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)で精製することにより標題化合物 (10 mg)を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 627.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0917] 実施例125 : N-[ (1S) -1-[ (2S, 4R) -2-[5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アセトアミドの合成

[0918] 参考例113に記載のtert-ブチル N-[ (1S) -1-[ (2S, 4R) -2-[5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]カルバメート (74 mg)を1,4-ジオキサン (3 mL)に溶解し、室温下4 M塩酸-ジオキサン (1 mL)を加えて

6時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣に、室温下DCM (4 mL)、Et<sub>3</sub>N (82 μL)、無水酢酸 (20.7 μL) を加え2時間攪拌した。反応終了後、1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応を停止したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=100：0～90：10) にて精製することにより標題化合物 (56 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 447.2 / 449.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0919] 実施例126 : N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-2-[5-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アセトアミドの合成

[0920] 参考例109に記載のtert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-2-[5-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]カルバメートを用いて実施例81と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 447.4 / 449.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0921] 実施例127 : 1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[1-(2-ナフチルメチル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブタン-1-オンの合成

[0922] 2-(3-メトキシ-1,2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (6.3 mg)、HOBt (4.7 mg)、WSC·HCl (6.8 mg) をDMF (77 μL) に溶解し、室温で30分間攪拌した。この反応液を参考例151に記載の(3R, 5S)-5-[1-(2-ナフチルメチル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-3-オール (8.4 mg)、E

t 3 N (12  $\mu$ L) のDMF (200  $\mu$ L) 溶液に加え、室温で5時間攪拌した。水50  $\mu$ Lを加えて反応を停止したのち、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (10 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 475. 1 [M+H] +

[0923] 実施例128 : (2S) -1- [(2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル] -3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル) トリアゾール-1-イル] ブタン-1-オンの合成

[0924] 参考例153に記載の(2S) -3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル) トリアゾール-1-イル] ブタン酸 (32 mg)、参考例122に記載の(3R, 5S) -5-(1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-3-オール塩酸塩 (23 mg) をDMF (1 mL) に溶解し、室温下でHATU (60 mg)、DIPEA (100  $\mu$ L) を加えて1.5時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (18 mg) を淡黄色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 386. 1 [M+H] +

[0925] 実施例129 : N-[(1S) -1- [(2S, 4R) -2-[4-[シクロプロパンカルボニル (4-フェニルブチル) アミノ] メチル] -1H-イミダゾール-2-イル] -4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル] -2, 2-ジメチル-プロピル] -1-フルオロ-シクロプロパンカルボキサミドの合成

[0926] 参考例156に記載のtert-ブチル N-[(1S) -1- [(2S, 4R) -4-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-[4-[シクロプロパンカルボニル (4-フェニルブチル) アミノ] メチル] -1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボニル] -2, 2

ージメチルプロピル]カルバメート (65 mg) をメタノール (0.9 mL) に溶解し、室温下で2 M塩酸-メタノール (456  $\mu$ L) を加えて18時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、得られた残渣に室温下で2 M塩酸-メタノール (456  $\mu$ L) を加えて5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に室温下で1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (4.7 mg)、HATU (17 mg)、DIPEA (26  $\mu$ L)、DMF (0.30 mL) を加え、15時間攪拌した。HATU (17 mg)、DIPEA (26  $\mu$ L) を追加して3時間攪拌した。反応終了後、DMSOで希釈し、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (7.0 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 582.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0927] 実施例130 : N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]-1-フルオロシクロプロパンカルボキサミドの合成

[0928] 参考例157に記載のtert-ブチル N-[(1S)-1-[(2S, 4R)-4-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメート (50 mg) を室温下で2 M塩酸-メタノール (886  $\mu$ L) に溶解し、15時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に室温下で1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (3.5 mg)、HATU (14 mg)、DIPEA (21  $\mu$ L)、DMF (0.24 mL) を加え、3時間攪拌した。反応終了後、DMSOで希釈し、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (8.8 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 582.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0929] 実施例 131 : N-シクロプロピル-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-(5-フェニルペンチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0930] 参考例 8 に記載の 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (20 mg) に DMF (0.70 mL) を加えて、参考例 161 に記載の N-(5-フェニルペンチル)シクロプロパンアミン (11 mg)、DIPEA (30  $\mu$ L)、HATU (30 mg) を加え、室温下で終夜攪拌した。参考例 161 に記載の N-(5-フェニルペンチル)シクロプロパンアミン (11 mg)、HATU (15 mg) を加え、さらに約 1 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (18 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI) m/z : 564.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0931] 実施例 132 : N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-シクロプロピル-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0932] 参考例 8 に記載の 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (20 mg) に DMF (0.60 mL) を加えて、参考例 163 に記載の N-(2-ベンジルオキシエチル)シクロプロパンアミン (12 mg)、HATU (30 mg)、DIPEA (0.027 mL) を加え、室温下で約 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。NH

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１００：０～９０：１０）にて精製することにより標題化合物（１５ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：５５２．５ [M+H]<sup>+</sup>

[0933] 実施例１３３：N-シクロプロピル-2-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-(4-フェニルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0934] 参考例８に記載の2-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸（１６ｍｇ）にDMF（０．８０ｍＬ）を加えて、参考例１６０に記載のN-(4-フェニルブチル)シクロプロパンアミン（２０ｍｇ）、DIPEA（２７ $\mu$ L）、HATU（３０ｍｇ）を加え、室温下で約４時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator（登録商標）で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC（１０ｍＭ炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（４．６ｍｇ）を白色粉体として得た。MS（ESI） $m/z$ ：５５０．４ [M+H]<sup>+</sup>

[0935] 実施例１３４：1-フルオロ-N-[(1S)-1-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-[1-メチル-4-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]シクロプロパンカルボキサミドの合成

[0936] 参考例１５９に記載のtert-ブチル N-[(1S)-1-[（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-[1-メチル-5-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル]カルバメート（５２ｍｇ）を1, 4-ジオキサン（０．４６ｍＬ）に溶解し、室温下で４M塩酸-ジオキサン（６８７ $\mu$ L）を加えて６時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し

た。得られた残渣に室温下で1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (3.4 mg)、HATU (12 mg)、DIPEA (19  $\mu$ L)、DMF (0.44 mL) を加え、15時間攪拌した。反応終了後、DMSOで希釈し、分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (9.5 mg) を無色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 554.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0937] 実施例135 : (2S, 3S) - 2 - (4-エトキシトリアゾール-1-イル) - 1 - [(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-ペンタン-1-オンの合成

[0938] 参考例155に記載の(2S, 3S) - 2 - (4-エトキシトリアゾール-1-イル) - 3-メチル-ペンタン酸 (75 mg)、参考例122に記載の(3R, 5S) - 5 - (1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-3-オール塩酸塩 (25 mg)、HATU (100 mg) をDMF (1 mL) に溶解し、DIPEA (200  $\mu$ L) を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層をPhase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (12 mg) を淡褐色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 363.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0939] 実施例136 : N - [(1S, 2S) - 1 - [(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル] - 2-メチル-ブチル] - 2 - (3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミドの合成

[0940] 参考例162に記載のtert-ブチル N - [(1S, 2S) - 1 - [(2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル] - 2-メチル-ブチル]カルバメート (41 mg) を1,4-ジオキサン (1.2 mL) に溶解し、室温下4M塩酸-ジ

オキサン (0.9 mL) を加えて終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣に、室温下 DMF (0.70 mL)、DIPEA (0.038 mL)、2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル) 酢酸 (10 mg)、HATU (32 mg) を加え 2 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムと水を加え、有機層を Phase-separator (登録商標) で分離し、減圧濃縮した。分取 HPLC (10 mM 炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (3.9 mg) を白色粉体として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 390.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0941] 実施例 137: 1-[ (2S, 4R) -2-[4-(7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブタン-1-オンの合成

[0942] 参考例 8 に記載の 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び 6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 572.0/573.9 [M+H]<sup>+</sup>

[0943] 実施例 138: 1-[ (2S, 4R) -2-[4-(6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブタン-1-オンの合成

[0944] 参考例 8 に記載の 2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び 7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)

$m/z : 572.0 / 573.9 [M+H]^+$

[0945] 実施例 139 : 1 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - [ 4 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - (3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの合成

[0946] 参考例 8 に記載の 2 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 1 - フェニルピペラジンを用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z : 523.1 [M+H]^+$

[0947] 実施例 140 : 1 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - (3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの合成

[0948] 参考例 8 に記載の 2 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 4 - (4 - ピペリジル) ピリジンを用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z : 523.1 [M+H]^+$

[0949] 実施例 141 : 1 - [ (2S, 4R) - 2 - [ 4 - (4 - ベンジルオキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - (3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの合成

[0950] 参考例 8 に記載の 2 - [ (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - (3 - メトキシ - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 4 - ベンジルオキシピペリジンを用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行う

ことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 552.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0951] 実施例142 : 1 - [ (2S, 4R) - 2 - [ 4 - (3-ベンジルオキシピペリジン-1-カルボニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシイソキサゾール-5-イル) - 3-メチル-ブタン-1-オンの合成

[0952] 参考例8に記載の2 - [ (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1 - [ 2 - (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (23 mg)、WSC·HCl (20 mg)、HOAt (15 mg) をDMF (1.0 mL) に溶解し、3-ベンジルオキシピペリジン (30 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH (1 mL) を加えたのち分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (20 mg) を白色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 552.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0953] 実施例143 : 1 - [ (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2 - [ 4 - [ 4 - (6-メチル-3-ピリジル) ピペリジン-1-カルボニル] - 1H-イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシイソキサゾール-5-イル) - 3-メチル-ブタン-1-オンの合成

[0954] 参考例8に記載の2 - [ (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-1 - [ 2 - (3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル) - 3-メチルブタノイル] ピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (23 mg)、WSC·HCl (20 mg)、HOAt (15 mg) をDMF (1.0 mL) に溶解し、2-メチル-5-(4-ピペリジル) ピリジン (30 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH (1 mL) を加えたのち分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (17 mg) を淡黄色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 537.2 [M+H]<sup>+</sup>

- [0955] 実施例 144 : 1 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - [ 4 - ( 5 - メチル - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 1 - カルボニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - ( 3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの合成
- [0956] 参考例 8 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチルブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 5 - メチル - 2 - ( 4 - ピペリジル ) ピリジンを用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 537. 2 [M+H] +
- [0957] 実施例 145 : 1 - [ ( 2 S , 4 R ) - 2 - [ 4 - [ 4 - [ ( 2 - フルオロフェニル ) メチル ] ピペラジン - 1 - カルボニル ] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - ( 3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの合成
- [0958] 参考例 8 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチルブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び 1 - [ ( 2 - フルオロフェニル ) メチル ] ピペラジンを用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z : 555. 2 [M+H] +
- [0959] 実施例 146 : 1 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルモルホリン - 4 - カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - ( 3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの合成
- [0960] 参考例 8 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチルブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 26 mg ) 、 HATU ( 40 mg ) 、 DIPEA ( 40  $\mu$ L ) を DMF ( 1.0 m

L) に溶解し、2-フェニルモルホリン (30 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH (1 mL) を加えたのち分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (21 mg) を白色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 524.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0961] 実施例147 : 1- [(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン-1-オンの合成

[0962] 2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタン酸 (13 mg) にDMF (0.60 mL) を加えて、DIPEA (0.028 mL)、参考例164に記載の(3R, 5S)-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)ピロリジン-3-オール (10 mg)、HATU (31 mg) を加え、室温下で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル:メタノール=100:0~80:20) にて精製することにより標題化合物 (5.7 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 366.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0963] 実施例148 : 1-[2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-N-フェニルピペリジン-3-カルボキサミドの合成

[0964] 参考例8に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及びN-フェニルピペリジン-3-カルボキサミドを用いて実施例156と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 565.4 [M+H]<sup>+</sup>

- [0965] 実施例 149 : N - [ 1 - [ 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル ] ピロリジン - 3 - イル ] - N - メチル - ベンズアミドの合成
- [0966] 参考例 8 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び N - メチル - N - ピロリジン - 3 - イル - ベンズアミド塩酸塩を用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 565.4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0967] 実施例 150 : 1 - [ ( 2 S , 4 R ) - 2 - [ 4 - ( 4 - アニリノピペリジン - 1 - カルボニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - ( 3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタン - 1 - オンの合成
- [0968] 参考例 8 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び N - フェニルピペリジン - 4 - アミン二塩酸塩を用いて実施例 156 と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 537.5 [M+H]<sup>+</sup>
- [0969] 実施例 151 : N - エチル - 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシイソキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - N - [ [ 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ] メチル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成
- [0970] 参考例 8 に記載の 2 - [ ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [ 2 - ( 3 - メトキシ - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル ) - 3 - メチル - ブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸及び参考例 165 に記載の 4 - ( エチルアミノメチル ) - N - メチル - ベンズアミド

