

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-524493

(P2023-524493A)

(43)公表日 令和5年6月12日(2023.6.12)

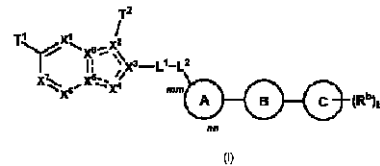
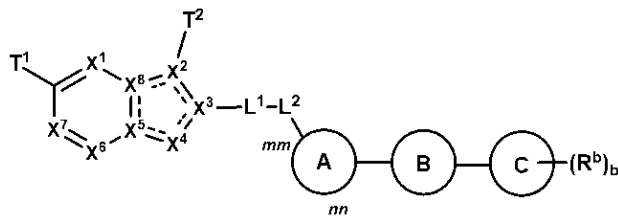
(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	C S P 2 G 0 4 5
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 0 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C 0 6 5
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全194頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-566337(P2022-566337)	(71)出願人	522316320 ガシャープラム・バイオ・インコーポレイテッド Gasherbrum Bio, Inc. アメリカ合衆国94080カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ゲートウェイ・ブルバード611、スイート223
(86)(22)出願日	令和3年4月28日(2021.4.28)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(85)翻訳文提出日	令和4年12月28日(2022.12.28)	(74)代理人	100156144 弁理士 落合 康
(86)国際出願番号	PCT/CN2021/090645	(72)発明者	ジェニングズ, アンドリュウ アメリカ合衆国94121カリフォルニア州サンフランシスコ、クレメント・ス
(87)国際公開番号	WO2021/219019		
(87)国際公開日	令和3年11月4日(2021.11.4)		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2020/087776		
(32)優先日	令和2年4月29日(2020.4.29)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2020/105865		
(32)優先日	令和2年7月30日(2020.7.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヘテロ環GLP-1アゴニスト

(57)【要約】

本開示は、式I:



式I

で示されるGLP-1アゴニスト(その医薬的に許容される塩および溶媒和物を含む)、およびこれを含む医薬組成物に関する。

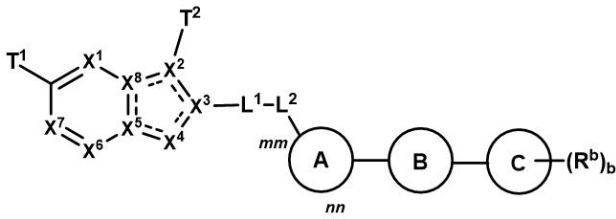
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

[ 式中、

【化 2】



は、原子価が許容されるような、任意の単結合または二重結合を示し；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および $X^8$ の各々は、独立して、C、CH、およびNからなる群から選択されるが、但し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および $X^8$ の少なくとも2つであって、4つ以下は、Nであり；

$T^1$  は、 $C(=O)OH$ またはカルボン酸バイオアイソスターであり；

$T^2$  は、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5～6員ヘテロアリールで適宜置換されていてもよい $(C_1 - C_6)$ アルキルであって、前記 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5～6員ヘテロアリの各々は、1～4個の $R^x$ で適宜置換されていてもよく；

各 $R^x$ は、独立して、OH、SH、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ シアノアルキル、 $(C_1 - C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、アミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ、およびジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノからなる群から選択され；

$L^1$  は、結合または1～3個の $R^L$ で適宜置換されていてもよい $(C_1 - C_3)$ アルキレンであり；

$L^2$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、または $-NH-$ であり；

各 $R^L$ は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、および $(C_1 - C_3)$ ハロアルキルからなる群から選択されるか；または

同一または隣接する炭素原子上の一对の $R^L$ は、各々が結合している原子と一緒になって、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル環を形成し；

環 A は、

- ・ 1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよいフェニレン；
- ・ 1～3個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロアリレン；
- ・ 1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 $(C_5 - C_8)$ シクロアルキレン；
- ・ 1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式5～8員ヘテロシクロアルキレン；

.

10

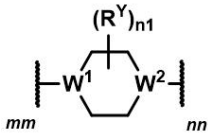
20

30

40

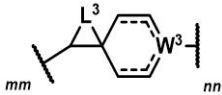
50

## 【化 3】



(式中、 $n_1$  は、0、1、または2であり； $W^1$  は、 $CR^{Y1}$  またはNであり；ならびに  $W^2$  は、 $CR^{Y2}$  またはNである)；および

## 【化 4】



(式中、 $W^3$  は、C、 $CR^{Y3}$ 、またはNであり、 $L^3$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキレンであり、ならびに各

## 【化 5】

----

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合である)

からなる群から選択されるものであって、

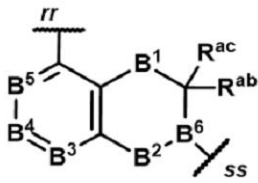
$mm$  は、 $L^2$  への結合点を示し、 $nn$  は、環Bへの結合点を示し；および  $R^Y$  の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ、および  $(C_1 - C_3)$  ハロアルコキシからなる群から選択され；

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y2}$ 、および  $R^{Y3}$  は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ、および  $(C_1 - C_3)$  ハロアルコキシからなる群から選択されるか；または

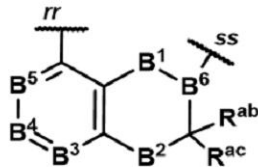
$W^1$  が、 $CR^{Y1}$  であり、 $W^2$  が、 $CR^{Y2}$  である場合、前記  $R^{Y1}$  および  $R^{Y2}$  基は、一緒になって  $(C_1 - C_4)$  アルキレンを形成することができ、前記  $(C_1 - C_4)$  アルキレンの  $CH_2$  単位のうちの1つは、O、S、NH、およびN  $(C_1 - C_3)$  アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてもよく；

環Bは、 $(B - I)$  および  $(B - II)$ ：

## 【化 6】



(B - I) および



(B - II)

からなる群から選択されるものであって、

$rr$  は、環Aへの結合点を示し； $ss$  は、環Cへの結合点を示し；

$B^1$  および  $B^2$  は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、および  $-C(R^1)_2-$  からなる群から選択され；

$B^6$  は、Nまたは  $CR^{aa}$  であり；

各  $R^1$  は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

$R^N$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $C(=O)O(C_1$

10

20

30

40

50

- C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択され;

B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、および B<sup>5</sup> は、独立して、C H、C R<sup>a</sup>、および N からなる群から選択され;

各 R<sup>a</sup> は、独立して、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル (3 ~ 5 員ヘテロシクロアルキル)、-C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、および (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) フルオロアルキルからなる群から選択され;

各 R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、独立して、H および (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルからなる群から選択され;

R<sup>a a</sup>、R<sup>a b</sup>、および R<sup>a c</sup> は、各々独立して、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、および (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキルからなる群から選択され;

環 C は、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>) ビシクロアルキル、5 ~ 10 員ビシクロヘテロアリール、および 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され;

各 R<sup>b</sup> は、独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロゲン、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、および CN からなる群から選択され; および

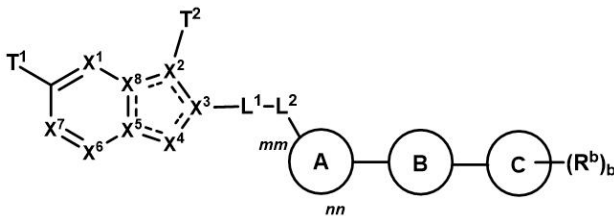
b は、0 ~ 3 から選択される整数である]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 I A :

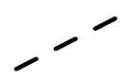
【化 7】



式 I A

[ 式中、

【化 8】



は、原子価が許容されるような、任意の単結合または二重結合を示し;

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、および X<sup>8</sup> の各々は、独立して、C、C H、および N からなる群から選択されるが、但し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、および X<sup>8</sup> の少なくとも 2 つであって、4 つ以下は、N であり;

T<sup>1</sup> は、C(=O)OH またはカルボン酸バイオアイソスターであり;

T<sup>2</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリールで適宜置換されていてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであって、前記 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリールの各々は、1 ~ 4 個の R<sup>x</sup> で適宜置換されていてもよく;

各 R<sup>x</sup> は、独立して、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) シアノアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ヒドロキシアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、アミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、およびジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノからなる群から

選択され；

$L^1$  は、結合または 1 ~ 3 個の  $R^L$  で適宜置換されていてもよい ( $C_1 - C_3$ ) アルキレンであり；

$L^2$  は、結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_0-2-$ 、または  $-NH-$  であり；

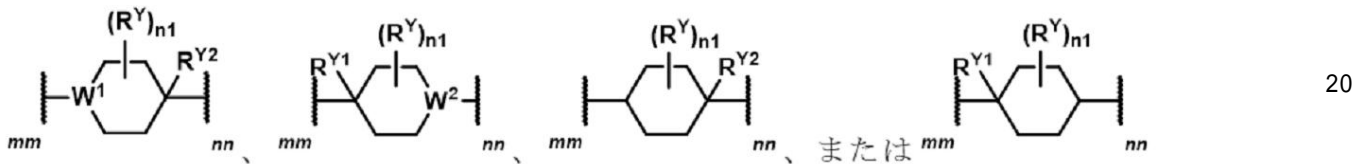
各  $R^L$  は、独立して、ハロゲン、( $C_1 - C_3$ ) アルキル、および ( $C_1 - C_3$ ) ハロアルキルからなる群から選択されるか；または

同一または隣接する炭素原子上の一对の  $R^L$  は、各々が結合している原子と一緒にあって、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル環を形成し；

環 A は、

- ・ 1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレン；
- ・ 1 ~ 3 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリレン；
- ・ 1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアルキレン；
- ・ 1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 5 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレン；

【化 9】



(式中、 $n_1$  は、0、1、または 2 であり； $W^1$  は、 $CR^{Y1}$  または N であり；ならびに  $W^2$  は、 $CR^{Y2}$  または N である)；および

【化 10】



(式中、 $W^3$  は、C、 $CR^{Y3}$ 、または N であり、 $L^3$  は、( $C_1 - C_3$ ) アルキレンであり、ならびに各

【化 11】

===

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合であるが、但し、(1)  $W^3$  を含む環は、部分不飽和であるか、または (2)  $L^3$  は、( $C_2 - C_3$ ) アルキレンである)

からなる群から選択されるものであって、

$mm$  は、 $L^2$  への結合点を示し、 $nn$  は、環 B への結合点を示し；および

$R^Y$  の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_3$ ) ハロアルキル、( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ、および ( $C_1 - C_3$ ) ハロアルコキシからなる群から選択され；

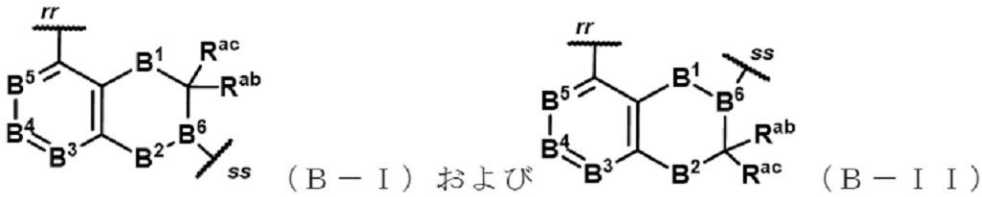
$R^{Y3}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_3$ ) ハロアルキル、( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ、および ( $C_1 - C_3$ ) ハロアルコキシからなる群から選択され；

$R^{Y1}$  および  $R^{Y2}$  は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_3$ ) ハロアルキル、( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ、および ( $C_1 - C_3$ ) ハロアルコキシからなる群から選択されるか；または

$R^{Y1}$  および  $R^{Y2}$  基は、一緒になって ( $C_1 - C_4$ ) アルキレンを形成し、前記 ( $C_1 - C_4$ ) アルキレンの  $CH_2$  単位のうちの 1 つは、O、S、NH、および N ( $C_{1-3}$ ) アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてもよく；

環 B は、(B-I) および (B-II)：

【化 12】



10

からなる群から選択されるものであって、

$rr$  は、環 A への結合点を示し； $ss$  は、環 C への結合点を示し；

$B^1$  および  $B^2$  は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、および  $-C(R^1)_2-$  からなる群から選択され；

$B^6$  は、N または  $CR^{aa}$  であり；

各  $R^1$  は、独立して、水素、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

$R^N$  は、水素、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、 $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $C(=O)O(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から選択され；

20

$B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、 $CH$ 、 $CR^a$ 、および N からなる群から選択され；

各  $R^a$  は、独立して、ハロゲン、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_3$ ) アルキル ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、( $C_1 - C_3$ ) アルキル (3 ~ 5 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(O)NR^2R^3$ 、および ( $C_1 - C_6$ ) フルオロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、H および ( $C_1 - C_6$ ) アルキルからなる群から選択され；

30

$R^{aa}$ 、 $R^{ab}$ 、および  $R^{ac}$  は、各々独立して、H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、および ( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキルからなる群から選択され；

環 C は、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、( $C_5 - C_{10}$ ) ビシクロアルキル、5 ~ 10 員ビシクロヘテロアリール、および 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^b$  は、独立して、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ハロゲン、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、および CN からなる群から選択され；ならびに

$b$  は、0 ~ 3 から選択される整数である ]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 3】

$X^8$  が、C であり；および  $X^5$  が、C である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$X^3$  が、C である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

$X^2$  が、N である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

$X^4$  が、N である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$X^2$  が、N であり； $X^3$  が、C であり；および  $X^4$  が、N である、請求項 1 ~ 6 のいず

50

れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

$X^7$  が、CH である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

$X^8$ 、 $X^5$ 、および  $X^3$  が、C であり； $X^2$  および  $X^4$  が、N であり； $X^7$  が、CH であり；および  $X^1$  および  $X^6$  が、独立して、CH または N である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

$X^1$  および  $X^6$  が、CH である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

$X^1$  が、N であり；および  $X^6$  が、CH である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

$X^1$  が、CH であり；および  $X^6$  が、N である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

$T^1$  が、C (= O) OH である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

$T^2$  が、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリールで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

$T^2$  が、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルまたは 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

$T^2$  が、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

$T^2$  が、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

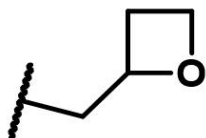
【請求項 18】

$T^2$  が、オキセタニルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

$T^2$  が、

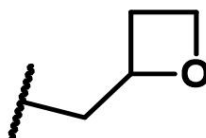
【化 13】



である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

【化 14】



の立体中心が、(S) - 配置を有する、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

10

20

30

40

50

$L^2$  が、結合である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

$L^1$  が、 $CH_2$  である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

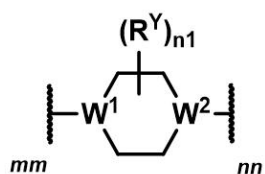
【請求項 23】

$L^1$  が、 $CH_2$  であり；および  $L^2$  が、結合である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

環 A が、

【化 15】



10

である、請求項 1 または 3 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

$W^1$  が、N である、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

$W^2$  が、 $CR^{Y2}$  である、請求項 24 または 25 に記載の化合物。

20

【請求項 27】

$R^{Y2}$  が、水素である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

$W^2$  が、N である、請求項 24 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

$n_1$  が、0 である、請求項 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

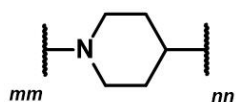
【請求項 30】

$n_1$  が、1 である、請求項 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

環 A が、

【化 16】



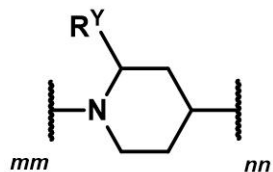
30

である、請求項 1、3 ~ 27、または 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

環 A が、

【化 17】



40

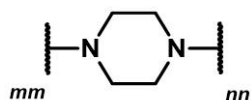
である、請求項 1、3 ~ 27、または 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

環 A が、

50

## 【化 1 8】



である、請求項 1、3 ~ 25、または 28 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 34】

環 A が、

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよいフェニレン；および

1 ~ 3 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリレン

10

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 35】

環 A が、

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよいフェニレン；および

1 ~ 3 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい 6 員ヘテロアリレン

からなる群から選択されるものであって、mm が、nn に対してパラまたはメタである、請求項 1 ~ 23 または 34 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 36】

環 A が、1 ~ 2 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよいフェニレンであり；mm が、nn に対してパラまたはメタである、請求項 1 ~ 23 または 34 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

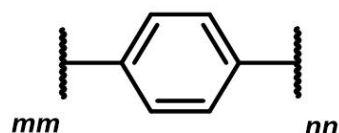
## 【請求項 37】

環 A が、1 ~ 2 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい 1,4-フェニレンである、請求項 1 ~ 23 または 34 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 38】

環 A が、

## 【化 1 9】



30

である、請求項 1 ~ 23 または 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 39】

環 A が、

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン；および

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 5 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレン

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

## 【請求項 40】

環 A が、

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 C<sub>6</sub> シクロアルキレン；および

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 6 員ヘテロシクロアルキレン

からなる群から選択されるものであって、mm が、nn に対してパラである、請求項 39 に記載の化合物。

## 【請求項 41】

L<sup>1</sup> が、CH<sub>2</sub> であり；L<sup>2</sup> が、結合であり；ならびに環 A が、

50

【化 2 0】



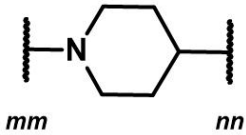
である、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 4 2】

環 A が、

【化 2 1】



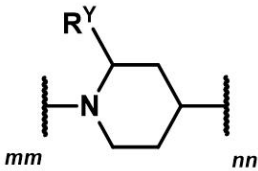
である、請求項 4 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4 3】

環 A が、

【化 2 2】



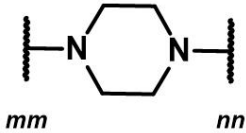
であり；ならびに R<sup>Y</sup> が、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである、請求項 4 1 に記載の化合物。

30

【請求項 4 4】

環 A が、

【化 2 3】



である、請求項 4 1 に記載の化合物。

40

【請求項 4 5】

L<sup>1</sup> が、CH<sub>2</sub> であり；L<sup>2</sup> が、結合であり；ならびに環 A が、1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよいフェニレン；および1 ~ 3 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい 6 員ヘテロアリレン

からなる群から選択されるものであって、mm が、nn に対してパラまたはメタである、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

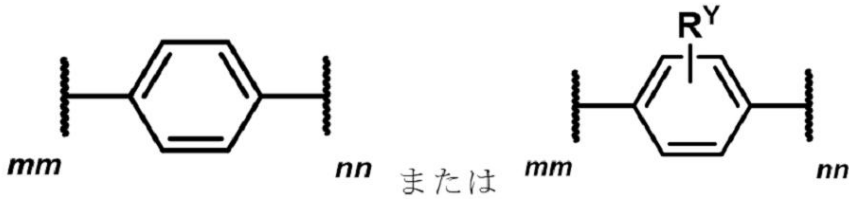
環 A が、1 ~ 2 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよいフェニレンであって、mm が、n n に対してパラまたはメタである、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

環 A が、

50

【化 2 4】



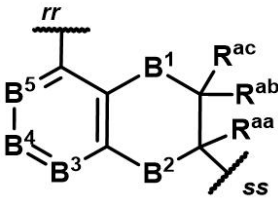
である、請求項 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

10

環 B が、

【化 2 5】



( B - I a )

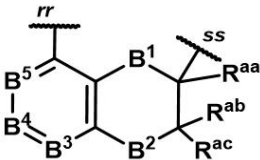
20

である、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

環 B が、

【化 2 6】



( B - I I a )

30

である、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

B<sup>1</sup> が、 - O - である、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

B<sup>1</sup> が、 - C ( R<sup>1</sup> )<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

B<sup>1</sup> が、 - C H<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 4 9 または 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物

【請求項 5 3】

40

B<sup>2</sup> が、 - O - である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

B<sup>2</sup> が、 - C ( R<sup>1</sup> )<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

B<sup>2</sup> が、 - C H<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 5 2 または 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物

【請求項 5 6】

B<sup>2</sup> が、 - N R<sup>N</sup> - である、請求項 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

B<sup>2</sup> が、 - N H - である、請求項 1 ~ 5 2 または 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

## 【請求項 58】

B<sup>1</sup> が、 - O - であり；ならびに B<sup>2</sup> が、 - O - である、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 59】

B<sup>1</sup> が、 - O - であり；ならびに B<sup>2</sup> が、 - N R<sup>N</sup> - である、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 60】

B<sup>1</sup> が、 - O - であり；ならびに B<sup>2</sup> が、 - N H - である、請求項 1 ~ 49 または 59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 61】

B<sup>1</sup> が、 - O - であり；ならびに B<sup>2</sup> が、 - C ( R<sup>1</sup> )<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

## 【請求項 62】

B<sup>1</sup> が、 - O - であり；ならびに B<sup>2</sup> が、 - C H<sub>2</sub> - である、請求項 1 ~ 49 または 61 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 63】

B<sup>1</sup> が、 - C ( R<sup>1</sup> )<sub>2</sub> - であり；ならびに B<sup>2</sup> が、 - O - である、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 64】

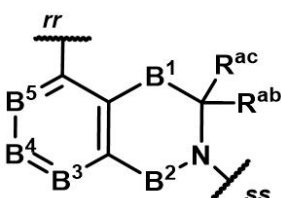
B<sup>1</sup> が、 - C H<sub>2</sub> - であり；ならびに B<sup>2</sup> が、 - O - である、請求項 1 ~ 49 または 63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

## 【請求項 65】

環 B が、

## 【化 27】



30

( B - I b )

である、請求項 1 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 66】

B<sup>1</sup> が、 - C ( R<sup>1</sup> )<sub>2</sub> - である、請求項 65 に記載の化合物。

## 【請求項 67】

B<sup>2</sup> が、 - C ( R<sup>1</sup> )<sub>2</sub> - である、請求項 65 または 66 に記載の化合物。

## 【請求項 68】

R<sup>a a</sup> が、 H である、請求項 1 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 69】

R<sup>a a</sup> が、 ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキルである、請求項 1 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

## 【請求項 70】

R<sup>a a</sup> が、メチルである、請求項 1 ~ 64 または 69 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 71】

R<sup>a b</sup> が、 H である、請求項 1 ~ 70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 72】

R<sup>a c</sup> が、 H である、請求項 1 ~ 71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 73】

R<sup>a a</sup> が、 H であり； R<sup>a b</sup> が、 H であり；ならびに R<sup>a c</sup> が、 H である、請求項 1 ~

50

64のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項74】

$R^{aa}$ が、 $(C_1 - C_3)$ アルキルであり； $R^{ab}$ が、Hであり；ならびに $R^{ac}$ が、Hである、請求項1～64のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項75】

$B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、独立して、CHまたは $CR^a$ である、請求項1～74のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項76】

$B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、CHである、請求項1～75のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項77】

$B^6$ が、 $CR^{aa}$ であり； $B^1$ が、-O-であり； $B^2$ が、-O-であり；ならびに $B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、独立して、CHまたは $CR^a$ である、請求項1～49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項78】

$B^6$ が、 $CR^{aa}$ であり； $B^1$ が、-O-であり； $B^2$ が、-NH-であり；ならびに $B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、独立して、CHまたは $CR^a$ である、請求項1～49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項79】

$B^6$ が、 $CR^{aa}$ であり； $B^1$ が、-O-であり； $B^2$ が、-CH<sub>2</sub>-であり；ならびに $B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、独立して、CHまたは $CR^a$ である、請求項1～49のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項80】

$B^6$ が、 $CR^{aa}$ であり； $B^1$ が、-CH<sub>2</sub>-であり； $B^2$ が、-O-であり；ならびに $B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、独立して、CHまたは $CR^a$ である、請求項1～49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項81】

$B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、CHである、請求項77～80のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項82】

$B^6$ が、 $CR^{aa}$ であり； $B^1$ および $B^2$ が、-O-であり；ならびに $B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、CHである、請求項1～49のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項83】

$B^6$ が、 $CR^{aa}$ であり； $B^1$ および $B^2$ のうちの1つが、-O-であり； $B^1$ および $B^2$ のもう一方が、-CH<sub>2</sub>-または-NH-であり；ならびに $B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ が、CHである、請求項1～49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項84】

$R^{aa}$ が、Hであり； $R^{ab}$ が、Hであり；ならびに $R^{ac}$ が、Hである、請求項77～83のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項85】

$R^{aa}$ が、 $(C_1 - C_3)$ アルキルであり； $R^{ab}$ が、Hであり；ならびに $R^{ac}$ が、Hである、請求項77～83のいずれか1項に記載の化合物。

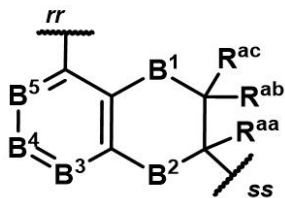
40

【請求項86】

環Bが、

50

## 【化 2 8】



( B - I a )

であって、式中、

B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、およびB<sup>5</sup>が、各々、CHであり；B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>が、各々、-O-であり；R<sup>ac</sup>およびR<sup>ab</sup>が、各々、Hであり；ならびにR<sup>aa</sup>が、Hまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルである、請求項1~48のいずれか1項に記載の化合物。

10

## 【請求項 8 7】

環Bが、(B-I)であり；B<sup>6</sup>が、CR<sup>aa</sup>であり；ならびにR<sup>aa</sup>およびB<sup>2</sup>の両方が結合している炭素原子が、(S)-配置を有する、請求項1~48、50~64、または68~86のいずれか1項に記載の化合物。

20

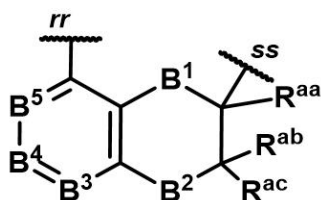
## 【請求項 8 8】

環Bが、(B-I)であり；B<sup>6</sup>が、CR<sup>aa</sup>であり、ならびにR<sup>aa</sup>およびB<sup>2</sup>の両方が結合している炭素原子が、(R)-配置を有する、請求項1~48、50~64、または68~86のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 8 9】

環Bが、

## 【化 2 9】



30

( B - I I a )

であって、式中、

B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、およびB<sup>5</sup>が、各々、CHであり；B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>が、各々、-O-であり；R<sup>ac</sup>およびR<sup>ab</sup>が、各々、Hであり；ならびにR<sup>aa</sup>が、Hまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルである、請求項1~48のいずれか1項に記載の化合物。

40

## 【請求項 9 0】

環Bが、(B-II)であり；B<sup>6</sup>が、CR<sup>aa</sup>であり；ならびにR<sup>aa</sup>およびB<sup>1</sup>の両方が結合している炭素原子が、(S)-配置を有する、請求項1~47、49~64、68~85、または89のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 9 1】

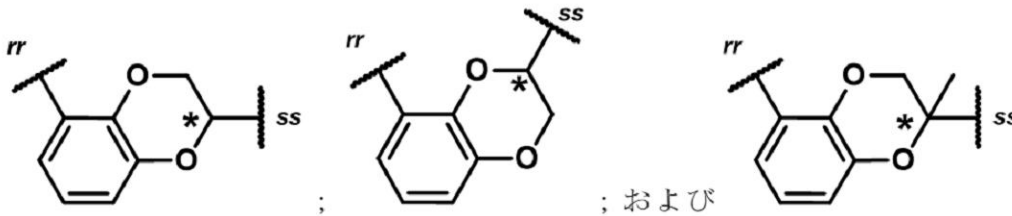
環Bが、(B-II)であり；B<sup>6</sup>が、CR<sup>aa</sup>であり；ならびにR<sup>aa</sup>およびB<sup>1</sup>の両方が結合している炭素原子が、(R)-配置を有する、請求項1~47、49~64、68~85、または89のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項 9 2】

環Bが、

50

## 【化 3 0】



からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

## 【請求項 9 3】

\* 印の炭素原子が、(R) - 配置を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

## 【請求項 9 4】

\* 印の炭素原子が、(S) - 配置を有する、請求項 9 2 に記載の化合物。

## 【請求項 9 5】

環 C が、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、および 5 ~ 10 員ビシクロヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9 6】

環 C が、フェニルである、請求項 1 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9 7】

b が、1 ~ 3 である、請求項 1 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

## 【請求項 9 8】

b が、2 である、請求項 1 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9 9】

b が、1 である、請求項 1 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 0】

b が、0 である、請求項 1 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

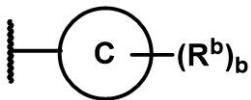
## 【請求項 1 0 1】

環 C が、フェニルであり；ならびに b が、2 である、請求項 1 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

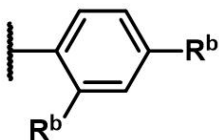
## 【請求項 1 0 2】

## 【化 3 1】



が、

## 【化 3 2】

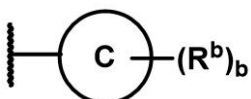


40

である、請求項 1 ~ 9 8 または 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 3】

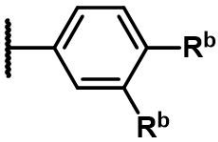
## 【化 3 3】



50

が、

【化 3 4】



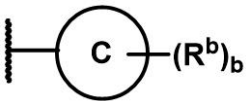
である、請求項 1 ~ 9 8 または 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

環 C が、フェニルであり；ならびに b が、1 である、請求項 1 ~ 9 7 または 9 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

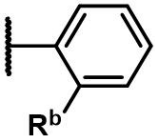
【請求項 1 0 5】

【化 3 5】



が、

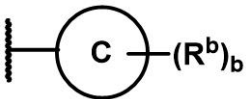
【化 3 6】



である、請求項 1 ~ 9 7、9 9、または 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

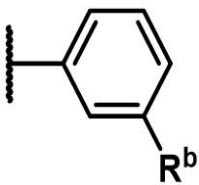
【請求項 1 0 6】

【化 3 7】



が、

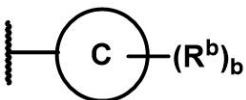
【化 3 8】



である、請求項 1 ~ 9 7、9 9、または 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0 7】

【化 3 9】



が、

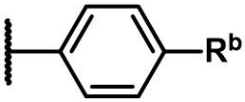
20

30

40

50

【化 4 0】



である、請求項 1 ~ 97、99、または 104 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 108】

環 C が、フェニルであり；ならびに b が、0 である、請求項 1 ~ 96 または 100 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 109】

R<sup>b</sup> の各々が、独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロゲン、および CN からなる群から選択される、請求項 1 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 110】

R<sup>b</sup> の各々が、独立して、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、および CN からなる群から選択される、請求項 109 に記載の化合物。

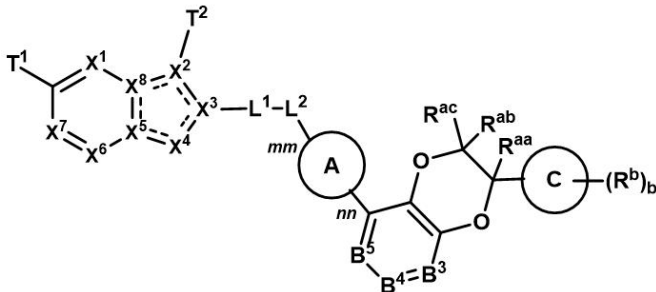
【請求項 111】

R<sup>b</sup> の各々が、独立して、-F、-Cl、および -CN からなる群から選択される、請求項 109 または 110 に記載の化合物。

【請求項 112】

前記化合物が、式 I B :

【化 4 1】



30

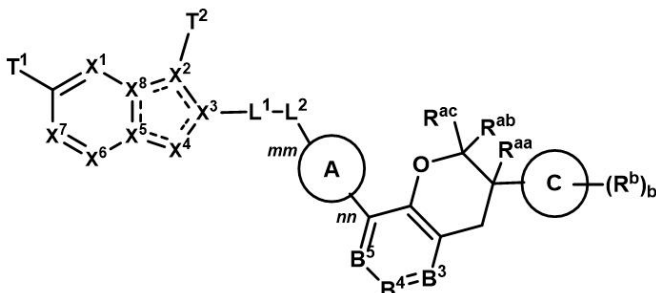
式 I B

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 113】

前記化合物が、式 I C :

