

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7281469号
(P7281469)

(45)発行日 令和5年5月25日(2023.5.25)

(24)登録日 令和5年5月17日(2023.5.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 K 31/4184(2006.01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4245(2006.01)

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/444

請求項の数 16 (全188頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-539784(P2020-539784)

(86)(22)出願日 平成31年1月18日(2019.1.18)

(65)公表番号 特表2021-511324(P2021-511324
A)

(43)公表日 令和3年5月6日(2021.5.6)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/051230

(87)国際公開番号 WO2019/141803

(87)国際公開日 令和1年7月25日(2019.7.25)

審査請求日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(31)優先権主張番号 PCT/EP2018/051278

(32)優先日 平成30年1月19日(2018.1.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 517248845

イドーシア ファーマシューティカルズ
リミテッドIDORSIA PHARMACEUT
ICALS LTDスイス国 4123 アルシュビル ヘー
ゲンハイマーマツヴェーグ 91HEGENHEIMER MATTHEWEG
91, 4123 ALLSCHWIL,
SWITZERLAND

(74)代理人 100090398

弁理士 大淵 美千栄

(74)代理人 100090387

弁理士 布施 行夫

(72)発明者 シルヴィ フロワドゥヴォー

最終頁に続く

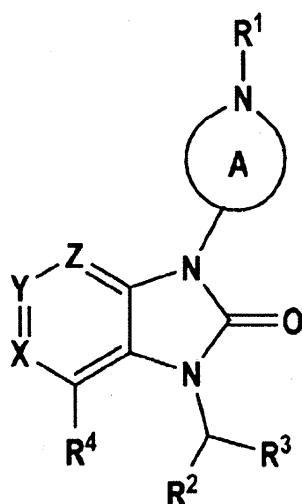
(54)【発明の名称】 C 5 A 受容体調節剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 1】



式 (I)

(式中、

— 環 A は、 R^1 が結合する環窒素原子を有する 4～7 員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され、当該置換基は、(C₁₋₃) アルキル、フルオロ又は (C₁₋₄) アルコキシ-カルボニルから独立に選択され；又は、

— 環 A は、 R^1 が結合する環窒素原子を有する 7 又は 8 員の架橋二環式飽和炭素環を表し、当該環は未置換であり；

X 及び Z は、独立に、C R^5 又は N を表し；かつ、Y は C R^5 を表すか；又は、X 及び Z のいずれもが CH を表す場合には、Y は加えて N を表してもよく；各 R^5 は、独立に、水素又は (C₁₋₃) アルキルを表し；

R^1 は、

— (C₁₋₄) アルキル；

— $-CO-R^{11}$ (R^{11} は、(C₁₋₄) アルキル；(C₁₋₄) アルコキシ；フェニル、フェノキシ；(C₃₋₆) シクロアルキル；又は、(C₃₋₆) シクロアルコキシであって、任意で 1 個の環酸素を有し、任意で 1 個のメチル又はトリフルオロメチルにより置換された、(C₃₋₆) シクロアルコキシを表す。)；

— ベンジルであって、当該ベンジルのフェニル環が、任意で、1 又は 2 個のハロゲンにより置換された、ベンジル；又は、

— フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールであって、当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールが、独立に、未置換であるか、1、2 又は 3 個の置換基により置換され、当該置換基が、

— (C₁₋₄) アルキル；

— (C₁₋₄) アルコキシ；

— (C₁₋₃) フルオロアルキル；

— (C₁₋₃) フルオロアルコキシ；

— ハロゲン；

— シアノ；

— ニトロ；

— ヒドロキシ；

— ヒドロキシ-(C₁₋₃) アルキル；

— (C₁₋₄) アルコキシ-(C₁₋₃) アルキル；

— ヒドロキシ-(C₂₋₃) アルコキシ；

10

20

30

40

50

- (C₁₋₄) アルコキシ— (C₂₋₃) アルコキシ；
- (C₃₋₆) シクロアルキル—X¹²— (X¹²は、直接結合、—O—又は— (C₁₋₃) アルキレン—O—を表し、上記 (C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。)；
- R¹³—CO—X¹³— (X¹³は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し、R¹³は、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。)；
- 3— (モルフォリン—4—イル)—プロパー—1—イニル；
- R^{14a}R^{14b}N—X¹⁴— (X¹⁴は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し；R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ— (C₂₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ— (C₂₋₄) アルキルを表すか；又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～6員の飽和環を形成し；当該環は、任意で、1個の (C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ、(C₁₋₄) アルコキシ又はジメチルアミノにより置換される。)；又は、
- ベンジルオキシであって、ベンジルオキシの上記フェニル環が、任意で、1又は2個のハロゲン又はメチルにより置換された、ベンジルオキシ；
- から独立に選択される、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール；
- を表し；
- R²は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表し；当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基は、
- (C₁₋₄) アルキル；
- (C₁₋₄) アルコキシ；
- (C₁₋₃) フルオロアルキル；
- (C₁₋₃) フルオロアルコキシ；
- ハロゲン；又は、
- (C₃₋₆) シクロアルキル—X²¹— (X²¹は、直接結合、—O—又は— (C₁₋₃) アルキレン—O—を表し、上記 (C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。)；
- から独立に選択され；
- R³は、水素又は (C₁₋₃) アルキルを表し；
- R⁴は、
- (C₁₋₄) アルキル；
- ヒドロキシ— (C₁₋₃) アルキル；
- —O—R⁴¹ (R⁴¹は、
- 水素；
- (C₁₋₄) アルキル；
- (C₂₋₄) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C₂₋₄) アルキル；
- R^{41a}R^{41b}N— (C₂₋₃) アルキレン— (R^{41a}及びR^{41b}は、独立に、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。)；又は、
- (C₄₋₇) ヘテロシクリル—X⁴¹— (X⁴¹は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し、上記 (C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し；当該 (C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は、
- (C₁₋₄) アルキル；及び／又は、
- 遊離原子価を有する環窒素原子に結合した (C₁₋₄) アルコキシ—カルボニル；
- から独立に選択される。)；
- を表す。)；
- —NR^{42a}R^{42b} (R^{42a}及びR^{42b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル

10

20

30

40

50

、(C₁-3) アルコキシ- (C₂-3) アルキル、ヒドロキシ- (C₂-3) アルキルを表すか、又は、R^{4 2 a}及びR^{4 2 b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか又は1個の(C₁-3) アルキル若しくは(C₁-3) アルコキシにより置換される。) ; 又は、

— —CO—R^{4 3} (R^{4 3}は、(C₁-4) アルコキシ ; 又は—NR^{4 3 a}R^{4 3 b} (R^{4 3 a}及びR^{4 3 b}は、独立に、水素、(C₁-4) アルキル、(C₁-3) アルコキシ- (C₂-3) アルキル又はヒドロキシ- (C₂-3) アルキルを表す。) を表す。) ; を表す。) 。

【請求項2】

— 環Aが、R¹が結合する環窒素原子を有する4~7員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか、又は、1個の(C₁-3) アルキル、フルオロ若しくは(C₁-4) アルコキシ-カルボニルにより置換されるか、又は、2個の置換基により置換され、当該置換基は2個の(C₁-3) アルキル置換基若しくは2個のフルオロ置換基であり ; 又は、

— 環Aが、R¹が結合する環窒素原子を有する7又は8員の架橋二環式飽和炭素環を表し、当該環は未置換である ;

請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

環Aが、R¹が結合する環窒素原子を有する4~7員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか、又は、1個の(C₁-3) アルキル、フルオロ若しくは(C₁-4) アルコキシ-カルボニルにより置換され、又は、2個の置換基により置換され、当該置換基は、2個の(C₁-3) アルキル置換基若しくは2個のフルオロ置換基である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

— XがCR⁵を表し ; ZがCR⁵を表し ; かつ、YがCR⁵を表し ; 各R⁵が、独立に、水素又は(C₁-3) アルキルを表し ;

— XがCHを表し ; ZがNを表し ; かつ、YがCR⁵を表し ; 各R⁵が、独立に、水素又は(C₁-3) アルキルを表し ;

— XがNを表し ; ZがCR⁵を表し ; かつ、YがCR⁵を表し ; 各R⁵が、独立に、水素又は(C₁-3) アルキルを表し ;

— XがNを表し ; ZがNを表し ; かつ、YがCR⁵を表し ; R⁵が、水素又は(C₁-3) アルキルを表す ;

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

X及びZの一方がCH又はNを表し ; 他方がCHを表し ; かつ、YがCR⁵を表し、R⁵が水素又は(C₁-3) アルキルを表す ; 請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R¹が、

— (C₁-4) アルキル ;

— —CO—R^{1 1} (R^{1 1}は、(C₁-4) アルキル ; (C₁-4) アルコキシ ; フェニル、フェノキシ ; 又は、1個の環酸素を任意で有し、1個のメチル若しくはトリフルオロメチルにより任意に置換された(C₃-6) シクロアルコキシを表す。) ;

— ベンジルであって、当該ベンジルのフェニル環が、任意で、1又は2個のハロゲンにより置換された、ベンジル ;

— フェニルであって、未置換であるか、1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、

— (C₁-4) アルキル ;

— (C₁-4) アルコキシ ;

10

20

30

40

50

- (C₁₋₃) フルオロアルキル；
 - (C₁₋₃) フルオロアルコキシ；
 - ハロゲン；
 - シアノ；
 - ニトロ；
 - ヒドロキシ；
 - ヒドロキシ- (C₁₋₃) アルキル；
 - (C₁₋₄) アルコキシ- (C₁₋₃) アルキル；
 - ヒドロキシ- (C₂₋₃) アルコキシ；
 - (C₁₋₄) アルコキシ- (C₂₋₃) アルコキシ；
 - (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²- (X¹²は、直接結合、-O-又は- (C₁₋₃) アルキレン-O-を表し、上記 (C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。)；
 - R¹³-CO-X¹³- (X¹³は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し、R¹³は、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。)；
 - 3- (モルフォリン-4-イル)-プロパ-1-イニル；
 - R^{14a}R^{14b}N-X¹⁴- (X¹⁴は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し；R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ- (C₂₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ- (C₂₋₄) アルキルを表すか；又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~6員の飽和環を形成し；当該環は、任意で、1個の (C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ、(C₁₋₄) アルコキシ又はジメチルアミノにより置換される。)；又は、
 - ベンジルオキシ；
- から独立に選択される、フェニル；又は、
- 5又は6員のヘテロアリアルであって、当該5又は6員のヘテロアリアルが、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、
 - (C₁₋₄) アルキル；
 - (C₁₋₄) アルコキシ；
 - (C₁₋₃) フルオロアルキル；
 - (C₁₋₃) フルオロアルコキシ；
 - ハロゲン；
 - シアノ；
 - (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²- (X¹²は、直接結合、-O-又は- (C₁₋₃) アルキレン-O-を表す。)；又は、
 - R¹³-CO-X¹³- (X¹³は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し、R¹³は、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。)；
- から独立に選択される、5又は6員のヘテロアリアル；
- を表す；請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

- R¹が、
- -CO-R¹¹ (R¹¹は、(C₁₋₄) アルキル；又は (C₁₋₄) アルコキシを表す。)；
 - フェニルであって、1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、
 - (C₁₋₄) アルキル；
 - (C₁₋₄) アルコキシ；
 - (C₁₋₃) フルオロアルキル；
 - (C₁₋₃) フルオロアルコキシ；
 - ハロゲン；
 - シアノ；

-- ニトロ；
 -- ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル；
 -- (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{1-3}) アルキル；
 -- ヒドロキシ- (C_{2-3}) アルコキシ；
 -- (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{2-3}) アルコキシ；
 -- (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} - (X^{12} は、直接結合、-O-又は- (C_{1-3}) アルキレン-O-を表す。)；
 -- $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ - (X^{14} は、直接結合又は (C_{1-3}) アルキレンを表し； R^{14a} 及び R^{14b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ- (C_{2-4}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ- (C_{2-4}) アルキルを表すか；又は、 R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～6員の飽和環を形成し；当該環は、任意で、1個の(C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ、(C_{1-4}) アルコキシ又はジメチルアミノにより置換される。)；
 から独立に選択される、フェニル；又は、
 - 5又は6員のヘテロアリールであって、当該5又は6員のヘテロアリールが、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、
 -- (C_{1-4}) アルキル；
 -- (C_{1-4}) アルコキシ；
 -- (C_{1-3}) フルオロアルキル；
 -- ハロゲン；
 -- シアノ；又は、
 -- (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} - (X^{12} は直接結合を表す。)；
 から独立に選択される、5又は6員のヘテロアリール；
 を表す；請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

【請求項8】

R^2 が、フェニル又は6員のヘテロアリールを表し；当該フェニル又は6員のヘテロアリールは、独立に、1又は2個の置換基により置換され、当該置換基は、
 -- (C_{1-4}) アルキル；
 -- (C_{1-4}) アルコキシ；
 -- (C_{1-3}) フルオロアルキル；
 -- (C_{1-3}) フルオロアルコキシ；
 -- ハロゲン；又は、
 -- (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{21} - (X^{21} は、直接結合、-O-又は- (C_{1-3}) アルキレン-O-を表し、当該(C_{3-6}) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。)；
 から独立に選択される；請求項6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項9】

R^2 が、フェニル又は6員のヘテロアリールを表し；当該フェニル又は6員のヘテロアリールは、分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において1個の置換基により置換され、当該置換基は、
 -- (C_{1-4}) アルキル；
 -- (C_{1-4}) アルコキシ；
 -- (C_{1-3}) フルオロアルキル；
 -- (C_{1-3}) フルオロアルコキシ；又は、
 -- (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{21} - (X^{21} は、直接結合、-O-又は- (C_{1-3}) アルキレン-O-を表し、当該(C_{3-6}) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。)；
 から独立に選択される；請求項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項10】

50

R⁴が、

- － (C₁₋₄) アルキル；
 - － ヒドロキシ－(C₁₋₃) アルキル；
 - － $-O-R^{41}$ (R⁴¹は、
 - － 水素；
 - － (C₁₋₄) アルキル；
 - － (C₂₋₄) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C₂₋₄) アルキル；
 - － $R^{41a}R^{41b}N-(C_{2-3})$ アルキレン－(R^{41a}及びR^{41b}は、独立に、水素又は(C₁₋₄) アルキルを表す。)；又は、
 - － (C₄₋₇) ヘテロシクリル－X⁴¹－(X⁴¹は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキレンを表し、上記(C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し；そのような基(C₄₋₇) ヘテロシクリル－X⁴¹－O－の酸素原子は、少なくとも2個の(環及び／又は鎖)炭素原子により、そのような環ヘテロ原子から隔てられ；当該(C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は：
 - － (C₁₋₄) アルキル；及び／又は、
 - － 遊離原子価を有する環窒素原子に結合した(C₁₋₄) アルコキシ－カルボニル；から独立に選択される。)；
 - － $-NR^{42a}R^{42b}$ (R^{42a}は、水素又は(C₁₋₄) アルキルを表し、かつ、R^{42b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ－(C₂₋₃) アルキル、ヒドロキシ－(C₂₋₃) アルキルを表すか、又は、R^{42a}及びR^{42b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか又は1個の(C₁₋₃) アルキル若しくは(C₁₋₃) アルコキシにより置換される。)；又は、
 - － $-CO-R^{43}$ (R⁴³は、(C₁₋₄) アルコキシ；又は、 $-NR^{43a}R^{43b}$ (R^{43a}は、水素又は(C₁₋₄) アルキルを表し、R^{43b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ－(C₂₋₃) アルキル又はヒドロキシ－(C₂₋₃) アルキルを表す。)を表す。)；
- を表す；請求項8に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R⁴が、

- － (C₁₋₄) アルキル；
 - － ヒドロキシ－(C₁₋₃) アルキル；
 - － $-O-R^{41}$ (R⁴¹は、
 - － 水素；
 - － (C₁₋₄) アルキル；
 - － (C₂₋₄) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C₂₋₄) アルキル；
 - － $R^{41a}R^{41b}N-(C_{2-3})$ アルキレン－(R^{41a}及びR^{41b}は、独立に、水素又は(C₁₋₄) アルキルを表す。)；又は、
 - － (C₄₋₇) ヘテロシクリル－X⁴¹－(X⁴¹は、直接結合又は $-CH_2-$ を表し、(C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し；そのような基(C₄₋₇) ヘテロシクリル－X⁴¹－O－の酸素原子は、少なくとも2個の(環及び／又は鎖)炭素原子により、そのような環ヘテロ原子から隔てられ；当該(C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか、又は、遊離原子価を有する環窒素原子において1個の(C₁₋₄) アルキルにより置換され、又は、2個のメチルにより置換される。)；
- を表す。)；

— $\text{NR}^{42a}\text{R}^{42b}$ (R^{42a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表し、かつ、 R^{42b} は、独立に、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-3}) アルコキシ— (C_{2-3}) アルキル、ヒドロキシ— (C_{2-3}) アルキルを表すか；又は、 R^{42a} 及び R^{42b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか、又は、1個の、遊離原子価を有する環窒素原子に結合した (C_{1-3}) アルキル若しくは環酸素に結合した (C_{1-3}) アルコキシにより置換される。)；又は、

— CO—R^{43} (R^{43} は (C_{1-4}) アルコキシ；又は、 $\text{—NR}^{43a}\text{R}^{43b}$ (R^{43a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表し、 R^{43b} は、独立に、水素、 (C_{1-4}) アルキル、 (C_{1-3}) アルコキシ— (C_{2-3}) アルキル又はヒドロキシ— (C_{2-3}) アルキルを表す。)を表す。)；

を表す；請求項9に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

4—[4—メトキシ—2—オキソ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—2, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—1—イル]—ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルエステル；

1—[1—(2, 6—ジメチル—フェニル)—ピペリジン—4—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

1—(1—(2, 6—ジメチルフェニル)ピペリジン—4—イル)—4—メトキシ—3—(2—(トリフルオロメチル)ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン—7—d；

4—メトキシ—1—(1—フェニル—ピペリジン—4—イル)—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

1—[1—(2, 4—ジクロロ—ベンジル)—ピペリジン—4—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

(R)—3—[4—メトキシ—2—オキソ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—2, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—1—イル]—ピロリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルエステル；

1—[(R)—1—(2, 6—ジフルオロ—フェニル)—ピロリジン—3—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

1—[(R)—1—(2, 6—ジメチル—フェニル)—ピロリジン—3—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

1—[1—(2, 6—ジフルオロ—フェニル)—ピペリジン—4—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

1—[1—(2, 6—ジメトキシ—フェニル)—ピペリジン—4—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

1—[1—(2—フルオロ—6—メトキシ—フェニル)—ピペリジン—4—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

4—メトキシ—1—[1—(2—メトキシ—6—メチル—フェニル)—ピペリジン—4—イル]—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダゾール—2—オン；

1—[1—(2—フルオロ—6—メチル—フェニル)—ピペリジン—4—イル]—4—メトキシ—3—(2—トリフルオロメチル—ベンジル)—1, 3—ジヒドロ—ベンゾイミダ

10

20

30

40

50

ゾール-2-オン；

3-シクロプロピル-5-{4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；

1-[1-(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[1-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[1-(5-シクロプロピル-2,4-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 メチルエステル；

1-((R)-1-ベンゾイル-ピロリジン-3-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 メチルエステル；

1-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

10

20

30

40

50

4-メトキシ-1-((R)-1-メチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1-((R)-1-イソプロピル-ピロリジン-3-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1-[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1-[(R)-1-(3,5-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1-[(R)-1-(3,5-ジメトキシ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン;
 1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン;
 (R)-3-[7-メトキシ-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 3-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン;
 3-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン;
 4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン;
 1-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒ

10

20

30

40

50

ドローイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロイ
 ミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
 -4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロイミ
 ダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 4-メトキシ-1- [(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジ
 ン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロイミ
 ダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R)-1-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(
 2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル
 メチル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カル
 ボン酸 tert-ブチルエステル;
 1-[1-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-
 3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
 1-[1-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ
 -3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4
 , 5-c] ピリジン-2, 4-ジオン;
 1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
 -3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4
 , 5-c] ピリジン-2, 4-ジオン;
 1-[1-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-
 3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
 1-[1-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ
 -3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
 (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸
 エチルエステル;
 (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸
 イソプロピルエステル;
 (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸
 ブチルエステル;
 (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸
 フェニルエステル;
 4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル
 メチル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カル
 ボン酸 tert-ブチルエステル;
 (R)-3-[4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2, 3-

10

20

30

40

50

ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル] -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[(R)-1-(2,4-ジメチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

10

1-[(R)-1-(5-イソプロピル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 3-メチル-オキセタン-3-イルエステル;

5-{(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド;

20

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 オキセタン-3-イルエステル;

1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

30

1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン;

40

1-[(R)-1-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メトキシ-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン;

50

3-フルオロ-2- { (R) - 3 - [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピロリジン-1-イル} -ベンゾニトリル;

3-フルオロ-2- { (R) - 3 - [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピロリジン-1-イル} -ベンゾアルデヒド;

4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1- [(R) - 1- (5-トリフルオロメチル- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) -ピロリジン-3-イル] -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1- [(R) - 1- (2, 4, 5-トリメチル-2H-ピラゾール-3-イル) -ピロリジン-3-イル] -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(R) - 3 - [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピロリジン-1-カルボン酸
3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イルエステル;

5- { (R) - 3 - [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピロリジン-1-イル} -1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;

1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- { (R) - 1- [2-フルオロ-6- (1-ヒドロキシ-エチル) -フェニル] -ピロリジン-3-イル} -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- [(R) - 1- (2-アセチル-6-フルオロ-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- { (R) - 1- [2-フルオロ-6- (1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -フェニル] -ピロリジン-3-イル} -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

3- (6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-イルメチル) -1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1- [(R) - 1- (2, 6-ジメチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -3, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2, 4-ジオン;

1- [(R) - 1- (2-メトキシ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -3, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2, 4-ジオン;

1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (4-メトキシ-ピリダジン-3-イルメチル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

3-フルオロ-2- { 4- [4-メトキシ-2-オキソ-3- (3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピペリジン-1-イル} -ベンゾニトリル;

3-フルオロ-2- { 4- [4-メトキシ-3- (3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピペリジン-1-イル} -ベンゾニトリル;

1- [(R) - 1- (2-シアノ-6-フルオロ-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -2, 3-ジヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 メチルエステル；
 1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-
 2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-
 ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 メチルアミド；
 1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-
 2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-
 ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 アミド；
 1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-
 2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-
 ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 ジメチルアミド；
 3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-
 ピロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；
 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチルアミノメチル-フェニル)-ピロリジン-
 3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；
 3-フルオロ-2-{(R)-3-[6-メトキシ-8-オキソ-7-(2-トリフルオ
 ロメチル-ベンジル)-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル]-ピロリジン-1-イル
 }-ベンゾニトリル；
 3-フルオロ-2-{(R)-3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシ-ベンジル)-
 8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル]-ピロリジン-1-イル}-ベンゾ
 ニトリル；
 1-[(R)-1-(2-ジメチルアミノメチル-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジ
 ン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-
 ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；
 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-{[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-ア
 ミノ]-メチル}-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリ
 フルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；
 1-[(R)-1-(2-アゼチジン-1-イルメチル-6-フルオロ-フェニル)-ピ
 ロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1
 ,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；
 3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-
 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イ
 ル}-ベンゾニトリル；
 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-
 4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ
 ール-2-オン；
 3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオ
 ロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-
 イル]-ピロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；
 3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2
 -イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピ
 ロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；
 3-フルオロ-2-{4-[4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イル
 メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジ
 ン-1-イル}-ベンゾニトリル；
 3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-
 5-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-
 ピロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；
 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-

10

20

30

40

50

ピロリジン-3-イル] - 4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -
 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル) -ピ
 ロリジン-3-イル] - 4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1
 , 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 3-フルオロ-2- { 4- [4-メトキシ-2-オキソ-3- (4-トリフルオロメチル
 -ピリミジン-5-イルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]
 -ピペリジン-1-イル} -ベンゾニトリル;
 1- [(R) - 1- (2, 6-ジメチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] - 4- (10
 2-ヒドロキシ-エチルアミノ) - 3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3
 -ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R) - 1- (2, 6-ジメチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] - 4- (20
 2-ヒドロキシ-エトキシ) - 3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジ
 ヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 4- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチ
 ル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] - 3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル]
 - 4- (2-モルフォリン-4-イル-エトキシ) - 3- (2-トリフルオロメチル-ベ
 ンジル) - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 4- [1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3- 20
 イル] - 2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-
 1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-イルオキシ] -ピペリジン-1-カルボン
 酸 tert-ブチルエステル;
 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル]
 - 4- [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] - 3- (2-トリフルオロメチ
 ル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル]
 - 4- (ピペリジン-4-イルオキシ) - 3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 30
 - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 4- (2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ) - 1- [(R)
 - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] - 3- (2-
 トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン
 - 2-オン;
 (3-フルオロ-2- { (R) - 3- [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフル
 オロメチル-ベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピロリ
 ジン-1-イル} -フェニル) -アセトアルデヒド;
 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル]
 - 4- (オキセタン-3-イルオキシ) - 3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 40
 - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 4- (2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ) - 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-
 メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] - 3- (2-トリフルオロメチル-ベンジ
 ル) - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル]
 - 4-モルフォリン-4-イル-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-
 ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- [(R) - 1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル]
 - 4- (1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ) - 3- (2-トリフルオロメチル-
 ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;
 1- { (R) - 1- [2-フルオロ-6- (2-モルフォリン-4-イル-エチル) -フ

10

20

30

40

50

エニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - {(R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - {(R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - {(R) - 1 - [2 - (4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 6 - フルオロ - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - {(R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (4 - メトキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - {(R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - {[(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - メチル} - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - [(R) - 1 - (2 - {[エチル - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - メチル} - 6 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - [(R) - 1 - (2 - {[ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - メチル} - 6 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - ((R) - 1 - {2 - フルオロ - 6 - [(2 - メトキシ - 1 - メチル - エチルアミノ) - メチル] - フェニル} - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 1 - {(R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;
 4 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル;
 3 - フルオロ - 2 - {4 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル} - ベンゾアルデヒド;
 4 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル;
 1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン;

10

20

30

40

50

1 - { (R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (1 - メトキシ - エチル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 ,
 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 4 - (2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 3 - フルオロ - 2 - { (R) - 3 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - ベンゾニトリル ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - ニトロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - アミノ - 6 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - ブロモ - 6 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (4 , 5 - ジクロロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリダジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - { (R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (3 - モルフォリン - 4 - イル - プロパー - 1 - イニル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - モルフォリン - 4 - イル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - { (R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (3 - モルフォリン - 4 - イル - プロピル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - ((R) - 1 - { 2 - フルオロ - 6 - [1 - (3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - イル) - エチル] - フェニル } - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 4 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1

10

20

30

40

50

tert-ブチルエステル 3-エチルエステル；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(2-イソプロポキシ-ベンジル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイ
ミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル] -3-(
2-イソプロポキシ-ベンジル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ
ール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-
ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル] -4-メ
トキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒド
ロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ
-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル] -4-メ
トキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ
イミダゾール-2-オン；

3- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-7-メトキシ-5-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジ
ヒドロ-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-2-オン；

3-(6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-1-[(R)
-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキ
シ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-
ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(4-メチル-ピリダジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ
-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イルメチル)-1,3-ジヒド
ロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イルメチル)-1,
3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(3-イソプロポキシ-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジ
ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル] -3-(
3-イソプロポキシ-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ
-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-
ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アゼパン-1-カルボン酸 tert-
ブチルエステル；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(4-イソプロピル-ピリジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒ
ドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル] -3-(

10

20

30

40

50

4-イソプロピル-ピリジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(3-イソプロポキシ-ピリジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(3-イソプロポキシ-ピリジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-アゼパン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-アゼパン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(4-イソプロピル-ピリミジン-5-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(3-イソプロピル-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

5-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(3-イソプロピル-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[2-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

6-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(4-イソプロピル-ピリミジン-5-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-アミド;

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(3R*,4S*)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[3-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

10

20

30

40

50

1-[(3R*, 4S*)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-4-メチル-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(3R*, 4R*)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[(3R*, 4R*)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-4-メチル-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-メトキシ-1-{(R)-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-ピロリジン-3-イル}-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン;

3-(2-シクロプロポキシ-ベンジル)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

3-(2-シクロプロポキシ-ベンジル)-1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

3-フルオロ-4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[3-フルオロ-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert

10

20

30

40

50

ーブチルエステル；

1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - アゼチジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [1 - (2, 6 - ジメチル - フェニル) - ピペリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - チアゾール - 4 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - [(S) - 1 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

3 - (2, 4 - ジフルオロ - 6 - イソプロポキシ - ベンジル) - 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - メチル - 4 - トリフルオロメチル - チアゾール - 5 - イルメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - (1 - シクロプロパンカルボニル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

3 - (2 - シクロプロピル - ベンジル) - 1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

3 - (2 - シクロプロピルメトキシ - ベンジル) - 1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - [2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - ベンジル] - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

3 - (2 - シクロブトキシ - ベンジル) - 1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - 3, 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

4 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - 3, 3 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル；

3 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 7 - メトキシ - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン；

1 - [1 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン；

1 - [1 - (2 - ベンジルオキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - メトキシ

10

20

30

40

50

- 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール
 - 2 - オン;
- 4-メトキシ-1-(3'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']
 ビピリジニル-4-イル) - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒ
 ドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
- 4-メトキシ-1-(3'-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']
] ビピリジニル-4-イル) - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
- 4-メトキシ-1-(2'-メトキシ-4'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2
 H-[1, 3']) ビピリジニル-4-イル) - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) 10
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
- 1-(2'-フルオロ-4'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 3'])
 ビピリジニル-4-イル) - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
- 1-(3'-フルオロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']) ビピリジニル
 - 4-イル) - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
- 1-(2', 4'-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 3']) ビピリジ
 ニル-4-イル) - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3
 -ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン; 20
- 1-{1-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-ピペリジン-4-イル}
 - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
- 4-メトキシ-1-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-フェニル]
 } - ピペリジン-4-イル} - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
- 1-[1-(2-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル] - 4-
 メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミ
 ダゾール-2-オン;
- 1-[1-(2-シクロブトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル] - 4-メトキシ
 - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール 30
 - 2-オン;
- 4-メトキシ-1-{1-[2-(オキセタン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペリ
 ジン-4-イル} - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
- 1-[1-(2-ブトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル] - 4-メトキシ-3-
 (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-
 オン;
- 1-(4'-フルオロ-2'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 3'])
 ビピリジニル-4-イル) - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) 40
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
- 1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル] - 4-メ
 チル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ
 ール-2-オン;
- 4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3
 -ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 4'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒ
 ドロ-2H-[1, 3'] ビピリジニル-2'-カルボニトリル;
- 4-メトキシ-1-(4'-メトキシ-2'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2
 H-[1, 3']) ビピリジニル-4-イル) - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン; 50

1- (2', 4'-ジメトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 3']ピピリジニル-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-メトキシ-1-[1-(4-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン; 又は

1-[1-(4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

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

10

【請求項13】

有効成分としての請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の治療上不活性な賦形剤とを有する医薬組成物。

【請求項14】

医薬として使用するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

血管性疾患又は障害、血管内微細小胞放出が関与する炎症性疾患又は障害、免疫複合体(IC)疾患又は障害、神経変性疾患又は障害、補体関連炎症性疾患又は障害、水疱性疾患又は障害、虚血及び/又は虚血再灌流障害関連疾患又は障害、炎症性腸疾患又は障害、自己免疫疾患又は障害、又は癌の予防又は治療のための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬剤。

20

【請求項16】

人工表面との接触により引き起こされる接触過敏症及び炎症の有害な結果の予防又は治療; 白血球及び血小板活性化の増大並びにそれらの組織への浸潤の予防又は治療; 中毒又は外傷である怪我、出血、ショック若しくは移植を含む外科手術等の損傷に関連する病理的続発症の予防又は治療; 心筋梗塞又は血栓症の予防/そのリスクの低減; 浮腫又は毛細血管透過性増大の予防又は治療; 又は心肺バイパス及び/又は心臓麻痺により誘発される冠動脈内皮細胞機能不全の予防/その低減のための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、薬剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)の新規なC5a受容体調節剤及び医薬としてのそれらの使用に関する。本発明はまた、当該化合物の製造方法、式(I)の化合物を1又は2種以上有する医薬組成物並びにC5a受容体調節剤としての、特に、血管性疾患又は障害(vasculitic diseases or disorders)、血管内微細小胞放出(int ravascular microvesicle release)が関与する炎症性疾患又は障害、免疫複合体(IC)疾患又は障害、神経変性疾患又は障害、補体関連炎症性疾患又は障害、水疱性疾患又は障害(bullous diseases or disorders)、虚血及び/又は虚血再灌流障害(ischemia and/or ischemic reperfusion injury)関連疾患又は障害、炎症性腸疾患又は障害及び自己免疫疾患又は障害の治療; 及び、人工表面(artificial surfaces)との接触により引き起こされる接触過敏症(contact sensitivity)又は炎症; 白血球及び血小板活性化の増大(及びその組織への浸潤); 中毒又は外傷、出血、ショック若しくは移植を含む外科手術等の損傷に関連する病理的続発症(そのような続発症は、多臓器不全(MOF)、敗血症性ショック、中毒に起因するショック又は急性炎症性肺障害を含む。); インスリン依存型糖尿病に関連する病理的続発症; 心筋梗塞又は血栓症; 浮腫又は毛細血管透過性増大; 心肺バイパス及び/又は心臓麻痺(cardioplegia)により誘発される冠動脈内皮細胞機能不全の低減

40

50

；又は癌、におけるそれらの使用を含む関連した側面に関する。

【背景技術】

【0002】

C5aR1 (CD88) は、ロドプシン様ファミリーに属する7回膜貫通G-タンパク質結合受容体 (GPCR) であり、その遺伝子は第19番染色体上にある。それは、百日咳毒素感受性Gialpha2、Gialpha3又は百日咳毒素非感受性Galpha16に結合し、下流の数種のシグナル伝達経路を開始する。C5aR1は、単球、好中球、肥満細胞、好塩基球及び好酸球を含む多くの免疫細胞種上で発現する。加えて、それは、肝細胞、肺及び内皮細胞、ミクログリア、ニューロン及び腎系球体細胞を含む他の多くの細胞種上で発現している。C5aRに結合すると記述される多くのリガンドがある。これらには、C5a、C5adesArg及びC5a+1kDaが含まれる。C5aは補体系の中心をなすエフェクター分子であり、補体系自体が、侵入する病原体に対して免疫系を補完する上で重要な役割を担うように進化した複雑な酵素カスケードである。しかしながら、偶発的な補体活性化が多くの急性炎症性障害及び自己免疫疾患を引き起こすことを示す多くの証拠があり (Ricklin D. ら (2010) 「Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis.」, Nat Immunol 11 (9): 785-797)、これらの多くの炎症性及び自己免疫障害においてC5aが特に上昇していることが示されている。補体系は4つの経路により活性化される：古典経路及びマンノース結合レクチン (MBL) 経路、後者は、病原体又は抗体複合体を認識する初期認識及び活性化工程を除いては古典経路と類似する。別の経路は、自発的に活性化した補体C3タンパク (C3bフラグメント) が病原体表面に結合することにより活性化される。これらの3つの経路はすべて最終的にC3転換酵素の形成を引き起こし、この酵素が上記3つの経路の合流点である (Guo R. F. 及び P. A. Ward (2005) Annu Rev Immunol 23: 821-852)。続いて、C3転換酵素は、膜侵襲複合体の産生に必要な他の補体タンパク質とともにアナフィラトキシンC3a及びC5aの形成を引き起こす。4番目の経路、外因性経路 (the extrinsic pathway) には血漿プロテアーゼ (例えば、エラスターゼ、トリプシン) が関与し、C3又はC5に直接作用して、C3a及びC5aの産生を引き起こす。アナフィラトキシンC5aは、細胞接着分子の発現の増強、顆粒系酵素 (granule-based enzymes) の放出、アポトーシスの遅延及び増強、食作用、酸化バースト、ヒスタミンの分泌及び放出並びに走化性を一部介して、自然又は適応系 (the innate and adaptive system) の炎症性細胞の動員及び活性化を引き起こす。加えて、(TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、プロスタグランジン及びロイコトリエン等の) 他の炎症促進性メディエーターの放出 (N. S. Merle ら (2015) 「Complement System Part II: Role in Immunity.」 Front Immunol 6: 257)、内皮細胞の活性化及び血管透過性を誘発し、最終的に血栓性微小血管障害症が生じる事象を引き起こし得る。従って、C5aは、免疫応答において産生される最も強力な炎症性分子の1つであり、その根本的な生物学的重要性から、極めて広範囲の病理に関連している可能性がある (Janeway's Immunobiology、第8版 (2012) Kenneth Murphy, Garland Science、p. 48-72)。

【0003】

C5aは免疫系に対して中心的な役割を担い、それ自体炎症及び組織損傷の主要な側面において重要である。加えて、特に自己免疫並びに炎症性疾患及び障害において、C5aレベルの上昇を多くの疾患及び障害と関連付ける多くの実験的証拠が文献中に存在する (Ricklin D. ら (2010) Nat Immunol 11 (9): 785-797)。

【0004】

C5a及びその受容体C5aRが血管性疾患に寄与するという多くの証拠があり、それ

10

20

30

40

50

らは、C5aレベルが上昇し、白血球の遊走、続いて炎症を起こし、それが最終的に血管壁の破壊に繋がることを示している (Charles J. ら (2013) *Semin Nephrol* 33 (6) : 557-564; *Vasculitis*, 第2版 (2008)、Ball and Bridges編集、Oxford University Press、pp47-53; Huang、Y. M. ら (2015) *Arthritis Rheumatol* 67 (10) : 2780-2790; Kallenberg C. G. 及び P. Heeringa (2015) *Mol Immunol* 68 (1) : 53-56)。C5aRアンタゴニストによるC5aRの阻害は、ヒトC5a受容体を発現するマウスにおいて、抗ミエロペルオキシダーゼ抗体 (MPO) 誘発NCGNの回復に効果があり (Xiao H. ら (2014) *J Am Soc Nephrol* 25 (2) : 225-231)、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎を有する患者の第2相試験において効果的であることが確認された (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02222155)。従って、C5aアンタゴニストは、ANCA関連血管炎、白血球破砕性血管炎、Wegener肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss症候群、Henoch-Schoenlein紫斑症、結節性多発動脈炎、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN)、クリオグロブリン血症、巨細胞性動脈炎 (GCA)、ベーチェット病 (Behcet's disease) 及び高安動脈炎 (TAK) 等の血管性疾患の治療に有用である可能性がある。

【0005】

C5aは、ヒト血液が、心肺バイパス及び血液透析法における、例えば、冠動脈バイパス術若しくは心臓弁置換術等の血管手術に関連する心肺機器の人工表面上、又は、腎臓透析器の表面上等の人工表面と接触する場合に (Howard R. J. ら (1988) *Arch Surg* 123 (12) : 1496-1501; Kirklin J. K. ら (1983) *J Thorac Cardiovasc Surg* 86 (6) : 845-857; Craddock P. R. ら (1977) *J Clin Invest* 60 (1) : 260-264; Craddock P. R. ら (1977) *N Engl J Med* 296 (14) : 769-774)、あるいは、他の人工的な容器又はコンテナの表面 (例えば、補助人工心臓、人工心臓機器、輸血管、血液保存バッグ、血漿交換、血小板アフエレーション等) との接触と関連して生じる。従って、C5aRアンタゴニストが、人工表面との接触により引き起こされる接触過敏症及び／又は炎症の有害な結果の予防に有用であるという証拠がある。加えて、例えば血栓性微小血管症及び鎌状赤血球症等の血管内微細小胞放出が関与する炎症性障害の治療に有用である可能性がある (Zecher D. ら (2014) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34 (2) : 313-320)。C5aRアンタゴニストはまた、凝固及び線溶系の活性化に関連する特定の血液疾患、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、悪性貧血、温式及び冷式自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、抗リン脂質抗体症候群及びその関連合併症、動脈及び静脈血栓症、反復流産及び胎児死亡等の妊娠合併症、子癇前症、胎盤機能不全、胎児発育不全、子宮頸リモデリング (cervical remodeling) 及び早産、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、発作性夜間血色素尿症 (PNH) 並びにアレルギー性輸血反応においても有用である可能性がある。G5特異的ヒト化抗体であるエクリズマブ (eculizumab) が発作性夜間血色素尿症及び非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) について承認されており (Wong EK, Kavanagh D, *Transl Res.* (2015) 165 (2) : 306-20)、また、急性抗体媒介性腎同種移植片拒絶等の腎移植及び寒冷凝集疾患において効果があることが示されているため、これらの疾患におけるC5aRアンタゴニストの有用性が支持されている。

【0006】

心筋虚血再灌流障害において、C5aが重要な機能を有することが記述されている。マウスにおいて補体の減少が心筋梗塞サイズを減少させ (Weisman H. F. T. ら (1990) *Science* 249 (4965) : 146-151; De Hoog V

10

20

30

40

50

. C. ら (2014) *Cardiovasc Res* 103 (4) : 521-529)、抗C5a抗体による処置は、後肢虚血再灌流のラットモデルにおいて障害を減少させた (Bless N. M. ら (1999) *Am J Physiol* 276 (1 Pt 1) : L57-63)。モノクロナル抗C5a IgGで再処置したブタにおいても心筋梗塞中の再灌流障害が顕著に減少した (Amsterdam E. A. ら (1995) *Am J Physiol* 268 (1 Pt 2) : H448-457)。組み換えヒトC5aRアンタゴニストは、外科的血管再生のブタモデルにおいて梗塞サイズを減少させ (Riley R. D. ら (2000) *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 (2) : 350-358)、これらの疾患におけるC5aRアンタゴニストの有用性の証拠を提供する。加えて、臓器移植 (solid organ transplant) を含む移植に起因するもの等、C5aが重要な役割を担うことが示された虚血/再灌流障害関連疾患 (Farrar C. A. 及び S. H. Sacks (2014) *Curr Opin Organ Transplant* 19 (1) : 8-13) に対して、C5aRアンタゴニストが有益である可能性があり、これは、虚血再灌流障害、虚血性大腸炎及び心虚血等の症候群と同様である (Mueller M. ら (2013) *Immunobiology* 218 (9) : 1131-1138)。

【0007】

さらに、冠動脈血栓症 (Distelmaier K. ら (2009) *Thromb Haemost* 102 (3) : 564-572)、血管閉塞、手術後血管再閉塞、アテローム性動脈硬化症、外傷性中枢神経系損傷、不整脈源性心筋症 (arrhythmogenic cardiac myopathy) (Mavroidis M. ら (2015) *Basic Res Cardiol* 110 (3) : 27) 及びゴーシェ病 (Gaucher disease) (Pandey ら (2017) *Nature* 543 : 108-112) 等の補体が関与する疾患に対しても、C5aRアンタゴニストは有益である可能性がある。従って、C5aR調節剤は、心筋梗塞又は血栓症のリスクを有する患者 (すなわち、心筋梗塞又は血栓症のリスク因子 (肥満、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、心筋梗塞又は血栓症の病歴又は遺伝的素因等であるが、これらに限定されるものではない) として認識されているものの1つ又は2つ以上を有する患者) に予防的に使用して、心筋梗塞又は血栓症のリスクを低減させることができる可能性がある。

【0008】

C5aは、毛細血管透過性の増大及び浮腫、白血球及び血小板の活性化及び組織への浸潤並びに気管支収縮を引き起こす (Sarma J. V. 及び P. A. Ward (2012) *Cell Health Cytoskeleton* 4 : 73-82; Czermak B. J. ら (1998) *J Leukoc Biol* 64 (1) : 40-48)。抗C5aモノクロナル抗体の投与は、心肺バイパス及び心臓麻痺誘発冠動脈内皮細胞機能不全を減少させることが示された (Tofukuji M. ら (1998) *J Thorac Cardiovasc Surg* 116 (6) : 1060-1068)。

【0009】

C5a及びその受容体は、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) (Hammerschmidt D. E. ら (1980) *Lancet* 1 (8175) : 947-949)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (Marc M. M. ら (2004) *Am J Respir Cell Mol Biol* 31 (2) : 216-219) 及び多臓器不全 (MOF) (Huber-Lang M. ら (2001) 「Role of C5a in multiorgan failure during sepsis.」 *J Immunol* 166 (2) : 1193-1199; Heideman M. 及び T. E. Hugli (1984) *J Trauma* 24 (12) : 1038-1043;) の病理にも関与する。C5aは、2つの重要な炎症促進性サイトカインであるTNF- α 及びIL-1の単球の産生を増大させ、これらの疾患の病理に寄与する。C5aは、組織損傷、特に肺損傷の進展において重要な役割を担うことが敗血症性ショックの動物モデルにおいて示された (Smedegard G. ら (1989) *Am J Pathol* 135 (3) : 489-

10

20

30

40

50

497; Unnewehr H. ら (2013) *J Immunol* 190 (8): 4215-4225)。ラット、ブタ及び非ヒト霊長目を用いた敗血症モデルにおいて、エンドトキシン又は *E. coli* で処理する前に、動物に抗 C5a 抗体を投与すると、組織損傷が減少し、IL-6 産生が減少した (Hopken U. ら (1996) *Eur J Immunol* 26 (5): 1103-1109; Stevens J. H. ら (1986) *J Clin Invest* 77 (6): 1812-1816)。抗 C5a ポリクロナル抗体で C5a を阻害すると、ラットにおける敗血症の腸管穿孔モデルにおいて生存率が有意に改善することが示された (Czermak B. J. ら (1999) *Nat Med* 5 (7): 788-792)。同じ敗血症モデルにおいて、抗 C5a 抗体は胸腺細胞のアポトーシスを阻害することが示された (Guo R. F. ら (2000) *J Clin Invest* 106 (10): 1271-1280)。抗 C5a 抗体はまた、ラットにおける肺損傷のコブラ毒因子モデルにおいて、及び、免疫複合体誘発肺損傷において保護的であった (Mulligan M. S. ら (1996) *J Clin Invest* 98 (2): 503-512)。免疫複合体介在肺損傷における C5a の重要性はマウスにおいても示された (Bozic C. R. ら (1996) *Science* 273 (5282): 1722-1725)。従って、C5aR アンタゴニストは、好中球減少症、敗血症、敗血症性ショック、脳卒中 (stroke)、重度の火傷に関連する炎症を含む多くの炎症性障害及び関連病態 (Hoesel L. M. ら (2007) *J Immunol* 178 (12): 7902-7910)、骨関節炎 (Yuan G. ら (2003) *Chin Med J (Engl)* 116 (9): 1408-1412) 並びに急性 (成人) 呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気管支喘息 (Pandey M. K. (2013) *Curr Allergy Asthma Rep* 13 (6): 596-606)、全身性炎症反応症候群 (SIRS)、組織移植片拒絶、移植臓器の超急性拒絶反応等、及びに多臓器不全症候群 (MODS) において有益である可能性がある。加えて、C5aR アンタゴニストは、糖尿病性腎疾患 (Li L. ら (2015) *Metabolism* 64 (5): 597-610)、糖尿病性網膜症 (Cheng L. ら (2013) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 (13): 8191-8198)、ループス腎症 (lupus nephropathy) (Bao L. ら (2005) *Eur J Immunol* 35 (8): 2496-2506)、ヘイマン腎炎 (Heyman nephritis)、膜性腎症 (membranous nephritis) 及びデンスデポジット病 (dense deposit disease) (DDD) を含む C3 腎症 (C3 glomerulopathy) 等の他の形態の糸球体腎炎 (Zhang ら *Clin J Am Soc Nephrol* (2014) 9: 1876-1882) 等のインスリン依存型糖尿病に関連する病理的続発症の治療において有益である可能性がある。さらに、化合物、エクリズマブは視神経脊髄炎の治療において有用である可能性があることが示された。

【0010】

C5aR アンタゴニストは、洗浄流体採取におけるオボアルブミン (OVA) 誘発総細胞 (60%)、好中球 (66%) 及び好酸球 (65%) 流入を実質的に減少させ、このことは、C5aR 遮断が、喘息の発症を減少させる新規な治療剤となり得ることを示唆する (Staab E. B. ら (2014) *Int Immunopharmacol* 21 (2): 293-300)。

【0011】

補体系、そして特に C5a は、肥満細胞及び好中球を含む自然細胞 (innate cells) の活性化を介する疾患の中でも多くの水疱性疾患の発症に寄与する (例えば、水疱性類天疱瘡、bullous acquisita、落葉状天疱瘡及び尋常性天疱瘡)。表皮基底ケラチノサイトのその下の基底膜からの剥離は、皮膚基底膜のケラチノサイトに対する自己抗体により引き起こされると考えられ、水疱並びに上皮層及び水疱腔内双方への好中球の大量の流入を引き起こす。実験モデルにおいては、好中球の減少又は補体の不在 (全体的又は C5 選択的) により、表皮下水疱の形成が阻害され得る (Heimb

ach L. ら (2011) J Biol Chem 286 (17) : 15003-15009 ; Gammon W. R. (1989) Immunol Ser 46 : 509-525)。最近の証拠は、C5aの阻害が、皮膚障害、化膿性汗腺炎の治療に有益であることを明確に示唆しており、ヒトC5aに対する抗体が非盲検第II相臨床試験において患者の治療成績を改善することが示された。従って、C5a受容体アンタゴニストは水疱性疾患において有用であろう。