塩酸塩を用いて実施例156と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 553.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0971] 実施例152 : N-[[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]メチル]-N-エチル-2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0972] 参考例8に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び4-(エチルアミノメチル)-N, N-ジメチルベンズアミド塩酸塩を用いて実施例156と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 567.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0973] 実施例153 : 2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[[4-(2-メチル-4-ピリジル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0974] 参考例8に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (20 mg)、WSC·HCl (15 mg)、HOAt (11 mg)をDMF (1.0 mL)に溶解し、参考例170に記載のN-メチル-1-[4-(2-メチル-4-ピリジル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩 (40 mg)、DIPA (0.10 mL)を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH (1 mL)を加えたのち分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物 (17 mg)を白色粘体として得た。MS (ESI)  $m/z$  : 573.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0975] 実施例154 : 2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリ

ジン-2-イル]-N-メチル-N-[ [4-(6-メチル-3-ピリジル)フェニル]メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0976] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg)、WSC·HCl(15mg)、HOAt(11mg)をDMF(1.0mL)に溶解し、参考例172に記載のN-メチル-1-[4-(6-メチル-3-ピリジル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩(35mg)、DIPEA(0.10mL)を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH(1mL)を加えたのち分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(20mg)を白色粘体として得た。MS(ESI)m/z: 573.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0977] 実施例155: N-[ [1-[ (2-フルオロフェニル)メチル]-4-ペリジル]メチル]-2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0978] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び参考例173に記載の1-[1-[ (2-フルオロフェニル)メチル]-4-ペリジル]-N-メチル-メタンアミン二塩酸塩を用いて実施例156と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI)m/z: 597.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0979] 実施例156: 2-[ (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-N-[ (1-フェニル-4-ペリジル)メチル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

- [0980] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg)、WSC·HCl(15mg)、HOAt(11mg)をDMF(1.0mL)に溶解し、参考例167に記載のN-メチル-1-(1-フェニル-4-ピペリジル)メタンアミン二塩酸塩(40mg)、DIPEA(0.10mL)を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH(1mL)を加えたのち分取HPLC(10mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル)にて精製することにより標題化合物(16mg)を白色粘体として得た。MS(ESI) m/z : 553.4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0981] 実施例157 : 1-ベンジル-4-[2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソオキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボニル]ピペラジン-2-オンの合成
- [0982] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸及び1-ベンジルピペラジン-2-オンを用いて実施例156と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI) m/z : 551.4 [M+H]<sup>+</sup>
- [0983] 実施例158 : N-(2-アニリノエチル)-2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソオキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成
- [0984] 参考例8に記載の2-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(26mg)、HATU(40mg)、DIPEA(40μL)をDMF(1.0m

L) に溶解し、N-メチル-N'-フェニル-エタン-1, 2-ジアミンニ塩酸塩 (30 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH (1 mL) を加えたのち分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (8 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 511.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0985] 実施例159 : N-[(1R)-2-(ベンジルアミノ)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-ブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

[0986] 参考例8に記載の2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[2-(3-メトキシ-1, 2-オキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (26 mg)、HATU (40 mg)、DIPEA (40 μL) をDMF (1.0 mL) に溶解し、(2R)-N-ベンジル-2-(メチルアミノ)プロパナミド塩酸塩 (30 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。MeOH (1 mL) を加えたのち分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) にて精製することにより標題化合物 (5.5 mg) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z : 553.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0987] 実施例160 : 1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピラゾール-1-イル]ブタン-1-オンの合成

[0988] 参考例177に記載のエチル 3-メチル-2-[4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ピラゾール-1-イル]ブタノアート (16 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液 (0.17 mL) を加え、50°Cで2時間攪拌した。1M塩酸で中和したのち、減圧濃縮した。得られた残渣に参考例122に記載の(3R, 5S)-5-(1H-

イミダゾール-2-イル)ピロリジン-3-オール塩酸塩(13 mg)、DMF(2 mL)、DIPEA(50 μL)、を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、減圧濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=100:0~90:10)にて精製することにより、標題化合物(8.3 mg)を白色粉体として得た。MS(ESI) m/z: 385.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0989] 実施例161: 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ブタン-1-オンの合成

[0990] 参考例122に記載の(3R, 5S)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-3-オール塩酸塩及び参考例178に記載の3-メチル-2-(5-プロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ブタン酸を用いて実施例44と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI) m/z: 348.1 [M+H]<sup>+</sup>

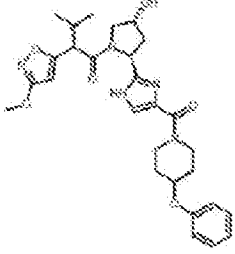
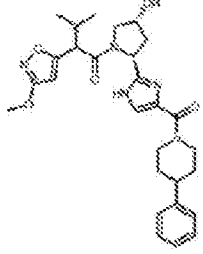
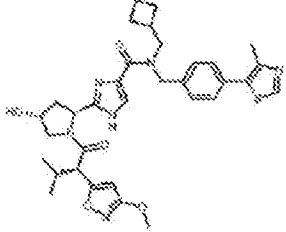
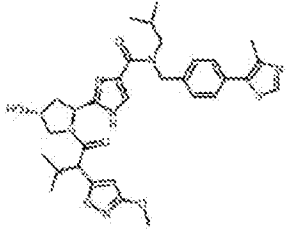
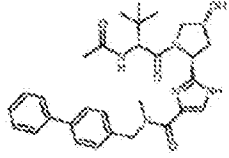
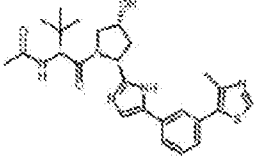
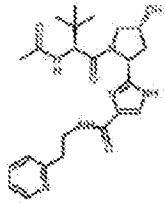
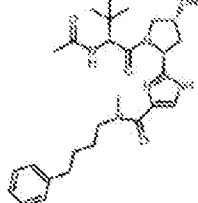
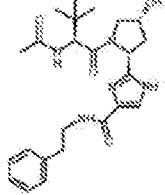
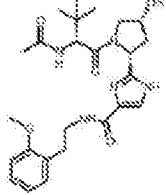
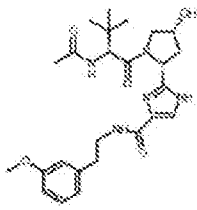
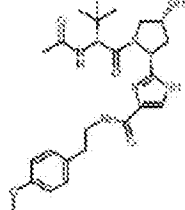
[0991] 実施例162: 1-[ (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-2-(5-プロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン-1-オンの合成

[0992] 参考例122に記載の(3R, 5S)-5-(1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-3-オール塩酸塩及び参考例179に記載の3-メチル-2-(5-プロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ブタン酸を用いて実施例44と同様の反応、処理を行うことにより、標題化合物を得た。MS(ESI) m/z: 348.1 [M+H]<sup>+</sup>

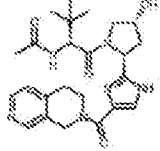
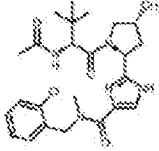
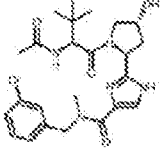
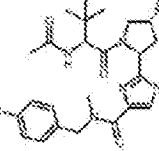
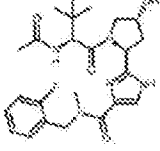
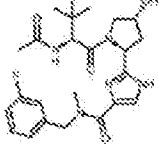
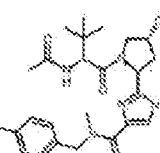
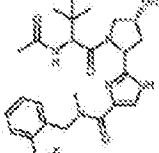
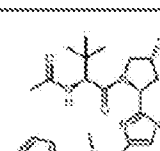
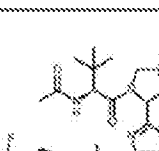
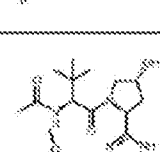
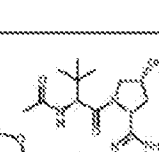
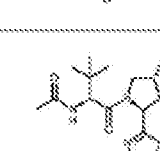
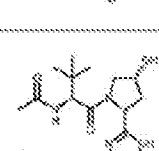
[0993]

[表2-1]

表2：実施例化合物の構造式

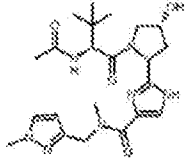
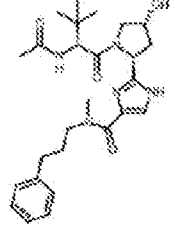
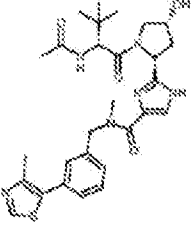
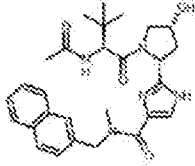
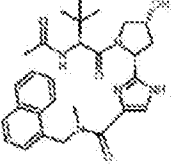
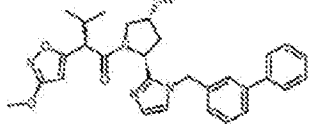
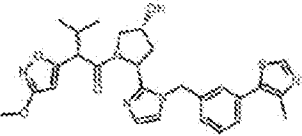
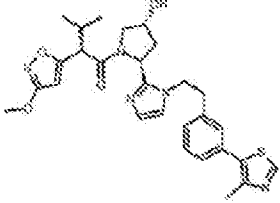
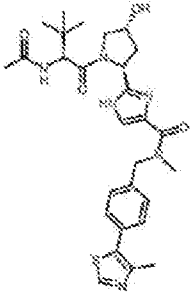
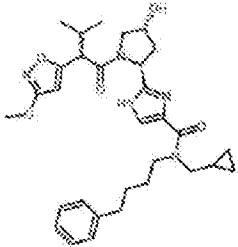
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

[0994] [表2-2]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

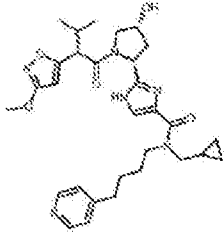
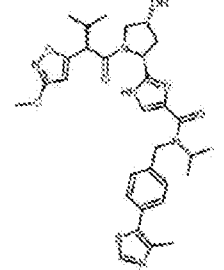
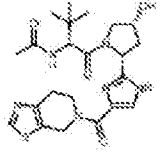
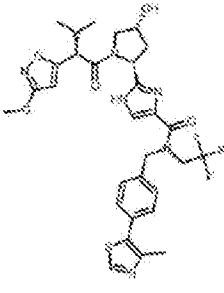
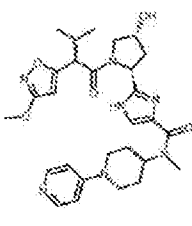
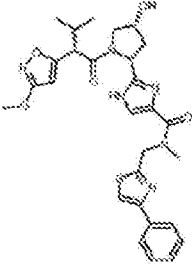
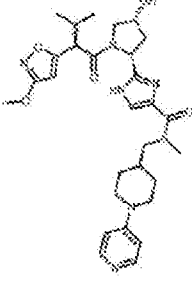
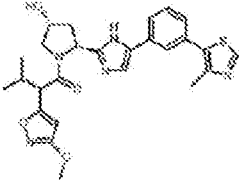
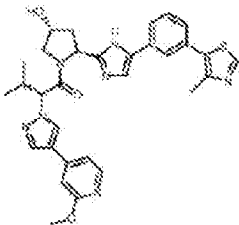
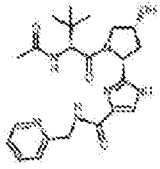
[0995]

[表2-3]

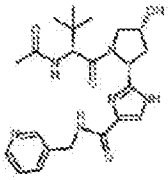
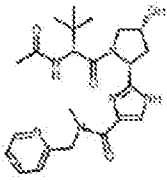
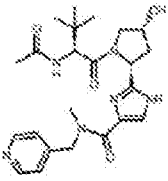
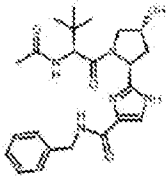
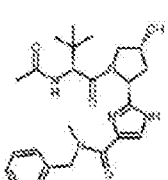
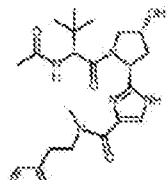
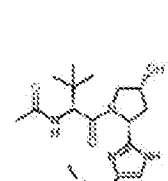
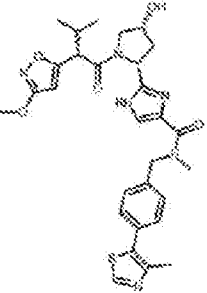
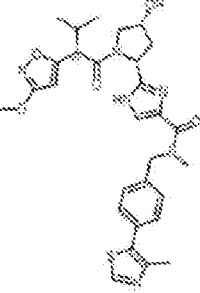
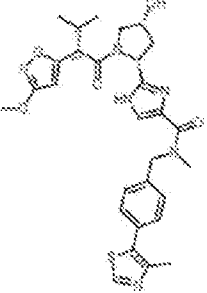
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

[0996]

[表2-4]