【化 4 2】



40

式 I C

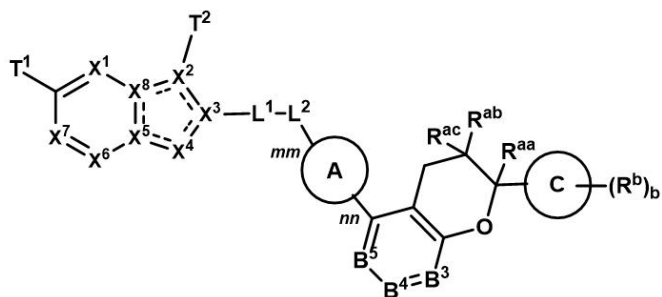
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 114】

前記化合物が、式 I D :

50

## 【化 4 3】



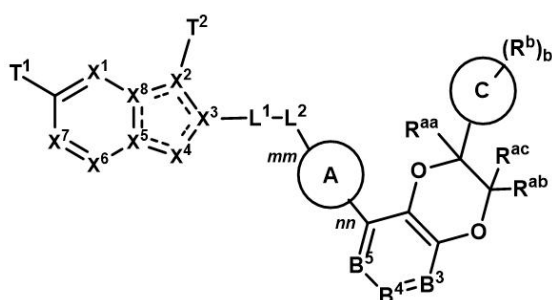
## 式 I D

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1 5】

前記化合物が、式 I E :

## 【化 4 4】



## 式 I E

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1 6】

B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、および B<sup>5</sup> が、独立して、C H および C R<sup>a</sup> からなる群から選択される、請求項 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 1 7】

B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、および B<sup>5</sup> が、C H である、請求項 1 1 2 ~ 1 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 1 8】

R<sup>aa</sup> が、H であり；ならびに R<sup>ab</sup> および R<sup>ac</sup> が、H である、請求項 1 1 2 ~ 1 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 1 9】

R<sup>aa</sup> が、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルであり；ならびに R<sup>ab</sup> および R<sup>ac</sup> が、H である、請求項 1 1 2 ~ 1 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 0】

X<sup>8</sup>、X<sup>5</sup>、および X<sup>3</sup> が、C であり；X<sup>2</sup> および X<sup>4</sup> が、N であり；X<sup>7</sup> が、C H であり；ならびに X<sup>1</sup> および X<sup>6</sup> が、独立して、C H または N である、請求項 1 1 2 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 1】

X<sup>1</sup> が、N であり；ならびに X<sup>6</sup> が、C H である、請求項 1 2 0 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 2】

X<sup>1</sup> が、C H であり；ならびに X<sup>6</sup> が、C H である、請求項 1 2 0 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 3】

X<sup>1</sup> が、C H であり；ならびに X<sup>6</sup> が、N である、請求項 1 2 0 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 4】

T<sup>1</sup> が、C(=O)OH である、請求項 1 1 2 ~ 1 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物

10

20

30

40

50

。

## 【請求項 1 2 5】

$T^2$  が、4～6員ヘテロシクロアルキルで置換されている ( $C_1 - C_3$ ) アルキルである、請求項 1 1 2 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 6】

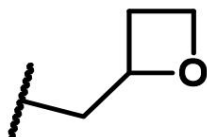
$T^2$  が、オキサニルで置換されている ( $C_1 - C_3$ ) アルキルである、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 7】

$T^2$  が、

## 【化 4 5】

10



である、請求項 1 2 6 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 8】

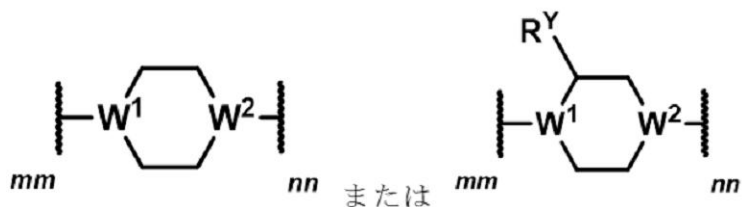
$T^2$  の立体中心が、(S) - 配置を有する、請求項 1 2 7 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2 9】

$L^1$  が、 $CH_2$  であり； $L^2$  が、結合であり；ならびに環 A が、

20

## 【化 4 6】



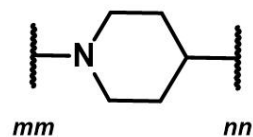
である、請求項 1 1 2 ~ 1 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 1 3 0】

30

環 A が、

## 【化 4 7】



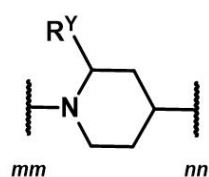
である、請求項 1 2 9 に記載の化合物。

## 【請求項 1 3 1】

環 A が、

40

## 【化 4 8】



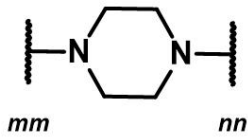
であり；ならびに  $R^Y$  が、( $C_1 - C_3$ ) アルキルである、請求項 1 2 9 に記載の化合物

。

## 【請求項 1 3 2】

50

環 A が、  
【化 4 9】



である、請求項 1 2 9 に記載の化合物。

【請求項 1 3 3】

$L^1$  が、 $CH_2$  であり； $L^2$  が、結合であり；ならびに環 A が、  
1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレン；および  
1 ~ 3 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリレン  
からなる群から選択される、請求項 1 1 2 ~ 1 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 1 3 4】

$mm$  が、 $nn$  に対してメタまたはパラである、請求項 1 3 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3 5】

環 A が、1 ~ 2 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレンであり、 $mm$  が、 $nn$   
に対してメタまたはパラである、請求項 1 1 3 または 1 3 4 に記載の化合物。

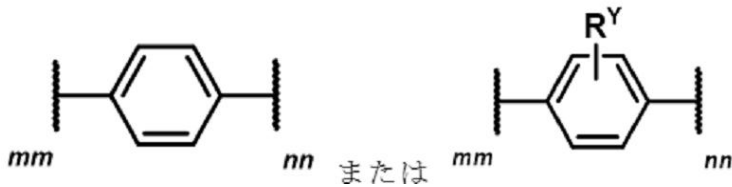
【請求項 1 3 6】

環 A が、1 ~ 2 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい 1, 4 - フェニレンである、請求  
項 1 3 5 に記載の化合物。

20

【請求項 1 3 7】

環 A が、  
【化 5 0】



30

である、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

【請求項 1 3 8】

環 C が、フェニルである、請求項 1 1 2 ~ 1 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3 9】

$b$  が、1 ~ 3 である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 0】

$b$  が、2 である、請求項 1 3 9 に記載の化合物。

【請求項 1 4 1】

$b$  が、1 である、請求項 1 3 9 に記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

$b$  が、0 である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

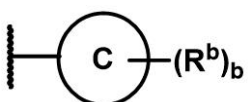
40

【請求項 1 4 3】

環 C が、フェニルであり；ならびに  $b$  が、2 である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 9 のいずれか  
1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 4】

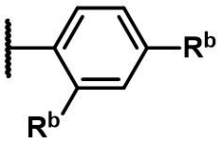
【化 5 1】



50

が、

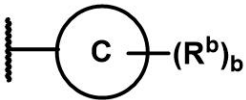
【化 5 2】



である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 9 または 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 5】

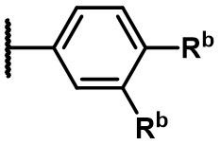
【化 5 3】



10

が、

【化 5 4】



20

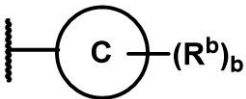
である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 9 または 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 6】

環 C が、フェニルであり；ならびに b が、1 である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 7】

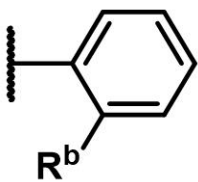
【化 5 5】



30

が、

【化 5 6】

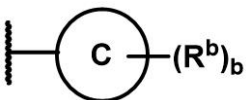


である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 8 または 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 4 8】

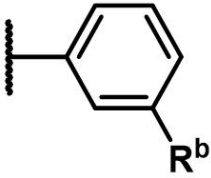
【化 5 7】



が、

50

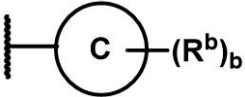
【化 5 8】



である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 8 または 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 9】

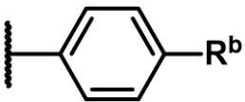
【化 5 9】



10

が、

【化 6 0】



20

である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 8 または 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5 0】

環 C が、フェニルであり；ならびに b が、0 である、請求項 1 1 2 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5 1】

R<sup>b</sup> の各々が、独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロゲン、および CN からなる群から選択される、請求項 1 1 2 ~ 1 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5 2】

R<sup>b</sup> の各々が、独立して、- F、- Cl、- CH<sub>3</sub>、- CF<sub>3</sub>、および CN からなる群から選択される、請求項 1 5 1 に記載の化合物。

30

【請求項 1 5 3】

R<sup>b</sup> の各々は、独立して、- F、- Cl、および CN からなる群から選択される、請求項 1 5 1 または 1 5 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5 4】

前記 R<sup>a</sup> および環 C の両方が結合している炭素原子が、(S) - 配置を有する、請求項 1 1 2 ~ 1 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5 5】

前記 R<sup>a</sup> および環 C の両方が結合している炭素原子が、(R) - 配置を有する、請求項 1 1 2 ~ 1 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 5 6】

前記式 I で示される化合物が、表 C 1 および表 C 2 の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5 7】

請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5 8】

治療を必要とする患者における 2 型糖尿病の治療方法であって、治療上の有効量の請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶

50

媒和物、あるいは請求項 1 5 7 に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 1 5 9】

患者における 2 型糖尿病の治療方法であって、治療上の有効量の請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 1 5 7 に記載の医薬組成物を、2 型糖尿病に罹っていると同定され、または診断された患者に投与することを含む、方法。

【請求項 1 6 0】

患者における糖尿病の治療方法であって、

a) 患者が 2 型糖尿病に罹っていることを決定し；次いで

b) 治療上の有効量の請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 1 5 7 に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 1 6 1】

前記患者が 2 型糖尿病に罹っていることを決定する工程には、前記患者からの試料からの試料における分析物のレベルを決定するためのアッセイを行うことが含まれ、前記分析物が、ヘモグロビン A 1 c ( H b A 1 c )、空腹時血中グルコース、非空腹時血中グルコース、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 5 8 ~ 1 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記 H b A 1 c レベルが、約 6 . 5 % またはそれ以上である、請求項 1 6 1 に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記空腹時血中グルコースレベルが、約 1 2 6 m g / d L またはそれ以上である、請求項 1 6 1 ~ 1 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記非空腹時血中グルコースレベルが、約 2 0 0 m g / d L またはそれ以上である、請求項 1 6 1 ~ 1 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

前記患者からの試料を取得することをさらに含む、請求項 1 5 8 ~ 1 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

前記試料が、体液試料である、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記患者が、約 4 0 ~ 約 7 0 歳であり、過体重または肥満である、請求項 1 5 8 ~ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記患者が、約 2 2 k g / m <sup>2</sup> またはそれ以上の肥満度指数 ( B M I ) である、請求項 1 5 8 ~ 1 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記患者が、約 3 0 k g / m <sup>2</sup> またはそれ以上の B M I である、請求項 1 5 8 ~ 1 6 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

2 型糖尿病の治療が、空腹時血中グルコースレベルの減少を含む、請求項 1 5 8 ~ 1 6 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7 1】

前記空腹時血中グルコースレベルが、約 1 0 0 m g / d L またはそれ以下まで減少させる、請求項 1 7 0 に記載の方法。

【請求項 1 7 2】

2 型糖尿病の治療が、H b A 1 c レベルの減少を含む、請求項 1 5 8 ~ 1 7 1 のいずれ

10

20

30

40

50

か 1 項に記載の方法。

【請求項 173】

前記 H b A 1 c レベルが、約 5 . 7 % またはそれ以下まで減少させる、請求項 172 に記載の方法。

【請求項 174】

2 型糖尿病の治療が、グルカゴンレベルの減少を含む、請求項 158 ~ 173 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 175】

2 型糖尿病の治療が、インスリンレベルの増加を含む、請求項 158 ~ 174 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 176】

2 型糖尿病の治療が、BMI の減少を含む、請求項 158 ~ 175 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 177】

前記 BMI が、約 25 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以下まで減少させる、請求項 176 に記載の方法。

【請求項 178】

請求項 1 ~ 156 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 157 に記載の医薬組成物が、経口で投与される、請求項 158 ~ 177 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 179】

さらなる療法または治療薬を前記患者に投与することをさらに含む、請求項 158 ~ 178 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 180】

前記さらなる療法または治療薬が、抗糖尿病薬、抗肥満薬、GLP-1 受容体アゴニスト、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD) 治療薬、胃電気刺激 (gastric electrical stimulation)、食事モニタリング、身体活動、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 179 に記載の方法。

【請求項 181】

前記抗糖尿病薬が、ピグアナイド、スルホニルウレア、グリタザル (glitazar)、チアゾリジンジオン、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害剤、メグリチナイド、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター 2 (SGLT2) 阻害剤、グリタゾン、GRP40 アゴニスト、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP)、インスリンまたはインスリン類似体、アルファグルコシダーゼ阻害剤、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター 1 (SGLT1) 阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 180 に記載の方法。

30

【請求項 182】

前記ピグアナイドが、メトホルミンである、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 183】

前記抗肥満薬が、ニューロペプチド Y 受容体 2 型 (NPYR2) アゴニスト、NPYR1 または NPYR5 アンタゴニスト、ヒト前膵島ペプチド (human proislet peptide) (HIP)、カンナビノイド受容体 1 型 (CB1R) アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、メラノコルチン受容体 4 アゴニスト、ファルネソイド X 受容体 (FXR) アゴニスト、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン/ドパミン再取り込み阻害剤、GDF-15 類似体、オピオイド受容体アンタゴニスト、コレシストキニンアゴニスト、セロトニン作用薬、メチオニンアミノペプチダーゼ 2 (MetAP2) 阻害剤、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 修飾因子、AMP 活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) アクチベーター、ナトリウム-グルコーストランスポーター 1 (SGLT-1) 阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 180 に記載の方法。

40

50

## 【請求項 184】

前記 G L P - 1 受容体アゴニストが、リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 180 に記載の方法。

## 【請求項 185】

前記 N A S H 治療薬が、F X R アゴニスト、P F - 0 5 2 2 1 3 0 4、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート、抗リジル酸化酵素類似体 2 ( L O X L 2 ) モノクローナル抗体、カスパーゼ阻害剤、M A P K 5 阻害剤、ガレクチン 3 阻害剤、線維芽細胞増殖因子 2 1 ( F G F 2 1 ) アゴニスト、ナイアシン類似体、ロイコトリエン D 4 ( L T D 4 ) 受容体アンタゴニスト、アセチル - C o A カルボキシラーゼ ( A C C ) 阻害剤、ケトヘキソキナーゼ ( K H K ) 阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター ( I B A T ) 阻害剤、アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1 ( A S K 1 ) 阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 ( P P A R ) アゴニスト、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 ( D G A T 2 ) 阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 180 に記載の方法。

10

## 【請求項 186】

請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 1 5 7 に記載の医薬組成物、およびさらなる治療薬が、別々の製剤としていずれかの順序で順次投与される、請求項 1 7 9 ~ 1 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## 【請求項 187】

調節を必要とする患者におけるインスリンレベルを調節するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 1 5 7 に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

## 【請求項 188】

前記調節が、インスリンレベルの増加を生じる、請求項 1 8 7 に記載の方法。

## 【請求項 189】

調節を必要とする患者におけるグルコースレベルを調節するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 1 5 7 に記載の医薬組成物を、前記患者に投与することを含む、方法。

30

## 【請求項 190】

前記調節が、グルコースレベルの減少を生じる、請求項 1 8 9 に記載の方法。

## 【請求項 191】

G L P - 1 関連疾患、障害、または病気の治療方法であって、有効量の請求項 1 ~ 1 5 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは請求項 1 5 7 に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。

## 【請求項 192】

前記疾患、障害、または病気が、1 型糖尿病、2 型糖尿病、若年発症 2 型糖尿病、突発性 1 型糖尿病 ( 1 b 型 )、若年発症非定型糖尿病 ( Y O A D )、若年発症成人型糖尿病 ( M O D Y )、成人潜在性自己免疫性糖尿病 ( L A D A )、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、突発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳損傷、末梢血管疾患、内皮障害、血管コンプライアンスの障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリ

40

50

ン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、中毒の治療、コカイン依存、双極性障害 / 大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 191 に記載の方法。

【請求項 193】

10

前記疾患、障害、または病気が、2型糖尿病、若年発症 2型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、双極性障害 / 大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、突発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 192 に記載の方法。

20

【請求項 194】

前記疾患、障害、または病気が、下記に限定されないが、2型糖尿病、若年発症 2型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、脂肪細胞の機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、一過性虚血性発作、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、慢性腎不全、シンドローム X、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、突発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、またはこれらのいずれかの組み合わせを含む、請求項 193 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年7月30日提出の国際特許出願第 PCT/CN2020/105865号；および2020年4月29日提出の国際特許出願第 PCT/CN2020/087776号（これらの各々が参照により全体が本明細書に取り込まれる）の利益を請求する

40

【0002】

技術分野

本開示は、GLP-1アゴニスト、医薬組成物、これらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) を含むインクレチン代謝ホルモンは、グルコースホメオスタシスの調節に重要である。GLP-1アゴニストなどの胃管ペプチドのこのファミリーを標的とする医薬は、グルカゴン生成を抑制し、胃運動を低下し、満腹感を増加させることが示されている。

50

## 【 0 0 0 4 】

糖尿病は、持続的な高血糖によって特徴付けられる代謝性疾患の一群を意味する。最も一般的な型である2型糖尿病（T2DM）は、糖尿病の症例の90%以上の割合を占める後天的な病気である。典型的な発症は、肥満または座りがちな成人で生じ、インスリン耐性から始まる。生活スタイルの変化は、この疾患の管理に有用であり得るが、T2DM患者は、とりわけ、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、SGLT2阻害剤、およびスルホニルウレアを含む糖尿病治療薬を摂取することが必要となり得る。

## 【 0 0 0 5 】

健全な個体では、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）およびグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）は、グルコース消化に対するインスリン分泌の反応の調節を供する。このインクレチン効果がT2DMの場合（全ての場合）に著しく低下しているが、GLP-1は、GIPに対する内分泌の膵臓反応が効果的に停止される場合であってもインスリン分泌特性を保持する。このように、インクレチン模倣物質およびその他のGLP-1系療法は、T2DM患者におけるインスリン産生を活性化することを補助することができる。

10

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 0 6 】

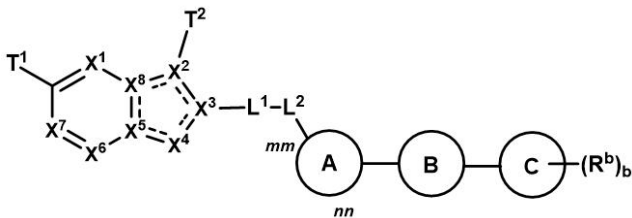
本出願は、ヘテロ環GLP-1アゴニスト、ならびに本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を記載する。GLP-1に関連する疾患、障害、および病気を治療するための方法もまた提供される。

20

## 【 0 0 0 7 】

よって、式 I :

## 【 化 1 】

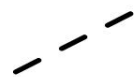


式 I

30

[ 式中、

## 【 化 2 】



は、原子価が許容されるような、任意の単結合または二重結合を示し；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、およびX<sup>8</sup>の各々は、独立して、C、CH、およびNからなる群から選択されるが、但し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、およびX<sup>8</sup>の少なくとも2つであって、4つ以下は、Nであり；

40

T<sup>1</sup>は、C(=O)OHまたはカルボン酸バイオアイソスターであり；

T<sup>2</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアールで適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであって、前記(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアールの各々は、1~4個のR<sup>x</sup>で適宜置換されていてもよく；

各R<sup>x</sup>は、独立して、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)シアノアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アミノ、

50

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、およびジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノからなる群から選択され；

L<sup>1</sup>は、1～3個のR<sup>L</sup>で適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレンであり；

L<sup>2</sup>は、結合、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、または-NH-であり；

各R<sup>L</sup>は、独立して、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル、および(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)ハロアルキルからなる群から選択されるか；または

同一または隣接する炭素原子上の一对のR<sup>L</sup>は、各々が結合している原子と一緒にあって、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル環を形成し；

環Aは：

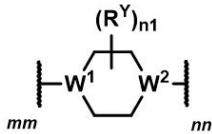
1～4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよいフェニレン；

1～3個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロアリレン；

1～4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式(C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキレン；

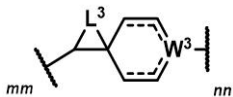
1～4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式5～8員ヘテロシクロアルキレン；

【化3】



(式中、n<sub>1</sub>は、0、1、または2であり；W<sup>1</sup>は、CR<sup>Y1</sup>またはNであり；ならびにW<sup>2</sup>は、CR<sup>Y2</sup>またはNである)；および

【化4】



(式中、W<sup>3</sup>は、C、CR<sup>Y3</sup>、またはNであり、L<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレンであり、ならびに各

【化5】

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合である)；  
からなる群から選択されるものであって、

mmは、L<sup>2</sup>への結合点を示し、nnは、環Bへの結合点を示し；および

R<sup>Y</sup>の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ、および(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)ハロアルコキシからなる群から選択され；

R<sup>Y1</sup>、R<sup>Y2</sup>、およびR<sup>Y3</sup>は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ、および(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)ハロアルコキシからなる群から選択されるか；または

W<sup>1</sup>が、CR<sup>Y1</sup>であり、W<sup>2</sup>が、CR<sup>Y2</sup>である場合、前記R<sup>Y1</sup>およびR<sup>Y2</sup>基は、一緒になって(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレンを形成することができ、前記(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレンのCH<sub>2</sub>単位のうちの1つは、O、S、NH、およびN(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてもよく；

環Bは、(B - I)および(B - II)；

10

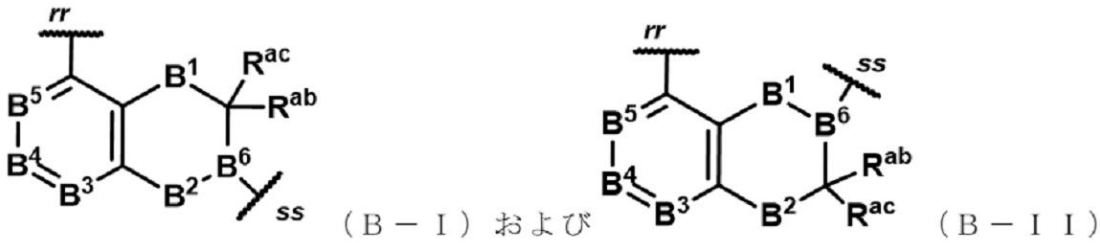
20

30

40

50

## 【化6】



からなる群から選択されるものであって、式中、

$rr$  は、環 A への結合点を示し； $ss$  は、環 C への結合点を示し；

$B^1$  および  $B^2$  は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、および  $-C(R^1)_2-$  からなる群から選択され；

$B^6$  は、N または  $CR^{aa}$  であり；

各  $R^1$  は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

$R^N$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $C(=O)O(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から選択され；

$B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、 $CH$ 、 $CR^a$ 、および N からなる群から選択され；

各  $R^a$  は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルキル ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルキル (3 ~ 5 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(O)NR^2R^3$ 、および  $(C_1 - C_6)$  フルオロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、H および  $(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から選択され；

$R^{aa}$ 、 $R^{ab}$ 、および  $R^{ac}$  は、各々独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $(C_1 - C_6)$  ハロアルキルからなる群から選択され；

環 C は、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_{10})$  ピシクロアルキル、5 ~ 10 員ピシクロヘテロアリール、および 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^b$  は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロゲン、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、および CN からなる群から選択され；ならびに

$b$  は、0 ~ 3 から選択される整数である]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

## 【0008】

式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物もまた提供される。

## 【0009】

治療を必要とする患者における 2 型糖尿病の治療方法であって、治療上の有効量の式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまた本明細書で提供される。

## 【0010】

患者における 2 型糖尿病の治療方法であって、治療上の有効量の式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、2 型糖尿病に罹っていると同定され、または診断された患者に投与することを含む方法もまた、本明細書で提供される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 1 】

患者における糖尿病の治療方法であって、患者が2型糖尿病に罹っていることを決定し；次いで治療上の有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法もまた提供される。ある実施態様において、前記患者が2型糖尿病に罹っていることを決定する工程には、前記患者からの試料からの試料における分析物のレベルを決定するためのアッセイを行うことが含まれ、前記分析物が、ヘモグロビンA1c (HbA1c)、空腹時血中グルコース、非空腹時血中グルコース、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約6.5%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記空腹時血中グルコースレベルは、約126mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前記非空腹時血中グルコースレベルは、約200mg/dLまたはそれ以上である。

10

## 【 0 0 1 2 】

ある実施態様において、前記方法は、前記患者からの試料を取得することをさらに含む。ある実施態様において、前記試料は、体液試料である。ある実施態様において、前記患者は、約40~約70歳であり、過体重または肥満である。ある実施態様において、前記患者は、約22kg/m<sup>2</sup>またはそれ以上の肥満度指数(BMI)を有する。ある実施態様において、前記患者は、約30kg/m<sup>2</sup>またはそれ以上のBMIを有する。

## 【 0 0 1 3 】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の治療方法は、空腹時血中グルコースレベルの減少を含む。ある実施態様において、前記空腹時血中グルコースレベルは、約100mg/dLまたはそれ以下まで減少させる。

20

## 【 0 0 1 4 】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の治療方法は、HbA1cレベルの減少を含む。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約5.7%またはそれ以下まで減少させる。

## 【 0 0 1 5 】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の治療方法は、グルカゴンレベルの減少を含む。

## 【 0 0 1 6 】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の治療方法は、インスリンレベルの減少を含む。

30

## 【 0 0 1 7 】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の治療方法は、BMIの減少を含む。ある実施態様において、前記BMIは、約25kg/m<sup>2</sup>またはそれ以下まで減少させる。

## 【 0 0 1 8 】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物は、経口で投与される。

## 【 0 0 1 9 】

ある実施態様において、前記2型糖尿病の治療方法は、さらなる療法または治療薬を前記患者に投与することをさらに含む。ある実施態様において、前記さらなる療法または治療薬は、抗糖尿病薬、抗肥満薬、GLP-1受容体アゴニスト、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)治療薬、胃電気刺激(gastric electrical stimulation)、食事モニタリング、身体活動、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記抗糖尿病薬は、ビッグアナイド、スルホニルウレア、グリタザル(glitazar)、チアゾリジンジオン、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害剤、メグリチナイド、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター2(SGLT2)阻害剤、グリタゾン、GRP40アゴニスト、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)、インスリンまたはインスリン類似体、アルファグルコシダーゼ阻害剤、ナトリウム依存性グルコーストランスポーター1(SGLT1)阻害剤、またはこれ

40

50

らのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記ビッグアナイドは、メトホルミンである。ある実施態様において、前記抗肥満薬は、ニューロペプチドY受容体2型(NPYR2)アゴニスト、NPYR1またはNPYR5アンタゴニスト、ヒト前膵島ペプチド(human proislet peptide)(HIP)、カンナビノイド受容体1型(CB1R)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、メラノコルチン受容体4アゴニスト、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン/ドパミン再取り込み阻害剤、GDF-15類似体、オピオイド受容体アンタゴニスト、コレシストキニンアゴニスト、セロトニン作用薬、メチオニンアミノペプチダーゼ2(MetAP2)阻害剤、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ベンズフェタミン、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)修飾因子、AMP活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)アクチベーター、ナトリウム-グルコーストランスポーター1(SGLT-1)阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記GLP-1受容体アゴニストは、リラグルチド、エキセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記NASH治療薬は、FXRアゴニスト、PF-05221304、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート、抗リジル酸化酵素類似体2(LOXL2)モノクローナル抗体、カスパーゼ阻害剤、MAPK5阻害剤、ガレクチン3阻害剤、線維芽細胞増殖因子21(FGF21)アゴニスト、ナイアシン類似体、ロイコトリエンD4(LTD4)受容体アンタゴニスト、アセチル-CoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤、ケトヘキソキナーゼ(KHK)阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター(IBAT)阻害剤、アポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK1)阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)アゴニスト、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2(DGAT2)阻害剤、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物、およびさらなる治療薬は、別々の製剤としていずれかの順序で順次投与される。

#### 【0020】

調節を必要とする患者におけるインスリンレベルを調節するための方法であって、有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまた、本明細書で提供される。ある実施態様において、前記調節は、インスリンレベルの増加を生じる。

#### 【0021】

調節を必要とする患者におけるグルコースレベルを調節するための方法であって、有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法もまた、本明細書で提供される。ある実施態様において、前記調節は、グルコースレベルの減少を生じる。

#### 【0022】

GLP-1関連疾患、障害、または病気の治療方法であって、有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはその医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法もまた、本明細書で提供される。ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気は、1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、突発性1型糖尿病(1b型)、若年発症非定型糖尿病(YOAD)、若年発症成人型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳損傷、末梢血管疾患、内皮障害、血管コンプライアンスの障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後高脂血症

、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、中毒の治療、コカイン依存、双極性障害 / 大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気は、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドローム X、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、双極性障害 / 大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)、またはこれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、以下に限定されないが、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、肥満症、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、脂肪細胞の機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、一過性虚血性発作、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、慢性腎不全、シンドローム X、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、またはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

#### 【0023】

本明細書で記載の全ての刊行物、特許、および特許出願は、各刊行物、特許、または特許出願が参照により取り込まれることが具体的かつ個別に示されていた場合と同一の程度で参照により本明細書に取り込まれる。参照により取り込まれる刊行物、特許、および特許出願が本明細書に含まれる開示と矛盾する範囲においては、本明細書が、このような矛盾する文献のいずれかに対して優先し、および / または上位に位置するものとされる。

#### 【0024】

本発明の他の特徴および利点は、下記の詳細な説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0025】

詳細な説明

T2DMおよびGLP-1作用の活性化が有用である他の病気の処置における使用のためのヘテロ環GLP-1アゴニストが本明細書で提供される。

#### 【0026】

定義

数値が範囲として記載される場合、このような範囲内の全ての可能な部分範囲、ならびにこのような範囲内の特定の数値の記載は、具体的な数値または具体的な部分範囲が明確に示されているかどうかに関わらず含まれるものと理解される。

#### 【0027】

本明細書で用いられるように、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、-F(「フルオロ

10

20

30

40

50

」または「フルオロ」とも本明細書では称される)、 $-Cl$  (「クロロ」または「クロロ」とも本明細書では称される)、 $-Br$  (「ブromo」または「ブromo」とも本明細書では称される)、および $-I$  (「ヨード」または「ヨード」とも本明細書では称される)を意味する。

【0028】

本明細書で用いられるように、用語「アルキル」は、示される数の炭素原子を含む飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素基を意味する。例えば、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、1～6個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖一価炭化水素基を意味する。アルキルの非限定的な例には、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、2-メチル-2-プロピル、ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれる。

10

【0029】

本明細書で用いられるように、用語「アルキレン」は、示される数の炭素原子を含む二価アルキルを意味する。例えば、「 $C_1 - C_3$ アルキレン」は、1～3個の炭素原子を有する二価アルキル(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ )を意味する。同様に、用語「シクロアルキレン」、「ヘテロシクロアルキレン」、「アリーレン」、および「ヘテロアリーレン」は、それぞれ、二価シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールを意味する。