【0012】

補体は炎症性腸疾患 (IBD) の病理において重要であると考えられており、C5aRが結腸の上皮細胞において発現していることが見いだされている (Cao Q. ら (2012) Am J Physiol Cell Physiol 302 (12) : C1731-1740)。加えて、PMX205、ペプチド性C5aRアンタゴニストによるC5a活性の薬理的阻害がDSS誘発大腸炎の予防に効果的であり、IBD 過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患 (IBD) (Johswich K. ら (2009) Inflamm Bowel Dis 15 (12) : 1812-1823) の患者において、CD88を標的とすることが治療的に有益である可能性があるというさらなる証拠が得られている (Woodruff T. M. ら (2003) J Immunol 171 (10) : 5514-5520 ; Jain U. ら (2013) Br J Pharmacol 168 (2) : 488-501)。

【0013】

CNSの病理におけるC5a及びその受容体の役割を示唆する多くの証拠がある。炎症を起こしたヒト中枢神経系において、C5aRの発現は、反応性アストロサイト、ミクログリア及び内皮細胞において上方制御されており (O' Barr S. A. ら (2001) J Immunol 166 (6) : 4154-4162 ; Gasque P. ら (1997) Am J Pathol 150 (1) : 31-41)、C5aが、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) (Mantovani S. ら (2014) J Neuroimmunol 276 (1-2) : 213-218 ; Humayun S. ら (2009) J Neuroimmunol 210 (1-2) : 52-62 ; Woodruff T. M. ら (2008) J Immunol 181 (12) : 8727-8734)、アルツハイマー病 (Fonseca M. I. ら (2013) J Neuroinflammation 10 : 25 ; Ager R. R. ら (2010) J Neurochem 113 (2) : 389-401)、パーキンソン病 (Wang X. J. ら (2007) Neurochem Int 50 (1) : 39-50) 及びハンチントン病 (Singhrao ら (1999) Experimental Neurology 159, 362-376) 等の多くの神経変性疾患の病理に関与することが報告されている。さらに、C5aがギラン・バレー症候群 (Guillain-Barre syndrome) の患者のCSFにおいて上昇していることが見いだされており (Hartung H. P. ら (1987) Neurology 37 (6) : 1006-1009 ; Wakerley B. R. 及び N. Yuki (2015) Expert Rev Neurother 15 (8) : 847-849)、抗C5抗体が、マウスのニューロパチーの減少に効果的であることが見いだされた (Halstead S. K. ら (2008) Brain 131 (Pt 5) : 1197-1208 ; Basta M. 及び D. R. Branch (2014) Clin Exp Immunol 178 Suppl 1 : 87-88)。また、C5a受容体の阻害は実験的CNSループスを軽減する (Zwirner J. ら (1999) Mol Immunol 36 (13-14) : 877-884 ; Jacob A.、B. Hack ら (2010) J Neuroimmunol 221 (1-2) : 46-52)。従って、本明細書で提供されるC5aRアンタゴニストは、SLE、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome) 及び関連する免疫学的プロファイル等の疾患における中枢神経系の合併症に加えて、ALS、アルツハイマー病、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、パーキンソン病、ハンチントン病並びに心肺バイパス手術及び関連術式に関連する認知機能低下を治療する可能性がある。

10

20

30

40

50

【0014】

多くの自己免疫疾患においては、免疫グロブリンG含有免疫複合体（IC）の沈着が見られる。これらは、腎臓、心臓、肺、肝臓、血管、神経系及び皮膚を含む身体の異なる器官に頻発する疾患の病態生理に寄与する。多くのそのようなIC疾患が存在し、例えば、全身性エリテマトーデス（SLE）、クリオグロブリン血症、関節リウマチ、シェーグレン症候群（Lawley T. J. ら（1979）J Immunol 123（3）：1382-1387）、Goodpasture症候群（抗糸球体基底膜抗体病）及び過敏症である。免疫複合体はC5転換酵素を誘導してC5a産生を引き起こすことが知られており、これはその後これらの疾患に寄与する（Karsten C. M. 及びJ. Kohl（2012）Immunobiology 217（11）：1067-1079）。

10

補体のIC活性化の機構を再現する動物モデルにおいて、C5aRが重要な役割を担うことが示された。C5aR欠損マウス及びペプチド性C5aRアンタゴニストの使用が、ICにより誘発される組織損傷からの保護という結果を導くことが試験により示されている（Strachan A. J. ら（2000）J Immunol 164（12）：6560-6565；Kohl J. 及びJ. E. Gessner（1999）Mol Immunol 36（13-14）：893-903；Baumann U. ら（2000）J Immunol 164（2）：1065-1070）。従って、C5aRの阻害剤は、自己免疫疾患 関節リウマチ（Jose P. J. ら（1990）Ann Rheum Dis 49（10）：747-752；Grant E. P. ら（2002）J Exp Med 196（11）：1461-1471；Yuan G. ら（2003）Chin Med J（Engl）116（9）：1408-1412）、骨関節炎、全身性エリテマトーデス（Porcel J. M. ら（1995）Clin Immunol Immunopathol 74（3）：283-288；Pawaria S. ら（2014）J Immunol 193（7）：3288-3295）、ループス腎炎（Bao L. ら（2005）Eur J Immunol 35（8）：2496-2506）、ループス糸球体腎炎及びIgA腎症（Liu L. ら（2014）J Clin Immunol 34（2）：224-232）、ヘイマン腎炎、膜性腎症及び他の形態の糸球体腎炎、血管炎、皮膚筋炎（Fiebiger E. ら（1998）J Clin Invest 101（1）：243-251）、天疱瘡、全身性硬化症（強皮症）（Sprott H. ら（2000）J Rheumatol 27（2）：402-404）、気管支喘息、自己免疫性溶血性及び血小板減少性状態、Goodpasture症候群（及び関連糸球体腎炎及び肺出血）（Ma R. ら（2013）J Clin Immunol 33（1）：172-178）、免疫血管炎（Immunovascu-
litis）、及び、非典型溶血性尿毒症症候群を含む補体介在血栓性微小血管症（Song D. ら（2015）Am J Reprod Immunol 74（4）：345-356；Davlin J. C.、N. C. van de Kar（2015）Ther Adv Hematol 6（4）：171-185）、混合型クリオグロブリン血症、アトピー性皮膚炎（Neuber K. R. ら（1991）Immunology 73（1）：83-87；Dang L. ら（2015）Mol Med Rep 11（6）：4183-4189）並びに慢性じん麻疹（Kaplan A. P.（2004）J Allergy Clin Immunol 114（3）：465-474；Yan S. ら（2014）J Dermatol Sci 76（3）：240-245）を含むIC疾患の治療に有用である可能性がある。さらに、化合物、エクリズマブが重症筋無力症及び抗リン脂質抗体症候群の治療において有用である可能性が示された。

20

30

40

【0015】

C5aは乾癬プラーク中に存在し、T細胞、好中球 肥満細胞及び樹状細胞が疾患の病因に関与し、これらがC5aに対して走化性である乾癬においてC5aRの発現が報告されている（Diani M.、G. Altomare及びE. Realì（2015）Autoimmun Rev 14（4）：286-292）。乾癬プラークの重度の炎症を起こした領域において、角質層下の好中球の蓄積が観察され、乾癬病変（薄片（scal-

50

e)) の抽出物は高レベルのC5aを含み、好中球に対して強い走化活性を示し、この効果はC5a抗体の添加により阻害することができる。さらに、T細胞及び好中球は特定の条件下でC5aにより化学誘引され(Nataf S.ら(1999) J Immunol 162(7):4018-4023; Tsuji R. F.ら(2000) J Immunol 165(3):1588-1598; Werfel T.ら(1997) Arch Dermatol Res 289(2):83-86; Mrowietz U.ら(2001) Exp Dermatol 10(4):238-245)、これは、C5aRアンタゴニストが乾癬の治療に有益である可能性があることを意味する。さらに、補体は緑内障の病因に関与している(Howellら(2011) J. Clin. Invest. 121(4):1429-1444)。加えて、チェックポイントブロッカーを用いた癌の治療において、C5aRアンタゴニストの有益性を示唆する実験的証拠がある。例えば、C5aR受容体に対する抗体(IPH5401)が、癌のマウスモデルにおいて効果的であることが報告されている(ウェブページ Innate Pharma-IPH5401、2018; <https://www.innate-pharma.com/en/pipeline/iph5401-first-class-anti-c5ar-mab>; Zah H.ら(2017) Oncoimmunology 6(10):e1349587; Wang Y.ら(2016) Cancer Discovery 6(9):1022-1035)。

【0016】

従って、C5a及びC5aRは、臨床的に、血管性疾患又は障害、血管内微細小胞放出が関与する炎症性疾患又は障害、免疫複合体(IC)疾患又は障害、神経変性疾患又は障害、補体関連炎症性疾患又は障害、水疱性疾患又は障害、虚血及び／又は虚血再灌流障害関連疾患又は障害、炎症性腸疾患又は障害及び自己免疫疾患又は障害；並びに、人工表面との接触により引き起こされる接触過敏症又は炎症；白血球及び血小板活性化の増大(及びその組織への浸潤)；中毒又は外傷、出血、ショック若しくは移植を含む外科手術等の損傷に関連する病理的続発症(そのような続発症は、多臓器不全(MOF)、敗血症性ショック、中毒に起因するショック又は急性炎症性肺障害を含む。)；インスリン依存型糖尿病に関連する病理的続発症；心筋梗塞又は血栓症；浮腫又は毛細血管透過性の増大；心肺バイパス及び／又は心臓麻痺により誘発される冠動脈内皮細胞機能不全の低減；又は癌に関与すると考えられる。

【0017】

従って、C5aレベルの上昇及び／又はC5aRの活性化に関連する病因の阻害に有用なC5a受容体(C5aR)の新規な低有機分子調節剤、特にC5aRのアンタゴニストに対する需要がある。

【0018】

キマーゼ阻害剤としての特定のベンズイミダゾロン誘導体がWO2008/147697に開示されている。ナトリウムチャンネル阻害剤としての4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-ピペリジンがWO2003/037890に開示されている。尿素官能基を有する特定の3-置換ピペリジンが鎮痛剤としてWO2001/068604に開示されている。ホスホジエステラーゼ阻害剤としてのベンズイミダゾロン誘導体がWO2001/005770に開示されている。バソプレッシン及び／又はオキシトシン受容体リガンドとしての1-ベンジル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン誘導体がUS5,661,169に開示されている。D. R. Owenら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 19(2009)1702-1706は、一連の2,4-ジアミノピリジン- δ -オピオイド受容体アゴニスト中に化合物、3-(1-(4-アミノピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1-ベンジル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンを開示するが、それはhERG結合アッセイにおいて顕著な活性を有した。

【発明の概要】

【0019】

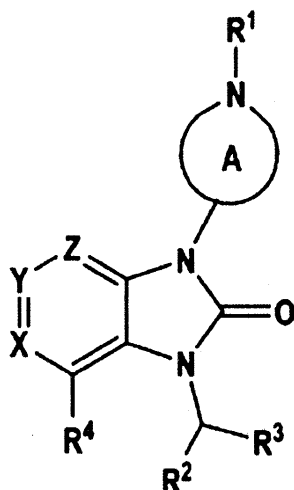
本発明は、C5a受容体の調節剤である式(I)の環状尿素誘導体を提供し、C5a受容体に応答する疾患の予防又は治療に有用である。

【0020】

1) 本発明の第1の側面は、式(I)の化合物に関する：

【0021】

【化1】



式(I)

(式中、

— 環Aは、R¹が結合する環窒素原子を有する4～7員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は、(C₁–3)アルキル(特にメチル)、フルオロ又は(C₁–4)アルコキシカルボニル(特にエトキシカルボニル)から独立に選択され[特に、そのような環Aは、アゼチジン–1, 3–ジイル、ピロリジン–1, 3–ジイル、4–メチル–ピロリジン–1, 3–ジイル、ピペリジン–1, 3–ジイル、ピペリジン–1, 4–ジイル、3–フルオロ–ピペリジン–1, 4–ジイル、2–メチル–ピペリジン–1, 4–ジイル、3–メチル–ピペリジン–1, 4–ジイル、3–(エトキシカルボニル)–ピペリジン–1, 4–ジイル、3, 3–ジメチル–ピペリジン–1, 4–ジイル、アゼパン–1, 4–ジイルである。]；又は、

— 環Aは、R¹が結合する環窒素原子を有する7又は8員の架橋二環式飽和炭素環を表し、当該環は未置換であり[特に、そのような環は、2–アザー–ビシクロ[2.2.1]ヘプタン–2, 5–ジイル、3–アザー–ビシクロ[3.1.1]ヘプタン–3, 6–ジイルである。]；

X及びZは、独立に、CR⁵又はNを表し；かつ、YはCR⁵を表すか；又は、X及びZのいずれもがCHを表す場合には、Yは加えてNを表してもよく；各R⁵は、独立に、水素又は(C₁–3)アルキル(特にメチル)を表し[特に、X及びZの一方はCH又はNを表し；他方はCHを表し；かつ、YはCR⁵を表し、特にR⁵は水素を表す。]；

R¹は、

— (C₁–4)アルキル(特に、メチル、イソプロピル)；

— –CO–R¹¹(R¹¹は、C₁–4)アルキル；(C₁–4)アルコキシ；フェニル、フェノキシ；(C₃–6)シクロアルキル；又は、(C₃–6)シクロアルコキシであって、任意で1個の環酸素を有し、任意で1個のメチル又はトリフルオロメチルにより置換された、(C₃–6)シクロアルコキシを表す。) [特に、そのような基–CO–R¹¹は、tert.–ブチル–カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n–ブトキシカルボニル、tert.–ブトキシカルボニル、オキセ

タン-3-イル-オキシ-カルボニル、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-オキシ-カルボニル、(3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イル)-オキシ-カルボニル、フェニルカルボニル、フェノキシカルボニル、シクロプロピルカルボニルである。] ;

- ベンジルであって、当該ベンジルのフェニル環が、任意で、1又は2個のハロゲンにより置換された、ベンジル [特に、2, 4-ジクロロベンジル] ; 又は、

- フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアル (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) ; であって、当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアルが、独立に、未置換であるか、1、2若しくは3個の置換基により置換され、当該置換基が、

- (C₁₋₄) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;

- (C₁₋₄) アルコキシ (特に、メトキシ、n-ブチルオキシ) ;

- (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

- (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;

- ハロゲン (特に、フルオロ、クロロ、ブロモ) ;

- シアノ ;

- ニトロ ;

- ヒドロキシ ;

- ヒドロキシ- (C₁₋₃) アルキル (特に、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) ;

- (C₁₋₄) アルコキシ- (C₁₋₃) アルキル (特に1-メトキシエチル) ;

- ヒドロキシ- (C₂₋₃) アルコキシ (特に2-ヒドロキシ-エトキシ) ;

- (C₁₋₄) アルコキシ- (C₂₋₃) アルコキシ (特に2-メトキシ-エトキシ) ;

- (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²- (X¹²は、直接結合、-O-又は- (C₁₋₃) アルキレン-O-を表し、上記 (C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。) [特に、そのような基 (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²-は、シクロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロプロピル-メトキシ又はテトラヒドロピラン-4-イル-オキシである。] ;

- R¹³-CO-X¹³- (X¹³は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し、R¹³は、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。) (特に、そのような基 R¹³-CO-X¹³は、ホルミル、アセチル、2-オキソ-エチルである。) ;

- 3-(モルフォリン-4-イル)-プロパー-1-イニル ;

- R^{14a}R^{14b}N-X¹⁴- (X¹⁴は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し ; R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ- (C₂₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ- (C₂₋₄) アルキルを表すか ; 又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~6員の飽和環を形成し ; 当該環は、任意で、1個の (C₁₋₄) アルキル (特にメチル)、ヒドロキシ、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) 又はジメチルアミノにより置換される。) [特に、そのような基 R^{14a}R^{14b}N-X¹⁴-は、アミノ、メチルアミノ-メチル、ジメチルアミノ-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-エチルアミノ]-メチル、[(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-アミノ]-メチル、[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[ジ-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル、(アゼチジン-1-イル)-メチル、(ピロリジン-1-イル)-メチル、(ピペリジン-1-イル)-メチル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イルメチル、(モルフォリン-4-イル)-メチル、2-(モルフォリン-4-イル)-エチル、3-(モルフォリン-4-イル)-プロピル、(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-メチル、1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エチル、(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-メチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-メチル、(4-メトキシピペリジン-1-イル)-メチル、(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-メ

10

20

30

40

50

チル、(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-メチルである。] ; 又は、
 -- ベンジルオキシであって、ベンジルオキシの上記フェニル環が、任意で、1又は2
 個のハロゲン又はメチルにより置換された、ベンジルオキシ ;
 から独立に選択される、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール (特に、ピラゾリ
 ル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) ;
 を表し ;

R² は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール (特に6員のヘテロアリール ; と
 りわけ、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル) を表し ;
 当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールは、独立に、1、2又は3個の置換基
 により置換され (とりわけ分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において、特に1
 個の置換基により置換され) 、当該置換基は、

10

-- (C₁₋₄) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;
 -- (C₁₋₄) アルコキシ (特に、メトキシ、イソプロポキシ) ;
 -- (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;
 -- (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;
 -- ハロゲン (特に、クロロ、フルオロ) ; 又は、
 -- (C₃₋₆) シクロアルキル-X^{2 1}- (X^{2 1}は、直接結合、-O-又は-(C₁₋₃)
 アルキレン-O-を表し、上記(C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の
 環酸素を有する。) [特に、そのような基(C₃₋₆) シクロアルキル-X^{2 1}-は、シク
 ロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-
 オキシ、シクロプロピル-メトキシである。] ;

20

から独立に選択され ;

R³ は、水素又は(C₁₋₃) アルキル (特にメチル) を表し ;

R⁴ は、

-- (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ;
 -- ヒドロキシ-(C₁₋₃) アルキル (特にヒドロキシメチル) ;
 -- -O-R^{4 1} (R^{4 1}は、
 -- 水素 ;
 -- (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ;
 -- (C₂₋₄) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C₂
 -4) アルキル (特に、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル) ;
 -- R^{4 1 a} R^{4 1 b} N-(C₂₋₃) アルキレン-(R^{4 1 a}及びR^{4 1 b}は、独立に、
 水素又は(C₁₋₄) アルキルを表す。) (特に、そのような基は2-ジメチルアミノ-エ
 チルである。) ; 又は、

30

-- (C₄₋₇) ヘテロシクリル-X^{4 1}- (X^{4 1}は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキ
 レンを表し、上記(C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択さ
 れる1又は2個の環ヘテロ原子を有し ; 当該(C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、未置
 換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は、

--- (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ; 及び/又は、
 --- 遊離原子価を有する環窒素原子に結合した(C₁₋₄) アルコキシ-カルボニル ;
 から独立に選択される。) [特に、そのような(C₄₋₇) ヘテロシクリル-X^{4 1}-基は
 、オキセタン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、2, 2-ジメチル-ジオ
 キソラン-4-イル-メチル、2-モルフォリン-4-イル-エチル、1-ter-ブ
 トキシ-カルボニル-ピペリジン-4-イル、ピペリジン-4-イルである。]) ;
 を表す。) ;

40

-- NR^{4 2 a} R^{4 2 b} (R^{4 2 a}及びR^{4 2 b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル
 、(C₁₋₃) アルコキシ-(C₂₋₃) アルキル、ヒドロキシ-(C₂₋₃) アルキルを
 表すか、又は、R^{4 2 a}及びR^{4 2 b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素か
 ら選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~7員の飽和環を形成し、当
 該環は、未置換であるか又は1個の(C₁₋₃) アルキル (特にメチル) 又は(C₁₋₃)

50

アルコキシ（特にメトキシ）により置換される。）[特に、そのような基 $-NR^{42a}R^{42b}$ は、（２-ヒドロキシエチル）-アミノ、（２-ヒドロキシエチル）-メチル-アミノ、（２-メトキシエチル）-アミノ、モルフォリン-４-イル、３-メトキシ-アゼチジニル又は４-メチル-ピペラジン-１-イルである。]；又は、
 $-CO-R^{43}$ （ R^{43} は、（ C_{1-4} ）アルコキシ（特にメトキシ）；又は $-NR^{43a}R^{43b}$ （ R^{43a} 及び R^{43b} は、独立に、水素、（ C_{1-4} ）アルキル（特にメチル）、（ C_{1-3} ）アルコキシ-（ C_{2-3} ）アルキル（特に２-メトキシ-エチル）又はヒドロキシ-（ C_{2-3} ）アルキル（特に２-ヒドロキシ-エチル）を表す。）を表す。）；[特に、そのような基 $-CO-R^{43}$ は、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイルである。]；
 を表す。）。

10

【００２２】

式（Ⅰ）の化合物は、１又は２以上のさらなる不斉炭素原子等の、１又は２以上のさらなるキラル又は不斉中心を有してもよい。従って、式（Ⅰ）の化合物は、立体異性体の混合物として、又は、好ましくは純粋な立体異性体として存在してよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。

【００２３】

特定の化合物（又は包括的構造）が、（ R ）-又は（ S ）-エナンチオマーとして／絶対（ R ）-又は（ S ）-配置を有するとして記載される場合、そのような記載は、富化された、特に本質的に純粋な、エナンチオマーの形態の各化合物（又は包括的構造）を意味するものと解される。同様に、ある化合物の特定の不斉中心が（ R ）-又は（ S ）-配置にある、又は、特定の相対配置にあると記載される場合、そのような記載は、上記不斉中心の各配置に関し、富化された、特に本質的に純粋な形態の上記化合物を意味するものと解される。同様に、シス又はトランスの記載（又は、（ R^* ， R^* ）の記載）は、富化された、特に本質的に純粋な形態の各相対配置の各立体異性体を意味するものと解される。

20

【００２４】

「富化（enriched）」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体／他のそれぞれの立体異性体の全体に対して、少なくとも７０：３０、特に少なくとも９０：１０の比率で（すなわち、少なくとも７０重量％、特に少なくとも９０重量％の純度で）で存在することを意味するものと解される。

30

【００２５】

「本質的に純粋な」という用語は、立体異性体に関連して使用される場合、本発明に関しては、それぞれの立体異性体が、それぞれ他の立体異性体／他のそれぞれの立体異性体の全体に対して、少なくとも９５重量パーセント、特に、少なくとも９９重量パーセントの純度で存在すること意味するものと解される。

【００２６】

場合によっては、式（Ⅰ）の化合物は互変異性体形を含むかもしれない。そのような互変異性体形は本発明の範囲に含まれる。例えば、本発明の化合物が、ピラゾリル等の、遊離原子価を有する未置換の環窒素原子を含むヘテロ芳香芳香環を有してもよい場合には、そのような環は互変異性体形で存在し得る。例えば、基、ピラゾール-３-イルは、互変異性体形である１ H -ピラゾール-３-イル及び２ H -ピラゾール-３-イルを表す。

40

【００２７】

本発明はまた、同位体標識された、特に ^2H （重水素）標識された式（Ⅰ）の化合物をも含み、当該同位体標識された化合物は、１又は２以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然において通常見出される原子量と異なる原子量を有する原子によってそれぞれ置き換えられていることを除いては、式（Ⅰ）の化合物と同一である。同位体標識された、特に ^2H （重水素）標識された式（Ⅰ）の化合物及びその塩は、本発明の範囲に含まれる。水素をより重い同位体 ^2H （重水素）に置換することにより代謝安定性が増大するため

50

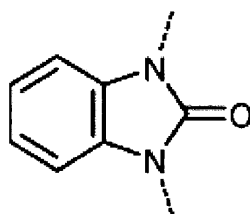
、例えば、*in vivo*での半減期が長くなり、及び／又は、必要用量を減らすことができ、及び／又は、代謝経路の変化がもたらされるため、例えば、安全性プロファイルが改善される。本発明の1つの態様においては、式（I）の化合物は同位体標識されていないか、又は、それらは1若しくは2以上の重水素原子によってのみ標識されている。副態様においては、式（I）の化合物は全く同位体標識されていない。同位体標識された式（I）の化合物は、適切な試薬又は出発物質の適宜な同位体種を用いることを除いては、下記の方法と同様に製造してよい。

【0028】

本出願において、点線として描かれる結合は、記載された基の結合点を示す。例えば、下記の基

【0029】

【化2】



は、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1,3-ジイル基である。

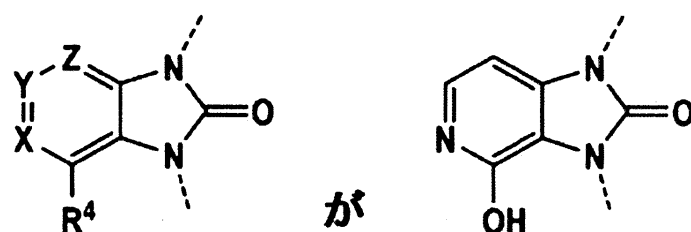
【0030】

加えて、当然ながら、特定の場合には本化合物の記載された構造は数種の互変異性体を表すかもしれず、そのような互変異性体は本発明の範囲に含まれる：

例えば、Z及びYがCHであり、XがNであり、R⁴がヒドロキシである式（I）の化合物：すなわち、フラグメント：

【0031】

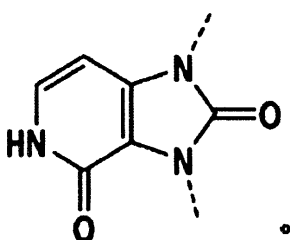
【化3】



を表す化合物は、2種の可能な互変異性体形の1つであるものと理解される。従って、そのような化合物は、当該フラグメントが対応する互変異性体を表す化合物をも包含する：

【0032】

【化4】



化合物、塩、医薬組成物、疾患等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、

塩等をも意味することが意図されている。

【0033】

態様1)～25)に従う式(I)の化合物に対するいかなる言及も、状況に応じて、そのような化合物の塩(特に薬学的に許容される塩)をも指すものと解される。

【0034】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ最小の望ましくない毒性作用を示す塩を意味する。そのような塩としては、対象化合物中の塩基性基及び／又は酸性基の存在に応じた、無機又は有機の酸及び／又は塩基付加塩が挙げられる。参考としては、例えば、「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」、P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; 及び「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」、Johan Wouters and Luc Quere (Eds.), RSC Publishing, 2012を参照されたい。

【0035】

ここに記載される定義は、態様1)～25)のいずれか1つに定義されるような式(I)の化合物に対して一律に適用されるものであり、特段の定義によってより広い又はより狭い定義が与えられない限り本明細書及び請求項を通じて必要な変更を加えて適用される。当然ながら、ある用語の定義又は好ましい定義が、ここに定義されるいずれか又は他のすべての用語のいずれか又は好ましい定義におけるそれぞれの用語を、独立して(及びそれらと共に)定義し置き換えるものであってよい。

【0036】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素又は臭素; 好ましくは、フッ素又は塩素を意味する。

【0037】

「アルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1～6個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を意味する。「(C_x-y)アルキル」(x及びyは、それぞれ整数である。)という用語は、x～y個の炭素原子を有する、先に定義したアルキル基を意味する。例えば、(C₁₋₆)アルキル基は1～6個の炭素原子を有する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル及び3,3-ジメチルブチルである。例えば、(C₁₋₄)アルキル基は1～4個の炭素原子を有する。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルである。いかなる疑義をも避けるために、ある基が例えばプロピル又はブチルと記載されている場合には、それは、それぞれn-プロピル又はn-ブチルであることを意味する。好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピルである。最も好ましくはメチルである。環Aにおける(R¹ではない)置換基に対して用いられる(C₁₋₃)アルキルの例は、メチルである。R¹に対して用いられる(C₁₋₄)アルキル基の例は、メチル及びイソプロピルである。-CO-R¹¹におけるR¹¹の例はtert-ブチルであり、R¹中のフェニルにおける(C₁₋₄)アルキル置換基の例はメチルであり、R^{14a}又はR^{14b}の(C₁₋₄)アルキルの例はメチル及びエチルである。R²に対して用いられる(C₁₋₄)アルキル基の例は、メチル及びイソプロピルである。R³に対して用いられる(C₁₋₃)アルキル基の例はメチルである。R⁴、R⁴¹、R^{41a}、R^{41b}、R^{43a}及びR^{43b}に対して用いられる(C₁₋₄)アルキル基の例はメチルである。

【0038】

「-(C_x-y)アルキレン-」という用語は、単独で使用される場合も、又は組み合わせて使用される場合も、x～y個の炭素原子を有する、2箇所で結合した(bivalently bound)、先に定義したアルキル基を意味する。好ましくは、-(C_{1-y})アルキレン基の結合点は、1,1-ジイル、1,2-ジイル又は1,3-ジイル配置で

ある。好ましくは、 $-(C_2-y)$ アルキレン基の結合点は、1, 2-ジイル又は1, 3-ジイル配置である。好ましいアルキレン基は、メチレン、エチレン及びプロピレンである。 $-(C_0)$ アルキレン-基は存在せず、直接結合を表す。

【0039】

例えば置換基 (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} -又は (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{21} -において用いられるアルキレン-オキシリンカー基、 $-(C_{1-3})$ アルキレン-O-は、左から右へ読むものとし、すなわち、それらは各 (C_{3-6}) シクロアルキル- (C_{1-3}) アルキレン-O-基を意味する。 (C_{3-6}) シクロアルキル- (C_{1-3}) アルキレン-O-の例は、シクロプロピル-メトキシである。

【0040】

X^{14} が (C_{1-3}) アルキレンを表すアルキレン-アミノリンカー基 $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ -は、例えば、置換基、メチルアミノ-メチル、ジメチルアミノ-メチル、(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル、(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-メチル、(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル、[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル及び[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチルにおいて用いられる。さらに、 X^{14} が (C_{1-3}) アルキレンを表し、 R^{14a} 及び R^{14b} が、それらが結合する窒素とともに、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意に有する4~6員の飽和環を形成するアルキレン-アミノリンカー基 $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ -は、例えば、置換基、アゼチジン-1-イルメチル、ピロリジン-1-イルメチル、ピペリジン-1-イルメチル、ピペラジン-1-イルメチル、モルフォリン-4-イルメチル、モルフォリン-4-イル-エチル、モルフォリン-4-イル-プロピル、1-メチル-ピペラジン-4-イル)-メチル、3-メトキシ-アゼチジン-1-イルメチル、4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル、3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル、4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル及び4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチルにおいて使用される。

【0041】

「アルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、アルキル基が先に定義した通りである、アルキル-O-基を意味する。「 (C_{x-y}) アルコキシ」(x 及び y は、それぞれ整数である。)という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したアルコキシ基を意味する。例えば、 (C_{1-4}) アルコキシ基は、「 (C_{1-4}) アルキル」という用語が前記の意味を有する、式 (C_{1-4}) アルキル-O-の基を意味する。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ及び*tert*-ブトキシである。好ましくは、エトキシ及び特にメトキシである。 $-CO-R^{11}$ における R^{11} に対して用いられる (C_{1-4}) アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、 n -ブチルオキシ及び*tert*-ブトキシである。 R^1 中のフェニルにおける (C_{1-4}) アルコキシ置換基の例は、メトキシ及び n -ブチルオキシである。 R^2 に対して用いられる (C_{1-4}) アルコキシ基の例は、メトキシ及びイソプロポキシである。 R^{43} に対して用いられる (C_{1-4}) アルコキシ基の例は、メトキシである。

【0042】

「ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル」という用語は、ヒドロキシル基がアルキル基の炭素原子のいずれに結合していてもよいアルキル基を意味し、例えば、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルである。「ヒドロキシ- (C_{2-4}) アルキル」の例は2-ヒドロキシエチルである。

【0043】

「 (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{1-3}) アルキル」という用語は、アルコキシ基がアルキル基の炭素原子のいずれに結合していてもよいアルキル基を意味し、例えば、1-メトキシエチル、2-メトキシ-1-メチル-エチル及び2-メトキシエチルである。

【0044】

「ヒドロキシルー (C_{2-3}) アルコキシ」という用語は、ヒドロキシル基がアルコキシ基の炭素原子のいずれに結合していてもよいアルコキシ基を意味し、例えば 2-ヒドロキシエトキシである。

【0045】

「(C_{1-4}) アルコキシー (C_{2-3}) アルコキシ」という用語は、第 2 のアルコキシ基が第 1 のアルコキシ基の炭素原子のいずれに結合していてもよい第 1 のアルコキシ基を意味し、例えば 2-メトキシエトキシである。

【0046】

「アルキニル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、2～5 個の炭素原子及び 1 つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝の炭化水素鎖を意味する。「(C_{x-y}) アルキニル」(x 及び y は、それぞれ整数である。) という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したアルキニル基を意味する。例えば、(C_{2-5}) アルキニル基は 2～5 個の炭素原子を有する。アルキニル基の例はプロパー 2-イン-1-イルである。 R^1 におけるフェニル置換基に対して使用されるアルキニル基の例は 3-モルフォリン-4-イル-プロパー 1-イニルである。

【0047】

「フルオロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1 又は 2 以上の (場合によってはすべての) 水素原子がフッ素で置き換えられた、1～3 個の炭素原子を有する、先に定義したアルキル基を意味する。「(C_{x-y}) フルオロアルキル」(x 及び y は、それぞれ整数である。) という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したフルオロアルキル基を意味する。例えば、(C_{1-3}) フルオロアルキル基は、1～3 個の炭素原子を有し、1～7 個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルキル基の代表的な例としては、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル及び 2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。好ましくは (C_1) フルオロアルキル基、特にトリフルオロメチルである。

【0048】

「フルオロアルコキシ」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、1 又は 2 以上の (場合によってはすべての) 水素原子がフッ素で置き換えられた、1～3 個の炭素原子を有する、先に定義したアルコキシ基を意味する。「(C_{x-y}) フルオロアルコキシ」(x 及び y は、それぞれ整数である。) という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したフルオロアルコキシ基を意味する。例えば、(C_{1-3}) フルオロアルコキシ基は、1～3 個の炭素原子を有し、1～7 個の水素原子がフッ素で置き換えられている。フルオロアルコキシ基の代表的な例としては、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ及び 2, 2, 2-トリフルオロエトキシが挙げられる。好ましくは (C_1) フルオロアルコキシ基、特にトリフルオロメトキシである。

【0049】

「シアノ」という用語は、基-CNを意味する。

【0050】

「シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、3 から 6 個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環を意味する。「(C_{x-y}) シクロアルキル」(x 及び y はそれぞれ整数である。) という用語は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する、先に定義したシクロアルキル基を意味する。例えば、(C_{3-6}) シクロアルキル基は、3～6 個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルである。好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルであり；特にシクロプロピルである。基 R^{11} に対して用いられる (C_{3-6}) シクロアルキル基の例は、シクロプロピルである。フェニル置換基について (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} において使用される (C_{3-6}) シクロアルキル基の例はシクロプロピルであり、フェニル又はヘテロアリール置換基について (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{21} において使用される (C_{3-6}) シク

10

20

30

40

50

ロアルキル基の例は、シクロプロピル及びシクロブチルである。

【0051】

「 (C_{x-y}) シクロアルキル- (C_{x-y}) アルキル-O-」という用語は、先に定義した (C_{x-y}) アルキレン-O-基を介して分子の残りの部分に結合する、先に定義した (C_{x-y}) シクロアルキル基を意味する。そのような基の具体的な例はシクロプロピル-メトキシである。

【0052】

「1個の環酸素原子を任意に有する (C_{3-6}) シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、先に定義したシクロアルキル基を意味する。加えて、前記シクロアルキルの1個の環炭素原子は酸素原子により置き換えられていてもよい。そのような基の例は、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル等のシクロアルキル基；並びに、オキセタニル、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロ-2H-ピラニル等の酸素含有基である。

【0053】

「ヘテロシクリル」という用語は、明示的により狭く定義されない限り、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される場合も、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有する、飽和単環式炭化水素環を意味する（特に、1個の窒素原子、2個の窒素原子、1個の窒素原子及び1個の酸素原子、1個の酸素原子又は2個の酸素原子；好ましくはそのようなヘテロシクリルは、1若しくは2個の環酸素原子又は1個の窒素原子を有する。）。「 (C_{x-y}) ヘテロシクリル」という用語は、 $x \sim y$ 個の環原子を有するそのようなヘテロシクリル基を意味する。ヘテロシクリル基は、未置換であるか又は明示的に定義されるように置換される。 R^{41} が (C_{4-7}) ヘテロシクリル- X^{41} -を表す基 R^{41} に対して使用されるヘテロシクリル基の例は、オキセタン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、2,2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル（特に、2,2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル-メチル）、モルフォリン-4-イル（特にモルフォリン-4-イル-エチル）及び1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イルである。

【0054】

「 (C_{x-y}) ヘテロシクリル- (C_{x-y}) アルキル」という用語は、先に定義した (C_{x-y}) アルキレン基を介して分子の残りの部分に結合する、先に定義した (C_{x-y}) ヘテロシクリル基を意味する。 R^{41} に対して使用される (C_{4-7}) ヘテロシクリル- (C_{1-3}) アルキル基については、 $-(C_{1-3})$ アルキレン-基の例はメチレン及びエチレンである。 R^{41} が (C_{4-7}) ヘテロシクリル- X^{41} -を表す基 R^{41} に対して使用されるそのような (C_{4-7}) ヘテロシクリル- (C_{1-3}) アルキレン基のヘテロシクリル基部分の例は、2,2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル-メチレン及びモルフォリン-4-イル-エチレンである。

【0055】

R^1 の置換基フェニルは、独立に、未置換であるか、1、2又は3個の置換基により置換される。 R^1 としての1、2又は3個の置換基により置換されたフェニルに対する例は、2,6-ジメチル-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-n-ブチルオキシ-フェニル、2,6-ジメトキシ-フェニル、2-メトキシ-エトキシ-フェニル、2-メトキシ-6-メチル-フェニル、2-ブromo-6-フルオロ-フェニル、2,6-ジフルオロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル、2-フルオロ-6-(1-メトキシ-エチル)-フェニル、2-フルオロ-6-メチル-フェニル、2-フルオロ-6-(3-モルフォリン-4-イル-プロパー-1-イニル)-フェニル、2-フルオロ-6-ホルミル-フェニル、2-フルオロ-6-シアノ-フェニル、2-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-フェニル、2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル、2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル、2-フルオロ-6-ニトロ-フェニル、2-フルオロ-6-アセチル-フェニル、2-アミノ-6-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-6-メチルアミノメチル-

10

20

30

40

50

フェニル、2-ジメチルアミノメチル-6-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-6- {
 [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] -メチル} -フェニル、2-フルオロ
 -6- [(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ) -メチル] -フェニル、2-フル
 オロ-6- { [(2-メトキシ-エチル) -メチル-アミノ] -メチル} -フェニル、2-
 - { [エチル- (2-ヒドロキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -6-フルオロ-フェ
 ニル、2- { [ビス- (2-ヒドロキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -6-フルオロ
 -フェニル、2-アゼチジン-1-イルメチル-5-フルオロ-フェニル、2-フルオロ
 -6-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル、2-フルオロ-6-ピペリジン-1-イル
 メチル-フェニル、2-フルオロ-6-モルフォリン-4-イル-フェニル、2-フル
 オロ-6-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル、2-フルオロ-6-モルフォリン-
 4-イルメチル-フェニル、2-フルオロ-6- (2-モルフォリン-4-イル-エチル)
) -フェニル、2-フルオロ-6- (3-モルフォリン-4-イル-プロピル) -フェニ
 ル、2-フルオロ-6- (1-メチル-ピペラジン-4-イル) -メチル-フェニル、2-
 フルオロ-6- (3-メトキシ-アゼチジン-1-イルメチル) -フェニル、2-フル
 オロ-6- (4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル) -フェニル、2-フルオロ
 -6- (3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル) -フェニル、2-フルオロ-6-
 [1- (3-メトキシ-アゼチジン-1-イル) -エチル] -フェニル、2-フルオロ-
 6- (4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル) -フェニル、2- (4-ジメチルア
 ミノ-ピペリジン-1-イルメチル) -6-フルオロ-フェニル、1-ヒドロキシ-フェ
 ニル、2-ヒドロキシ-エトキシ-フェニル、オキセタン-3-イル-オキシ-フェニル
 、シクロプロピル-メトキシ-フェニル、シクロブチル-オキシ-フェニル、2- (テ
 ラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ) -フェニル、1-ベンジルオキシ-フェニル又は1-
 トリフルオロメトキシ-フェニルである。

【0056】

R²の置換基フェニルは、独立に、未置換であるか、1、2又は3個の置換基により置
 換され、特に1又は3個の置換基により置換される。R²としての1又は3個の置換基に
 より置換されたフェニルに対する例は、2-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-トリ
 フルオロメチル-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-イソプロポキシ-フェニル、
 2-シクロプロピル-フェニル、2-シクロプロピル-オキシ-フェニル、2-オキセタ
 ン-3-イル-オキシ-フェニル、2-シクロプロピルメトキシ-フェニル、2-シクロ
 ブチル-オキシ-フェニル又は2, 4-ジフルオロ-6-イソプロポキシ-フェニルであ
 る。

【0057】

「ヘテロアリアル」という用語は、単独で使用される場合も、組み合わせて使用される
 場合も、それぞれが酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される、1から最大で3個のヘテ
 ロ原子を有する、5又は6員の単環式芳香環を意味する。そのようなヘテロアリアル基の
 例は、フラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、チ
 アゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ト
 リアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニルである。好ましい
 5又は6員のヘテロアリアル基は、ピラゾリル、オキソジアゾリル、チアゾリル、ピリジ
 ニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルである。上記のヘテロアリアル基は、
 未置換であるか、又は、明示的に定義するように置換される。5又は6員のヘテロアリアル
 基が、分子の残りの部分の結合点に対してオルト位で置換されている場合には、そのよ
 うな置換基は分子の残りの部分の結合点に対して直近で (in direct neibo
 urhood) 結合し、すなわち、相対的1, 2-配置にあるものとする。R¹が「5又
 は6員のヘテロアリアル」を表す場合には、この用語は、上記の5又は6員の基、特にピ
 ラゾリル、オキソジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル又はピリダジニルを意味する。
 置換基R¹に対しては、そのような5又は6員のヘテロアリアル基は未置換であるか又は
 1、2若しくは3個の置換基により置換され (特に1又は2個の置換基により置換され、
 とりわけ2個の置換基により置換され)、上記置換基は、(C₁₋₄) アルキル、(C₁₋

10

20

30

40

50

4) アルコキシ、シアノ又はハロゲン（特にフルオロ又はクロロ、とりわけクロロ）から独立に選択される。少なくとも1個の窒素原子及び任意で窒素又は酸素から選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を有する5員のヘテロアリアルに対する例は、2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル、4-クロロ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル、2, 4, 5-トリメチル-2H-ピラゾール-3-イル、5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル、4-ホルミル-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル、4-シアノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル、4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル、5-シクロプロピル-2, 4-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル、5-シクロプロピル-4-ホルミル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル、5-イソプロピル-〔1, 3, 4〕オキソジアゾール-2-イル、5-トリフルオロメチル-〔1, 3, 4〕オキソジアゾール-2-イルである。1又は2個の窒素原子を有する6員のヘテロアリアル基に対する例は、3-メトキシ-ピリジン-2-イル、3, 5-ジメトキシ-ピリジン-4-イル、2, 4-ジメトキシオキシ-ピリジン-3-イル、3-メチル-ピリジン-2-イル、4-メチル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル、2-メチル-4-メトキシ-ピリジン-3-イル、2-シアノ-4-メチル-ピリジン-3-イル、2, 4-ジメチル-ピリジン-3-イル、3, 5-ジメチル-ピリジン-4-イル、3-フルオロ-ピリジン-2-イル、2-フルオロ-ピリジン-3-イル、4-フルオロ-ピリジン-3-イル、3, 5-ジフルオロ-ピリジン-4-イル、3, 5-ジクロロ-ピリダジン-4-イル、3, 4-ジクロロ-ピリダジン-2-イル、4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル又は4-メチル-6-メトキシ-ピリミジン-5-イルである。

【0058】

置換基 R^2 に対して、そのような5又は6員のヘテロアリアル基は、未置換であるか又は1、2若しくは3個の置換基により置換された（特に、1個の置換基により置換された）ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルであり、当該置換基は、(C₁₋₃)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）、(C₁₋₃)フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）、(C₁₋₄)アルキル（特に、メチル及びイソプロピル）、(C₁₋₄)アルコキシ（特に、メトキシ及びイソプロポキシ）、ハロゲン（特にクロロ）から独立に選択される。少なくとも1個の窒素原子及び任意で窒素又は酸素から選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を有する5員のヘテロアリアルに対する例は、2-トリフルオロメチル-チアゾール-4-イル及び2-メチル-4-トリフルオロメチル-チアゾール-5-イルである。1又は2個の窒素原子を有する6員のヘテロアリアル基に対する例は、3-メトキシ-ピリジン-2-イル、3-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル、4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、2-トリフルオロ-ピリジン-3-イル、4-イソプロピル-ピリジン-3-イル、3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル、4-メトキシ-ピリダジン-3-イル、4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イル、4-メチル-ピリダジン-3-イル、6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-イル、6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イル、4-メトキシ-ピリミジン-5-イル、4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イル、3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イル、3-メトキシ-ピラジン-2-イル、3-イソプロポキシ-ピラジン-2-イル又は3-イソプロピル-ピラジン-2-イルである。

【0059】

本発明のさらなる態様を以下に記述する：

2) 第2の態様は、

— 環Aが、 R^1 が結合する環窒素原子を有する4～7員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか、又は、1個の(C₁₋₃)アルキル（特にメチル）、フルオロ若しくは(C₁₋₄)アルコキシ-カルボニル（特にエトキシ-カルボニル）により置換されるか、又は、2個の置換基により置換され、当該置換基は2個の(C₁₋₃)アルキル（特にメチル）置換基若しくは2個のフルオロ置換基であり〔特に、そのような環Aは、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、4-メチル-ピロリジ

ン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、3-フルオロ-ピペリジン-1, 4-ジイル、2-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-(エトキシカルボニル)-ピペリジン-1, 4-ジイル、3, 3-ジメチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 4-ジイルである。] ; 又は、

ー 環Aが、R¹が結合する環窒素原子を有する7又は8員の架橋二環式飽和炭素環を表し、当該環は未置換である[特に、そのような環は2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 5-ジイル、3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3, 6-ジイルである。] ;

態様1)に従う化合物に関する。

【0060】

3) 別の態様は、環Aが、R¹が結合する環窒素原子を有する4~7員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか、又は、1個の(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、フルオロ若しくは(C₁₋₄)アルコキシ-カルボニル(特にエトキシ-カルボニル)により置換され、又は、2個の置換基により置換され、当該置換基は、2個の(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)置換基若しくは2個のフルオロ置換基である[特に、そのような環Aは、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、4-メチル-ピロリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、3-フルオロ-ピペリジン-1, 4-ジイル、2-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-(エトキシカルボニル)-ピペリジン-1, 4-ジイル、3, 3-ジメチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 4-ジイルである。] ; 態様1)に従う化合物に関する。

【0061】

4) 別の態様は、環Aが、未置換であるか、1又は2個の置換基により置換されたアゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 4-ジイル、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 5-ジイル、3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3, 6-ジイルを表し、当該置換基が、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、フルオロ又は(C₁₋₄)アルコキシ-カルボニル(特にエトキシ-カルボニル)の群より選択される[特に、そのような環Aは、アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、4-メチル-ピロリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、3-フルオロ-ピペリジン-1, 4-ジイル、2-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-(エトキシカルボニル)-ピペリジン-1, 4-ジイル、3, 3-ジメチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 4-ジイル、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 5-ジイル、3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3, 6-ジイルである。] ;

態様1)に従う化合物に関する。

【0062】

5) 別の態様は、環Aが、

ー アゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、4-メチル-ピロリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、3-フルオロ-ピペリジン-1, 4-ジイル、2-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-(エトキシカルボニル)-ピペリジン-1, 4-ジイル、3, 3-ジメチル-ピペリジン-1, 4-ジイル若しくはアゼパン-1, 4-ジイル ; 又は、

ー 2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 5-ジイル、3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3, 6-ジイル ;

を表す ; 態様1)に従う化合物に関し、副態様において、環Aは、ピロリジン-1, 3-ジイル又はピペリジン-1, 4-ジイル(特にピペリジン-1, 4-ジイル)を表す。

【0063】

10

20

30

40

50

6) 別の態様は、

- Xが CR^5 を表し；Zが CR^5 を表し；かつ、Yが CR^5 を表し；各 R^5 が、独立に、水素又は (C_{1-3}) アルキル（特にメチル）を表し；好ましくは、最大で1個の R^5 が水素ではなく〔特に、すべての R^5 は水素を表す。〕；
 - XがCHを表し；ZがNを表し；かつ、Yが CR^5 を表し；各 R^5 が、独立に、水素又は (C_{1-3}) アルキル（特にメチル）を表し；〔特に、 R^5 は水素を表す。〕；
 - XがNを表し；Zが CR^5 を表し；かつ、Yが CR^5 を表し；各 R^5 が、独立に、水素又は (C_{1-3}) アルキル（特にメチル）を表し；好ましくは、最大で1個の R^5 が水素ではなく〔特に、すべての R^5 は水素を表す。〕；
 - XがNを表し；ZがNを表し；かつ、Yが CR^5 を表し； R^5 が、水素又は (C_{1-3}) アルキル（特にメチル）を表す；〔特に、 R^5 は水素を表す。〕；
- 態様1)～5)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0064】

- 7) 別の態様は、X及びZの一方がCH又はNを表し；他方がCHを表し；かつ、Yが CR^5 を表し、 R^5 が水素又は (C_{1-3}) アルキルを表す（特に R^5 が水素を表す）；態様1)～5)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0065】