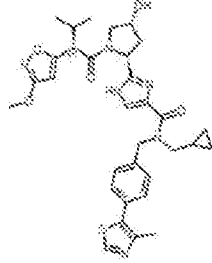
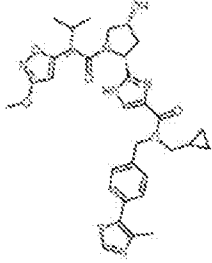
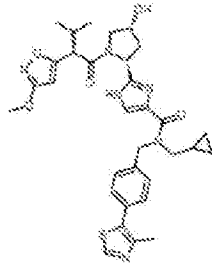
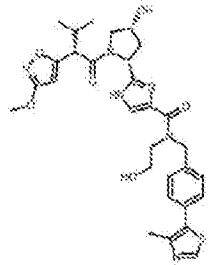
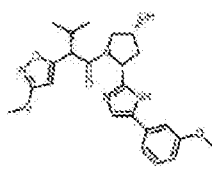
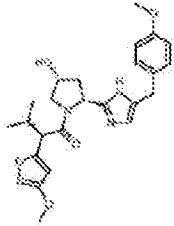
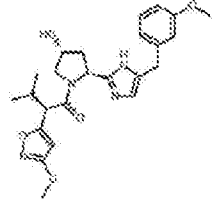
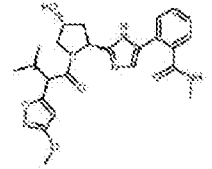
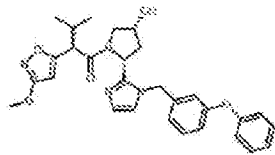
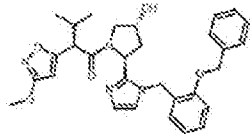
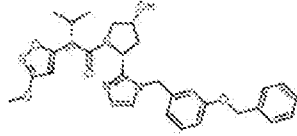
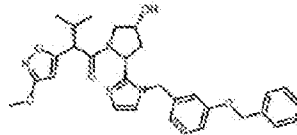
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

[0997] [表2-5]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

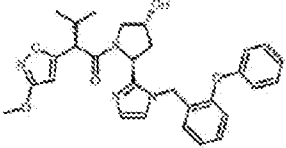
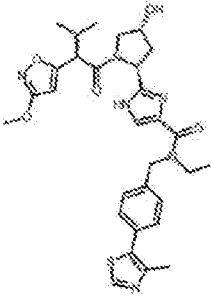
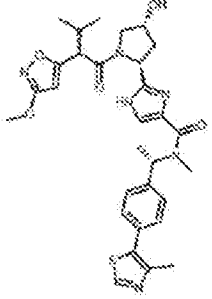
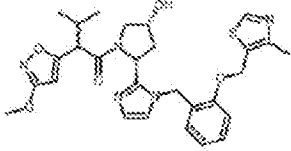
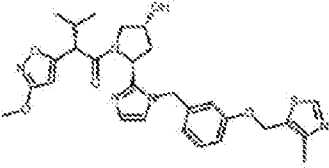
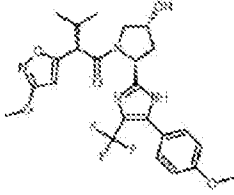
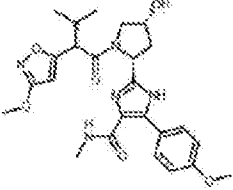
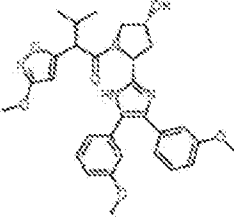
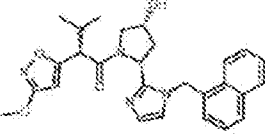
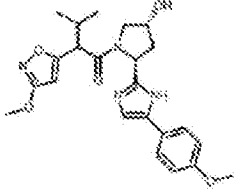
[0998]

[表2-6]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

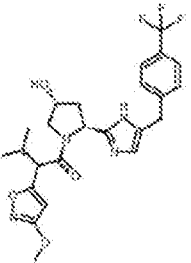
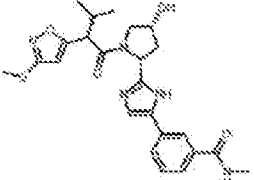
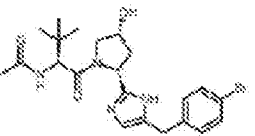
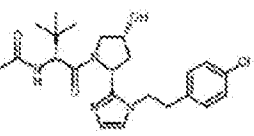
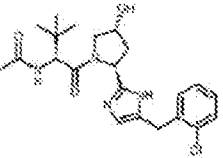
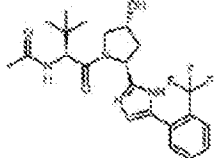
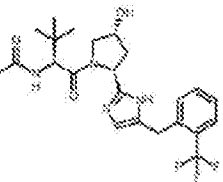
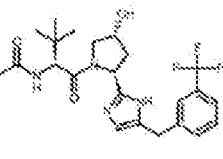
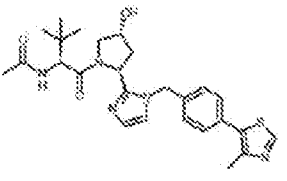
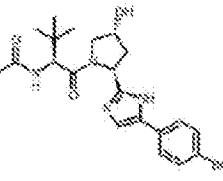
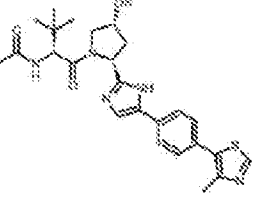
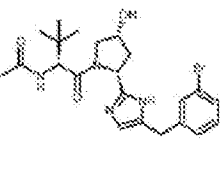
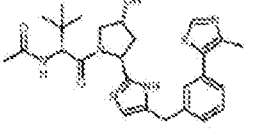
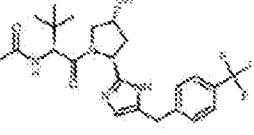
[0999]

[表2-7]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

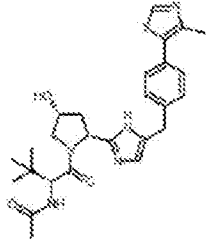
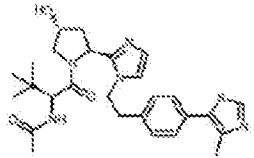
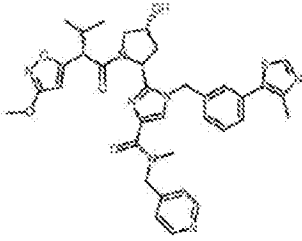
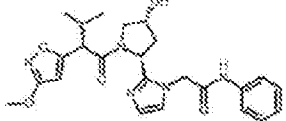
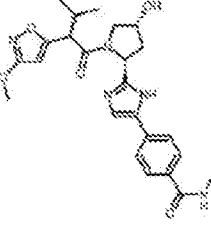
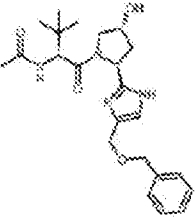
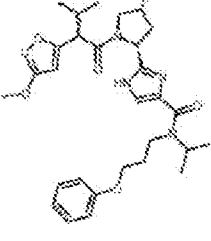
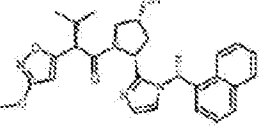
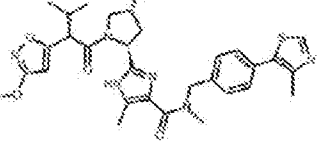
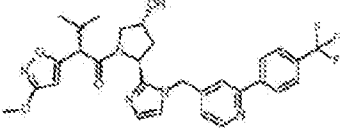
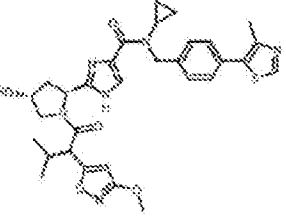
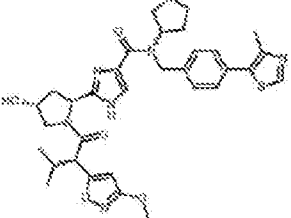
[1000]

[表2-8]

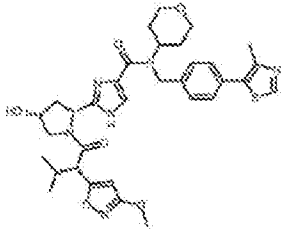
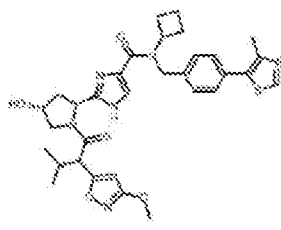
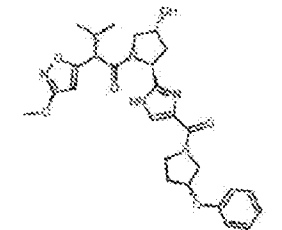
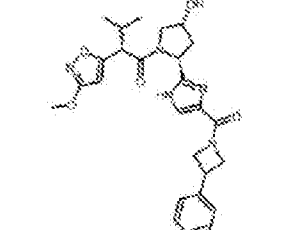
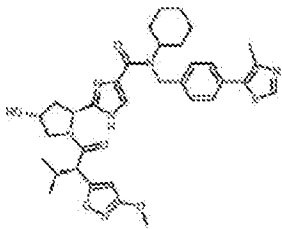
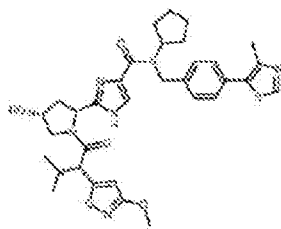
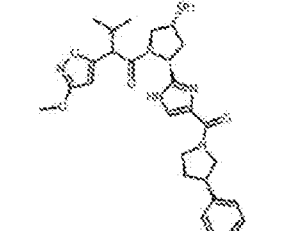
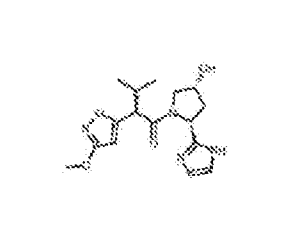
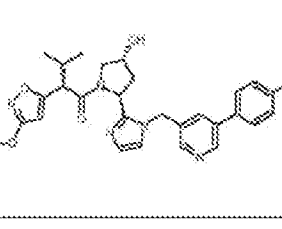
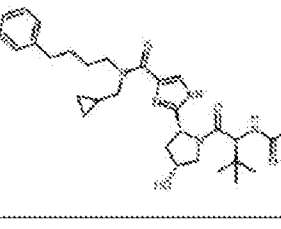
実施例番号	構造式	実施例番号	構造式
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

[1001]

[表2-9]

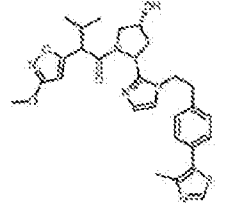
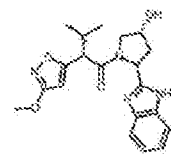
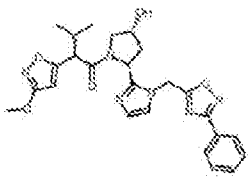
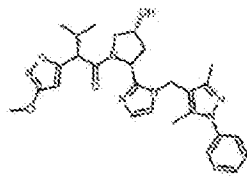
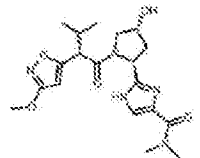
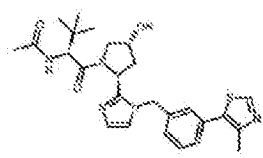
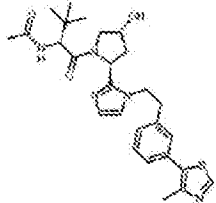
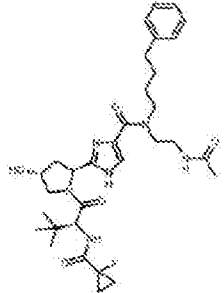
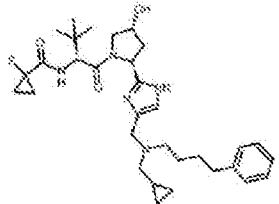
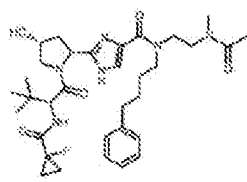
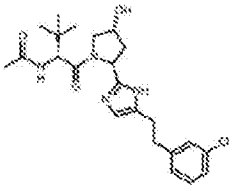
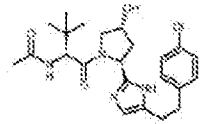
実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