【0030】

本明細書で用いられるように、用語「アルケニル」は、示される数の炭素原子を含む直鎖または分岐一価不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は、2～6個の炭素原子の直鎖または分岐一価不飽和炭化水素鎖を意味する。アルケニルの非限定的な例には、エテニル、プロペニル、ブテニル、またはペンテニルが含まれる。

20

【0031】

本明細書で用いられるように、用語「アルキニル」は、示される数の炭素原子を含む直鎖または分岐二価不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、「 $C_2 - C_6$ アルキニル」は、2～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐二価不飽和炭化水素鎖を意味する。アルキニルの非限定的な例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、またはペンチニルが含まれる。

【0032】

本明細書で用いられるように、用語「シクロアルキル」は、示される数の炭素原子を含む飽和または部分不飽和環状炭化水素を意味する。例えば、「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」は、3～6個の環炭素原子を有する飽和または部分不飽和環状炭化水素を意味する。シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキルは、部分不飽和であってもよい。部分不飽和シクロアルキルの非限定的な例には、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘブテニル、シクロオクテニルなどが含まれる。シクロアルキルには、複数の縮合および/または架橋環が含まれていてもよい。縮合/架橋シクロアルキルの非限定的な例には、ビスシクロ[1.1.0]ブタン、ビスシクロ[2.1.0]ペンタン、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン、ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビスシクロ[3.2.0]ヘプタン、ビスシクロ[4.1.0]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、ビスシクロ[3.2.1]オクタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタンなどが含まれる。シクロアルキルにはまた、スピロ環(例えば、2つの環が単に1つの原子により結合しているスピロ環式二環)が含まれる。スピロ環シクロアルキルの非限定的な例として、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[3.5]ノナン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[2.6]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[3.6]デカン、スピロ[5.5]ウンデカンなどが挙げられる。

30

40

【0033】

本明細書で用いられるように、用語「ヘテロシクロアルキル」は、1～3個のヘテロ原

50

子（単環の場合）、1～6個のヘテロ原子（二環の場合）、または1～9個のヘテロ原子（三環または多環式の場合）を有する、示される数の環原子を含む一環、二環、三環、または多環式非芳香族環基（例えば、3～8員単環式、8～12員二環式、または11～14員三環式環基）を意味するものであって、前記ヘテロ原子は、O、N、S、またはS(O)<sub>1-2</sub>から選択され（例えば、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ、炭素原子および1～3個、1～6個、または1～9個のヘテロ原子（N、O、またはS））、各環の0、1、2、または3個の原子は、置換基により置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例には、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが含まれる。部分不飽和ヘテロシクロアルキルの非限定的な例には、ジヒドロピロリル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキルには、複数の縮合および架橋環が含まれ得る。縮合/架橋ヘテロサイクリルの非限定的な例として、2-アザビシクロ[1.1.0]ブタン、2-アザビシクロ[2.1.0]ペンタン、2-アザビシクロ[1.1.1]ペンタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサシクロ[2.1.1]ヘキサン、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、7-アザビシクロ[4.2.0]オクタン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、2-オキサビシクロ[1.1.0]ブタン、2-オキサビシクロ[2.1.0]ペンタン、2-オキサビシクロ[1.1.1]ペンタン、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン、5-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン、3-オキサビシクロ[3.2.0]ヘプタン、3-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、6-オキサビシクロ[3.1.1]ヘプタン、7-オキサビシクロ[4.2.0]オクタン、2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン、3-オキサビシクロ[3.2.1]オクタンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルにはまた、スピロ環（例えば、2つの環が単に1つの原子により結合しているスピロ環式二環）が含まれる。スピロ環ヘテロシクロアルキルの非限定的な例として、2-アザスピロ[2.2]ペンタン、4-アザスピロ[2.5]オクタン、1-アザスピロ[3.5]ノナン、2-アザスピロ[3.5]ノナン、7-アザスピロ[3.5]ノナン、2-アザスピロ[4.4]ノナン、6-アザスピロ[2.6]ノナン、1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン、7-アザスピロ[4.5]デカン、2,5-ジアザスピロ[3.6]デカン、3-アザスピロ[5.5]ウンデカン、2-オキサスピロ[2.2]ペンタン、4-オキサスピロ[2.5]オクタン、1-オキサスピロ[3.5]ノナン、2-オキサスピロ[3.5]ノナン、7-オキサスピロ[3.5]ノナン、2-オキサスピロ[4.4]ノナン、6-オキサスピロ[2.6]ノナン、1,7-ジオキサスピロ[4.5]デカン、2,5-ジオキサスピロ[3.6]デカン、1-オキサスピロ[5.5]ウンデカン、3-オキサスピロ[5.5]ウンデカン、3-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカンなどが挙げられる。

#### 【0034】

本明細書で用いられるように、用語「アリール」は、示される数の炭素原子を含む一環、二環、三環、または多環式炭化水素基であって、当該基中の少なくとも1つの環が、芳香族である基（例えば、C<sub>6</sub>単環式、C<sub>10</sub>二環式、またはC<sub>14</sub>三環式芳香族環基）を意味する。アリール基の例として、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

#### 【0035】

本明細書で用いられるように、用語「ヘテロアリール」は、示される数の環原子（例えば、5～6個の環原子；例えば、5、6、9、10、または14環原子）を有し、環状アリールで共有される6、10、または14パイ電子を有する単環、二環、三環、または多環基であって、当該基中の少なくとも1つの環が、芳香族であり（ヘテロ原子を含む環（例えば、テトラヒドロイソキノリニル、例えば、テトラヒドロキノリニル）である必要は

ない)、当該基中の少なくとも1つの環が、N、O、およびSからなる群から独立して選択される1つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む基を意味する。ヘテロアリアル基は、置換されていないか、または1個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリアル基の例として、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド[2, 3-d]ピリミジニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-c]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-b]ピリジニル、テトラゾリル、クロマン、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキン、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]キサチン、イソインドリンなどが挙げられる。

10

## 【0036】

本明細書で用いられるように、用語「ハロアルキル」は、1つまたはそれ以上の水素原子が1つまたはそれ以上のハロゲン原子で置換される本明細書で定義されるアルキル基を意味する。非限定的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、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、2, 2, 2-トリフルオロエチル、クロロメチル、ジクロロメチル、クロロエチル、トリクロロエチル、ブromoメチル、およびヨードメチルが含まれる。

20

## 【0037】

本明細書で用いられるように、用語「アルコキシ」は、-O-アルキル基であって、前記基が、酸素原子上にある基を意味する。例えば、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」は、-O-(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であって、前記基が酸素原子上にある基を意味する。アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、およびtert-ブトキシが含まれる。よって、本明細書で用いられるように、用語「ハロアルコキシ」は、-O-ハロアルキル基であって、前記基が酸素原子上にある基を意味する。

30

## 【0038】

本明細書で用いられるように、「

## 【化7】



」は、原子価が許容されるように、任意の単結合または二重結合を示す。本明細書で用いられるように、「

## 【化8】

40



」は、親分子への結合点を示す。

## 【0039】

本明細書で用いられるように、用語「化合物」は、示される構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含むものとされる。1つの特定の互変異性体形態として名称または構造によって同定される本明細書の化合物は、特に示されていない限り、他の互変異性体型を含むものとされる。

50

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられるように、環が「芳香族」として記載される場合、前記環は、連続した脱局在化した  $\pi$ -電子系を有することを意味する。典型的には、平面  $\pi$ -電子外の数は、ヒュッケル則に相当する ( $4n + 2$ )。このような環の例には、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピリドン、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、チオアゾール、イソキサゾール、イソチアゾールなどが含まれる。少なくとも2つの環を含む環基が「芳香族」として記載される場合、前記環基は、1つまたはそれ以上の芳香族環を含むことを意味する。よって、少なくとも2つの環を含む環基が「非芳香族」として記載される場合、前記環基の構成環のいずれも芳香族ではないものを意味する。

【 0 0 4 1 】

本明細書で用いられるように、環が「部分不飽和」として記載される場合、前記環は、1つまたはそれ以上のさらなる不飽和度を有する（環自体に関する不飽和度に加えて；例えば、構成環原子間の1つまたはそれ以上の二重結合）が、前記環は、芳香族ではないものを意味する。このような環の例には、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロール、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェンなどが含まれる。少なくとも2つの環を含む環基が「部分不飽和」として記載される場合、前記環基は、1つまたはそれ以上の部分不飽和環を含むが、環基の構成環のいずれも芳香族ではないものを意味する。

【 0 0 4 2 】

本明細書で用いられるように、用語「カルボン酸バイオアイソスター」は、カルボン酸に極めて類似した生物学的特性を生じる化学的および物理学的な類似性を有する基を意味する（Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, p283 "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, pages 576-579 "Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, pages 34-38 25 "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 34 3, pages 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"を参照のこと）。適切なカルボン酸バイオアイソスター例として、スルホ、ホスホノ、アルキルスルホニルカルバモイル、テトラゾリル、アリアルスルホニルカルバモイル、ヘテロアリアルスルホニルカルバモイル、N-メトキシカルバモイル、3-ヒドロキシ-3-シクロブテン-1, 2-ジオン、3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジニルまたはヘテロ環フェノール、例えば、3-ヒドロキシイソオキサゾリルおよび3-ヒドロキシ-1-メチルピラゾリルが挙げられる。

【 0 0 4 3 】

本明細書で用いられる用語「互変異性体」は、化合物の構造が原子の配置において著しく異なるが、容易で迅速な平衡で存在する化合物を意味し、本明細書で供される化合物は、異なる互変異性体として示されてもよく、化合物が互変異性体型を有する場合、全ての互変異性体型は、本発明の範囲内にあるものとされ、化合物の名称は、互変異性体を除くものではないことが理解される。

【 0 0 4 4 】

本明細書で用いられる用語「GLP-1R」または「GLP-1受容体」は、以下に限定されないが、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、センスおよびアンチセンスポリヌクレオチド鎖、相補配列、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、相同および/またはオルソロガスなGLP-1R分子、アイソフォーム、前駆体、変異体、バリエーション、誘導体、スプライスバリエーション、対立遺伝子、異なる種、およびこれらの活性化フラグメントを含むものとされる。

【 0 0 4 5 】

本明細書で用いられる用語「GLP-1関連疾患」は、以下に限定されないが、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 受容体シグナル伝達の調節が、疾患、障害、または病気

10

20

30

40

50

の病態および/または症状および/または進行を変化しうる全ての疾患、障害、または病気を含まれるものとされる。

【0046】

本明細書で用いられる用語「GLP-1アゴニスト」または「GLP-1RA」は、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 受容体のアゴニストを意味する。GLP-1RAは、グルコース依存性インスリン分泌を高め；空腹または食後の両方の状態で不適切に高まったグルカゴンレベルを抑制し；ならびに胃排出を遅延させる。Karla et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future, Indian J Endocrinol Metab. 2016 Mar-Apr; 20 (2): 254-267。GLP-1RAは、2型糖尿病を治療することが示されている。GLP-1RAの例として、以下に限定されないが、アルビグルチド (TANZEM (登録商標))、デュラグルチド (LY2189265、TRULICITY (登録商標))、エペグレナチド、エキセナチド (BYETTA (登録商標)、BYDUREON (登録商標)、エキセンディン-4)、リラグルチド (VICTOZA (登録商標)、NN2211)、リキシセナチド (LYXMIA (登録商標))、セマグルチド (OZEMPIC (登録商標))、チルゼパチド、ZP2929、NNC0113-0987、BPI-3016、およびTT401が含まれる。例えば、米国特許第10,370,426号；第10,308,700号；第10,259,823号；第10,208,019号；第9,920,106号；第9,839,664号；第8,129,343号；第8,536,122号；第7,919,598号；第6,414,126号；第6,628,343号；および第RE45313号；ならびに国際公開第WO2019/239319；WO2019/239371；WO2020/103815；WO2020/207474；WO20202/34726；WO2020/044266；WO2020117987；およびWO2020263695に記載のさらなるGLP-1受容体アゴニストも参照のこと。

10

20

【0047】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される」は、化合物、またはその塩もしくは組成物が、製剤を含む他の成分および/または治療される患者と化学的および/または毒物学的に適合することを示す。

【0048】

本明細書で用いられる用語「治療化合物」は、以下に限定されないが、式Iの全ての化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物 (例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)、ならびに式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物 (例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物) が組成物の構成成分である全ての組成物 (例えば、医薬組成物) を含むものとされる。

30

【0049】

用語「投与」または「投与する」は、化合物または医薬組成物の用量を脊椎動物または無脊椎動物 (哺乳類、鳥類、魚類、または両生類を含む) に付与するための方法を意味する。投与の方法は、様々な因子、例えば、医薬組成物の構成成分、疾患の部位、および疾患の重症度に応じて変化させることができる。

40

【0050】

本明細書で用いられる用語「有効量」、「有効用量」、「医薬的に有効な量」、または「治療上の有効量」は、治療される疾患または病気の症状の1つまたはそれ以上をある程度まで軽減し、疾患を治癒することを含み得る、投与される化学物質 (例えば、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物 (例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)) の十分な量を意味する。「治癒する」は、活性な疾患の症状が取り除かれることを意味する。当該結果には、疾患の徴候、症状または病因の軽減

50

および/または緩和、あるいは生物系のいずれか他の所望される変化が含まれる。例えば、治療用途のための「有効量」は、疾患症状の臨床的に顕著な減少を供するために必要とされる本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。いずれの各症例における適当な「有効」量は、用量漸増試験などのいずれか適切な技術を用いて決定される。ある実施態様において、本明細書で提供される化合物の「治療上の有効量」は、単剤療法または併用療法として有効である化合物の量を意味する。

【0051】

用語「賦形剤」または「医薬的に許容される賦形剤」は、医薬的に許容される物質、組成物、またはベヒクル、例えば、液体もしくは固体の増量剤、希釈剤、担体、溶媒、またはカプセル物質を意味する。ある実施態様において、各構成成分は、医薬製剤のその他の成分と適合し、かつ過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症を伴わず、合理的な利益/リスクの割合が釣り合う、ヒトおよび動物の組織または器官との接触による使用に適するという意味で「医薬的に許容される」。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照のこと。

10

20

【0052】

用語「医薬組成物」は、本明細書に記載される式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）と、他の化学構成成分（本明細書では、「賦形剤」と総称する）、例えば、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、および/または充填剤などとの混合物を意味する。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。化合物を投与するための多くの技術が、以下に限定されないが、直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経口、眼、肺、および局所投与を含む技術に存在する。

【0053】

疾患、障害、または病気を治療する文脈における用語「治療する」、「治療している」、および「治療」は、障害、疾患、または病気、あるいは前記障害、疾患、または病気に関連する 1 つまたはそれ以上の症状を軽減し、または抑止することを含み；あるいは疾患、障害、または病気、あるいはその 1 つまたはそれ以上の症状の進行、拡散、または悪化を遅らせることとされる。

30

【0054】

本明細書で用いられる用語「予防する」は、全体として、または一部の明細書に記載の疾患または病気、あるいはその症状の開始、再発または拡散の予防である。

【0055】

本明細書で用いられる用語「対象」、「患者」、または「個体」は、交換可能に用いられ、哺乳類、例えば、マウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトを含むいずれの動物をも意味する。ある実施態様において、前記用語は、対象、特に、診断、予後、または治療が所望されるか、または必要とされる哺乳類対象を意味する。ある実施態様において、前記患者は、ヒトである。ある実施態様において、前記対象は、治療および/または予防されるべき疾患、障害、または病気の少なくとも 1 つの症状を経験しているか、および/または示している

40

【0056】

用語「治療計画」および「投薬レジメン」は、本発明の組み合わせにおける各治療薬の用量および投与タイミングを意味するために交換可能に用いられる。

【0057】

50

本明細書で用いられる用語「医薬的組み合わせ」は、1つより多くの活性成分を混合し、または合わせる事となる医薬的治療を意味し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されていない組み合わせの両方を含む。

【0058】

本明細書で用いられる用語「組み合わせ療法」は、2つの異なる治療活性薬剤（すなわち、前記組み合わせの構成成分または組み合わせの相手）の投薬レジメンを意味し、前記治療活性薬剤は、本明細書で定義されるように、医療従事者によって所望される方法または規制当局に従って、一緒にまたは別々に投与される。

【0059】

本明細書で用いられる用語「調節」は、調節または調整（例えば、増加または減少）を意味し、例えば、受容体活性化作用、部分的な受容体活性化作用または拮抗作用を含み得る。

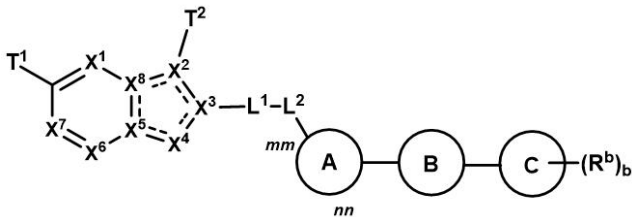
10

【0060】

化合物

よって、式 I :

【化9】



20

式 I

[ 式中、

【化10】



30

は、原子価が許容されるような、任意の単結合または二重結合を示し；

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、およびX<sup>8</sup>の各々は、独立して、C、CH、およびNからなる群から選択されるが、但し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、およびX<sup>8</sup>の少なくとも2つであって、4つ以下は、Nであり；

T<sup>1</sup>は、C(=O)OHまたはカルボン酸バイオイソスターであり；

T<sup>2</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアリールで適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであって、前記(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアリの各々は、1~4個のR<sup>x</sup>で適宜置換されていてもよく；

40

各R<sup>x</sup>は、独立して、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)シアノアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、およびジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノからなる群から選択され；

L<sup>1</sup>は、1~3個のR<sup>L</sup>で適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレンであり；

；

L<sup>2</sup>は、結合、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、または-NH-であり；

各R<sup>L</sup>は、独立して、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロ

50

アルキルからなる群から選択されるか；または

同一または隣接する炭素原子上の一对の  $R^L$  は、各々が結合している原子と一緒にあって、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル環を形成し；

環 A は：

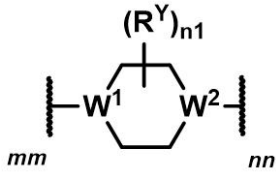
1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレン；

1 ~ 3 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリレン；

1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン；

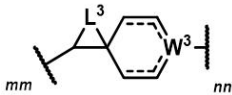
1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 5 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレン；

【化 1 1】



(式中、n<sub>1</sub> は、0、1、または 2 であり；W<sup>1</sup> は、C R<sup>Y</sup><sup>1</sup> または N であり；ならびに W<sup>2</sup> は、C R<sup>Y</sup><sup>2</sup> または N である)；および

【化 1 2】



(式中、W<sup>3</sup> は、C、C R<sup>Y</sup><sup>3</sup>、または N であり、L<sup>3</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレンであり、ならびに各

【化 1 3】

===

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合である)

からなる群から選択されるものであって；式中、

mm は、L<sup>2</sup> への結合点を示し、nn は、環 B への結合点を示し；および

R<sup>Y</sup> の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ、および (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) ハロアルコキシからなる群から選択され；

R<sup>Y</sup><sup>1</sup>、R<sup>Y</sup><sup>2</sup>、および R<sup>Y</sup><sup>3</sup> は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ、および (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) ハロアルコキシからなる群から選択されるか；または

W<sup>1</sup> が、C R<sup>Y</sup><sup>1</sup> であり、W<sup>2</sup> が、C R<sup>Y</sup><sup>2</sup> である場合、前記 R<sup>Y</sup><sup>1</sup> および R<sup>Y</sup><sup>2</sup> 基は、一緒になって (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレンを形成することができ、前記 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレンの CH<sub>2</sub> 単位のうちの 1 つは、O、S、NH、および N (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてもよく；

環 B は、(B - I) および (B - II)：

10

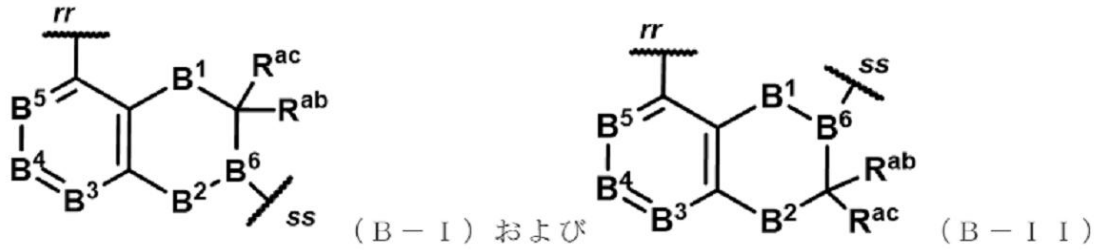
20

30

40

50

## 【化 1 4】



からなる群から選択されるものであって；式中、

$rr$  は、環 A への結合点を示し； $ss$  は、環 C への結合点を示し；

$B^1$  および  $B^2$  は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、および  $-C(R^1)_2-$  からなる群から選択され；

$B^6$  は、N または  $CR^{aa}$  であり；

各  $R^1$  は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

$R^N$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $C(=O)O(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から選択され；

$B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、 $CH$ 、 $CR^a$ 、および N からなる群から選択され；

各  $R^a$  は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルキル ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルキル (3 ~ 5 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(O)NR^2R^3$ 、および  $(C_1 - C_6)$  フルオロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、H および  $(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から選択され；

$R^{aa}$ 、 $R^{ab}$ 、および  $R^{ac}$  は、各々独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $(C_1 - C_6)$  ハロアルキルからなる群から選択され；

環 C は、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリール、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_{10})$  ピシクロアルキル、5 ~ 10 員ピシクロヘテロアリール、および 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^b$  は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロゲン、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、および CN からなる群から選択され；ならびに

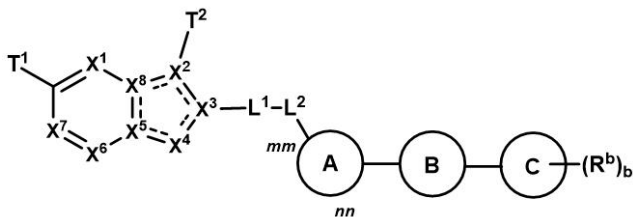
$b$  は、0 ~ 3 から選択される整数である ]

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

## 【0061】

ある実施態様において、式 I：

## 【化 1 5】



式 I

[ 式中、

10

20

30

40

50

## 【化 16】



は、原子価が許容されるような、任意の単結合または二重結合を示し；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および $X^8$ の各々は、独立して、C、CH、およびNからなる群から選択されるが、但し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および $X^8$ の少なくとも2つであって、4つ以下は、Nであり；

$T^1$ は、C(=O)OHまたはカルボン酸バイオイソスターであり；

$T^2$ は、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアリールで適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであって、前記(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアリールの各々は、1~4個のR<sup>x</sup>で適宜置換されていてもよく；

各R<sup>x</sup>は、独立して、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)シアノアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、およびジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノからなる群から選択され；

$L^1$ は、1~3個のR<sup>L</sup>で適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレンであり

$L^2$ は、結合、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、または-NH-であり；

各R<sup>L</sup>は、独立して、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロアルキルからなる群から選択されるか；または

同一または隣接する炭素原子上の一对のR<sup>L</sup>は、各々が結合している原子と一緒にあって、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル環を形成し；

環Aは：

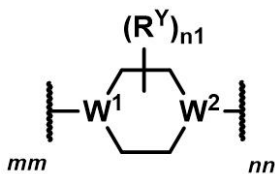
1~4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよいフェニレン；

1~3個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい5~6員ヘテロアリレン；

1~4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキレン；

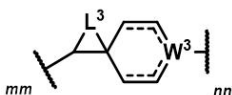
1~4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式5~8員ヘテロシクロアルキレン；

## 【化 17】



(式中、 $n_1$ は、0、1、または2であり； $W^1$ は、C R<sup>Y</sup><sup>1</sup>またはNであり；ならびに $W^2$ は、C R<sup>Y</sup><sup>2</sup>またはNである)；および

## 【化 18】



(式中、 $W^3$ は、C、C R<sup>Y</sup><sup>3</sup>、またはNであり、 $L^3$ は、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレンであり、ならびに各

10

20

30

40

50

## 【化19】

---

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合である) からなる群から選択されるものであって、

$m m$ は、 $L^2$ への結合点を示し、 $n n$ は、環Bへの結合点を示し；および

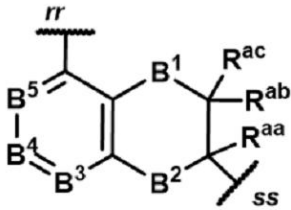
$R^Y$ の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$ ハロアルコキシからなる群から選択され；

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y2}$ 、および $R^{Y3}$ は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$ ハロアルコキシからなる群から選択されるか；または

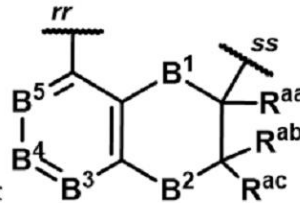
$W^1$ が、 $CR^{Y1}$ であり、 $W^2$ が、 $CR^{Y2}$ である場合、前記 $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ 基は、一緒になって $(C_1 - C_4)$ アルキレンを形成することができ、前記 $(C_1 - C_4)$ アルキレンの $CH_2$ 単位のうちの1つは、O、S、NH、および $N(C_1 - C_3)$ アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてよく；

環Bは、 $(B - Ia)$ および $(B - I Ia)$ ：

## 【化20】



(B-Ia) および



(B-IIa)

からなる群から選択されるものであって、式中、

$r r$ は、環Aへの結合点を示し； $s s$ は、環Cへの結合点を示し；

$B^1$ および $B^2$ は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、および $-C(R^1)_2-$ からなる群から選択され；

各 $R^1$ は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

$R^N$ は、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $C(=O)(C_1 - C_6)$ アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$ アルキル、および $C(=O)O(C_1 - C_6)$ アルキルからなる群から選択され；

$B^3$ 、 $B^4$ 、および $B^5$ は、独立して、 $CH$ 、 $CR^a$ 、および $N$ からなる群から選択され；

各 $R^a$ は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルキル( $C_3 - C_6$ )シクロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルキル(3~5員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(O)NR^2R^3$ 、および $(C_1 - C_6)$ フルオロアルキルからなる群から選択され；

各 $R^2$ および $R^3$ は、独立して、 $H$ および $(C_1 - C_6)$ アルキルからなる群から選択され；

$R^{aa}$ 、 $R^{ab}$ 、および $R^{ac}$ は、各々独立して、 $H$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、および $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルからなる群から選択され；

環Cは、フェニル、5~6員ヘテロアリール、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_5 - C_{10})$ ビスシクロアルキル、5~10員ビスシクロヘテロアリール、および3~6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

各 $R^b$ は、独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、および $CN$ からなる群から選択され；ならびに

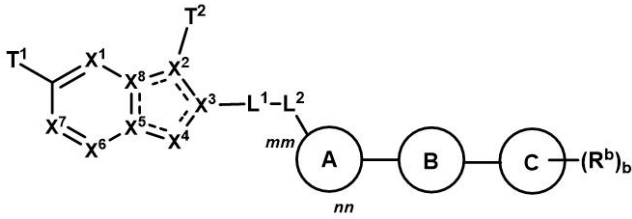
$b$ は、0~3から選択される整数である]

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

【0062】

別の態様において、式 I A :

【化21】



式 I A

[式中、

【化22】



は、原子価が許容されるような、任意の単結合または二重結合を示し；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および $X^8$ の各々は、独立して、C、CH 20  
、およびNからなる群から選択されるが、但し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および $X^8$ の少なくとも2つであって、4つ以下は、Nであり；

$T^1$ は、C(=O)OHまたはカルボン酸バイオイソスターであり；

$T^2$ は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)  
シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアリ  
ールで適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであって、前記(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)  
シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5~6員ヘテロアリ  
ールの各々は、1~4個のR<sup>x</sup>で適宜置換されていてもよく；

各R<sup>x</sup>は、独立して、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル  
、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル 30  
、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)シアノアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アミノ、  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、およびジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノからなる群から  
選択され；

$L^1$ は、1~3個のR<sup>L</sup>で適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレンであり  
；

$L^2$ は、結合、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、または-NH-であり；

各R<sup>L</sup>は、独立して、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロ  
アルキルからなる群から選択されるか；または

同一または隣接する炭素原子上の一对のR<sup>L</sup>は、各々が結合している原子と一緒になっ 40  
て、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル環を形成し；

環Aは；

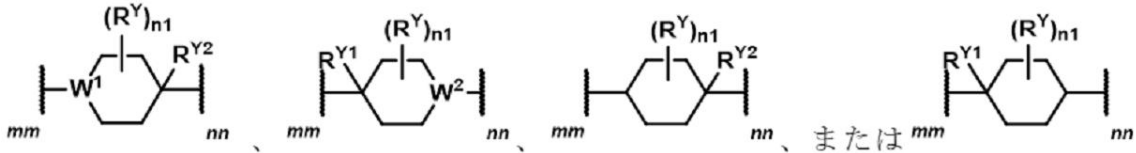
1~4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよいフェニレン；

1~3個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい5~6員ヘテロアリレン；

1~4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロ  
アルキレン；

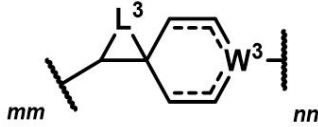
1~4個のR<sup>Y</sup>で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式5~8員ヘテロシクロア  
ルキレン；

## 【化 2 3】



(式中、 $n_1$ は、0、1、または2であり； $W^1$ は、 $CR^{Y1}$ またはNであり；ならびに  
 $W^2$ は、 $CR^{Y2}$ またはNである)；および

## 【化 2 4】



(式中、 $W^3$ は、C、 $CR^{Y3}$ 、またはNであり、 $L^3$ は、 $(C_1 - C_3)$ アルキレンで  
 あり、ならびに各

## 【化 2 5】

====

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合であるが、但し、(1)  
 $W^3$ を含む環は、部分不飽和であるか、または(2) $L^3$ は、 $(C_2 - C_3)$ アルキレン  
 である)

からなる群から選択されるものであって、

$mm$ は、 $L^2$ への結合点を示し、 $nn$ は、環Bへの結合点を示し；および

$R^Y$ の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、  
 $(C_1 - C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$ ハ  
 ロアルコキシからなる群から選択され；

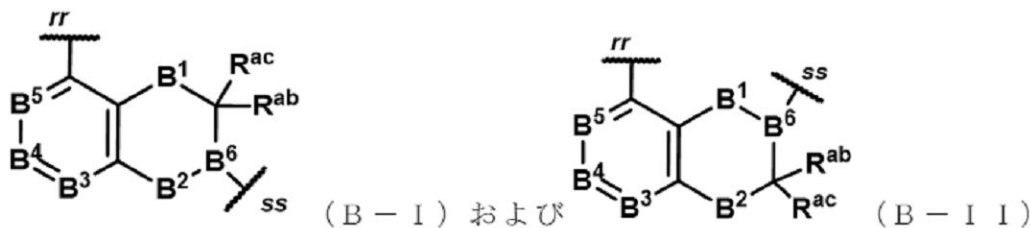
$R^{Y3}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_3)$   
 $(C_1 - C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$ ハロアルコ  
 キシからなる群から選択され；

$R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、  
 $(C_1 - C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$ ハ  
 ロアルコキシからなる群から選択されるか；または

$R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ 基は、一緒になって $(C_1 - C_4)$ アルキレンを形成し、前記 $(C_1 - C_4)$   
 $(C_1 - C_4)$ アルキレンの $CH_2$ 単位のうちの1つは、O、S、NH、およびN $(C_1 - 3)$   
 アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてよく；