8) 別の態様は、 R^{11} が、

- (C_{1-4}) アルキル（特に、メチル、イソプロピル）；
- $-CO-R^{11}$ (R^{11} は、 (C_{1-4}) アルキル（特にtert-ブチル）； (C_{1-4}) アルコキシ（特に、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ）；フェニル、フェノキシ； (C_{3-6}) シクロアルキル（特にシクロプロピル）；又は、1個の環酸素を任意で有し（特にオキセタン-3-イルオキシ）、1個のメチル若しくはトリフルオロメチルにより任意に置換された（特に3-メチル-オキセタン-3-イルオキシ、3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イルオキシ） (C_{3-6}) シクロアルコキシを表す。）；〔特に、そのような基 $-CO-R^{11}$ は、tert-ブチル-カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、オキセタン-3-イル-オキシ-カルボニル、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-オキシ-カルボニル、(3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イル)-オキシ-カルボニル、フェニルカルボニル、フェノキシカルボニル、シクロプロピルカルボニルである。〕；
- ベンジルであって、当該ベンジルのフェニル環が、任意で、1又は2個のハロゲンにより置換された、ベンジル〔特に2,4-ジクロロベンジル〕；
- フェニルであって、未置換であるか、1,2又は3個の置換基により置換され（特に1又は2個の置換基により置換され、少なくとも1個の置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し；とりわけ、オルト位において2個の置換基により置換され）、当該置換基が、
 - (C_{1-4}) アルキル（特に、メチル、イソプロピル）；
 - (C_{1-4}) アルコキシ（特に、メトキシ、n-ブチルオキシ）；
 - (C_{1-3}) フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）；
 - (C_{1-3}) フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）；
 - ハロゲン（特に、フルオロ、ブロモ）；
 - シアノ；
 - ニトロ；
 - ヒドロキシ；
 - ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル（特に、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）；
 - (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{1-3}) アルキル（特に1-メトキシエチル）；
 - ヒドロキシ- (C_{2-3}) アルコキシ（特に2-ヒドロキシ-エトキシ）；
 - (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{2-3}) アルコキシ（特に2-メトキシ-エトキシ）；

— (C₃₋₆) シクロアルキル—X¹²— (X¹²は、直接結合、—O—又は—(C₁₋₃) アルキレン—O—を表し、上記(C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。) [特に、そのような基(C₃₋₆) シクロアルキル—X¹²—は、シクロプロピル、シクロプロピル—オキシ、シクロブチル—オキシ、オキセタン—3—イル—オキシ、シクロプロピル—メトキシ又はテトラヒドロピラン—4—イル—オキシである。]
]

— R¹³—CO—X¹³— (X¹³は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキレンを表し、R¹³は、水素又は(C₁₋₄) アルキルを表す。)(特に、そのような基R¹³—CO—X¹³は、ホルミル、アセチル、2—オキソ—エチルである。);

— 3—(モルフォリン—4—イル)—プロパー—1—イニル;

— R^{14a}R^{14b}N—X¹⁴— (X¹⁴は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキレンを表し; R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ—(C₂₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ—(C₂₋₄) アルキルを表すか; 又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~6員の飽和環を形成し; 当該環は、任意で、1個の(C₁₋₄) アルキル(特にメチル)、ヒドロキシ、(C₁₋₄) アルコキシ(特にメトキシ)又はジメチルアミノにより置換される。);

[特に、そのような基R^{14a}R^{14b}N—X¹⁴—は、アミノ、メチルアミノ—メチル、ジメチルアミノ—メチル、[(2—ヒドロキシエチル)—メチルアミノ]—メチル、[(2—ヒドロキシエチル)—エチルアミノ]—メチル、[(2—メトキシ—1—メチル—エチル)—アミノ]—メチル、[(2—メトキシエチル)—メチルアミノ]—メチル、[ジ—(2—ヒドロキシエチル)—アミノ]—メチル、(アゼチジン—1—イル)—メチル、(ピロリジン—1—イル)—メチル、(ピペリジン—1—イル)—メチル、モルフォリン—4—イル、ピペラジン—1—イルメチル (モルフォリン—4—イル)—メチル、2—(モルフォリン—4—イル)—エチル、3—(モルフォリン—4—イル)—プロピル、(3—メトキシ—アゼチジン—1—イル)—メチル、1—(3—メトキシ—アゼチジン—1—イル)—エチル、(1—メチル—ピペラジン—4—イル)—メチル、(4—ヒドロキシピペリジン—1—イル)—メチル、(4—メトキシピペリジン—1—イル)—メチル、(3—メトキシ—ピロリジン—1—イル)—メチル、(4—ジメチルアミノ—ピペリジン—1—イル)—メチルである。]; 又は、

— ベンジルオキシ;

から独立に選択される、フェニル; 又は、

— 5又は6員のヘテロアリール(特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル)であって、当該5又は6員のヘテロアリールが、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され(特に、1、2又は3個の置換基により置換され、少なくとも1個の置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し; とりわけ、オルト位において2個の置換基により置換され)、当該置換基が、

— (C₁₋₄) アルキル(特に、メチル、イソプロピル);

— (C₁₋₄) アルコキシ(特にメトキシ);

— (C₁₋₃) フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル);

— (C₁₋₃) フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ);

— ハロゲン(特に、フルオロ、クロロ);

— シアノ;

— (C₃₋₆) シクロアルキル—X¹²— (X¹²は、直接結合、—O—又は—(C₁₋₃) アルキレン—O—を表す。); [特に、そのような基(C₃₋₆) シクロアルキル—X¹²—はシクロプロピルである。]; 又は、

— R¹³—CO—X¹³— (X¹³は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキレンを表し、R¹³は、水素又は(C₁₋₄) アルキルを表す。)(特に、そのような基R¹³—CO—X¹³はホルミルである。);

から独立に選択される、5又は6員のヘテロアリール(特に、ピラゾリル、オキサジアゾ

10

20

30

40

50

リル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) ;

を表す、態様 1) ~ 7) のいずれか 1 つに従う化合物に関し、副態様において、 R^{11} は、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) を表し ; 当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールは先に定義したように置換される。

【 0 0 6 6 】

9) 別の態様は、 R^{11} が、

— $CO-R^{11}$ (R^{11} は、(C_{1-4}) アルキル (特に *tert*-ブチル) ; 又は (C_{1-4}) アルコキシ (特に、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ) を表す。) ; [特に、そのような基 $CO-R^{11}$ は、*tert*-ブチル-カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルである。] ;

— フェニルであって、1、2 又は 3 個の置換基により置換され (特に、1 又は 2 個の置換基により置換され、少なくとも 1 個の置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し ; とりわけ、オルト位において 2 個の置換基により置換され)、当該置換基が、

— (C_{1-4}) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;

— (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) ;

— (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

— (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;

— ハロゲン (特に、フルオロ、ブromo) ;

— シアノ ;

— ニトロ ;

— ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル (特に、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) ;

— (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{1-3}) アルキル (特に 1-メトキシエチル) ;

— ヒドロキシ- (C_{2-3}) アルコキシ (特に 2-ヒドロキシ-エトキシ) ;

— (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{2-3}) アルコキシ (特に 2-メトキシ-エトキシ) ;

— (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} - (X^{12} は、直接結合、 $-O-$ 又は $-(C_{1-3})$ アルキレン- $O-$ を表す。) ; [特に、そのような基 (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} は、シクロブチル-オキシ又はシクロプロピル-メトキシである。] ; 又は、

— $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ (X^{14} は、直接結合又は (C_{1-3}) アルキレンを表し ; R^{14a} 及び R^{14b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ- (C_{2-4}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ- (C_{2-4}) アルキルを表すか ; 又は、 R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される 1 個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する 4 ~ 6 員の飽和環を形成し ; 当該環は、任意で、1 個の (C_{1-4}) アルキル (特にメチル)、ヒドロキシ、(C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) 又はジメチルアミノにより置換される。) ;

[特に、そのような基 $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ は、アミノ、メチルアミノ-メチル、ジメチルアミノ-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-エチルアミノ]-メチル、[(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-アミノ]-メチル、[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[ジ-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル、(アゼチジン-1-イル)-メチル、(ピロリジン-1-イル)-メチル、(ピペリジン-1-イル)-メチル、モルフォリン-4-イル、(モルフォリン-4-イル)-メチル、ピペラジン-1-イルメチル、2-(モルフォリン-4-イル)-エチル、3-(モルフォリン-4-イル)-プロピル、(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-メチル、1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エチル、(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-メチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-メチル、(4-メトキシピペリジン-1-イル)-メチル、(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-メチル、(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-

10

20

30

40

50

1-イル) -メチルである。] ;

から独立に選択される、フェニル ; 又は、

— 5又は6員のヘテロアリアル (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) であって、当該5又は6員のヘテロアリアルが、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され (特に、1、2又は3個の置換基により置換され、少なくとも1個の置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し ; とりわけ、オルト位において2個の置換基により置換され)、当該置換基が、

— (C₁₋₄) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;

— (C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) ;

— (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

— ハロゲン (特に、フルオロ、クロロ) ;

— シアノ ; 又は、

— (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²- (X¹²は直接結合を表す。) [特に、そのような基 (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²-はシクロプロピルである。] ;

から独立に選択される、5又は6員のヘテロアリアル (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) ;

を表す、態様1) ~ 7) のいずれか1つに従う化合物に関し、副態様において、R¹は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアル (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) を表し ; 当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアルは先に定義したように置換される。

[0067]

10) 別の態様は、R¹が、

— CO-R¹¹ (R¹¹は、(C₁₋₄) アルキル (特にtert-ブチル) ; 又は (C₁₋₄) アルコキシ (特に、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ) を表す。) ; [特に、そのような基-CO-R¹¹は、tert-ブチル-カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルである。] ;

— フェニルであって、1、2又は3個の置換基により置換され (特に、1又は2個の置換基により置換され) ; 1個の置換基が、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル)、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) 又はハロゲン (特にフルオロ) であり [特に、そのような置換基は、メチル、メトキシ又はフルオロ ; とりわけメチルである。] ; 当該置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し ; 存在する場合には、残りの置換基が :

— (C₁₋₄) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;

— (C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) ;

— (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

— (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;

— ハロゲン (特に、フルオロ、ブロモ) ;

— シアノ ;

— ヒドロキシ- (C₁₋₃) アルキル (特に、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) ;

— (C₁₋₄) アルコキシ- (C₁₋₃) アルキル (特に1-メトキシエチル) ;

— (C₁₋₄) アルコキシ- (C₂₋₃) アルコキシ (特に2-メトキシ-エトキシ) ;

— (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²- (X¹²は、直接結合、-O-又は-(C₁₋₃) アルキレン-O-を表す。) ; [特に、そのような基 (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²-は、シクロブチル-オキシ又はシクロプロピル-メトキシである。] ; 又は、

— R^{14a}R^{14b}N-X¹⁴- (X¹⁴は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキレンを表し ; R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ- (C₂₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ- (C₂₋₄) アルキルを表すか ; 又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさら

10

20

30

40

50

なる環ヘテロ原子を任意で有する 4～6 員の飽和環を形成し；当該環は、任意で、1 個の (C₁₋₄) アルキル (特にメチル)、ヒドロキシ、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) 又はジメチルアミノにより置換される。)；

〔特に、そのような基 R^{14a}R^{14b}N-X¹⁴- は、アミノ、メチルアミノ-メチル、ジメチルアミノ-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-エチルアミノ]-メチル、[(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-アミノ]-メチル、[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[ジ-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル、(アゼチジン-1-イル)-メチル、(ピロリジン-1-イル)-メチル、(ピペリジン-1-イル)-メチル、モルフォリン-4-イル、(モルフォリン-4-イル)-メチル、ピペラジン-1-イルメチル、2-(モルフォリン-4-イル)-エチル、3-(モルフォリン-4-イル)-プロピル、(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-メチル、1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エチル、(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-メチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-メチル、(4-メトキシピペリジン-1-イル)-メチル、(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-メチル、(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-メチルである。〕；

から独立に選択される、フェニル；又は、

— 5 又は 6 員のヘテロアリール (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) であって、当該 5 又は 6 員のヘテロアリールが、独立に、1、2 又は 3 個の置換基により置換され；1 個の置換基が、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル)、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) 又はハロゲン (特にフルオロ) であり；当該置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し；存在する場合には、残りの置換基が、

- (C₁₋₄) アルキル (特に、メチル、イソプロピル)；
- (C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ)；
- (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル)；
- ハロゲン (特に、フルオロ、クロロ)；
- シアノ；又は、

— (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²- (X¹² は直接結合を表す。)；〔特に、そのような基 (C₃₋₆) シクロアルキル-X¹²- はシクロプロピルである。〕；

から独立に選択される、5 又は 6 員のヘテロアリール (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル)；

を表す、態様 1)～7) のいずれか 1 つに従う化合物に関し、副態様において、R¹ は、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル及びピリミジニルから選択されるフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表し；当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールは先に定義したように置換される。

【0068】

11) 別の態様は、R¹ が、

- -CO-R¹¹ (R¹¹ は (C₁₋₄) アルコキシ (特に、イソプロポキシ、tert-ブトキシ) を表す。)；
- フェニルであって、1、2 又は 3 個の置換基により置換され (特に、1 又は 2 個の置換基により置換され)；1 個の置換基が、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル)、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) 又はハロゲン (特にフルオロ) であり〔特に、そのような置換基は、メチル、メトキシ又はフルオロ；とりわけメチルである。〕；当該置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し；存在する場合には、残りの置換基が：

- (C₁₋₄) アルキル (特に、メチル、イソプロピル)；
- (C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ)；
- (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル)；
- (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ)；

— ハロゲン（特に、フルオロ、ブロモ）；
 — シアノ；
 — ヒドロキシ—（ C_{1-3} ）アルキル（特に、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル）；
 —（ C_{1-4} ）アルコキシ—（ C_{1-3} ）アルキル（特に1-メトキシエチル）；
 —（ C_{1-4} ）アルコキシ—（ C_{2-3} ）アルコキシ（特に2-メトキシ-エトキシ）；
 —（ C_{3-6} ）シクロアルキル— X^{12} —（ X^{12} は、直接結合、—O—又は—（ C_{1-3} ）アルキレン—O—を表す。）；[特に、そのような基（ C_{3-6} ）シクロアルキル— X^{12} —は、シクロブチル-オキシ又はシクロプロピル-メトキシである。]；又は、
 — $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ —（ X^{14} は、直接結合又は（ C_{1-3} ）アルキレンを表し； R^{14a} は、水素又は（ C_{1-4} ）アルキルを表し、かつ、 R^{14b} は、独立に、水素、（ C_{1-4} ）アルキル、ヒドロキシ—（ C_{2-4} ）アルキル又は（ C_{1-3} ）アルコキシ—（ C_{2-4} ）アルキルを表すか；又は、 R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～6員の飽和環を形成し；当該環は、任意で、1個の（ C_{1-4} ）アルキル（特にメチル）、ヒドロキシ、（ C_{1-4} ）アルコキシ（特にメトキシ）又はジメチルアミノにより置換される。）；

10

[特に、そのような基 $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ —は、アミノ、メチルアミノ-メチル、ジメチルアミノ-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-エチルアミノ]-メチル、[(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-アミノ]-メチル、[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[ジ-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル、(アゼチジン-1-イル)-メチル、(ピロリジン-1-イル)-メチル、(ピペリジン-1-イル)-メチル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イルメチル、(モルフォリン-4-イル)-メチル、2-(モルフォリン-4-イル)-エチル、3-(モルフォリン-4-イル)-プロピル、(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-メチル、1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エチル、(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-メチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-メチル、(4-メトキシピペリジン-1-イル)-メチル、(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-メチル、(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-メチルである。]；

20

30

から独立に選択される、フェニル；又は、

— 6員のヘテロアリアル（特に、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル）であって；当該6員のヘテロアリアルが、独立に、1、2又は3個の置換基により置換され（特に、1又は2個の置換基により置換され）；1個の置換基が、（ C_{1-4} ）アルキル（特にメチル）、（ C_{1-4} ）アルコキシ（特にメトキシ）又はハロゲン（特にフルオロ）であり；当該置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し；存在する場合には、残りの置換基が、

—（ C_{1-4} ）アルキル（特に、メチル、イソプロピル）；
 —（ C_{1-4} ）アルコキシ（特にメトキシ）；
 —（ C_{1-3} ）フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）；
 — ハロゲン（特にフルオロ）；
 — シアノ；又は、

40

—（ C_{3-6} ）シクロアルキル— X^{12} —（ X^{12} は直接結合を表す。）[特に、そのような基（ C_{3-6} ）シクロアルキル— X^{12} —はシクロプロピルである。]；

から独立に選択される、6員のヘテロアリアル（特に、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル）；

を表す、態様1)～7)のいずれか1つに従う化合物に関し、副態様において、 R^1 は、ピリジニル、ピリダジニル及びピリミジニルから選択されるフェニル又は6員のヘテロアリアルを表し；当該フェニル又は6員のヘテロアリアルは先に定義したように置換される。

[0069]

50

12) 別の態様は、 R^1 が、フェニルであって、1、2又は3個の置換基により置換され（特に、1又は2個の置換基により置換され）；

- 1個の置換基が、
 - (C₁₋₄)アルキル（特にメチル）；
 - (C₁₋₄)アルコキシ（特にメトキシ）；又は、
 - ハロゲン（特にフルオロ）；
- であり；

当該置換基が分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において結合し〔特に、そのような置換基は、メチル、メトキシ又はフルオロ；とりわけメチルである。〕；

- 存在する場合には、残りの置換基が：
- メチル；
- メトキシ；
- ハロゲン（特にフルオロ）；
- シアノ；又は、
- アミノ；

から独立に選択される、フェニル；

を表す、態様1)～7)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0070】

13) 別の態様は、 R^2 が、フェニル又は6員のヘテロアリール（特に、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル）を表し〔特に、 R^2 はフェニルを表す。〕；当該フェニル又は6員のヘテロアリールは、独立に、1又は2個の置換基により置換され（特に、1個の置換基により置換され、とりわけ、分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において1個の置換基により置換され）、当該置換基は、

- (C₁₋₄)アルキル（特に、メチル、イソプロピル）；
- (C₁₋₄)アルコキシ（特に、メトキシ、イソプロポキシ）；
- (C₁₋₃)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）；
- (C₁₋₃)フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）；
- ハロゲン（特に、クロロ、フルオロ）；又は、
- (C₃₋₆)シクロアルキル- X^{21} - (X^{21} は、直接結合、-O-又は-(C₁₋₃)アルキレン-O-を表し、当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。)；〔特に、そのような基(C₃₋₆)シクロアルキル- X^{21} -は、シクロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロプロピル-メトキシである。〕；

から独立に選択される；態様1)～12)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0071】

14) 別の態様は、 R^2 が、フェニル又は6員のヘテロアリール（特に、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル）を表し〔特に、 R^2 はフェニルを表す。〕；当該フェニル又は6員のヘテロアリールは、分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において1個の置換基により置換され、当該置換基は、

- (C₁₋₄)アルキル（特に、メチル、イソプロピル）；
- (C₁₋₄)アルコキシ（特に、メトキシ、イソプロポキシ）；
- (C₁₋₃)フルオロアルキル（特にトリフルオロメチル）；
- (C₁₋₃)フルオロアルコキシ（特にトリフルオロメトキシ）；又は、
- (C₃₋₆)シクロアルキル- X^{21} - (X^{21} は、直接結合、-O-又は-(C₁₋₃)アルキレン-O-を表し、当該(C₃₋₆)シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。)；〔特に、そのような基(C₃₋₆)シクロアルキル- X^{21} -は、シクロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロプロピル-メトキシである。〕；

から独立に選択される；態様1)～12)のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0072】

15) 別の態様は、
 R^2 が、フェニルであって、分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において1個の置換基により置換され、上記置換基が、

- (C₁₋₄) アルキル (特にイソプロピル) ;
 - (C₁₋₄) アルコキシ (特に、メトキシ、イソプロポキシ) ;
 - (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;
 - (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ; 又は、
 - シクロプロピル-オキシ、シクロプロピル-メトキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ ;
- から独立に選択される、フェニル ;

10

を表すか ;
 又は、 R^2 が6員のヘテロアリール (特に、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル) を表し ; 当該6員のヘテロアリールが、分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において1個の置換基により置換され、上記置換基が、

- (C₁₋₄) アルキル (特にイソプロピル) ;
 - (C₁₋₄) アルコキシ (特に、メトキシ、イソプロポキシ) ;
 - (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ; 又は、
 - (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;
- から独立に選択される6員のヘテロアリール (特に、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル) を表す ;

20

態様1) ~ 12) のいずれか1つに従う化合物に関する。

【0073】

16) 別の態様は、 R^3 が、水素又はメチル (特に水素) を表す、態様1) ~ 15) のいずれか1つに従う化合物に関する。副態様において、 R^3 は水素を表す。

【0074】

17) 別の態様は、

R^4 が、

- (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ;
 - ヒドロキシー (C₁₋₃) アルキル (特にヒドロキシメチル) ;
 - —O— R^{41} (R^{41} は、
 - 水素 ;
 - (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ;
 - (C₂₋₄) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C₂₋₄) アルキル (特に、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル) ;
 - $R^{41a}R^{41b}N$ — (C₂₋₃) アルキレン— (R^{41a} 及び R^{41b} は、独立に、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。) (特に、そのような基は2-ジメチルアミノ-エチルである。) ; 又は、
 - (C₄₋₇) ヘテロシクリル— X^{41} — (X^{41} は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し、上記 (C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し ; そのような基 (C₄₋₇) ヘテロシクリル— X^{41} —O—の酸素原子は、少なくとも2個の (環及び/又は鎖) 炭素原子により、そのような環ヘテロ原子から隔てられ ; 当該 (C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は :
 - (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ; 及び/又は、
 - 遊離原子価を有する環窒素原子に結合した (C₁₋₄) アルコキシ-カルボニル ;
 から独立に選択される。) [特に、そのような (C₄₋₇) ヘテロシクリル— X^{41} —基は、オキセタン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、2, 2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル-メチル、2-モルフォリン-4-イル-エチル、1-tert-ブトキシ-カルボニル-ピペリジン-4-イル、ピペリジン-4-イルである。] ;
- を表す。) ;

30

40

50

— $\text{NR}^{42a}\text{R}^{42b}$ (R^{42a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表し、かつ、 R^{42b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ—(C_{2-3}) アルキル、ヒドロキシ—(C_{2-3}) アルキルを表すか、又は、 R^{42a} 及び R^{42b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか又は1個の(C_{1-3}) アルキル (特にメチル) 若しくは(C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) により置換される。) [特に、そのような基— $\text{NR}^{42a}\text{R}^{42b}$ は、(2-ヒドロキシエチル)—アミノ、(2-ヒドロキシエチル)—メチル—アミノ、(2-メトキシエチル)—アミノ、モルフォリン—4-イル、3-メトキシ—アゼチジニル又は4-メチル—ピペラジン—1-イルである。] ; 又は、

— CO—R^{43} (R^{43} は、(C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) ; 又は、— $\text{NR}^{43a}\text{R}^{43b}$ (R^{43a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) を表し、 R^{43b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル (特にメチル)、(C_{1-3}) アルコキシ—(C_{2-3}) アルキル (特に2-メトキシ—エチル) 又はヒドロキシ—(C_{2-3}) アルキル (特に2-ヒドロキシ—エチル) を表す。) を表す。) [特に、そのような基— CO—R^{43} は、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチル—カルバモイル、ジメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイルである。] ;

を表す; 態様1)～16) のいずれか1つに従う化合物に関し、副態様において、 R^4 は、先に定義した— O—R^{41} を表し; 特に、 R^4 は(C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) を表す。

【0075】

18) 別の態様は、

R^4 が、

— (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) ;

— ヒドロキシ—(C_{1-3}) アルキル (特にヒドロキシメチル) ;

— —O—R^{41} (R^{41} は、

— 水素 ;

— (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) ;

— (C_{2-4}) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C_{2-4}) アルキル (特に、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル) ;

— $\text{R}^{41a}\text{R}^{41b}\text{N—}$ (C_{2-3}) アルキレン— (R^{41a} 及び R^{41b} は、独立に、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表す。) (特に、そのような基は2-ジメチルアミノ—エチルである。) ; 又は、

— (C_{4-7}) ヘテロシクリル— X^{41} — (X^{41} は、直接結合又は— CH_2 —を表し、(C_{4-7}) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し; そのような基 (C_{4-7}) ヘテロシクリル— X^{41} — O— の酸素原子は、少なくとも2個の(環及び/又は鎖)炭素原子により、そのような環ヘテロ原子から隔てられ; 当該(C_{4-7}) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか、又は、遊離原子価を有する環窒素原子において1個の(C_{1-4}) アルキル (特にメチル) により置換され、又は、2個のメチルにより置換される。) ;

[特に、そのような(C_{4-7}) ヘテロシクリル— X^{41} —基は、オキセタン—3-イル、1-メチル—ピロリジン—3-イル、2, 2-ジメチル—ジオキサラン—4-イル—メチル、2-モルフォリン—4-イル—エチルである。] ;

— $\text{NR}^{42a}\text{R}^{42b}$ (R^{42a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) を表し、かつ、 R^{42b} は、独立に、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ—(C_{2-3}) アルキル、ヒドロキシ—(C_{2-3}) アルキルを表すか; 又は、 R^{42a} 及び R^{42b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか、又は、1個の、遊離原子価を有する環窒素原子に結合した(C_{1-3}) アルキル (特にメチル) 若し

10

20

30

40

50

くは環炭素原子に結合した (C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) により置換される。) [特に、そのような基 $-NR^{42a}R^{42b}$ は、(2-ヒドロキシエチル) -アミノ、(2-ヒドロキシエチル) -メチル-アミノ、(2-メトキシエチル) -アミノ、モルフォリン-4-イル、3-メトキシ-アゼチジニル又は4-メチル-ピペラジン-1-イルである。] ; 又は、

- $-CO-R^{43}$ (R^{43} は、(C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) ; 又は、 $-NR^{43a}R^{43b}$ (R^{43a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) を表し、 R^{43b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル (特にメチル)、(C_{1-3}) アルコキシ- (C_{2-3}) アルキル (特に2-メトキシ-エチル) 又はヒドロキシ- (C_{2-3}) アルキル (特に2-ヒドロキシ-エチル) を表す。) を表す。) ; [特に、そのような基 $-CO-R^{43}$ は、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイルである。] ; を表す ; 態様1) ~ 16) のいずれか1つに従う化合物に関し、副態様において、 R^4 は、先に定義した $-O-R^{41}$ を表し ; 特に、 R^4 は (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) を表す。

[0076]

19) 別の態様は、
 R^4 が、

- (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) ;
- ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル (特にヒドロキシメチル) ;
- $-O-R^{41}$ (R^{41} は、
- 水素 ;
- (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) ;
- (C_{2-4}) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C_{2-4}) アルキル (特に、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル) ;
- $R^{41a}R^{41b}N-$ (C_{2-3}) アルキレン- (R^{41a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表し、 R^{41b} は、独立に、(C_{1-4}) アルキルを表す。) (特に、そのような基は2-ジメチルアミノ-エチルである。) ; 又は、
- (C_{4-7}) ヘテロシクリル- $X^{41}-$ (X^{41} は、直接結合、 $-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ を表し、(C_{4-7}) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し ; そのような基 (C_{4-7}) ヘテロシクリル- $X^{41}-O-$ の酸素原子は、少なくとも2個の (環及び/又は鎖) 炭素原子により、そのような環ヘテロ原子から隔てられ ; 当該 (C_{4-7}) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか、又は、遊離原子価を有する環窒素原子において、1個の (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) により置換され、又は、2個のメチルにより置換される。) ; [特に、そのような (C_{4-7}) ヘテロシクリル- $X^{41}-$ 基は、オキセタン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、2, 2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル-メチル、2-モルフォリン-4-イル-エチルである。] ; を表す。) ;

- $-NR^{42a}R^{42b}$ (R^{42a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) を表し、かつ、 R^{42b} は、独立に、(C_{1-4}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ- (C_{2-3}) アルキル、ヒドロキシ- (C_{2-3}) アルキルを表すか ; 又は、 R^{42a} 及び R^{42b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか、又は、遊離原子価を有する環窒素原子に結合した1個の (C_{1-3}) アルキル (特にメチル) により置換され、又は、環炭素原子に結合した1個の (C_{1-3}) アルコキシ (特にメトキシ) により置換される。) [特に、そのような基 $-NR^{42a}R^{42b}$ は、(2-ヒドロキシエチル) -アミノ、(2-ヒドロキシエチル) -メチル-アミノ、(2-メトキシエチル) -アミノ、モルフォリン-4-イル、3-メトキシ-アゼチジニル又は4-メチル-ピペラジン-1-イルである。] ; 又は、

10

20

30

40

50

— —CO—R^{43} (R^{43} は、(C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) ; 又は、 $\text{—NR}^{43a}\text{R}^{43b}$ (R^{43a} は、水素又は (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) を表し、 R^{43b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル (特にメチル)、(C_{1-3}) アルコキシ—(C_{2-3}) アルキル (特に 2-メトキシエチル) 又はヒドロキシ—(C_{2-3}) アルキル (特に 2-ヒドロキシエチル) を表す。) を表す。) ; [特に、そのような基— CO—R^{43} は、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチル—カルバモイル、ジメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイルである。] ; を表す ; 態様 1) ~ 16) のいずれか 1 つに従う化合物に関し、副態様において、 R^4 は、先に定義した— O—R^{41} を表し ; 特に、 R^4 は (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) を表す。

10

【0077】

20) 別の態様は、
 R^4 が、
 — ヒドロキシ ;
 — (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) ;
 — 2-ヒドロキシエトキシ又は 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ ;
 — (オキセタン-3-イル) —オキシ—、(2, 2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル) —メトキシ又は (2-モルフォリン-4-イル) —エチル ;
 — (2-ヒドロキシエチル) —アミノ、(2-ヒドロキシエチル) —メチル—アミノ又は (2-メトキシエチル) —アミノ ; 又は、
 — モルフォリン-4-イル又は 3-メトキシアゼチジニル ;
 を表す ; 態様 1) ~ 16) のいずれか 1 つに従う化合物に関し、副態様において、 R^4 は、(C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) 又は 2-ヒドロキシエトキシを表す。

20

【0078】

21) 別の態様は、 R^4 が、
 — ヒドロキシ ;
 — (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) ;
 — 2-ヒドロキシエトキシ ;
 — 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ ;
 — (オキセタン-3-イル) —オキシ— ;
 — (2, 2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル) —メトキシ ;
 — (2-ヒドロキシエチル) —メチル—アミノ ; 又は、
 — モルフォリン-4-イル ; 又は、
 — 3-メトキシアゼチジニル ;
 を表す ; 態様 1) ~ 16) のいずれか 1 つに従う化合物に関し、副態様において、 R^4 は (C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) を表す。

30

【0079】

22) 従って、本発明は、態様 1) に定義する式 (I) の化合物、又は、そのような化合物であって、それぞれの従属関係に従って態様 2) ~ 21) のいずれか 1 つの特徴によってさらに限定される化合物 ; その薬学的に許容される塩 ; 及びそのような化合物の、特に、 C_{5a} レベルの上昇及び／又は C_{5a}R の活性化に関連する病因が関与する疾患及び障害に関連する障害の治療における、医薬としての使用に関する。いかなる疑義をも避けるために、式 (I) の化合物に関して特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される :

40

1、2+1、3+1、5+1、6+1、6+2+1、6+3+1、7+1、7+5+1、8+1、8+2+1、8+3+1、8+6+1、8+6+2+1、8+6+3+1、9+1、9+2+1、9+3+1、9+6+1、9+6+2+1、9+6+3+1、11+1、11+5+1、11+7+1、11+7+5+1、12+1、12+5+1、12+7+1、12+7+5+1、13+1、13+2+1、13+3+1、13+6+1、13+6+2+1、13+6+3+1、13+8+1、13+8+2+1、13+8+3+

50

1、13+8+6+1、13+8+6+2+1、13+8+6+3+1、13+9+1、
 13+9+2+1、13+9+3+1、13+9+6+1、13+9+6+2+1、13
 +9+6+3+1、14+1、14+5+1、14+7+1、14+7+5+1、14+
 11+1、14+11+5+1、14+11+7+1、14+11+7+5+1、14+
 12+1、14+12+5+1、14+12+7+1、14+12+7+5+1、15+
 1、15+5+1、15+7+1、15+7+5+1、15+11+1、15+11+5
 +1、15+11+7+1、15+11+7+5+1、15+12+1、15+12+5
 +1、15+12+7+1、15+12+7+5+1、16+1、16+2+1、16+
 3+1、16+5+1、16+6+1、16+6+2+1、16+6+3+1、16+7
 +1、16+7+5+1、16+8+1、16+8+2+1、16+8+3+1、16+
 8+6+1、16+8+6+2+1、16+8+6+3+1、16+9+1、16+9+
 2+1、16+9+3+1、16+9+6+1、16+9+6+2+1、16+9+6+
 3+1、16+11+1、16+11+5+1、16+11+7+1、16+11+7+
 5+1、16+12+1、16+12+5+1、16+12+7+1、16+12+7+
 5+1、16+13+1、16+13+2+1、16+13+3+1、16+13+6+
 1、16+13+6+2+1、16+13+6+3+1、16+13+8+1、16+1
 3+8+2+1、16+13+8+3+1、16+13+8+6+1、16+13+8+
 6+2+1、16+13+8+6+3+1、16+13+9+1、16+13+9+2+
 1、16+13+9+3+1、16+13+9+6+1、16+13+9+6+2+1、
 16+13+9+6+3+1、16+14+1、16+14+5+1、16+14+7+
 1、16+14+7+5+1、16+14+11+1、16+14+11+5+1、16
 +14+11+7+1、16+14+11+7+5+1、16+14+12+1、16+
 14+12+5+1、16+14+12+7+1、16+14+12+7+5+1、16
 +15+1、16+15+5+1、16+15+7+1、16+15+7+5+1、16
 +15+11+1、16+15+11+5+1、16+15+11+7+1、16+15
 +11+7+5+1、16+15+12+1、16+15+12+5+1、16+15+
 12+7+1、16+15+12+7+5+1、
 17+1、17+2+1、17+3+1、17+6+1、17+6+2+1、17+6+
 3+1、17+8+1、17+8+2+1、17+8+3+1、17+8+6+1、17
 +8+6+2+1、17+8+6+3+1、17+9+1、17+9+2+1、17+9
 +3+1、17+9+6+1、17+9+6+2+1、17+9+6+3+1、17+1
 3+1、17+13+2+1、17+13+3+1、17+13+6+1、17+13+
 6+2+1、17+13+6+3+1、17+13+8+1、17+13+8+2+1、
 17+13+8+3+1、17+13+8+6+1、17+13+8+6+2+1、17
 +13+8+6+3+1、17+13+9+1、17+13+9+2+1、17+13+
 9+3+1、17+13+9+6+1、17+13+9+6+2+1、17+13+9+
 6+3+1、17+16+1、17+16+2+1、17+16+3+1、17+16+
 5+1、17+16+6+1、17+16+6+2+1、17+16+6+3+1、17
 +16+7+1、17+16+7+5+1、17+16+8+1、17+16+8+2+
 1、17+16+8+3+1、17+16+8+6+1、17+16+8+6+2+1、
 17+16+8+6+3+1、17+16+9+1、17+16+9+2+1、17+1
 6+9+3+1、17+16+9+6+1、17+16+9+6+2+1、17+16+
 9+6+3+1、17+16+11+1、17+16+11+5+1、17+16+11
 +7+1、17+16+11+7+5+1、17+16+12+1、17+16+12+
 5+1、17+16+12+7+1、17+16+12+7+5+1、17+16+13
 +1、17+16+13+2+1、17+16+13+3+1、17+16+13+6+
 1、17+16+13+6+2+1、17+16+13+6+3+1、17+16+13
 +8+1、17+16+13+8+2+1、17+16+13+8+3+1、17+16
 +13+8+6+1、17+16+13+8+6+2+1、17+16+13+8+6+
 3+1、17+16+13+9+1、17+16+13+9+2+1、17+16+13

10

20

30

40

50

+ 9 + 3 + 1、17 + 16 + 13 + 9 + 6 + 1、17 + 16 + 13 + 9 + 6 + 2 + 1、17 + 16 + 13 + 9 + 6 + 3 + 1、17 + 16 + 14 + 1、17 + 16 + 14 + 5 + 1、17 + 16 + 14 + 7 + 1、17 + 16 + 14 + 7 + 5 + 1、17 + 16 + 14 + 11 + 1、17 + 16 + 14 + 11 + 5 + 1、17 + 16 + 14 + 11 + 7 + 1、17 + 16 + 14 + 11 + 7 + 5 + 1、17 + 16 + 14 + 12 + 1、17 + 16 + 14 + 12 + 5 + 1、17 + 16 + 14 + 12 + 7 + 1、17 + 16 + 14 + 12 + 7 + 5 + 1、17 + 16 + 15 + 1、17 + 16 + 15 + 5 + 1、17 + 16 + 15 + 7 + 1、17 + 16 + 15 + 7 + 5 + 1、17 + 16 + 15 + 11 + 1、17 + 16 + 15 + 11 + 5 + 1、17 + 16 + 15 + 11 + 7 + 1、17 + 16 + 15 + 11 + 7 + 5 + 1、17 + 16 + 15 + 12 + 1、17 + 16 + 15 + 12 + 5 + 1、17 + 16 + 15 + 12 + 7 + 1、17 + 16 + 15 + 12 + 7 + 5 + 1、19 + 1、19 + 5 + 1、19 + 7 + 1、19 + 7 + 5 + 1、19 + 11 + 1、19 + 11 + 5 + 1、19 + 11 + 7 + 1、19 + 11 + 7 + 5 + 1、19 + 12 + 1、19 + 12 + 5 + 1、19 + 12 + 7 + 1、19 + 12 + 7 + 5 + 1、19 + 14 + 1、19 + 14 + 5 + 1、19 + 14 + 7 + 1、19 + 14 + 7 + 5 + 1、19 + 14 + 11 + 1、19 + 14 + 11 + 5 + 1、19 + 14 + 11 + 7 + 1、19 + 14 + 11 + 7 + 5 + 1、19 + 14 + 12 + 1、19 + 14 + 12 + 5 + 1、19 + 14 + 12 + 7 + 1、19 + 14 + 12 + 7 + 5 + 1、19 + 15 + 1、19 + 15 + 5 + 1、19 + 15 + 7 + 1、19 + 15 + 7 + 5 + 1、19 + 15 + 11 + 1、19 + 15 + 11 + 5 + 1、19 + 15 + 11 + 7 + 1、19 + 15 + 11 + 7 + 5 + 1、19 + 15 + 12 + 1、19 + 15 + 12 + 5 + 1、19 + 15 + 12 + 7 + 1、19 + 15 + 12 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 1、19 + 16 + 2 + 1、19 + 16 + 3 + 1、19 + 16 + 5 + 1、19 + 16 + 6 + 1、19 + 16 + 6 + 2 + 1、19 + 16 + 6 + 3 + 1、19 + 16 + 7 + 1、19 + 16 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 8 + 1、19 + 16 + 8 + 2 + 1、19 + 16 + 8 + 3 + 1、19 + 16 + 8 + 6 + 1、19 + 16 + 8 + 6 + 2 + 1、19 + 16 + 8 + 6 + 3 + 1、19 + 16 + 9 + 1、19 + 16 + 9 + 2 + 1、19 + 16 + 9 + 3 + 1、19 + 16 + 9 + 6 + 1、19 + 16 + 9 + 6 + 2 + 1、19 + 16 + 9 + 6 + 3 + 1、19 + 16 + 11 + 1、19 + 16 + 11 + 5 + 1、19 + 16 + 11 + 7 + 1、19 + 16 + 11 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 12 + 1、19 + 16 + 12 + 5 + 1、19 + 16 + 12 + 7 + 1、19 + 16 + 12 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 13 + 1、19 + 16 + 13 + 2 + 1、19 + 16 + 13 + 3 + 1、19 + 16 + 13 + 6 + 1、19 + 16 + 13 + 6 + 2 + 1、19 + 16 + 13 + 6 + 3 + 1、19 + 16 + 13 + 8 + 1、19 + 16 + 13 + 8 + 2 + 1、19 + 16 + 13 + 8 + 3 + 1、19 + 16 + 13 + 8 + 6 + 1、19 + 16 + 13 + 8 + 6 + 2 + 1、19 + 16 + 13 + 8 + 6 + 3 + 1、19 + 16 + 13 + 9 + 1、19 + 16 + 13 + 9 + 2 + 1、19 + 16 + 13 + 9 + 3 + 1、19 + 16 + 13 + 9 + 6 + 1、19 + 16 + 13 + 9 + 6 + 2 + 1、19 + 16 + 13 + 9 + 6 + 3 + 1、19 + 16 + 14 + 1、19 + 16 + 14 + 5 + 1、19 + 16 + 14 + 7 + 1、19 + 16 + 14 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 14 + 11 + 1、19 + 16 + 14 + 11 + 5 + 1、19 + 16 + 14 + 11 + 7 + 1、19 + 16 + 14 + 11 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 14 + 12 + 1、19 + 16 + 14 + 12 + 5 + 1、19 + 16 + 14 + 12 + 7 + 1、19 + 16 + 14 + 12 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 15 + 1、19 + 16 + 15 + 5 + 1、19 + 16 + 15 + 7 + 1、19 + 16 + 15 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 15 + 11 + 1、19 + 16 + 15 + 11 + 5 + 1、19 + 16 + 15 + 11 + 7 + 1、19 + 16 + 15 + 11 + 7 + 5 + 1、19 + 16 + 15 + 12 + 1、19 + 16 + 15 + 12 + 5 + 1、19 + 16 + 15 + 12 + 7 + 1、19 + 16 + 15 + 12 + 7 + 5 + 1、20 + 1、20 + 5 + 1、20 + 7 + 1、20 + 7 + 5 + 1、20 + 11 + 1、20 + 11 + 5 + 1、20 + 11 + 7 + 1、20 + 11 + 7 + 5 + 1、20 + 12 + 1、20 + 12 + 5 + 1、20 + 12 + 7 + 1、20 + 12 + 7 + 5 + 1、20 + 14 + 1、20 + 14 + 5 + 1、20 + 14 + 7 + 1、20 + 14 + 7 + 5 + 1、20 + 14 + 11 + 1、20 + 14 + 11 + 5 + 1、20 + 14 + 11 + 7 + 1、20 + 14

10

20

30

40

50

50

1 6 + 1 3 + 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 3 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 6 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 6 + 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 6 + 3 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 3 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 6 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 6 + 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 6 + 3 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 3 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6 + 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6 + 3 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 7 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 7 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 1 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 1 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 1 + 7 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 1 + 7 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 7 + 1、2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 7 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 7 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 7 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 1 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 1 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 1 + 7 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 1 + 7 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 5 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 7 + 1、2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 7 + 5 + 1。

【0080】

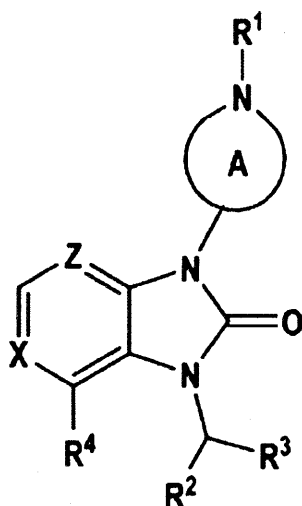
上記のリスト中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は他の態様からの従属関係を表す。種々の態様は読点により個々に分けられている。換言すると、例えば「20 + 15 + 12 + 1」は、態様1) に従属する態様12) に従属する態様15) に従属する態様20) を意味し、すなわち、態様「20 + 15 + 12 + 1」は、態様12)、15) 及び20) のすべての特徴によりさらに限定された態様1) に従う式(I)の化合物に相当する。

【0081】

23) 本発明の第2の側面は、式(II)の化合物でもある、態様1) に従う式(I)の化合物に関する：

【0082】

【化5】



式(II)

(式中、XはCHであり、かつ、ZはCHであるか、XはNであり、かつ、ZはCHであるか、又は、XはCHであり、かつ、ZはNであり；

— 環Aは、R¹が結合する環窒素原子を有する4～7員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は、(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)、フルオロ又は(C₁₋₄)アルコキシカルボニル(特にエトキシカルボニル)から独立に選択され[特に、そのような環Aは、ア

ゼチジン-1, 3-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、4-メチル-ピロリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 3-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、3-フルオロ-ピペリジン-1, 4-ジイル、2-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-メチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、3-(エトキシカルボニル)-ピペリジン-1, 4-ジイル、3, 3-ジメチル-ピペリジン-1, 4-ジイル、アゼパン-1, 4-ジイルである。] ; 又は、

— 環Aは、 R^1 が結合する環窒素原子を有する7又は8員の架橋二環式飽和炭素環を表し、当該環は未置換であり [特に、そのような環は、2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 5-ジイル、3-アザ-ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3, 6-ジイルである。] ;

R^1 は、

— (C_{1-4}) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;

— $-CO-R^{11}$ (R^{11} は、(C_{1-4}) アルキル ; (C_{1-4}) アルコキシ ; フェニル、フェノキシ ; (C_{3-6}) シクロアルキル ; 又は、(C_{3-6}) シクロアルコキシであって、任意で1個の環酸素を有し、任意で1個のメチル又はトリフルオロメチルにより置換された、(C_{3-6}) シクロアルコキシを表す。) [特に、そのような基- $CO-R^{11}$ は、tert.-ブチル-カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、tert.-ブトキシカルボニル、オキセタン-3-イル-オキシ-カルボニル、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-オキシ-カルボニル、(3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イル)-オキシ-カルボニル、フェニルカルボニル、フェノキシカルボニル、シクロプロピルカルボニルである。] ;

— ベンジルであって、当該ベンジルのフェニル環が、任意で、1又は2個のハロゲンにより置換された、ベンジル [特に2, 4-ジクロロベンジル] ; 又は、

— フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアル (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) であって、当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアルが、独立に、未置換であるか、1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、

— (C_{1-4}) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;

— (C_{1-4}) アルコキシ (特に、メトキシ、n-ブチルオキシ) ;

— (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;

— (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;

— ハロゲン (特に、フルオロ、クロロ、ブロモ) ;

— シアノ ;

— ニトロ ;

— ヒドロキシ ;

— ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル (特に、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) ;

— (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{1-3}) アルキル (特に1-メトキシエチル) ;

— ヒドロキシ- (C_{2-3}) アルコキシ (特に2-ヒドロキシ-エトキシ) ;

— (C_{1-4}) アルコキシ- (C_{2-3}) アルコキシ (特に2-メトキシ-エトキシ) ;

— (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} - (X^{12} は、直接結合、-O-又は- (C_{1-3}) アルキレン-O-を表し、上記 (C_{3-6}) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。) [特に、そのような基 (C_{3-6}) シクロアルキル- X^{12} -は、シクロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロプロピル-メトキシ又はテトラヒドロピラン-4-イル-オキシである。] ;

— $R^{13}-CO-X^{13}$ - (X^{13} は、直接結合又は (C_{1-3}) アルキレンを表し、 R^{13} は、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表す。) (特に、そのような基 $R^{13}-CO-X^{13}$ は、ホルミル、アセチル、2-オキソ-エチルである。) ;

10

20

30

40

50

— 3- (モルフォリン-4-イル) -プロパ-1-イニル ;
 — $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}-$ (X^{14} は、直接結合又は (C_{1-3}) アルキレンを表し ; R^{14a} 及び R^{14b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ- (C_{2-4}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ- (C_{2-4}) アルキルを表すか ; 又は、 R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される 1 個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する 4~6 員の飽和環を形成し ; 当該環は、任意で、1 個の (C_{1-4}) アルキル (特にメチル)、ヒドロキシ、(C_{1-4}) アルコキシ (特にメトキシ) 又はジメチルアミノにより置換される。) [特に、そのような基 $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}-$ は、アミノ、メチルアミノ-メチル、ジメチルアミノ-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-エチルアミノ]-メチル、[(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-アミノ]-メチル、[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[ジ-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル、(アゼチジン-1-イル)-メチル、(ピロリジン-1-イル)-メチル、(ピペリジン-1-イル)-メチル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イルメチル、(モルフォリン-4-イル)-メチル、2-(モルフォリン-4-イル)-エチル、3-(モルフォリン-4-イル)-プロピル、(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-メチル、1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エチル、(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-メチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-メチル、(4-メトキシピペリジン-1-イル)-メチル、(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-メチル、(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-メチルである。] ; 又は、
 — ベンジルオキシであって、ベンジルオキシのフェニル環が、任意で、1 又は 2 個のハロゲン又はメチルにより置換された、ベンジルオキシ ;
 から独立に選択される、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) ;
 を表し、副態様において、 R^1 は、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール (特に、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) を表し ;
 当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールは先に定義したように置換され ;
 R^2 は、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール (特に 6 員のヘテロアリール ; とりわけ、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル) を表し ;
 当該フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールは、独立に、1、2 又は 3 個の置換基により置換され (とりわけ分子の残りの部分の結合点に対してオルト位において、特に 1 個の置換基により置換され)、当該置換基は、
 — (C_{1-4}) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;
 — (C_{1-4}) アルコキシ (特に、メトキシ、イソプロポキシ) ;
 — (C_{1-3}) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;
 — (C_{1-3}) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;
 — ハロゲン (特に、クロロ、フルオロ) ; 又は、
 — (C_{3-6}) シクロアルキル- $X^{21}-$ (X^{21} は、直接結合、-O- 又は - (C_{1-3}) アルキレン-O- を表し、上記 (C_{3-6}) シクロアルキルは、独立に、1 個の任意の環酸素を有する。) [特に、そのような基 (C_{3-6}) シクロアルキル- $X^{21}-$ は、シクロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロプロピル-メトキシである。] ;
 から独立に選択され ;
 R^3 は、水素又は (C_{1-3}) アルキル (特にメチル) を表し ;
 R^4 は、
 — (C_{1-4}) アルキル (特にメチル) ;
 — ヒドロキシ- (C_{1-3}) アルキル (特にヒドロキシメチル) ;
 — -O- R^{41} (R^{41} は、
 — 水素 ;