[1002] [表2-10]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

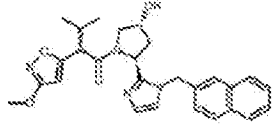
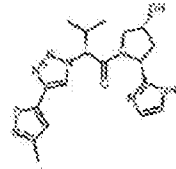
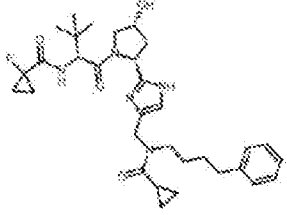
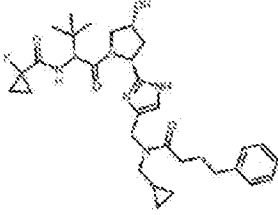
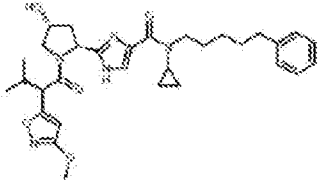
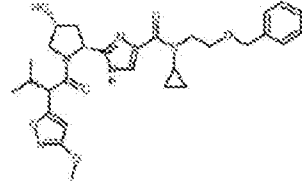
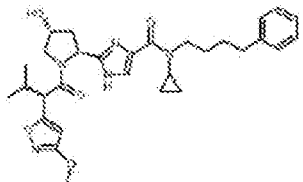
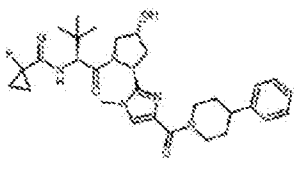
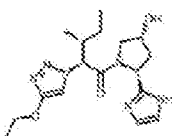
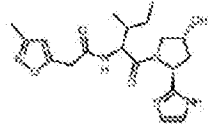
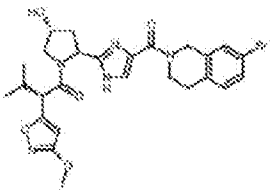
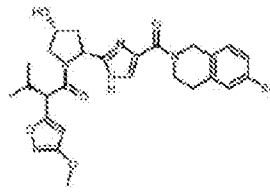
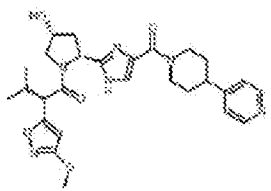
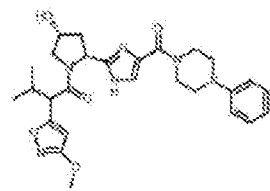
[1003]

[表2-11]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

[1004]

[表2-12]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

[1005]

[表2-13]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

[1006] [表2-14]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

[1007] 実施例163 : N-(シクロプロピルメチル)-2-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[4-[(6-イソプロポキシ-1, 3-ジメチル-2-オキソベンゾイミダゾール-5-イル)カルバモイル]-3-メトキシフェノキシ]エトキシ]エトキシ]アセトイル]アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-N-(4-フェニルブチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの合成

参考例化合物181(40mg)のDMF(1mL)溶液にN-メチルモルホリン(0.027mL)、HOBt(13mg)、EDCI(24mg)を加え室温にて0.5時間攪拌した後、参考例182を(50mg)を加え

更に0.5時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC（水（0.1% TFA）-アセトニトリル）にて精製することにより標題化合物（76 mg）を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 1053.8 [M+H]<sup>+</sup>

[1008] 実施例164: N-[5-[4-[2-[ [2-[2-[ [(1S)-1-[ (2S, 4R)-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブチル)カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]アセトイル]アミノ]エトキシ]フェニル]-4-フルオロ-2-[ (3R\*, 5S\*)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル]フェニル]-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボキサミドの合成

[1009] (164-1): 2-[2-[ [(1S)-1-[ (2S, 4R)-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブチル)カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]酢酸(実施例化合物164-1)

参考例化合物181(42 mg)、DMF(2.0 mL) DIPEA(0.29 mL)、2-(2-tertブトキシ-2-オキソ-エトキシ)酢酸(17 mg)の混合物に、氷冷下HATU(33 mg)を加え室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(39 mg)を無色油状物として得た。MS (ESI)  $m/z$ : 612.5 [M+H]<sup>+</sup>

[1010] (164-2): N-[5-[4-[2-[ [2-[2-[ [(1S)-1-[ (2S, 4R)-2-[4-[シクロプロピルメチル(4-フェニルブチル)カルバモイル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ

−ピロリジン−1−カルボニル]−2, 2−ジメチル−プロピル] アミノ] −2−オキソ−エトキシ] アセトイル] アミノ] エトキシ] フェニル] −4−フルオロ−2− [(3R\*, 5S\*) −3, 4, 5−トリメチルピペラジン−1−イル] フェニル] −6−オキソ−4− (トリフルオロメチル) −1H−ピリジン−3−カルボキサミド (実施例164)

実施例化合物164−1 (39 mg)、DMF (1.5 mL)、DIPEA (0.145 mL)、参考例化合物180 (54 mg) の溶液に、氷冷下 HATU (33 mg) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣とクロロホルム (2 mL) の混合物に、氷冷下 TFA (1.0 mL) を加え3時間攪拌した。反応液をクロロホルムとトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液−アセトニトリル) にて精製することにより、標題化合物 (6 mg) を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 1155.7 [M+H]<sup>+</sup>

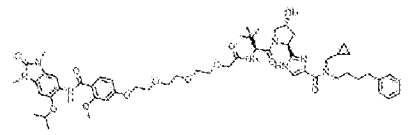
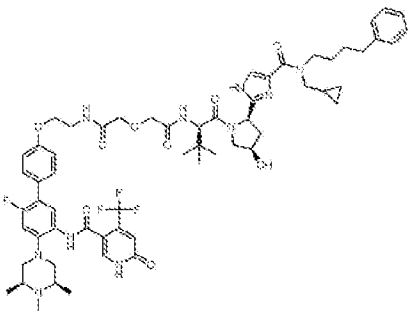
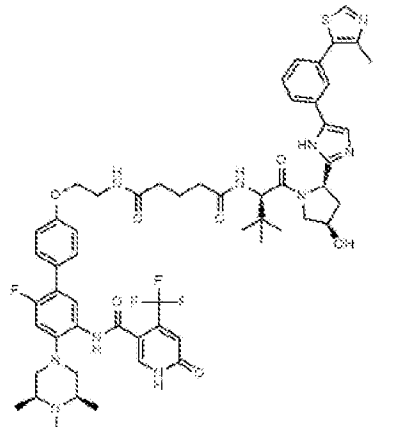
[1011] 実施例165 : N− [2− [4− [2−フルオロ−5− [ [6−オキソ−4− (トリフルオロメチル) −1H−ピリジン−3−カルボニル] アミノ] −4− [(3R\*, 5S\*) −3, 4, 5−トリメチルピペラジン−1−イル] フェニル] フェノキシ] エチル] −N' − [(1S) −1− [(2S, 4R) −4−ヒドロキシ−2− [5− [3− (4−メチルチアゾール−5−イル) フェニル] −1H−イミダゾール−2−イル] ピロリジン−1−カルボニル] −2, 2−ジメチル−プロピル] ペンタンジアミドの合成

参考例化合物183 (25 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、10% Pd/C (100 mg) を加え、水素雰囲気下60℃で8時間攪拌した。反応液の不溶物をセライトにより濾去した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液−アセトニトリル) にて精製することにより無色油状物 (8 mg) を得た。得られた油状物を用いて実施例164の (164−2) と同様の反応、処理を行うことにより、

標題化合物（14 mg）を淡黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 1097.4 [M+H]<sup>+</sup>

[1012] [表2-15]

実施例 番号	構造式	実施例 番号	構造式
163		164	
165			

[1013] [試験例]

試験例1：表面プラズモン共鳴（SPR）を用いた分子間相互作用の測定

装置はBiacore T200（GEヘルスケア社製）を用いた。VHLはElongin BとN末端にTwin-Strep-tagを付加したElongin Cとを共発現させて取得した。センサーチップはSensor chip CM5（GEヘルスケア社製）を用いた。まずはセンサーチップにStrep-Tactin XT（GEヘルスケア社製）をアミンカップリングで固定化した。その後、Strep-Tactin XTとTwin-Strep-tagの親和性を利用してVHLを固定し、更にアミンカップリングでVHLをセンサーチップに固定化した。

ランニングバッファーは20 mM HEPES pH7.5、150 mM

NaCl、1 mM TCEP、0.005% Tween 20、2% DMSOの混合溶液を用いた。25℃条件下でVHLを固定化したセンサーチップに流速30  $\mu$ L/minで、試験化合物（上記の実施例1～162に記載の化合物）について様々な化合物濃度の溶液を流し、センサーチップ上の質量変化を観測した。Contact time、Dissociation timeは化合物の性質によって決定したが、多くの化合物はそれぞれ60秒、120秒で実施した。観測したデータはBiacore T200 Evaluation software Version 2.0 (GEヘルスケア社製)を用いて解析し、各化合物のVHLに対するKd値を計算した。

本試験での試験結果を以下の表3に示す。表中、「\*\*\*」はKd値が1  $\mu$ M未満、「\*\*」はKd値が1  $\mu$ M以上10  $\mu$ M未満、「\*」はKd値が10  $\mu$ M以上50  $\mu$ M未満であることを示す。

[1014]

[表3]

表3：各実施例化合物のK<sub>d</sub>値

実施例番号	K <sub>d</sub>	実施例番号	K <sub>d</sub>
実施例1	**	実施例8	**
実施例14	**	実施例15	**
実施例16	**	実施例17	**
実施例18	**	実施例19	**
実施例20	**	実施例21	**
実施例22	**	実施例23	**
実施例24	**	実施例25	**
実施例29	**	実施例30	**
実施例31	**	実施例33	**
実施例40	**	実施例44	***
実施例48	**	実施例49	**
実施例51	**	実施例53	**
実施例54	***	実施例61	**
実施例62	**	実施例63	**
実施例64	**	実施例65	*
実施例66	*	実施例69	*
実施例74	**	実施例75	**
実施例76	**	実施例78	**
実施例79	**	実施例80	**
実施例81	**	実施例84	**
実施例89	**	実施例90	**
実施例91	**	実施例93	**
実施例96	*	実施例97	**
実施例102	*	実施例107	***
実施例108	***	実施例111	***
実施例112	**	実施例113	*
実施例139	**	実施例140	**
実施例141	**	実施例144	**
実施例147	*	実施例148	**
実施例150	**	実施例153	***
実施例154	***	実施例155	**
実施例158	***	実施例159	***
実施例160	*	実施例161	*
実施例162	*		

## [1015] 試験例2：がん細胞における蛋白質の分解誘導作用

実施例化合物164、165を用いてがん細胞内のWDR5蛋白質に対する分解誘導作用を、ヒト前立腺がん由来細胞株であるLNCaP細胞株を使用して評価した。対照として、GAPDHを用いた。試験結果を図1に示す

。

10%牛血清 (FBS) を含むDMEM培養培地にて細胞培養LNCaP細胞株を、評価用プレートに播種した。被験化合物をDMSOにて溶解後希釈系列を調製し、培養培地と混合して評価用プレートに加えて1昼夜細胞培養することにより、化合物曝露を行った。上記培養後、細胞を回収して、プロテアーゼインヒビター (Halt Protease Inhibitor Cocktail) を加えた細胞可溶化溶液 (RIPAバッファー) を用いて溶解した。この細胞溶解液を、還元剤 (NuPAGE Sample Reducing Agent, ThermoFischer社製) を加えた電気泳動用バッファー (NuPAGE LDS Sample Buffer, ThermoFischer社製) で溶解した。溶解液を高温処理 (95℃、5分間) 後、NuPAGE電気泳動を実施した。NuPAGEゲル内の蛋白質を、セミドライ型転写装置 (iBlot2システム, ThermoFischer社製) を用いてPVDFメンブランに転写した。転写後、ウエスタンブロッティングをiBind Western Systems (ThermoFischer社製) を用いて実施した。実施においては、メンブランを1Xに調整したiBind Solutionでブロッキング後、iBind Western Deviceにはさみこみ、一次抗体 (抗ヒトWDR5蛋白質ウサギ抗体、Cell Signaling社製) 溶液、二次抗体 (抗ウサギHRP標識抗体、Cell Signaling社製)、1XiBind Solutionを指定の場所に添加し、室温で2時間30分放置することを行った。実施後のメンブランを超純水 (ミリQ装置にて精製した水、メルクミリポア社製) で洗浄後、HRPに対する発色液 (イモビロンウエスタン化学発光基質、メルクミリポア社製) で抗体依存的な化学発光を行い、画像解析装置 (Amersham Imager 600、アマシャム社製) を用いてメンブラン上のWDR5タンパク相当のバンドを検出した。

[1016] 試験例3 : H i b i t アッセイ

実施例化合物163を用いてH i b i tアッセイを実施した。試験結果を図2に示す。

11アミノ酸のペプチドタグH i b i tを付加したBRPF1タンパク質発現プラスミドベクターを細胞にL i p o f e c t a m i n e等の導入試薬を用いて導入した。その後に被験化合物を培養培地で希釈して加え、しばらく培養した後に、N a n o - G l o H i B i T L y t i c D e t e c t i o n S y s t e mを用いて発光強度をプレートリーダーなどで測定することで、H i b i t付加タンパク質の量を定量した。

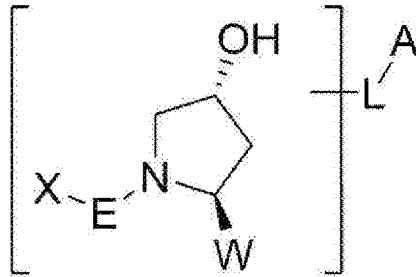
### 産業上の利用可能性

- [1017] 本発明により、一方の末端に低分子化合物から構成されるユビキチンリガーゼ複合体の基質認識蛋白質であるV o n - H i p p e l - L i n d a uに結合する部分および他方の末端に標的蛋白質に結合することが可能である部分または結合する部分を有する二官能性化合物である標的蛋白質分解誘導化合物が提供される。
- [1018] 本出願は、日本で出願された特願2020-065410（出願日：2020年3月31日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