環Bは、 $(B - I)$ および $(B - II)$ ；

## 【化 2 6】



からなる群から選択されるものであって、式中、

$rr$ は、環Aへの結合点を示し； $ss$ は、環Cへの結合点を示し；

$B^1$ および $B^2$ は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^N-$ 、および $-C(R^1)_2-$ からなる  
 群から選択され；

10

20

30

40

50

$B^6$  は、N または  $CR^{aa}$  であり；

各  $R^1$  は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

$R^N$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキル、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $C(=O)O(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から選択され；

$B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、 $CH$ 、 $CR^a$ 、および N からなる群から選択され；

各  $R^a$  は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルキル ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルキル (3 ~ 5 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(O)NR^2R^3$ 、および  $(C_1 - C_6)$  フルオロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^2$  および  $R^3$  は、独立して、H および  $(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から選択され；

$R^{aa}$ 、 $R^{ab}$ 、および  $R^{ac}$  は、各々独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、および  $(C_1 - C_6)$  ハロアルキルからなる群から選択され；

環 C は、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_5 - C_{10})$  ビシクロアルキル、5 ~ 10 員ビシクロヘテロアリアル、および 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

各  $R^b$  は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロゲン、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、および CN からなる群から選択され；ならびに

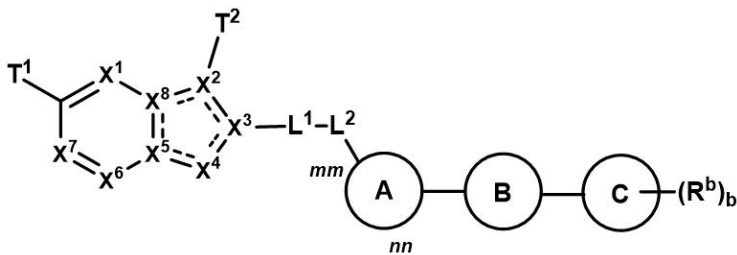
b は、0 ~ 3 から選択される整数である ]

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

【0063】

ある実施態様において、式 I A :

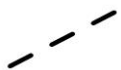
【化 27】



式 I A

[ 式中、

【化 28】



は、原子価が許容されるような、任意の単結合または二重結合を示し；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および  $X^8$  の各々は、独立して、C、CH、および N からなる群から選択されるが、但し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、および  $X^8$  の少なくとも 2 つであって、4 つ以下は、N であり；

$T^1$  は、 $C(=O)OH$  またはカルボン酸バイオアイソスターであり；

$T^2$  は、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルで適宜置換されていてもよい  $(C_1 - C_6)$  アルキルであって、前記  $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、1 ~ 4 個の  $R^x$  で適宜置換されていてもよく；

各  $R^X$  は、独立して、OH、SH、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)シアノアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ヒドロキシアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ハロアルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、およびジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノからなる群から選択され；

$L^1$  は、1~3個の  $R^L$  で適宜置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレンであり；

$L^2$  は、結合、-O-、-S(O)<sub>0-2</sub>-、または-NH-であり；

各  $R^L$  は、独立して、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキル、および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロアルキルからなる群から選択されるか；または

同一または隣接する炭素原子上の一对の  $R^L$  は、各々が結合している原子と一緒にあって、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル環を形成し；

環 A は；

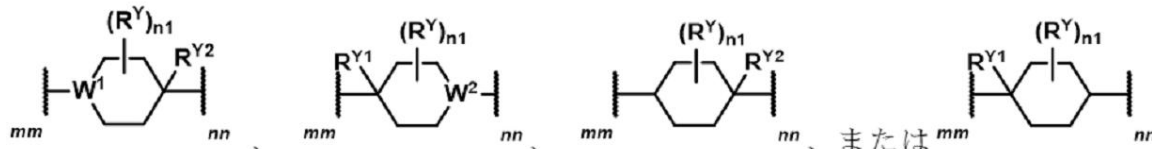
1~4個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレン；

1~3個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい5~6員ヘテロアリレン；

1~4個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)シクロアルキレン；

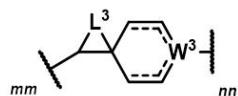
1~4個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式5~8員ヘテロシクロアルキレン；

【化29】



(式中、 $n_1$  は、0、1、または2であり； $W^1$  は、 $CR^{Y1}$  またはNであり；ならびに  $W^2$  は、 $CR^{Y2}$  またはNである)；および

【化30】



(式中、 $W^3$  は、C、 $CR^{Y3}$ 、またはNであり、 $L^3$  は、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレンであり、ならびに各

【化31】

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合であるが、但し、(1)  $W^3$  を含む環は、部分不飽和であるか、または(2)  $L^3$  は、(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)アルキレンである)；

からなる群から選択されるものであって、

$mm$  は、 $L^2$  への結合点を示し、 $nn$  は、環 B への結合点を示し；および

$R^Y$  の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ、および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロアルコキシからなる群から選択され；

$R^{Y3}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、-OH、オキソ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ、および(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)ハロアルコキシからなる群から選択され；

$R^{Y1}$  および  $R^{Y2}$  は、独立して、ハロゲン、シアノ、-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキ

10

20

30

40

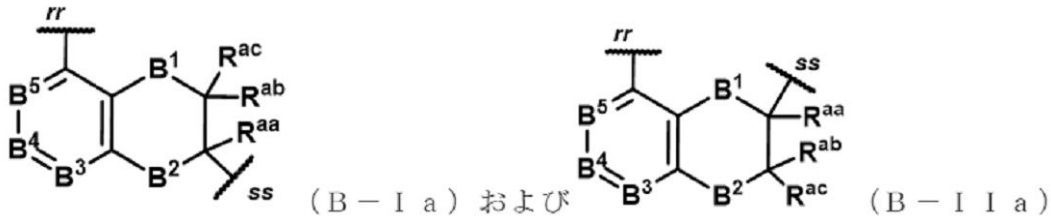
50

ル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ、および(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)ハロアルコキシからなる群から選択されるか；または

R<sup>Y1</sup>およびR<sup>Y2</sup>基は、一緒になって(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレンを形成し、前記(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキレンのCH<sub>2</sub>単位のうちの1つは、O、S、NH、およびN(C<sub>1</sub> - 3)アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてよく；

環Bは、(B - Ia)および(B - I Ia)：

【化32】



10

からなる群から選択されるものであって、式中、

r r は、環Aへの結合点を示し；s s は、環Cへの結合点を示し；

B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>は、独立して、-O-、-NR<sup>N</sup>-、および-C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>-からなる群から選択され；

各R<sup>1</sup>は、独立して、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され；

20

R<sup>N</sup>は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキル、C(=O)(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、およびC(=O)O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され；

B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、およびB<sup>5</sup>は、独立して、CH、CR<sup>a</sup>、およびNからなる群から選択され；

各R<sup>a</sup>は、独立して、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキル(3~5員ヘテロシクロアルキル)、-C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、および(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)フルオロアルキルからなる群から選択され；

各R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、Hおよび(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルからなる群から選択され；

30

R<sup>aa</sup>、R<sup>ab</sup>、およびR<sup>ac</sup>は、各々独立して、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、および(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)ハロアルキルからなる群から選択され；

環Cは、フェニル、5~6員ヘテロアリール、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>)ビシクロアルキル、5~10員ビシクロヘテロアリール、および3~6員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

各R<sup>b</sup>は、独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロゲン、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、およびCNからなる群から選択され；ならびに

bは、0~3から選択される整数である]

またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物が本明細書で提供される。

40

【0064】

実施態様には、下記および/または特許請求の範囲に示される特徴のいずれか1つまたはそれ以上が含まれ得る。

【0065】

式IまたはIAのある実施態様において、X<sup>8</sup>は、Cであり；およびX<sup>5</sup>は、Cである。

【0066】

式IまたはIAのある実施態様において、X<sup>3</sup>は、Cである。

【0067】

式IまたはIAのある実施態様において、X<sup>2</sup>は、Nである。

50

【 0 0 6 8 】

式 I または I A のある実施態様において、 $X^4$  は、N である。

【 0 0 6 9 】

式 I または I A のある実施態様において、 $X^3$  は、C であり； $X^2$  は、N であり；ならびに  $X^4$  は、N である。

【 0 0 7 0 】

式 I または I A のある実施態様において、 $X^7$  は、CH である。

【 0 0 7 1 】

式 I または I A のある実施態様において、 $X^8$  は、C であり； $X^5$  は、C であり；ならびに  $X^7$  は、CH である。

【 0 0 7 2 】

式 I または I A のある実施態様において、 $X^8$ 、 $X^5$ 、および  $X^3$  は、C であり； $X^2$  および  $X^4$  は、N であり； $X^7$  は、CH であり；ならびに  $X^1$  および  $X^6$  は、独立して、CH または N である。例えば、 $X^1$  および  $X^6$  は、両方とも CH である。別の非限定的な例として、 $X^1$  は、N であり；および  $X^6$  は、CH である。さらなる別の非限定的な例として、 $X^1$  は、CH であり；および  $X^6$  は、N である。

【 0 0 7 3 】

式 I または I A のある実施態様において、 $X^8$ 、 $X^5$ 、および  $X^3$  は、C であり； $X^7$  および  $X^6$  は、CH であり； $X^1$  は、N であり；ならびに  $X^2$  および  $X^4$  は、N である。

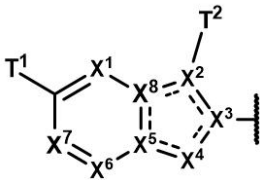
【 0 0 7 4 】

式 I または I A のある実施態様において、 $X^8$ 、 $X^5$ 、および  $X^3$  は、C であり； $X^7$ 、 $X^6$ 、および  $X^1$  は、CH であり；ならびに  $X^2$  および  $X^4$  は、N である。

【 0 0 7 5 】

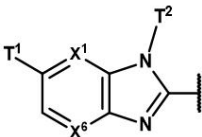
式 I または I A のある実施態様において、前記

【 化 3 3 】



部分は、式：

【 化 3 4 】

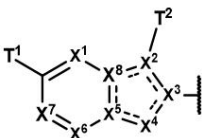


で示される。

【 0 0 7 6 】

式 I または I A のある実施態様において、前記

【 化 3 5 】



部分は、式：

10

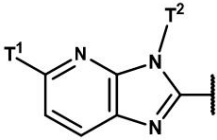
20

30

40

50

【化 3 6】

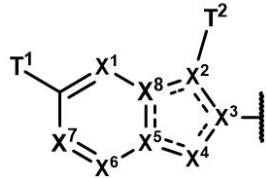


で示される。

【0077】

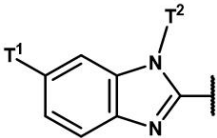
式 I または I A のある実施態様において、前記

【化 3 7】



部分は、式：

【化 3 8】



で示される。

【0078】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、 $C(=O)OH$  である。

【0079】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、カルボン酸バイオアイソスターである。

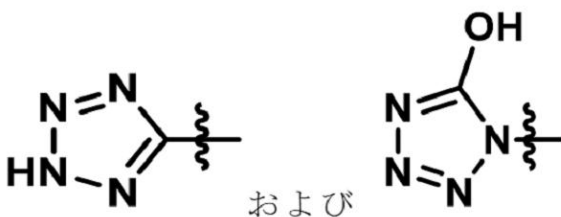
【0080】

式 I または I A のある実施態様において ( $T^1$  が、カルボン酸バイオアイソスターである場合)、 $T^1$  は、N、O、および S からなる群から各々独立して選択される 2 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリールであって、前記ヘテロアリールは、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で適宜置換されていてもよい。

【0081】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で適宜置換されていてもよいテトラゾリルである。例えば、 $T^1$  は、

【化 3 9】



からなる群から選択される。

【0082】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、( $C_1 - C_6$ ) アルキルおよびヒド

10

20

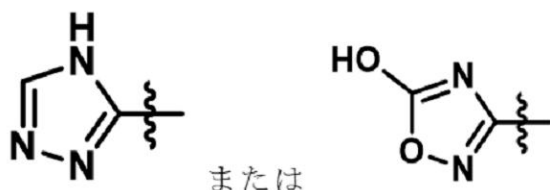
30

40

50

ロキシからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で適宜置換されていてもよいトリアゾリルまたはオキサジアゾリルである。例えば、 $T^1$  は、

【化 4 0】

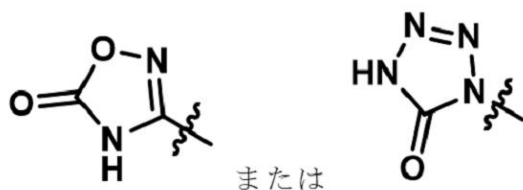


である。

【0083】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、N、O、および S からなる群から各々独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を含む環（例えば、4 ~ 6 員環、例えば、5 員環）であって、前記環は、1 ~ 2 個のオキソで置換され、ならびにヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基でさらに適宜置換されていてもよい。例えば、 $T^1$  は、

【化 4 1】

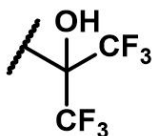


である。

【0084】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、1 ~ 3 個のヒドロキシで置換され、ならびに 1 ~ 10 個のフルオロでさらに適宜置換されていてもよい (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである。これらの実施態様のいずれかにおいて、 $T^1$  は、1 ~ 3 個のヒドロキシで置換され、ならびに 1 ~ 10 個のフルオロで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである。例えば、 $T^1$  は、

【化 4 2】



である。

【0085】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、C(=O)NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルである。例えば、 $T^1$  は、C(=O)NHS(O)<sub>2</sub>Me である。

【0086】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^1$  は、下記：

10

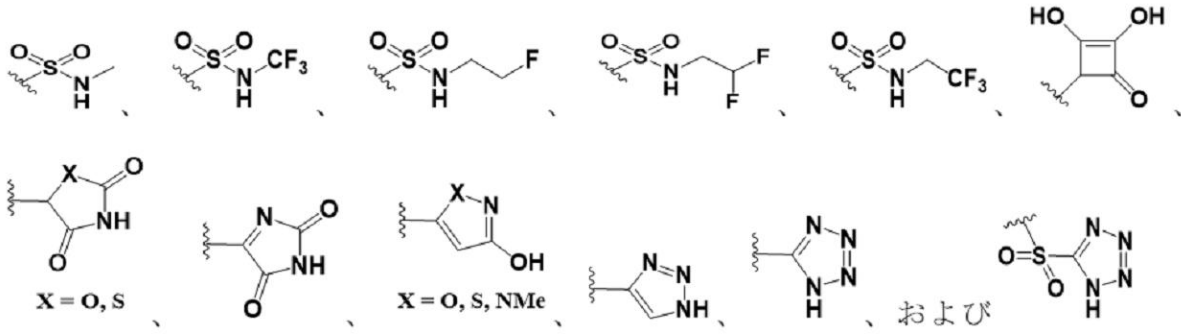
20

30

40

50

## 【化 4 3】



10

からなる群から選択される。

## 【0087】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである。

## 【0088】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである。

20

## 【0089】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルまたは 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである。

## 【0090】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである。

## 【0091】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである。

## 【0092】

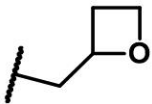
式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、オキセタニルで置換されている (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである。

30

## 【0093】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、

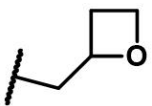
## 【化 4 4】



である。式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、

40

## 【化 4 5】



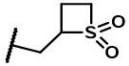
であり；ならびに  $T^2$  の立体中心は、(S) - 配置を有する。

## 【0094】

式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、

50

【化 4 6】



である。

【0095】

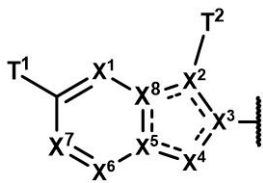
式 I または I A のある実施態様において、 $T^2$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシで置換されている  $(C_1 - C_3)$  アルキルである。ある実施態様において、 $T^2$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシで置換されている  $(C_1 - C_3)$  アルキルである。ある実施態様において、 $T^2$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシで置換されている  $(C_2 - C_3)$  アルキルである。非

10

【0096】

非限定的な例として、

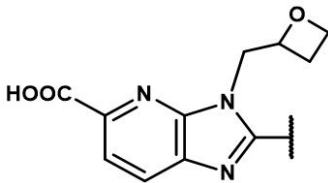
【化 4 7】



20

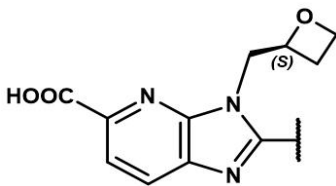
部分は、

【化 4 8】



(例えば、

【化 4 9】



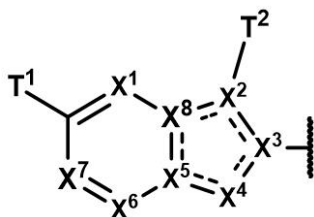
30

) でありうる。

【0097】

別の非限定的な例として、前記

【化 5 0】

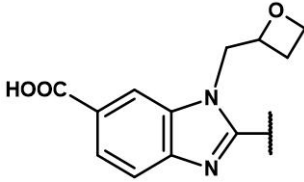


40

部分は、

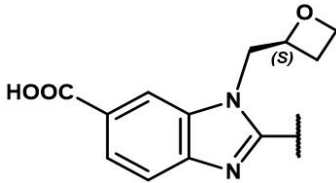
50

【化 5 1】



(例えば、

【化 5 2】



10

)でありうる。

【0098】

式 I または I A のある実施態様において、 $L^2$  は、結合である。

【0099】

式 I または I A のある実施態様において、 $L^1$  は、 $CH_2$  である。

20

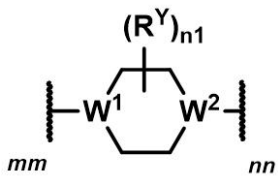
【0100】

式 I または I A のある実施態様において、 $L^1$  は、 $CH_2$  であり；ならびに  $L^2$  は、結合である。

【0101】

式 I のある実施態様において、環 A は、

【化 5 3】



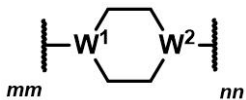
30

である。ある実施態様において、 $W^1$  は、N である。ある実施態様において、 $W^2$  は、 $CR^{Y2}$  である。ある実施態様において、 $R^{Y2}$  は、水素である。ある実施態様において、 $W^2$  は、N である。ある実施態様において、 $n1$  は、0 である。ある実施態様において、 $n1$  は、1 である。

【0102】

式 I のある実施態様において、環 A は、

【化 5 4】



40

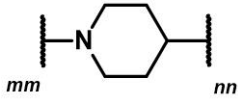
である。ある実施態様において、 $W^1$  は、N である。ある実施態様において、 $W^2$  は、 $CR^{Y2}$  である。ある実施態様において、 $R^{Y2}$  は、水素である。ある実施態様において、 $W^2$  は、N である。

【0103】

非限定的な例として、環 A は、

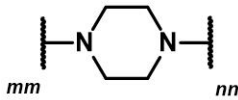
50

【化 5 5】



でありうる。別の非限定的な例として、環 A は、

【化 5 6】

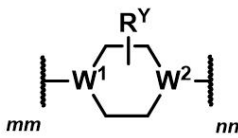


でありうる。

【0 1 0 4】

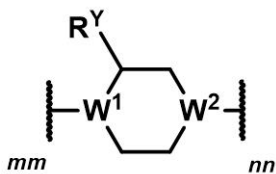
式 I のある実施態様において、環 A は、

【化 5 7】



(例えば、

【化 5 8】

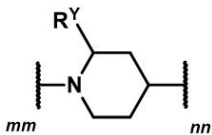


) である。ある実施態様において、 $W^1$  は、N である。ある実施態様において、 $W^2$  は、 $CR^Y$  である。ある実施態様において、 $R^Y$  は、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、例えば、メチルである。

【0 1 0 5】

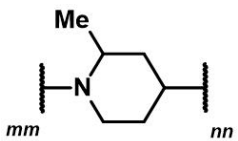
前記実施態様の非限定的な例として、環 A は、

【化 5 9】



(例えば、

【化 6 0】



) でありうる。

【0 1 0 6】

疑義を避けるために、環 A が、

10

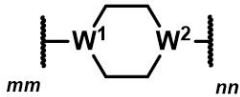
20

30

40

50

## 【化 6 1】



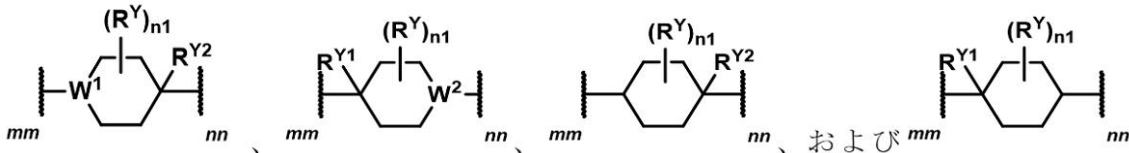
であり； $W^1$ が、 $CR^{Y1}$ であり； $W^2$ が、 $CR^{Y2}$ であり；ならびに $R^{Y1}$ および $R^{Y2}$ 基が一緒になって本明細書に定義されるように（ $C_1 - C_4$ ）アルキレンを形成する場合、環Aは、架橋二環式環基である。

## 【0107】

式IAのある実施態様において、環Aは、

10

## 【化 6 2】



からなる群から選択される。

## 【0108】

これらの実施態様のいずれかにおいて、 $n_1$ は、0である。

20

## 【0109】

式IまたはIAのある実施態様において、環Aは、

1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよいフェニレン；および

1～3個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロアリレン

からなる群から選択される。

## 【0110】

式IまたはIAのある実施態様において、環Aは、

1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよいフェニレン；および

1～3個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい6員ヘテロアリレン

からなる群から選択されるものであって、

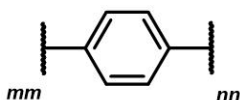
30

$mm$ は、 $nn$ に対してパラまたはメタである。

## 【0111】

式IまたはIAのある実施態様において、環Aは、1～2個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよいフェニレンであって； $mm$ は、 $nn$ に対してパラまたはメタである。ある実施態様において、環Aは、1～2個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい1,4-フェニレンである。前記実施態様の非限定的な例として、環Aは、

## 【化 6 3】



40

でありうる。

## 【0112】

式IまたはIAのある実施態様において、環Aは、

1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式（ $C_5 - C_8$ ）シクロアルキレン；および

1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式5～8員ヘテロシクロアルキレン

からなる群から選択される。

## 【0113】

50

式 I または I A のある実施態様において、環 A は、

1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式  $C_6$  シクロアルキレン；  
および

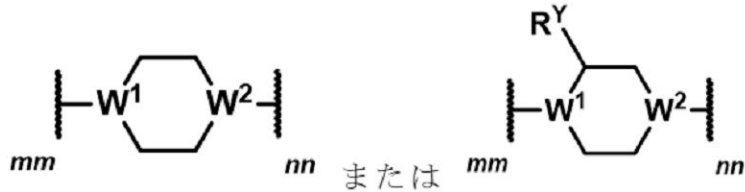
1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 6 員ヘテロシクロアルキレン

からなる群から選択されるものであって、 $mm$  は、 $nn$  に対してパラである。

【0114】

式 I のある実施態様において、 $L^1$  は、 $CH_2$  であり； $L^2$  は、結合であり；ならびに環 A は、

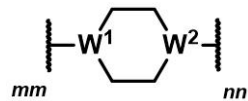
【化 6 4】



10

(例えば、

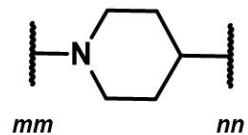
【化 6 5】



20

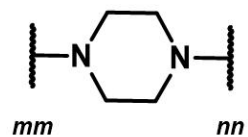
) である。前記実施態様の非限定的な例として、環 A は、

【化 6 6】



でありうる。別の非限定的な例として、環 A は、

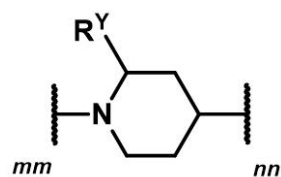
【化 6 7】



30

でありうる。さらなる別の非限定的な例として、環 A は、

【化 6 8】



40

(例えば、 $R^Y$  は、( $C_1 - C_3$ ) アルキル、例えば、メチルである)

でありうる。

【0115】

式 I または I A のある実施態様において、 $L^1$  は、 $CH_2$  であり； $L^2$  は、結合であり；ならびに環 A は、

1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレン；および

50

1 ~ 3 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい 6 員ヘテロアリレン  
からなる群から選択されるものであって、 $mm$  は、 $nn$  に対してパラまたはメタである。

【0116】

式 I または I A のある実施態様において、環 A は、1 ~ 2 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレンであり； $mm$  は、 $nn$  に対してパラまたはメタである。前記実施態様の非限定的な例として、環 A は、

【化69】



10

でありうる。

【0117】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^6$  は、 $CR^{aa}$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^6$  は、 $N$  である。

【0118】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-O-$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-C(R^1)_2-$  (例えば、 $-CH_2-$ ) である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-N(R^N)-$  (例えば、 $NH$ ) である。

20

【0119】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^2$  は、 $-O-$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^2$  は、 $-C(R^1)_2-$  (例えば、 $-CH_2-$ ) である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^2$  は、 $-N(R^N)-$  (例えば、 $NH$ ) である。

【0120】

式 I または I A のある実施態様において、 $R^1$  は、水素である。式 I または I A のある実施態様において、 $R^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキルである。式 I または I A のある実施態様において、 $R^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキルである。式 I または I A のある実施態様において、 $R^1$  は、ハロゲンである。

30

【0121】

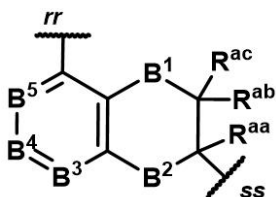
式 I または I A のある実施態様において、 $R^N$  は、 $H$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $R^N$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキルである。式 I または I A のある実施態様において、 $R^N$  は、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキルである。式 I または I A のある実施態様において、 $R^N$  は、 $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキルである。式 I または I A のある実施態様において、 $R^N$  は、 $C(=O)O(C_1 - C_6)$  アルキルである。式 I または I A のある実施態様において、 $R^N$  は、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0122】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、

【化70】

40



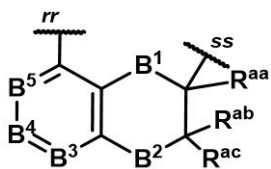
(B - I a)

である。

【0123】

50

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、  
【化 7 1】



( B - I I a )

である。

10

【 0 1 2 4 】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^2$  は、 $-O-$  である。

【 0 1 2 5 】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^2$  は、 $-NR^N-$  (例えば、 $-NH-$ ) である。

【 0 1 2 6 】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^2$  は、 $-C(R^1)_2-$  である。例えば、 $B^1$  は、 $-O-$  であり得；ならびに  $B^2$  は、 $-CH_2-$  でありうる。

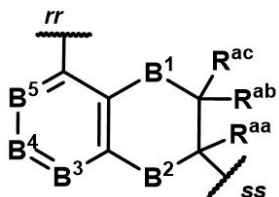
20

【 0 1 2 7 】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-C(R^1)_2-$  であり；ならびに  $B^2$  は、 $-O-$  である。例えば、 $B^1$  は、 $-CH_2-$  であり得；ならびに  $B^2$  は、 $-O-$  でありうる。

【 0 1 2 8 】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、  
【化 7 2】



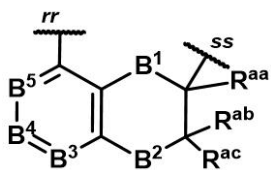
30

( B - I a )

であり； $B^1$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^2$  は、 $-O-$  である。

【 0 1 2 9 】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、  
【化 7 3】



40

( B - I I a )

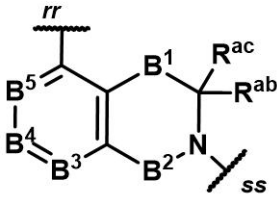
であり； $B^1$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^2$  は、 $-O-$  である。

【 0 1 3 0 】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、

50

## 【化 7 4】



( B - I b )

である。

10

## 【 0 1 3 1】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-C(R^1)_2-$  (例えば、 $-CH_2-$ ) である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^2$  は、 $-C(R^1)_2-$  (例えば、 $-CH_2-$ ) である。

## 【 0 1 3 2】

式 I または I A のある実施態様において、 $R^{aa}$  は、H である。式 I または I A のある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキルである。前記実施態様の非限定的な例として、 $R^{aa}$  は、メチルでありうる。式 I または I A のある実施態様において、 $R^{ab}$  は、H である。式 I または I A のある実施態様において、 $R^{ac}$  は、H である。

20

## 【 0 1 3 3】

式 I または I A のある実施態様において、 $R^{aa}$  は、H であり； $R^{ab}$  は、H であり；ならびに  $R^{ac}$  は、H である。式 I または I A のある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキル (例えば、メチル) であり； $R^{ab}$  は、H であり；ならびに  $R^{ac}$  は、H である。

## 【 0 1 3 4】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^3$  は、CH である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^3$  は、 $CR^a$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^3$  は、N である。

## 【 0 1 3 5】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^4$  は、CH である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^4$  は、 $CR^a$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^4$  は、N である。

30

## 【 0 1 3 6】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^5$  は、CH である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^5$  は、 $CR^a$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^5$  は、N である。

## 【 0 1 3 7】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、CH または  $CR^a$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、CH である。

40

## 【 0 1 3 8】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-O-$  であり； $B^2$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、CH または  $CR^a$  である。ある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、CH である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、H であり； $R^{ab}$  は、H であり；ならびに  $R^{ac}$  は、H である。ある実施態様において、 $B^6$  は、 $CR^{aa}$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキル (例えば、メチル) であり； $R^{ab}$  は、H であり；ならびに  $R^{ac}$  は、H である。

## 【 0 1 3 9】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-O-$  であり； $B^2$  は、 $-NR^N-$  (例えば、 $-NH-$ ) であり；ならびに  $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、CH また

50

は  $CR^a$  である。ある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、 $CH$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $H$  であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。ある実施態様において、 $B^6$  は、 $CR^{aa}$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキル（例えば、メチル）であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。

## 【0140】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-O-$  であり； $B^2$  は、 $-CH_2-$  であり；ならびに  $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、 $CH$  または  $CR^a$  である。ある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、 $CH$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $H$  であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。ある実施態様において、 $B^6$  は、 $CR^{aa}$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキル（例えば、メチル）であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。

10

## 【0141】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  は、 $-CH_2-$  であり； $B^2$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、 $CH$  または  $CR^a$  である。ある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、 $CH$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $H$  であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。ある実施態様において、 $B^6$  は、 $CR^{aa}$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキル（例えば、メチル）であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。

## 【0142】

式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  および  $B^2$  は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、 $CH$  である。式 I または I A のある実施態様において、 $B^1$  および  $B^2$  のうちの 1 つは、 $-CH_2-$  であり； $B^1$  および  $B^2$  のうちのもう一方は、 $-O-$  であり；ならびに  $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、 $CH$  である。ある実施態様において、 $B^6$  は、 $CR^{aa}$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $H$  であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキル（例えば、メチル）であり； $R^{ab}$  は、 $H$  であり；ならびに  $R^{ac}$  は、 $H$  である。

20

## 【0143】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、 $(B - Ia)$  であり； $R^{aa}$  および  $B^2$  の両方が結合している炭素原子は、 $(S)$  - 配置を有する。式 I または I A のある実施態様において、環 B は、 $(B - Ia)$  であり； $R^{aa}$  および  $B^2$  の両方が結合している炭素原子は、 $(R)$  - 配置を有する。

30

## 【0144】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、 $(B - II)$  であり； $B^6$  は、 $CR^{aa}$  であり； $R^{aa}$  および  $B^1$  の両方が結合している炭素原子は、 $(S)$  - 配置を有する。