10

20

30

40

50

— (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ;
 — (C₂₋₄) アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C₂₋₄) アルキル (特に、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル) ;
 — R^{41a} R^{41b} N- (C₂₋₃) アルキレン- (R^{41a} 及び R^{41b} は、独立に、水素又は (C₁₋₄) アルキルを表す。) (特に、そのような基は2-ジメチルアミノ-エチルである。) ; 又は、
 — (C₄₋₇) ヘテロシクリル-X⁴¹- (X⁴¹ は、直接結合又は (C₁₋₃) アルキレンを表し、上記 (C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し ; 当該 (C₄₋₇) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は :
 — (C₁₋₄) アルキル (特にメチル) ; 及び / 又は、
 — 遊離原子価を有する環窒素原子に結合した (C₁₋₄) アルコキシ-カルボニル ;
 から独立に選択される。) [特に、そのような (C₄₋₇) ヘテロシクリル-X⁴¹-基は、オキセタン-3-イル、1-メチル-ピロリジン-3-イル、2, 2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル-メチル、2-モルフォリン-4-イル-エチル、1-tert-ブトキシ-カルボニル-ピペリジン-4-イル、ピペリジン-4-イルである。] ;
 を表す。) ;
 — NR^{42a} R^{42b} (R^{42a} 及び R^{42b} は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ- (C₂₋₃) アルキル、ヒドロキシ- (C₂₋₃) アルキルを表すか、又は、R^{42a} 及び R^{42b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか、又は、1個の (C₁₋₃) アルキル (特にメチル) 若しくは (C₁₋₃) アルコキシ (特にメトキシ) により置換される。) [特に、そのような基-NR^{42a} R^{42b} は、(2-ヒドロキシエチル)-アミノ、(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ、(2-メトキシエチル)-アミノ、モルフォリン-4-イル、3-メトキシ-アゼチジニル又は4-メチル-ピペラジン-1-イルである。] ; 又は、-CO-R⁴³ (R⁴³ は、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) ; 又は、-NR^{43a} R^{43b} (R^{43a} 及び R^{43b} は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル (特にメチル)、(C₁₋₃) アルコキシ- (C₂₋₃) アルキル (特に2-メトキシ-エチル) 又はヒドロキシ- (C₂₋₃) アルキル (特に2-ヒドロキシ-エチル) を表す。) ; [特に、そのような基-CO-R⁴³ は、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチル-カルバモイル、ジメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、メトキシエチルカルバモイルである。] ;
 を表す。) 。

【0083】

態様2) ~ 22) に開示する特徴は、態様23) に従う式 (I I) の化合物にも必要な変更を加えて適用することが意図されており ; 従って、特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される :

23+2、23+3、23+5、23+8+2、23+8+3、23+8+6、8、23+9+2、23+9+3、23+9+6、9、23+11+5、23+11、23+12+5、23+12、23+13+2、23+13+3、23+13+8+2、23+13+8+3、23+13+8+6、13+8、23+13+9+2、23+13+9+3、23+13+9+6、13+9、23+13、23+14+5、23+14+11+5、23+14+11、23+14+12+5、23+14+12、23+14、23+15+5、23+15+11+5、23+15+11、23+15+12+5、23+15+12、23+15、23+16+2、23+16+3、23+16+5、23+16+8+2、23+16+8+3、23+16+8+6、16+8、23+16+9+2、23+16+9+3、23+16+9+6、16+9、23+16+11+5、23+16+11、23+16+12+5、23+16+12、23+16+13+2、23+16+13+3、23+16+13+8+2、23+16+13+8+3、23+16+13

10

20

30

40

50

+ 8 + 6、1 6 + 1 3 + 8、2 3 + 1 6 + 1 3 + 9 + 2、2 3 + 1 6 + 1 3 + 9 + 3、2
 3 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6、1 6 + 1 3 + 9、2 3 + 1 6 + 1 3、2 3 + 1 6 + 1 4 + 5、
 2 3 + 1 6 + 1 4 + 1 1 + 5、2 3 + 1 6 + 1 4 + 1 1、2 3 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 5、
 2 3 + 1 6 + 1 4 + 1 2、2 3 + 1 6 + 1 4、2 3 + 1 6 + 1 5 + 5、2 3 + 1 6 + 1 5
 + 1 1 + 5、2 3 + 1 6 + 1 5 + 1 1、2 3 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 5、2 3 + 1 6 + 1 5
 + 1 2、2 3 + 1 6 + 1 5、2 3 + 1 6、2 3 + 1 7 + 2、2 3 + 1 7 + 3、2 3 + 1 7
 + 8 + 2、2 3 + 1 7 + 8 + 3、2 3 + 1 7 + 8 + 6、1 7 + 8、2 3 + 1 7 + 9 + 2、
 2 3 + 1 7 + 9 + 3、2 3 + 1 7 + 9 + 6、1 7 + 9、2 3 + 1 7 + 1 3 + 2、2 3 + 1
 7 + 1 3 + 3、2 3 + 1 7 + 1 3 + 8 + 2、2 3 + 1 7 + 1 3 + 8 + 3、2 3 + 1 7 + 1
 3 + 8 + 6、1 7 + 1 3 + 8、2 3 + 1 7 + 1 3 + 9 + 2、2 3 + 1 7 + 1 3 + 9 + 3、
 2 3 + 1 7 + 1 3 + 9 + 6、1 7 + 1 3 + 9、2 3 + 1 7 + 1 3、2 3 + 1 7 + 1 6 + 2
 、2 3 + 1 7 + 1 6 + 3、2 3 + 1 7 + 1 6 + 5、2 3 + 1 7 + 1 6 + 8 + 2、2 3 + 1
 7 + 1 6 + 8 + 3、2 3 + 1 7 + 1 6 + 8 + 6、1 7 + 1 6 + 8、2 3 + 1 7 + 1 6 + 9
 + 2、2 3 + 1 7 + 1 6 + 9 + 3、2 3 + 1 7 + 1 6 + 9 + 6、1 7 + 1 6 + 9、2 3 +
 1 7 + 1 6 + 1 1 + 5、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 1、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 2 + 5、2 3 +
 1 7 + 1 6 + 1 2、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 3 + 2、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 3 + 3、2 3 +
 1 7 + 1 6 + 1 3 + 8 + 2、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 3 + 8 + 3、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 3
 + 8 + 6、1 7 + 1 6 + 1 3 + 8、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 3 + 9 + 2、2 3 + 1 7 + 1 6
 + 1 3 + 9 + 3、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6、1 7 + 1 6 + 1 3 + 9、2 3 + 1 7
 + 1 6 + 1 3、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 4 + 5、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 4 + 1 1 + 5、2 3
 + 1 7 + 1 6 + 1 4 + 1 1、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 5、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1
 4 + 1 2、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 4、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 5 + 5、2 3 + 1 7 + 1 6 +
 1 5 + 1 1 + 5、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 5 + 1 1、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 5、
 2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 5 + 1 2、2 3 + 1 7 + 1 6 + 1 5、2 3 + 1 7 + 1 6、2 3 + 1
 7、2 3 + 1 9 + 5、2 3 + 1 9 + 1 1 + 5、2 3 + 1 9 + 1 1、2 3 + 1 9 + 1 2 + 5
 、2 3 + 1 9 + 1 2、2 3 + 1 9 + 1 4 + 5、2 3 + 1 9 + 1 4 + 1 1 + 5、2 3 + 1 9
 + 1 4 + 1 1、2 3 + 1 9 + 1 4 + 1 2 + 5、2 3 + 1 9 + 1 4 + 1 2、2 3 + 1 9 + 1
 4、2 3 + 1 9 + 1 5 + 5、2 3 + 1 9 + 1 5 + 1 1 + 5、2 3 + 1 9 + 1 5 + 1 1、2
 3 + 1 9 + 1 5 + 1 2 + 5、2 3 + 1 9 + 1 5 + 1 2、2 3 + 1 9 + 1 5、
 2 3 + 1 9 + 1 6 + 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 3、2 3 + 1 9 + 1 6 + 5、2 3 + 1 9 + 1
 6 + 8 + 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 8 + 3、2 3 + 1 9 + 1 6 + 8 + 6、1 9 + 1 6 + 8、
 2 3 + 1 9 + 1 6 + 9 + 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 9 + 3、2 3 + 1 9 + 1 6 + 9 + 6、1
 9 + 1 6 + 9、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 1 + 5、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 1、2 3 + 1 9 + 1
 6 + 1 2 + 5、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3 + 2、2 3 + 1 9 + 1
 6 + 1 3 + 3、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3 + 8 + 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3 + 8 + 3、2
 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3 + 8 + 6、1 9 + 1 6 + 1 3 + 8、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3 + 9 +
 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3 + 9 + 3、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6、1 9 + 1 6 +
 1 3 + 9、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 3、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 4 + 5、2 3 + 1 9 + 1 6 +
 1 4 + 1 1 + 5、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 4 + 1 1、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 5、
 2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 4 + 1 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 4、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 5 + 5
 、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 5 + 1 1 + 5、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 5 + 1 1、2 3 + 1 9 + 1
 6 + 1 5 + 1 2 + 5、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 5 + 1 2、2 3 + 1 9 + 1 6 + 1 5、2 3 +
 1 9 + 1 6、2 3 + 1 9、2 3 + 2 0 + 5、2 3 + 2 0 + 1 1 + 5、2 3 + 2 0 + 1 1、
 2 3 + 2 0 + 1 2 + 5、2 3 + 2 0 + 1 2、2 3 + 2 0 + 1 4 + 5、2 3 + 2 0 + 1 4 +
 1 1 + 5、2 3 + 2 0 + 1 4 + 1 1、2 3 + 2 0 + 1 4 + 1 2 + 5、2 3 + 2 0 + 1 4 +
 1 2、2 3 + 2 0 + 1 4、2 3 + 2 0 + 1 5 + 5、2 3 + 2 0 + 1 5 + 1 1 + 5、2 3 +
 2 0 + 1 5 + 1 1、2 3 + 2 0 + 1 5 + 1 2 + 5、2 3 + 2 0 + 1 5 + 1 2、2 3 + 2 0
 + 1 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 3、2 3 + 2 0 + 1 6 + 5、2 3 +
 2 0 + 1 6 + 8 + 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 8 + 3、2 3 + 2 0 + 1 6 + 8 + 6、2 0 + 1
 6 + 8、2 3 + 2 0 + 1 6 + 9 + 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 9 + 3、2 3 + 2 0 + 1 6 + 9

10

20

30

40

50

+ 6、2 0 + 1 6 + 9、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 1 + 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 1、2 3 +
 2 0 + 1 6 + 1 2 + 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 3 + 2、2 3 +
 2 0 + 1 6 + 1 3 + 3、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 3 + 8 + 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 3 + 8
 + 3、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 3 + 8 + 6、2 0 + 1 6 + 1 3 + 8、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1
 3 + 9 + 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 3 + 9 + 3、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6、2 0
 + 1 6 + 1 3 + 9、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 3、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 4 + 5、2 3 + 2 0
 + 1 6 + 1 4 + 1 1 + 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 4 + 1 1、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 4 + 1
 2 + 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 4 + 1 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 4、2 3 + 2 0 + 1 6 +
 1 5 + 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 5 + 1 1 + 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 5 + 1 1、2 3 +
 2 0 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 5、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 5 + 1 2、2 3 + 2 0 + 1 6 + 1 5

10

、2 3 + 2 0 + 1 6、
 2 3 + 2 0、2 3 + 2 1 + 5、2 3 + 2 1 + 1 1 + 5、2 3 + 2 1 + 1 1、2 3 + 2 1 +
 1 2 + 5、2 3 + 2 1 + 1 2、2 3 + 2 1 + 1 4 + 5、2 3 + 2 1 + 1 4 + 1 1 + 5、2
 3 + 2 1 + 1 4 + 1 1、2 3 + 2 1 + 1 4 + 1 2 + 5、2 3 + 2 1 + 1 4 + 1 2、2 3 +
 2 1 + 1 4、2 3 + 2 1 + 1 5 + 5、2 3 + 2 1 + 1 5 + 1 1 + 5、2 3 + 2 1 + 1 5 +
 1 1、2 3 + 2 1 + 1 5 + 1 2 + 5、2 3 + 2 1 + 1 5 + 1 2、2 3 + 2 1 + 1 5、2 3
 + 2 1 + 1 6 + 2、2 3 + 2 1 + 1 6 + 3、2 3 + 2 1 + 1 6 + 5、2 3 + 2 1 + 1 6 +
 8 + 2、2 3 + 2 1 + 1 6 + 8 + 3、2 3 + 2 1 + 1 6 + 8 + 6、2 1 + 1 6 + 8、2 3
 + 2 1 + 1 6 + 9 + 2、2 3 + 2 1 + 1 6 + 9 + 3、2 3 + 2 1 + 1 6 + 9 + 6、2 1 +
 1 6 + 9、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 1 + 5、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 1、2 3 + 2 1 + 1 6 +
 1 2 + 5、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 2、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 3 + 2、2 3 + 2 1 + 1 6 +
 1 3 + 3、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 2、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 3、2 3 +
 2 1 + 1 6 + 1 3 + 8 + 6、2 1 + 1 6 + 1 3 + 8、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 2、
 2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 3、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 3 + 9 + 6、2 1 + 1 6 + 1 3
 + 9、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 3、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 4 + 5、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 4
 + 1 1 + 5、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 1、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 2 + 5、2 3
 + 2 1 + 1 6 + 1 4 + 1 2、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 4、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 5 + 5、2
 3 + 2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 1 + 5、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 1、2 3 + 2 1 + 1 6 +
 1 5 + 1 2 + 5、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 2、2 3 + 2 1 + 1 6 + 1 5、2 3 + 2 1
 + 1 6、2 3 + 2 1。

20

30

【0 0 8 4】

上記のリスト中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は先に概説した限定を示す。

【0 0 8 5】

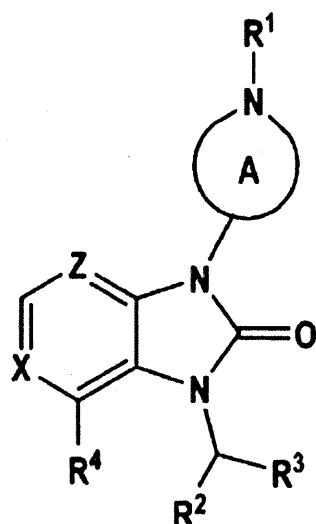
2 4) 本発明の第 3 の側面は、式 (I I I) の化合物でもある、態様 1) に従う式 (I) の化合物に関する：

【0 0 8 6】

40

50

【化 6】



式(III)

(式中、XはCHであり、かつ、ZはCHであるか、XはNであり、かつ、ZはCHであるか、又は、XはCHであり、かつ、ZはNであり；

— 環Aは、 R^1 が結合する環窒素原子を有する4～7員の単環式飽和炭素環を表し、当該環は、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、当該置換基は、(C₁–3)アルキル(特にメチル)、フルオロ又は(C₁–4)アルコキシカルボニル(特にエトキシカルボニル)から独立に選択され[特に、そのような環Aは、アゼチジン–1, 3–ジイル、ピロリジン–1, 3–ジイル、4–メチル–ピロリジン–1, 3–ジイル、ピペリジン–1, 3–ジイル、ピペリジン–1, 4–ジイル、3–フルオロ–ピペリジン–1, 4–ジイル、2–メチル–ピペリジン–1, 4–ジイル、3–メチル–ピペリジン–1, 4–ジイル、3–(エトキシカルボニル)–ピペリジン–1, 4–ジイル、3, 3–ジメチル–ピペリジン–1, 4–ジイル、アゼパン–1, 4–ジイルである。]；又は、

— 環Aは、 R^1 が結合する環窒素原子を有する7又は8員の架橋二環式飽和炭素環を表し、当該環は未置換であり[特に、そのような環は、2–アザービシクロ[2.2.1]ヘプタン–2, 5–ジイル、3–アザービシクロ[3.1.1]ヘプタン–3, 6–ジイルである。]；

R^1 は、

— (C₁–4)アルキル(特に、メチル、イソプロピル)；
 — $-\text{CO}-R^{11}$ (R^{11} は、(C₁–4)アルキル；(C₁–4)アルコキシ；フェニル、フェノキシ；(C₃–6)シクロアルキル；又は、(C₃–6)シクロアルコキシであって、任意で1個の環酸素を有し、任意で1個のメチル又はトリフルオロメチルにより置換された、(C₃–6)シクロアルコキシを表す。) [特に、そのような基 $-\text{CO}-R^{11}$ は、tert.–ブチル–カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n–ブトキシカルボニル、tert.–ブトキシカルボニル、オキセタン–3–イル–オキシカルボニル、(3–メチル–オキセタン–3–イル)–オキシカルボニル、(3–トリフルオロメチル–オキセタン–3–イル)–オキシカルボニル、フェニルカルボニル、フェノキシカルボニル、シクロプロピルカルボニルである。]
]；

— ベンジルであって、当該ベンジルのフェニル環が、任意で、1又は2個のハロゲンにより置換された、ベンジル[特に2, 4–ジクロロベンジル]；又は、

— フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール(特に、ピラゾリル、オキサジアゾリ

ル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル)であって、当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールが、独立に、未置換であるか、1、2又は3個の置換基により置換され、当該置換基が、

- (C₁₋₄) アルキル (特に、メチル、イソプロピル) ;
- (C₁₋₄) アルコキシ (特に、メトキシ、n-ブチルオキシ) ;
- (C₁₋₃) フルオロアルキル (特にトリフルオロメチル) ;
- (C₁₋₃) フルオロアルコキシ (特にトリフルオロメトキシ) ;
- ハロゲン (特に、フルオロ、クロロ、ブロモ) ;
- シアノ ;
- ニトロ ;
- ヒドロキシ ;
- ヒドロキシ—(C₁₋₃) アルキル (特に、1-ヒドロキシエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) ;
- (C₁₋₄) アルコキシ—(C₁₋₃) アルキル (特に1-メトキシエチル) ;
- ヒドロキシ—(C₂₋₃) アルコキシ (特に2-ヒドロキシ-エトキシ) ;
- (C₁₋₄) アルコキシ—(C₂₋₃) アルコキシ (特に2-メトキシ-エトキシ) ;
- (C₃₋₆) シクロアルキル—X¹²—(X¹²は、直接結合、—O—又は—(C₁₋₃) アルキレン—O—を表し、上記(C₃₋₆) シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。) [特に、そのような基(C₃₋₆) シクロアルキル—X¹²—は、シクロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロプロピル-メトキシ又はテトラヒドロピラン-4-イル-オキシである。]

- R¹³—CO—X¹³—(X¹³は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキレンを表し、R¹³は、水素又は(C₁₋₄) アルキルを表す。) (特に、そのような基R¹³—CO—X¹³は、ホルミル、アセチル、2-オキソ-エチルである。) ;

- 3-(モルフォリン-4-イル)-プロパ-1-イニル ;
- R^{14a}R^{14b}N—X¹⁴—(X¹⁴は、直接結合又は(C₁₋₃) アルキレンを表し ; R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、水素、(C₁₋₄) アルキル、ヒドロキシ—(C₂₋₄) アルキル、(C₁₋₃) アルコキシ—(C₂₋₄) アルキルを表すか ; 又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~6員の飽和環を形成し ; 当該環は、任意で、1個の(C₁₋₄) アルキル (特にメチル)、ヒドロキシ、(C₁₋₄) アルコキシ (特にメトキシ) 又はジメチルアミノにより置換される。) [特に、そのような基R^{14a}R^{14b}N—X¹⁴—は、アミノ、メチルアミノ-メチル、ジメチルアミノ-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[(2-ヒドロキシエチル)-エチルアミノ]-メチル、[(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-アミノ]-メチル、[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-メチル、[ジ-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-メチル、(アゼチジン-1-イル)-メチル、(ピロリジン-1-イル)-メチル、(ピペリジン-1-イル)-メチル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イルメチル、(モルフォリン-4-イル)-メチル、2-(モルフォリン-4-イル)-エチル、3-(モルフォリン-4-イル)-プロピル、(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-メチル、1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エチル、(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-メチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-メチル、(4-メトキシピペリジン-1-イル)-メチル、(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-メチル、(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-メチルである。] ; 又は、
- ベンジルオキシであって、ベンジルオキシのフェニル環が、任意で、1又は2個のハロゲン又はメチルにより置換された、ベンジルオキシ ;

から独立に選択される、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール (特にピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル) ;

を表し、副態様において、R¹は、フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリール (特に

10

20

30

40

50

、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル)を表し；
 当該フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリアルは先に定義したように置換され；
 R^2 は、フェニル又は6員のヘテロアリアル(特に、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジ
 ニル、ピリダジニル)を表し；当該フェニル又は6員のヘテロアリアルは、独立に、分子
 の残りの部分の結合点に対してオルト位において1個の置換基により置換され、当該置換
 基は、

- (C₁₋₄)アルキル(特に、メチル、イソプロピル)；
- (C₁₋₄)アルコキシ(特に、メトキシ、イソプロポキシ)；
- (C₁₋₃)フルオロアルキル(特にトリフルオロメチル)；
- (C₁₋₃)フルオロアルコキシ(特にトリフルオロメトキシ)；
- (C₃₋₆)シクロアルキル- X^{21} -(X^{21} は、直接結合、-O-又は-(C₁₋₃)アルキレン-O-を表し、上記(C₃₋₆)シクロアルキルは、独立に、1個の任意の環酸素を有する。) [特に、そのような基(C₃₋₆)シクロアルキル- X^{21} -は、シクロプロピル、シクロプロピル-オキシ、シクロブチル-オキシ、オキセタン-3-イル-オキシ、シクロプロピル-メトキシである。]；

から独立に選択され；

R^3 は、水素又は(C₁₋₃)アルキル(特にメチル)を表し [R^3 は水素を表す。]； R^4 は、

- -O- R^{41} (R^{41} は、
- 水素；
- (C₁₋₄)アルキル(特にメチル)；
- (C₂₋₄)アルキルであって、1又は2個のヒドロキシにより置換された、(C₂₋₄)アルキル(特に、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル)；
- オキセタン-3-イル；
- 2,2-ジメチル-ジオキサラン-4-イル-メチル；

を表す。)；又は、

- (2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ、モルフォリン-4-イル又は3-メトキシ-アゼチジニル；

を表し、副態様において、 R^4 は、先に定義したO- R^{41} を表し；特に、 R^4 は(C₁₋₄)アルコキシ(特にメトキシ)を表す。)

【0087】

態様2)~22)に開示する特徴は、態様24)に従う式(III)の化合物にも必要な変更を加えて適用することが意図されており；従って、特に下記の態様が可能であり、意図されており、そして個々の形態としてここに具体的に開示される：

24、24+2、24+3、24+5、24+8+2、24+8+3、24+8、24+9+2、24+9+3、24+9、24+11+5、24+11、24+12+5、24+12、24+15+5、24+15+11+5、24+15+11、24+15+12+5、24+15+12、24+15、24+16+2、24+16+3、24+16+5、24+16+8+2、24+16+8+3、24+16+8、24+16+9+2、24+16+9+3、24+16+9、24+16+11+5、24+16+11、24+16+12+5、24+16+12、24+16+15+5、24+16+15+11+5、24+16+15+11、24+16+15+12+5、24+16+15+12、24+16+15、24+16、24+21+5、24+21+11+5、24+21+11、24+21+12+5、24+21+12、24+21+15+5、24+21+15+11+5、24+21+15+11、24+21+15+12+5、24+21+15+12、24+21+15、24+21+16+2、24+21+16+3、24+21+16+5、24+21+16+8+2、24+21+16+8+3、24+21+16+8、24+21+16+9+2、24+21+16+9+3、24+21+16+9、24+21+16+11+5、24+21+16+11、24+21+16+12+5、24+21+16+12、24+21+16+15+5、24+21+16+15

5 + 1 1 + 5、2 4 + 2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 1、2 4 + 2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 2 + 5、2
4 + 2 1 + 1 6 + 1 5 + 1 2、2 4 + 2 1 + 1 6 + 1 5、2 4 + 2 1 + 1 6、2 4 + 2 1。
【0088】

上記のリスト中、数字は上記の番号に応じた態様を意味し、「+」は先に概説した限定を示す。

【0089】

25) 別の態様は、下記の化合物から選択される、態様1)に従う化合物に関する：
4- [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；

1- [1- (2, 6-ジメチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1- (2, 6-ジメチルフェニル) ピペリジン-4-イル) -4-メトキシ-3- (2- (トリフルオロメチル) ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン-7-d；

4-メトキシ-1- (1-フェニル-ピペリジン-4-イル) -3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2, 4-ジクロロ-ベンジル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

(R) -3- [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；

1- [(R) -1- (2, 6-ジフルオロ-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R) -1- (2, 6-ジメチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2, 6-ジフルオロ-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2, 6-ジメトキシ-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1- [1- (2-メトキシ-6-メチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3-シクロプロピル-5- {4- [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -ピペリジン-1-イル} -1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド；

1- [(R) -1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベン

10

20

30

40

50

ゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシフェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジメトキシフェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；

1-[1-(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジメチルフェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[1-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[1-(5-シクロプロピル-2,4-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 メチルエステル；

1-((R)-1-ベンゾイル-ピロリジン-3-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 メチルエステル；

1-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1-((R)-1-メチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-((R)-1-イソプロピル-ピロリジン-3-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)-1,3-ジヒ

10

20

30

40

50

ドローベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(3,5-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(3,5-ジメトキシ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン；

1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン；

(R)-3-[7-メトキシ-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；

1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；

3-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン；

3-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン；

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミ

10

20

30

40

50

ダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;

1-[(R)-1-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[1-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2, 4-ジオン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2, 4-ジオン;

1-[1-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 エチルエステル;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 ブチルエステル;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 フェニルエステル;

4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

(R)-3-[4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[(R)-1-(2, 4-ジメチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2, 6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メ

10

20

30

40

50

トキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(5-イソプロピル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 3-メチル-オキセタン-3-イルエステル;

10

5-{ (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 オキセタン-3-イルエステル;

1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

20

1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-オン;

30

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-オン;

1-[(R)-1-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

40

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メトキシ-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2,4-ジオン;

3-フルオロ-2-{ (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル;

3-フルオロ-2-{ (R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル}-ベンゾアルデヒド;

50

4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[(R)-1-(5-トリフルオロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[(R)-1-(2,4,5-トリメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イルエステル;

5-{(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-{(R)-1-[2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル}-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-アセチル-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-{(R)-1-[2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル}-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

3-(6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン;

1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

3-フルオロ-2-{4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ベンゾニトリル;

3-フルオロ-2-{4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル}-ベンゾニトリル;

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 メチルエステル;

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 メチルアミド;

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 アミド；

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-
ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 ジメチルアミド；

3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-
ピロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチルアミノメチル-フェニル)-ピロリジン-
3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジ
ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3-フルオロ-2-{(R)-3-[6-メトキシ-8-オキソ-7-(2-トリフルオ
ロメチル-ベンジル)-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル]-ピロリジン-1-イル
}-ベンゾニトリル；

3-フルオロ-2-{(R)-3-[6-メトキシ-7-(2-メトキシ-ベンジル)-
8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル]-ピロリジン-1-イル}-ベンゾ
ニトリル；

1-[(R)-1-(2-ジメチルアミノメチル-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジ
ン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-
ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-{[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-ア
ミノ]-メチル}-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリ
フルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2-アゼチジン-1-イルメチル-6-フルオロ-フェニル)-ピ
ロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1
,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-
2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イ
ル}-ベンゾニトリル；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ
ール-2-オン；

3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオ
ロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-
イル]-ピロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；

3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-
イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピ
ロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；

3-フルオロ-2-{4-[4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イル
メチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジ
ン-1-イル}-ベンゾニトリル；

3-フルオロ-2-{(R)-3-[4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-
5-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-
ピロリジン-1-イル}-ベンゾニトリル；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-
ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-
1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ピ
ロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1
,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3-フルオロ-2-{4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(4-トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

－ピリミジン－5－イルメチル）－2，3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－1－イル]
－ピペリジン－1－イル}－ベンゾニトリル；

1－〔（R）－1－（2，6－ジメチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕－4－（
2－ヒドロキシ－エチルアミノ）－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジル）－1，3
－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

1－〔（R）－1－（2，6－ジメチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕－4－（
2－ヒドロキシ－エトキシ）－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジル）－1，3－ジ
ヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

4－（2－ジメチルアミノ－エトキシ）－1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチ
ル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジル）
－1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕
－4－（2－モルフォリン－4－イル－エトキシ）－3－（2－トリフルオロメチル－ベ
ンジル）－1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

4－〔1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－
イル〕－2－オキソ－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジル）－2，3－ジヒドロ－
1H－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－4－イルオキシ〕－ピペリジン－1－カルボン
酸 tert－ブチルエステル；

1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕
－4－〔（2－ヒドロキシ－エチル）－メチル－アミノ〕－3－（2－トリフルオロメチ
ル－ベンジル）－1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕
－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジル）－
1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

4－（2，2－ジメチル－〔1，3〕ジオキサラン－4－イルメトキシ）－1－〔（R）
－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕－3－（2－
トリフルオロメチル－ベンジル）－1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン
－2－オン；

（3－フルオロ－2－〔（R）－3－〔4－メトキシ－2－オキソ－3－（2－トリフル
オロメチル－ベンジル）－2，3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－1－イル〕－ピロリ
ジン－1－イル〕－フェニル）－アセトアルデヒド；

1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕
－4－（オキセタン－3－イルオキシ）－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジル）－
1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

4－（2，3－ジヒドロキシ－プロポキシ）－1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－
メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジ
ル）－1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕
－4－モルフォリン－4－イル－3－（2－トリフルオロメチル－ベンジル）－1，3－
ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－メチル－フェニル）－ピロリジン－3－イル〕
－4－（1－メチル－ピロリジン－3－イルオキシ）－3－（2－トリフルオロメチル－
ベンジル）－1，3－ジヒドロ－イミダゾ〔4，5－c〕ピリジン－2－オン；

1－〔（R）－1－〔2－フルオロ－6－（2－モルフォリン－4－イル－エチル）－フ
ェニル〕－ピロリジン－3－イル〕－4－メトキシ－3－（2－トリフルオロメチル－ベ
ンジル）－1，3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－2－オン；

1－〔（R）－1－〔2－フルオロ－6－（4－メチル－ピペラジン－1－イルメチル）
－フェニル〕－ピロリジン－3－イル〕－4－メトキシ－3－（2－トリフルオロメチル
－ベンジル）－1，3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－2－オン；

1－〔（R）－1－（2－フルオロ－6－ピペリジン－1－イルメチル－フェニル）－ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-3-イル] - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- {(R)-1-[2-フルオロ-6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル} - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-ピペラジン-1-イルメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル] - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- {(R)-1-[2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-6-フルオロ-フェニル]-ピロリジン-3-イル} - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- {(R)-1-[2-フルオロ-6-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル} - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- {(R)-1-[2-フルオロ-6-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル} - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-{[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル}-フェニル)-ピロリジン-3-イル] - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-{[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル] - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-{[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル] - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- ((R)-1-{2-フルオロ-6-[(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル}-ピロリジン-3-イル) - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- {(R)-1-[2-フルオロ-6-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル} - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 3-フルオロ-2-{4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 2-メチル-ピペリジン-1-イル}-ベンゾアルデヒド;
 4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
 1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-3-メチル-ピペリジン-4-イル] - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- {(R)-1-[2-フルオロ-6-(1-メトキシ-エチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル} - 4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル] - 4-(オキセタン-3-イルオキシ) - 3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

10

20

30

40

50

1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1
 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 4 - (2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 1 - [(R)
 - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2 -
 トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 4 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 -
 メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジ
 ル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 3 - フルオロ - 2 - { (R) - 3 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (4 - トリフルオ
 ロメチル - ピリミジン - 5 - イルメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1
 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - ベンゾニトリル ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - ニトロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベン
 ゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - アミノ - 6 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベン
 ゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - ブロモ - 6 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベン
 ゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (4 , 5 - ジクロロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピロリジン - 3 - イ
 ル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ -
 ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリダジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イ
 ル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ -
 ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - { (R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (3 - モルフォリン - 4 - イル - プロパー 1 -
 イニル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオ
 ロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 4 - メトキ
 シ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾ
 ル - 2 - オン ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - モルフォリン - 4 - イル - フェニル) - ピロリ
 ジン - 3 - イル] - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3
 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - { (R) - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (3 - モルフォリン - 4 - イル - プロピル) -
 フェニル] - ピロリジン - 3 - イル} - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフルオロメチル -
 ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 1 - ((R) - 1 - {2 - フルオロ - 6 - [1 - (3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - イル
) - エチル] - フェニル} - ピロリジン - 3 - イル) - 4 - メトキシ - 3 - (2 - トリフ
 ルオロメチル - ベンジル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン ;
 4 - [4 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 2 , 3
 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル] - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1
 - t e r t - ブチルエステル 3 - エチルエステル ;
 1 - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピロリジン - 3 - イル]
 - 3 - (2 - イソプロポキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイ
 ミダゾール - 2 - オン ;
 1 - [1 - (2 - フルオロ - 6 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 3 - (2
 - イソプロポキシ - ベンジル) - 4 - メトキシ - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾ

10

20

30

40

50

ル-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-1, 3-
ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メ
トキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-1, 3-ジヒド
ロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ
-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メ
トキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾ
イミダゾール-2-オン；

3- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-7-メトキシ-5-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジ
ヒドロ-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン；

3-(6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-1-[(R)
-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ
-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1, 3-
ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(4-メチル-ピリダジン-3-イルメチル)-1, 3-ジヒドロ
-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イルメチル)-1, 3-ジヒド
ロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イルメチル)-1,
3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(3-イソプロポキシ-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1, 3-ジ
ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(
3-イソプロポキシ-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-
ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-
ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アゼパン-1-カルボン酸 tert-
ブチルエステル；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(4-イソプロピル-ピリジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1, 3-ジヒ
ドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(
4-イソプロピル-ピリジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベ
ンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-3-(3-イソプロポキシ-ピリジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1, 3-ジ
ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(

10

20

30

40

50

3-イソプロポキシ-ピリジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-アゼパン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-アゼパン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(4-イソプロピル-ピリミジン-5-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

10

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(3-イソプロピル-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

5-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(3-イソプロピル-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

20

1-[2-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

6-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-3-アザ-ビスクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(4-イソプロピル-ピリミジン-5-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-アミド;

30

1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(3R*,4S*)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

40

1-[3-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-3-アザ-ビスクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(3R*,4S*)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-4-メチル-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

(3R*,4R*)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

50

1- [(3R*, 4R*)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-4-メチル-
-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-
-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピロリジン-
-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベン
ゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1, 3-
-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1, 3-
-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;

4-メトキシ-1-{(R)-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-ピ
ロリジン-3-イル}-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ
-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベン
ジル)-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジ
ル)-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;

1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]
-4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-
-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン;

3-(2-シクロプロポキシ-ベンジル)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メ
チル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾ
イミダゾール-2-オン;

3-(2-シクロプロポキシ-ベンジル)-1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フ
ェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ
ール-2-オン;

3-フルオロ-4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベン
ジル)-2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボ
ン酸 tert-ブチルエステル;

1-[3-フルオロ-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-
イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ
-ベンゾイミダゾール-2-オン;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-3-イル]-4-メ
トキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダ
ゾール-2-オン;

3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-
-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert
-ブチルエステル;

3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2, 3-
-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert
-ブチルエステル;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-アゼチジン-3-イル]-4-メ
トキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダ
ゾール-2-オン;

1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メ
トキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1, 3-ジヒド

10

20

30

40

50

ローベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2, 6-ジメチル-フェニル) -ピペリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R) -1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-チアゾール-4-イルメチル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- [(S) -1- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -エチル] -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3- (2, 4-ジフルオロ-6-イソプロポキシ-ベンジル) -1- [(R) -1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [(R) -1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピロリジン-3-イル] -4-メトキシ-3- (2-メチル-4-トリフルオロメチル-チアゾール-5-イルメチル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- (1-シクロプロパンカルボニル-ピペリジン-4-イル) -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3- (2-シクロプロピル-ベンジル) -1- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3- (2-シクロプロピルメトキシ-ベンジル) -1- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- [2- (オキセタン-3-イルオキシ) -ベンジル] -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

3- (2-シクロブトキシ-ベンジル) -1- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -3, 3-ジメチル-ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4- [4-メトキシ-2-オキソ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -2, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] -3, 3-ジメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；

3- [1- (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -7-メトキシ-1- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン；

1- [1- (2-ヒドロキシ-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

1- [1- (2-ベンジルオキシ-フェニル) -ピペリジン-4-イル] -4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1- (3'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2'] ビピリジニル-4-イル) -3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル) -1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

4-メトキシ-1- (3'-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2']

10

20

30

40

50

] ビピリジニル-4-イル) - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 4-メトキシ-1 - (2'-メトキシ-4'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2
 H- [1, 3']) ビピリジニル-4-イル) - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1 - (2'-フルオロ-4'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H- [1, 3'])
 ビピリジニル-4-イル) - 4-メトキシ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1 - (3'-フルオロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H- [1, 2']) ビピリジニル
 - 4-イル) - 4-メトキシ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1 - (2', 4'-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H- [1, 3']) ビピリジ
 ニル-4-イル) - 4-メトキシ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3
 -ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1 - {1 - [2 - (2-ヒドロキシ-エトキシ) - フェニル] - ピペリジン-4-イル}
 - 4-メトキシ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
 4-メトキシ-1 - {1 - [2 - (テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ) - フェニル
] - ピペリジン-4-イル} - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1 - [1 - (2-シクロプロピルメトキシ-フェニル) - ピペリジン-4-イル] - 4-
 メトキシ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミ
 ダゾール-2-オン;
 1 - [1 - (2-シクロブトキシ-フェニル) - ピペリジン-4-イル] - 4-メトキシ
 - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール
 - 2-オン;
 4-メトキシ-1 - {1 - [2 - (オキセタン-3-イルオキシ) - フェニル] - ピペリ
 ジン-4-イル} - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベン
 ゾイミダゾール-2-オン;
 1 - [1 - (2-ブトキシ-フェニル) - ピペリジン-4-イル] - 4-メトキシ-3 -
 (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-
 オン;
 1 - (4'-フルオロ-2'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H- [1, 3'])
 ビピリジニル-4-イル) - 4-メトキシ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1 - [1 - (2-フルオロ-6-メチル-フェニル) - ピペリジン-4-イル] - 4-メ
 チル-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ
 ール-2-オン;
 4 - [4-メトキシ-2-オキソ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 2, 3
 -ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル] - 4'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒ
 ドロ-2 H- [1, 3']) ビピリジニル-2'-カルボニトリル;
 4-メトキシ-1 - (4'-メトキシ-2'-メチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2
 H- [1, 3']) ビピリジニル-4-イル) - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル)
 - 1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 1 - (2', 4'-ジメトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 H- [1, 3']) ビピリ
 ジニル-4-イル) - 4-メトキシ-3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1,
 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン;
 4-メトキシ-1 - [1 - (4-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イル) - ピペ
 リジン-4-イル] - 3 - (2-トリフルオロメチル-ベンジル) - 1, 3-ジヒドロ-
 ベンゾイミダゾール-2-オン; 又は、

10

20

30

40

50

1- [1- (4, 6-ジメトキシーピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン；

又は、その薬学的に許容される塩。

【0090】

態様1)～25)に従う式(I)、(II)及び(III)の化合物及びこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、例えば、(特に経口等の)経腸又は(局所的適用又は吸入を含む)非経口投与のための医薬組成物の形態で使用することができる。

【0091】

医薬組成物の製造は、いずれの当業者にもよく知られた方法で(例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、21st Edition (2005)、Part 5、「Pharmaceutical Manufacturing」[Lippincott Williams & Wilkinsにより出版]参照。)、既述の式(I)、(II)又は(III)の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を、任意にその他の治療的に有益な物質と組み合わせて、適切な無毒の不活性な治療上適合性のある固体又は液体の担体材料及び必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、製剤投与形態とすることにより遂行することができる。

【0092】

本発明はまた、薬学的に有効な量の態様1)～25)のいずれか1つに定義する式(I)、(II)又は(III)の化合物を、対象に投与することを有する、本明細書に記載の疾患又は障害の予防又は治療方法に関する。

【0093】

本発明の好ましい態様において、投与量は、1 mg から 1000 mg / 日の間、特に 5 mg から 500 mg / 日の間、より好ましくは 25 mg から 400 mg / 日の間、とりわけ 50 mg から 200 mg / 日の間に含まれる。

【0094】

数値の範囲を記述するために「間」という単語が使用される場合は常に、示された範囲の末端の点は明示的にその範囲に含まれるものとする。これは、例えば、温度範囲が 40 °C から 80 °C の間であると記述される場合、末端の点である 40 °C と 80 °C はその範囲に含まれることを意味し；あるいは、可変数が 1 から 4 の間の整数であると定義される場合、可変数は整数の 1、2、3 又は 4 であることを意味する。

【0095】

温度に関して使用されていない場合には、数値「X」の前に置かれる「約」という用語は、本出願において、 $X - X$ の 10 % から $X + X$ の 10 % の間、好ましくは $X - X$ の 5 % から $X + X$ の 5 % の間を表す。温度の特定の場合には、温度「Y」の前に置かれる「約」という用語は、この出願において、 $Y - 10^{\circ}\text{C}$ から $Y + 10^{\circ}\text{C}$ の間、好ましくは $Y - 5^{\circ}\text{C}$ から $Y + 5^{\circ}\text{C}$ の間を表す。

【0096】

いかなる疑義をも避けるために、化合物がある疾患の予防又は治療について有用であると記載されている場合には、そのような化合物は、同様に当該疾患の予防又は治療のための医薬の製造における使用に適している。

【0097】

態様1)～25)のいずれか1つに定義する式(I)、(II)又は(III)の化合物は、C5aレベルの上昇及び／又はC5aRの活性化に関連する病因が関与する疾患及び障害の予防又は治療に有用である。

【0098】

C5aレベルの上昇及び／又はC5aRの活性化に関連する病因が関与するそのような疾患及び障害は、特に：

- － 血管性疾患又は障害、
- － 血管内微細小胞放出が関与する炎症性疾患又は障害、

10

20

30

40

50

- － 免疫複合体（I C）疾患又は障害、
- － 神経変性疾患又は障害、
- － 補体関連炎症性疾患又は障害、
- － 水疱性疾患又は障害、
- － 虚血及び／又は虚血再灌流障害関連疾患又は障害、
- － 炎症性腸疾患又は障害、
- － 自己免疫疾患又は障害、又は、上記に加えて、
- － 癌。

【0099】

上記の疾患及び障害に加えて、C 5 aレベルの上昇及び／又はC 5 a Rの活性化に関連する病因が関与するさらなる疾患及び障害は：

- － 特に、好中球減少症、敗血症、敗血症性ショック、脳卒中、重度の火傷に関連する炎症、骨関節炎、急性（成人）呼吸窮迫症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息（特に気管支喘息）、全身性炎症反応症候群（SIRS）、組織移植片拒絶、移植臓器の超急性拒絶反応、多臓器不全症候群（MODS）、糖尿病性網膜症、視神経脊髄炎並びにハイマン腎炎／膜性糸球体腎炎、ベルジェ病（Berger's disease）（Ig A腎症）及びC 3腎症を含む他の形態の糸球体腎炎を含む糸球体腎炎等のC 5 aレベルの上昇及び／又はC 5 a Rの活性化に関連するさらなる炎症性疾患又は障害；

並びに

- － 凝固及び線溶系の活性化に関連する血液疾患、播種性血管内凝固症候群（DIC）、悪性貧血、温式及び冷式自己免疫性溶血性貧血（AIHA）、抗リン脂質抗体症候群及びその関連合併症、動脈及び静脈血栓症、反復流産及び胎児死亡等の妊娠合併症、子癇前症、胎盤機能不全、胎児発育不全、子宮頸リモデリング及び早産、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、発作性夜間血色素尿症（PNH）、アレルギー性輸血反応、急性抗体媒介性腎同種移植片拒絶、寒冷凝集疾患並びに緑内障；

である。

【0100】

本化合物は、加えて、

- － 人工表面との接触により引き起こされる接触過敏症又は炎症の有害な結果の予防又は治療；
- － 白血球及び血小板活性化の増大（及びその組織への浸潤）の予防又は治療；
- － 中毒又は外傷、出血、ショック若しくは移植を含む外科手術等の損傷に関連する病理的続発症（そのような続発症は、多臓器不全（MOF）、敗血症性ショック、（蛇毒によるショック等の）中毒に起因するショック又は急性炎症性肺障害を含む。）の予防又は治療（特に、組織損傷、とりわけ肺組織損傷の発症の予防又は治療）；
- － インスリン依存型糖尿病に関連する病理的続発症の予防又は治療；
- － 心筋梗塞又は血栓症のリスクの予防／低減；浮腫又は毛細血管透過性増大の予防又は治療；
- － 心肺バイパス及び／又は心臓麻痺により誘発される冠動脈内皮細胞機能不全の予防／低減；

に有用である可能性がある。

【0101】

血管性疾患又は障害は、特に、血管炎、ANCA関連血管炎及びANCA関連血管炎に関連する糸球体腎炎（GN、特に急速進行性GN）、白血球破碎性血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（GPA、又はWegener肉芽腫症とも呼ばれる）、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss症候群、Henoch-Schoenlein紫斑症、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン血症、巨細胞性動脈炎（GCA）、ベーチェット病及び高安動脈炎（TAK）を含む。

【0102】

10

20

30

40

50

血管内微細小胞放出が関与する炎症性疾患又は障害は、特に血栓性微小血管症及び鎌状赤血球症を含む。

【0103】

免疫複合体（IC）疾患又は障害は、特に、クリオグロブリン血症、シェーグレン症候群（及び関連する免疫学的プロファイル）、Goodpasture症候群（抗糸球体基底膜抗体病）及びGoodpasture症候群に関連する糸球体腎炎（GN、特に急速進行性GN）又は肺出血並びに過敏症を含む。

【0104】

神経変性疾患及び障害は、特に、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病、ギラン・バレー症候群、ニューロパチー並びに心肺バイパス手術及び関連術式に関連する認知機能低下を含む。

10

【0105】

補体関連炎症性疾患又は障害は、特に、冠動脈血栓症、血管閉塞、手術後血管再閉塞、アテローム性動脈硬化症、外傷性中枢神経系損傷、不整脈源性心筋症、気管支収縮、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、非典型溶血性尿毒症症候群を含む補体介在血栓性微小血管症及びゴーシェ病を含む。

【0106】

水疱性疾患又は障害は、特に、水疱性類天疱瘡、bullous acq uis ita、落葉状天疱瘡、尋常性天疱瘡及び表皮下水疱を含む。

【0107】

虚血及び／又は虚血再灌流障害関連疾患又は障害は、特に、虚血再灌流障害（心筋虚血再灌流傷害及び臓器移植を含む移植に起因する虚血／再灌流傷害を含む。）、虚血性大腸炎及び心虚血を含む。

20

【0108】

炎症性腸疾患又は障害は、特に、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病及び炎症性腸疾患（IBD）を含む。

【0109】

自己免疫疾患又は障害は、特に、関節リウマチ、骨関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）及びエリテマトーデスに関連する糸球体腎炎（GN、特に急速進行性GN）（ループス腎炎）、中枢神経系（CNS）ループス、皮膚筋炎、天疱瘡、全身性硬化症（強皮症）、自己免疫性溶血性及び血小板減少性状態、免疫血管炎、混合型クリオグロブリン血症、アトピー性皮膚炎、慢性じん麻疹、乾癬、重症筋無力症並びに抗リン脂質抗体症候群を含む。

30

【0110】

C5aレベルの上昇及び／又はC5aRの活性化に関連するさらなる炎症性疾患又は障害は、特に、好中球減少症、敗血症、敗血症性ショック、脳卒中、重度の火傷に関連する炎症、骨関節炎、急性（成人）呼吸窮迫症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、とりわけ気管支喘息、全身性炎症反応症候群（SIRS）、組織移植片拒絶、移植臓器の超急性拒絶反応、多臓器不全症候群（MODS）、糖尿病性網膜症、視神経脊髄炎並びにヘイマン腎炎／膜性糸球体腎炎、ベルジェ病（IgA腎症）及びC3腎症を含む他の形態の糸球体腎炎を含む糸球体腎炎を含む。

40

【0111】

「癌」という用語は、特に、転移性メラノーマを含むメラノーマを包含する皮膚癌；非小細胞性肺癌を含む肺癌；膀胱癌（urinary bladder cancer）、尿路上皮癌を含む膀胱癌（bladder cancer）；腎細胞癌、転移性腎細胞癌、転移性腎明細胞癌を含む腎癌；大腸癌、転移性大腸癌、家族性大腸腺腫症（FAP）、食道癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、肝細胞癌及び膵臓腺癌又は膵管癌等の膵臓癌を含む消化器癌；子宮体癌；卵巣癌；子宮頸部癌；神経芽細胞腫；去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌；脳転移、悪性神経膠腫、多形膠芽腫、髄芽腫、髄膜腫を含む脳腫瘍；トリプル・ネガティブ乳癌を含む乳癌；口腔腫瘍；上咽頭腫瘍；胸部癌（thoracic cancer