[請求項1] 以下の構造式 (I) :

[化1]



(I)

(式中、Lは、W又はXのいずれかと結合しており；  
 Eは、結合、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し；  
 Xは、置換されていてもよいアルキル基、  
 置換されていてもよいシクロアルキル基、  
 置換されていてもよいアリール基、  
 置換されていてもよいヘテロ環基、又は  
 置換されていてもよいヘテロアリール基、を示し；  
 Wは、置換されていてもよいアリール基、  
 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
 を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されてい  
 てもよい縮合ヘテロ環基、  
 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
 を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されてい  
 てもよいヘテロアリール基、  
 ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、及びヘテロ環基から選  
 択される基で置換されていてもよいアルキル基、  
 シアノ基、又は水素原子を示し；  
 Lは、結合又は化学的リンカーを示し；及び  
 Aは、標的指向性リガンドを示す。)

で示される化合物又はその薬理的に許容される塩。

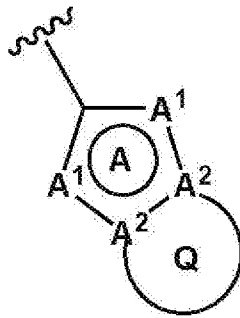
[請求項2]

Wが、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が6～10である、置換されていてもよい縮合ヘテロ環基である、請求項1に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項3]

Wが、式：

[化2]



[式中、

基Aは、環の構成原子数が5である、置換されていてもよいヘテロア  
リール基であって、

2個のA<sup>1</sup>は、それぞれ独立して、CR<sup>Z1</sup>、N、NR<sup>Z2</sup>、O及びSか  
ら選択される基又は原子であり、

2個のA<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、C又はNを示し；及び  
環Qは、

芳香族炭化水素環、

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
を1～6個含んでいてもよい芳香族複素環、

非芳香族炭化水素環、又は

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子  
を1～6個含んでいてもよいヘテロ環を示し、

ここで該環は、環の構成原子数が5～7であり、置換可能な位置で、  
ハロゲン原子、

ヒドロキシ基、

シアノ基、  
ヒドロキシカルボニル基、  
オキシ基、  
チオキシ基、  
置換されていてもよいアルキル基、  
置換されていてもよいシクロアルキル基、  
置換されていてもよいアルコキシ基、  
置換されていてもよいシクロアルキルオキシ基、  
—CO—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)、  
—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)、  
—N(R<sup>7c</sup>)—CO—R<sup>7d</sup>、及び  
—CO—R<sup>7e</sup>、  
から選択される基で置換されていてもよい。

(上記各式中、

R<sup>Z1</sup>及びR<sup>Z2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子；ハロゲン原子；  
ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいアルコキシカルボニル基；—CO—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)；—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)；  
—N(R<sup>7c</sup>)—CO—R<sup>7d</sup>；アリール基；又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～3個含み、環の構成原子数が5～6である置換されていてもよいヘテロアリール基を示し(但しR<sup>Z2</sup>は、ハロゲン原子；ヒドロキシ基；シアノ基；ヒドロキシカルボニル基；—N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>)又は—N(R<sup>7c</sup>)—CO—R<sup>7d</sup>ではない)；

R<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基を示すか、又は、

$R^{7a}$ 及び $R^{7b}$ は、互いに結合して、隣接する窒素原子とともに、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいヘテロ環を形成していてもよく；

$R^{7c}$ 及び $R^{7d}$ は、それぞれ独立して、水素原子；又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基及びシアノ基から選択される基で置換されていてもよいアルキル基を示し；及び

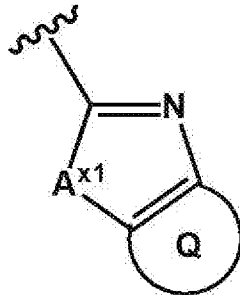
$R^{7e}$ は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基を示す。) ]

で示される基である、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項4]

Wが、式：

[化3]



[式中、

$A^{x1}$ が、 $-NR^{z2}-$ 、 $-O-$ 及び $-S-$ から選択される基又は原子であり、

環Qが、環の構成原子数が5又は6である非芳香族炭化水素環；又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含んでいてもよい、環の構成原子数が5又は6である、ヘテロ環であり、ここで該環は、置換可能な位置で、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、及び $-CO-R^{7e}$ から選択される置換基により置換されていてもよい。

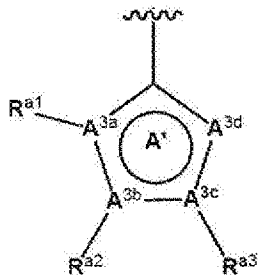
(式中、 $R^{z2}$ 及び $R^{7e}$ は、前記と同義である。)]

で示される基である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項5] Wが、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項6] Wが、式：

[化4]



[式中、

基 A<sup>3</sup> は、環の構成原子数が 5 であるヘテロアリール基であって、A<sup>3a</sup>、A<sup>3b</sup>、A<sup>3c</sup> 及び A<sup>3d</sup> は、それぞれ独立して、窒素原子、酸素原子、炭素原子及び硫黄原子から選択される原子であり、A<sup>3a</sup>、A<sup>3b</sup>、及び A<sup>3c</sup> が、窒素原子又は炭素原子である場合には、それぞれ R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup> 及び R<sup>a3</sup> を有している。

ここで、R<sup>a1</sup> は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (4) 置換されていてもよいアリール基、
- (5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- (6) 置換されていてもよいヘテロ環基、

を示し、及び

R<sup>a2</sup> 及び R<sup>a3</sup> は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2)  $-CN$ 、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよいアリール基、
- (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- (9)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアルキル)、
- (10)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいシクロアルキル)、
- (11)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいアリール)、
- (12)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロアリール)、又は
- (13)  $-V^{a3a}-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)

(上記式中、 $V^{a3a}$ は、

- 1)  $-CO-$ 、
- 2)  $-NR^{Va3}-$

(式中、 $R^{Va3}$ は、

- (a) 水素原子、
- (b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
- (c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基  
を示す。)、

- 3)  $-O-$ 、
  - 4)  $-S-$ 、
  - 5)  $-SO-$ 、又は
  - 6)  $-SO_2-$
- を示す。)、又は

- (14)  $-V^{a3b}-NR^{Na3}R^{Na3'}$

(式中、 $V^{a3b}$ は、

- 1)  $-CO-$
- 2)  $-SO-$ 、又は
- 3)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{Na3}$ 及び $R^{Na3'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよいアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- 4) 置換されていてもよいアリール基、
- 5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- 6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)を示す。]

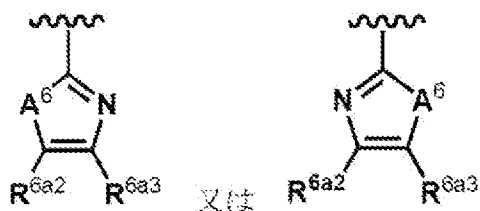
で示される基である、請求項1又は5に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項7] 基 $A'$ が、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアジアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、又はテトラゾリル基である、請求項6に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項8] 基 $A'$ が、イミダゾリル基、チアゾリル基、及びオキサゾリル基から選択される基である、請求項7に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項9]  $W$ が、式：

[化5]



[式中、

$A^{6a}$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-NR^{6a1}-$

(式中、 $R^{6a1}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) 置換されていてもよいアルキル基、
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (4) 置換されていてもよいアリール基、
- (5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- (6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)

であり；

$R^{6a2}$ が、

- (1) 水素原子、
- (2) CN、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- (6) 置換されていてもよいオキセタニル基、
- (7) 置換されていてもよいアゼチジニル基、
- (8) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

又は

(9)  $-CO-NR^{a2N6}R^{a2N6'}$

(式中、 $R^{a2N6}$ 及び $R^{a2N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
- 4) 置換されていてもよいオキセタニル基、又は
- 5) 置換されていてもよいアゼチジニル基、

を示す。)

であり；及び

$R^{6a3}$ が、

- (1) 水素原子、
- (2)  $-CN$ 、
- (3) ハロゲン原子、
- (4) 置換されていてもよいアルキル基、
- (5) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- (6) 置換されていてもよいアリール基、
- (7) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (8) 置換されていてもよいヘテロ環基、
- (9)  $-CO-$  (置換されていてもよいヘテロ環基)、又は
- (10)  $-CO-NR^{a3N6}R^{a3N6'}$

(式中、 $R^{a3N6}$ 及び $R^{a3N6'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよいアルキル基、
- 3) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
- 4) 置換されていてもよいアリール基、
- 5) 置換されていてもよいヘテロアリール基、又は
- 6) 置換されていてもよいヘテロ環基

を示す。)

である。]

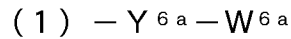
で示される基である、請求項1、5～8のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項10]  $R^{6a1}$ が、水素原子であり、及び

$R^{6a3}$ が、水素原子、又は炭素数1～6のアルキル基を示す、請求項9に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項11]  $R^{6a1}$ が、水素原子であり、及び

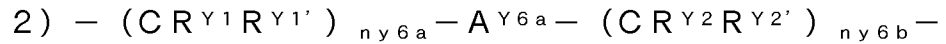
$R^{6a3}$ が、



(式中、

$Y^{6a}$ は、

1) 結合、



(式中、

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y1'}$ 、 $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、

(d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、

(e) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、又は

(f) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基

を示すか、又は、

(g)  $R^{Y1}$ 及び $R^{Y1'}$ 、並びに $R^{Y2}$ 及び $R^{Y2'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3~10の、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$ny6a$ は、1~6の整数を示し、

$A^{Y6a}$ は、

(a) 結合、

(b)  $-CO-$ 、

(c)  $-O-$ 、

(d)  $-SO-$ 、

(e)  $-SO_2-$ 、

(f)  $-NR^{NY6a}-$ 、

(式中、 $R^{NY6a}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

(iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、

(v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、

又は (vi)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。) 、又は

(g)  $-V^{Y6b}-NR^{NY6b}-$  又は  $-NR^{NY6b}-V^{Y6b}-$

(式中、 $V^{Y6b}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

(ii)  $-SO-$ 、又は

(iii)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY6b}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

又は

(iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基を示す。)

を示し、

$n_{y6b}$ は、0～6の整数を示し、及び

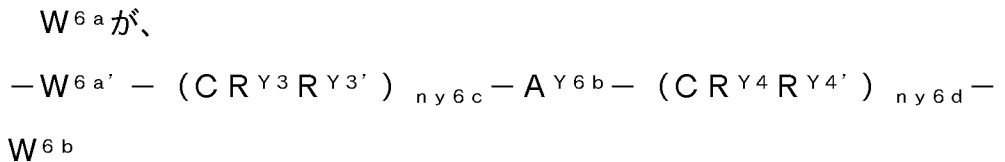
$W^{6a}$ は、

1) 水素原子、

- 2) ハロゲン原子、  
 3) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、  
 4) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、  
 5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、又は  
 6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、  
 を示す。)

を示す、請求項9に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項12]



[式中、

$W^{6a'}$  は、

- (1) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル2価基、  
 、  
 (2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、  
 (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、又は  
 (4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環2価基、

を示し、

$R^{Y3}$ 、 $R^{Y3'}$ 、 $R^{Y4}$ 及び $R^{Y4'}$  は、それぞれ独立して、

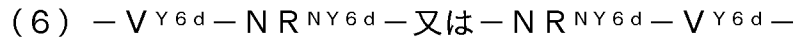
- (1) 水素原子、

- (2) ハロゲン原子、
- (3)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、
- (4)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)、
- (5) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
- (6) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基を示すか、又は、
- (7)  $R^{Y3}$  及び  $R^{Y3'}$  並びに  $R^{Y4}$  及び  $R^{Y4'}$  は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数 3～10 の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$A^{Y6b}$  は、

- (1) 結合、
- (2)  $-O-$ 、
- (3)  $-SO-$ 、
- (4)  $-SO_2-$ 、
- (5)  $-NR^{NY6c}-$ 、
- (式中、 $R^{NY6c}$  は、
- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
- 3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、
- 4) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基、
- 5)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は
- 6)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル)

を示す。)、又は



(式中、 $V^{Y6d}$ は、

(a)  $-CO-$ 、

(b)  $-SO-$ 、又は

(c)  $-SO_2-$

を示す。)、及び

$R^{NY6d}$ は、

1) 水素原子、

2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

4) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基

を示す。)

を示し、

$ny6c$ 及び $ny6d$ は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$W^{6b}$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

(4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

(5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

(6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、

(7)  $-CO-$  (窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である

、置換されていてもよいヘテロ環基)、 (8)  $-\text{CONR}^{\text{NW6}}\text{R}^{\text{NW6}'}$

(式中、 $\text{R}^{\text{NW6}}$ 及び $\text{R}^{\text{NW6}'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基
- を示す。) 、又は