## 【0145】

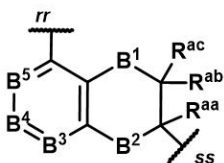
式 I または I A のある実施態様において、環 B は、 $(B - II)$  であり； $B^6$  は、 $CR^{aa}$  であり； $R^{aa}$  および  $B^1$  の両方が結合している炭素原子は、 $(R)$  - 配置を有する。

## 【0146】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、

40

## 【化75】



$(B - Ia)$

であって、式中、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、各々、 $CH$  であり； $B^1$  および  $B^2$  は、各

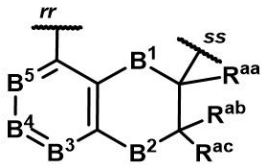
50

々、 - O - であり； $R^{ac}$  および  $R^{ab}$  は、各々、H であり；ならびに  $R^{aa}$  は、H または (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル (例えば、H またはメチル) である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  および B<sup>2</sup> の両方が結合している炭素原子は、(R) - 配置を有する。ある実施態様において、 $R^{aa}$  および B<sup>2</sup> の両方が結合している炭素原子は、(S) - 配置を有する。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、H である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、メチルである。

【0147】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、

【化76】



10

(B - I I a)

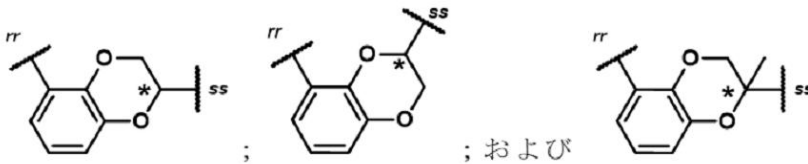
であって、式中、B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、および B<sup>5</sup> は、各々、CH であり；B<sup>1</sup> および B<sup>2</sup> は、各々、- O - であり； $R^{ac}$  および  $R^{ab}$  は、各々、H であり；ならびに  $R^{aa}$  は、H または (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルである。ある実施態様において、 $R^{aa}$  および B<sup>1</sup> の両方が結合している炭素原子は、(S) - 配置を有する。ある実施態様において、 $R^{aa}$  および B<sup>1</sup> の両方が結合している炭素原子は、(R) - 配置を有する。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、H である。ある実施態様において、 $R^{aa}$  は、メチルである。

20

【0148】

式 I または I A のある実施態様において、環 B は、

【化77】



30

からなる群から選択される。ある実施態様において、\* の印の付いた炭素原子は、(R) - 配置を有する。ある実施態様において、\* の印の付いた炭素原子は、(S) - 配置を有する。

【0149】

式 I または I A のある実施態様において、環 C は、フェニル、5 ~ 6 員ヘテロアリアル、および 5 ~ 10 員ビシクロヘテロアリアルからなる群から選択される。

【0150】

式 I または I A のある実施態様において、環 C は、フェニルである。

【0151】

式 I または I A のある実施態様において、b は、1 ~ 3 である。

40

【0152】

式 I または I A のある実施態様において、b は、2 である。

【0153】

式 I または I A のある実施態様において、b は、1 である。

【0154】

式 I または I A のある実施態様において、b は、0 である。

【0155】

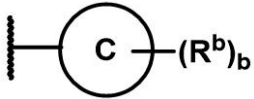
式 I または I A のある実施態様において、環 C は、フェニルであり；ならびに b は、2 である。

50

【 0 1 5 6 】

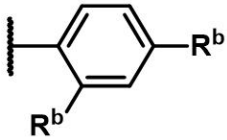
式 I または I A のある実施態様において、

【 化 7 8 】



は、

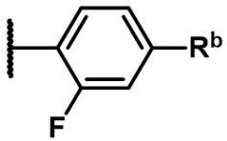
【 化 7 9 】



10

(例えば、

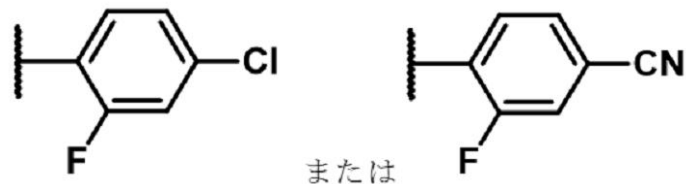
【 化 8 0 】



20

、例えば、

【 化 8 1 】



または

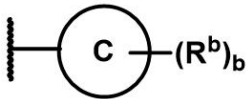
)である。

30

【 0 1 5 7 】

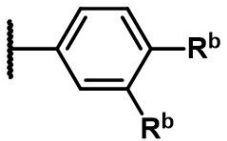
式 I または I A のある実施態様において、

【 化 8 2 】



は、

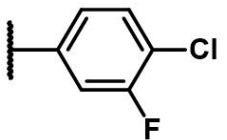
【 化 8 3 】



40

(例えば、

【 化 8 4 】



50

)である。

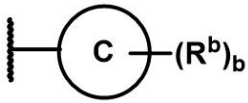
【0158】

式IまたはIAのある実施態様において、環Cは、フェニルであり；ならびにbは、1である。

【0159】

式IまたはIAのある実施態様において、

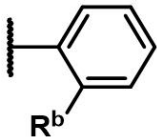
【化85】



10

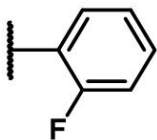
は、

【化86】



(例えば、

【化87】



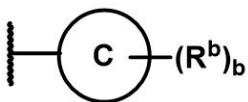
20

)である。

【0160】

式IまたはIAのある実施態様において、

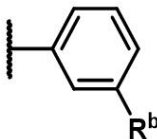
【化88】



30

は、

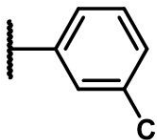
【化89】



40

(例えば、

【化90】



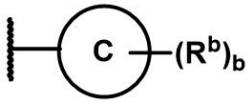
)である。

【0161】

式IまたはIAのある実施態様において、

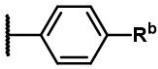
50

【化 9 1】



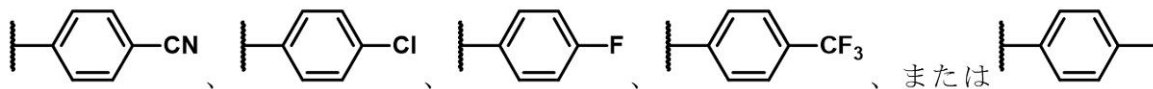
は、

【化 9 2】



(例えば、

【化 9 3】



)である。

【0162】

式 I または I A のある実施態様において、環 C は、フェニルであり；ならびに b は、0 である。

【0163】

式 I または I A のある実施態様において、 $R^b$  の各々は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロゲン、および C N からなる群から選択される。

【0164】

式 I または I A のある実施態様において、 $R^b$  の各々は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロゲン、および C N からなる群から選択される。

【0165】

式 I または I A のある実施態様において、 $R^b$  の各々は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および C N からなる群から選択される。

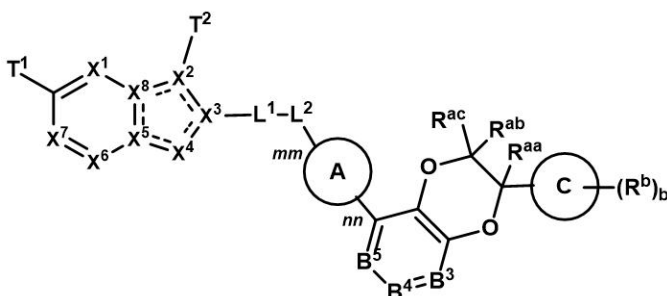
【0166】

式 I または I A のある実施態様において、 $R^b$  の各々は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、および C N からなる群から選択される。

【0167】

式 I または I A のある実施態様において、前記化合物は、式 I B :

【化 9 4】



式 I B

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【0168】

式 I または I A のある実施態様において、前記化合物は、式 I C :

10

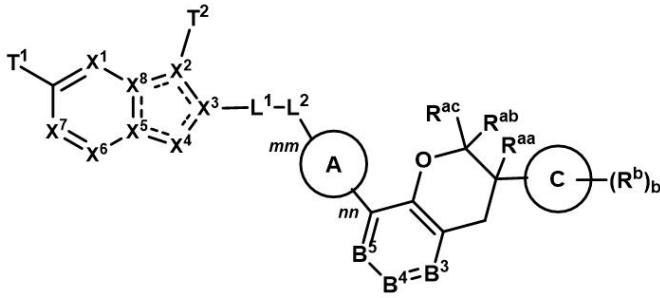
20

30

40

50

【化 9 5】



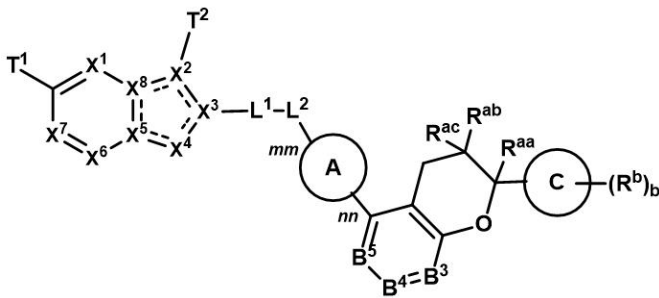
式 I C

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 6 9】

式 I または I A のある実施態様において、前記化合物は、式 I D :

【化 9 6】



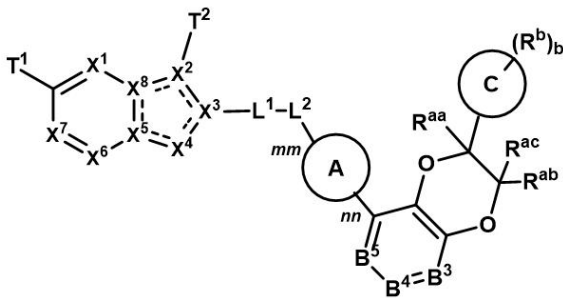
式 I D

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 7 0】

式 I または I A のある実施態様において、前記化合物は、式 I E :

【化 9 7】



式 I E

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 7 1】

式 I B、I C、I D、および I E において、 $T^1$ 、 $T^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、環 A (mm および nn を含む)、 $B^3$ 、 $B^4$ 、 $B^5$ 、 $R^{aa}$ 、 $R^{ab}$ 、 $R^{ac}$ 、環 C、 $R^b$ 、および b は、本明細書のいずれかの式 I または I A について定義されるとおりでありうる。

【 0 1 7 2】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は、独立して、CH および  $CR^a$  からなる群から選択される。

【 0 1 7 3】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $B^3$ 、 $B^4$ 、および  $B^5$  は

10

20

30

40

50

、CHである。

【0174】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $R^{aa}$ は、Hであり；ならびに $R^{ab}$ および $R^{ac}$ は、Hである。

【0175】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $R^{aa}$ は、 $(C_1 - C_3)$ アルキル（例えば、メチル）であり；ならびに $R^{ab}$ および $R^{ac}$ は、Hである。

【0176】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $X^8$ 、 $X^5$ 、および $X^3$ は、Cであり； $X^2$ および $X^4$ は、Nであり； $X^7$ は、CHであり；ならびに $X^1$ および $X^6$ は、独立して、CHまたはNである。式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $X^1$ は、Nであり；ならびに $X^6$ は、CHである。式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $X^1$ は、CHであり；ならびに $X^6$ は、CHである。式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $X^1$ は、CHであり；ならびに $X^6$ は、Nである。

10

【0177】

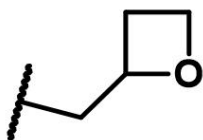
式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $T^1$ は、 $C(=O)OH$ である。

【0178】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $T^2$ は、4～6員ヘテロシクロアルキルで置換されている $(C_1 - C_3)$ アルキルである。式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $T^2$ は、オキサニルで置換されている $(C_1 - C_3)$ アルキルである。前記実施態様の非限定的な例として、 $T^2$ は、

20

【化98】



（例えば、 $T^2$ の立体中心は、(S)-配置を有しうる）

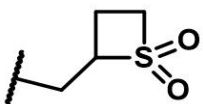
30

でありうる。

【0179】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $T^2$ は、

【化99】



である。

【0180】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $T^2$ は、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシで置換されている $(C_1 - C_3)$ アルキルである。ある実施態様において、 $T^2$ は、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシで置換されている $(C_1 - C_3)$ アルキルである。ある実施態様において、 $T^2$ は、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシで置換されている $(C_2 - C_3)$ アルキルである。非限定的な例として、 $T^2$ は、 $CH_2CH_2OCH_3$ である。

40

【0181】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $L^2$ は、結合である。

【0182】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $L^1$ は、 $CH_2$ である。

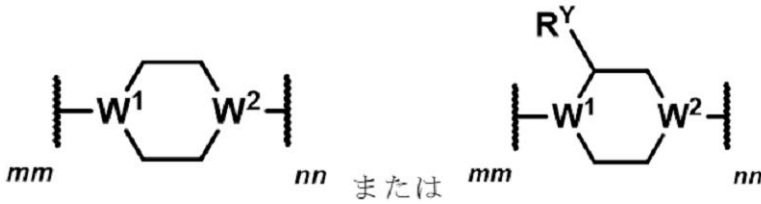
【0183】

50

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $L^1$  は、 $CH_2$  であり；な  
らびに  $L^2$  は、結合である。

【0184】

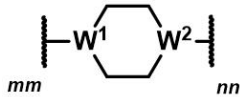
式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、環 A は、  
【化100】



10

(例えば、

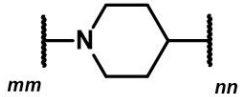
【化101】



) である。ある実施態様において、 $W^1$  は、N である。ある実施態様において、 $W^2$  は、  
 $CR^{Y2}$  である。ある実施態様において、 $R^{Y2}$  は、水素である。ある実施態様において  
、 $W^2$  は、N である。非限定的な例として、環 A は、

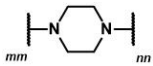
20

【化102】



でありうる。別の非限定的な例として、環 A は、

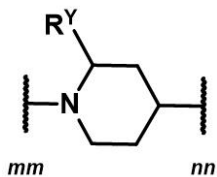
【化103】



30

でありうる。さらなる別の非限定的な例として、環 A は、

【化104】



(例えば、 $R^Y$  は、( $C_1 - C_3$ ) アルキルである)

でありうる。

40

【0185】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、環 A は、

1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよいフェニレン；

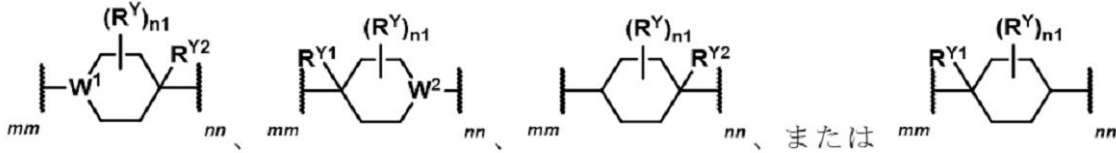
1 ~ 3 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリレン；

1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 ( $C_5 - C_8$ ) シクロアル  
ルキレン；

1 ~ 4 個の  $R^Y$  で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 5 ~ 8 員ヘテロシクロアル  
ルキレン；

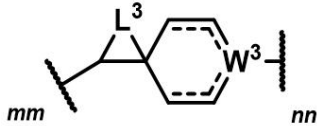
50

## 【化105】



[ 式中、 $n_1$  は、0、1、または2であり； $W^1$  は、 $CR^{Y1}$  またはNであり；ならびに  $W^2$  は、 $CR^{Y2}$  またはNである ]；ならびに

## 【化106】



[ 式中、 $W^3$  は、C、 $CR^{Y3}$ 、またはNであり、 $L^3$  は、 $(C_1 - C_3)$  アルキレンであり、各

## 【化107】

は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合であるが、但し、(1)  $W^3$  を含む環は、部分不飽和であるか、または(2)  $L^3$  は、 $(C_2 - C_3)$  アルキレンである ]

からなる群から選択されるものであって、式中、

$mm$  は、 $L^2$  への結合点を示し、 $nn$  は、環Bへの結合点を示し；ならびに

$R^Y$  の各々は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$  ハロアルコキシからなる群から選択され；

$R^{Y3}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、オキソ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$  ハロアルコキシからなる群から選択され；

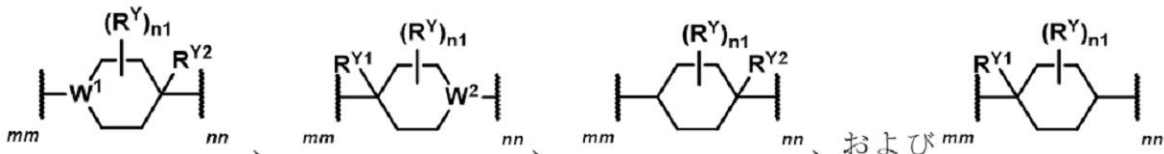
$R^{Y1}$  および $R^{Y2}$  は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$  ハロアルコキシからなる群から選択されるか；または

$R^{Y1}$  および $R^{Y2}$  基は、一緒になって $(C_1 - C_4)$  アルキレンを形成し、前記 $(C_1 - C_4)$  アルキレンの $CH_2$  単位のうちの1つは、O、S、NH、およびN $(C_1 - 3)$  アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてもよい。

## 【0186】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、環Aは、

## 【化108】



からなる群から選択されるものであって、式中、

$n_1$  は、0、1、または2であり； $W^1$  は、 $CR^{Y1}$  またはNであり、ならびに $W^2$  は、 $CR^{Y2}$  またはNであり；ならびに

$R^{Y1}$  および $R^{Y2}$  は、独立して、ハロゲン、シアノ、 $-OH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_3)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ、および $(C_1 - C_3)$  ハ

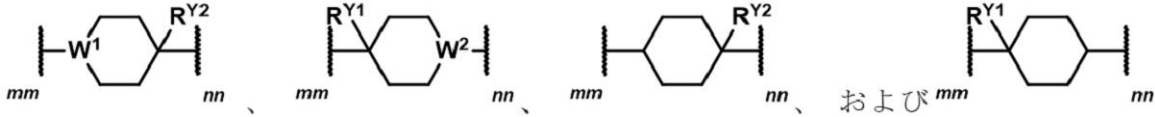
ロアルコキシからなる群から選択されるか；または

$R^{Y1}$  および  $R^{Y2}$  基は、一緒になって ( $C_1 - C_4$ ) アルキレンを形成し、前記 ( $C_1 - C_4$ ) アルキレンの  $CH_2$  単位のうちの1つは、O、S、NH、および  $N(C_{1-3})$  アルキルからなる群から選択されるヘテロ原子によって適宜置換されていてよい。ある実施態様において、 $n1$  は、0である。

【0187】

これらの実施態様のいずれかにおいて、環Aは、

【化109】



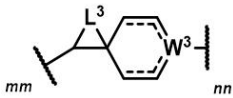
10

からなる群から選択される。

【0188】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、環Aは、

【化110】



20

であって、式中、 $W^3$  は、C、 $CR^{Y3}$ 、またはNであり、 $L^3$  は、( $C_1 - C_3$ ) アルキレンであり、ならびに各

【化111】



は、独立して、原子価が許容されるような、単結合または二重結合であるが、但し、(1)  $W^3$  を含む環は、部分不飽和であるか、または(2)  $L^3$  は、( $C_2 - C_3$ ) アルキレンである。

【0189】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、環Aは、

1~4個の $R^Y$ で適宜置換されていてよいフェニレン；および

1~3個の $R^Y$ で適宜置換されていてよい5~6員ヘテロアリレン

からなる群から選択される。

【0190】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、環Aは、

1~4個の $R^Y$ で適宜置換されていてよいフェニレン；および

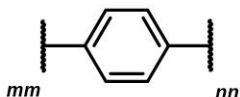
1~3個の $R^Y$ で適宜置換されていてよい6員ヘテロアリレン

からなる群から選択されるものであって、 $mm$ は、 $nn$ に対してパラまたはメタである。

【0191】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、環Aは、1~2個の $R^Y$ で適宜置換されていてよいフェニレンであり； $mm$ は、 $nn$ に対してパラまたはメタである。ある実施態様において、環Aは、1~2個の $R^Y$ で適宜置換されていてよい1,4-フェニレンである。前記実施態様の非限定的な例として、環Aは、

【化112】



である。

50

## 【 0 1 9 2 】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、環 A は、  
1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 (C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキレン；および

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 5 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレン

からなる群から選択される。

## 【 0 1 9 3 】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、環 A は、

1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 C<sub>6</sub> シクロアルキレン；  
および

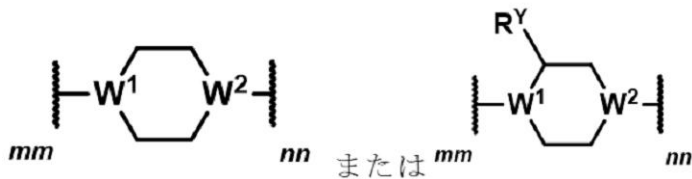
1 ~ 4 個の R<sup>Y</sup> で適宜置換されていてもよい部分不飽和単環式 6 員ヘテロシクロアルキレン

からなる群から選択される。ある実施態様において、mm は、nn に対してパラである。

## 【 0 1 9 4 】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、L<sup>1</sup> は、CH<sub>2</sub> であり；L<sup>2</sup> は、結合であり；ならびに環 A は、

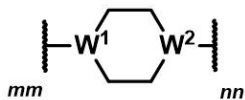
## 【 化 1 1 3 】



20

(例えば、

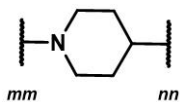
## 【 化 1 1 4 】



30

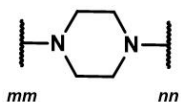
) である。前記実施態様の非限定的な例として、環 A は、

## 【 化 1 1 5 】



でありうる。別の非限定的な例として、環 A は、

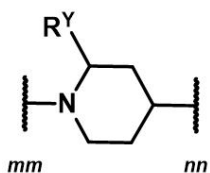
## 【 化 1 1 6 】



40

でありうる。さらなる別の非限定的な例として、環 A は、

## 【 化 1 1 7 】



50

(例えば、 $R^Y$ は、 $(C_1 - C_3)$ アルキルである)  
でありうる。

【0195】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $L^1$ は、 $CH_2$ であり； $L^2$ は、結合であり；ならびに環Aは、

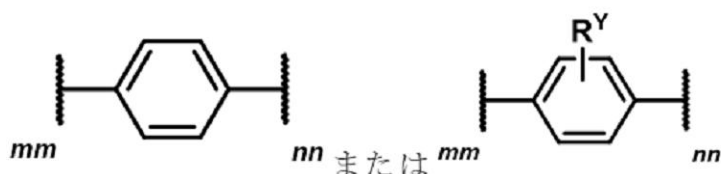
1～4個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよいフェニレン；および

1～3個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい5～6員ヘテロアリレン  
からなる群から選択される。

【0196】

これらの実施態様のいずれかにおいて、 $mm$ は、 $nn$ に対してメタまたはパラである。  
ある実施態様において、環Aは、1～2個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよいフェニレン  
であり；ならびに $mm$ は、 $nn$ に対してメタまたはパラである。ある実施態様において、  
環Aは、1～2個の $R^Y$ で適宜置換されていてもよい1,4-フェニレンである。前記実  
施態様の非限定的な例として、環Aは、

【化118】



10

20

でありうる。

【0197】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、環Cは、フェニルである。

【0198】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $b$ は、1～3である。

【0199】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $b$ は、2である。

【0200】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $b$ は、1である。

30

【0201】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、 $b$ は、0である。

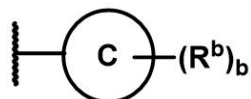
【0202】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、環Cは、フェニルであり；  
ならびに $b$ は、2である。

【0203】

式IB、IC、ID、またはIEのある実施態様において、

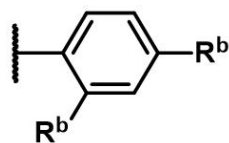
【化119】



40

は、

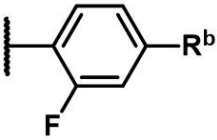
【化120】



(例えば、

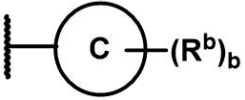
50

【化 1 2 1】



)である。例えば、

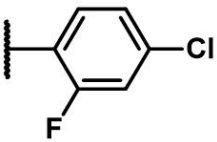
【化 1 2 2】



10

は、

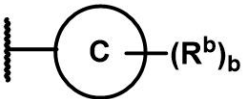
【化 1 2 3】



でありうる。別の非限定的な例として、

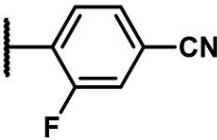
20

【化 1 2 4】



は、

【化 1 2 5】



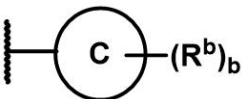
30

でありうる。

【0 2 0 4】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、

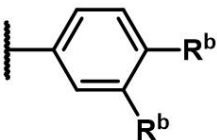
【化 1 2 6】



40

は、

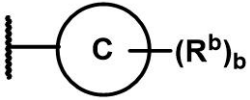
【化 1 2 7】



である。例えば、

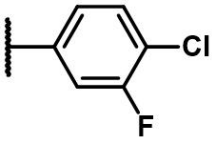
50

【化 1 2 8】



は、

【化 1 2 9】



10

でありうる。

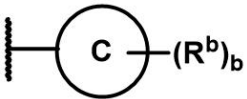
【0 2 0 5】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、環 C は、フェニルであり；  
ならびに b は、1 である。

【0 2 0 6】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、

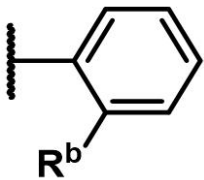
【化 1 3 0】



20

は、

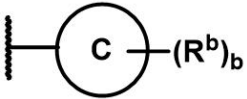
【化 1 3 1】



30

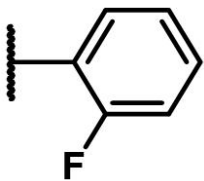
である。例えば、

【化 1 3 2】



は、

【化 1 3 3】



40

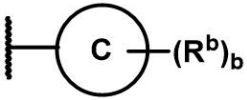
でありうる。

【0 2 0 7】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、

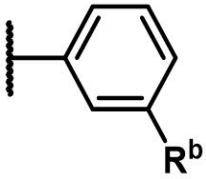
50

【化 1 3 4】



は、

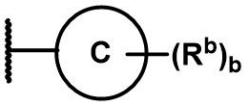
【化 1 3 5】



10

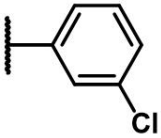
であり、例えば、

【化 1 3 6】



は、

【化 1 3 7】



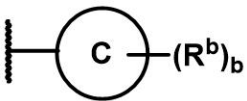
20

でありうる。

【0 2 0 8】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、

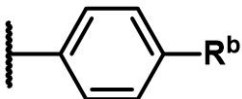
【化 1 3 8】



30

は、

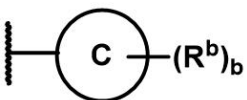
【化 1 3 9】



40

である。例えば、

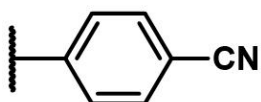
【化 1 4 0】



は、

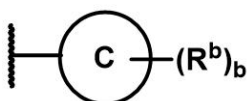
50

【化 1 4 1】



でありうる。別の非限定的な例として、

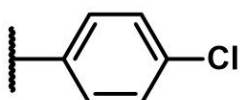
【化 1 4 2】



10

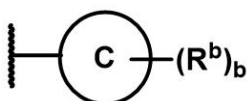
は、

【化 1 4 3】



でありうる。別の非限定的な例として、

【化 1 4 4】



20

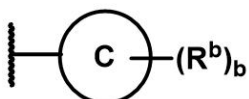
は、

【化 1 4 5】



でありうる。別の非限定的な例として、

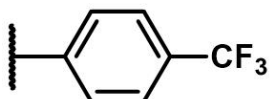
【化 1 4 6】



30

は、

【化 1 4 7】



40

でありうる。

【0 2 0 9】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、環 C は、フェニルであり；  
ならびに b は、0 である。

【0 2 1 0】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、R<sup>b</sup> の各々は、独立して、  
(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハ  
ロゲン、および CN からなる群から選択される。

【0 2 1 1】

50

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $R^b$  の各々は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロゲン、および CN からなる群から選択される。

## 【0212】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $R^b$  の各々は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および CN からなる群から選択される。

## 【0213】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $R^b$  の各々は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、および CN からなる群から選択される。

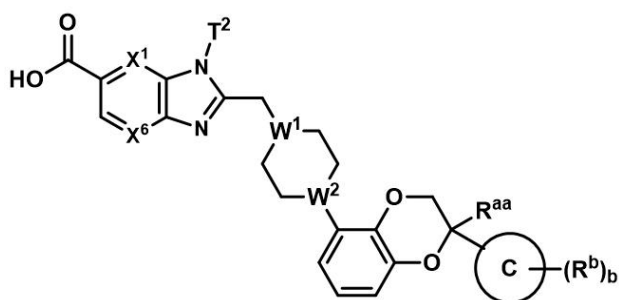
## 【0214】

式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $R^{aa}$  および環 C の両方が結合している炭素原子は、 $(S)$ -配置を有する。式 I B、I C、I D、または I E のある実施態様において、 $R^{aa}$  および環 C の両方が結合している炭素原子は、 $(R)$ -配置を有する。

## 【0215】

ある実施態様において、式 I の化合物は、式 I B - 1 :

## 【化148】



式 I B - 1

[ 式中、

$X^1$  および  $X^6$  は、独立して、N または CH であり；

$T^2$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルで置換されている  $(C_1 - C_3)$  アルキルであって、

前記  $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアル各々は、ハロゲン、CN、および  $(C_1 - C_6)$  アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で適宜置換されていてもよく；

$W^1$  および  $W^2$  は、独立して、N または CH であり；

$R^{aa}$  は、H または  $(C_1 - C_3)$  アルキルであり；

環 C は、フェニルおよび 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され；

b は、0、1、または 2 であり；ならびに

$R^b$  の各々は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロゲン、および CN からなる群から選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

## 【0216】

式 I B のある実施態様において：

$X^6$  は、CH であり；

$X^1$  は、N または CH であり；

$T^2$  は、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている  $(C_1 - C_3)$  アルキルであり；

環 C は、フェニルおよび 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され；ならびに

b は、1 または 2 である。

## 【0217】

式 I B のある実施態様において：

$X^6$  は、 $CH$  であり； $X^1$  は、 $N$  または  $CH$  であり；

$T^2$  は、オキセタニルで置換されている ( $C_1 - C_3$ ) アルキルであり；

$W^1$  は、 $N$  であり； $W^2$  は、 $CH$  であり；

$R^{aa}$  は、 $H$  またはメチルであり；

環  $C$  は、フェニルであり；

$b$  は、1 または 2 であり；ならびに

$R^b$  の各々は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および  $CN$  からなる群から選択される。

10

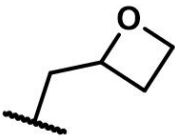
## 【0218】

式 I B のある実施態様において：

$X^6$  は、 $CH$  であり； $X^1$  は、 $N$  であり；

$T^2$  は、

## 【化149】



20

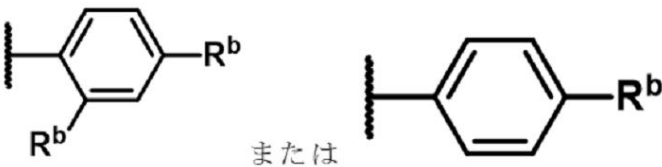
であり；

$W^1$  は、 $N$  であり； $W^2$  は、 $CH$  であり、

$R^{aa}$  は、 $H$  またはメチルであり；

環  $C$  は、

## 【化150】



30

であり；ならびに

$R^b$  の各々は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および  $CN$  からなる群から選択される。