50

）；頭頸部癌；急性骨髄性白血病、成人T細胞白血病を含む白血病；癌種；腺癌；甲状腺乳頭癌を含む甲状腺癌；絨毛癌；ユーイング肉腫；骨肉腫；横紋筋肉腫；カポジ肉腫；バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、MAL Tリンパ腫を含むリンパ腫；多発性骨髄腫；並びにウイルス誘発腫瘍を意味する。

【0112】

癌の予防又は治療に使用する場合、そのような使用は、本化合物の単独の治療剤としての使用並びに1又は2種以上の化学療法剤及び／又は放射線療法及び／又は標的療法と組み合わせた（特に標的療法と組み合わせた）それらの使用を含む。

【0113】

「放射線療法」（「radiotherapy」又は「radiation therapy」又は「radiation oncology」）という用語は、癌の予防（補助療法）及び／又は治療における電離放射線の医学的使用を意味し；外部及び内部放射線療法を含む。

【0114】

「標的療法」という用語は、特定のタイプの癌細胞又は間質細胞に作用する低分子又は抗体等の1又は2種以上の抗新生物剤を用いた、癌の予防（補助療法）及び／又は治療を意味する。ある種の標的療法は、癌細胞の成長や拡散に関わるある種の酵素、タンパク質又はその他の分子の作用をブロックする。他のタイプの標的療法は、免疫系が癌細胞を殺すのを助け（免疫療法）；又は、血管新生、腫瘍内の新しい血管の成長及び形成を阻害し；又は、癌細胞に毒性物質を直接送達して殺す。本発明の化合物と組み合わせるのに特に適した標的療法の例は、免疫療法、特に、プログラム細胞死受容体1（PD-1受容体）又はそのリガンドPD-L1を標的とする免疫療法である。

【0115】

本化合物と組み合わせて使用する場合、「標的療法」という用語は、特に、以下の薬剤等を意味する：

a) 上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤又はブロッキング抗体（例えば、ゲフィチニブ（Gefitinib）、エルロチニブ（Erlotinib）、アファチニブ（Afatinib）、イコチニブ（Icotinib）、ラパチニブ（Lapatinib）、パニツムマブ（Panitumumab）、ザルツムマブ（Zalutumumab）、ニモツズマブ（Nimotuzumab）、マツズマブ（Matuzumab）及びセツキシマブ（Cetuximab））；

b) RAS／RAF／MEK経路阻害剤（例えば、ベムラフェニブ（Vemurafenib）、ソラフェニブ（Sorafenib）、ダブラフェニブ（Dabrafenib）、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、トラメチニブ（Trametinib）（GSK1120212）、コビメチニブ（Cobimetinib）（GDC-0973／XL518）、ビニメチニブ（Binimetinib）（MEK162、ARRY-162）、セリメチニブ（Selumetinib）（AZD6244））；

c) アロマトマーゼ阻害剤（例えば、エキセメスタン（Exemestane）、レトロゾール（Letrozole）、アナストロゾール（Anastrozole）、ボロゾール（Vorzole）、フォルメスタン（Formestane）、ファドロゾール（Fadrozole））；

d) 血管新生阻害剤、特に、ベバシズマブ（Bevacuzimab）（アバスチン（Avastin））、ラムシルマブ（Ramucirumab）、ソラフェニブ（Sorafenib）又はアキシチニブ（Axitinib）等のVEGFシグナル伝達阻害剤；

e) 免疫チェックポイント阻害剤（例えば：ペムブロリズマブ（Pembrolizumab）（ランブロリズマブ（Lambrolizumab）、MK-3475）、ニボルマブ（Nivolumab）、ピディリズマブ（Pidilizumab）（CT-011）、AMP-514／MED10680、PDR001、SHR-1210；RE

10

20

30

40

50

GN2810、BGBA317等の抗PD1抗体；AMP-224等のPD-1を標的とする融合タンパク質；例えば、WO2015/033299、WO2015/044900及びWO2015/034820に開示される化合物等の低分子抗PD1剤；BMS-936559、アテゾリズマブ（atezolizumab）（MPDL3280A、RG7446）、MEDI4736、アベルマブ（avelumab）（MSB0010718C）、デュルバルマブ（durvalumab）（MEDI4736）等の抗PD1L抗体；AMP224等の抗PDL2抗体；イピリムマブ（ipilimumab）、tremelimumab等の抗CTLA-4抗体；BMS-986016、IMP701、MK-4280、ImmuFact IMP321等の抗リンパ球-活性化遺伝子3（LAG-3）抗体；MBG453等の抗T細胞免疫グロブリン ムチン-3（TIM-3）抗体；BMS-663513/urelumab、PF-05082566等の抗CD137/4-1BB抗体；RG6058（抗TIGIT、MTIG7192A）等の抗Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）抗体（anti T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains（TIGIT）antibodies）；

f) ワクチン療法的アプローチ（例えば、樹状細胞ワクチン療法、ペプチド又はタンパク質ワクチン療法（例えば、gp100ペプチド又はMAGE-A3ペプチドを用いた））；

g) 顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）遺伝子トランスフェクト腫瘍細胞ワクチン（GVAX）又はFms-関連チロシンキナーゼ3（Flt-3）リガンド遺伝子トランスフェクト腫瘍細胞ワクチン（FVAX）又はToll様受容体増強GM-CSF腫瘍ベースワクチン（TEGVAX）等の免疫調節因子を分泌するように遺伝子的に修飾された患者由来又は同種（allogenic）（非自己）癌細胞の再導入；

h) キメラ抗原受容体（CAR）改変T-細胞（例えばCTL019）を含むT細胞ベース養子免疫療法；

i) サイトカイン又は免疫サイトカインベース治療（例えば、インターフェロナルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、インターロイキン2、インターロイキン15）；

j) Toll様受容体（TLR）アゴニスト（例えば、レシキモド（resiquimod）、イミクイモド（imiquimod）、グルコピラノシル脂質A、CpGオリゴデオキシヌクレオチド）；

k) サリドマイドアナログ（例えば、レナリドマイド（Lenalidomide）、ポマリドミド（Pomalidomide））；

l) インドールアミン-2，3-ジオキシゲナーゼ（IDO）及び／又はトリプトファン-2，3-ジオキシゲナーゼ（TDO）阻害剤（例えば、RG6078/NLG919/GDC-0919；lndoximod/1MT（1-メチルトリプトファン）、INCB024360/Epacadostat、PF-06840003（EOS200271）、F001287）；

m) T細胞共刺激受容体の活性化剤（例えば、抗OX40/CD134（RG7888（MOXR0916）、9B12；MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562等）（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー4）、抗OX40-リガンド/CD252；（TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156等の）抗グルココルチコイド誘発TNFRファミリー関連遺伝子（GITR）、（Dacetuzumab（SGN-40）、HCD122、CP-870，893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40等の）抗CD40（TNF受容体スーパーファミリーメンバー5）抗体；（BG9588等の）抗CD40-リガンド抗体；Varlilumab等の抗CD27抗体）；

n) 二重特異性抗体等の腫瘍特異性抗原並びにT-細胞表面マーカーに結合する分子（例えば、CEA及びCD3を標的とするRG7802）又は抗体フラグメント、抗体模倣タンパク質（antibody mimetic proteins）（例えば、設計ア

10

20

30

40

50

ンキリン反復配列タンパク質 (designed ankyrin repeat proteins) (DARPIINS))、二重特異性T細胞engager (BITE、例えばAMG103、AMG330)；

o) コロニー刺激因子1受容体 (CSF-1R) を標的とする抗体又は低分子量阻害剤 (例えば、Emactuzumab (RG7155)、Cabiralizumab (FPA-008)、PLX3397)；

p) キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (KIR) に対する抗体 (例えば、リリルマブ (IPH2102/BMS-986015)) 等のナチュラルキラー細胞上の免疫細胞チェックポイントを標的とする薬剤；

q) アデノシン受容体又は、ATPをアデノシンに変換するエクトヌクレアーゼCD39及びCD73を標的とする薬剤 (例えば、MEDI9447 (抗CD73抗体)、PBF-509；CPI-444 (アデノシンA2a受容体アンタゴニスト))。

【0116】

本化合物と組み合わせて使用する場合、免疫チェックポイント阻害剤及び、特に、PD-1受容体又はそのリガンドPD-L1を標的とするものが好ましい。

【0117】

本発明はさらに、薬学的に有効な量の態様1)～25)のいずれか1つに定義する式(I)、(II)及び(III)の化合物を対象に投与することを有する、それを必要とする当該対象における〔特に、C5aレベルの上昇及び／又はC5aRの活性化に関連する病因が関与する疾患及び障害を有する対象における；とりわけ、血管性疾患又は障害、血管内微細小胞放出が関与する炎症性疾患又は障害、免疫複合体(IC)疾患又は障害、神経変性疾患又は障害、補体関連炎症性疾患又は障害、水疱性疾患又は障害、虚血及び／又は虚血再灌流障害関連疾患又は障害、炎症性腸疾患又は障害、又は、自己免疫疾患又は障害を有する対象における；又は、人工表面との接触により引き起こされる接触過敏症又は炎症；白血球及び血小板活性化の増大(及びその組織への浸潤)；中毒又は外傷、出血、ショック若しくは移植を含む外科手術等の損傷に関連する病理的続発症(そのような続発症は、多臓器不全(MOF)、敗血症性ショック、(蛇毒によるショック等の)中毒に起因するショック又は急性炎症性肺障害を含む。)；インスリン依存型糖尿病に関連する病理的続発症；心筋梗塞又は血栓症；浮腫又は毛細血管透過性増大；又は、心肺バイパス及び／又は心臓麻痺により誘発される冠動脈内皮細胞機能不全の低減を有する対象における〕補体活性化の結果を(特に、自然細胞を活性化することにより)調節(特に下方制御)する方法に関する。疑義を避けるために、「補体活性化を調節する」という用語は、特に自然細胞を活性化することにより、免疫応答の増幅を下方制御すること／減少させること、及び、細胞殺滅膜侵襲複合体(cell-killing membrane attack complex)の活性化を下方制御すること／減少させることと理解される。

【0118】

式(I)の化合物の製造

式(I)、(II)及び(III)の化合物は、以下の方法によって、下記の実験の項に記載された方法によって、又は類似の方法によって製造することができる。最適反応条件は、使用する具体的反応物又は溶媒によって変わるが、このような条件は、当業者により、ルーチンの最適化手順によって決定することができる。下記のスキームにおいて、包括的な基、環A、R¹、R^{1a}、R^{14a}、R^{14b}、X¹⁴、R²、R^{2a}、X²¹、R³、R⁴、R⁴¹、R^{41a}、R^{41b}、X⁴¹、R^{42a}、R^{42b}、R^{43a}、R^{43b}は、式(I)、(II)及び(III)の化合物に対して定義した通りである。場合によっては、当該包括的な基、環A、R¹、R^{1a}、R^{14a}、R^{14b}、X¹⁴、R²、R^{2a}、X²¹、R³、R⁴、R⁴¹、R^{41a}、R^{41b}、X⁴¹、R^{42a}、R^{42b}、R^{43a}、R^{43b}は、スキームに図示した製法に適合しないかもしれず、又は、保護基(PG)の使用が必要となるであろう。保護基の使用は、当技術分野において周知である(例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」T. W. Greene、P. G. M. Wuts、Wiley-Interscience、1999

参照)。この目的のために、そのような保護基が必要に応じて導入されているものと仮定する。場合によっては、最終生成物をさらに改変してもよく、例えば、置換基を操作することにより新たな最終生成物が得られる。こうした操作は、当業者に周知の還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応を含むが、これらに限定されるものではない。得られた化合物は、当該技術分野において知られた方法により、塩、特に薬学的に許容される塩に変換してもよい。

【0119】

構造 Ia の化合物は、下記のスキーム A に記載の合成ルートに従って製造することができる。

【0120】

構造 A-1 の化合物は、D I P E A 等の適切な塩基の存在下における、X がフッ素又は塩素を表す構造 B B-2 のハライドに対する、構造 B B-1 のアミンの芳香族求核置換、及び、80℃から100℃の間の温度での、D M S O 等の適切な溶媒中における加熱により製造することができる（スキーム A、工程 a）。

【0121】

構造 A-2 のジアミノ化合物は、E t O A c 等の適切な溶媒の存在下、水素雰囲気下において、P d / C 等の適切な触媒を用いた触媒的水素化等の標準的な条件を用いて、構造 A-1 の化合物中のニトロ基を還元することにより製造することができる。あるいは、構造 A-1 の化合物中のニトロ基の還元は、M e O H 等の溶媒中、0℃付近の温度にて、亜鉛末及びギ酸アンモニウムで処理することにより行ってもよい（スキーム A、工程 b）。

【0122】

構造 A-3 の環状尿素は、M e C N 等の適切な非プロトン性溶媒の存在下、R T から 45℃の間の温度にて、C D I 等の適切なカルボニル転移試薬で処理することにより、構造 A-2 のジアミンを環化することにより製造することができる（スキーム A、工程 c）。

【0123】

N a H 又は K₂ C O₃ 等の適切な塩基の存在下、T H F、D M F 又は両者の混合物等の溶媒中、0℃から50℃の間の温度にて、X が塩素又は臭素を表す構造 B B-3 の適切なハライドにより、構造 A-3 の化合物中の遊離原子価を有する窒素原子をアルキル化することにより、構造 Ia の化合物を得てもよい（スキーム A、工程 d）。

【0124】

10

20

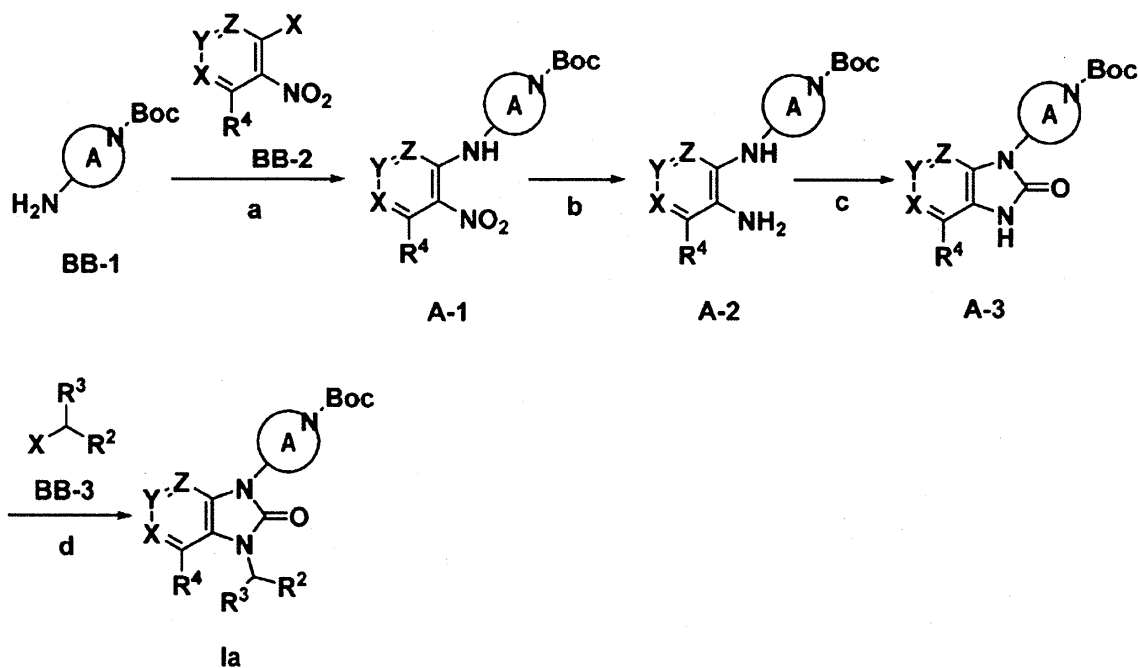
30

40

50

【化 7】

スキーム A



あるいは、構造 Ia の化合物は、下記のスキーム B 中に記載の合成ルートに従って製造することができる。

【0125】

構造 B-1 の化合物は、DIEA 等の適切な塩基の存在下における、X がフッ素又は塩素を表す構造 BB-6 のハライドに対する、構造 B-5 のアミンの芳香族求核置換、及び、150℃から180℃の間の温度での加熱により製造することができる（スキーム B、工程 a）。

【0126】

MeOH 等の溶媒中、0℃付近の温度における、亜鉛末及びギ酸アンモニウムによる処理等の標準的条件を用いた、構造 B-1 の化合物中のニトロ基の還元により、構造 B-2 のジアミンを得てもよい。あるいは、構造 B-1 の化合物中のニトロ基の還元は、EtOAc 等の適切な溶媒の存在下、水素雰囲気下における、Pd/C 等の適切な触媒を用いた触媒的水素化により行ってもよい（スキーム B、工程 b）。

【0127】

構造 B-2 のジアミンの環化による構造 B-3 の環状尿素の形成（スキーム B、工程 c）は、構造 A-3 の化合物の合成について先に記載したような条件（スキーム A、工程 c）に従って行うことができる。

【0128】

構造 B-3 の化合物中の遊離原子価を有する窒素原子のアルキル化は、トルエン等の適切な溶媒の存在下、110℃付近の温度にて、構造 BB-7 の適切なアルコール及び例えば（シアノメチレン）トリアルキルホスホラン試薬で処理することにより、Mitsunobu 条件を用いて遂行することができる（スキーム B、工程 d）。

【0129】

10

20

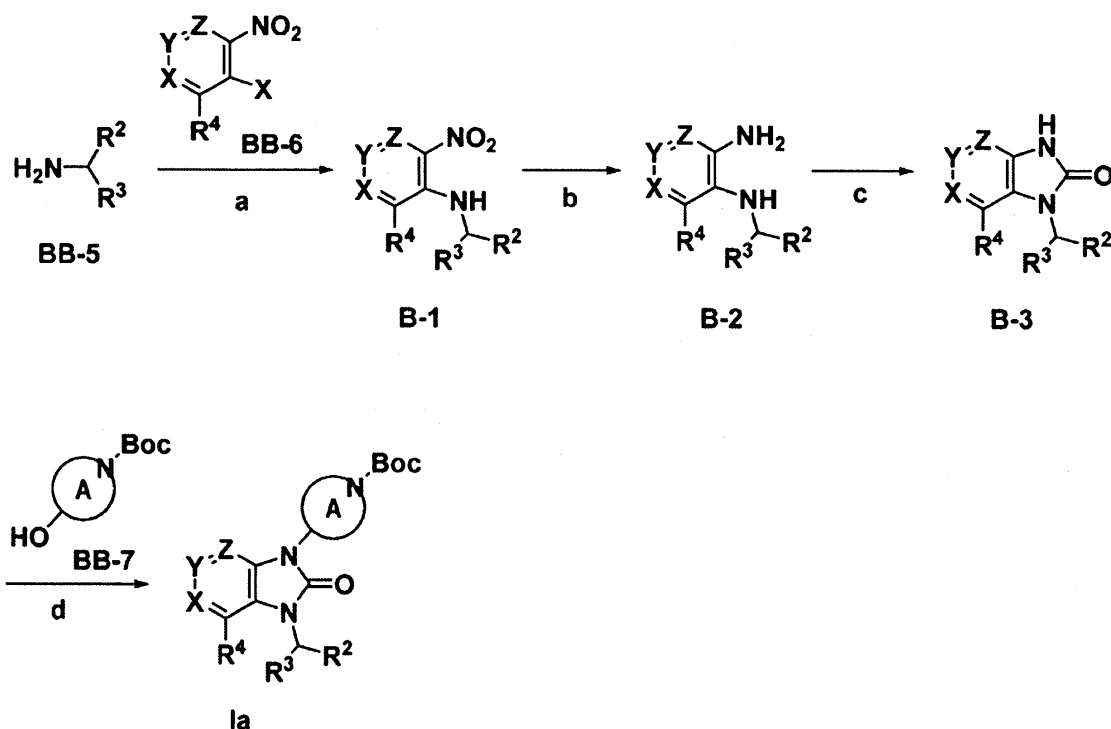
30

40

50

【化 8】

スキーム B



10

20

構造 I b、I c、I g、I h、I i、I q 及び I a g の化合物は、下記のスキーム C に記載の合成ルートに従って製造することができる。

【0130】

式 I a の化合物中の Boc 保護基の開裂は、ジオキサン、MeOH 又は DCM 等の適切な溶媒の存在下、RT 付近の温度にて、HCl 又は TFA 等の適切な酸を用いて行うことができる（スキーム C、工程 a）。

【0131】

R^1 が、未置換であるか、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す、構造 I b の化合物は、 $Pd_2(dba)_3$ 等の適切なパラジウム触媒及び BINAP 等のリガンドの存在下、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の適切な塩基の存在下における、X がヨウ素、臭素又はクロリドを表し、 R^1 が、未置換であるか、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す、構造 R^1-X のハライドの構造 C-1 のアミンとの Buchwald-Hartwig クロスカップリング、及び、トルエン等の適切な溶媒中における、 $100^\circ C$ から $110^\circ C$ の間の温度での加熱により製造することができる（スキーム C、工程 b）。

【0132】

R^1 が、未置換であるか、1 又は 2 個の置換基により置換されたベンジルを表す構造 I b の化合物は、AcOH、及び、DCM 又は THF 等の適切な溶媒の存在下、RT 付近の温度において、 $NaBH(OAc)_3$ による処理等の標準的な条件を用いて、構造 $R^{1a}-CHO$ のベンズアルデヒド（ R^{1a} は、1 又は 2 個の置換基により置換されたフェニルを表す）を構造 C-1 のアミンで還元的アミノ化することにより製造することができる（スキーム C、工程 b）。

【0133】

R^1 が、未置換であるか、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す、構造 I c の化合物は、CsF 又は K_2CO_3 等の適切な塩基の存在下における、X がフッ素又は塩素を表し、 R^1 が、未置換であるか、1、

30

40

50

2又は3個の置換基により置換された適切なフェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す、構造 R^1-X の活性化ハライドに対する、構造C-1のアミンの芳香族求核置換、及び、DMSO等の適切な溶媒中、60℃から110℃の間の温度における加熱により製造することができる（スキームC、工程b）。

【0134】

あるいは、 R^1 が5又は6員のヘテロアリールを表す構造Icの化合物は、DIEA等の適切な塩基の存在下、DMF等の溶媒中、RT付近の温度における、対応するアルコールをPyBOPで活性化することによる、Xがヒドロキシを表し、 R^1 が、適切な5又は6員のヘテロアリールを表す、構造 R^1-X のアルコールに対する、構造C-1のアミンの芳香族求核置換により製造することができる（スキームC、工程b）。

10

【0135】

R^1 が、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル又は(C₃₋₆)シクロアルコキシカルボニルを表す構造Igの化合物は、TEA等の適切な塩基の存在下、DCM又はDMF等の適切な溶媒中、RTから110℃の間の温度にて、構造C-1のアミンを、 R^1 が、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル又は(C₃₋₆)シクロアルコキシカルボニルを表し、Xが塩素を表す（又は、それぞれXがペンタフルオロフェノキシを表す）構造 R^1-X のクロロギ酸エステル（又は、それぞれペンタフルオロフェニルカーボネート）で処理することにより製造することができる（スキームC、工程b）。

【0136】

20

R^1 が、(C₁₋₄)アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、又は、1個の環酸素を任意で有し、1個のメチル又はトリフルオロメチルにより任意で置換された(C₃₋₆)シクロアルキルカルボニルを表す、構造Ihの化合物は、TEA等の適切な塩基の存在下、DCM等の適切な溶媒中、0℃からRTの間の温度にて、構造C-1のアミンを、 R^1 が、(C₁₋₄)アルキルカルボニル、フェニルカルボニル、又は、1個の環酸素を任意で有し、1個のメチル又はトリフルオロメチルにより任意で置換された(C₃₋₆)シクロアルキルカルボニルを表し、Xが塩素を表す、構造 R^1-X の酸クロリドで処理することにより製造することができる（スキームC、工程b）。

【0137】

30

R^1 が(C₁₋₄)アルキルを表す構造Iiの化合物は、AcOH、及び、DCM、MeOH、THF等の適切な溶媒又はその混合物の存在下、RT付近の温度において、NaBH(OAc)₃による処理等の標準的な条件を用いて、 R^{1a} が水素又は(C₁₋₃)アルキルを表す構造 $R^{1a}-CHO$ の適切なアルデヒド、アセトン又はブタノンを、構造C-1のアミンで還元的アミノ化することにより製造することができる（スキームC、工程b）。あるいは、触媒量の塩化インジウム(III)の存在下、RT付近の温度における、MeOH等の溶媒中のトリエチルシランを還元条件として用いることができる。あるいは、K₂CO₃等の適切な塩基及びMeCN等の適切な溶媒の存在下、RTから65℃の間の温度にて、Xが、塩素、臭素又はヨウ素を表す構造 R^1-X のハライドにより、構造C-1のアミンをアルキル化することにより、構造Iiの化合物を得てもよい（スキームC、工程b）。

40

【0138】

構造C-2の化合物は、K₂CO₃等の適切な塩基の存在下、Xが塩素又は臭素を表す式BB-3の適切なハライドで処理し、MeCN等の適切な溶媒中、80℃付近の温度にて、rxnを行うことによって、構造BB-10のカーバメートをアルキル化することにより製造することができる（スキームC、工程c）。

【0139】

式Iagの化合物は、ナトリウムtert-ブトキシド等の適切な塩基の存在下、BrettPhosプレ触媒等の適切なパラジウム触媒及びBrettPhos等の適切なリガンドで処理することによる、式C-2のハライドの式BB-4のアミンとのBuchwald-Hartwigクロスカップリング、及び、ジオキサン等の適切な溶媒中にお

50

ける、80℃付近の温度での加熱により製造することができる。これらの条件を用いることにより、環状尿素を形成する連続的な環化が起こり、式I a gの化合物を与えた（スキームC、工程d）。

【0140】

構造C-3の化合物は、D I P E A等の適切な塩基の存在下における、Xがフッ素又は塩素を表す構造B B-2のハライドに対する、構造B B-4のアミンの芳香族求核置換、及び、D M S O等の適切な溶媒中における50℃から105℃の間の温度での加熱により製造することができる（スキームC、工程e）。

【0141】

構造C-4のジアミノ化合物は、E t O A c等の適切な溶媒中、水素雰囲気下における、P d/C等の適切な触媒を用いた触媒的水素化等の標準的な条件を用いて、構造C-3の化合物中のニトロ基を還元することにより製造することができる。あるいは、ニトロ基の還元は、M e O H等の適切な溶媒の存在下、R T付近の温度にて、ギ酸アンモニウム及び亜鉛末で処理することにより行うことができる（スキームC、工程f）。

【0142】

構造C-6の環状尿素は、M e C N等の適切な非プロトン性溶媒の存在下、R Tから45℃の間の温度にて、C D I等の適切なカルボニル転移試薬で処理することによって、構造C-4のジアミンを環化することにより製造することができる（スキームC、工程g）。

【0143】

あるいは、構造C-6の化合物は、K₂C O₃等の適切な塩基の存在下における、Xがフッ素又は塩素を表す構造B B-8のハライドに対する、構造C-5のアミンの芳香族求核置換、及び、D M S O等の適切な溶媒中における100℃付近の温度での加熱により製造することができる（スキームC、工程i）。構造C-5の化合物は、ジオキサン、M e O H又はD C M等の適切な溶媒の存在下、R T付近の温度にて、H C l又はT F A等の適切な酸を用いて、式A-3の化合物中のB o c保護基を開裂することにより製造することができる（スキームC、工程h）。

【0144】

10

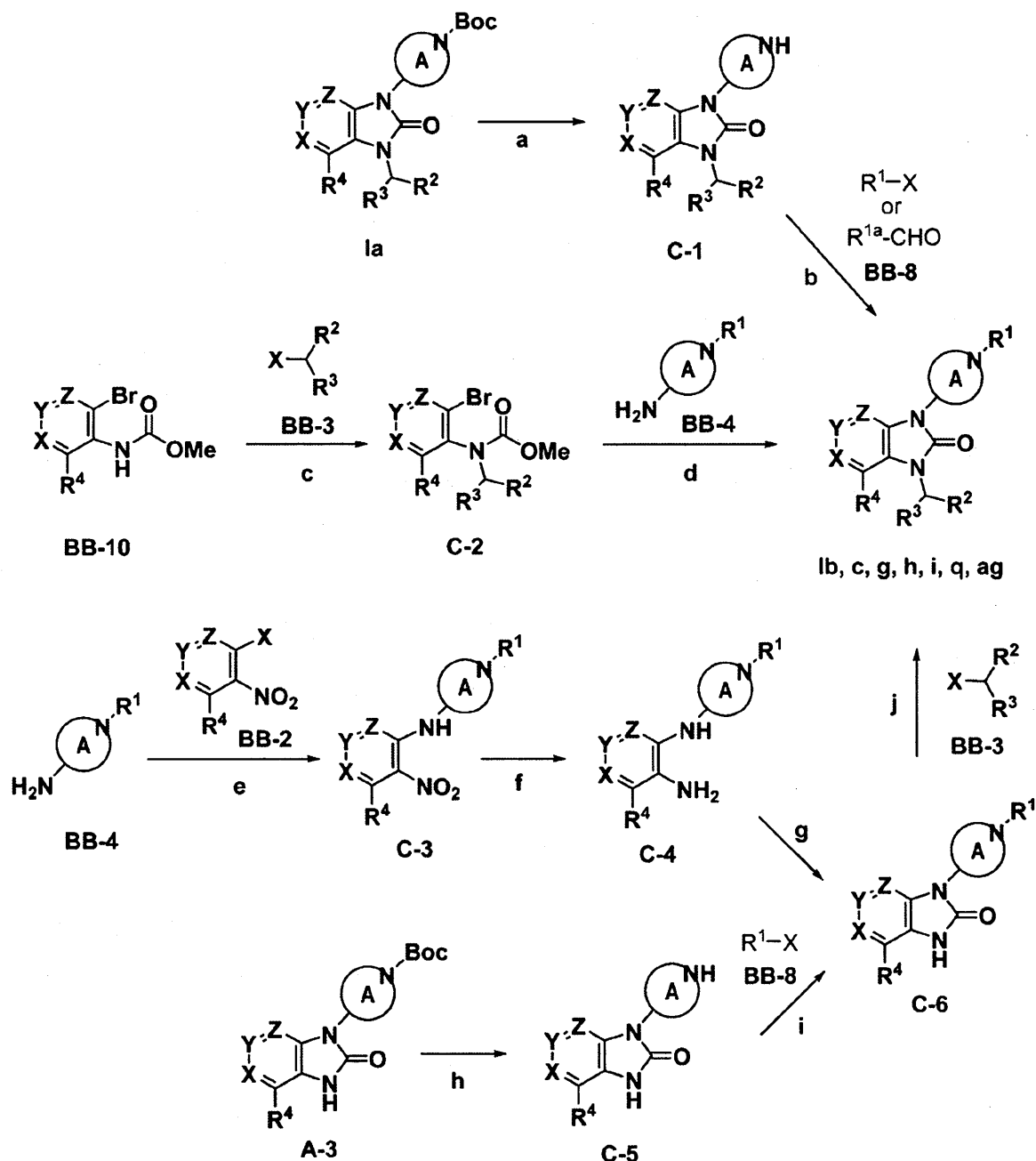
20

30

40

50

スキームC



構造 I d ~ I f、I j ~ I p、I u ~ I z 及び I a e の化合物は、下記のスキーム D に記載の合成ルートに従って製造することができる。

NaH又は K_2CO_3 等の適切な塩基の存在下、THF、DMF又は両者の混合物等の溶媒中、0℃から50℃の間の温度にて、Xが塩素又は臭素を表す構造BB-3の適切なハライドにより、構造C-6の化合物中の遊離原子価を有する窒素原子をアルキル化することにより、構造Iqの化合物を得てもよい（スキームC、工程j）。あるいは、構造C-6の化合物中の遊離原子価を有する窒素原子のアルキル化は、トルエン等の適切な溶媒の存在下、110℃付近の温度にて、Xがヒドロキシを表す構造BB-3の適切なアルコール及び例えば（シアノメチレン）トリアルキルホスホラン試薬で処理することにより、Mitsunobu条件を用いて遂行することができる（スキームC、工程j）。

【 0 1 4 6 】

R^1 が、少なくとも1個の未置換の部位を有する5又は6員のヘテロアリールを表す、構造I dの化合物は、MeOH等の適切な溶媒の存在下、マイクロ波条件下、120℃付近の温度において、トルエン-4-スルホン酸等の適切な酸で処理することによって、 R^1 が、ホルミル基で置換された5又は6員のヘテロアリールを表す、式I b又はI cの化合物を脱カルボニル化することにより製造することができる（スキームD、工程a）。

【0147】

R^1 が、少なくとも1個のメチル置換基を有する5又は6員のヘテロアリールを表す、構造I fの化合物は、 R^1 が、1個のホルミル基により置換された5又は6員のヘテロアリールを表す、式I b又はI cの化合物のWolff-Kishner型還元により製造することができる。トルエン-4-スルホン酸-水和物の存在下、DMFとテトラメチレンスルホンの混合物等の適切な溶媒とともに、100℃付近の温度にて、4-トルエン-スルホニルヒドラジドで処理することにより、ヒドラゾン中間体を得られ、それは、続いて、100℃付近の温度にて、シアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより還元される（スキームD、工程a）。

【0148】

R^4 がヒドロキシを表す構造I jの化合物は、DCM等の適切な溶媒の存在下、-10℃からRTの間の温度にて、 R^4 がメトキシを表す式I b及びI cの適切な化合物を三臭化ホウ素等の適切なLewis酸で処理することにより製造することができる（スキームD、工程a）。

【0149】

R^1 が、ヒドロキシメチル置換フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す、構造I mの化合物は、MeOH又はTHF等の適切な溶媒の存在下、0℃からRTの間の温度にて、 R^1 が、ホルミル置換フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す、式I b及びI cの化合物を、NaBH₄等の適切な還元剤で処理することにより製造することができる（スキームD、工程a）。

【0150】

R^1 が、1-ヒドロキシ-（C₂-C₃）-アルキル置換フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す、構造I nの化合物は、THF等の適切な溶媒の存在下、0℃からRTの間の温度にて、 R^1 が、ホルミル置換フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す、式I b及びI cの化合物を、適切なGrignard試薬で処理することにより製造することができる（スキームD、工程a）。

【0151】

R^1 が $R^{14a}R^{14b}N-X^{14}$ -置換フェニル、5又は6員のヘテロ環（ X^{14} はメチレンを表し、 R^{14a} 及び R^{14b} は、独立に、水素、（C₁-4）アルキル、ヒドロキシ-（C₂-4）アルキル、（C₁-3）アルコキシ-（C₂-4）アルキルを表すか；又は、 R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～6員の飽和環を形成し；当該環は1個の（C₁-4）アルキルにより任意に置換される。）を表す構造I uの化合物は、任意でAcOH、及び、DCM又はTHF等の適切な溶媒の存在下、RT付近の温度における、NaBH(OAc)₃による処理等の標準的な条件を用いて、 R^1 が、ホルミル置換フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す、式I b又はI cの化合物を還元的アミノ化することにより製造することができる（スキームD、工程a）。

【0152】

R^1 が塩素置換5又は6員のヘテロアリールを表す構造I eの化合物は、THF等の適切な溶媒の存在下、RT付近の温度にて、NCS等の塩素化試薬で処理することによって、 R^1 が、1個の未置換部位を有する5又は6員のヘテロアリールを表す、式I dの化合物を塩素化することにより製造することができる（スキームD、工程b）。

【0153】

X及びZがCHを表し、 R^4 が、-O- R^{41} （ R^{41} は、（C₁-4）アルキル、1又は2個のヒドロキシルにより置換された（C₂-4）アルキル、 $R^{41a}R^{41b}N-（C_2$

10

20

30

40

50

−₃) アルキレン− (R^{41a} 及び R^{41b} は、独立に、水素又は (C_{1-4}) アルキルを表す。) ; 又は、(C_{4-7}) ヘテロシクリル− X^{41} − (X^{41} は、直接結合又は (C_{1-3}) アルキレンを表し、上記 (C_{4-7}) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ原子を有し ; 当該 (C_{4-7}) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか又は 1 若しくは 2 個の置換基により置換され、上記置換基は、(C_{1-4}) アルキル、又は、遊離原子価を有する環窒素原子に結合した (C_{1-4}) アルコキシカルボニルから独立に選択される。) を表す構造 I k の化合物は、 K_2CO_3 等の適切な塩基の存在下、 $R^{41}-W$ (W は塩素又は臭素を表す。) 等の適切なハライドで処理することによって、 X 及び Z が CH を表し、 R^4 がヒドロキシルを表す式 I j の化合物をアルキル化し、 $DMSO$ 等の適切な溶媒中、 50 から $105^\circ C$ の間の温度にて、 rxn を行うことにより製造することができる (スキーム D、工程 b)。

10

【0154】

R^1 が 1-オキソ−(C_2-C_5)−アルキル置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 I o の化合物は、 DCM 等の適切な溶媒の存在下、 RT 付近の温度にて、 DMP 等の酸化剤で処理することによって、 R^1 が (C_{1-4})−アルキル−ヒドロキシメチル置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す式 I n の化合物を酸化することにより製造することができる (スキーム D、工程 b)。

【0155】

構造 I l の化合物は、 $PEPPSI-IPr$ 等の適切なパラジウム触媒の存在下、 K_2CO_3 等の適切な塩基の存在下における、 R^1 が塩素置換 5 又は 6 員のヘテロアリールを表す構造 I e のクロリドの、(C_{1-4})−アルキルボロン酸又はボロキシンの $Suzuki$ クロスカップリング、及び、ジオキサン等の適切な溶媒中、 $115^\circ C$ の温度にて加熱することにより製造することができる (スキーム D、工程 c)。

20

【0156】

R^1 が 1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 I p の化合物は、 R^1 がアセチル置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す式 I o の化合物を、 THF 等の適切な溶媒の存在下、 $0^\circ C$ から RT の間の温度にて、適切な $Grignard$ 試薬で処理することにより製造することができる (スキーム D、工程 c)。

【0157】

X 及び Z が CH を表し、 R^4 がジオール含有置換基 (又は、それぞれ遊離原子価を有する窒素原子を含有する置換基) を表す構造 I x の化合物は、 HCl 水溶液 (又は、それぞれ TFA) 等の適切な酸、及び、 THF (又は、それぞれ DCM) 等の適切な溶媒の存在下、 $0^\circ C$ から RT の間の温度にて、 R^4 がケタール保護ジオールを有する置換基 (又は、それぞれ Boc 保護窒素を有する置換基) を表す構造 I k の化合物を酸性脱保護することにより製造することができる (スキーム D、工程 c)。

30

【0158】

R^1 がヒドロキシメチル置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 I m の化合物中、又は、 R^1 が 1-ヒドロキシ−(C_2-C_3)−アルキル置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 I n の化合物中の遊離ヒドロキシル基を、 NaH 等の適切な塩基の存在下、 THF 、 DMF 又は両者の混合物等の溶媒中、 $0^\circ C$ から $50^\circ C$ の間の温度にて、適切な (C_{1-4})−アルキルハライドでアルキル化することにより、構造 I z の化合物を得てもよい (スキーム D、工程 d)。

40

【0159】

R^1 が、 $R^{14a}R^{14b}N-CH(Me)-$ 、 $R^{14a}R^{14b}N-CH(Et)-$ 又は $R^{14a}R^{14b}N-C(Me)_2-$ 置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール (R^{14a} 及び R^{14b} は、独立に、水素、(C_{1-4}) アルキル、ヒドロキシ−(C_2-4) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ−(C_2-4) アルキルを表すか ; 又は、 R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される 1 個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する 4~6 員の飽和環を形成し ; 当該環は、1 個の (C_{1-4}) アル

50

キル（特にメチル）、ヒドロキシ、 (C_1-4) アルコキシ（特にメトキシ）又はジメチルアミノにより任意に置換される。）を表す構造I a eの化合物は、以下の2工程の手順により製造することができる：(i) R^1 が1-ヒドロキシ (C_2-C_3) -アルキル置換フェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す式I nの化合物を、DCM等の適切な溶媒の存在下、RT付近の温度にて、 $SOCl_2$ 等の塩素化試薬で処理することによる塩素化、(ii) 続く、TEA等の塩基、及び、DCM等の適切な溶媒の存在下、 $0^\circ C$ からRTの間の温度における、式 $R^{14a}R^{14b}NH$ のアミン（ R^{14a} 及び R^{14b} は、独立に、水素、 (C_1-4) アルキル、ヒドロキシ (C_2-4) アルキル、 (C_1-3) アルコキシ (C_2-4) アルキルを表すか；又は、 R^{14a} 及び R^{14b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意に有する4～6員の飽和環を形成し；当該環は、1個の (C_1-4) アルキル（特にメチル）、ヒドロキシ、 (C_1-4) アルコキシ（特にメトキシ）又はジメチルアミノにより任意に置換される。）による求核置換（スキームD、工程e）。

10

【0160】

構造D-1の化合物は、 R^4 がヒドロキシルを表し、Yが CR^5 （ R^5 は、水素又は (C_1-C_3) アルキルを表す。）を表し、X及びZの一方又は両方がNを表し、該当する場合には他方が CR^5 （ R^5 は、水素又は (C_1-C_3) アルキルを表す。）を表す、構造I jの化合物を、 $POCl_3$ 等のニートの塩素化試薬を用いて塩素化し、 $85^\circ C$ 付近の温度にて加熱することにより製造することができる（スキームD、工程f）。

【0161】

20

R^5 が水素又は (C_1-C_3) アルキルを表し、X及びZの一方又は両方がNを表し、該当する場合には他方が CR^5 （ R^5 は、水素又は (C_1-C_3) アルキルを表す。）を表し、 R^4 が $-NR^{42a}R^{42b}$ （ R^{42a} 及び R^{42b} は、独立に、水素、 (C_1-4) アルキル、 (C_1-3) アルコキシ (C_2-3) アルキル、ヒドロキシ (C_2-3) アルキルを表すか、又は、 R^{42a} 及び R^{42b} は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～7員の飽和環を形成し、当該環は、未置換であるか又は1個の (C_1-3) アルキル（特にメチル）若しくは (C_1-3) アルコキシ（特にメトキシ）により置換される。）を表す、構造I vの化合物は、 100 から $140^\circ C$ の間の温度における、構造D-1の化合物に対する、構造 $HNR^{42a}R^{42b}$ のニートアミン（ R^{42a} 及び R^{42b} は先に定義した通りである。）の芳香族求核置換により製造することができる。あるいは、 Cs_2CO_3 等の適切な塩基の存在下、RuPhosプレ触媒等の適切なパラジウム触媒及びRuPhos等の適切なリガンドで処理し、 $t-BuOH$ 等の適切な溶媒中で $110^\circ C$ 付近の温度にて加熱することにより、Buchwald-Hartwigクロスカップリング条件を用いることができる（スキームD、工程g）。

30

【0162】

R^5 が水素又は (C_1-C_3) アルキルを表し、X及びZの一方又は両方がNを表し、該当する場合には他方が CR^5 （ R^5 は、水素又は (C_1-C_3) アルキルを表す。）を表し、 R^4 が、 $-OR^{41}$ （ R^{41} は、 (C_1-4) アルキル（特にメチル）；1又は2個のヒドロキシにより置換された (C_2-4) アルキル（特に、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル）； $R^{41a}R^{41b}N-(C_2-3)$ アルキレン $(R^{41a}$ 及び R^{41b} は、独立に、水素又は (C_1-4) アルキルを表す。）（特に、そのような基は2-ジメチルアミノ-エチルである。）；又は、 (C_4-7) ヘテロシクリル $-X^{41}-(X^{41}$ は、直接結合又は (C_1-3) アルキレンを表し、 (C_4-7) ヘテロシクリルは、独立に、窒素及び酸素から独立に選択される1又は2個の環ヘテロ原子を有し；当該 (C_4-7) ヘテロシクリルは、独立に、未置換であるか又は1若しくは2個の置換基により置換され、上記置換基は、 (C_1-4) アルキル（特にメチル）；及び／又は遊離原子価を有する環窒素原子に結合した (C_1-4) アルコキシカルボニルから独立に選択される。）を表す、構造I vの化合物は、 KOH 等の適切な塩基の存在下における、構造D-1の化合物に対する、構造 HOR^{41} のアルコール（ R^{41} は先に定義

40

50

した通りである。)の芳香族求核置換、及び、DMSO等の適切な溶媒中における、50付近の温度での加熱により製造することができる(スキームD、工程g)。

【0163】

R⁵が、水素又は(C₁–C₃)アルキルを表し、X及びZの一方又は両方がNを表し、該当する場合には他方がCR⁵(R⁵は、水素又は(C₁–C₃)アルキルを表し、R⁴はジオール含有置換基(又は、それぞれ遊離原子価を有する窒素原子を有する置換基)を表す。)を表す、構造I_xの化合物は、HCl水溶液(又は、それぞれTFA)等の適切な酸及びTHF等の適切な溶媒(又は、それぞれDCM)の存在下、0℃からRTの間の温度における、R⁴がケタール保護ジオールを有する置換基(又は、それぞれBoc保護窒素を有する置換基)を表す構造I_vの化合物の酸性脱保護により製造することができる(スキームD、工程h)。

10

【0164】

構造D-2の化合物は、THF等の適切な溶媒の存在下、-78℃付近の温度にて、n-ブチルリチウム等の強酸で処理することにより、R¹がホルミル置換フェニルを表す式I_cの化合物と(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドとの間のWittig型rxnにより製造することができる(スキームD、工程i)。

【0165】

構造I_wの化合物は、HCl水溶液等の適切な酸の存在下における、構造D-2のエノールエーテルの酸性加水分解、及び、THF等の適切な溶媒中で70℃付近の温度にて加熱することにより製造することができる(スキームD、工程j)。

20

【0166】

R¹がR^{14a}R^{14b}N–X¹⁴–置換フェニル(X¹⁴はエチレンを表し；R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、水素、(C₁–4)アルキル、ヒドロキシ–(C₂–4)アルキル、(C₁–3)アルコキシ–(C₂–4)アルキルを表すか；又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4～6員の飽和環を形成し；当該環は1個の(C₁–4)アルキル(特にメチル)、ヒドロキシ、(C₁–4)アルコキシ(特にメトキシ)又はジメチルアミノにより任意に置換される。)を表す構造I_yの化合物は、AcOH、及び、DCM又はTHF等の適切な溶媒の存在下、RT付近の温度における、NaBH(OAc)₃による処理等の標準的な条件を用いて、構造R^{14a}R^{14b}NHのアミン(R^{14a}及びR^{14b}は先に定義した通りである。)で、構造I_wの化合物を還元的アミノ化することにより製造することができる(スキームD、工程k)。

30

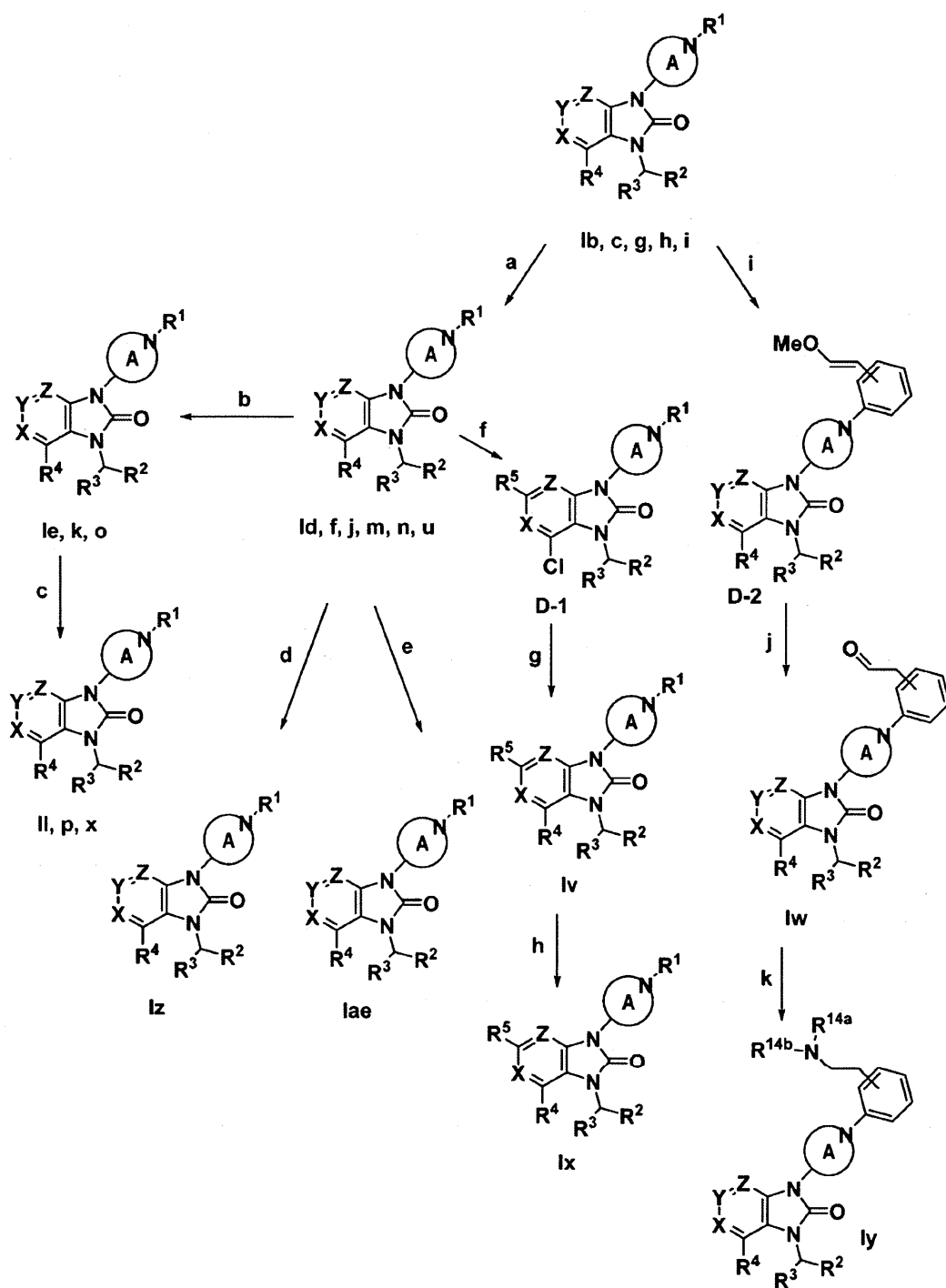
【0167】

40

50

【化10】

スキームD



構造 $I r \sim l t$ 及び $l a f$ の化合物は、下記のスキーム E に記載の合成ルートに従って製造することができる。

【0168】

構造 $I q$ の化合物において、フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す R^1 又は R^2 のいずれか上の、又は、 X 、 Y 又は Z が $C-Cl$ 又は $C-Br$ を表す場合には、塩素又は臭素原子は、 $EtOAc$ 、 $MeOH$ 又は両者の混合物等の適切な溶媒の存在下、水素（又は、それぞれ重水素）雰囲気下、 RT 付近の温度にて、 Pd/C 等の適切な触媒を用いた触媒的水素化（又は、それぞれ重水素化）によって、1 個の水素原子により（又は、それぞれ 1 個の重水素原子により）置き換えることができる。この変換により構造 I

r の化合物が得られる。例えばギ酸アンモニウムを用いた触媒的移動水素化条件が代替的手順となり得る（スキーム E、工程 a）。

【0169】

R⁴ がメトキシカルボニルを表す構造 I q の化合物は、水及び THF、MeOH 若しくは EtOH 又はそれらの混合物等の適切な有機溶媒の存在下、RT から 50℃ の間の温度にて、LiOH、NaOH 又は KOH 等の適切な塩基で加水分解することにより、式 E-1 の化合物に変換することができる（スキーム E、工程 b）。