(9)  $-\text{NR}^{\text{NW6}''}\text{R}^{\text{NW6}'''}$

(式中、 $\text{R}^{\text{NW6}''}$ 及び $\text{R}^{\text{NW6}'''}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
  - 4) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基、
  - 5)  $-\text{CO}-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル) 、又は
  - 6)  $-\text{CO}-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)
- )
- を示す。)

を示す。]

を示す、請求項11に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項13]

$\text{n y 6 c}$ 及び $\text{n y 6 d}$ が、ともに0を示し、及び

$\text{A}^{\text{Y6b}}$ が、結合を示す、請求項12に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項14]

$\text{R}^{\text{6a1}}$ が、

- (1) 水素原子、又は
- (2) 置換されていてもよいアルキル基

であり、

$\text{R}^{\text{6a2}}$ が、

- (1) 水素原子、
  - (2) CN、
  - (3) ハロゲン原子、
  - (4) 置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、
  - (5) 置換されていてもよいシクロプロピル基、
  - (6) 置換されていてもよいオキセタニル基、
  - (7) 置換されていてもよいアゼチジニル基、又は
  - (8) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基
- であり、

R<sup>6a3</sup>が、式：



[式中、

R<sup>9a</sup>は、

(1) 式：

[化6]



(式中、

[化7]



は、

窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～5個含んでもよい、環の構成原子数が3～10である、Y<sup>9a</sup>に加えてさらに置換されていてもよいヘテロ環基を示し、及び

Y<sup>9a</sup>は、



(式中、 $R^{Y5}$ 、 $R^{Y5'}$ 、 $R^{Y6}$ 及び $R^{Y6'}$ は、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
  - (b) ハロゲン原子、
  - (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、
  - (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、
  - (e) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、
  - (f) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基
- を示すか、又は、

(g)  $R^{Y5}$ 及び $R^{Y5'}$ 並びに $R^{Y6}$ 及び $R^{Y6'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3~10の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく；

$n_{y9a}$ 及び $n_{y9b}$ は、それぞれ独立して、0~6の整数を示し；

$A^{Y9a}$ は、

- (a) 結合、
- (b)  $-O-$ 、
- (c)  $-SO-$ 、
- (d)  $-SO_2-$ 、
- (e)  $-NR^{NY9c}-$

(式中、 $R^{NY9c}$ は、

- (i) 水素原子、
- (ii) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、
- (iii) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基、
- (iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3~6のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、

又は

(v i)  $-\text{CO}-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。)、

(f)  $-\text{V}^{\text{Y}9\text{d}}-\text{NR}^{\text{NY}9\text{d}}-$ 又は $-\text{NR}^{\text{NY}9\text{d}}-\text{V}^{\text{Y}9\text{d}}-$

(式中、 $\text{V}^{\text{Y}9\text{d}}$ は、

(i)  $-\text{CO}-$ 、

(ii)  $-\text{SO}-$ 、又は

(iii)  $-\text{SO}_2-$

を示し、及び

$\text{R}^{\text{NY}9\text{d}}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

又は

(iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基を示す。)

を示す。)

を示す。]

で示される基、又は

(2) 式： $-\text{NR}^{\text{N}9}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{N}9}- (\text{CR}^{\text{Y}7}\text{R}^{\text{Y}7'})_{\text{n}9}-$ 、

$-\text{NR}^{\text{N}9}- (\text{CR}^{\text{Y}7}\text{R}^{\text{Y}7'})_{\text{n}9}-\text{V}^9- (\text{CR}^{\text{Y}8}\text{R}^{\text{Y}8'})_{\text{m}9}-$ 、

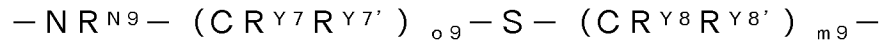
$-\text{NR}^{\text{N}9}- (\text{CR}^{\text{Y}7}\text{R}^{\text{Y}7'})_{\text{n}9}-\text{V}^9-\text{NR}^{\text{N}9'}- (\text{CR}^{\text{Y}8}\text{R}^{\text{Y}8'})_{\text{m}9}-$ 、

$-\text{NR}^{\text{N}9}- (\text{CR}^{\text{Y}7}\text{R}^{\text{Y}7'})_{\text{o}9}-\text{NR}^{\text{N}9'}-\text{V}^9- (\text{CR}^{\text{Y}8}\text{R}^{\text{Y}8'})_{\text{m}9}-$ 、

$-\text{NR}^{\text{N}9}- (\text{CR}^{\text{Y}7}\text{R}^{\text{Y}7'})_{\text{o}9}-\text{NR}^{\text{N}9''}- (\text{CR}^{\text{Y}8}\text{R}^{\text{Y}8'})_{\text{m}9}-$

、 $-\text{NR}^{\text{N}9}- (\text{CR}^{\text{Y}7}\text{R}^{\text{Y}7'})_{\text{o}9}-\text{O}- (\text{CR}^{\text{Y}8}\text{R}^{\text{Y}8'})_{\text{m}9}-$ 、又

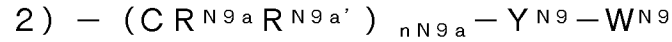
は



[上記式中、

$R^{N9}$ は、

1) 水素原子、



(式中、 $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は、それぞれ独立して、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、

(d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、

(e) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、

(f) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基

を示すか、

(g)  $R^{N9a}$ 及び $R^{N9a'}$ は互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3~10の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は

(h) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロ環基を形成してもよく；

$nN9a$ は、1から6の整数を示し；

$Y^{N9}$ は、

(a) 結合一、

(b)  $-O-$ 、

(c)  $-SO-$ 、

(d)  $-SO_2-$ 、

(e)  $-NR^{N9b}-$

(式中、 $R^{N9b}$ は、

(i) 水素原子、  
 (ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、  
 (iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、  
 (iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、  
 (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、  
 又は

(vi)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル

を示す。)、又は

(f)  $-V^{N9c}-NR^{N9c}-$ 又は $-NR^{N9c}-V^{N9c}-$

(式中、 $V^{N9c}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

(ii)  $-SO-$ 、又は

(iii)  $-SO_2-$ を示し、

$R^{N9c}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基  
 を示す。)

を示し、

$W^{N9}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

(e) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、又は

(f) ハロゲン原子

を示す。)

を示し；

$R^{Y7}$ 、 $R^{Y7'}$ 、 $R^{Y8}$ 及び $R^{Y8'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- 4)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

、

- 5) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- 6) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基

を示すか、又は、

7)  $R^{Y7}$ 及び $R^{Y7'}$ 並びに $R^{Y8}$ 及び $R^{Y8'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3～10の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく；

$n_9$ は、1～6の整数を示し；

$V^9$ は、

- 1)  $-CO-$ 、
  - 2)  $-SO-$ 、
  - 3)  $-SO_2-$ 、又は
  - 4) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環2価基
- を示し；

$m_9$ は、0～6の整数を示し；

$R^{N9'}$ は

- 1) 水素原子、

- 2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、  
 3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、又は  
 4) 置換されていてもよい環の構成原子数 3～6 のヘテロ環基  
 を示し；

○ 9 は、2～6 の整数を示し；

$R^{9'}$  は

- 1) 水素原子、  
 2) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、  
 3) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基、  
 4) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のヘテロ環基、  
 5)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、又は  
 は  
 6)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル  
 )  
 を示す。]

で示される基；

$W^{9a}$  は、

- (1) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキレン基、  
 (2) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール 2 価基、  
 (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテロアリール 2 価基、  
 (4) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル 2 価基、又は  
 (5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテロ環 2 価基を示し、

$Y^{9b}$  は、

(1)  $-(CR^{Y9}R^{Y9'})_{ny9c}-A^{Y9b}-(CR^{Y10}R^{Y10'})_{ny9d}-$

(式中、 $R^{Y9}$ 、 $R^{Y9'}$ 、 $R^{Y10}$ 及び $R^{Y10'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、
- 4)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、
- 、
- 5) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル、又は
- 6) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基を示すか、又は
- 7)  $R^{Y9}$ と及び $R^{Y9'}$ 並びに $R^{Y10}$ 及び $R^{Y10'}$ は、それぞれ独立して互いに結合して、隣接する炭素原子とともに、炭素数3~10の置換されていてもよいシクロアルキル基、又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロ環基を形成してもよく、

$ny9c$ 及び $ny9d$ は、それぞれ独立して、0~6の整数を示し、 $A^{Y9b}$ は、

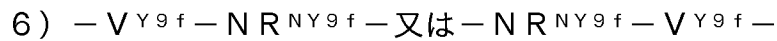
- 1) 結合、
- 2)  $-O-$ 、
- 3)  $-SO-$ 、
- 4)  $-SO_2-$ 、
- 5)  $-NR^{NY9e}-$ 、

(式中、 $R^{NY9e}$ は、

- (a) 水素原子、
- (b) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、
- (c) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基、

- (d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、
- (e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- (f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。)、又は



(式中、 $V^{Y9f}$ は、

(i)  $-CO-$ 、

(ii)  $-SO-$ 、又は

(iii)  $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY9f}$ は、

(i) 水素原子、

(ii) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(iii) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

又は

(iv) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基  
を示す。)

を示し、

$W^{9b}$ は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、

(4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、

(5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、

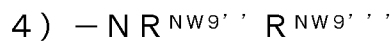
(6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる

る原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、又は



(式中、 $R^{NW9}$ 及び $R^{NW9'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
- 3) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基を示す。)、又は



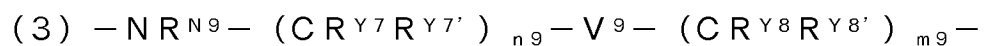
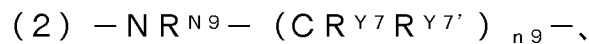
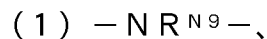
(式中、 $R^{NW9''}$ 及び $R^{NW9'''}$ は、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
  - (b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
  - (c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
  - (d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、
  - (e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- 又は
- (f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)
- を示す。)
- を示す。]

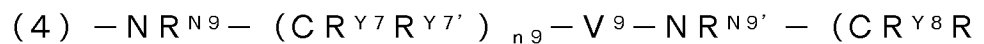
で示される基である、請求項9に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項15]

$R^{9a}$ が、式：



、



$Y^{8'})_{m9}-$

(5)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9'}-V^9-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$

(6)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-NR^{N9''}-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$

(7)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-O-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$

又は

(8)  $-NR^{N9}-(CR^{Y7}R^{Y7'})_{o9}-S-(CR^{Y8}R^{Y8'})_{m9}-$

(上記式中、各記号の定義は前記と同義である。)

で示される基である、請求項14に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項16]

$W^{9a}$ が、

(1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、

(2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、

(3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、又は

(4) 窒素原子を1～4個含み、環の構成原子数が5～6である、置換されていてもよいヘテロ環2価基

を示す、請求項15に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩

。

[請求項17]

$ny9c$ 及び $ny9d$ が、ともに0であり、 $A^{Y9b}$ が、結合を示す、請求項16に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項18]

$W^{9a}$ が、

(1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、

(2) 置換されていてもよいフェニレン基

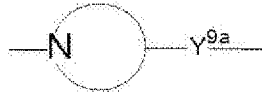
(3) 置換されていてもよいピリジンジイル基、

(4) 置換されていてもよいチアゾールジイル基、又は

(5) 置換されていてもよいピペリジンジイル基を示す、請求項16又は17に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項19]  $R^{9a}$ が、式：

[化8]



(式中、

[化9]



及び $Y^{9a}$ は、前記と同義である)

で示される基である、請求項14に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項20]  $n y 9 c$ 及び $n y 9 d$ が、ともに0であり、 $A^{Y 9 b}$ が、結合である、請求項19に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項21]  $W^{9b}$ が、水素原子である、請求項19又は20に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

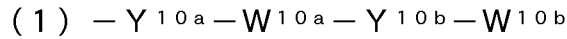
[請求項22] 式：

[化10]

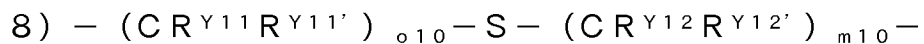
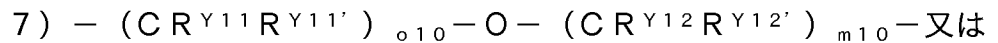
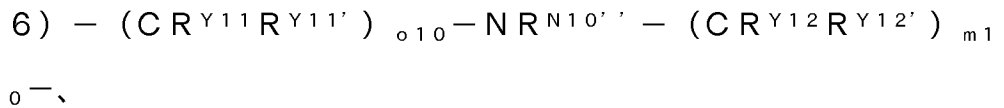
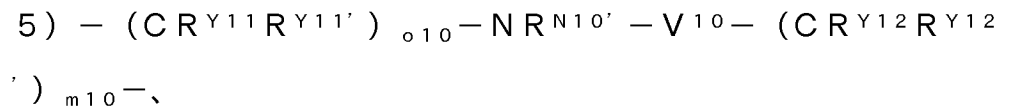
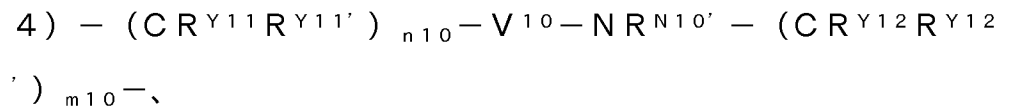
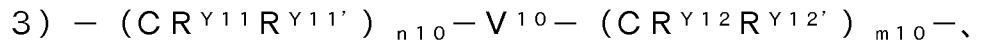