## 【0219】

式 I B のある実施態様において、 $R^{aa}$  が結合している炭素原子は、 $(R)$  - 配置を有する。

## 【0220】

式 I B のある実施態様において、 $R^{aa}$  が結合している炭素原子は、 $(S)$  - 配置を有する。

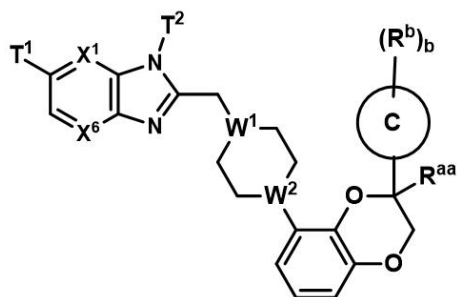
40

## 【0221】

ある実施態様において、式 I の化合物は、式 I E - 1：

50

## 【化 1 5 1】



式 I E - 1

10

[ 式中、

$X^1$  および  $X^6$  は、独立して、N または CH であり；

$T^2$  は、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、(  $C_1 - C_6$  ) ハロアルコキシ、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルで置換されている (  $C_1 - C_3$  ) アルキルであって、

前記 (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、ハロゲン、CN、および (  $C_1 - C_6$  ) アルキルからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で適宜置換されていてもよく；

$W^1$  および  $W^2$  は、独立して、N または CH であり；

$R^{aa}$  は、H または (  $C_1 - C_3$  ) アルキルであり；

環 C は、フェニルおよび 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され；

b は、0、1、または 2 であり；ならびに

$R^b$  の各々は、独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_1 - C_6$  ) ハロアルキル、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、ハロゲン、および CN からなる群から選択される ]  
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

20

## 【 0 2 2 2 】

式 I E のある実施態様において：

$X^6$  は、CH であり；

$X^1$  は、N または CH であり；

$T^2$  は、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換されている (  $C_1 - C_3$  ) アルキルであり；

30

環 C は、フェニルおよび 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され；ならびに

b は、1 または 2 である。

## 【 0 2 2 3 】

式 I E のある実施態様において：

$X^6$  は、CH であり； $X^1$  は、N または CH であり；

$T^2$  は、オキセタニルで置換されている (  $C_1 - C_3$  ) アルキルであり；

$W^1$  は、N であり； $W^2$  は、CH であり；

$R^{aa}$  は、H またはメチルであり；

環 C は、フェニルであり；

b は、1 または 2 であり；ならびに

$R^b$  の各々は、独立して、- F、- Cl、- CH<sub>3</sub>、- CF<sub>3</sub>、および CN からなる群から選択される。

40

## 【 0 2 2 4 】

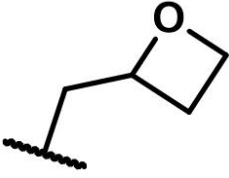
式 I E のある実施態様において：

$X^6$  は、CH であり； $X^1$  は、N であり；

$T^2$  は、

50

【化 1 5 2】



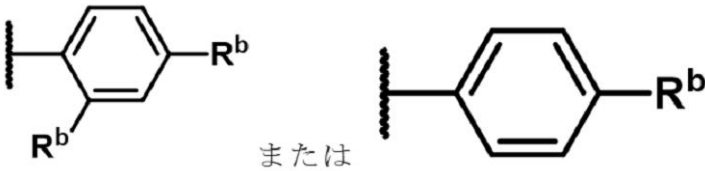
であり；

 $W^1$  は、N であり； $W^2$  は、CH であり； $R^{aa}$  は、H またはメチルであり；

環 C は、

10

【化 1 5 3】



であり；ならびに

 $R^b$  の各々は、独立して、-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、およびCN からなる群から選択される。

20

【0 2 2 5】

式 I E のある実施態様において、 $R^{aa}$  が結合している炭素原子は、(R) - 配置を有する。

【0 2 2 6】

式 I E のある実施態様において、 $R^{aa}$  が結合している炭素原子は、(S) - 配置を有する。

【0 2 2 7】

ある実施態様において、前記化合物は、表 C 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

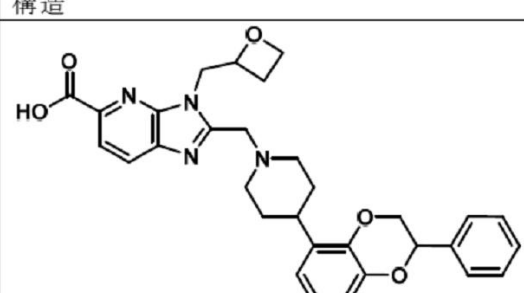
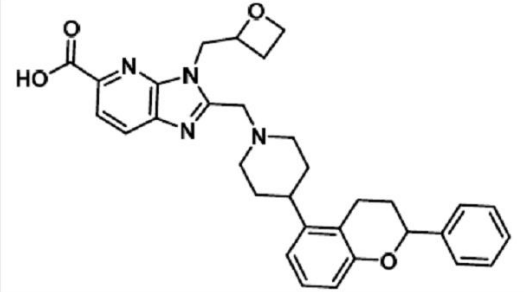
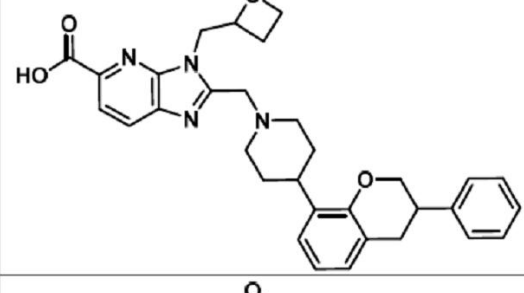
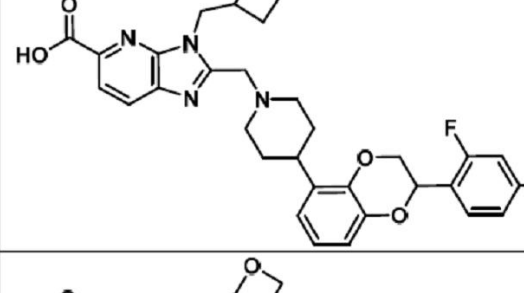
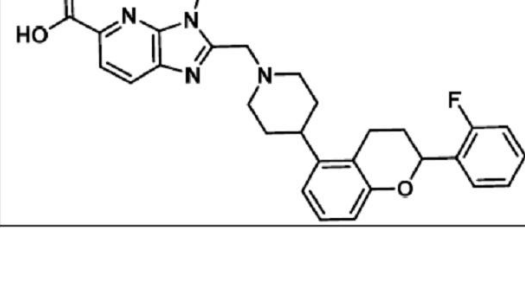
30

表 C 1

40

50

【表 1】

化合物番号	構造
101	
102	
103	
104	
105	

10

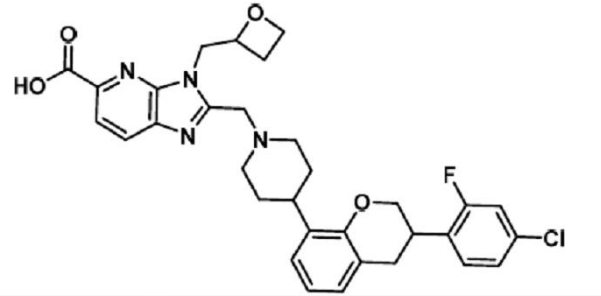
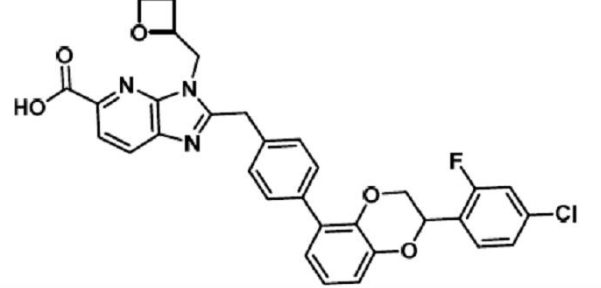
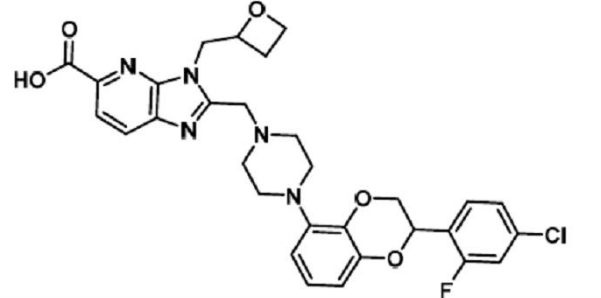
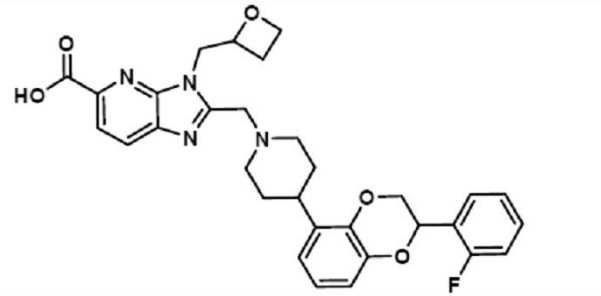
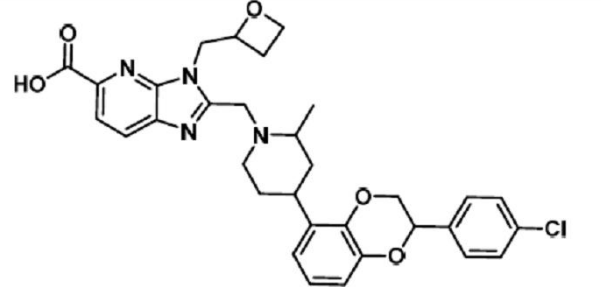
20

30

40

50

【表 2】

106	
107	
108	
109	
110	

10

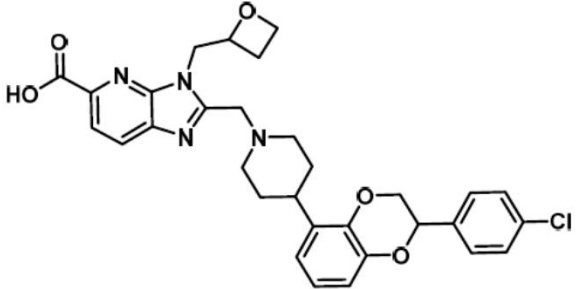
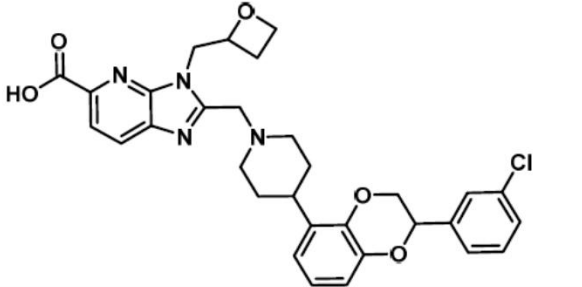
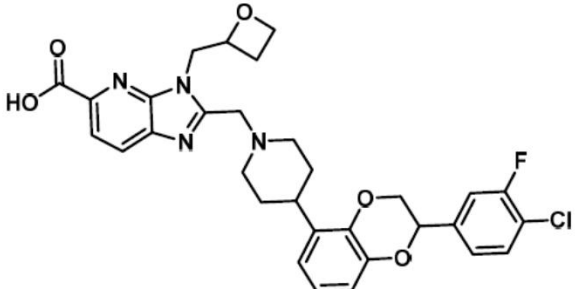
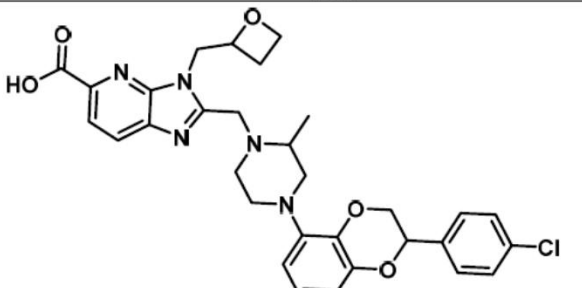
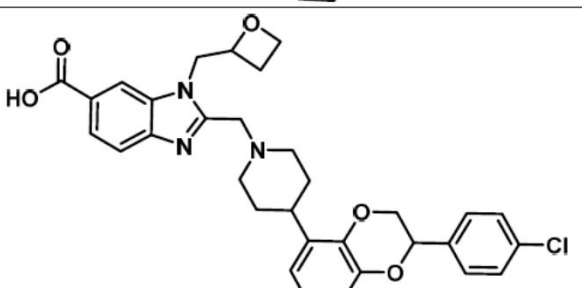
20

30

40

50

【表 3】

1 1 1	
1 1 2	
1 1 3	
1 1 4	
1 1 5	

10

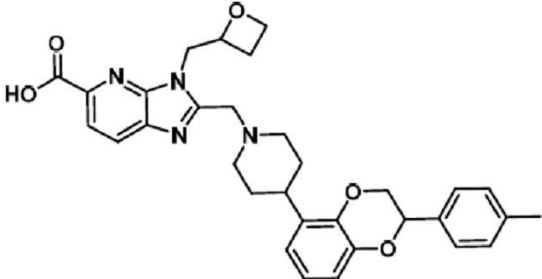
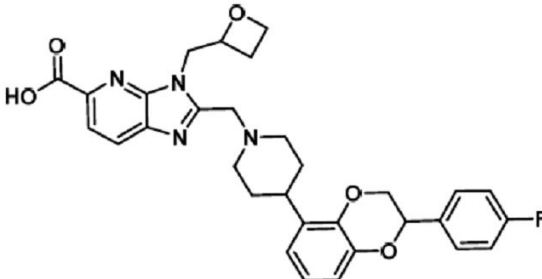
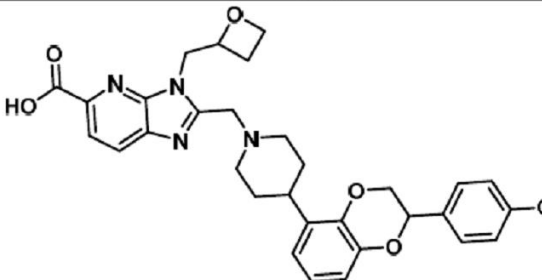
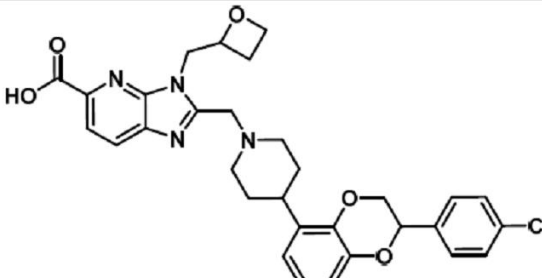
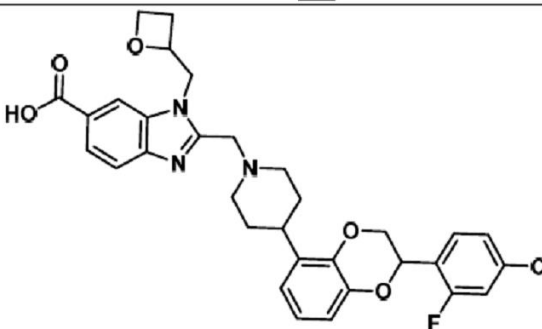
20

30

40

50

【表 4】

116	
117	
118	
119	
120	

10

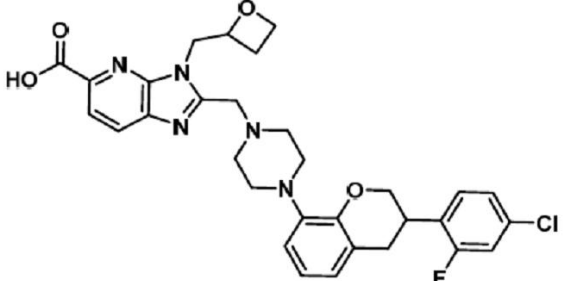
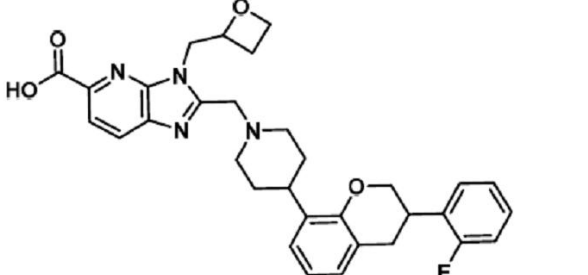
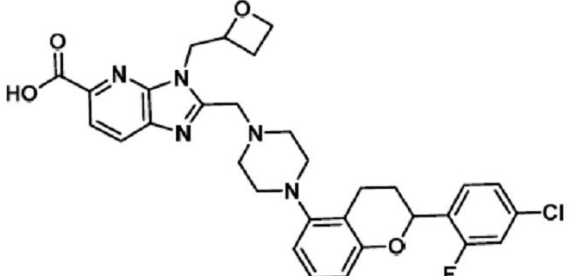
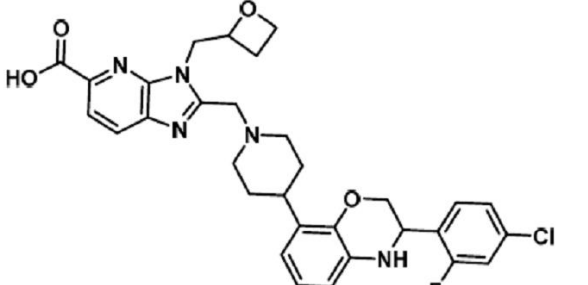
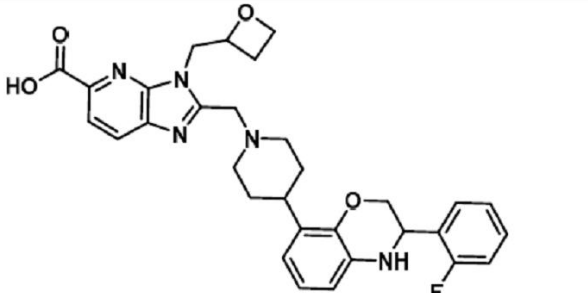
20

30

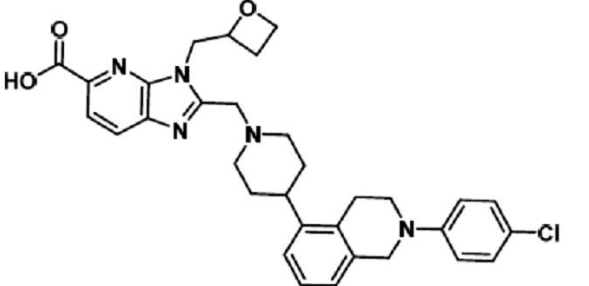
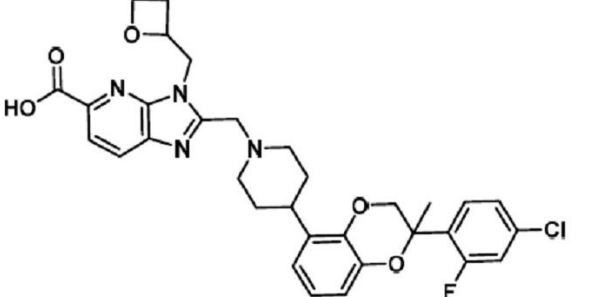
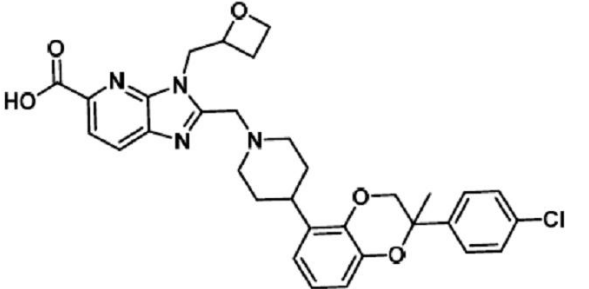
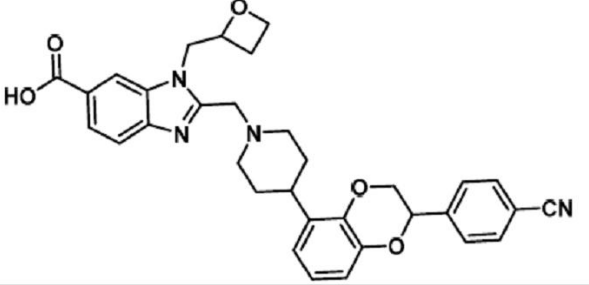
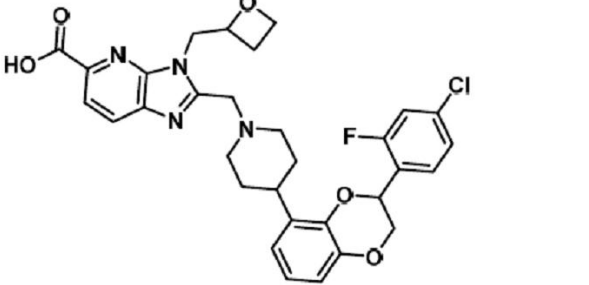
40

50

【表 5】

1 2 1		
1 2 2		10
1 2 3		20
1 2 4		30
1 2 5		40

【表 6】

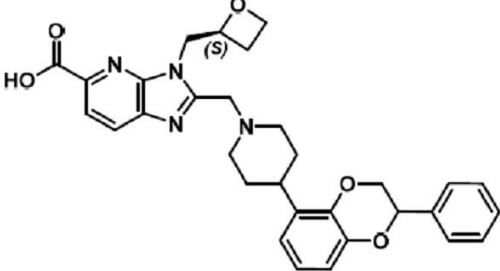
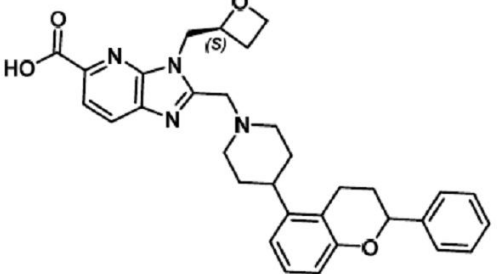
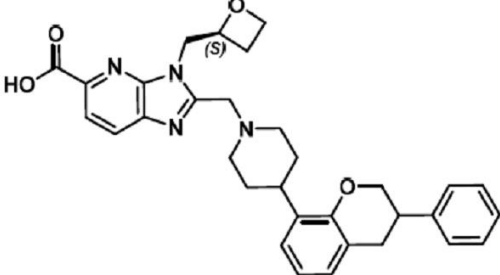
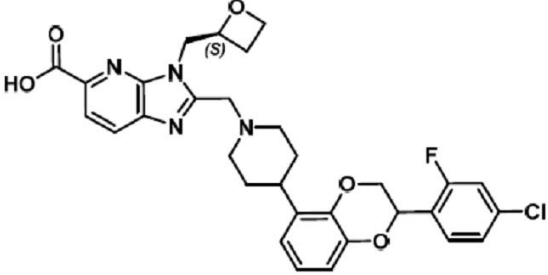
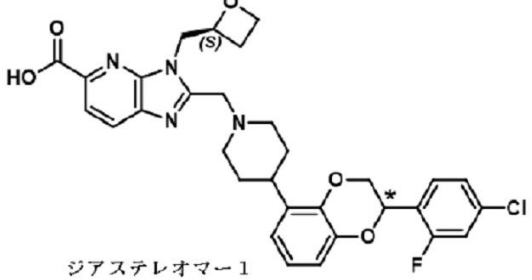
1 2 6		
1 2 7		10
1 2 8		20
1 2 9		30
1 3 0		40

## 【0 2 2 8】

ある実施態様において、前記化合物は、表 C 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

表 C 2

【表 7】

化合物番号	構造
101a	
102a	
103a	
104a	
104b	 <p data-bbox="400 1671 587 1700">ジアステレオマー1</p>

10

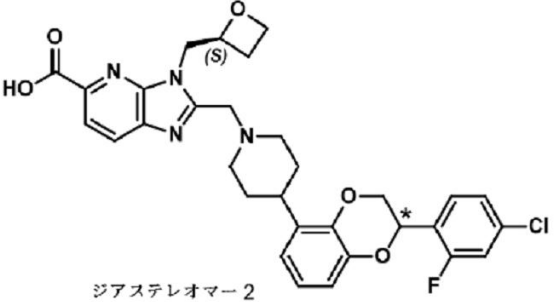
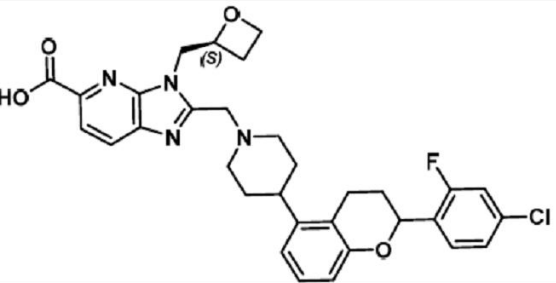
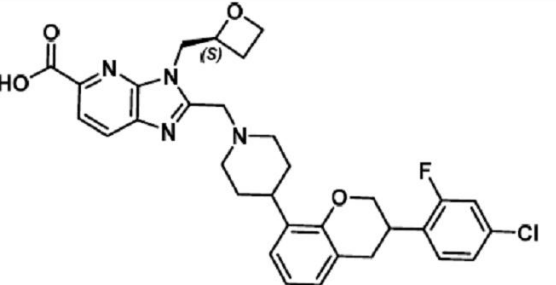
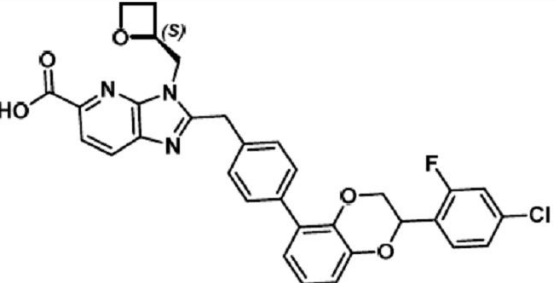
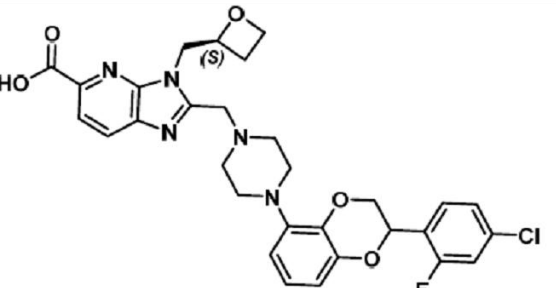
20

30

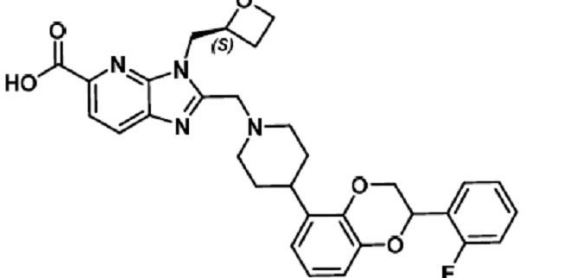
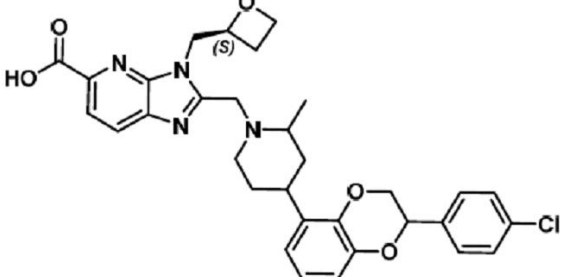
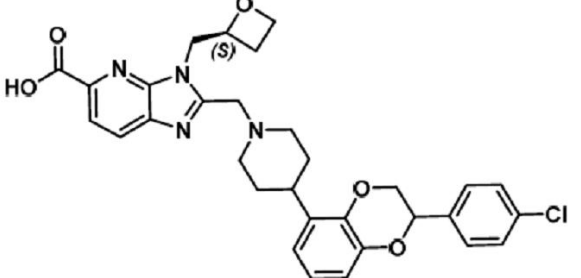
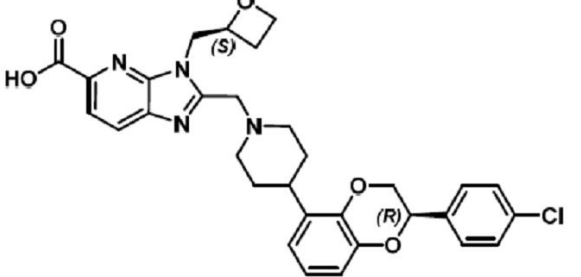
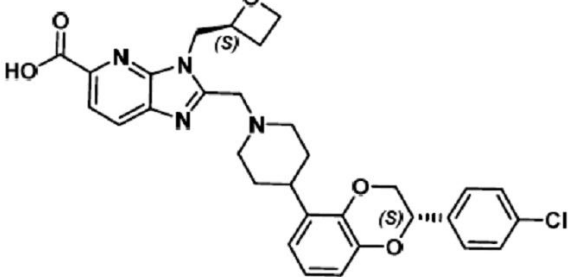
40

50

【表 8】

104c	 <p>ジアステレオマー 2</p>	10
105a		20
106a		30
107a		40
108a		50

【表 9】

1 0 9 a	
1 1 0 a	
1 1 1 a	
1 1 1 b	
1 1 1 c	

10

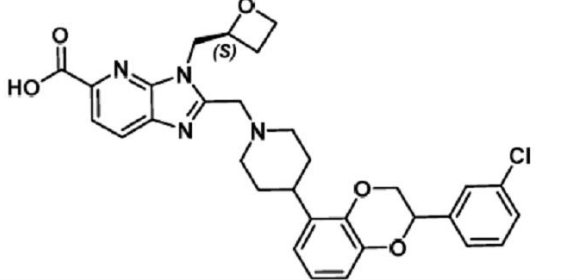
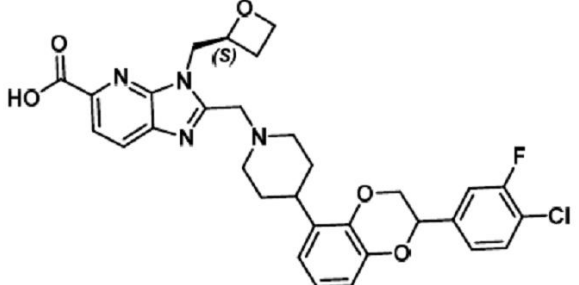
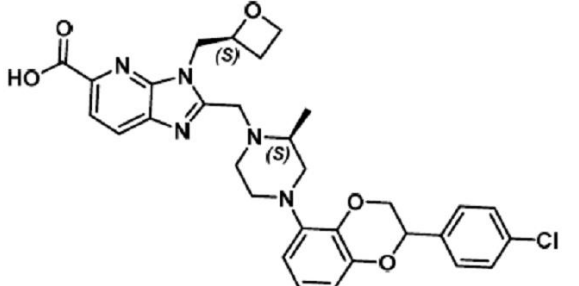
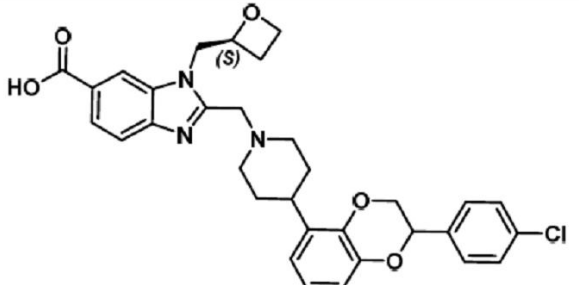
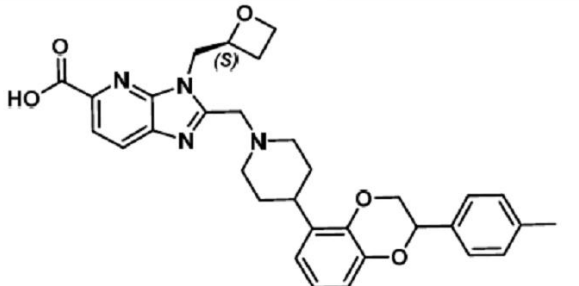
20