【0170】

構造 I s の化合物は、DIPEA 又は Et₃N 等の適切な塩基の存在下、DCM 又は DMF 等の適切な溶媒中、RT 付近の温度における、EDC・HCl/HOBt、HATU 又は PyBOP 等の標準的なアミドカップリング試薬を用いた、構造 E-1 のカルボン酸の、構造 R^{43a} R^{43b} NH のアミン（R^{43a} 及び R^{43b} は、独立に、水素、（C₁-4）アルキル、（C₁-3）アルコキシ（C₂-3）アルキル又はヒドロキシ（C₂-3）アルキルを表す。）とのアミドカップリングにより製造することができる（スキーム E、工程 c）。

【0171】

構造 I t の化合物は、EtOH 等の適切な溶媒の存在下、0℃ から RT の間の温度にて、（NaBH₄ 及び CaCl₂ から in situ で形成される）CaBH₄ 等の適切な還元剤で処理することによって、R⁴ がメトキシカルボニルを表す構造 I q の化合物を還元することにより製造することができる（スキーム E、工程 d）。

【0172】

R² がアセトキシ置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリアルを表す構造 I q の化合物は、水及び THF、MeOH 若しくは EtOH 又はそれらの混合物等の適切な有機溶媒の存在下、RT 付近の温度にて、LiOH、NaOH 又は KOH 等の適切な塩基で加水分解することにより、R² がヒドロキシ置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリアルを表す式 E-2 の化合物に変換することができる（スキーム E、工程 e）。

【0173】

R² が、（C₁-4）アルコキシ又は（C₃-6）シクロアルキル-X²¹-置換フェニル（X²¹ は、-O- 又は -（C₁-3）アルキレン-O- を表し、上記（C₃-6）シクロアルキルは、独立に、1 個の任意の環酸素を有する。）を表す構造 I a f の化合物は、NaH 又は K₂CO₃ 等の適切な塩基の存在下、THF、DMF 又は両者の混合物等の溶媒中、0℃ から 100℃ の間の温度にて、R² がヒドロキシ置換フェニルを表す構造 E-2 の化合物を、式 R^{2a}-X のハロゲニド（X は塩素又は臭素を表し、R^{2a} は、（C₁-4）アルキル、（C₃-6）シクロアルキル又は（C₃-6）シクロアルキル-（C₁-3）アルキレン-を表す。）で O-アルキル化することにより製造することができる（スキーム E、工程 f）。

【0174】

10

20

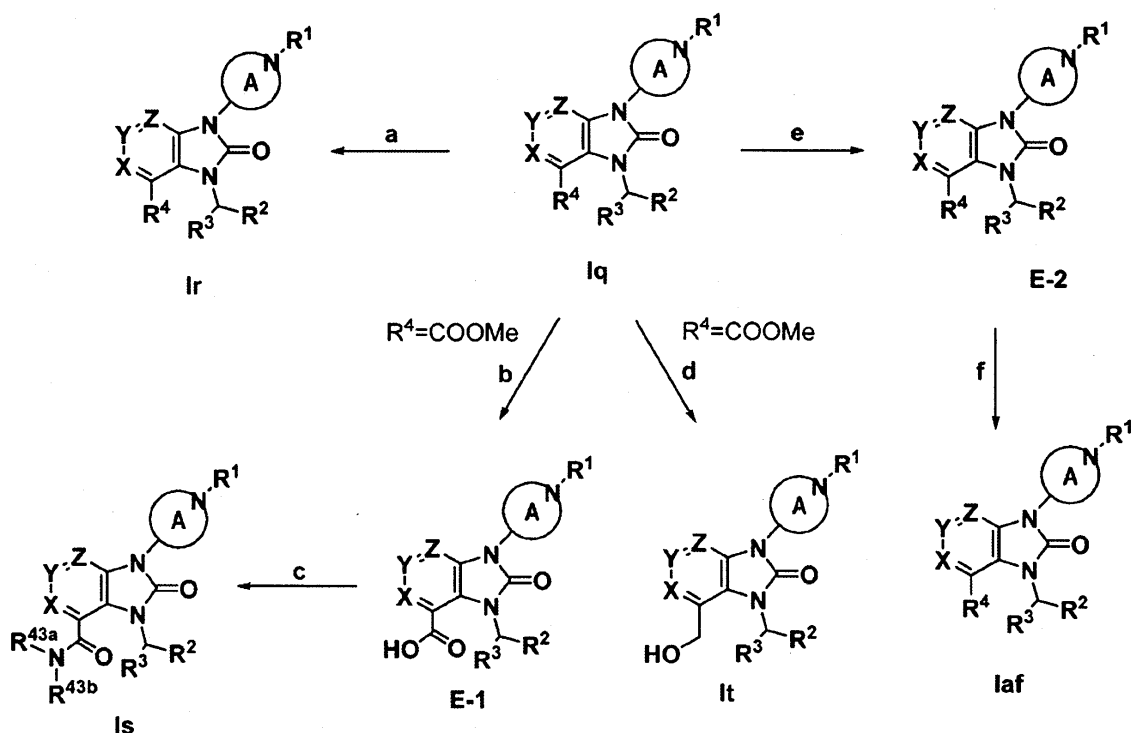
30

40

50

【化 11】

スキーム E



構造 I a a、I a b、I a c、I a d、I a h、I a i 及び I a j の化合物は、下記のスキーム F に記載の合成ルートに従って製造することができる。

【0175】

R^1 がヒドロキシ置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 I a h の化合物は、RT 付近の温度にて、水及び THF、MeOH 若しくは EtOH 又はそれらの混合物等の適切な有機溶媒の存在下、LiOH、NaOH 又は KOH 等の適切な塩基で（又は、それぞれ水素雰囲気下、EtOAc 等の適切な溶媒の存在下、水酸化パラジウム炭素等の適切な触媒を用いて触媒的水素化することによって）、 R^1 が適切なアセトキシ（又は、それぞれベンジルオキシ）置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す式 I c の化合物上のアセチル保護基を加水分解することにより（又は、それぞれベンジル保護基を開裂することにより）製造することができる（スキーム F、工程 a）。

【0176】

R^1 がヒドロキシ置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 I a h の化合物中の遊離ヒドロキシル基を、NaH 又は K_2CO_3 等の適切な塩基の存在下、THF、DMF 又は両者の混合物等の溶媒中、 0°C から 80°C の間の温度にて、構造 $R^{15}-X$ の適切なハライド（X は臭素又は塩素を表し、 R^{15} は、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシ- (C_2-3) アルキル、 (C_1-4) アルコキシ- (C_2-3) アルキル、 (C_3-6) シクロアルキル又は (C_3-6) シクロアルキル- (C_1-3) アルキルを表す。）でアルキル化することにより、 R^1 が、 (C_1-4) アルコキシ、ヒドロキシ- (C_2-3) アルコキシ又は (C_3-6) シクロアルキル- X^{12} -置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール（ X^{12} は、 $-O-$ 又は $-(C_1-3)$ アルキレン- $O-$ を表し、上記 (C_3-6) シクロアルキルは、独立に、1 個の任意の環酸素を有する。）を表す構造 I a i の化合物を得てもよい（スキーム F、工程 b）。あるいは、 R^1 がヒドロキシ置換フェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 I a h の化合物中の遊離ヒドロキシル基のアルキル化は、トルエン等の適切な溶媒の存在下、 110°C 付近の温度にて、構造 $R^{15}-OH$ の適切なアルコール（ R^{15} は、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシ- (C_2-3) アルキル、 (C_1-4) アルコキシ- (C_2-3) アルキ

ル、(C₃-6)シクロアルキル又は(C₃-6)シクロアルキル-(C₁-3)アルキルを表す。)、及び、例えば(シアノメチレン)トリアルキルホスホラン試薬で処理することによって、Mitsunobu条件を使用することにより遂行することができる(スキームF、工程b)。続いて、場合によっては、置換基R¹⁵上の保護基は、標準的脱保護条件により開裂することができ、構造Iajの化合物を与える。THF中、RT付近の温度にて、例えばTBAFで処理することにより、TBDMS保護アルコールの脱保護を行うことができる。

【0177】

R¹がアミノ置換フェニルを表す構造Iaaの化合物は、水素雰囲気下、EtOAc等の適切な溶媒の存在下、RT付近の温度にて、例えばPd/C等の適切な触媒を用いた触媒的水素化によって、R¹がニトロ置換フェニルを表す式Icの化合物を還元することにより製造することができる(スキームF、工程c)。

10

【0178】

R¹が臭素置換フェニルを表す構造Iabの化合物は、aq. HBr中、-20℃付近の温度における、NaNO₂による処理等の標準的条件を用いた、R¹がアミノ置換フェニルを表す式Iaaの化合物のSandmeyer型rxn、及び、続く、60℃付近の温度におけるCuBrによる処理により製造することができる(スキームF、工程d)。

【0179】

R¹がR^{14a}R^{14b}N-X¹⁴-置換フェニル(X¹⁴は1,3-プロパ-1-イニレンを表し; R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、(C₁-4)アルキル、(C₁-3)アルコキシ(C₂-4)アルキルを表すか; 又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~6員の飽和環を形成し; 当該環は、1個の(C₁-4)アルキル(特にメチル)、(C₁-4)アルコキシ(特にメトキシ)又はジメチルアミノにより任意に置換される。)を表す構造Iacの化合物は、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)等の適切なパラジウム触媒の存在下、ヨウ化銅等の適切な銅触媒の存在下、DBU等の適切な塩基の存在下における、R¹が臭素置換フェニルを表す式Iabのブロミドの、R^{14a}R^{14b}N-CH₂-C=CH(R^{14a}及びR^{14b}は先に定義した通りである。)とのSonogashira型クロスカップリング、及び、THF等の適切な溶媒中における70℃付近の温度における加熱により製造することができる(スキームF、工程e)。

20

30

【0180】

R¹がR^{14a}R^{14b}N-X¹⁴-置換フェニル(X¹⁴は1,3-プロピレンを表し; R^{14a}及びR^{14b}は、独立に、(C₁-4)アルキル、(C₁-3)アルコキシ(C₂-4)アルキルを表すか; 又は、R^{14a}及びR^{14b}は、それらが結合する窒素と一緒に、酸素及び窒素から選択される1個のさらなる環ヘテロ原子を任意で有する4~6員の飽和環を形成し; 当該環は、1個の(C₁-4)アルキル(特にメチル)、(C₁-4)アルコキシ(特にメトキシ)又はジメチルアミノにより任意に置換される。)を表す構造Iadの化合物は、EtOAc等の適切な溶媒の存在下、水素雰囲気下における、Pd/C等の適切な触媒による触媒的水素化等の標準的条件を用いて、R¹がR^{14a}R^{14b}N-X¹⁴-置換フェニル(X¹⁴は1,3-プロパ-1-イニレンを表し; R^{14a}及びR^{14b}は先に定義した通りである。)を表す式Iacの化合物中のアセチレン性基を還元することにより製造することができる(スキームF、工程f)。

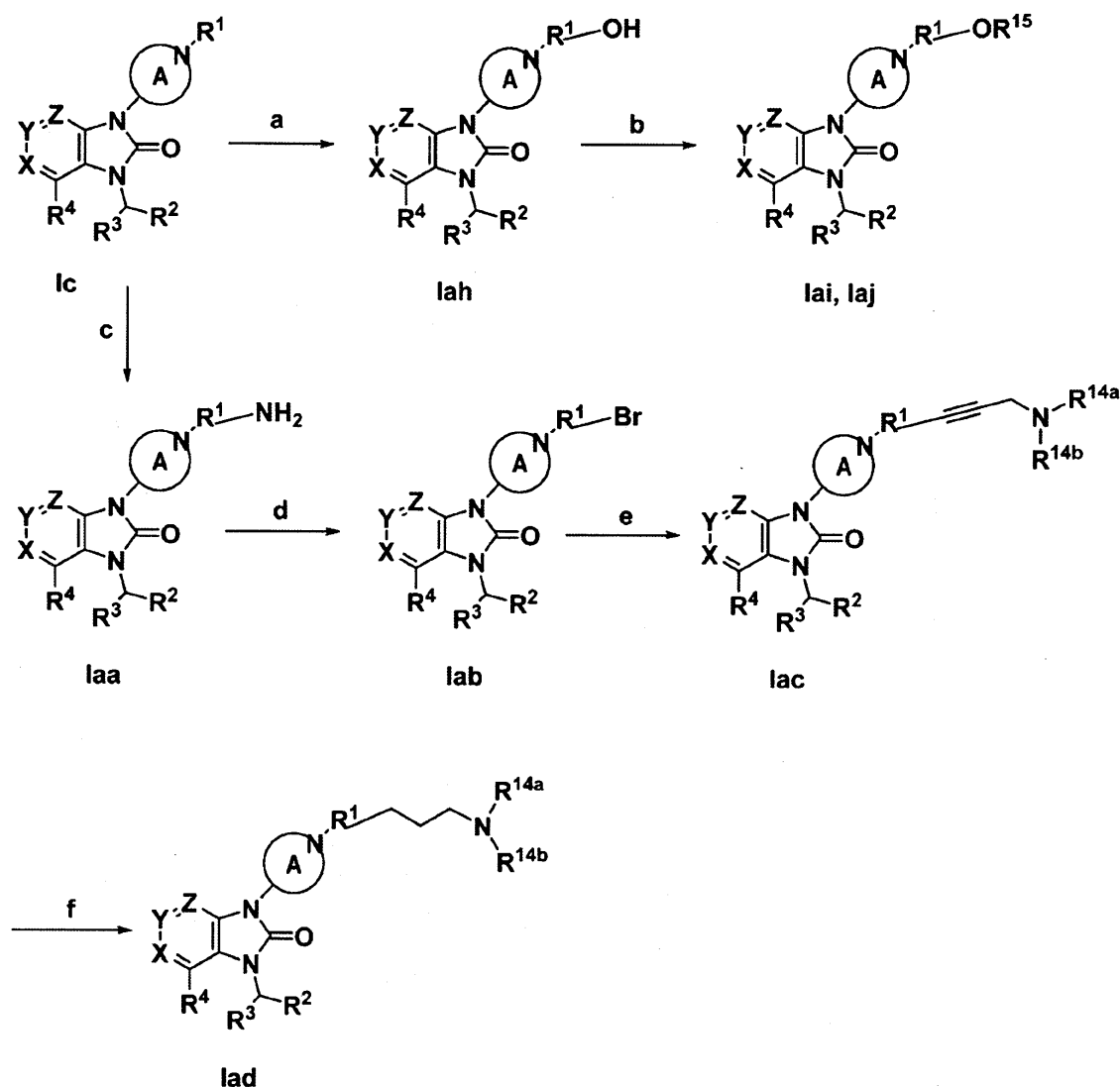
40

【0181】

50

【化 12】

スキーム F



市販されていない場合には、構造 B B - 4 のアミンは、下記のスキーム G に記載の合成ルートに従って製造することができる。

【0182】

R^1 が、未置換であるか、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 G - 2 の化合物は、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等の適切なパラジウム触媒及び B I N A P 等の適切なリガンドの存在下、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の適切な塩基の存在下における、構造 R^1-X のハライド (X は、ヨウ素、臭素又はクロリドを表し、 R^1 は、未置換であるか、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す。) の構造 G - 1 のアミンとの Buchwald-Hartwig クロスカップリング、及び、トルエン等の適切な溶媒中における、 100°C から 110°C の間の温度での加熱により製造することができる (スキーム G、工程 a)。

【0183】

あるいは、 R^1 が、未置換であるか、1、2 又は 3 個の置換基により置換されたフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリールを表す構造 G - 2 の化合物は、 K_2CO_3 等の適切な塩基の存在下における、構造 R^1-X (X はフッ素又は塩素を表し、 R^1 は、1、2 又は 3 個の置換基により置換された適切なフェニル又は 5 若しくは 6 員のヘテロアリール

を表す。)の活性化ハライドに対する、構造G-1のアミンの芳香族求核置換、及び、DMSO等の適切な溶媒中、60℃から110℃の間の温度における加熱により製造することができる(スキームG、工程a)。

【0184】

HCl水溶液等の適切な酸の存在下における酸性加水分解により、構造G-2の化合物中のケタール保護基を開裂し、THF等の適切な溶媒中で70℃付近の温度にて加熱することにより、構造G-3のケトンを得てもよい(スキームG、工程b)。

【0185】

構造G-3のケトンの構造BB-4のアミンへの変換は、ジオキサン等の適切な溶媒の存在下、水素雰囲気下、RT付近の温度にて、Pd/C等の適切な触媒を用いる触媒的水素化条件下、例えばアンモニア水溶液による還元的アミノ化により遂行することができる(スキームG、工程c)。

【0186】

R¹が、未置換であるか、1、2又は3個の置換基により置換されたフェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す構造G-5の化合物は、K₂CO₃等の適切な塩基の存在下における、構造R¹-Xの活性化ハライド(Xはフッ素又は塩素を表し、R¹は1、2又は3個の置換基により置換された適切なフェニル又は5若しくは6員のヘテロアリールを表す。)に対する、構造G-4のアミンの芳香族求核置換、及び、DMSO等の適切な溶媒中、60℃から110℃の間の温度における加熱により製造することができる(スキームG、工程d)。

【0187】

R¹が、1、2又は3個の置換基により置換されたフェニルであって、1個のメチル基で置換された、フェニルを表す構造G-5の化合物は、下記の4工程の手順に従って製造することができる:(i) K₂CO₃等の適切な塩基の存在下における、構造R¹-Xのハライド(Xはフッ素又は塩素を表し、R¹は、1、2又は3個の置換基により置換された適切なフェニルであって、1個のホルミル基により置換された、フェニルを表す。)に対する、構造G-4のアミンの芳香族求核置換、及び、DMSO等の適切な溶媒中における60℃から110℃の間の温度での加熱、及び、(ii) 続く、MeOH等の適切な溶媒の存在下、0℃からRTの間の温度にて、NaBH₄等の適切な還元剤で処理することによるベンズアルデヒド誘導体の還元、及び、(iii) 続く、TEA等の適切な塩基の存在下、DCM等の適切な溶媒中、0℃からRTの間の温度にて、塩化アセチルで処理することによる、得られたベンジルアルコールのアセチル化、及び、(iv) 最後に、EtOAc、MeOH等の適切な溶媒又はその混合物の存在下、水素雰囲気下、RT付近の温度における、Pd/C等の適切な触媒による得られたベンジレステルの触媒的水素化(スキームG、工程d)。

【0188】

構造G-5の化合物中のBoc保護基の開裂は、ジオキサン、MeOH又はDCM等の適切な溶媒の存在下、RT付近の温度にて、HCl又はTFA等の適切な酸を用いて行うことができ、構造BB-4のアミンを与える(スキームG、工程e)。

【0189】

10

20

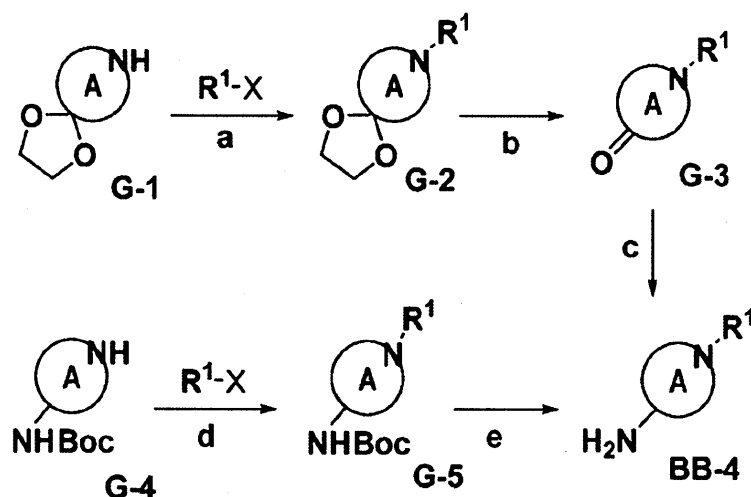
30

40

50

【化13】

スキームG



実験の項

化学

温度はすべて℃で示す。市販の出発物質は、さらに精製を行うことなく、入手した状態で使用した。特定の絶対配置を有するものと明示的に示されていない場合には、キラルな実施例化合物又は中間体は、たとえ対応する実施例化合物名又は前駆体名の前に *rac* の言及がなくても、一般に2種のエナンチオマーのラセミ体混合物として製造される。相対配置は例えば (R^* , R^*) のように示され、これは、2つの各絶対配置が (R , R) 又は (S , S) のいずれかであることを意味し；同様に、(R^* , S^*) は、(R , S) 又は (S , R) のいずれかの相対配置を示す。

【0190】

化合物の定性分析

本発明に記載した化合物は、以下に記載した条件を用いて、LC-MSデータ（保持時間 t_R はminで示す。）及び／又はNMRで特徴付ける。

【0191】

分析用LC-MS：

Dionex HPG-3200RSバイナリポンプ、Thermo MSQ Plus MS検出器及びDionex DAD-3000RS PDA検出器を備えたDionex Ultimate 3000システム。

【0192】

溶出液（酸性条件）：A： $H_2O + 0.04\% TFA$ ；B： $MeCN$ ；勾配：5% Bから95% Bへ；ランタイム：1.5min；流速：4.5mL/min；検出：UV/VIS+MS。

【0193】

カラム Agilent Zorbax SB-aq、4.6x50mm、3.5 μm 。

【0194】

NMR分光分析：

500MHz Ultrashield（登録商標）Magnet及び5mm DCH cryoprobeを備えたBruker Avance HD分光計、又は、400MHz Ultrashield（登録商標）Magnet及びBBO 5mmプローブヘッドを備えたBruker Avance II分光計。化学シフト (δ) は、NMR溶媒の不完全な重水素化から得られるプロトン共鳴に対して百万分率 (ppm) で報告され、例えばジメチルスルホキシドに関しては $\delta (H)$ 2.49 ppmであり、クロロホルムに関しては $\delta (H)$ 7.24 ppmである。略語 s、d、t、q 及び m は、一重項、二重

10

20

30

40

50

項、三重項、四重項、多重項をそれぞれ意味し、b r は広域を意味する。結合定数 J は H z で報告される。

【0195】

化合物の精製

化合物は、下記の条件を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び／又は p r e p . L C - M S により精製した。

【0196】

カラムクロマトグラフィー

カラムクロマトグラフィー (C C) は、B i o t a g e の充填済みカートリッジ (S N A P U l t r a (登録商標)、S N A P K P - S I L (登録商標)、S N A P K P - N H (登録商標)、l s o l u t e (登録商標) S i l i c a I I 又は l s o l u t e (登録商標) N H ₂) を用いて行った。

【0197】

分取用 L C - M S

G i l s o n L H 2 1 5 オートサンプラー、D i o n e x S R D - 3 2 0 0 脱ガス器、D i o n e x I S O - 3 1 0 0 A メイクアップポンプ、D i o n e x D A D - 3 0 0 0 D A D 検出器及び T h e r m o M S Q P l u s S i n g l e Q u a d r u p o l e M S 検出器を備えた G i l s o n 3 3 3 / 3 3 4 P r e p - S c a l e H P L C ポンプ。流速：7 5 m L / m i n 。検出：U V / V i s 及び／又は M S 。

【0198】

精製についてのさらなる情報を下記の説明を用いて下表に要約する：

X B r i d g e : カラム W a t e r s X B r i d g e C 1 8 、1 0 μ m 、3 0 x 7 5 m m

酸性：溶出液：A = 0 . 5 % の H C O O H を含む H ₂ O 、B = M e C N

塩基性：溶出液：A = 0 . 1 2 5 % の N H ₄ O H を含む H ₂ O 、B = M e C N

高親油性勾配：4 分に渡り 5 0 % B から 9 5 % B へ、次いで 2 分に渡り 9 5 % B

親油性勾配：4 分に渡り 3 0 % B から 9 5 % B へ、次いで 2 分に渡り 9 5 % B

通常勾配：4 分に渡り 2 0 % B から 9 5 % B へ、次いで 2 分に渡り 9 5 % B

極性勾配：4 分に渡り 1 0 % B から 9 5 % B へ、次いで 2 分に渡り 9 5 % B

高極性勾配：3 分に渡り 5 % B から 5 0 % B へ、次いで 1 分に渡り 5 0 % B から 9 5 % B へ、そして最後に 2 分に渡り 9 5 % B

【0199】

【表 1】

	X B r i d g e	
	酸性	塩基性
高親油性勾配	方法 1	方法 5
親油性勾配	方法 2	方法 6
通常勾配	方法 3	
極性勾配	方法 4	

(上記又は下記の部分において使用される) 略語：

A c	アセチル
A c O H	酢酸
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル
a n h .	無水
a q .	水溶液
B I N A P	ラセミ体 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル
B o c	t e r t - ブチルオキシカルボニル

BrettPhos	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	
BrettPhosプレ触媒	クロロ[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-アミノエチル）フェニル]パラジウム（II）	
CC	カラムクロマトグラフィー	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
CPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ビス（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンDCM	10
ジクロロメタン		
ジオキサン	1, 4-ジオキサン	
DIPEA	ジイソプロピル-エチルアミン、Huenig塩基、エチル-ジイソプロピルアミン	
DMA	ジメチルアセタミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMP	Dess Martin ペルヨージナン	
DMSO	ジメチルスルフォキシド	
eq.	当量	
EtOAc	酢酸エチル	20
EtOH	エタノール	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
g	グラム	
h	時間	
HATU	2-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート	
Hept	ヘプタン	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
MeCN	アセトニトリル	30
MeI	ヨウ化メチル	
MeOH	メタノール	
mg	ミリグラム	
mL	ミリリットル	
min	分	
mmol	ミリモル	
MS	質量分析法	
NaBH(OAc) ₃	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
NaOMe	ナトリウムメトキシド	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	40
n-BuOH	n-ブタノール	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NMR	核磁気共鳴分光法	
OAc	アセテート	
org.	有機	
ON	一晚	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
PEPPSI-IPr	[1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾール-2-イルイデン]（3-クロロピリジル）パラジウム（II）ジクロリド	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）	50

prep.	分取用
rac	ラセミ体
RT	室温
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 ビフェニル
RuPhos	プレ触媒
クロロ	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソ プロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラ ジウム (II)
rxn	反応
sat.	飽和
SEM	[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル
soln.	溶液
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
t-BuOH	tert-ブタノール
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _R	保持時間

【0200】

構成要素BB-2の合成

4-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン (BB-2-1) の合成

4-クロロ-3-ニトロ-2-ピリドン (1.0 g、5.7 mmol) 及び炭酸銀 (1.9 g、6.9 mmol) のヘキサン (17 mL) 中の懸濁液に、MeI (0.72 mL、11.5 mmol) を添加した。反応混合物を 80°C に 1 h 加熱し、真空下で濃縮した。粗製物を、Hept/EtOAc を用いて CC により精製して、表題化合物を白色の固体として得た。LC-MS: t_R = 0.82 min、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ: 8.41 (d、J = 5.6 Hz、1H)、7.50 (d、J = 5.6 Hz、1H)、4.02 (s、3H)。

【0201】

4-クロロ-1-メチル-3-ニトロ-1H-ピリジン-2-オン (BB-2-2) の合成

4-クロロ-3-ニトロ-2-ピリドン (1.0 g、5.7 mmol) 及び K₂CO₃ (1.6 g、11.5 mmol) の DMA (5 mL) 中の懸濁液に、MeI (0.72 mL、11.5 mmol) を添加した。反応混合物を 45°C に加熱し、1 h 攪拌した。それを H₂O でクエンチし、HCl の 25% 水溶液で pH 5 に酸性化し、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水 (brine) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。LC-MS: t_R = 0.60 min; [M+H]⁺: 189.15、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ: 8.10 (d、J = 7.4 Hz、1H)、6.70 (d、J = 7.4 Hz、1H)、3.55 (s、3H)。

【0202】

4-クロロ-6-メトキシ-5-ニトロ-ピリミジン (BB-2-3) の合成

4, 6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (2.0 g、10.2 mmol) の an h. MeOH (37 mL) 中の懸濁液を 0°C に冷却し、NaOMe (579 mg、10.2 mmol) を 10 min にわたって少しずつ添加した。反応混合物を 30 min 攪拌し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。LC-MS: t_R = 0.75 min、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ: 8.93 (s、1H)、4.14 (s、3H)。

【0203】

構成要素BB-3の合成

3-ブロモメチル-2-トリフルオロメチル-ピリジン (BB-3-1) 及び 2-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ピラジン (BB-3-5) の合成

メチル-ヘテロアレーン (1 eq) のクロロベンゼン (4 mL / mmol) 中の懸濁液を、50℃に加熱し、NBS (1.3 eq) を50℃で滴下により加えた。フラスコをアルゴンでパージし、AIBN (0.1 eq) を一度に添加した。反応混合物を80℃に加熱し、5 h 攪拌した (表1参照)。RTに冷ました後、混合物をEt₂Oで希釈し、HClの1 M水溶液で洗浄した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をHep t / EtOAcを用いてCCにより精製した。

【0204】

【表2】

表1

BB-3	化合物名	メチル-ヘテロアレーン	tr [min]	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ :
BB-3-1	3-ブロモメチル-2-トリフルオロメチル-ピリジン	3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン	0.80	8.72 (d, J=4.6Hz, 1H)、8.23 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.79 (dd, J ₁ =4.6Hz, J ₂ =7.9Hz, 1H)、4.84 (d, J=0.7Hz, 2H)
BB-3-5	2-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ピラジン	2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラジン	0.76	9.03 (d, J=2.2Hz, 1H)、8.84 (d, J=2.3Hz, 1H)、4.84 (d, J=0.9Hz, 2H)

3-クロロメチル-4-トリフルオロメチル-ピリジン (BB-3-2) の合成

4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル-メタノール (419 mg、2.3 mmol) のDCM (7 mL) 中の溶液に、SOCl₂ (0.84 mL、11.6 mmol) を添加した。反応混合物をRTにて1 h 攪拌し、Na₂CO₃の10%水溶液でクエンチし、DCMで抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をHep t / EtOAcを用いてCCにより精製した。LC-MS : t_R = 0.79 min、[M+MeCN+H]⁺ : 237.05、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ : 9.00 (s、1H)、8.86 (dd、J₁ = 0.5 Hz、J₂ = 5.1 Hz、1H)、7.81 (d、J = 5.1 Hz、1H)、4.95 (s、2H)。

【0205】

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ピリジン (BB-3-3) 及び 2-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ピリジン (BB-3-4) の合成

適切なメチルピリジン (1 eq) を、臭素の酢酸 (1 mL / mmol) 中の1 M溶液中に溶解し、溶液を、RTにてON、次いで80℃で6 h 攪拌した (表2参照)。混合物をNaOHの1 M水溶液で塩基性化し、EtOAcで抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製の二臭化生成物をTHF (4 mL / mmol) 中に溶解し、DIPEA (1.05 eq) 及び亜リン酸ジエチル (1.05 eq) を0℃にて順次添加した。混合物を、0℃で10 min、次いでRTにてON攪拌した。それを水でクエンチし、EtOAcで抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、NH₄Clの飽和水溶液及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をHep t / EtOAcを用いてCCにより精製した。

【0206】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2

BB-3	化合物名	メチル-ピリジン	t _R [min]	¹ H NMR (400MHz、DMSO-d ₆) δ :
BB-3-3	4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ピリジン	4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン	0.80	8.96 (s, 1H)、8.91 (d, J=5.1Hz, 1H)、7.78 (d, J=5.1Hz, 1H)、4.77 (s, 2H)
BB-3-4	2-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-ピリジン	2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン	0.79	8.88 (d, J=4.7Hz, 1H)、8.24 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.63 (m, 1H)、4.76 (s, 2H)

(4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-メタノール (BB-3-6) 及び (4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イル)-メタノール (BB-3-8) の合成
カルボン酸 (1 eq) の an h. THF (5 mL / mmol) 中の懸濁液に、-10℃にて、4-メチルモルフォリン (1.8 eq) 及びクロロギ酸エチル (1.5 eq) を添加した。混合物を -10℃で 30 min 攪拌し、NaBH₄ (3 eq) を一度に添加した。それを 0℃に温め、MeOH (3 mL / mmol) を滴下により加えた (表 3 参照)。反応混合物を、0℃にて 1 h、次いで RT にて 1 h 攪拌した。それを水でクエンチし、HCl の 1 M 水溶液で pH 4 になるまで酸性化し、n-BuOH で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc / MeOH を用いて CC により精製した。

【0207】

【表 4】

表 3

BB-3	化合物名	カルボン酸	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
BB-3-6	(4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-メタノール	4-メトキシピリミジン-5-カルボン酸	0.29	141.19
BB-3-8	(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イル)-メタノール	4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボン酸	0.47	220.08 [M+MeCN+H ⁺]

5-(クロロメチル)-4-メトキシピリミジン (BB-3-7) 及び 5-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン (BB-3-9) の合成
アルコール (1 eq) の DCM (5 mL / mmol) 中の溶液に、SOCl₂ (1.5 ~ 2.5 eq) を 0℃にて添加した。反応混合物を RT にて 2 h 攪拌し (表 4 参照)、EtOAc と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を NaHCO₃ の飽和水溶液 (1 x) 及び塩水で洗浄し (1 x)、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。

【0208】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 4

BB-3	化合物名	アルコール	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz、 DMSO-d6) δ :
BB-3-7	5-(クロロメチル)-4-メトキシピリミジン	(4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-メタノール	0.61	159.25	
BB-3-9	5-(クロロメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン	(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イル)-メタノール	0.72		9.46 (s, 1H)、 9.33 (s, 1H)、 4.99 (d, J=0.9Hz, 2H)

6-クロロ-3-クロロメチル-4-メトキシ-ピリダジン (BB-3-10) の合成
 工程 A : 6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸 メチルエステル
 メチル 4, 6-ジクロロピリダジン-3-カルボキシレート (550mg、2.66mmol) の an h. THF (13mL) 中の溶液に、0℃にて、NaOMe の MeOH 中の 25% 溶液 (0.638mL、2.79mmol) を滴下により加えた。反応混合物を RT にて ON 攪拌し、HCl の 1M 水溶液上に注いだ。溶液を NaHCO₃ の飽和水溶液で中和し、EtOAc で抽出した (3x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。LC-MS : t_R=0.54min、[M+H]⁺:203.14。

【0209】

工程 B : (6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-メタノール
 6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸 メチルエステル (120mg、0.592mmol) の an h. EtOH (4.7mL) 中の溶液に、CaCl₂ (20mg、0.178mmol) を添加し、反応混合物を -10℃ に冷却した。NaBH₄ (56mg、1.48mmol) を少しずつ添加し、混合物を、-10℃ にて 1.5h、次いで RT にて 30min 攪拌した。それを 0℃ にて水でクエンチし、EtOH を蒸発により除いた。残渣を EtOAc と水の間で分画し、水相を EtOAc でさらに抽出した (2x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し (1x)、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。LC-MS : t_R=0.40min、[M+H]⁺:175.20。

【0210】

工程 C : 6-クロロ-3-クロロメチル-4-メトキシ-ピリダジン (BB-3-10)

(6-クロロ-4-メトキシ-ピリダジン-3-イル)-メタノール (73mg、0.393mmol) の DCM (1.97mL) 中の溶液に、SOCl₂ (0.043mL、0.59mmol) を 0℃ にて添加した。反応混合物を RT にて 2h 攪拌し、EtOAc と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を NaHCO₃ の飽和水溶液 (1x) 及び塩水 (1x) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。LC-MS : t_R=0.63min、[M+H]⁺:193.13。

【0211】

(6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イル)-メタノール (BB-3-11) の合成

工程 A : 6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-カルボン酸 イソプロピルエステル

4, 6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸 メチルエステル (500mg、2.42mmol) の an h. THF (12mL) 中の溶液に、0℃ にて、リチウムイソプロポキシドの THF 中の 2M 溶液 (1.27mL、2.54mmol) を滴下により加えた。反

応混合物を 0°C で 30 min 攪拌し、 HCl の 1 M 水溶液上に注いだ。水溶液を NaHCO_3 の飽和水溶液で中和し、 EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を $\text{Hep t} / \text{EtOAc}$ を用いて CC により精製した。 $\text{LC-MS} : t_{\text{R}} = 0.82\text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^{+} : 259.12$ 。

【0212】

工程 B : (6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イル) -メタノール (BB-3-11)

6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-カルボン酸 イソプロピルエステル (80 mg 、 0.309 mmol) の anh. EtOH (4.6 mL) 中の溶液に、 CaCl_2 (10 mg 、 0.093 mmol) を添加し、反応混合物を -10°C に冷却した。 NaBH_4 (29 mg 、 0.773 mmol) を少しずつ添加し、混合物を、 -10°C にて 30 min 、次いで RT にて 1 h min 攪拌した。それを 0°C にて水でクエンチし、 EtOH を蒸発により除いた。残渣を EtOAc と水の間で分画し、水相を EtOAc でさらに抽出した (2 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し (1 x)、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。 $\text{LC-MS} : t_{\text{R}} = 0.55\text{ min}$ 、 $[\text{M} + \text{H}]^{+} : 203.14$ 。

【0213】

(BB-3-12)、(BB-3-13)、(BB-3-14)、(BB-3-15)、(BB-3-16)、(BB-3-17) の合成

工程 A : エステル化

カルボン酸 (1 eq) の anh. MeOH ($4\text{ mL} / \text{mmol}$) 中の溶液に、 AcCl (3 eq) を添加し、反応混合物を 80°C で 2.5 h 攪拌した (表5参照)。 MeOH を蒸発により除き、残渣を NaHCO_3 の飽和水溶液と EtOAc の間で分画した。有機相を Na_2CO_3 の 10% 水溶液 (1 x) 及び塩水 (1 x) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。

【0214】

【表6】

表5

BB-3A	化合物名	カルボン酸 反応物質	$t_{\text{R}}[\text{min}]$	MS-データ m/z $[\text{M} + \text{H}]^{+}$
BB-3-12A	4-メチルピリダジン-3-カルボン酸 メチルエステル	4-メチルピリダジン-3-カルボン酸	0.47	153.43
BB-3-13A	3-イソプロポキシ-ピラジン-2-カルボン酸 メチルエステル	3-イソプロポキシ-ピラジン-2-カルボン酸	0.70	197.17
BB-3-15A	3-イソプロポキシ-ピリジン-2-カルボン酸 メチルエステル	3-イソプロポキシ-ピリジン-2-カルボン酸	0.64	196.21

工程 A (Negishi) : 3-イソプロピル-ピラジン-2-カルボン酸 エチルエステル (BB-3-17A) の合成

オーヴン乾燥したフラスコに、3-クロロピラジン-2-カルボン酸 エチルエステル (500 mg 、 2.63 mmol)、 PEPPSI-IPr (18 mg 、 0.026 mmol) 及び CPhos (12 mg 、 0.026 mmol) を仕込んだ。フラスコを脱気し、アルゴンで再充填し (3 x)、トルエン (5 mL) を添加した。反応混合物を 0°C に冷却し、2-プロピル亜鉛ブロミド ($2\text{-propyl zinc bromide}$) の THF 中の 0.5 M 溶液 (6.83 mL 、 3.41 mmol) を滴下により加えた。反応混合物を RT にて 72 h 攪拌し、半飽和塩水と DCM の間で分画した。有機相を MgSO_4 上

で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H e p t / E t O A c を用いて C C により精製した。L C - M S : t_R = 0.74 min、[M+H]⁺ : 195.18。

【0215】

工程 A (O-アルキル化) : 2, 4-ジフルオロ-6-イソプロポキシ安息香酸 メチルエステル (B B-3-19A) の合成

メチル 2, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル (200 mg、1.01 mmol) 及び 2-プロパノール (0.116 mL、1.51 mmol) のトルエン (1.5 mL) 中の溶液に、アルゴン下、(トリブチルホスホラニリデン) アセトニトリルのトルエン中の 1 M 溶液 (2.02 mL、2.02 mmol) を添加した。反応混合物を 110℃ に加熱し、2 h 撹拌した。それを水でクエンチし、D C M で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H e p t / E t O A c を用いて C C により精製した。L C - M S : t_R = 0.89 min、[M+H]⁺ : 231.10。

【0216】

工程 B : C a C l₂ / N a B H₄ を用いたメチル/エチルエステルの還元 (方法 A) メチルエステル (B B-3A) (1 eq) の a n h . E t O H (15 mL / mmol) 中の溶液に、C a C l₂ (0.3 eq) を添加し、反応混合物を -10℃ に冷却した。N a B H₄ (2.5 eq) を少しずつ添加し、混合物を、-10℃ にて 30 min、次いで記載した温度において記載した時間の間撹拌した (表 6 参照)。それを 0℃ にて水でクエンチし、E t O H を蒸発により除いた。残渣を E t O A c と水の間で分画し、水相を E t O A c でさらに抽出した (2 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し (1 x)、M g S O₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。

【0217】

工程 B : L i A l H₄ を用いたメチル/エチルエステルの還元 (方法 B) メチル又はエチルエステル (1 eq) の a n h . T H F (4.5 ~ 7 mL / mmol) 中の溶液に、0℃ にて、L i A l H₄ の T H F 中の 2.4 M 溶液 (1 eq) を滴下により加えた。反応混合物を 0℃ で 1.5 h 撹拌し (表 6 参照)、N H₄ C l の飽和水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、M g S O₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。必要に応じて、粗製物を E t O A c を用いて C C により精製した。

【0218】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6

BB-3	化合物名	メチル/エチル エステル 反応物質	方法 T [°C] 時間[h]	tr[min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz、 DMSO-d6) δ :
BB-3-12	(4-メチル-ピリダ ジン-3-イル)-メ タノール	BB-3-12A	A RT 0.5	0.18	125.44	
BB-3-13	(3-イソプロポキシ -ピラジン-2- イル)-メタノール	BB-3-13A	A RT 0.5	0.58	169.11	
BB-3-14	(4-イソプロピル ピリジン-3-イル) メタノール	4-イソプロピ ルピリジン-3- カルボン酸 エチルエステ ル	A RT 48	0.34	152.45	
BB-3-15	(3-イソプロポキシ -ピリジン-2- イル)-メタノール	BB-3-15A	A RT 24	0.40	168.47	
BB-3-16	(4-イソプロピル -ピリミジン-5- イル)-メタノール	4-イソプロピ ルピリミジン- 5-カルボン酸 エチルエステ ル	A 70 1	0.46	153.47	
BB-3-17	(3-イソプロピル- ピラジン-2-イル) -メタノール	BB-3-17A	A 0 2.5	0.48	153.45	
BB-3-18	(5-(トリフルオロ メチル)チアゾ ール-4-イル)メタ ノールと(2-(トリ フルオロメチル)チ アゾール-4-イル) メタノールの混合 物	5-(トリフルオ ロメチル)チア ゾール-4-カル ボン酸 エチ ルエステルと 2-(トリフルオ ロメチル)チア ゾール-4-カル ボン酸 エチ ルエステルの 混合物	B 0 1.5	0.52	184.05	
BB-3-19	(2,4-ジフルオロ- 6-イソプロポキシ -フェニル)-メタ ノール	BB-3-19A	B 0 1.5	0.78	非イオン化	6.41-6.47 (m, 2H)、4.70 (d, J=1.5Hz, 2H)、 4.58 (m, 1H)、 1.40-1.45 (m, 6H)

(G-5を介した)構成要素BB-4の合成

工程A：芳香族求核置換

適切なアミン (1 eq) 及び適切なフルオロアレーン (1.1 eq) の DMSO (0.9 mL/mmole) 中の溶液に、K₂CO₃ (2 eq) を添加し、混合物を 105 °C に加熱し、18 h 攪拌した (表 7 参照)。それを水でクエンチし、DCM で抽出した。有機相を水 (5 x) 及び塩水 (1 x) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を DCM/MeOH を用いて CC により精製した。

【0219】

【表 8】

表 7

BB-4A	化合物名	反応物質 アミン	反応物質 フルオロ アレーン	tr[min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
BB-4-1A	[(R)-1-(2-フルオロ-6-ホルミル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	(R)-(+)-3-(Boc-アミノ)ピロリジン	2,3-ジフルオロベンゾアルデヒド	0.90	309.10
BB-4-2A	[1-(2-フルオロ-6-ホルミル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	4-(N-Boc-アミノ)ピペリジン	2,3-ジフルオロベンゾアルデヒド	0.93	323.20
BB-4-3A	[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	(R)-(+)-3-(Boc-アミノ)ピロリジン	2,3-ジフルオロベンゾニトリル	0.91	306.03

工程 B : 還元

中間体 BB-4A (1 eq) の an h. MeOH (2 mL / mmol) 中の懸濁液を、0 °C に冷却し、NaBH₄ (1.3 ~ 1.5 eq) を 0 °C にて少しずつ添加した (表 8 参照)。反応混合物を 0 °C で 1 h 攪拌して、反応を完了させた。それを、0 °C にて水を滴下により加えることにより注意深くクエンチし、EtOAc で抽出した。有機相を水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。

【0220】

【表 9】

表 8

BB-4B	化合物名	反応物質 BB-4A	tr[min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
BB-4-1B	[(R)-1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	BB-4-1A	0.77	311.11
BB-4-2B	[1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	BB-4-2A	0.82	325.24

工程 C : アセチル化

中間体 BB-4B (1 eq) 及び TEA (1.5 eq) の DCM (0.5 mL / mmol) 中の溶液を、0 °C に冷却し、0 °C にて AcCl (1.5 eq) を滴下により加えた (表 9 参照)。反応混合物を 0 °C で 1 h 攪拌して、反応を完了させた。それを DCM で希釈し、クエン酸の 10 % 溶液で (2 x)、NaHCO₃ の飽和溶液で (2 x)、及び塩水で (1 x) 洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0221】

【表 10】

表 9

BB-4C	化合物名	反応物質 BB-4B	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
BB-4-1C	酢酸 2-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イル)-3-フルオロ-ベンジルエステル	BB-4-1B	0.94	353.13
BB-4-2C	酢酸 2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペリジン-1-イル)-3-フルオロ-ベンジルエステル	BB-4-2B	0.97	367.25

10

工程 D : 水素化

中間体 BB-4C (1 eq) を、MeOH (6 mL / mmol) と EtOAc (2 mL / mmol) の混合物に溶解し、フラスコを 3 回脱気し、窒素で再充填した。含水 Pd / C (0.08 eq) を添加し、フラスコを脱気し、水素で 3 回再充填した。懸濁液を水素雰囲気下で 3 h 攪拌し (表 10 参照)、セライトのパッド上でろ過した。ケーキを EtOAc 及び MeOH で洗浄し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0222】

20

【表 11】

表 10

BB-4D (G-5)	化合物名	反応物質 BB-4C	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
BB-4-1D	[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	BB-4-1C	0.91	295.14
BB-4-2D	[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	BB-4-2C	1.00	309.16

30

最終工程 : Boc 開裂

中間体 BB-4D 又は BB-4A (1 eq) の DCM (4 mL / mmol) 中の溶液に、TFA (1 mL / mmol) を滴下により添加し、反応混合物を RT にて 1 h ~ 18 h 攪拌した (表 11 参照)。それを NaOH の 1 M 溶液で pH 12 ~ 13 になるまで塩基性化し、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。

【0223】

40

50

【表 1 2】

表 1 1

BB-4	化合物名	反応物質 BB-4D (G-5) 又はBB-4A	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
BB-4-1	(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミン	BB-4-1D	0.57	195.29
BB-4-2	1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イルアミン	BB-4-2D	0.60	209.28
BB-4-3	2-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-3-フルオロ-ベンゾニトリル	BB-4-3A	0.49	205.89

10

(G-2 及び G-3 を介した) 構成要素 BB-4 の合成

工程 A: Buchwald Hartwig

適切なアミン G-1 (1 eq)、適切なハライド (1.2 eq) 及びナトリウム tert-ブトキシド (2 eq) のトルエン (3 mL/mmole) 中の混合物に、N₂ 下で、BINAP (0.2 eq) 及び Pd₂(dba)₃ (0.1 eq) を添加した (表 1 2 参照)。反応混合物を N₂ でフラッシュし、封止したバイアル内で 100 °C に加熱し、24 h 撹拌した。それを水と EtOAc の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