で示される基が、それぞれが $Y^{9a}$ に加えてさらにオキソ基又はハロゲン原子で置換されていてもよい、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロチアゾロピリジニル基又はテトラヒドロイソキノリル基を示す、請求項14、19～21のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項23]

A<sup>6</sup>が、-NR<sup>6a1</sup>-であり、R<sup>6a1</sup>が、[式中、Y<sup>10a</sup>は、

1) 結合、

(式中、R<sup>Y11</sup>、R<sup>Y11'</sup>、R<sup>Y12</sup>及びR<sup>Y12'</sup>は、それぞれ独立して

、

(a) 水素原子、

(b) ハロゲン原子、

(c) -O- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、

(d) -O- (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、

(e) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、

(f) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基

であるか、又は、

(g) R<sup>Y11</sup>とR<sup>Y11'</sup>及びR<sup>Y12</sup>とR<sup>Y12'</sup>が、それぞれ独立して結合し、炭素数3~10の置換されていてもよいシクロアルキル、又は窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を1~6個含み

、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n_{10}$ は、1～6の整数を示し、

$V_{10}$ は、

(a)  $-CO-$ 、

(b)  $-SO-$ 、又は

(c)  $-SO_2-$

を示し、

$m_{10}$ は、0～6の整数を示し、

$R^{N_{10}}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

(d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基

を示し、

$o_{10}$ は、2～6の整数を示し、

$R^{N_{10}'}$ は、

(a) 水素原子、

(b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、

(c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、

(d) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基、

(e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、

又は

(f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)

を示す。)

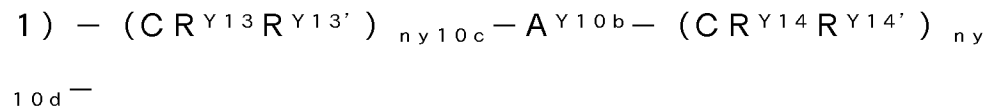
を示し、

$W_{10}^a$ は、

- 1) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキレン基、
- 2) 置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール 2 価基、
- 3) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個  
含み、環の構成原子数が 5～10 である、置換されていてもよいヘテ  
ロアリール 2 価基、
- 4) 置換されていてもよい炭素数 3～10 のシクロアルキル 2 価基、  
又は
- 5) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を 1～6 個  
含み、環の構成原子数が 3～10 である、置換されていてもよいヘテ  
ロ環 2 価基

を示し、

$Y^{10b}$ は、



(式中、 $R^{Y13}$ 、 $R^{Y13'}$ 、 $R^{Y14}$ 及び $R^{Y14'}$ は、それぞれ独立して

、

- (a) 水素原子、
- (b) ハロゲン原子、
- (c)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル)、
- (d)  $-O-$  (置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル  
)、
- (e) 置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、
- (f) 置換されていてもよい炭素数 3～6 のシクロアルキル基  
であるか、又は、

(g)  $R^{Y13}$ と $R^{Y13'}$ 及び $R^{Y14}$ と $R^{Y14'}$ が、それぞれ独立して互  
いに結合し、隣接する炭素原子とともに、炭素数 3～10 の置換され  
ていてもよい単環若しくは縮合シクロアルカン、又は窒素原子、酸素  
原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を 1～6 個含み

、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよく、

$n y 1 0 c$  及び  $n y 1 0 d$  は、それぞれ独立して、0～6の整数を示し、

$A^{Y 1 0 b}$  は、

- (a) 結合、
- (b)  $-O-$ 、
- (c)  $-SO-$ 、
- (d)  $-SO_2-$ 、
- (e)  $-NR^{NY 1 0 e}-$

(式中、 $R^{NY 1 0 e}$  は、

- (i) 水素原子、
- (i i) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (i i i) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、
- (i v) 置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基、
- (v)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、
- (v i)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル) を示す)、又は

(f)  $-V^{Y 1 0 f}-NR^{NY 1 0 f}-$  又は  $NR^{NY 1 0 f}-V^{Y 1 0 f}-$

(式中、 $V^{Y 1 0 f}$  は、

- $-CO-$ 、
- $-SO-$  又は
- $-SO_2-$

を示し、

$R^{NY 1 0 f}$  は、

- 水素原子、
- 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、又は

置換されていてもよい炭素数3～6のヘテロ環基  
を示す。)

を示し、

$W^{10b}$ は、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、
- 4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、
- 5) 置換されていてもよい炭素数3～10の単環若しくは縮合シクロアルキル、
- 6) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、

7)  $-CONR^{NW10}R^{NW10'}$

(式中、 $R^{NW10}$ 及び $R^{NW10'}$ は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
  - (b) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、又は
  - (c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基
- を示す。)、又は

8)  $-NR^{NW10''}R^{NW10'''}$

(式中、 $R^{NW10''}$ 及び $R^{NW10'''}$ は、同一でも異なっていてもよく、それぞれ独立して、

- (a) 水素原子、
- (b) 無換の若しくは置換された炭素数1～6のアルキル、
- (c) 置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル、

(d) 置換されていてもよい環の構成原子数3～6のヘテロ環基、  
 (e)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル)、  
 又は  
 (f)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル)  
 を示す。) ]  
 を示す。]

である、請求項9に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項24]

$Y^{10a}$ が、

- (1) 結合、
- (2)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{n10}-$ 又は
- (3)  $-(CR^{Y11}R^{Y11'})_{o10}-O-(CR^{Y12}R^{Y12'})_{m10}-$   
 (式中、各記号は前記と同義である)

である、請求項23に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項25]

$W^{10a}$ が、

- (1) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、
- (2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環2価基、又は
- (4) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、

である、請求項23又は24に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項26]

$n_{y10c}$ 及び $n_{y10d}$ が、ともに0であり、

$A^{Y10b}$ が、結合である、請求項23～25のいずれか1項に記載の

化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項27]

$W^{10a}$ が、

- (1) フェニレン基、
  - (2) ピリジン-ジイル基、
  - (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～2個含み、環の構成原子数が4～7である、置換されていてもよい単環ヘテロ環2価基、又は
  - (4) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン基、
- である、請求項23～26のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項28]

$W^{10b}$ が、

- (1) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、又は
- (2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項23～27のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項29]

Eが、

- (1) 結合、
- (2)  $-CO-$ 、
- (3)  $-SO-$ 、又は
- (4)  $-SO_2-$

であり、

Xが、

- (1) 置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、
- (2) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、
- (3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、
- (4) 窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換され

ていてもよいヘテロ環基、又は

(5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、  
 である、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項30] Eが、 $-CO-$ である、請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[請求項31] Xが、  
 $-CHR^m-X^1-X^2$

[式中、

$R^m$ は

- (1) 置換されていてもよい炭素数1～10のアルキル基、
- (2) 置換されていてもよいアリール基、
- (3) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
- (4) 置換されていてもよいヘテロ環基、又は
- (5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基

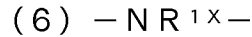
を示し、

$X^1$ は、

- (1) 結合、
- (2) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール2価基、
- (3) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基、
- (4) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル2価基、

(5) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換され

ていてもよいヘテロ環2価基、又は



(式中、

$R^{1X}$ は

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1～6アルキル基、又は
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3～6シクロアルキル基
- を示す。)

を示し、

$X^2$ は、

- (1) 水素原子、
  - (2) 置換されていてもよいアルキル基、
  - (3) 置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、
  - (4) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール基、
  - (5) 置換されていてもよい炭素数3～10のシクロアルキル基、
  - (6) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が3～10である、置換されていてもよいヘテロ環基、
  - (7)  $-CO-$ 、
  - (8)  $-CO-$  (置換されていてもよいアルキル)、
  - (9)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数6～10のアリール)
- 、
- (10)  $-CO-$  (窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～6個含み、環の構成原子数が5～10である、置換されていてもよいヘテロアリール)、
  - (11)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数3～10のシクロア

ルキル)、

(12)  $-CO-$  (窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が3~10である、置換されていてもよいヘテロ環基)、

(13)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  
 $) - (O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン) $)_r -$   
 (式中、 $r$ は、1~6の整数を示す。)、

(14)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  
 $) - O-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $- CO$   
 $NH-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  $-$ 、

(15)  $-CO-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  
 $) - CONH-$  (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  
 $-$ 、又は

(16)  $-OR^{2x}$ 又は $-NR^{2x}R^{2x'}$

(式中、

$R^{2x}$ 及び $R^{2x'}$ は、それぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
  - 2) 置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、又は
  - 3) 置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基
- を示す。)

を示す。

(但し、 $X^1$ が $NR^{1x}$ の場合、 $X^2$ は $-OR^{2x}$ 又は $-NR^{2x}R^{2x'}$ ではない。)]

である、請求項1~31のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項32]

$X^1$ が、

$-NR^{1x}-$

(式中、 $R^{1x}$ は、前記と同義である。)

である、請求項31に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項33]

X<sup>2</sup>が、

- (1) -CO- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキル)、
  - (2) -CO- (置換されていてもよい炭素数3~6のシクロアルキル)、
  - (3) -CO- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  
- (O-置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)<sub>r</sub>-  
(式中、rは、1~6の整数を示す。)、
  - (4) -CO- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  
-O- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン) -CONH- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)-、又は
  - (5) -CO- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)  
-CONH- (置換されていてもよい炭素数1~6のアルキレン)-
- である、請求項32に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項34]

X<sup>1</sup>が、

- (1) 置換されていてもよい炭素数6~10のアリール2価基、又は
  - (2) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~6個含み、環の構成原子数が5~10である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基
- である、請求項31に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項35]

X<sup>1</sup>が、

- (1) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1~4個含み、環の構成原子数が5又は6である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基
- である、請求項34に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩

。

[請求項36]

X<sup>1</sup>が、

(1) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～4個含み、環の構成原子数が5である、置換されていてもよいヘテロアリール2価基

である、請求項34に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩

。

[請求項37]

Lが、

$$-(L_a)_q-$$

[式中、

qは、1から100までの整数を示し、及び

q個のL<sub>a</sub>は、それぞれ独立して、

(1) 結合、

(2) CR<sup>L1</sup>R<sup>L1'</sup>、

(3) O、

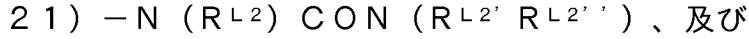
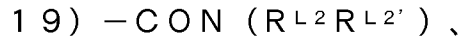
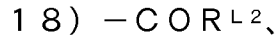
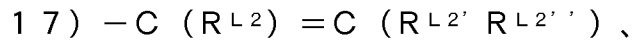
(4) S、

(5) CO、

(6) SO、

(7) SO<sub>2</sub>、(8) NR<sup>L1</sup>、(9) CONR<sup>L1</sup>(10) NR<sup>L1</sup>CO、(11) NR<sup>L1</sup>CONR<sup>L1'</sup>、(12) SONR<sup>L1</sup>、(13) NR<sup>L1</sup>SO、(14) SO<sub>2</sub>NR<sup>L1</sup>、(15) NR<sup>L1</sup>SO<sub>2</sub>、(16) NR<sup>L1</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L1'</sup>

- (17)  $CR^{L1} = CR^{L1'}$ 、
- (18)  $C \equiv C$ 、
- (19)  $SiR^{L1}R^{L1'}$ 、
- (20)  $P(O)R^{L1}$ 、
- (21)  $P(O)OR^{L1}$ 、
- (22)  $NR^{L1}C(=NCN)NR^{L1'}$ 、
- (23)  $-NR^{L1}C(=NCN)-$ 、
- (24) 置換されていてもよいシクロアルキル2価基、
- (25) 置換されていてもよいヘテロ環2価基、
- (26) 置換されていてもよいアリール2価基、又は
- (27) 置換されていてもよいヘテロアリール2価基
- (上記式中、 $R^{L1}$ 及び $R^{L1'}$ は、それぞれ独立して、
- 1) 水素原子、
  - 2) ハロゲン原子、
  - 3)  $-CN$ 、
  - 4)  $-NO_2$ 、
  - 5)  $-SF_5$ 、
  - 6)  $-CO_2H$ 、
  - 7)  $-N(R^{L2}R^{L2'})$ 、
  - 8)  $-AL^2R^{L2}$ 、
  - 9) 置換されていてもよいアルキル基、
  - 10) 置換されていてもよいシクロアルキル基、
  - 11) 置換されていてもよいヘテロ環基、
  - 12) 置換されていてもよいアリール基、
  - 13) 置換されていてもよいヘテロアリール基、
  - 14)  $-SO_2R^{L2}$ 、
  - 15)  $-P(O)(OR^{L2})OR^{L2'}$ 、
  - 16)  $-C \equiv CR^{L2}$ 、