30

40

50

【表 10】

112a	
113a	
114a	
115a	
116a	

10

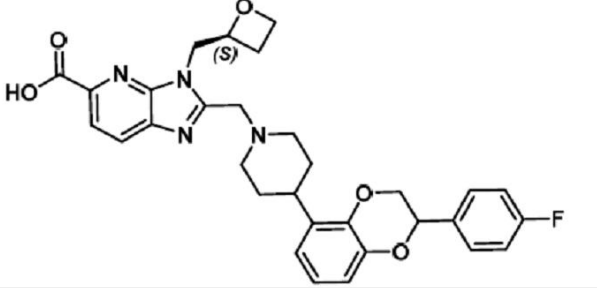
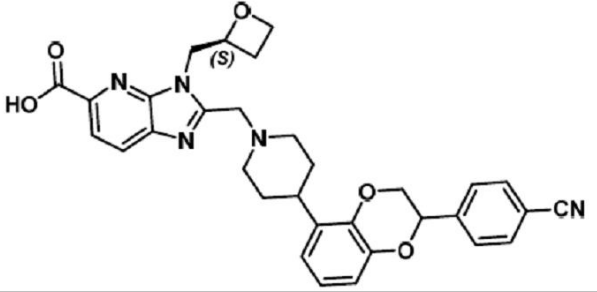
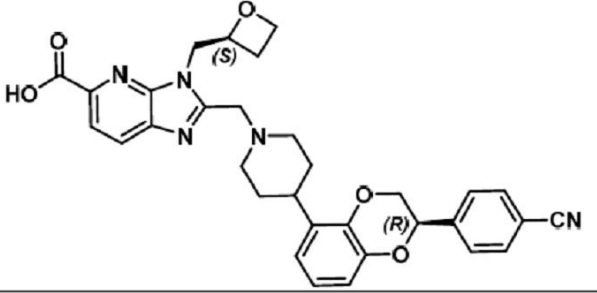
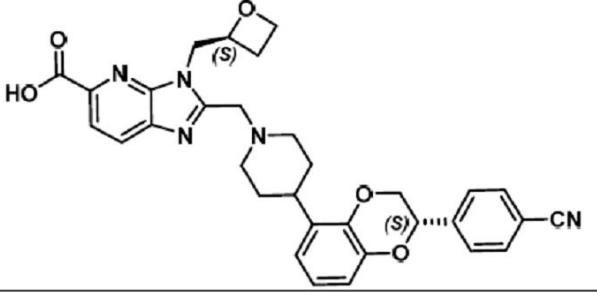
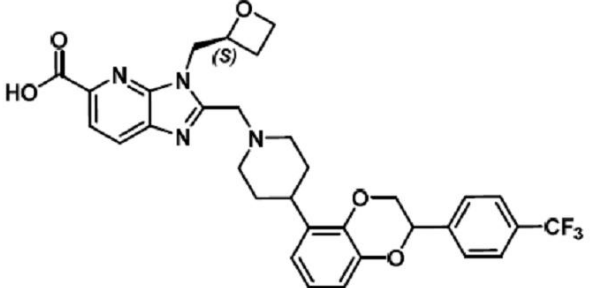
20

30

40

50

【表 1 1】

1 1 7 a	
1 1 8 a	
1 1 8 b	
1 1 8 c	
1 1 9 a	

10

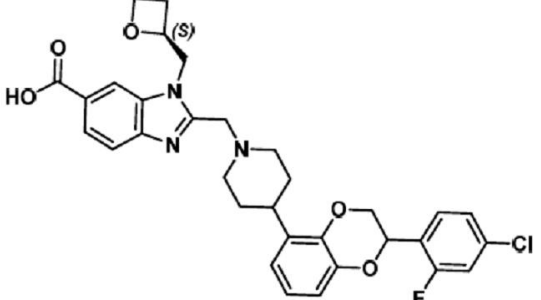
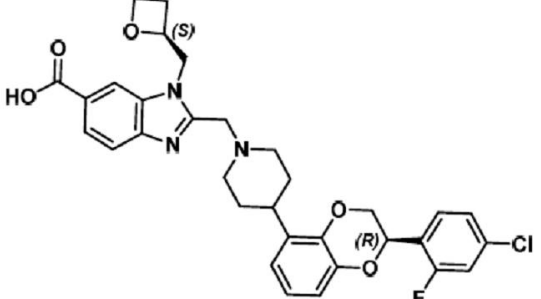
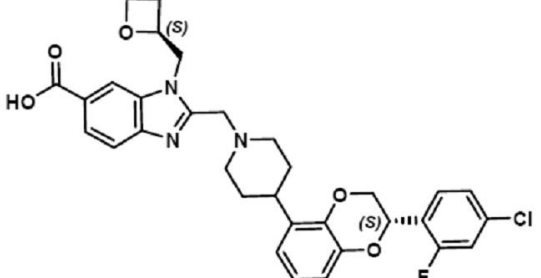
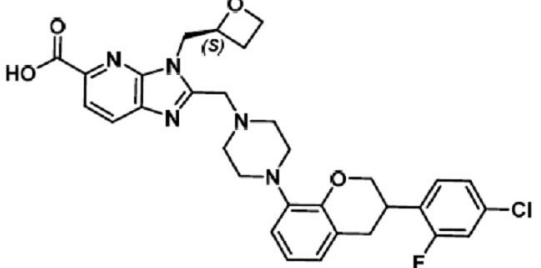
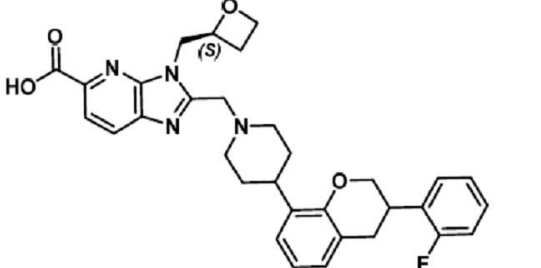
20

30

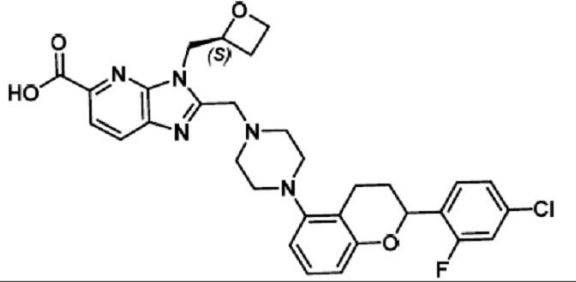
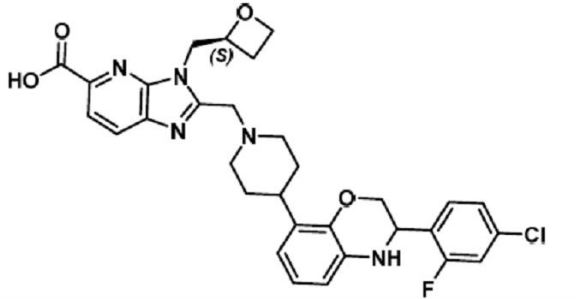
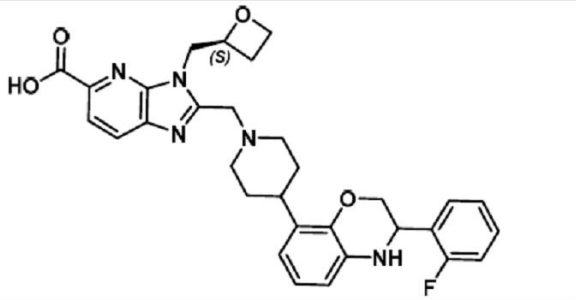
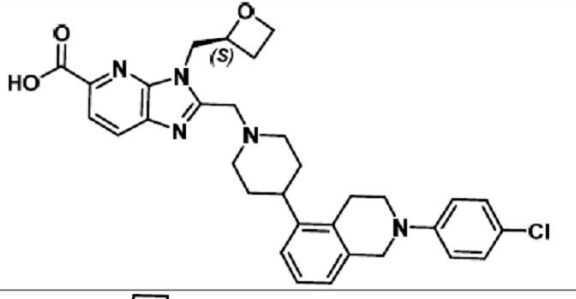
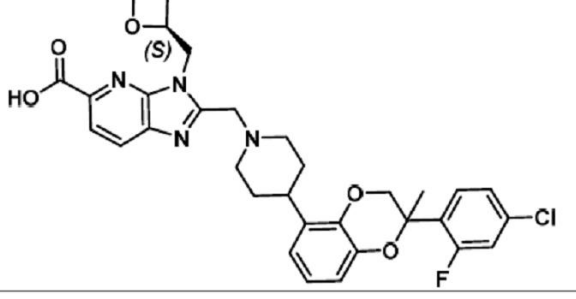
40

50

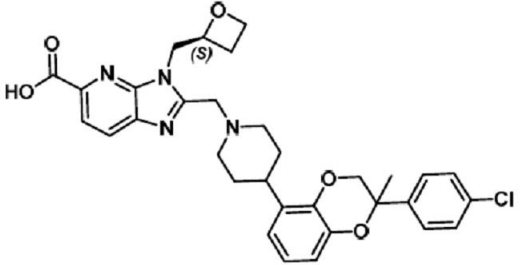
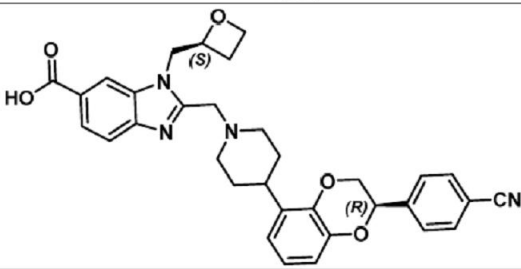
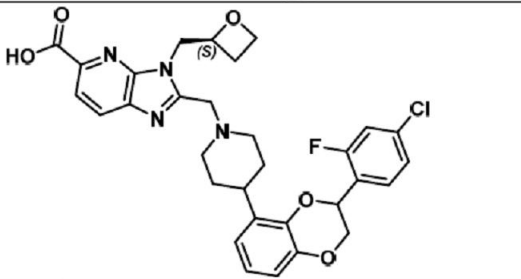
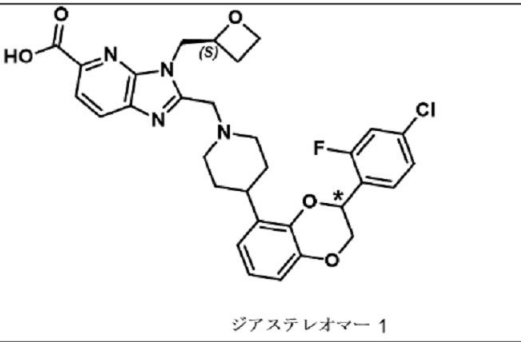
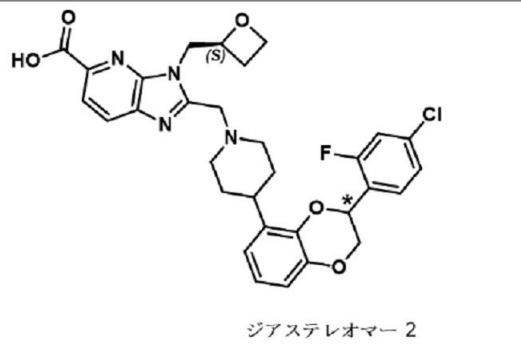
【表 1 2】

1 2 0 a		10
1 2 0 b		20
1 2 0 c		30
1 2 1 a		40
1 2 2 a		50

【表 1 3】

1 2 3 a		10
1 2 4 a		20
1 2 5 a		30
1 2 6 a		40
1 2 7 a		

【表 1 4】

1 2 8 a		
1 2 9 a		10
1 3 0 a		20
1 3 0 b	 <p style="text-align: center;">ジアステレオマー 1</p>	30
1 3 0 c	 <p style="text-align: center;">ジアステレオマー 2</p>	40

## 【0 2 2 9】

式 I の化合物には、その医薬的に許容される塩が含まれる。さらに、式 I の化合物には、必ずしも医薬的に許容される塩ではないこのような化合物の他の塩も含まれ、式 I の化合物を調製し、および / または精製し、および / または式 I の化合物のエナンチオマーを分離するための中間体化合物として有用であり得る。式 I の化合物の医薬的に許容される塩の非限定的な例には、トリフルオロ酢酸塩が含まれる。

## 【0 2 3 0】

さらに、式 I の化合物またはそれらの塩は、溶媒和物の形態で単離されてもよく、よって、このような溶媒和物のいずれもが本発明の発明の範囲内に含まれるものと理解される

。例えば、式 I の化合物およびその塩は、溶媒和されていない形態、ならびに医薬的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどと溶媒和された形態で存在することができる。

#### 【 0 2 3 1 】

##### 医薬組成物および投与

医薬品として用いられる場合、式 I の化合物（その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む）は、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬分野で周知の方法で調製することができ、局所または全身治療が望ましいかどうか、ならびに治療されるべき領域に応じて様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、眼、ならびに鼻腔内、膈および直腸を含む粘膜への送達を含む）、肺（例えば、散剤またはエアロゾルの吸入または吹送法（ネブライザーを含む）；気管内または鼻腔内）、経口または非経口であり得る。経口投与には、1日1回または1日2回（B I D）投与のために製剤化された製剤が含まれ得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内注射または注入；あるいは脳内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回急速投与量の形態であってもよく、あるいは、例えば、持続型の灌流ポンプによってもよい。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏剤、ローション、クリーム、ゲル、液滴、座薬、スプレー、液体および散剤が含まれ得る。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、充填剤などが、必要とされるか、または所望されてもよい。

10

#### 【 0 2 3 2 】

活性成分として、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤（担体）と組み合わせて含む医薬組成物もまた、本明細書で提供される。例えば、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を用いて調製された医薬組成物である。ある実施態様において、前記組成物は、局所投与に適切である。本明細書で供される組成物を調製する際、前記活性成分は、典型的に、賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈され、または例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態でこのような担体内に包まれる。前記賦形剤が希釈剤として供される場合、活性成分のベヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体、または液体物質であり得る。よって、前記組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒体中で）、軟膏剤（例えば、10重量%の活性の化合物を含む）、軟および硬ゼラチンカプセル剤、座薬、無菌注射用溶液、および無菌包装散剤の形態であり得る。ある実施態様において、前記組成物は、経口投与のために製剤化される。ある実施態様において、前記組成物は、固形経口製剤である。ある実施態様において、前記組成物は、錠剤またはカプセルとして製剤化される。

20

30

#### 【 0 2 3 3 】

式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を医薬的に許容される賦形剤とともに含む医薬組成物が本明細書でさらに提供される。式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を、活性成分として含む医薬組成物は、従来の医薬配合技術に従って、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を医薬担体と密接に混合することによって調製することができる。前記担体は、所望される投与経路（例えば、経口、非経口）に応じて広範囲で様々な形態であり得る。ある実施態様において、前記組成物は、固形経口組成物である。

40

#### 【 0 2 3 4 】

適切な医薬的に許容される担体は、当該技術分野で周知である。これらの医薬的に許容される担体のいくつかの説明は、The Handbook of Pharmaceutical Excipients（the American Pharmaceutical Associationおよびthe Pharmaceutical Society of Great Britainにより出版）で見出すことができる。

#### 【 0 2 3 5 】

医薬組成物を製剤化するための方法は、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet

50

s, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.などの多くの刊行物に記載されている。

#### 【0236】

ある実施態様において、前記化合物または医薬組成物は、1つまたはそれ以上の従来の医薬賦形剤と組み合わせて投与することができる。医薬的に許容される賦形剤として、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物デリバリーシステム (SEDDS)、例えば、d-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸、医薬製剤で用いられる界面活性剤、例えば、Tween、ポロキサマーまたは他の類似のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝液物質、例えば、リン酸塩、トリス、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解液、例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、および羊毛脂が挙げられる。シクロデキストリン、例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、および $\gamma$ -シクロデキストリン、または化学修飾された誘導体、例えば、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン (2-および3-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンを含む)、または他の可溶化された誘導体はまた、本明細書に記載の化合物の送達を高めるために用いることができる。本明細書に記載の化学物質を、0.005%~100%の範囲で非毒性賦形剤から構成されるバランスをとりながら含む組成物の製剤が調製され得る。意図されている組成物は、本明細書で供される化合物を0.001%~100%、1の実施態様において、0.1~95%、別の実施態様において、75~85%、さらなる実施態様において、20~80%で含んでいてもよい。このような製剤を調製するための実際の方法は、公知であるか、当業者にとって明らかであり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Edition (Pharmaceutical Press, London, U.K. 2012)を参照のこと。

10

20

30

#### 【0237】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物またはその医薬組成物は、いずれかの許容される投与経路によりこれを必要とする患者に投与することができる。許容可能な投与経路として、以下に限定されないが、パッカル、皮膚、子宮頸管内、洞内、気管内、腸内、硬膜外、間質内、腹腔内、動脈内、気管支内、嚢内、脳内、大槽内、冠内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、気道内、髄腔内、滑膜内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻 (例えば、鼻腔内)、鼻腔胃、経口、非経口、経皮、硬膜外、直腸、呼吸器 (吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道、および膣が挙げられる。

40

#### 【0238】

ある実施態様において、投与の好ましい経路は、非経口 (例えば、腫瘍内) である。ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物 (例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)、またはその医薬組成物は、非経口投与のために製剤化し、例えば、動脈内、胸骨内、脳内、静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内経路による注射のために製剤化することができる。例えば、このような組成物は、注射可能な液体溶剤または懸濁液のいずれかとして調製することができ; 射前に液体を加えることにより溶剤または懸濁液を調製するための使用に適切な固形形態もまた調製することができ; ならびに製剤は乳化されていてもよい。このような製剤の調製は、

50

本開示を考慮して当業者に公知である。ある実施態様において、装置が非経口投与のために用いられる。例えば、このような装置として、ニードルインジェクター、マイクロニードルインジェクター、ニードルなしインジェクター、および注入技術が挙げられ得る。

【0239】

ある実施態様において、注射のために適する医薬形態には、無菌水溶液または分散剤；製剤（ゴマ油、落花生油、またはプロピレングリコール溶液を含む）；および無菌注射溶液または分散剤の即時調製のための無菌散剤。ある実施態様において、前記形態は、滅菌され、容易に注射され得る程度まで流動性を有している必要がある。ある実施態様において、前記形態は、製造および保存の条件下で安定である必要であり、微生物、例えば、細菌および真菌などの混入作用に対して保存されなくてはならない。

10

【0240】

ある実施態様において、前記担体はまた、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、これらの適する混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒体であり得る。ある実施態様において、適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散時に必要とされる粒径の維持、ならびに界面活性剤の使用によって保つことができる。ある実施態様において、微生物の作用は、様々な抗細菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって防止することができる。ある実施態様において、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムが含まれる。ある実施態様において、注射組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中の使用によって達成することができる。

20

【0241】

ある実施態様において、無菌注射溶液は、適切な溶媒中の必要とされる量の式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）を、上記に列挙される様々な他の成分に取り込み、必要に応じて、続いて滅菌濾過することによって調製される。ある実施態様において、分散剤は、様々な滅菌された活性成分を、基本的な分散媒体を含む無菌ベヒクルおよび上記に列挙されるものからの必要とされる他の成分に取り込むことによって調製される。ある実施態様において、無菌散剤は、無菌注射溶液の調製のために用いられる。ある実施態様において、調製方法は、活性成分およびその以前に滅菌濾過した溶液からのさらなる所望される成分の粉末を得るための真空乾燥および凍結乾燥技術である。

30

【0242】

ある実施態様において、ゲル、クリーム、かん腸剤、または直腸座薬として直腸組成物で用いることができる薬理的に許容される賦形剤には、以下に限定されないが、ココアバターグリセリド、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、PEG（例えば、PEG 軟膏剤）、グリセリン、グリセリンゼラチン、水素化植物油、ポロクサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステル混合物、ヴァセリン、無水ラノリン、鮫肝油、サッカリン酸ナトリウム、メントール、スイートアーモンドオイル、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシド SBN（anoxid SBN）、バニラエッセンシャルオイル）、エアロゾル、フェノキシエタノール中のパラベン、p - オキシ安息香酸メチルナトリウム、p - オキシ安息香酸プロピルナトリウム、ジエチルアミン、カルボマー、カーボポール、オキシ安息香酸メチル、マクロゴール セトステアリルエーテル、ココイル カプリロカプレート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、液体パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ - メタ重亜硫酸、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツ種子抽出物、メチルスルホニルメタン（MSM）、乳酸、グリシン、ビタミン、例えば、ビタミン A および E、ならびに酢酸カリウムのうちのいずれか 1 つまたはそれ以上が挙げられる。

40

50

## 【 0 2 4 3 】

ある実施態様において、座薬は、本明細書に記載される式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）または医薬組成物を、周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、それゆえ、直腸で融解し、活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックスと混合することによって調製することができる。ある実施態様において、直腸投与のための組成物は、かん腸剤の形態である。

## 【 0 2 4 4 】

ある実施態様において、本明細書に記載される式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）またはその医薬組成物は、経口投与による消化管または G I 管への局所送達のために製剤化される（例えば、固体または液体製剤）。ある実施態様において、経口投与のための固体製剤には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。

## 【 0 2 4 5 】

ある実施態様において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、is mixed with 1 つまたはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、ならびに / あるいは： a ) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b ) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、ショ糖、およびアカシア、c ) 湿潤剤、例えば、グリセロール、d ) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸、および炭酸ナトリウム、e ) 溶解遅延剤 (solution retarding agent)、例えば、パラフィン、f ) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g ) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h ) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびに i ) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物と混合される。例えば、カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、製剤はまた、緩衝剤を含んでもよい。ある実施態様において、同様のタイプの固形組成物は、軟および硬ゼラチンカプセル剤中に、例えば、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを充填剤として用いられていてもよい。

## 【 0 2 4 6 】

ある実施態様において、前記医薬組成物は、丸剤または錠剤などの単位製剤の形態であり、それゆえ前記組成物は、本明細書で提供される式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）とともに、希釈剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸二カルシウムなど；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなど；および結合剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導體などを含んでもよい。ある実施態様において、別の固形製剤、粉末、丸剤 (marume)、溶液または懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油、PEG、ポロキサマー 124 またはトリグリセリド中）は、カプセル（ゼラチンまたはセルロース系カプセル）中でカプセル化される。ある実施態様において、1 つまたはそれ以上の本明細書に供される化合物および医薬組成物またはさらなる活性薬剤が物理的に分離されている単位製剤、例えば、顆粒剤カプセル剤と顆粒剤（またはカプセル中の錠剤）の各薬；二層錠；2 コンパートメントゲルカプセル (two-compartment gel cap) などともまた包含される。ある実施態様において、腸溶

10

20

30

40

50

性または徐放性経口製剤もまた含まれる。

【0247】

ある実施態様において、他の生理学的許容される化合物は、微生物の増殖または作用を防止するために特に有用である湿潤剤、乳化剤、分散剤、または保存剤が含まれ得る。例えば、様々な保存剤が周知であり、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸が含まれる。

【0248】

ある実施態様において、前記賦形剤は、無菌であり、一般に、望ましくない物質を含まない。例えば、これらの組成物は、従来の周知の滅菌技術により滅菌され得る。錠剤およびカプセル剤などの様々な経口製剤賦形剤のためのある実施態様において、滅菌は要求されない。例えば、米国薬局方/国家規格 (USP/NF) 標準が十分であり得る。

10

【0249】

ある実施態様において、本明細書に記載される式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物 (例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)、あるいはその医薬組成物は、点眼のために製剤化される。ある実施態様において、点眼組成物には、下記に限定されないが、下記: ビスコゲン (例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール); 安定剤 (例えば、プルロニック (トリブロックコポリマー)、シクロデキストリン); 保存剤 (例えば、塩化ベンザルコニウム、ETDA、SoftZia (ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛; Alcon Laboratories, Inc.))、Purite (安定化オキシロコ錯体; Allergan, Inc.)) のいずれかのうちの 1 つまたはそれ以上が含まれ得る。

20

【0250】

ある実施態様において、本明細書に記載される式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物 (例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)、あるいはその医薬組成物は、皮膚または粘膜への局所投与 (例えば、皮膚または経皮で) のために製剤化される。ある実施態様において、局所組成物は、軟膏剤およびクリームを含み得る。ある実施態様において、軟膏剤は、典型的に、ワセリンまたは他の石油誘導体を基にした半固形調製物である。ある実施態様において、選択された活性薬剤を含むクリームは、典型的に、粘稠性液体または半固形乳濁液であり、多くの場合、水中油型または油中水型のいずれかである。例えば、クリーム基剤は、典型的に、水洗性であり、油相、乳化剤および水相を含む。例えば、前記油相はまた、「内部」相とも呼ばれ、一般に、ワセリンおよび脂肪アルコール、例えば、セチルまたはステアリルアルコールから構成され、水相は、通常、必ずしも必要なことではないが、油相の容量より多く、一般に、湿潤剤を含む。ある実施態様において、クリーム製剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性または両性界面活性剤である。ある実施態様において、他の担体またはベヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性および非感作性である必要がある。

30

40

【0251】

前記実施態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される医薬組成物は、下記: 脂質、二重内部層架橋多重層ベヒクル (interbilayer crosslinked multilamellar vesicle)、生分解性ポリ (D, L - 乳酸 - コ - グリコール酸) [PLGA] 系またはポリ無水物系ナノ粒子またはマイクロ粒子、およびナノ多孔性粒子支持脂質二層のうちの 1 つまたはそれ以上を含み得る。

【0252】

ある実施態様において、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物 (例えば、式 I A、I B、I B - 1、I C、I D、I E、および I E - 1 のいずれか 1 つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物) のための用量は、以

50

下に限定されないが、患者のタイプ、年齢、体重、性別、医学的状態、患者の医学的状態の重症度、投与経路、および化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の活性を含む多くの因子に基づいて決定される。ある実施態様において、特定の状況のための適正な用量は、医薬分野の当業者によって決定することができる。ある実施態様において、合計の1日用量は、分割され、1日を通して分けて投与されるか、または持続送達を供する手法により投与されてもよい。

【0253】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、約0.01~約1000mgの用量で投与される。例えば、約0.1~約30mg、約10~約80mg、約0.5~約15mg、約50mg~約200mg、約100mg~約300mg、約200~約400mg、約300mg~約500mg、約400mg~約600mg、約500mg~約800mg、約600mg~約900mg、または約700mg~約1000mgである。ある実施態様において、前記用量は、治療上の有効量である。

10

【0254】

ある実施態様において、本明細書に記載される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、約0.0002mg/Kg~約100mg/Kg（例えば、約0.0002mg/Kg~約50mg/Kg；約0.0002mg/Kg~約25mg/Kg；約0.0002mg/Kg~約10mg/Kg；約0.0002mg/Kg~約5mg/Kg；約0.0002mg/Kg~約1mg/Kg；約0.0002mg/Kg~約0.5mg/Kg；約0.0002mg/Kg~約0.1mg/Kg；約0.001mg/Kg~約50mg/Kg；約0.001mg/Kg~約25mg/Kg；約0.001mg/Kg~約10mg/Kg；約0.001mg/Kg~約5mg/Kg；約0.001mg/Kg~約1mg/Kg；約0.001mg/Kg~約0.5mg/Kg；約0.001mg/Kg~約0.1mg/Kg；約0.01mg/Kg~約50mg/Kg；約0.01mg/Kg~約25mg/Kg；約0.01mg/Kg~約10mg/Kg；約0.01mg/Kg~約5mg/Kg；約0.01mg/Kg~約1mg/Kg；約0.01mg/Kg~約0.5mg/Kg；約0.01mg/Kg~約0.1mg/Kg；約0.1mg/Kg~約50mg/Kg；約0.1mg/Kg~約25mg/Kg；約0.1mg/Kg~約10mg/Kg；約0.1mg/Kg~約5mg/Kg；約0.1mg/Kg~約1mg/Kg；約0.1mg/Kg~約0.5mg/Kg）の用量で投与される。ある実施態様において、本明細書に記載される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、約100mg/Kgの用量として投与される。

20

30

【0255】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）の前記用量は、1日を基礎として（例えば、単一用量または2回またはそれ以上の分割用量として）または1日を基礎とせず（例えば、1日置き、2日置き、3日置き、1週間に1回、1週間に2回、2週間に1回、1ヶ月に1回）投与することができる。

40

【0256】

ある実施態様において、本明細書に記載される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）の投与期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9

50

日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間またはそれ以上である。ある実施態様において、投与が中止される期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間またはそれ以上である。ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、患者に一定期間投与とされ、続いて式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）の投与が中止される分離期間がある。ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、第1の期間投与され、続いて第1の期間後の第2の期間があり、第2の期間中投与が中止され、次に、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）の投与が開始される第3の期間があり、次いで投与が中止される第3の期間後の第4の期間がある。例えば、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）の投与期間、続いて投与が停止される期間は、所定期間または定められていない期間繰り返される。ある実施態様において、投与期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。ある実施態様において、投与が中止される期間は、1日、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、11ヶ月間、12ヶ月間、またはそれ以上である。

【0257】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、1日1回またはそれ以上（例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回または毎日1回の用量）を患者に経口投与される。

【0258】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）は、1日1回またはそれ以上（例えば、1日1～4回、1日2回、1日3回、1日4回または毎日1回の用量）を患者に非経口される。

【0259】

ある実施態様において、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1

つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)は、1週間に1回患者に非経口投与される。

【0260】

治療方法

ある実施態様において、本開示は、GLP-1Rの調節(例えば、阻害されもしくは障害され、および/または増加されもしくは所望されないGLP-1R)が、疾患、障害、または病気の根底にある病態および/または症状および/または進行の治療に有益である疾患、障害、または病気に罹っている患者(例えば、ヒト)の治療方法を特徴とする。ある実施態様において、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の病気のうちのいずれか1つまたはそれ以上に関連し、併存し、または続発する1つまたはそれ以上の病気を含む

10

【0261】

GLP-1関連疾患、障害、または病気の治療方法であって、有効量の本明細書に開示される式Iの化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物(例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)、あるいは医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0262】

ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、下記に限定されないが、1型糖尿病、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、突発性1型糖尿病(1b型)、若年発症非

定型糖尿病(YOAD)、若年発症成人型糖尿病(MODY)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、肥満症(視床下部性肥満および単一遺伝子肥満を含む)、他の薬剤の使用による体重増加、突発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、栄養不良関連糖尿病、妊娠糖尿病、腎臓疾患、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、外傷性脳損傷、末梢血管疾患、内皮障害、血管コンプライアンスの障害、血管再狭窄、血栓症、高血圧症、肺高血圧症、血管形成術後の再狭窄、間欠性跛行、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームX、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、白内障、糸球体硬化症、関節炎、骨粗鬆症、中毒の治療、コカイン依存、双極性障害/大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病、短腸症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、および多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が含まれる。

20

30

【0263】

ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、下記に限定されないが、2

型糖尿病、若年発症2型糖尿病、肥満症、突発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、腎臓疾患(例えば、急性腎障害、尿細管機能障害、近位尿細管に対する炎症促進変化)、脂肪細胞の機能不全、睡眠時無呼吸、内臓脂肪蓄積、摂食障害、循環器疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、左室肥大、末梢動脈疾患、脳卒中、出血性卒中、虚血性脳卒中、一過性虚血性発作、アテローム動脈硬化性心血管疾患、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、アルコール摂取障害、慢性腎不全、メタボリックシンドローム、シンドロームX、禁煙、月経前症候群、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、双極性障害/大うつ病性障害、皮膚および結合組織障害、足潰瘍