20

【0 2 2 4】

【表 1 3】

表 1 2

G-2	化合物名	反応物質 アミン (G-1)	反応物質 ハライド	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
G-2-1	8-(2,6-ジメチル-フェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン	1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン	2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン	0.92	248.24

30

工程 B: ケタール開裂

ケタール中間体 G-2 (1 eq) の anhyd. THF (3 mL/mmole) 中の溶液に、HCl の 1 M 水溶液 (2 mL/mmole) を RT において添加した (表 1 3 参照)。反応混合物を 70 °C に加熱し、24 h 撹拌した。それを NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

【0 2 2 5】

【表 1 4】

表 1 3

G-3	化合物名	反応物質 G-2	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
G-3-1	1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-オン	G-2-1	0.88	204.22

40

最終工程: 還元的アミノ化

ケトン中間体 G-3 (1 eq) のジオキサ (9.1 mL/mmole) 中の溶液に、NH

50

4 OHの25%水溶液(38eq)及びH₂O(0.35mL/mmol)を添加した。フラスコを3回脱気し、窒素で再充填した。含水Pd/C(0.06eq)を添加し、フラスコを脱気し、水素で3回再充填した。懸濁液を水素雰囲気下で24h攪拌し(表14参照)、セライトのパッド上でろ過した。ケーキをジオキサン及びMeOHで洗浄し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物をDCM/MeOHを用いてCCにより精製した。

【0226】

【表15】

表14

BB-4	化合物名	反応物質 G-3	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
BB-4-4	1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イルアミン	G-3-1	0.63	205.33

構成要素BB-8の合成

炭酸 3-メチル-オキセタン-3-イルエステル ペンタフルオロフェニルエステル(BB-8-1)、炭酸 オキセタン-3-イルエステル ペンタフルオロフェニルエステル(BB-8-2)及び炭酸 ペンタフルオロフェニルエステル 3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イルエステル(BB-8-3)の合成

適切なアルコール(1eq)及び炭酸 ビス(ペンタフルオロフェニル)(1.2eq)のMeCN(0.55mL/mmol)中の溶液を、0℃に冷却し、Et₃N(3.2eq)を滴下により加えた。反応混合物をON攪拌し、温度をRTとした(表15参照)。混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCM/MeOHを用いてCCにより精製した。

【0227】

【表16】

表15

BB-8	化合物名	反応物質 アルコール	t _R [min]	¹ H NMR(400MHz、 DMSO-d ₆) δ:
BB-8-1	炭酸 3-メチル-オキセタン-3-イルエステル ペンタフルオロフェニルエステル	3-メチルオキセタン-3-オール	0.90	4.77(d, J=7.7Hz, 2H)、 4.54(d, J=8.2Hz, 2H)、 1.76(s, 3H)
BB-8-2	炭酸 オキセタン-3-イルエステル ペンタフルオロフェニルエステル	3-ヒドロキシオキセタン	0.86	5.65(m, 1H)、4.87(m, 2H)、 4.65(ddd, J ₁ =0.9Hz, J ₂ =4.7Hz, J ₃ =8.1Hz, 2H)

炭酸 ペンタフルオロフェニルエステル 3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イルエステル(BB-8-3)を、Med. Chem. Commun.、2013、4、95に従って製造した。

【0228】

4-(2-ブロモ-3-フルオロ-フェニル)-モルフォリン(BB-8-4)の合成
2-フルオロ-6-モルフォリノアニリン(100mg、0.51mmol)のanh. MeCN中の溶液に、亜硝酸tert-ブチル(0.121mL、1.02mmol)及び臭化銅(II)(137mg、0.612mmol)を添加した。反応混合物をRTにて30min攪拌し、水とEtOAcの間で分画した。水相をEtOAcで洗浄(2x)、有機相を合わせたものを、塩水で洗浄(1x)、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を、Hept/EtOAcを用いてCCにより、加えて、方法2を用いてprep. LC-MSにより精製した。LC-MS: t_R=0.97min、[M+H]⁺: 260.05。

【0229】

5-イソプロピル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン (BB-8-5) の合成

CDI (1228 mg、7.34 mmol) を、イソ酪酸ヒドラジド (500 mg、4.9 mmol) の an h. ジオキサン (21 mL) 中の溶液に添加し、反応混合物を 85℃ で加熱し、ON 撹拌した。ジオキサンを蒸発により除き、残渣を水と EtOAc の間で分画した。有機相を塩水で洗浄し (1 x)、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。LC-MS: t_R = 0.49 min、[M+MeCN+H]⁺: 170.27。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ: 12.05 (m、1H)、2.86 (m、1H)、1.19 (d、J = 6.9 Hz、6H)。

10

【0230】

3-クロロ-4-メトキシ-2-メチル-ピリジン (BB-8-6) の合成

3,4-ジクロロ-2-メチルピリジン (228 mg、1.3 mmol) の MeOH (6.7 mL) 中の溶液に、NaOMe の MeOH 中の 25% 溶液 (3.5 mL、15.3 mmol) を添加し、溶液を 65℃ に 18 h 加熱した。それを DCM と水の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し (1 x)、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得る。LC-MS: t_R = 0.38 min、[M+H]⁺: 158.43。¹H NMR (500 MHz、DMSO) δ: 8.28 (d、J = 5.6 Hz、1H)、7.07 (d、J = 5.7 Hz、1H)、3.92 (s、3H)、2.51 (s、3H)。

20

【0231】

(3-ブロモ-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸 メチルエステル (BB-10-1) の合成

工程 A (臭素化): 3-ブロモ-5-メトキシピリジン-4-アミン

4-アミノ-3-メトキシピリジン (905 mg、7 mmol) の MeCN (20 mL) 中の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (1384 mg、7.7 mmol) を添加し、溶液を RT にて 1 h 撹拌した。それを Na₂S₂O₃ の飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機相を NaHCO₃ の飽和水溶液 (5 x) 及び塩水 (1 x) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を茶色のオイルとして得る。LC-MS: t_R = 0.38 min、[M+H]⁺: 203.17。¹H NMR (500 MHz、DMSO) δ: 7.98 (s、1H)、7.89 (s、1H)、5.87 (s、2H)、3.86 (s、4H)。

30

【0232】

工程 B (カーバメートの形成): (3-ブロモ-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-カルバミン酸 メチルエステル (BB-10-1)

3-ブロモ-5-メトキシ-ピリジン-4-イルアミン (1140 mg、5.61 mmol) 及び 2,6-ルチジン (1.33 mL、11.20 mmol) の DCM (40 mL) 中の溶液に、クロロギ酸メチル (0.482 mL、6.18 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液を 0℃ にて滴下により加えた。反応混合物を RT に温め、18 h 撹拌した。追加量の 2,6-ルチジン (2.67 mL、22.5 mmol) 及びクロロギ酸メチル (0.876 mL、11.2 mmol) を 0℃ にて添加し、反応混合物を RT にて 1 h 撹拌した。それを NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチし、DCM で抽出した (2 x)。有機相を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。LC-MS: t_R = 0.62 min、[M+H]⁺: 261.14。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ: 9.23 (s、1H)、8.40 (s、1H)、8.39 (s、1H)、3.91 (s、3H)、3.63 (s、3H)。

40

【0233】

式 A-1 の中間体の合成

50

1-フルオロ/クロロ-2-ニトロ-(ヘテロ)アレーン(BB-2、1 eq)及びBoc-保護ジアミン(BB-1、1~1.2 eq)のDMSO(1.5 mL/mmol)中の溶液に、DIPEA(2 eq)を添加し、溶液を記載した温度にて記載した時間の間加熱した(表16参照)。反応混合物をEtOAcと水の間で分画した。有機相を水(4x)及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をHept/EtOAc及び/又はDCM/MeOHを用いてCCにより精製した。

【0234】

【表17】

表16

A-1	化合物名	反応物質 BB-2	反応物質 BB-1	T [°C] 時間 [h]	tr[min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
A-1-1	4-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3-フルオロ-2-ニトロアニソール	1-N-Boc-4-アミノピペリジン	100 24	0.96	352.16
A-1-2	(R)-3-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3-フルオロ-2-ニトロアニソール	(R)-(+)-1-Boc-3-アミノピロリジン	100 24	0.92	338.74
A-1-3	(R)-3-(2-メトキシ-3-ニトロ-ピロリジン-4-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	BB-2-1	(R)-(+)-1-Boc-3-アミノピロリジン	80 24	0.88	339.11
A-1-4	(R)-3-(4-メトキシ-3-ニトロ-ピロリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	2-クロロ-4-メトキシ-3-ニトロピロリジン	(R)-(+)-1-Boc-3-アミノピロリジン	85 24	0.87	339.13
A-1-5	4-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニルアミノ)-2-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3-フルオロ-2-ニトロアニソール	1-N-Boc-4-アミノ-2-メチル-ピペリジン	100 24	0.98	366.22
A-1-6	4-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニルアミノ)-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3-フルオロ-2-ニトロアニソール	1-N-Boc-4-アミノ-3-メチル-ピペリジン	100 24	0.98	366.39
A-1-7	4-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニルアミノ)-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル	3-フルオロ-2-ニトロアニソール	1-N-Boc-4-アミノピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル	90 24	0.97	424.14
A-1-8	4-(3-メチル-2-ニトロ-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	3-フルオロ-2-ニトロトルエン	1-N-Boc-4-アミノピペリジン	100 18	1.14	336.32

式A-2の中間体の合成

中間体A-1(1 eq)のEtOAc(3~3.3 mL/mmol)中の溶液に、~50%の水を含む10%Pd/C(0.01~0.05 eq)を添加し、反応混合物を、記載した時間の間大気圧下で水素化した(表17参照)。それをセライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物をHept/EtOAc又はDCM/MeOHを用いてCCにより精製した。

【0235】

【表18】

表17

A-2	化合物名	反応物質 A-1	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
A-2-1	4-(2-アミノ-3-メトキシ-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-1-1	24	0.68	322.00
A-2-2	(R)-3-(2-アミノ-3-メトキシ-フェニルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-1-2	10	0.67	308.13
A-2-3	(R)-3-(3-アミノ-2-メトキシ-ピリジン-4-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-1-3	4, 5	0.59	309.11
A-2-4	(R)-3-(3-アミノ-4-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-1-4	3	0.58	309.18
A-2-5	4-(2-アミノ-3-メトキシ-フェニルアミノ)-2-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-1-5	3.5	0.71	336.32
A-2-6	4-(2-アミノ-3-メトキシ-フェニルアミノ)-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-1-6	1	0.72/ 0.73	336.23
A-2-7	4-(2-アミノ-3-メトキシ-フェニルアミノ)-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル	A-1-7	1	0.76	394.09
A-2-8	4-(2-アミノ-3-メチル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-1-8	18	0.76	306.26

式A-3の中間体の合成

中間体A-2 (1 eq) のMeCN (3.7 mL / mmol) 中の溶液に、CDI (1.2 eq) を添加し、反応混合物を、記載した温度にて記載した時間の間攪拌した (表18 参照)。溶媒を蒸発により除き、残渣をEtOAc又はDCMと水の間で分画した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をHep t / EtOAc又はDCM / MeOHを用いてCCにより精製した。

【0236】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 18

A-3	化合物名	反応物質 A-2	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
A-3-1	4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)- ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	A-2-1	RT 2	0.82	348.14
A-3-2	(R)-3-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3- ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)- ピロリジン-1-カルボン酸 tert- ブチルエステル	A-2-2	RT 0.2	0.80	334.15
A-3-3	(R)-3-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3- ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1- イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-2-3	RT 2	0.72	335.12
A-3-4	(R)-3-(7-メトキシ-2-オキソ-1,2- ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3- イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-2-4	45°C 0.2	0.74	335.34
A-3-5	4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒ ドロベンゾイミダゾール-1-イル)- 2-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-2-5	RT 0.25	0.86	362.21
A-3-6	4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒ ドロベンゾイミダゾール-1-イル)- 3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-2-6	RT 0.75	0.85	362.21
A-3-7	4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒ ドロベンゾイミダゾール-1-イル)- ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1- tert-ブチルエステル 3-エチルエステ ル	A-2-7	RT 0.75	0.84	420.13
A-3-8	4-(4-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒド ロベンゾイミダゾール-1-イル)-ピ ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	A-2-8	RT 21	0.97	332.31

(式 A-3 の化合物からの) 式 I a の化合物の合成

方法 A (K₂CO₃/DMF)

中間体 A-3 (1 eq) の an h. DMF (3.5 ~ 6 mL / mmol) 中の溶液に、K₂CO₃ (3 eq) を RT において、次いで反応物質 BB-3 (1.1 ~ 2 eq) を 0 °C にて添加した。反応混合物を RT にし、記載した温度にて記載した時間の間攪拌した (表 19 参照)。それを水でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を、Hept / EtOAc 又は DCM / MeOH を用いて CC により、又は、Hept / EtOAc 1 / 1 の混合物中での粉碎及びろ過により精製した。

【0237】

方法 B (NaH / THF)

中間体 A-3 (1 eq) の an h. THF (3 mL / mmol) 中の溶液に、NaH (2 eq、鉱油中の 60 % 分散液として) を RT において、次いで BB-3 (1.2 eq) を

添加した。溶解性の点から必要な場合には、 $\text{anh} \cdot \text{DMF}$ ($0.1 \sim 2 \text{ mL} / \text{mmol}$) の添加が可能であった。反応混合物を、記載した温度にて記載した時間の間攪拌し (表 19 参照)、 NaHCO_3 の飽和溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出した (3x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を $\text{Hept} / \text{EtOAc}$ 又は DCM / MeOH を用いて CC により精製した。

【0238】

【表20】

表 19

la	化合物名	反応物質 A-3	反応物質 BB-3	方法 T [°C] 時間 [h]	t_R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
la-1	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 1)	A-3-1	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	A RT 24	1.04	505.98
la-2	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 6)	A-3-2	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	A RT 24	1.02	492.10
la-3	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 20)	A-3-2	2-(トリフルオロメトキシ)ベンジルブロミド	B 50°C 24	1.03	507.95
la-4	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 39)	A-3-3	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	A RT 1.5	1.01	493.15
la-5	(R)-3-[7-メトキシ-2-オキソ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,2-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 43)	A-3-4	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	B 50°C 5	1.00	493.13

【0239】

【表 2 1】

Ia-6	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-3-1	BB-3-1	A RT 24	0.99	507.13
Ia-7	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 53)	A-3-1	BB-3-2	A RT 3	1.01	507.13
Ia-8	(R)-3-[4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 65)	A-3-2	2-メトキシベンジ ルクロリド	B RT 18 次いで 50°C 4	0.98	454.19
Ia-9	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-3-1	BB-3-3	A RT 24	1.02	507.14
Ia-10	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 64)	A-3-1	BB-3-4	A RT 24	0.99	507.12
Ia-11	(R)-3-[4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-3-3	2-メトキシベンジ ルクロリド	A RT 24	0.95	455.21

【0 2 4 0】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

Ia-12	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 144)	A-3-5	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	B RT 24	1.06	520.24
Ia-13	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-3-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (実施例 146)	A-3-6	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	A RT 1 次いで 50°C 18	1.06	520.13
Ia-14	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1,3-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 3-エチルエステル (実施例 164)	A-3-7	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	A RT 8.5	1.04	578.05
Ia-24	4-[4-メチル-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	A-3-8	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	A RT 18	1.21	490.29

式 B-1 の中間体の合成

BB-6 (1 eq) と BB-5 (8.3 eq) の DIPEA (2 eq) 中の混合物を 180°C に加熱し、記載した温度にて攪拌した (表 20 参照)。それを DCM と水の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H₂O/EtOAc を用いて CC により精製した。

【0241】

【表 2 3】

表 20

B-1	化合物名	反応物質 BB-6	反応物質 BB-5	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
B-1-1	(2-メトキシ-6-ニトロ-フェニル)-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン	2-クロロ-3-ニトロアニソール	2-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン	3.5	0.99	327.04

式 B-2 の中間体の合成

中間体 B-1 (1 eq) 及び垂鉛末 (10 eq) の MeOH (10 mL/mmole) 中の懸濁液に、ギ酸アンモニウム (10 eq) を 0°C にて添加した。反応混合物を、記載した温度にて記載した時間の間攪拌し (表 21 参照)、セライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物を DCM/MeOH を用いて CC により精製した。

【0242】

【表 2 4】

表 2 1

B-2	化合物名	反応物質 B-1	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
B-2-1	3-メトキシ-N2-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ベンゼン-1, 2-ジアミン	B-1-1	0 0.5	0.74	297.07

10

式 B - 3 の中間体の合成

中間体 B - 3 を、中間体 A - 2 を中間体 B - 2 で置き換えて、中間体 A - 3 の合成と同様のプロトコルを使用して製造した（表 2 2 参照）。

【0 2 4 3】

【表 2 5】

表 2 2

B-3	化合物名	反応物質 B-2	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
B-3-1	7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	B-2-1	RT 2	0.87	323.06

20

（式 B - 3 の化合物からの）式 I a の化合物の合成

中間体 B - 3（1 eq）及び B B - 7（1.5 eq）のトルエン（6.8 mL / mmol）中の溶液に、アルゴン下、（トリブチルホスホラニリデン）アセトニトリルのトルエン中の 1 M 溶液（2 eq）を添加した。反応混合物を 110 °C に加熱し、記載した時間の間攪拌した（表 2 3 参照）。それを水でクエンチし、EtOAc で抽出した（3 x）。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc 及び / 又は DCM / MeOH を用いて CC により精製した。必要に応じて、prep. LC-MS 法 1 による追加の精製を行うことができる。

30

【0 2 4 4】

40

50

【表 2 6】

表 2 3

Ia	化合物名	反応物質 B-3	反応物質 BB-7	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ia-15	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 179)	B-3-1	4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	2	1.04	520.12
Ia-16	5-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-アザ-ピシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 188)	B-3-1	5-ヒドロキシ-2-アザピシクロ [2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	8	1.04	518.10
Ia-17	6-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-3-アザ-ピシクロ [3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 191)	B-3-1	6-ヒドロキシ-3-アザピシクロ [3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル	18	1.04	518.11
Ia-18	(3R*, 4S*)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 196)	B-3-1	cis-1-Boc-4-メチルピロリジン-3-オール	18	1.03	506.13
Ia-19	(3R*, 4R*)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-4-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 199)	B-3-1	トランス-1-Boc-4-メチルピロリジン-3-オール	18	1.03	506.12

【 0 2 4 5】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

1a-20	3-フルオロ-4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 210)	B-3-1	3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	18	1.03	524.04
1a-21	3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 214)	B-3-1	1-Boc-3-ヒドロキシピペリジン	18	1.05	506.08
1a-22	3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 213)	B-3-1	1-Boc-3-ヒドロキシアゼチジン	16	1.01	478.03
1a-23	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-3,3-ジメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 228)	B-3-1	1-Boc-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン	18	1.07	534.22

式 C - 1 の中間体の合成

中間体 I a (1 eq) の D C M (2 ~ 10 m L / m m o l) 中の溶液に、T F A (1 . 5 ~ 5 m L / m m o l) を添加し、反応混合物を、R T にて記載した時間の間攪拌した(表 2 4 参照)。それを、N a O H の 1 M 溶液で p H が 1 2 ~ 1 3 になるまでクエンチし、D C M で抽出した(3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を D C M / M e O H を用いて C C により精製した。

【0 2 4 6】

【表 2 8】

表 2 4

C-1	化合物名	反応物質 Ia	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
C-1-1	4-メトキシ-1-ピペリジン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-1	2.5	0.72	406.13
C-1-2	4-メトキシ-1-(R)-ピロリジン-3-イル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-2	0.5	0.73	392.17
C-1-3	4-メトキシ-1-(R)-ピロリジン-3-イル-3-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-3	2	0.73	407.93
C-1-4	4-メトキシ-1-(R)-ピロリジン-3-イル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン	Ia-4	1	0.67	393.09
C-1-5	7-メトキシ-3-(R)-ピロリジン-3-イル-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	Ia-5	1.5	0.68	393.23
C-1-6	4-メトキシ-1-ピペリジン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-6	1.5	0.65	407.20
C-1-7	4-メトキシ-1-ピペリジン-4-イル-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-7	0.7	0.65	407.19
C-1-8	4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1-(R)-ピロリジン-3-イル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-8	2.5	0.66	354.10
C-1-9	4-メトキシ-1-ピペリジン-4-イル-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-9	0.5	0.66	407.19
C-1-10	4-メトキシ-1-ピペリジン-4-イル-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-10	2	0.66	407.17
C-1-11	4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1-(R)-ピロリジン-3-イル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン	Ia-11	2	0.62	355.14

【 0 2 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 29】

C-1-12	4-メトキシ-1-(2-メチル-ピペリジン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-12	18	0.73	420.15
C-1-13	4-メトキシ-1-(3-メチル-ピペリジン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-13	1.5	0.73	420.14
C-1-14	1-アゼパン-4-イル-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-15	0.5	0.74	420.11
C-1-15	2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-16	1	0.76	418.09
C-1-16	1-(3-アザ-ピシクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-17	0.5	0.75	418.10
C-1-17	トランス-4-メトキシ-1-(4-メチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-18	1	0.74	406.18
C-1-18	cis-4-メトキシ-1-(4-メチル-ピロリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-19	1	0.74	406.11
C-1-19	1-(3-フルオロ-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-20	0.5	0.73/ 0.74	424.07
C-1-20	4-メトキシ-1-ピペリジン-3-イル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-21	2	0.73	406.15
C-1-21	1-アゼチジン-3-イル-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-22	0.75	0.70	378.11
C-1-22	1-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-23	0.5	0.75	434.05
C-1-23	4-メチル-1-ピペリジン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ia-24	1	0.82	390.25

式 I b の化合物の合成

方法 A (Buchwald-Hartwig)

C-1 (1 eq)、BB-8 (1.3 eq) 及びナトリウム tert-ブトキシド (2 eq) のトルエン (3~10 mL / mmol) 中の混合物に、N₂ 下で、BINAP (0.2 eq) 及び Pd₂(dba)₃ (0.1 eq) を添加した。反応混合物を N₂ でフラッシュし、記載した温度において加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 25 参照)。それを水と EtOAc の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H₂O / EtOAc を用いて CC により精製した。必要に応じて、prep. LC-MS による追加の精製を行った。

【0248】

方法 B (還元的アミノ化)

C-1 (1 eq) の THF (10 mL / mmol) 中の溶液に、BB-8 (3 eq) を添加し、反応混合物を 1 h の間攪拌した。AcOH (1.1 eq) 及び NaBH(OAc)₃ (3 eq) を添加し、反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した (表 25 参照)。それを NaOH の 1 M 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合

わせたものを、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を $\text{Hep t} / \text{EtOAc}$ を用いて CC により精製した。

【0249】

【表30】

表25

lb	化合物名	反応物質 C-1	反応物質 BB-8	方法 T [°C] 時間 [h]	t_R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
lb-1	1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 2)	C-1-1	2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	1.15	510.12
lb-2	4-メトキシ-1-(1-フェニル-ピペリジン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 4)	C-1-1	ブロモベンゼン	A 100 18	0.91	481.94
lb-3	1-[1-(2,4-ジクロロ-ベンジル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 5)	C-1-1	2,4-ジクロロベンゾアルデヒド	B RT 4	0.85	563.96
lb-4	1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 7)	C-1-2	2,6-ジフルオロブロモベンゼン	A 100 18	1.09	504.07
lb-5	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 8)	C-1-2	2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	1.00	496.12

【0250】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

Ib-6	1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 9)	C-1-1	2,6-ジフルオロプロモベンゼン	A 100 18	1.11	518.10
Ib-7	1-[1-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 10)	C-1-1	2-プロモ-1,3-ジメトキシベンゼン	A 100 18	0.87	542.08
Ib-8	1-[1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 11)	C-1-1	2-プロモ-3-フルオロアニソール	A 100 18	1.04	529.98
Ib-9	4-メトキシ-1-[1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 12)	C-1-1	2-プロモ-1-メトキシ-3-メチルベンゼン	A 100 24	1.03	526.09
Ib-10	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 13)	C-1-1	2-プロモ-3-フルオロトルエン	A 100 18	1.14	514.04
Ib-11	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 15)	C-1-2	2-プロモ-3-フルオロトルエン	A 100 18	1.09	500.25
Ib-12	4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 16)	C-1-2	2-プロモアニソール	A 100 18	0.90	497.99

【0 2 5 1】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

Ib-13	1-[(R)-1-(2,6-ジメトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 17)	C-1-2	2-プロモ-1,3-ジメトキシベンゼン	A 100 18	0.87	527.94
Ib-14	4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 18)	C-1-2	2-プロモ-1-メトキシ-3-メチルベンゼン	A 100 18	0.90	511.98
Ib-15	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 19)	C-1-2	2-プロモ-3-フルオロアニソール	A 100 18	0.98	515.95
Ib-16	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 22)	C-1-3	2-プロモ-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	0.99	511.95
Ib-17	1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 23)	C-1-3	2,6-ジフルオロプロモベンゼン	A 100 18	1.09	519.90
Ib-18	4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 33)	C-1-2	3-プロモ-2-メトキシ-4-メチルピリジン	A 100 18	1.00	513.12
Ib-19	1-[(R)-1-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 34)	C-1-2	4-プロモ-3,5-ジフルオロピリジン	A 100 18	0.83	505.08

【0 2 5 2】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

1b-20	1-[(R)-1-(3,5-ジメチル-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 36)	C-1-2	4-ブロモ-3,5-ジメチルピリジン塩酸塩	A 100 18	0.81	497.13
1b-21	1-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 37)	C-1-2	3-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン	A 100 18	1.07	501.11
1b-22	1-[(R)-1-(3,5-ジメトキシ-ピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 38)	C-1-2	4-ブロモ-3,5-ジメトキシピリジン	A 100 18	0.82	529.11
1b-23	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 41)	C-1-4	2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	1.03	497.12
1b-24	1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 42)	C-1-4	2,6-ジフルオロブロモベンゼン	A 100 18	1.08	505.06
1b-25	3-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(実施例 45)	C-1-5	2-ブロモ-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	0.86	497.14
1b-26	3-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(実施例 46)	C-1-5	2,6-ジフルオロブロモベンゼン	A 100 18	1.04	505.11

【0 2 5 3】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

1b-27	4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 47)	C-1-4	3-プロモ-2-メトキシ-4-メチルピリジン	A 100 18	1.05	514.13
1b-28	1-[(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 48)	C-1-4	3-プロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン	A 100 18	1.05	502.11
1b-29	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 49)	C-1-4	2-プロモ-3-フルオロアニソール	A 100 18	1.03	517.13
1b-30	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 50)	C-1-4	2-プロモ-3-フルオロトルエン	A 100 18	1.10	501.12
1b-31	4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 51)	C-1-4	2-プロモ-1-メトキシ-3-メチルベンゼン	A 100 18	0.88	513.05
1b-32	1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 54)	C-1-6	2-プロモ-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	1.11	511.15
1b-33	1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 55)	C-1-6	2,6-ジフルオロプロモベンゼン	A 100 18	1.07	519.11

【0 2 5 4】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

1b-34	1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 58)	C-1-7	2-ブromo-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	1.14	511.19
1b-35	1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 59)	C-1-7	2,6-ジフルオロブromoベンゼン	A 100 24	1.09	519.15
1b-36	1-[(R)-1-(2,4-ジメチル-ピリジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 66)	C-1-2	3-ブromo-2,4-ジメチルピリジン	A 105 18	0.81	497.12
1b-37	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 67)	C-1-8	2-ブromo-1,3-ジメチルベンゼン	A 105 18	0.94	458.17
1b-38	1-[(R)-1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 68)	C-1-8	2,6-ジフルオロブromoベンゼン	A 105 18	1.05	466.49
1b-39	1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 73)	C-1-9	2-ブromo-1,3-ジメチルベンゼン	A 100 18	1.16	511.17
1b-40	1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 74)	C-1-9	2,6-ジフルオロブromoベンゼン	A 100 18	1.11	519.11

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

1b-41	1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 75)	C-1-10	2- ブ ロ モ - 1,3-ジメチル ベンゼン	A 100 18	1.10	511.20
1b-42	1-[1-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 76)	C-1-10	2,6-ジフルオ ロブromoベン ゼン	A 100 18	1.06	519.11
1b-43	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 77)	C-1-11	2- ブ ロ モ - 1,3-ジメチル ベンゼン	A 100 18	0.98	459.16
1b-44	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 78)	C-1-11	2-ブromo-3- フルオロトル エン	A 100 18	1.05	463.12
1b-45	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 110)	C-1-8	2-ブromo-3- フルオロトル エン	A 100 18	1.04	462.24
1b-46	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-3-メチル-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 147)	C-1-13	2-ブromo-3- フルオロトル エン	A 105 18	1.14	528.16
1b-47	1-[(R)-1-(2-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 160)	C-1-2	1-ブromo-2- フルオロベン ゼン	A 105 18	1.07	486.07

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

Ib-48	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル フォリン-4-イル-フェニル)- ピロリジン-3-イル]-4-メト キシ-3-(2-トリフルオロメチ ル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ- ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 161)	C-1-2	BB-8-4	A 105 18	0.92	571.03
Ib-49	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル- フェニル)-アゼパン-4-イル]- 4-メトキシ-3-(2-トリフル オロメチル-ベンジル)-1,3- ジヒドロ-ベンゾイミダゾール -2-オン(実施例 184)	C-1-14	2-プロモ-3-フ ルオロトルエン	A 110 18	1.13	528.09
Ib-50	1-[1-(2,6-ジメチル-フェニ ル)-アゼパン-4-イル]-4-メ トキシ-3-(2-トリフルオロメ チル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ -ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 185)	C-1-14	2-プロモ-1,3- ジメチルベンゼ ン	A 110 18	1.14	524.13
Ib-51	1-[2-(2-フルオロ-6-メチル- フェニル)-2-アザ-ピシクロ [2.2.1]ヘプタ-5-イル]-4- メトキシ-3-(2-トリフルオロ メチル-ベンジル)-1,3-ジヒド ロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 190)	C-1-15	2-プロモ-3-フ ルオロトルエン	A 110 18	0.99	526.06
Ib-52	1-[3-(2-フルオロ-6-メチル- フェニル)-3-アザ-ピシクロ [3.1.1]ヘプタ-6-イル]-4- メトキシ-3-(2-トリフルオロ メチル-ベンジル)-1,3-ジヒド ロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 197)	C-1-16	2-プロモ-3-フ ルオロトルエン	A 110 2.5	1.12	526.14
Ib-53	1-[(3R*,4S*)-1-(2-フルオロ- 6-メチル-フェニル)-4-メチル -ピロリジン-3-イル]-4-メト キシ-3-(2-トリフルオロメチ ル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ- ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 198)	C-1-17	2-プロモ-3-フ ルオロトルエン	A 110 2	1.12	514.12

【0 2 5 7】

【表 3 8】

Ib-54	1-[(3R*, 4R*)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-4-メチル-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 200)	G-1-18	2-ブロモ-3-フルオロトルエン	A 110 18	1.05	514.10
Ib-55	4-メトキシ-1-[(R)-1-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 201)	G-1-2	2-(トリフルオロメトキシ) ブロモベンゼン	A 110 20	1.10	552.02
Ib-56	4-メトキシ-1-[(R)-1-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 204)	G-1-2	1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ) ベンゼン	A 110 20	0.91	542.05
Ib-57	1-[3-フルオロ-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 211)	G-1-19	2-ブロモ-3-フルオロトルエン	A 110 2	1.09/ 1.11	532.02
Ib-58	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 212)	G-1-20	2-ブロモ-3-フルオロトルエン	A 110 18	1.11	514.05
Ib-59	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-アゼチジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1, 3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 215)	G-1-21	2-ブロモ-3-フルオロトルエン	A 110 2	1.07	486.04

【 0 2 5 8 】

【表 3 9】

Ib-60	1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 217)	C-1-20	2-プロモ-1,3-ジメチルベンゼン	A 110 20	1.11	510.09
Ib-61	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 227)	C-1-22	2-プロモ-3-フルオロトルエン	A 110 18	1.16	542.18
Ib-62	1-[1-(2-ベンジルオキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 231)	C-1-1	2-ベンジルオキシプロモベンゼン	A 100 5	0.96	588.15
Ib-63	4-メトキシ-1-(3'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 232)	C-1-1	2-プロモ-3-メチルピリジン	A 110 18	0.81	497.06
Ib-64	4-メトキシ-1-(3'-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 233)	C-1-1	2-プロモ-3-メトキシピリジン	A 110 18	0.82	513.06
Ib-65	4-メトキシ-1-(2'-メトキシ-4'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 234)	C-1-1	3-プロモ-2-メトキシ-4-メチルピリジン	A 110 18	1.10	527.10

【 0 2 5 9 】

【表 40】

Ib-66	1-(2'-フルオロ-4'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 235)	C-1-1	3-プロモ-2-フルオロ-4-メチルピリジン	A 110 18	1.08	515.09
Ib-67	1-(3'-フルオロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 236)	C-1-1	2-プロモ-3-フルオロピリジン	A 110 18	1.00	501.12
Ib-68	1-(2',4'-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 237)	C-1-1	3-プロモ-2,4-ジメチルピリジン	A 110 18	0.81	511.18
Ib-69	1-(4'-フルオロ-2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 244)	C-1-1	3-プロモ-4-フルオロ-2-メチルピリジン	A 110 6	0.84	515.16
Ib-70	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メチル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 245)	C-1-23	2-プロモ-3-フルオロトルエン	A 100 2	1.32	498.17
Ib-71	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-4'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-2'-カルボニトリル(実施例 246)	C-1-1	3-プロモ-4-メチルピコリノニトリル	A 110 18	1.06	522.18

【0260】

【表 4 1】

Ib-72	4-メトキシ-1-(4'-メトキシ-2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 247)	C-1-1	BB-8-6	A 110 18	0.83	527.18
Ib-73	1-(2',4'-ジメトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 248)	C-1-1	3-ブロモ-2,4-ジメトキシピリジン	A 110 18	0.87	543.06
Ib-74	4-メトキシ-1-[1-(4-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 249)	C-1-1	5-ブロモ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン	A 110 18	0.93	528.12
Ib-75	1-[1-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 250)	C-1-1	5-ブロモ-4,6-ジメトキシピリミジン	A 110 4	1.04	544.05

式 I c の化合物の合成

方法 A (標準 SNA_r/CsF)

C-1 (1 eq) 及び BB-8 (1~1.1 eq) の DMSO (3 mL/mmol) 中の溶液に CsF (2 eq) を添加した。反応混合物を、記載した温度にて記載した時間の間加熱し(表 26 参照)、EtOAc と水の間で分画した。有機相を、水 (3 x) で、次いで塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

【0261】

方法 B (PyBOP 活性化 SNA_r)

C-1 (1 eq)、BB-8 (1.5 eq) 及び DIPEA (3 eq) を an h. DMF (5 mL/mmol) 中に溶解し、混合物を RT にて 5 min 搅拌した。PyBOP (1.8 eq) を少しずつ添加し、反応混合物を、RT にて記載した時間の間さらに搅拌した(表 26 参照)。それを EtOAc と KHSO_4 の 5% 水溶液の間で分画し、有機相を NaHCO₃ の飽和水溶液 (2 x) 及び塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

【0262】

方法 C (標準 $\text{SNA}_r/\text{K}_2\text{CO}_3$)

手順は方法 A と同様であり、CsF を K_2CO_3 (2 eq) で置き換える。

【0263】

方法 D (PyBOP 活性化 SNA_r + 脱水環化)

手順は方法 B と同様であるが、得られた開環形生成物にさらに下記のように脱水環化を行った：

開環形生成物 (1 eq) を an h. THF 中に溶解し、Burgess 試薬 (2.5 eq

）をRTにおいて少しずつ添加した（表26参照）。反応混合物を、マイクロ波条件下で150℃で30min攪拌し、EtOAcとH₂Oの間で分画した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をHept/EtOAcを用いてCCにより精製した。

【0264】

【表42】

表26

lc	化合物名	反応物質 C-1	反応物質 BB-8	方法 T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
lc-1	3-シクロプロピル-5-[4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(実施例14)	C-1-1	5-クロロ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	A 100 96	1.04	554.09
lc-2	1-[(R)-1-(5-イソプロピル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例69)	C-1-2	BB-8-5	B RT 18	0.98	502.14
lc-3	5-[(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(実施例71)	C-1-2	5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド	A 100 18	0.99	514.16
lc-4	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例82)	C-1-2	2,3-ジフルオロベンゾニトリル	C 80 18	1.06	511.13
lc-5	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾアルデヒド(実施例83)	C-1-2	2,3-ジフルオロベンゾアルデヒド	C 100 18	1.06	514.16

【0265】

【表 4 3】

lc-6	4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[(R)-1-(5-トリフルオロメチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 84)	C-1-2	5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-オール	D RT 24	1.00	528.10
lc-7	5-[(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(実施例 87)	C-1-2	5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル	A 80 24	1.00	511.34
lc-8	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 109)	C-1-8	2,3-ジフルオロベンゾニトリル	C 105 3	1.02	473.21
lc-9	3-フルオロ-2-[4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチル-ピペリジン-1-イル]-ベンゾアルデヒド(実施例 145)	C-1-13	2,3-ジフルオロベンゾアルデヒド	C 105 72	1.10	542.13
lc-10	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-ニトロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 154)	C-1-2	2,3-ジフルオロニトロベンゼン	C 100 18	1.07	530.98

【 0 2 6 6 】

【表 4 4】

Ic-11	1-[(R)-1-(4,5-ジクロロ-ピリダジン-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 157)	C-1-2	3,4,5-トリクロロピリダジン	C RT 48 次いで 60 24	1.04	537.92
Ic-12	1-[(R)-1-(3,5-ジクロロ-ピリダジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 158)	C-1-2	3,4,5-トリクロロピリダジン	C RT 48 次いで 60 24	1.03	538.00

式 I d の化合物の合成

Ic (1 eq) の MeOH (8 mL / mmol) 中の溶液に、トルエン-4-スルホン酸一水和物 (0.2 eq) を添加し、反応混合物を、マイクロ波条件下において、120℃で記載した時間の間加熱した(表 27 参照)。それを真空下で濃縮し、EtOAc と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0267】

【表 4 5】

表 27

Id	化合物名	反応物質 Ic	T [°C] 時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Id-1	1-[1-(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 21)	Ic-1	120 0.25	0.94	525.97
Id-2	1-[(R)-1-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 79)	Ic-3	120 0.35	0.84	486.33

式 I e の化合物の合成

Id (1 eq) の THF (4.5 mL / mmol) 中の溶液に、NCS (1.4 eq) を添加し、反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した(表 28 参照)。それを EtOAc と水の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0268】

【表 4 6】

表 2 8

Ie	化合物名	反応物質 Id	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ie-1	1-[1-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 24)	Id-1	1	1.11	560.11
Ie-2	1-[(R)-1-(4-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 80)	Id-2	0.25	1.07	520.12

10

式 I f の化合物の合成

I c (1 eq) の DMF (0.5 mL) の混合物中の溶液に、攪拌下、トルエン-4-スルホン酸-水和物 (0.13 eq) 及び 4-トルエンスルホニルヒドラジド (1.3 eq)、次いでスルホラン (0.5 mL) を添加した (表 2 9 参照)。混合物を 100℃で 1 h 攪拌し、RT に冷ました。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4 eq) を少しずつ添加し、混合物を 100℃で 24 h 攪拌した。それを NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 3 を用いて prep. LC-MS により精製した。

20

【0269】

【表 4 7】

表 2 9

If	化合物名	反応物質 Ic	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
If-1	1-[1-(5-シクロプロピル-2,4-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 25)	Ic-1	0.95	540.15

30

式 I g の化合物の合成

C-1 (1 eq) 及び TEA (3 eq) の記載した溶媒 (5 mL / mmol) 中の溶液に (参照)、0℃にて、クロロギ酸アルキル又は炭酸ペンタフルオロフェニル BB-8 (1.2 eq) を添加した。反応混合物を RT に温まるようにし、記載した温度にて記載した時間の間攪拌した (表 3 0 参照)。それを DCM と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を DCM / MeOH 又は Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。必要に応じて、方法 2、3 又は 6 を用いた prep. LC-MS により第 2 の精製を行うことができる。

40

【0270】

50

【表 48】

表 30

Ig	化合物名	反応物質 C-1	反応物質 BB-8	溶媒 T [°C] 時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ig-1	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 メチルエステル(実施例 26)	C-1-2	クロロギ酸 メチル	DCM RT 2	0.95	450.04
Ig-2	4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 メチルエステル(実施例 29)	C-1-1	クロロギ酸 メチル	DCM RT 1	0.97	464.05
Ig-3	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 エチルエステル(実施例 60)	C-1-2	クロロギ酸 エチル	DCM RT 18	0.97	464.06
Ig-4	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 イソプロピルエステル(実施例 61)	C-1-2	クロロギ酸 イソプロピ ル	DCM RT 18	1.00	478.09
Ig-5	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 ブチルエステル(実施例 62)	C-1-2	クロロギ酸 n-ブチル	DCM RT 18	1.03	492.11

【0271】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

Ig-6	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸フェニルエステル(実施例 63)	C-1-2	クロロギ酸 フェニル	DCM RT 18	1.01	512.10
Ig-7	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸3-メチル-オキセタン-3-イルエステル(実施例 70)	C-1-2	BB-8-1	DMF 110°C 0.25	0.95	506.13
Ig-8	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸オキセタン-3-イルエステル(実施例 72)	C-1-2	BB-8-2	DMF 110°C 0.25	0.93	492.09
Ig-9	(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸3-トリフルオロメチル-オキセタン-3-イルエステル(実施例 86)	C-1-2	BB-8-3	DMF 110°C 0.5	1.00	560.13

式 I h の化合物の合成

C-1 (1 eq) 及び TEA (3 eq) の DCM (5 mL / mmol) 中の溶液に、0°C にて、酸クロリド BB-8 (1~1.2 eq) を添加した。反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌し (表 31 参照)、DCM と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H₂O / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0272】

【表 5 0】

表 3 1

lh	化合物名	反応物質 C-1	反応物質 BB-8	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
lh-1	1-((R)-1-ベンゾイル-ピロリジン-3-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 27)	C-1-2	塩化ベンゾイル	1.5	0.97	496.00
lh-2	1-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 28)	C-1-1	塩化ピバロイル	1	1.00	490.12
lh-3	1-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 30)	C-1-1	塩化ベンゾイル	1	0.98	510.10
lh-4	1-(1-シクロプロパンカルボニル-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 222)	C-1-1	シクロプロパンカルボニルクロリド	1.5	0.95	474.07

式 I i の化合物の合成

方法 A (ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド)

C-1 (1 eq) の、DCM (25 mL/mmole) と MeOH (50 mL/mmole) の混合物中の溶液に、AcOH (1.2 eq) 及びアルデヒド BB-8 (1.3 eq)、次いで NaBH(OAc)₃ (1.4 eq) を少しずつ添加した。反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した(表 3 2 参照)。それを NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を DCM/MeOH を用いて CC により精製した。

【0273】

方法 B (塩化インジウム (III) / トリエチルシラン)

C-1 (1 eq) の MeOH (5 mL/mmole) 中の溶液に、BB-8 (1.1 eq) を添加し、反応混合物を 15 min 攪拌した。トリエチルシラン (2 eq) 及び塩化インジウム (III) (0.3 eq) を添加し、反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した(表 3 2 参照)。それを K₂CO₃ の飽和水溶液でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 6 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0274】

方法 C (アルキル化)

C-1 (1 eq) の MeCN (5 mL/mmole) 中の溶液に、K₂CO₃ (4 eq) 及び BB-8 (5 eq) を添加し、反応混合物を 65 °C にて記載した時間の間攪拌した(表 3 2 参照)。それを EtOAc と水の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を DCM/MeOH を用いて CC により精製した。

【0275】

【表 5 1】

表 3 2

Ii	化合物名	反応物質 C-1	反応物質 BB-8	方法 時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ii-1	4-メトキシ-1-((R)-1-メチル- ピロリジン-3-イル)-3-(2-トリ フルオロメチル-ベンジル)- 1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ ール-2-オン(実施例 31)	C-1-2	ホルムアルデ ヒド (H ₂ O 中 37%)	A 18	0.75	406.15
Ii-2	1-((R)-1-イソプロピル-ピロ リジン-3-イル)-4-メトキシ- 3-(2-トリフルオロメチル-ベン ジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾ イミダゾール-2-オン(実施例 32)	C-1-2	アセトン	B 18	0.76	434.13
Ii-3	1-(1-イソプロピル-ピペリジ ン-4-イル)-4-メトキシ-3- (2-トリフルオロメチル-ベン ジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイ ミダゾール-2-オン(実施例 35)	C-1-1	2-ヨードプロ パン	C 2	0.76	448.13

式 I j の化合物の合成

方法 A (BBr₃ を用いたメチルエーテルの開裂)

Ib (1 eq) の DCM (4 mL / mmol) 中の溶液に、0 °C にて、BBr₃ の DCM 中の 1 M 溶液 (3 eq) を滴下により加えた。反応混合物を RT に温まるようにし、記載した時間の間攪拌した (表 3 3 参照)。混合物を冷却した H₂O でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0276】

方法 B (BBr₃ を用いたメトキシピリジンの開裂)

Ib (1 eq) の DCM (20 ~ 35 mL / mmol) 中の溶液に、-10 °C にて、BBr₃ の DCM 中の 1 M 溶液 (2 eq) を滴下により加えた。反応混合物を、-10 °C にて 30 min 攪拌し、RT に温まるようにし、記載した時間の間攪拌した (表 3 3 参照)。混合物を冷却した H₂O でクエンチし、NaHCO₃ の飽和水溶液で塩基性化し、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc 又は DCM / MeOH を用いて CC により精製した。

【0277】

【表 5 2】

表 3 3

Ij	化合物名	反応物質	方法 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ij-1	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 40)	Ib-11	A 18	0.99	486.11
Ij-2	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 44)	Ib-5	A 3	0.91	482.15
Ij-3	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(互変異性形: 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン)(実施例 56)	Ib-29	B 18	0.85	503.10
Ij-4	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(互変異性形: 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン)(実施例 57)	Ib-30	B 42	0.94	487.22
Ij-5	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシ-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(互変異性形: 1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-メトキシ-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン)(実施例 81)	Ib-44	B 24	0.88	449.14

【 0 2 7 8 】

【表 5 3】

Ij-6	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(互変異性形 1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン)(実施例 93)	Ib-23	B 36	0.85	483.15
Ij-7	4-ヒドロキシ-1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(互変異性形 1-[(R)-1-(2-メトキシ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2,4-ジオン)(実施例 94)	Ib-31	B 36	0.75	499.15

式 I k の化合物の合成

I j (1 eq) の DMSO (10 mL / mmol) 中の溶液に、攪拌下、 K_2CO_3 (2 eq)、次いで対応するハライド (1.1 eq) を添加した。反応混合物を、記載した温度にて記載した時間の間攪拌した(表 3 4 参照)。それを EtOAc と H_2O の間で分画した。有機相を水 (3 x) 及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により、又は、方法 3 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0279】

【表 5 4】

表 3 4

Ik	化合物名	反応物質 Ij	反応物質 ハライド	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ik-1	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 52)	Ij-2	2-プロモエタノール	50 72	0.92	526.15
Ik-2	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(オキセタン-3-イルオキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 149)	Ij-1	3-プロモオキセタン	105 2 次いで 60 72	1.06	542.10
Ik-3	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 150)	Ij-1	2-プロモエタノール	100 1.5 次いで 80 18	1.00	529.99
Ik-4	4-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 151)	Ij-1	4-(プロモメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン	100 1.5 次いで 80 18	1.10	600.05

式 I l の化合物の合成

Ie (1eq)、ボロン種 (3eq) 及び K₂CO₃ (5eq) のジオキサン (4mL/mmole) 中の混合物に、N₂ 下、PEPPSI-IPr (0.1eq) を添加した。反応混合物を N₂ でフラッシュし、記載した温度にて加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 3 5 参照)。それを水と EtOAc の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。必要に応じて、prep. LC-MS による追加の精製を行った。

【0280】

【表 5 5】

表 3 5

II	化合物名	反応物質 Ie	ホウ素種	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
II-1	4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1-[(R)-1-(2,4,5-トリメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピロリジン-3-イル]-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 85)	Ie-2	トリメチルボロキシ	115 5.5	0.90	500.98

10

式 I m の化合物の合成

I c (1 eq) の MeOH (4 mL / mmol) 中の溶液に、攪拌下、0 °C にて、NaBH₄ (2 eq) を少しずつ添加した。反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌し (表 3 6 参照)、H₂O でクエンチした。それを DCM で抽出し (3 x)、合わせた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0281】

20

【表 5 6】

表 3 6

Im	化合物名	反応物質 Ic	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Im-1	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-ヒドロキシメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 88)	Ic-5	1	0.99	516.15

30

式 I n の化合物の合成

I c (1 eq) の THF (20 mL / mmol) 中の溶液に、攪拌下、0 °C にて、アルゴン下、MeMgBr の Et₂O 中の 3 M 溶液 (2 eq) を滴下により加えた。反応混合物を、記載した時間の間攪拌し (表 3 7 参照)、温度を RT とした。混合物を 0 °C に冷却し、NH₄Cl の飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0282】

40

【表 5 7】

表 3 7

In	化合物名	反応物質 Ic	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
In-1	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 89)	Ic-5	0.25	1.00	530.05