(上記式中、 $A^{L2}$ は、酸素原子又は硫黄原子を示し、 $R^{L2}$ 、 $R^{L2'}$ 、及び $R^{L2''}$ は、それぞれ独立して、

a) 水素原子、

b) 置換されていてもよい $C_1-C_8$ のアルキル基、又は

c) 置換されていてもよい $C_3-C_8$ のシクロアルキル基

を示す。)から選択される基を示す。]

である、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項38]  $q$ が、1～50の整数である、請求項37に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項39]  $L$ が、 $-L_1-L_2-L_3-$

[式中

$L_1$ 及び $L_3$ は、それぞれ独立して、

(1) 結合、

(2)  $CR^{L1}R^{L1'}$ 、

(3) O、

(4) S、

(5) SO、

(6)  $SO_2$ 、

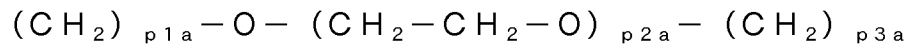
(7)  $NR^{L1}$ 、

(8)  $SO_2NR^{L1}$ 、

(9)  $NR^{L1}SO_2$

- (10)  $SONR^{L1}$ 、  
 (11)  $NR^{L1}SO$ 、  
 (12)  $CONR^{L1}$ 、  
 (13)  $NR^{L1}CO$ 、  
 (14)  $NR^{L1}CONR^{L1'}$ 、  
 (15)  $NR^{L1}SO_2NR^{L1'}$ 、又は  
 (16)  $CO$ を示し、及び

$L_2$ は、



(式中、

$p1a$ 及び $p3a$ は、隣接する $L_1$ 又は $L_3$ の直接結合する原子が炭素原子又は結合の場合には、 $0 \sim 10$ の整数を示し、それ以外の原子の場合には、 $2 \sim 10$ の整数を示し、及び  
 $p2a$ は $0 \sim 10$ の整数を示す。)を示す。]

である、請求項37又は38に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項40]

$L$ が、 $-L_{b1} - L_{b2} - L_{b3} -$

[式中、

$L_{b1}$ 及び $L_{b3}$ は、それぞれ独立して、

- (1) 結合、  
 (2)  $CR^{L1}R^{L1'}$ 、  
 (3)  $O$ 、  
 (4)  $S$ 、  
 (5)  $SO$ 、  
 (6)  $SO_2$ 、  
 (7)  $NR^{L1}$ 、  
 (8)  $SO_2NR^{L1}$ 、  
 (9)  $NR^{L1}SO_2$ 、

- (10)  $SONR^{L1}$ 、  
 (11)  $NR^{L1}SO$ 、  
 (12)  $CONR^{L1}$ 、  
 (13)  $NR^{L1}CO$ 、  
 (14)  $NR^{L1}CONR^{L1'}$ 、  
 (15)  $NR^{L1}SO_2NR^{L1'}$ 、又は  
 (16)  $CO$ を示し、及び

$L_{b2}$ は、

- (1) 結合、  
 (2)  $(CH_2)_{1-10}$ 、  
 (3)  $(CH_2)_{0-6}-O-(CH_2)_{0-6}$ 、  
 (4)  $(CH_2)_{0-6}-CONH-(CH_2)_{0-6}$ 、  
 (5)  $(CH_2)_{0-6}-NHCO-(CH_2)_{0-6}$ 、  
 (6)  $(CH_2)_{0-6}-NH-(CH_2)_{0-6}$ 、  
 (7)  $(CH_2)_{0-6}-NHSO_2-(CH_2)_{0-6}$ 、又は  
 (8)  $(CH_2)_{0-6}-SO_2NH-(CH_2)_{0-6}$ を示す。  
 (式中、 $R^{L1}$ および $R^{L1'}$ は、前記と同義である。)]

である、請求項37又は38に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項41] Aが、標的蛋白質に結合することが可能である部分又は結合する部分を有する基である、請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項42] Aが結合する標的蛋白質が、構造、制御、ホルモン、酵素、遺伝子調節、免疫、収縮、貯蔵、輸送、及びシグナル伝達からなる群より選択される生物学的機能を有する蛋白質である、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

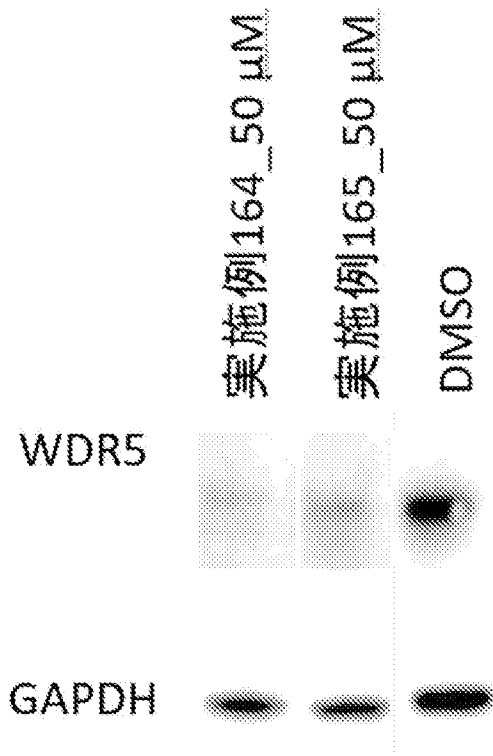
[請求項43] Aが結合する標的蛋白質が、触媒活性、アロマトラーゼ活性、運動活性、ヘリカーゼ活性、代謝過程（同化及び異化）、抗酸化活性、蛋白

質分解、生合成、キナーゼ活性、オキシドレダクターゼ活性、トランスフェラーゼ活性、ヒドロラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素制御因子活性、シグナルトランスデューサー活性、構造分子活性、結合活性（蛋白質、脂質糖質）、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞間情報伝達、生物過程の制御、発生、細胞分化、刺激応答、細胞接着、細胞死、輸送（蛋白質輸送体活性、核内輸送、イオン輸送体活性、チャンネル輸送体活性、担体活性、パーミアーゼ活性、分泌活性、電子輸送体活性）、病原性、ウイルス外殻、シャペロン制御因子活性、核酸結合活性、転写制御因子活性、エピジェネティクス制御、凝集、細胞外組織化、生物発生活性、又は翻訳制御因子活性に関与する蛋白質を含む、構造蛋白質、受容体、酵素、細胞表面蛋白質、細胞の統合された機能に係る蛋白質からなる群より選択される、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

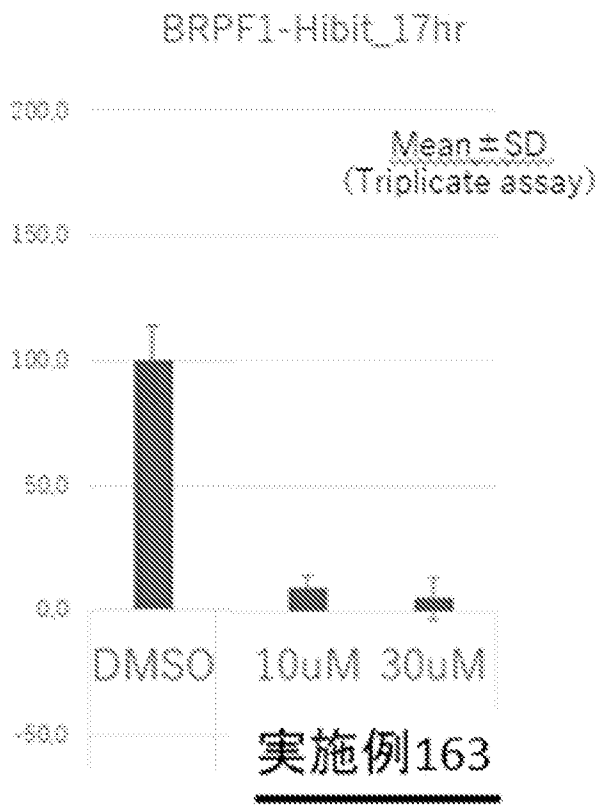
- [請求項44] Aが結合する標的蛋白質が、がん関連蛋白質、自己免疫疾患関連蛋白質、炎症性疾患関連蛋白質、神経変性疾患関連蛋白質、筋疾患関連蛋白質、感覚器系疾患関連蛋白質、循環器系疾患関連蛋白質、代謝性疾患関連蛋白質、遺伝子性疾患関連蛋白質に係る蛋白質からなる群より選択される、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。
- [請求項45] 請求項 1 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [請求項46] 蛋白質活性の調節不全が原因である疾患の予防又は治療剤である、請求項 45 に記載の医薬。
- [請求項47] 有効成分として、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩を、薬学的に許容し得る担体と共に含有する医薬組成物。
- [請求項48] 蛋白質活性の調節不全が原因である疾患の予防又は治療剤を製造するための、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理的に許容される塩

の使用。

[図1]



[図2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/013694

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61P3/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i  
 FI: C07D401/14, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/506, A61P3/00, A61P9/00, A61P21/00, A71P25/00, A61P27/00, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/02, C07D403/04, C07D403/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D471/04 113, C07D513/04 343

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. A61P3/00, A61P9/00, A61P21/00, A61P25/00, A61P27/00, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/02, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D471/04, C07D513/04, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/506

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996  
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021  
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021  
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/051564 A1 (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 12 March 2020, claims, examples, compounds 386, 444, 459, 473	1-48
X	WO 2019/084026 A1 (GENENTECH, INC.) 02 May 2019, claims, examples	1, 5-48
A	WO 2013/106643 A2 (YALE UNIVERSITY) 18 July 2013, entire text	1-48

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20.04.2021Date of mailing of the international search report  
11.05.2021Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, JapanAuthorized officer  
  
Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/013694

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2020/051564 A1	12.03.2020	US 2020/0129627 A1	
WO 2019/084026 A1	02.05.2019	(Family: none)	
WO 2013/106643 A2	18.07.2013	JP 2015-508414 A	
		US 2014/0356322 A1	
		EP 2802608 A2	
		KR 10-2015-0010935 A	
		CN 104736569 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61P 3/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i;                  A61P 27/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i;                  C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i;                  C07D 417/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; A61K 31/4178(2006.01)i;                  A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i; A61K 31/427(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i;                  A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/4725(2006.01)i;                  A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i                  FI: C07D401/14; A61K31/4178; A61K31/422; A61K31/4245; A61K31/427; A61K31/437; A61K31/4439;                  A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/4725; A61K31/496; A61K31/506; A61P3/00; A61P9/00; A61P21/00;                  A61P25/00; A61P27/00; A61P29/00; A61P35/00; A61P37/02; C07D403/04; C07D403/14; C07D413/14;                  C07D417/14; C07D471/04 113; C07D513/04 343</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61P3/00; A61P9/00; A61P21/00; A61P25/00; A61P27/00; A61P29/00; A61P35/00; A61P37/02; C07D401/14;                  C07D403/04; C07D403/14; C07D413/14; C07D417/14; C07D471/04; C07D513/04; A61K31/4178; A61K31/422;                  A61K31/4245; A61K31/427; A61K31/437; A61K31/4439; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/4725; A61K31/496;                  A61K31/506</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年                  日本国公開実用新案公報 1971-2021年                  日本国実用新案登録公報 1996-2021年                  日本国登録実用新案公報 1994-2021年</p> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020/051564 A1 (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 12.03.2020 (2020-03-12) 請求の範囲, 実施例, 化合物386, 444, 459, 473</td> <td>1-48</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019/084026 A1 (GENENTECH, INC.) 02.05.2019 (2019-05-02) 請求の範囲, 実施例</td> <td>1,5-48</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/106643 A2 (YALE UNIVERSITY) 18.07.2013 (2013-07-18) 全文</td> <td>1-48</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー                  “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）                  “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献                  “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  “&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	WO 2020/051564 A1 (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 12.03.2020 (2020-03-12) 請求の範囲, 実施例, 化合物386, 444, 459, 473	1-48	X	WO 2019/084026 A1 (GENENTECH, INC.) 02.05.2019 (2019-05-02) 請求の範囲, 実施例	1,5-48	A	WO 2013/106643 A2 (YALE UNIVERSITY) 18.07.2013 (2013-07-18) 全文	1-48
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X	WO 2020/051564 A1 (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 12.03.2020 (2020-03-12) 請求の範囲, 実施例, 化合物386, 444, 459, 473	1-48												
X	WO 2019/084026 A1 (GENENTECH, INC.) 02.05.2019 (2019-05-02) 請求の範囲, 実施例	1,5-48												
A	WO 2013/106643 A2 (YALE UNIVERSITY) 18.07.2013 (2013-07-18) 全文	1-48												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>20.04.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>11.05.2021</p>													
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)                  〒100-8915                  日本国                  東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>神谷 昌克 4P 8379</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>													

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
 PCT/JP2021/013694

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/051564 A1	12.03.2020	US 2020/0129627 A1	
WO 2019/084026 A1	02.05.2019	(ファミリーなし)	
WO 2013/106643 A2	18.07.2013	JP 2015-508414 A	
		US 2014/0356322 A1	
		EP 2802608 A2	
		KR 10-2015-0010935 A	
		CN 104736569 A	