50

式 I o の化合物の合成

I n (1 eq) の D C M (3 m L / m m o l) 中の溶液に、攪拌下、D M P の D C M 中の 15 % 溶液 (1.5 eq) を添加した。反応混合物を、R T にて記載した時間の間攪拌した (表 38 参照)。混合物を N a H C O₃ の飽和水溶液でクエンチし、D C M で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H e p t / E t O A c を用いて C C により精製した。

【0283】

【表58】

表38

I o	化合物名	反応物質 I c	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
I o-1	1-[(R)-1-(2-アセチル-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 90)	I n-1	4.5	1.04	528.15

10

式 I p の化合物の合成

反応物質 I c を反応物質 I o で置き換えたことを除いては、手順は、式 I n の化合物を合成するものと同様であった (表 39 参照)。

【0284】

【表59】

表39

I p	化合物名	反応物質 I n	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
I p-1	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 91)	I o-1	0.4	0.96	544.17

30

式 C - 3 の中間体の合成

中間体 C - 3 を、アミン構成要素 B B - 1 をアミン構成要素 B B - 4 で置き換えて、中間体 A - 1 の合成と同様のプロトコルを使用して製造した (表 40 参照)。

【0285】

40

50

【表 6 0】

表 4 0

C-3	化合物名	反応物質 BB-2	反応物質 BB-4	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
C-3-1	[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)-アミン	3-フルオロ-2-ニトロアニソール	BB-4-1	105 24	1.03	346.08
C-3-2	3-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミノ]-2-ニトロ-安息香酸 メチルエステル	メチル 3-フルオロ-2-ニトロベンゾエート	BB-4-3	85 24	0.96	385.16
C-3-3	3-フルオロ-2-[(R)-3-(6-メトキシ-5-ニトロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル	BB-2-3	BB-4-3	105 3	0.95	359.13
C-3-4	[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-(3-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)-アミン	3-フルオロ-2-ニトロアニソール	BB-4-2	105 24	1.07	360.22
C-3-5	[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-(4-メトキシ-6-メチル-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-アミン	2-クロロ-4-メトキシ-6-メチル-3-ニトロピリジン	BB-4-1	50 48	1.01	361.05
C-3-6	(6-ブromo-3-メトキシ-2-ニトロ-フェニル)-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-アミン	4-ブromo-3-フルオロ-2-ニトロアニソール	BB-4-4	100 18	1.11	433.93

式 C-4 の中間体の合成

中間体 C-4 を、中間体 A-1 を中間体 C-3 で置き換えて、中間体 A-2 の合成と同様のプロトコル（方法 A）を使用して製造した（表 4 1 参照）。

【0286】

あるいは、中間体 C-4 を下記のプロトコルを用いて製造した（方法 B）。

【0287】

方法 B（ギ酸アンモニウム／Zn 末）

中間体 C-3（1 eq）の MeOH（18.7 mL / mmol）中の懸濁液に、Zn 末（10 eq）を添加し、反応混合物を 0℃に冷却した。ギ酸アンモニウム（10 eq）を添加し、反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した（表 4 1 参照）。それをセライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液で洗浄した。有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0288】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

表 4 1

C-4	化合物名	反応物質 C-3	方法 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
C-4-1	N1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-メトキシ-ベンゼン-1,2-ジアミン	C-3-1	A 24	0.75	316.13
C-4-2	2-アミノ-3-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イルアミノ]-安息香酸 メチルエステル	C-3-2	A 2.5	0.97	355.14
C-4-3	2-[(R)-3-(5-アミノ-6-メトキシ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ピロリジン-1-イル]-3-フルオロ-ベンゾニトリル	C-3-3	A 1	0.75	329.11
C-4-4	N1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-メトキシ-ベンゼン-1,2-ジアミン	C-3-4	A 3	0.78	330.11
C-4-5	N2-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-6-メチル-ピリジン-2,3-ジアミン	C-3-5	A 2	0.74 A	331.08
C-4-6	3-プロモ-N2-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-6-メトキシ-ベンゼン-1,2-ジアミン	C-3-6	B 0.3	1.03	404.15

(式 C-4 の中間体からの) 式 C-6 の中間体の合成
 中間体 C-6 を、中間体 A-2 を中間体 C-4 で置き換えて、中間体 A-3 の合成と同様のプロトコルを使用して製造した(表 4 2 参照)。

【0 2 8 9】

【表 6 2】

表 4 2

C-6	化合物名	反応物質 C-4	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
C-6-1	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	C-4-1	RT 1	0.88	342.15
C-6-2	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 メチルエステル	C-4-2	55 3	0.91	381.11
C-6-3	3-フルオロ-2-[(R)-3-(6-メトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル	C-4-3	RT 24	0.82	355.13
C-6-4	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	C-4-4	RT 4.5	0.96	356.06
C-6-5	3-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-5-メチル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	C-4-5	RT 2.5	0.73	357.05
C-6-6	7-ブromo-1-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	C-4-6	80 まで 48	1.04	430.06

式 C - 5 の中間体の合成

中間体 C - 5 を、中間体 I a を中間体 A - 3 で置き換えて、中間体 C - 1 の合成と同様のプロトコルを使用して製造した（表 4 3 参照）。

【0 2 9 0】

【表 6 3】

表 4 3

C-5	化合物名	反応物質 A-3	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
C-5-1	4-メトキシ-1-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	A-3-1	0.25	0.47	248.20
C-5-2	4-メトキシ-1-(R)-ピロリジン-3-イル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	A-3-2	1	0.46	234.15

(C - 5 からの) 式 C - 6 の中間体の合成

C - 5 (1 eq) の DMSO (1.5 mL / mmol) 中の溶液に、K₂CO₃ (2 eq) 及び BB - 8 (1.2 eq) を添加した。反応混合物を、記載した温度にて記載した時間の間加熱し（表 4 4 参照）、DCMと水の間で分画した。有機相を、水で (3 x)、次いで塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を EtOAc / MeOH を用いて CC により精製した。

【0 2 9 1】

【表 6 4】

表 4 4

C-6	化合物名	反応物質 C-5	反応物質 BB-8	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
C-6-7	3-フルオロ-2-[4-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-ベンゾニトリル	C-5-1	2,3-ジフルオロベンゾニトリル	100 3	0.90	367.12
C-6-8	3-フルオロ-2-[(R)-3-(4-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル	C-5-2	2,3-ジフルオロベンゾニトリル	100 18	0.87	353.17

式 I q の化合物の合成

式 I q の化合物を、中間体 A-3 を中間体 C-6 で置き換えて、中間体又は実施例 I a の合成と同様のプロトコル（方法 A 又は B）を使用して製造した（表 4 5 参照）。

【0292】

あるいは、中間体又は実施例 I q を下記のプロトコルを用いて製造した（方法 C）。

【0293】

方法 C (Mitsunobu)

中間体 C-6 (1 eq) 及び BB-3 (1~1.5 eq) のトルエン (3.4~6.8 mL/mmole) 中の溶液に、アルゴン下、(トリブチルホスホラニリデン) アセトニトリルのトルエン中の 1 M 溶液 (2 eq) を添加した。反応混合物を 110°C に加熱し、記載した時間の間攪拌した（表 4 5 参照）。それを水でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc 及び/又は DCM/MeOH を用いて CC により精製した。必要に応じて、方法 1 又は 2 を用いた prep. LC-MS による追加の精製を行うことができる。

【0294】

【表 6 5】

表 4 5

Iq	化合物名	反応物質 C-6	反応物質 BB-3	方法 T [°C] 時間[h]	tr[min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iq-1	3-(6-クロロ-4-メトキシ- ピリダジン-3-イルメチ ル)-1-[(R)-1-(2-フルオ ロ-6-メチル-フェニル)- ピロリジン-3-イル]-4- メトキシ-1,3-ジヒドロ- ベンゾイミダゾール-2- オン(実施例 92)	C-6-1	BB-3-10	A RT から 45°C 40	0.96	498.14
Iq-2	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フ ルオロ-フェニル)-ピロリ ジン-3-イル]-2-オキソ -3-(2-トリフルオロメチ ル-ベンジル)-2,3-ジヒド ロ-1H-ベンゾイミダゾー ル-4-カルボン酸 メチル エステル(実施例 98)	C-6-2	2-(トリフルオ ロメチル)ベン ジルプロミド	A RT 24	1.05	539.24
Iq-3	3-フルオロ-2-[(R)-3-[6- メトキシ-8-オキソ-7- (2-トリフルオロメチル- ベンジル)-7,8-ジヒドロ- プリン-9-イル]-ピロリ ジン-1-イル]-ベンゾニ トリル(実施例 104)	C-6-3	2-(トリフルオ ロメチル)ベン ジルプロミド	A RT 3	1.05	513.19
Iq-4	3-フルオロ-2-[(R)-3-[6- メトキシ-7-(2-メトキシ- ベンジル)-8-オキソ- 7,8-ジヒドロ-プリン-9- イル]-ピロリジン-1-イ ル]-ベンゾニトリル (実 施例 105)	C-6-3	2-メトキシベン ジルクロリド	A RT 4	1.01	475.11
Iq-5	1-[1-(2-フルオロ-6-メチ ル-フェニル)-ピペリジン -4-イル]-3-(2-イソプロ ポキシ-ベンジル)-4-メト キシ-1,3-ジヒドロ-ベン ゾイミダゾール-2-オン (実施例 166)	C-6-4	1-(クロロメチ ル)-2-(プロパ ン-2-イルオ キシ)ベンゼン	A RT から 60°C 24	1.13	504.11

【 0 2 9 5 】

【表 6 6】

Iq-6	3-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-ピロリジン-3-イル]-7-メトキシ-5-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(実施例 171)	C-6-5	2-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド	A RT 1.5	1.03	515.03
Iq-7	3-フルオロ-2-[4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 96)	C-6-7	BB-3-5	A RT 24	1.03	527.11
Iq-8	3-フルオロ-2-[4-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 97)	C-6-7	2-(プロモメチル)-3-メトキシピラジン	A RT 24	0.99	489.11
Iq-9	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 111)	C-6-8	BB-3-5	A RT 24	1.01	513.01
Iq-10	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 112)	C-6-8	2-(プロモメチル)-3-メトキシピラジン塩酸塩	A RT 24	0.97	475.22
Iq-11	3-フルオロ-2-[4-[4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 113)	C-6-7	BB-3-7	A RT 24	0.99	489.19
Iq-12	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 114)	C-6-8	BB-3-7	A RT 24	0.95	475.12

【0296】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

Iq-13	3-フルオロ-2-[4-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピペリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 117)	C-6-7	BB-3-9	A RT 24	1.05	527.11
Iq-14	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 153)	C-6-8	BB-3-9	A RT 48	1.01	512.96
Iq-15	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-イソプロポキシ-ベンジル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 165)	C-6-1	1-(クロロメチル)-2-(プロパン-2-イルオキシ)ベンゼン	A RT 24 次いで 60 2	1.08	490.11
Iq-16	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 167)	C-6-1	BB-3-5	A 60 24	1.03	502.04
Iq-17	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 168)	C-6-4	BB-3-5	A 60 24	1.08	516.01
Iq-18	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 169)	C-6-1	2-(ブromoメチル)-3-メトキシピラジン塩酸塩	A 60 24 次いで 100 18	0.98	464.11
Iq-19	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-メトキシ-ピラジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 170)	C-6-4	2-(ブromoメチル)-3-メトキシピラジン塩酸塩	A 60 24 次いで 100 18	1.04	478.24

【0 2 9 7】

【表 6 8】

Iq-20	3-(6-クロロ-4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 172)	C-6-1	BB-3-11	C 110 3	1.02	526.12
Iq-21	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(4-メチル-ピリダジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 174)	C-6-1	BB-3-12	C 110 1.5	0.88	448.14
Iq-22	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 175)	C-6-1	BB-3-6	C 110 1.5	0.99	464.15
Iq-23	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-5-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 176)	C-6-1	BB-3-8	C 110 4	1.04	502.06
Iq-24	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(3-イソプロポキシ-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 177)	C-6-1	BB-3-13	C 110 2	1.05	492.17
Iq-25	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(3-イソプロポキシ-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 178)	C-6-4	BB-3-13	C 2	1.10	506.19
Iq-26	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(4-イソプロピル-ピリジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 180)	C-6-1	BB-3-14	C 110 1.5	0.85	475.17

【0 2 9 8】

10

20

30

40

50

【表 6 9】

Iq-27	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピペリジン-4-イル]-3-(4-イソプロピ ル-ピリジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2- オン(実施例 181)	C-6-4	BB-3-14	C 110 1.5	0.89	489.20
Iq-28	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピロリジン-3-イル]-3-(3-イソプロ ポキシ-ピリジン-2-イルメチル)-4- メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ ール-2-オン(実施例 182)	C-6-1	BB-3-15	C 110 1.5	0.90	491.16
Iq-29	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピペリジン-4-イル]-3-(3-イソプロポ キシ-ピリジン-2-イルメチル)-4-メト キシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール -2-オン(実施例 183)	C-6-4	BB-3-15	C 110 1.5	0.94	505.13
Iq-30	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピロリジン-3-イル]-3-(4-イソプロ ピル-ピリミジン-5-イルメチル)-4- メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ ール-2-オン(実施例 186)	C-6-1	BB-3-16	C 110 3	1.06	476.09
Iq-31	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピペリジン-4-イル]-3-(3-イソプロピ ル-ピラジン-2-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2- オン(実施例 187)	C-6-4	BB-3-17	C 110 1.5	1.07	490.16
Iq-32	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピロリジン-3-イル]-3-(3-イソプロ ピル-ピラジン-2-イルメチル)-4-メ トキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾ ール-2-オン(実施例 189)	C-6-1	BB-3-17	C 110 1.5	1.01	476.10
Iq-33	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピペリジン-4-イル]-3-(4-イソプロピ ル-ピリミジン-5-イルメチル)-4-メト キシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール -2-オン(実施例 192)	C-6-4	BB-3-16	C 110 24	1.13	490.17
Iq-34	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)- ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ- 3-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3- イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミ ダゾール-2-オン(実施例 195)	C-6-1	(2-(トリフル オロメチル) ピリジン-3- イル)メタノ ール	C 110 2	1.05	501.12

【0299】

10

20

30

40

50

【表 7 0】

Iq-35	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 202)	C-6-1	(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタノール	C 110 18	1.03	501.05
Iq-36	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 203)	C-6-1	(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタノール	C 110 2	1.08	501.09
Iq-37	3-(2-シクロプロポキシ-ベンジル)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 208)	C-6-1	1-(プロモメチル)-2-シクロプロピルオキシベンゼン	A RT 6	1.06	488.12
Iq-38	3-(2-シクロプロポキシ-ベンジル)-1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 209)	C-6-4	1-(プロモメチル)-2-シクロプロピルオキシベンゼン	A RT 18 次いで 60 3.5	1.13	502.15
Iq-39	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 216)	C-6-4	[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メタノール	C 110 24	1.09	515.10
Iq-40	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-チアゾール-4-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 218)	C-6-1	BB-3-18	C 110 18	1.04	507.00
Iq-41	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-[(S)-1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 219)	C-6-1	1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール	C 110 2.5	1.07	514.02

【 0 3 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 1】

Iq-42	3-(2,4-ジフルオロ-6-イソプロポキシ-ベンジル)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 220)	C-6-1	BB-3-19	C 110 2.5	1.09	526.04
Iq-43	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-メチル-4-トリフルオロメチル-チアゾール-5-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 221)	C-6-1	[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール	C 110 4	1.06	521.01
Iq-44	3-(2-シクロプロピル-ベンジル)-1-[(1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 223)]	C-6-4	(2-シクロプロピル-フェニル)メタノール	C 110 2	1.14	486.13
Iq-45	2-[3-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル]-フェニル アセテート	C-6-4	2-(クロロメチル)フェニルアセテート	A 70 10	1.08	504.16
Iq-46	4-ブromo-3-[1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	C-6-6	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	A RT 2	1.20	588.03

式 I r の化合物の合成

方法 A

中間体 I q (1 eq) の EtOH (5~12 mL / mmol) 中の溶液に、ギ酸アンモニウム (2 eq) 及び ~50% の水を含む 10% Pd / C (0.05 eq) を添加し、反応混合物を、記載した時間の間 65℃ に加熱した (表 4 6 参照)。それをセライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物を EtOAc / MeOH 又は DCM / MeOH を用いて CC により精製した。

【0301】

方法 B

中間体 I q (1 eq) の、EtOAc (65 mL / mmol) と MeOH (89 mL / mmol) の混合物中の溶液に、~50% の水を含む 10% Pd / C (0.1 eq) を添加し、反応混合物を重水素の気圧下で記載した時間の間水素化した (表 4 6 参照)。それをセライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0302】

【表 7 2】

表 4 6

Ir	化合物名	反応物質 Iq	方法 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ir-1	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(4-メトキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 95)	Iq-1	A 24	0.81	464.18
Ir-2	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(4-イソプロポキシ-ピリダジン-3-イルメチル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 173)	Iq-20	A 1	0.87	492.16
Ir-3	1-(1-(2,6-ジメチルフェニル)ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン-7-d(実施例 3)	Iq-46	B 4.5	1.14	511.18

式 E-1 の酸中間体の合成

中間体 Iq (1 eq) の、THF/MeOH/水の 1/1/1 混合物 (9 mL/mmole) 中の溶液に、水酸化リチウム水和物 (4 eq) を添加した。反応混合物を 50°C に加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 4 7 参照)。それを水で希釈し、Et₂O で抽出した (3 x)。水相を HCl の 1 M 溶液で pH 2-3 まで酸性化し、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。

【0303】

【表 7 3】

表 4 7

E-1	化合物名	反応物質 Iq	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
E-1-1	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸	Iq-2	2	0.97	525.10

式 Is の化合物の合成

式 E-1 の酸 (1 eq) の DMF (4 mL/mmole) 中の溶液に、DIPEA (3 eq) 及び HATU (1 eq) を添加した。反応混合物を RT にて 5 min 攪拌し、純粋な又は溶液としての適切なアミン (1.2 eq) を添加した。反応混合物を RT にて ON さらに攪拌し (表 4 8 参照)、DCM で希釈した。有機相を水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

【0304】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

表 4 8

Is	化合物名	反応物質 E-1	アミン	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Is-1	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 メチルアミド(実施例 99)	E-1-1	メチルアミンの THF 中 2M 溶液	0.94	538.21
Is-2	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 アミド(実施例 100)	E-1-1	アンモニアのジオキサン中 0.5M 溶液	0.91	524.16
Is-3	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 ジメチルアミド(実施例 101)	E-1-1	ジメチルアミンの THF 中 2M 溶液	0.98	552.21
Is-4	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル)-アミド(実施例 193)	E-1-1	エタノールアミン	0.88	568.04
Is-5	1-[(R)-1-(2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (2-メトキシエチル)-アミド(実施例 194)	E-1-1	2-メトキシエチルアミン	0.95	582.1

式 I t の化合物の合成

式 I q の化合物 (1 eq) 及び CaCl₂ (0.3 eq) の EtOH (15 mL / mmol) 中の溶液に、0 °C にて、NaBH₄ (2.5 eq) の EtOH (8 mL / mmol) 中の懸濁液を添加した。反応混合物を RT に温まるようにし、この温度にて記載した時間の間攪拌した (表 4 9 参照)。それを水でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0305】

【表 7 5】

表 4 9

It	化合物名	反応物質 Iq	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
It-1	3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-ヒドロキシメチル-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(実施例 102)	Iq-2	24	0.97	511.24

10

式 I u の化合物の合成

方法 A (還元的アミノ化 I)

I c (1 eq) の、DCM (25 mL / mmol)、MeOH (50 mL / mmol) 及び AcOH (1.2 eq) の混合物中の溶液に、攪拌下、適切なアミン (1.3 eq)、次いで NaBH(OAc)₃ (1.4 eq) を添加した。反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌し (表 50 参照)、揮発物を真空下で蒸発させた。残渣を DCM と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 4 及び 5 を用いて prep. LC-MS により精製した。

20

【0306】

方法 B (還元的アミノ化 I I)

アルデヒド I c (1 eq) 及び適切なアミン (1.1 eq) の THF (4 mL / mmol) 中の溶液に、攪拌下、NaBH(OAc)₃ (1.5 eq) を添加した。反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌し (表 50 参照)、DCM と NaOH の 1 M 水溶液の間で分画した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 2 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0307】

30

40

50

【表 7 6】

表 5 0

Iu	化合物名	反応物質 Ic	反応物質 アミン	方法 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iu-1	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチルアミノメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 103)	Ic-5	メチルアミンのTHF 中 2M 溶液	A 1	0.86	529.27
Iu-2	1-[(R)-1-(2-ジメチルアミノメチル-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 106)	Ic-5	ジメチルアミンのTHF 中 2M 溶液	A 24	0.90	543.30
Iu-3	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 107)	Ic-5	2-(メチルアミノ)エタノール	A 24	0.86	573.28
Iu-4	1-[(R)-1-(2-アゼチジン-1-イルメチル-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 108)	Ic-5	アゼチジン	A 18	0.91	555.25
Iu-5	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-モルフォリン-4-イルメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 115)	Ic-5	モルフォリン	A 24	0.90	585.14

【 0 3 0 8 】

【表 7 7】

Iu-6	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 116)	Ic-5	ピロリジン	A 2	0.93	569.16
Iu-7	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 132)	Ic-5	1-メチル ピペラジン	B 1.5	0.76	598.30
Iu-8	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-ペリジン-1-イルメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 133)	Ic-5	ピペリジン	B 18	0.94	583.26
Iu-9	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 134)	Ic-5	4-ヒドロ キシピペ リジン	B 18	0.87	599.27
Iu-10	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-ペラジン-1-イルメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 135)	Ic-5	ピペラジン	B 18	0.73	584.24
Iu-11	1-[(R)-1-[2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-6-フルオロ-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 136)	Ic-5	4-ジメチ ルアミノ ピペリジ ン	B 18	0.73	626.30

【0309】

10

20

30

40

50

【表 7 8】

Iu-12	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 137)	Ic-5	4-メトキシ ピペリジン	B 3.5	0.92	613.08
Iu-13	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 138)	Ic-5	3-メトキシ ピロリジン	B 3.5	0.92	599.07
Iu-14	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-メチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 139)	Ic-5	N-(2-メトキシ エチル)メ チルアミン	B 3.5	0.91	587.10
Iu-15	1-[(R)-1-(2-[[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル]-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 140)	Ic-5	2-(エチルア ミノ)エタノ ール	B 3.5	0.87	587.40
Iu-16	1-[(R)-1-(2-[[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル]-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 141)	Ic-5	ジエタノール アミン	B 72	0.83	603.14
Iu-17	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-[(2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-メチル]-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 142)	Ic-5	2-アミノ-1- メトキシプロ パン	B 3.5	0.90	587.27
Iu-18	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 143)	Ic-5	3-メトキシ アゼチジン	B 3.5	0.92	585.20

式 D-1 の中間体の合成

Ij (1 eq) の POCl_3 (2 mL / mmol) 中の懸濁液を 85℃ に加熱し、ON 撹拌した (表 51 参照)。反応混合物を、NaOH の氷冷 2 M 水溶液で注意深くクエンチし、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0310】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

表 5 1

D-1	化合物名	反応物質 I _j	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
D-1-1	4-クロロ-1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン	I _j -6	1.06	501.09
D-1-2	4-クロロ-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン	I _j -4	1.09	505.03

式 I v の化合物の合成

方法 A (溶媒としてのアミン)

D-1 (1 eq) の適切なアミン (5 mL / mmol) 中の溶液を、記載した温度に加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 5 2 参照)。反応混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液で (2 x)、次いで塩水で洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc を用いて CC により精製した。

【0311】

方法 B (アルコール / KOH / DMSO)

D-1 (1 eq) の DMSO (8 mL / mmol) 中の溶液に、攪拌下、適切なアルコール (5 ~ 10 eq) 及び KOH (2.5 eq) を添加した。反応混合物を、記載した温度に記載した時間の間加熱した (表 5 2 参照)。それを EtOAc で希釈し、H₂O (3 x) 及び塩水で洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc 又は DCM / MeOH を用いて CC により精製した。

【0312】

方法 C (Buchwald)

オーブン乾燥したフラスコに、中間体 D-1 (1 eq)、適切なアミン (1.2 eq)、Cs₂CO₃ (2.5 eq)、RuPhos プレ触媒 (0.1 eq) 及び RuPhos (0.1 eq) を仕込んだ。フラスコを脱気し、アルゴンで再充填し (3 x)、t-BuOH (17 mL / mmol) を添加した。反応混合物を真空下で脱気し、アルゴンで再充填し (3 x)、記載した温度に加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 5 2 参照)。それを水と EtOAc の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 2 及び 5 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0313】

10

20

30

40

50

【表 8 0】

表 5 2

Iv	化合物名	反応物質 D-1	反応物質 アミン/ アルコール	方法 T [°C] 時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iv-1	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 118)	D-1-1	エタノールアミン	A 100 72 次いで 130 72	0.81	526.28
Iv-2	1-[(R)-1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 119)	D-1-1	エチレングリコール	B 50 2.5	0.97	527.17
Iv-3	4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 120)	D-1-2	ジメチルアミノエタノール	B 50 1.5	0.85	558.14
Iv-4	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 121)	D-1-2	4-(2-ヒドロキシエチル)モルフォリン	B 50 1.5	0.85	600.11

【0 3 1 4】

【表 8 1】

iv-5	4-[1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例 122)	D-1-2	tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート	B 50 2	1.15	670.17
iv-6	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 123)	D-1-2	2-(メチルアミノ)エタノール	A 120 48 次いで 130 120	0.86	544.22
iv-7	4-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 125)	D-1-2	2,2-ジメチル-4-ヒドロキシメチル-1,3-ジオキサラン	B 50 4	1.10	601.34
iv-8	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(オキセタン-3-イルオキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 127)	D-1-2	3-ヒドロキシオキセタン	B 80 72 次いで 50 120	1.08	543.20
iv-9	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-モルフォリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 129)	D-1-2	モルフォリン	A 100 770	0.97	556.25

【0315】

10

20

30

40

50

【表 8 2】

iv-10	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(1-メチル-ピロリジン-3-イルオキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 130)	D-1-2	1-メチル-3-ピロリジノール	B 50 2	0.85	570.13
iv-11	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 205)	D-1-2	3-メトキシアゼチジン塩酸塩	C 110 2	0.91	556.13
iv-12	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 206)	D-1-2	1-メチルピペラジン	A 120 48 次いで 140 120	0.82	569.14
iv-13	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 207)	D-1-2	2-メトキシエチルアミン	A 140 144	0.87	544.15

式 D-2 の中間体の合成

(メトキシメチル) トリフェニルホスフォニウムクロリド (1.2 eq) の an h. THF (12.5 mL / mmol) 中の懸濁液を、-78℃に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン中の 1.6 M 溶液 (1.2 eq) を -78℃にて滴下により加え、混合物を -78℃で 30 min 撹拌した。アルデヒド Ic (1 eq) の an h. THF (6.25 mL / mmol) 中の溶液を、-78℃にて滴下により加え、反応混合物を、RTにて記載した時間の間撹拌した(表 53 参照)。それを NH₄Cl の飽和水溶液でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を DCM / MeOH を用いて CC により、及び／又は、方法 1 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0316】

10

20

30

40

50

【表 8 3】

表 5 3

D-2	化合物名	反応物質 Ic	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
D-2-1	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-((E)-2-メトキシ-ビニル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Ic-5	18	1.08- 1.09	542.27

10

式 I w の化合物の合成

エノールエーテル D-2 (1 eq) の an h. THF (8.7 mL/mm ol) 中の溶液に、HCl の 5 M 水溶液 (1.8 mL/mm ol) を添加し、反応混合物を 70 °C に加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 5 4 参照)。混合物を Et₂O で希釈し、H₂O 及び NaHCO₃ の飽和水溶液で洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を DCM/MeOH を用いて CC により精製した。

【0317】

【表 8 4】

20

表 5 4

Iw	化合物名	反応物質 D-2	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iw-1	(3-フルオロ-2-[(R)-3-[4-メトキシ-2-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-イル]-ピロリジン-1-イル]-フェニル)-アセトアルデヒド(実施例 126)	D-2-1	0.6	0.89	528.13

30

式 I x の化合物の合成

方法 A (Boc 開裂)

中間体 Iv (1 eq) の DCM (4 mL/mm ol) 中の溶液に TFA (1 mL/mm ol) を滴下により加え、反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した (表 5 5 参照)。それを NaOH の 1 M 溶液で pH 12-13 まで塩基性化し、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 4 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0318】

方法 B (ケタール開裂)

ケタール Iv 又は Ik (1 eq) の an h. THF (9 mL/mm ol) 中の溶液に、HCl の 25 % 水溶液 (3 mL/mm ol) を 0 °C にて添加し、反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した (表 5 5 参照)。反応混合物を NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

40

【0319】

50

【表 8 5】

表 5 5

Ix	化合物名	反応物質 Iv 又は Ik	方法 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Ix-1	1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン (実施例 124)	Iv-5	A 1.5	0.83	570.27
Ix-2	4-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 128)	Iv-7	B 1	0.94	561.21
Ix-3	4-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-1-[(R)-1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 152)	Ik-4	B 18	0.94	560.10

式 I y の化合物の合成

Iw (1 eq) の DCM (4 mL / mmol) 中の溶液に、攪拌下、AcOH (1.5 eq) 及び適切なアミン (1.1 eq)、次いで NaBH(OAc)₃ (1.5 eq) を添加した。反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌し (表 5 6 参照)、DCM と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を EtOAc / MeOH を用いて CC により精製した。

【0320】

【表 8 6】

表 5 6

Iy	化合物名	反応物質 Iw	反応物質 アミン	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iy-1	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(2-モルフォリン-4-イル-エチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 131)	Iw-1	モルフォリン	2	0.89	599.32

式 I z の化合物の合成

アルコール In (1 eq) の THF (15 mL / mmol) 中の懸濁液に、攪拌下、0℃ にて、NaH (5 eq) を添加した。混合物を 10 min 攪拌し、対応するハライド (1.5 eq) を添加した。反応混合物を RT にし、記載した温度にて記載した時間の間攪拌した (表 5 7 参照)。それを水でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept / EtOAc 又は DCM / MeOH を用いて CC により精製した。

【0321】

【表87】

表57

Iz	化合物名	反応物質 In	反応物質 ハライド	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iz-1	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(1-メトキシ-エチル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例148)	In-1	ヨウ化メチル	RT 4	1.09	543.92

10

式Iaaの化合物の合成

中間体Ic (1eq) のEtOAc (3mL/mmole) 中の溶液に、~50%の水を含む10%Pd/C (0.01eq) を添加し、反応混合物を、記載した時間の間大気圧下で水素化した(表58参照)。それをセライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物をHep t/EtOAcを用いてCCにより精製した。

【0322】

【表88】

表58

Iaa	化合物名	反応物質 Ic	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iaa-1	1-[(R)-1-(2-アミノ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例155)	Ic-10	1	1.01	501.03

30

式Iabの化合物の合成

HBrの48%水溶液 (2.7mL/mmole) 中のアニリンIaa (1eq) の溶液を、攪拌下、-20°Cに冷却し、NaNO₂ (1eq) のH₂O (0.4mL/mmole) 中の溶液を滴下により加えた。混合物を0°Cで30min攪拌し、HBrの48%水溶液 (0.8mL/mmole) 中のCuBr (0.55eq) の溶液を滴下により加えた。反応混合物を60°Cに加熱し、記載した時間の間攪拌した(表59参照)。NaOHの2M水溶液の添加により、pHを7付近に調整し、混合物をEtOAcで抽出した(3x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法1を用いてprep. LC-MSにより精製した。

【0323】

40

50

【表 8 9】

表 5 9

Iab	化合物名	反応物質 Iaa	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iab-1	1-[(R)-1-(2-ブロモ-6-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 156)	Iaa-1	1	1.11	563.96

10

式 I a c の化合物の合成

ブロミド I a a (1 eq) 及びアルキン (1.6 eq) の an h. THF (24 mL / mmol) 中の脱気混合物に、アルゴン下、CuI (0.06 eq)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (0.05 eq) 及び DBU (1.3 eq) を添加した。混合物を 70 °C に加熱し、2 h 撹拌した(表 6 0 参照)。揮発物を蒸発させ、残渣を方法 3 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0324】

【表 9 0】

20

表 6 0

Iac	化合物名	反応物質 Iab	反応物質 アルキン	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iac-1	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(3-モルフォリン-4-イル-プロパ-1-イニル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 159)	Iab-1	4-(プロパ-2-イン-1-イル)モルフォリン	0.87	609.04

30

式 I a d の化合物の合成

アルキン I a c (1 eq) の EtOAc (3 mL / mmol) 中の溶液に、~50 % の水を含む 10 % Pd / C (0.01 eq) を添加し、反応混合物を大気圧下で記載した時間の間水素化した(表 6 1 参照)。それをセライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物を方法 5 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0325】

【表 9 1】

表 6 1

Iad	化合物名	反応物質 Iac	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iad-1	1-[(R)-1-[2-フルオロ-6-(3-モルフォリン-4-イル-プロピル)-フェニル]-ピロリジン-3-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 162)	Iac-1	7	0.87	613.09

40

式 I a e の化合物の合成

50

アルコール I n (1 eq) の D C M (3 mL / mmol) 中の溶液を 0 °C に冷却し、塩化チオニル (1.1 eq) を滴下により加えた。反応混合物を R T にて 30 min 攪拌し、揮発物を蒸発させた。残渣を D C M (5 mL / mmol) 中に取り、T E A (5 eq)、次いで適切なアミン (1.1 eq) を 0 °C にて添加した。混合物を R T に温まるようにし、記載した時間の間攪拌した (表 6 2 参照)。それを D C M で希釈し、N a O H の 1 M 水溶液で洗浄した。有機相を M g S O ₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 2 及び 5 を用いて p r e p . L C - M S により精製した。

【0326】

【表 9 2】

表 6 2

Iae	化合物名	反応物質 In	反応物質 アミン	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iae-1	1-((R)-1-{2-フルオロ-6-[1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エチル]-フェニル}-ピロリジン-3-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 163)	In-1	3-メトキシアゼチジン	4	0.91/ 0.93	599.04

式 E - 2 の中間体の合成

カルボン酸エステル I q (1 eq) の T H F (7.2 mL / mmol) 中の溶液に、N a O H の 2 M 水溶液 (10 eq) を添加し、反応混合物を、R T にて記載した時間の間攪拌した (表 6 3 参照)。それを H C l の 1 M 水溶液で pH ~ 4 - 5 まで酸性化し、E t O A c で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H e p t / E t O A c を用いて C C により精製した。

【0327】

【表 9 3】

表 6 3

E-2	化合物名	反応物質 Iq	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
E-2-1	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-(2-ヒドロキシ-ベンジル)-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	Iq-45	4	1.09	462.11

式 I a f の化合物の合成

方法 A (N a H / T H F)

フェノール E - 2 (1 eq) の T H F (15 mL / mmol) 中の懸濁液に、攪拌下、0 °C にて、N a H (5 eq) を添加した。混合物を 10 min 攪拌し、対応するハライド (1.5 eq) を添加した。反応混合物を、記載した温度にて記載した時間の間攪拌した (表 6 4 参照)。それを水でクエンチし、E t O A c で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを M g S O ₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を H e p t / E t O A c を用いて C C により精製した。

【0328】

方法 B (K₂CO₃ / D M F)

フェノール E - 2 (1 eq) の a n h . D M F (8 mL / mmol) 中の溶液に、攪拌下

、 K_2CO_3 (2 eq) 及び対応するハライド (2 eq) を添加した。反応混合物を、記載した時間の間、記載した温度にて攪拌した (表 6 4 参照)。追加量のハライド (3 x 2 eq) を添加して、反応を完了させた。それを EtOAc と H_2O の間で分画し、有機相を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

【0329】

【表 9 4】

表 6 4

Iaf	化合物名	反応物質 E-2	反応物質 ハライド	方法 T [°C] 時間 [h]	t_R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iaf-1	3-(2-シクロプロピルメトキシ-ベンジル)-1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 224)	E-2-1	(プロモメチル)シクロプロパン	A 60°C 18h	1.14	516.20
Iaf-2	1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-[2-(オキセタン-3-イルオキシ)-ベンジル]-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 225)	E-2-1	3-プロモオキセタン	B 90°Cまで 120	1.08	518.17
Iaf-3	3-(2-シクロブトキシ-ベンジル)-1-[1-(2-フルオロ-6-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン (実施例 226)	E-2-1	プロモシクロブタン	B 100°Cまで 120	1.15	516.18

式 C-2 の中間体の合成

メチルカーバメート BB-10 (1 eq) の MeCN (4.3 mL/mmole) 中の溶液に、 K_2CO_3 (2.2 eq) 及び対応するハライド (1.05 eq) を添加した。反応混合物を記載した温度に加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 6 5 参照)。それをろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc を用いて CC により精製した。

【0330】

10

20

30

40

50

【表 9 5】

表 6 5

C-2	化合物名	反応物質 BB-10	反応物質 ハライド	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
C-2-1	(3-ブromo-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-カルバミン酸 メチルエステル	BB-10-1	2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド	80 2	1.09	419.05

10

式 I a g の化合物の合成

ナトリウム *tert*-ブトキシド (6 eq)、BrettPhos プレ触媒 (0.3 eq) 及び BrettPhos (0.3 eq) を、封止したキャップ付きバイアル内に入れ、中間体 C-2 (3 eq) 及びアミン BB-4 (1 eq) の an h. ジオキサン中の溶液を添加した。反応混合物を N₂ でフラッシュし、記載した温度にて加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 6 6 参照)。それを水でクエンチし、DCM で抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 1 を用いて *prep.* LC-MS により精製した。

20

【0331】

【表 9 6】

表 6 6

Iag	化合物名	反応物質 C-2	反応物質 BB-4	T [°C] 時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iag-1	3-[1-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-ピペリジン-4-イル]-7-メトキシ-1-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例 229)	C-2-1	BB-4-2	80 2	1.01	515.23

30

式 I a h の化合物の合成

中間体 I b (1 eq) の EtOH (20 mL / mmol) 中の溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 (0.1 eq) を添加し、反応混合物を大気圧下で記載した時間の間水素化した (表 6 7 参照)。それをセライトのパッド上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗製物を H_{ep}t / EtOAc を用いて CC により精製した。

40

【0332】

50

【表 9 7】

表 6 7

Iah	化合物名	反応物質 Ib	時間[h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
Iah-1	1-[1-(2-ヒドロキシフェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 230)	Ib-62	96	0.83	498.02

10

式 I a i の化合物の合成

中間体 I a h (1 eq) 及びアルコール R¹⁵-OH (1~1.5 eq) のトルエン (10 mL/mmol) 中の溶液に、アルゴン下、(トリブチルホスホラニリデン) アセトニトリルのトルエン中の 1 M 溶液 (2 eq) を添加した。反応混合物を 110℃に加熱し、記載した時間の間攪拌した (表 6 8 参照)。それを水でクエンチし、DCMで抽出した (3 x)。有機相を合わせたものを、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を Hept/EtOAc又はDCM/MeOHを用いてCCにより精製した。必要に応じて、方法 5 を用いて prep. LC-MS による追加の精製を行うことができる。

20

【0333】

30

40

50

【表 9 8】

表 6 8

lai	化合物名	反応物質 lah	アルコール R ¹⁵ -OH	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
lai-1	1-(1-[2-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-フェニル]-ピペリジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン	lah-1	2-(tert-ブチルジメチルシロキシ)エタノール	4.5	1.00	656.18
lai-2	4-メトキシ-1-[1-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-フェニル]-ピペリジン-4-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 239)	lah-1	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール	4.5	0.89	582.17
lai-3	1-[1-(2-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 240)	lah-1	ヒドロキシメチルシクロプロパン	4.5	0.92	552.20
lai-4	1-[1-(2-シクロブトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 241)	lah-1	シクロブタノール	4.5	0.91	552.11
lai-5	4-メトキシ-1-[1-[2-(オキセタン-3-イルオキシ)-フェニル]-ピペリジン-4-イル]-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 242)	lah-1	オキセタン-3-オール	18	0.88	554.18
lai-6	1-[1-(2-ブトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 243)	lah-1	1-ブタノール	18	0.94	554.22

式 I a j の化合物の合成

I a i (1 eq) の THF (20 mL / mmol) 中の溶液に、TBAF の THF 中の 1 M 溶液 (1.2 eq) を滴下により加え、反応混合物を、RT にて記載した時間の間攪拌した(表 6 9 参照)。それを EtOAc と NaHCO₃ の飽和水溶液の間で分画した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を方法 6 を用いて prep. LC-MS により精製した。

【0334】

10

20

30

40

50

【表 99】

表 69

la _j	化合物名	反応物質 la _i	時間 [h]	t _R [min]	MS-データ m/z [M+H] ⁺
la _j -1	1-[1-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-ピペリジン-4-イル]-4-メトキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(実施例 238)	la _i -1	18	0.82	542.18

10

II. 生物学的試験

In vitro アッセイhC5a DISCO IC₅₀ アッセイ

接着細胞 (CHO-K1 C5AR1 ベーターアレスチン細胞株、Discover X、CA USA) を PBS で洗浄し、Dissociation Buffer (Gibco Cat # 13151-014、165 cm² ディッシュ当たり 2 ml) とともに 3 分間インキュベーションすることにより剥がし、次いで、10 ml の PBS (Mg⁺⁺ 及び Ca⁺⁺ 無し) で洗浄し、カウントする。7' 500 細胞 / 384 ウェルを、384 ウェルプレート (細胞培養用プレート MTP384 白色 Polystyrene、Corning、Cat # 3570) に、20 µl / ウェルの細胞播種培地 (F12 HAM / 10% FCS / 1% P / S) 中に播種し、37°C / 5% CO₂ / 24 h の条件でインキュベートする。

20

【0335】

5 µl のアンタゴニストを 6 倍の最終濃度で、又は、DMSO コントロールを、次いで 1-10 nM の C5a アゴニスト 5 µl を 6 倍の最終濃度でアッセイ培地に添加する。細胞を 1000 rpm にて 1 分間遠心し、37°C にて 1.5 時間インキュベートする。プレートを室温で数分間平衡化した後、12 µl / ウェルの Detection Reagent (PathHunter Detection Kit、Discover X、Cat # 93-0001) を添加する。プレートを 1000 rpm にて 1 分間遠心し、RT にて 45 分間インキュベートした後、Fluostar Optima、BMG Labtech 上で測定する。アンタゴニストの段階希釈範囲から、自社開発ソフトウェアを用いて IC₅₀ 値を算出し、nmol / l で記載する。

30

【0336】

算出される IC₅₀ 値は、その日の細胞アッセイのやり方によって変動しうる。この種の変動は、当業者に公知である。数回の測定による平均 IC₅₀ 値を、幾何平均値とする。

【0337】

例示化合物のアンタゴニスト活性を下表 70 に示す。

【0338】

40

【表 100】

表 70 : 実施例のリスト及びそれらのアンタゴニスト活性

実施例 番号	化合物 番号	C5aR IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	化合物 番号	C5aR IC ₅₀ (nM)	実施例 番号	化合物 番号	C5aR IC ₅₀ (nM)
1	Ia-1	621	85	Ii-1	712	169	Iq-18	17
2	Ib-1	18	86	Ig-9	229	170	Iq-19	45
3	Ir-3	23	87	Ic-7	629	171	Iq-6	64
4	Ib-2	131	88	Im-1	39	172	Iq-20	275
5	Ib-3	284	89	In-1	44	173	Ir-2	107
6	Ia-2	66	90	Io-1	38	174	Iq-21	544
7	Ib-4	11	91	Ip-1	70	175	Iq-22	221
8	Ib-5	14	92	Iq-1	2024	176	Iq-23	48
9	Ib-6	32	93	Ij-6	149	177	Iq-24	24
10	Ib-7	23	94	Ij-7	313	178	Iq-25	49
11	Ib-8	29	95	Ir-1	191	179	Ia-15	122
12	Ib-9	10	96	Iq-7	231	180	Iq-26	9
13	Ib-10	16	97	Iq-8	1351	181	Iq-27	22
14	Ic-1	216	98	Iq-2	165	182	Iq-28	9
15	Ib-11	13	99	Is-1	391	183	Iq-29	14
16	Ib-12	19	100	Is-2	1428	184	Ib-49	36
17	Ib-13	22	101	Is-3	1580	185	Ib-50	36
18	Ib-14	13	102	It-1	759	186	Iq-30	14
19	Ib-15	12	103	Iu-1	669	187	Iq-31	26
20	Ia-3	36	104	Iq-3	863	188	Ia-16	313
21	Id-1	3442	105	Iq-4	4483	189	Iq-32	13
22	Ib-16	30	106	Iu-2	227	190	Ib-51	118
23	Ib-17	8	107	Iu-3	1318	191	Ia-17	114
24	Ie-1	330	108	Iu-4	360	192	Iq-33	42
25	If-1	185	109	Ic-8	61	193	Is-4	632
26	Ig-1	459	110	Ib-45	6	194	Is-5	1485
27	Ih-1	3344	111	Iq-9	264	195	Iq-34	20
28	Ih-2	1326	112	Iq-10	511	196	Ia-18	139
29	Ig-2	182	113	Iq-11	2240	197	Ib-52	74
30	Ih-3	1523	114	Iq-12	1543	198	Ib-53	15
31	Ii-1	3454	115	Iu-5	21	199	Ia-19	119
32	Ii-2	642	116	Iu-6	165	200	Ib-54	19
33	Ib-18	8	117	Iq-13	308	201	Ib-55	31
34	Ib-19	27	118	Iv-1	201	202	Iq-35	2
35	Ii-3	4510	119	Iv-2	12	203	Iq-36	6
36	Ib-20	450	120	Iv-3	659	204	Ib-56	30
37	Ib-21	7	121	Iv-4	270	205	Iv-11	45
38	Ib-22	470	122	Iv-5	509	206	Iv-12	2298
39	Ia-4	2434	123	Iv-6	42	207	Iv-13	508

【0339】

10

20

30

40

50

【表 101】

40	lj-1	6	124	lx-1	5220	208	lq-37	19
41	lb-23	18	125	lv-7	124	209	lq-38	34
42	lb-24	75	126	lw-1	20	210	la-20	2294
43	la-5	393	127	lv-8	17	211	lb-57	27
44	lj-2	13	128	lx-2	207	212	lb-58	2079
45	lb-25	16	129	lv-9	53	213	la-22	469
46	lb-26	39	130	lv-10	3908	214	la-21	205
47	lb-27	95	131	ly-1	53	215	lb-59	27
48	lb-28	165	132	lu-7	314	216	lq-39	12
49	lb-29	132	133	lu-8	70	217	lb-60	158
50	lb-30	42	134	lu-9	2265	218	lq-40	346
51	lb-31	62	135	lu-10	5764	219	lq-41	34
52	lk-1	30	136	lu-11	1586	220	lq-42	109
53	la-7	1845	137	lu-12	133	221	lq-43	175
54	lb-32	43	138	lu-13	156	222	lh-4	2651
55	lb-33	178	139	lu-14	227	223	lq-44	130
56	lj-3	717	140	lu-15	1034	224	laf-1	18
57	lj-4	89	141	lu-16	2128	225	laf-2	40
58	lb-34	25	142	lu-17	108	226	laf-3	36
59	lb-35	49	143	lu-18	108	227	lb-61	30
60	lg-3	84	144	la-12	312	228	la-23	259
61	lg-4	65	145	lc-9	16	229	lag-1	268
62	lg-5	99	146	la-13	201	230	lah-1	129
63	lg-6	729	147	lb-46	20	231	lb-62	66
64	la-10	2916	148	lz-1	28	232	lb-63	82
65	la-8	396	149	lk-2	14	233	lb-64	195
66	lb-36	60	150	lk-3	11	234	lb-65	17
67	lb-37	36	151	lk-4	31	235	lb-66	28
68	lb-38	84	152	lx-3	38	236	lb-67	171
69	lc-2	2819	153	lq-14	215	237	lb-68	90
70	lg-7	538	154	lc-10	23	238	laj-1	133
71	lc-3	133	155	laa-1	15	239	lai-2	82
72	lg-8	397	156	lab-1	21	240	lai-3	46
73	lb-39	272	157	lc-11	630	241	lai-4	36
74	lb-40	1330	158	lc-12	683	242	lai-5	74
75	lb-41	27	159	lac-1	73	243	lai-6	61
76	lb-42	38	160	lb-47	35	244	lb-69	227
77	lb-43	89	161	lb-48	69	245	lb-70	111
78	lb-44	121	162	lad-1	135	246	lb-71	39
79	ld-2	911	163	lae-1	591	247	lb-72	563
80	le-2	157	164	la-14	179	248	lb-73	182
81	lj-5	2427	165	lq-15	6	249	lb-74	273
82	lc-4	28	166	lq-5	17	250	lb-75	853
83	lc-5	23	167	lq-16	6			
84	lc-6	2035	168	lq-17	10			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	403/04 (2006.01)	C 0 7 D	403/04
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04

1 0 8 Z

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 フランシス ウブラー

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 マーク マーフィー

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ドルテ レンネベルグ

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

(72)発明者 ジモン シュタム

スイス国 4 1 2 3 アルシュビル ヘーゲンハイマーマットヴェーグ 9 1 イドーシア ファーマ
シューティカルズ リミテッド内

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 国際公開第2003/037890 (WO, A2)

特表2003-505376 (JP, A)

特表2002-509148 (JP, A)

特表2005-529161 (JP, A)

国際公開第2011/152351 (WO, A1)

特表2021-510373 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

・IPC

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4

C 0 7 D 4 0 3 / 0 4

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 2 4 5

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

C 0 7 D 4 0 3 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 K 3 1 / 5 5

A 6 1 K 3 1 / 5 0 6

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 2

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 2

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 7 / 0 2

• D B

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)