40

50

、乾癬、心因性多飲症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、短腸症候群、パーキンソン病、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、またはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

【0264】

ある実施態様において、前記疾患、障害、または病気には、下記に限定されないが、2型糖尿病、若年発症2型糖尿病、肥満症、突発性頭蓋内圧亢進症、ウォルフラム症候群、他の薬剤の使用による体重増加、痛風、過剰な糖分摂取、高トリグリセリド血症、脂質異常症、妊娠糖尿病、脂肪細胞の機能不全、内臓脂肪蓄積、心筋梗塞、末梢動脈疾患、脳卒中、一過性虚血性発作、高血糖、食後高脂血症、代謝性アシドーシス、ケトーシス、高インスリン血症、糖代謝異常、インスリン耐性、肝インスリン耐性、慢性腎不全、シンドロームX、狭心症、糖尿病性腎症、耐糖能障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、皮膚および結合組織障害、足潰瘍、またはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

10

【0265】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の治療方法は、血中グルコースレベルの減少（例えば、血中グルコースレベルの減少）、血中ヘモグロビンA1c（HbA1c）レベルの減少、インスリン合成の促進、インスリン分泌の活性化、細胞の集団の増加、胃酸分泌の調節、胃排出の調節、肥満度指数（BMI）の減少、および/またはグルカゴン生成（例えば、レベル）の減少のうちの1つまたはそれ以上を生じる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の治療方法は、血中グルコースレベルを減少させ、血中ヘモグロビンA1c（HbA1c）レベルを減少させ、インスリン合成を促進し、インスリン分泌を活性化し、細胞の集団を増加させ、胃酸分泌を調節し、胃排出を調節し、肥満度指数（BMI）を減少させ、グルカゴン生成（例えば、レベル）を減少させ、これらのいずれかの組み合わせを生じることができる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに患者の治療方法は、血清グルコースおよび血清インスリンレベル（例えば、血清グルコースおよび血清インスリン濃度）を安定化する。調節を必要とする患者におけるグルコースまたはインスリンレベルを調節するための方法であって、有効量の本明細書に記載される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）、または医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法もまた提供される。

20

30

【0266】

ある実施態様において、減少を必要とする患者における主要心血管イベント（MACE）のリスクを（例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%まで）減少させるための方法であって、有効量の本明細書に記載される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）、あるいは医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法が本明細書で提供される。これらの実施態様のいずれかにおいて、前記患者は、2型糖尿病（T2D）と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、2型糖尿病（T2D）および心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、2型糖尿病（T2D）と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、心疾患と診断された成人である。ある実施態様において、前記患者は、2型糖尿病（T2D）および心疾患に罹っている。

40

【0267】

適応症

肥満症

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、肥満症および肥満症に付随する

50

か、または関連する病気、疾患または障害である。肥満症および肥満症関連状態の非限定的な例には、症候性肥満症、単純性肥満症、小児肥満症、病的肥満症、および腹部肥満症（腹部の脂肪蓄積を特徴とする中心性肥満症）が含まれる。症候性肥満症の非限定的な例として、内分泌性肥満症（例えば、クッシング症候群、甲状腺機能低下症、インスリノーマ、肥満性2型糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、生殖機能不全）、視床下部性肥満、遺伝性肥満症（例えば、プラダー・ウィリー症候群、ローレンス・ムーン・ビードル症候群）、および薬物誘発性肥満症（例えば、ステロイド、フェノチアジン、インスリン、スルホニルウレア薬剤、または遮断薬誘発性肥満症）が挙げられる。

#### 【0268】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、肥満症に関連する。かかる病気、疾患または障害の例には、以下に限定されないが、グルコース耐性障害、糖尿病（例えば、2型糖尿病、肥満性糖尿病）、脂質代謝異常、高脂血症、高血圧症、心不全、高尿酸血症、痛風、脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む）、冠動脈心疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症）、脳梗塞（例えば、脳血栓症、一過性脳虚血発作）、骨または関節疾患（例えば、変形性膝関節症、変形性股関節症、変形性脊椎炎、腰痛症）、睡眠時無呼吸症候群、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、月経障害（例えば、異常な月経周期、月経出血および周期の異常、無月経症、月経随伴性症状の異常）、内臓肥満症候群、尿失禁、およびメタボリックシンドロームが含まれる。ある実施態様において、本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、肥満症およびインスリン欠乏の両方の症状を示す患者を治療するために用いることができる。

#### 【0269】

##### 糖尿病

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、糖尿病である。糖尿病の非限定的な例には、1型糖尿病、2型糖尿病（例えば、食事療法の2型糖尿病、スルホニルウレア治療の2型糖尿病、より進行した段階の2型糖尿病、長期インスリン治療の2型糖尿病）、糖尿病（例えば、インスリン非依存性糖尿病、インスリン依存性糖尿病）、妊娠糖尿病、肥満性糖尿病、自己免疫性糖尿病、および境界型糖尿病が含まれる。ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、2型糖尿病（例えば、食事療法の2型糖尿病、スルホニルウレア治療の2型糖尿病、より進行した段階の2型糖尿病、長期インスリン治療の2型糖尿病）である。

#### 【0270】

患者における糖尿病の治療方法であって、(a)患者が2型糖尿病に罹っていることを決定し、次いで(b)治療上の有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）、あるいは医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

#### 【0271】

患者における2型糖尿病の治療方法であって、治療上の有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）、あるいは医薬組成物を、2型糖尿病に罹っていると同定され、または診断された患者に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

#### 【0272】

治療を必要とする患者における2型糖尿病の治療方法であって、治療上の有効量の式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物（例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物）、あるいは医薬組成物を、前記患者に投与することを含む方法も

また提供される。

【0273】

ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害（例えば、2型糖尿病）の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、空腹時血中グルコースレベルを減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害（例えば、2型糖尿病）の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、非空腹時血中グルコースレベルを減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害（例えば、2型糖尿病）の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、HbA1cレベルを減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害（例えば、2型糖尿病）の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、グルカゴンレベルを減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害（例えば、2型糖尿病）の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、インスリンレベルを増加させる。ある実施態様において、本明細書に記載される病気、疾患または障害（例えば、2型糖尿病）の患者を治療するための化合物および医薬組成物ならびに方法は、BMIを減少させる。

10

【0274】

ある実施態様において、約5%～約95%の空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%～約80%の空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%～約60%の空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約126mg/dLまたはそれ以下、約110mg/dLまたはそれ以下、あるいは約90mg/dLまたはそれ以下までの空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。

20

【0275】

ある実施態様において、約5%～約95%の非空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%～約80%の非空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%～約60%の非空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約200mg/dLまたはそれ以下、約150mg/dLまたはそれ以下、あるいは約130mg/dLまたはそれ以下までの非空腹時血中グルコースレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。

30

【0276】

ある実施態様において、約5%～約95%のHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%～約80%のHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%～約60%のHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約6.5%またはそれ以下、約6.0%またはそれ以下、あるいは約5.0%またはそれ以下までのHbA1cレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。

【0277】

ある実施態様において、約5%～約95%のグルカゴンレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%～約80%のグルカゴンレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約25%～約60%のグルカゴンレベルの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約5%～約95%のインスリンレベルの増加が、2型糖尿病の治療により示される。約15%～約80%のインスリンレベルの増加が、2型糖尿病の治療により示される。約25%～約60%のインスリンレベルの増加が、2型糖尿病の治療により示される。

40

【0278】

ある実施態様において、約5%～約95%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約15%～約80%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。約

50

25%～約60%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%のBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。ある実施態様において、約40またはそれ以下、約30またはそれ以下、あるいは約20またはそれ以下までのBMIの減少が、2型糖尿病の治療により示される。

【0279】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、糖尿病に関連する（例えば、糖尿病の合併症）。糖尿病に関連する障害の非限定的な例には、肥満症、肥満症関連障害、メタボリックシンドローム、神経障害、腎障害（例えば、糖尿病性腎症）、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、高浸透圧性糖尿病性昏睡、感染症（例えば、呼吸器感染症、尿路感染症、胃腸感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴力障害、脳血管障害、糖尿病性悪液質、創傷治癒の遅延、糖尿病性脂質異常症、末梢血循環障害、心血管リスク因子（例えば、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、脳血管疾患、高血圧症、ならびに制御されないコレステロールおよび/または脂質レベル、および/または炎症に関連するリスク因子）、NASH、骨折、および認知機能障害が含まれる。

10

【0280】

糖尿病に関連する障害の他の非限定的な例には、前糖尿病、高脂血症（例えば、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低LDLコレステロール血症、食後脂質異常症）、メタボリックシンドローム（例えば、GLP-1Rの活性化が有益である代謝障害、メタボリックシンドロームX）、高血圧症、耐糖能障害（IGT）、インスリン耐性、およびサルコペニアが含まれる。

20

【0281】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、糖尿病および肥満症（ダイアベシテイ）である。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物は、メトホルミンの治療上の有効性を改善させるために有用である。

【0282】

代謝上重要な組織の障害

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、代謝上重要な組織の障害である。代謝上重要な組織の非限定的な例には、肝臓、脂肪、膵臓、腎臓、および腸が含まれる。

30

【0283】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、脂肪肝疾患である。脂肪肝疾患には、以下に限定されないが、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝炎から生じる脂肪肝疾患、肥満症から生じる脂肪肝疾患、糖尿病から生じる脂肪肝疾患、インスリン耐性から生じる脂肪肝疾患、高トリグリセリド血症から生じる脂肪肝疾患、無ベータリポ蛋白血症、高リポ蛋白血症、糖尿病、ウェーバ・クリスチャン病、ウォールマン病、妊娠の急性脂肪肝、およびリポジストロフィーが含まれる。

40

【0284】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、アルコール乱用が存在しない中で生じる一連の疾患を示し、典型手には、脂肪肝（肝臓中の脂肪）の存在によって特徴付けられる。NAFLDは、様々な病気、例えば、メタボリックシンドローム（肥満症、糖尿病、および高トリグリセリド血症を含む）およびインスリン耐性に関連すると考えられている。これは、成人および子供において肝疾患を引き起こし得、最終的に、肝硬変を生じ得る（Skelly et al., J Hepatol 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., Hepatology 2002; 35(2):373-9）。NAFLDの重症度は、比較的良性的の主に単離される大滴性脂肪肝（すなわち、非アルコール性脂肪性肝またはNAFL）から非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）までである（Angulo et al., J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 S

50

uppl:S186-90)。

【0285】

代謝上重要な組織の障害の他の非限定的な例には、関節症（例えば、骨関節炎、二次的骨関節炎）、脂肪肝（例えば、肝臓）；線維症（例えば、肝臓）；肝硬変（例えば、肝臓）；胆石；胆嚢疾患；胃食道逆流；睡眠時無呼吸；肝炎；脂肪肝；骨代謝の変化を特徴とする骨障害、例えば、骨粗鬆症（閉経後骨粗鬆症を含む）、骨強度の減少、骨減少症、パジェット病、がん患者の溶骨性転移、肝疾患における骨異栄養症および腎不全または血液透析によって引き起こされる骨代謝の変化、骨折、骨の外科手術、加齢、妊娠、骨折からの保護、および栄養不良多嚢胞性卵巣症候群；腎疾患（例えば、慢性腎不全、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎疾患）；筋ジストロフィー、狭心症、急性または慢性下痢、精巣機能障害、呼吸機能障害、フレイル、性機能障害（例えば、勃起機能障害）、および老年症候群が含まれる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、外科手術後の回復を改善し、および/または外科手術による外傷により生じる異化反応を予防することによって外科手術による外傷を治療するために用いることができる。

10

【0286】

心血管および血管疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、循環器疾患である。循環器疾患の非限定的な例には、うっ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、高血圧症、心不全、脳血管障害（例えば、脳梗塞）、血管機能不全、心筋梗塞、血圧の上昇（例えば、130/85 mmHgまたはそれ以上）、および血栓形成促進状態（例えば、血中の高いフィブリノーゲンまたはプラスミノーゲンアクチベーター阻害剤）が含まれる。

20

【0287】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、血管疾患に関連する。血管疾患の非限定的な例には、末梢血管疾患、巨大血管性合併症（例えば、脳卒中）、血管機能不全、末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患、脳血管障害（例えば、脳梗塞）、肺塞栓症、慢性静脈不全、重症虚血肢、網膜症、腎障害、および神経障害が含まれる。

【0288】

神経疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、神経障害（例えば、神経変性障害）または精神障害である。神経障害の非限定的な例には、突発性頭蓋内圧亢進症（IIH）、脳インスリン耐性、軽度認知障害（MCI）、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、心配、認知症（例えば、老年認知症）、外傷性脳損傷、ハンチントン舞蹈病、遅発性ジスキネジア、運動亢進、躁病、パーキンソン病（Morbus Parkinson）、スティーラー・リチャードソン・オルゼウスキー症候群（steel-Richard syndrome）、ダウン症候群、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、脳炎、フリードライヒ運動失調症、急性錯乱障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、緑内障、および中枢神経系のアポトーシス介在変性疾患（例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病、ウシ海綿状脳症（狂牛病）、および慢性消耗症候群）が含まれる。例えば、米国公開番号第20060275288A1号を参照のこと。

30

40

【0289】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、突発性頭蓋内圧亢進症である。突発性頭蓋内圧亢進症は、頭蓋内圧亢進およびうっ血乳頭によって特徴付けられる。例えば、Virdee et al. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9(4):767-781を参照のこと。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに方法は、突発性頭蓋内圧亢進症の患者における脳脊髄液の分泌を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに方法は、突発性頭蓋内圧亢進症の患者における脳圧を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに方法は、突発性頭蓋内圧亢進症の患者における1つまたはそれ以

50

上の症状を減少させる。突発性頭蓋内圧亢進症の症状は、重度の頭痛および視力障害を含み得る。ある実施態様において、突発性頭蓋内圧亢進症の患者は、女性である。ある実施態様において、突発性頭蓋内圧亢進症の患者は、約20～約30歳である。ある実施態様において、突発性頭蓋内圧亢進症の患者は、肥満である。

#### 【0290】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、ウォルフラム症候群である。ウォルフラム症候群は、ウォルフラミンER膜貫通型糖タンパク質(Wfs1)遺伝子の両アレル変異によって引き起こされる。例えば、Seppa et al. Sci Rep 9, 15742 (2019)を参照のこと。ウォルフラム症候群は、最初に糖尿病、続いて視神経萎縮、難聴、および神経変性の症状として出現し得る。ウォルフラム症候群の患者は、脳幹萎縮による運動失調の症状、睡眠時無呼吸、嚥下障害、難聴、および味覚消失を示し得る。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに方法は、ウォルフラム症候群の患者における神経炎症を減少させる。ある実施態様において、前記神経炎症は、患者の下オリーブで減少する。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに方法は、ウォルフラム症候群の患者における網膜神経節細胞死を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに方法は、ウォルフラム症候群の患者における軸索変性を減少させる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物ならびに方法は、ウォルフラム症候群の患者における1つまたはそれ以上の症状(例えば、本明細書に記載される症状のいずれか)を減少させる。

#### 【0291】

精神障害の非限定的な例には、薬物依存症/中毒(麻薬およびアンフェタミン)および注意欠陥多動障害(ADHD)が含まれる。本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、依存性薬物に対する行動反応を改善し、薬物依存を軽減し、薬物乱用の再発を予防し、および一定の依存物質の非存在によって引き起こされる不安を緩和するために有用であり得る。例えば、米国公開番号第20120021979A1号を参照のこと。

#### 【0292】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、神経可塑性および細胞分化の促進を高めることによって学習と記憶を改善し、また、パーキンソン病(Morbus Parkinson)におけるドーパミン神経および運動機能を維持するために有用である。

#### 【0293】

##### インスリン関連

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、空腹時血中グルコース不良(IFG)、空腹時高血糖(IFG)、高血糖、インスリン耐性(グルコースホメオスタシス障害)、高インスリン血症、脂肪酸またはグリセロールの血中レベルの上昇、低血糖状態、インスリン抵抗性症候群、高インスリン血症によって引き起こされる異常知覚、高脂血症、高コレステロール血症、創傷治癒不良、レプチン抵抗性、グルコース不耐性、空腹時グルコースの上昇、脂質異常症(例えば、高脂血症、高トリグリセリドおよび低HDLコレステロールを特徴とするアテローム生成脂質異常症)、グルカゴノーマ、高尿酸血症、低血糖(例えば、夜間低血糖)、およびインスリンに関連する付随性の昏睡終点(concomitant comatose endpoint)である。

#### 【0294】

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、境界型の空腹時血中グルコース不良または空腹時高血糖の糖尿病への進行を減少させ、または遅延させることができる。

#### 【0295】

##### 自己免疫疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、自己免疫疾患である。自己免疫疾患の非限定的な例には、多発性硬化症、実験的自己免疫性脳脊髄炎が含まれ、自己免疫

疾患は、免疫拒絶、移植片対宿主病、ブドウ膜炎、視神経症、視神経炎、横断性脊髄炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、およびグレーブス病を付随する。例えば、米国公開番号第20120148586A1号を参照

【0296】

胃腸関連障害

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、胃または腸に関連する障害である。これらの障害の非限定的な例には、いずれかの病因の潰瘍（例えば、胃潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、薬物誘発性潰瘍、感染または他の病原体に関連する潰瘍）、消化器疾患、吸収障害、短腸症候群、盲管症候群、炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎）、セリアック病、低ガンマグロブリン血症、化学療法および/または放射線療法誘発性粘膜炎および下痢、胃腸炎、短腸症候群、潰瘍性結腸炎、胃粘膜傷害（例えば、アスピリンによる胃粘膜傷害）、小腸粘膜傷害、および悪液質（例えば、がん性悪液質、結核性悪液質、血液疾患に関連する悪液質、内分泌疾患に関連する悪液質、感染症に関連する悪液質、および後天性免疫不全症候群によって引き起こされる悪液質）が含まれる。

10

【0297】

体重

ある実施態様において、本明細書に記載される化合物および医薬組成物は、患者（例えば、それを必要とする患者）において、体重（例えば、過剰体重）を減少させ、体重増加を防止し、体重減少を生じ、体脂肪を減少させ、または食物摂取を減少させるために用いることができる。ある実施態様において、患者の体重増加は、食物の過剰摂取またはアンバランスな食事を原因としていてもよく、あるいは併用薬（例えば、PPAR アゴニスト類似作用を有するインスリン感受性改善薬、例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾンなど）に由来する体重増加であってもよい。ある実施態様において、前記体重増加は、肥満症になる前の体重増加であってもよく、あるいは肥満の患者における体重増加であってもよい。ある実施態様において、前記体重増加はまた、薬物誘発性の体重増加または禁煙後の体重増加であり得る。ある実施態様において、前記体重増加は、ステロイドまたは抗精神病薬の使用によって引き起こされる。

20

【0298】

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、摂食障害、例えば、過食、大食、過食症、強制過食、または症候性肥満症、例えば、プラダー・ウィリー症候群およびバルデ・ビードル症候群である。

30

【0299】

炎症疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、炎症疾患である。炎症疾患の非限定的な例には、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛症、痛風、術後または外傷後炎症、腹部膨満、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、代謝上重要な組織（肝臓、脂肪、膵臓、腎臓および腸を含む）の炎症、および炎症促進状態（例えば、血中の炎症類似C反応性タンパク質の炎症促進性サイトカインまたはマーカーのレベル上昇）が含まれる。

40

【0300】

がん

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、がんである。がんの適切な例には、乳がん（例えば、浸潤性乳管がん、非浸潤性乳管がん、炎症性乳がん）、前立腺がん（例えば、ホルモン依存性前立腺がん、ホルモン非依存性前立腺がん）、膵臓がん（例えば、膵管がん）、胃がん（例えば、乳頭状腺がん、粘液性腺がん、腺扁平上皮がん）、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性中皮腫）、結腸がん（例えば、消化管間質腫瘍）、直腸がん（例えば、消化管間質腫瘍）、大腸がん（例えば、家族性大腸がん、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、消化管間質腫瘍）、小腸がん（例えば、非ホジキン

50

リンパ腫、消化管間質腫瘍)、食道がん、十二指腸がん、舌がん、咽頭がん(例えば、上咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がん)、唾液腺がん、脳腫瘍(例えば、松果体星細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、未分化星細胞腫)、神経鞘腫、肝臓がん(例えば、原発性肝臓がん、肝外胆管がん)、腎臓がん(例えば、腎細胞がん、腎盂および尿管の移行上皮がん)、胆管がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん(例えば、卵巣上皮がん、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞性腫瘍、悪性可能性の低い卵巣腫瘍)、膀胱がん、尿道がん、皮膚がん(例えば、眼球内(眼球)メラノーマ、メルケル細胞がん)、血管腫、悪性リンパ腫、悪性メラノーマ、甲状腺がん(例えば、甲状腺髄様がん)、副甲状腺がん、鼻腔がん、洞がん、骨腫瘍(例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫)、血管線維腫、網膜の肉腫、陰茎がん、精巣腫瘍、小児固形腫瘍(例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍)、カポジ肉腫、A I D Sによって引き起こされるカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、および白血病(例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病)が含まれる。

10

#### 【0301】

視床下部下垂体障害

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、視床下部下垂体性腺軸に関連する。例えば、前記病気、疾患または障害は、視床下部下垂体卵巣軸に関連する。別の例において、前記病気、疾患または障害は、視床下部下垂体精巣軸に関連する。視床下部下垂体性腺軸の疾患には、以下に限定されないが、生殖機能不全、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、性機能障害、およびクッシング病が含まれる。

20

#### 【0302】

ある実施態様において、糖尿病に関連する病気、疾患または障害は、視床下部下垂体性腺軸に関連する。

#### 【0303】

肺疾患

ある実施態様において、前記病気、疾患または障害は、肺疾患に関連する。肺疾患には、以下に限定されないが、喘息、特発性肺線維症、肺高血圧症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、および慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例えば、肺気腫、慢性気管支炎、および難治性(非可逆性)喘息)が含まれる。

#### 【0304】

ある実施態様において、糖尿病に関連する病気、疾患または障害は、肺疾患である。

30

#### 【0305】

併用療法

ある実施態様において、本開示は、単剤療法レジメンおよび併用療法レジメンの両方が含まれる。

#### 【0306】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法は、1つまたはそれ以上のさらなる療法(例えば、1つまたはそれ以上のさらなる治療薬および/または1つまたはそれ以上の治療レジメン)を、本明細書に記載の化合物の投与と組み合わせて投与することがさらに含まれ得る。

40

#### 【0307】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、本明細書に記載の化合物を、食事療法(例えば、糖尿病のための食事モニタリング、食事療法)、運動療法(例えば、身体活動)、血糖モニタリング、胃電気刺激(gastric electrical stimulation)(例えば、TANTALUS(登録商標))、および食事改善のうちの1つまたはそれ以上と組み合わせて投与することが含まれる。

#### 【0308】

ある実施態様において、本明細書に記載される式Iの化合物(例えば、式IA、IB、IB-1、IC、ID、IE、およびIE-1のいずれか1つの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物)、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒

50

和物は、1つまたはそれ以上のさらなる治療薬と組み合わせて投与することができる。

【0309】

代表的なさらなる治療薬には、以下に限定されないが、抗肥満薬、糖尿病のための治療薬、糖尿病合併症のための治療薬、高脂血症のための治療薬、降圧剤、利尿薬、化学療法薬、免疫療法薬、抗炎症薬、抗血栓薬、抗酸化薬、骨粗鬆症のための治療薬、ビタミン、認知症治療薬、勃起不全治療薬、尿意頻数または尿失禁のための治療薬、NAFLDのための治療薬、NAASHのための治療薬、および排尿障害のための治療薬が含まれる。

【0310】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、抗肥満薬として有用なものが含まれる。非限定的な例として、モノアミン再取り込み阻害剤（例えば、トラマドール、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フルオキセチン、テソフェンシン）、セロトニン2C受容体アゴニスト（例えば、ロルカセリン）、セロトニン6受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH3受容体修飾因子、GABA修飾因子（例えば、トピラメート）（GABA受容体アゴニスト（例えば、ガバペンチン、プレガバリン）を含む）、ニューロペプチドYアンタゴニスト（例えば、ベルネベリト）、ペプチドYYまたはその類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト（例えば、リモナバン、タラナバント（*taranabant*））、グレリンアンタゴニスト、グレリン受容体アンタゴニスト、グレリンアシル化酵素阻害剤、オピオイド受容体アンタゴニスト（例えば、GSK-1521498、ナルトレキソン）、オレキシン受容体アンタゴニスト、メラノコルチン4受容体アゴニスト、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤（例えば、AZD-4017、BVT-3498、INCB-13739）、膵臓リパーゼ阻害剤（例えば、オーリスタット、セチリスタット）、3アゴニスト（例えば、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害剤、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害剤（例えば、WO2020/234726、WO2020/044266、および米国特許第8,859,577号に記載の化合物）、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤（例えば、R-256918）、ナトリウム・グルコーストランスポーター2（SGLT-2）阻害剤（例えば、JNJ-28431754、ダパグリフロジン、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、レモグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、またはエルツグリフロジン）、SGLT-1阻害剤、MCR-4アゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤、メラニン細胞刺激ホルモン類似体、5HT2cアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、食欲低下薬（例えば、ボンベシンアゴニスト）、甲状腺ホルモン様薬剤（*thyromimetic agent*）、デヒドロエピアンドロステロンまたはその類似体、ヒトアグーチ関連タンパク質（AGRP）阻害剤、ニューロメジンUアゴニスト、NFκ阻害剤（例えば、HE-3286）、PPARアゴニスト（例えば、GFT-505、DRF-11605、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、パラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、およびSB-219994）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例えば、バナジン酸ナトリウム、トロダスクエミン）、GPR119アゴニスト（例えば、PSN-821、MBX-2982、APD597、WO2010/140092、WO2010/128425、WO2010/128414、WO2010/106457に記載の化合物）、グルコキナーゼアクチベーター（例えば、ピラグリアチン、AZD-1656、AZD6370、TTP-355、TTP-399、TTP547、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658またはGKM-001、WO2010/103437、WO2010/103438、WO2010/013161、WO2007/122482、WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/

10

20

30

40

50

136428およびWO2008/156757に記載の化合物)、レプチン、レプチン誘導体(例えば、メトレプチン)、レプチン耐性改善薬、CNTF(毛様体神経栄養因子)、BDNF(脳由来神経栄養因子)、コレシストキニンアゴニスト、アミリン調製物(例えば、プラムリンチド、AC-2307)、ニューロペプチドYアゴニスト(例えば、PYY3-36、PYY3-36誘導体、オビネプチド(obineptide)、TM-30339、TM-30335)、オキシントモジュリン(OXM)調製物、食欲抑制薬(例えば、エフェドリン)、FGF21調製物(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出した動物FGF21調製物;大腸菌または酵母を用いて遺伝学的に合成したヒトFGF21調製物;FGF21のフラグメントまたは誘導体)、食欲抑制剤(例えば、P-57)、ヒト前膵島ペプチド(human proislet peptide)(HIP)、メラノコルチン受容体4アゴニスト(例えば、セトメラノチド)、メラニン凝集ホルモン受容体1アンタゴニスト、セロトニン作用薬(例えば、シブトラミン、ロルカセリン)、ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト(例えば、オベチコール酸、トロピフェクサー、シロフェキソール、LY2562175、Met409、TERN-101、EDP305、WO2020/234726およびWO2020/044266に記載の化合物)、フェンテルミン、ゾニサミド、ノルエピネフリン/ドパミン再取り込み阻害剤(例えば、プロピオン)、GDF-15類似体、メチオニンアミノペプチダーゼ2(MetAP2)阻害剤(例えば、ペロラニブまたはZGN-1061)、ジエチルプロピオン、フェンジメトラジン、ペンズフェタミン、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)修飾因子、ピオチン、MAS受容体修飾因子、グルカゴン受容体アゴニスト、CCKaアゴニスト(例えば、WO2005/116034および米国公開番号2005/0287100に記載の化合物)、およびAMP活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)アクチベーターが挙げられる。

#### 【0311】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、抗糖尿病薬として有用な薬剤が含まれる。非限定的な例として、インスリンおよびインスリン調製物(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出した動物インスリン調製物;大腸菌または酵母を用いて遺伝学的に合成したヒトインスリン調製物;亜鉛インスリン;プロタミン亜鉛インスリン;インスリンのフラグメントまたは誘導体(例えば、INS-1)、経口インスリン調製物、合成ヒトインスリン)、インスリン感受性改善薬(例えば、ピオグリタゾンまたはその塩)、ピグアナイド(例えば、メトホルミン、プロホルミンまたはその塩(例えば、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩))、グルカゴン類似体(例えば、WO2010/011439に記載のグルカゴン類似体のいずれか)、グルカゴンの作用に拮抗するか、またはグルカゴンの分泌を減少させる薬剤、スルホニルウレア薬剤(例えば、クロプロバミド、トラザミド、グリメピリド、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリブリド、グリピジド)、チアゾリジンジオン薬剤(例えば、ロシグリタゾン、ロベグリタゾン、トログリタゾン、バラグリタゾン、リボグリタゾン、ロベグリタゾンまたはピオグリタゾン)、グリタザル(glitazar)(例えば、アレグリタザル、チグリタザル(chigliatar)、サログリタザル、ムラグリタザル、テサグリタザル)、SGLT2阻害剤(例えば、JNJ-28431754、ダパグリフロジン、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211、レモグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン、セルグリフロジンエタボナート、レモグリフロジンエタボナート、エルツグリフロジン、WO2010/023594に記載の化合物)、GPR40アゴニスト(例えば、FFAR1/FFA1アゴニスト、例えば、ファシグリファミン)、グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アジポシン、カミグリボース、プラディマイシン-Q、サルボスタチン、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート)、インスリン分泌促進物質、例えば、食事グルコース調節因子(「短時間作用型分泌促進物質」とも称されることもある)、例えば、メグリチナイド(例えば、レパグリニドおよびナテグリニド)、コリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネベジル、ガランタミン、リバ

スチグミン、タクリン)、NMDA受容体アンタゴニスト、GLP-1/GIP受容体二重アゴニスト(例えば、LBT-2000、ZPD1-70)、GLP-1Rアゴニスト(例えば、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、タスポグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、AVE-0010、S4PおよびBoc5)、およびジペプチジルペプチダーゼIV(DPP-4)阻害剤(例えば、ビルダグリブチン、デュトグリブチン、ゲミグリブチン、アログリブチン、サキサグリブチン、シタグリブチン、リナグリブチン、ベルベリン、アドグリブチン(adogliptin)、アナグリブチン(SK-0403)、テネリグリブチン、オマリグリブチン、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、トレラグリブチン)が挙げられる。

10

## 【0312】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、NAFLおよびNASHの治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、FXRアゴニスト(例えば、オベチコール酸)、PF-05221304、PPAR/Aゴニスト(例えば、エラフィブラノール)、合成脂肪酸胆汁コンジュゲート(例えば、アランコール(aramchol))、抗リジル酸化酵素類似体2(LOXL2)モノクローナル抗体(例えば、シムツズマブ(simtuzumab))、カスパーゼ阻害剤(例えば、エムリカサン)、MAPK5阻害剤(例えば、GS-4997)、ガレクチン3阻害剤(例えば、GR-MD-02)、線維芽細胞増殖因子21(FGF21)(例えば、BMS-986036)、ナイアシン類似体(例えば、ARJ3037MO)、ロイコトリエンD4(LTD4)受容体アンタゴニスト(例えば、チベルカスト)、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)阻害剤(例えば、NDI010976、ならびにWO2009/144554、WO2003/072197、WO2009/144555、およびWO2008/065508に記載の化合物)、ケトヘキソキナーゼ(KHK)阻害剤(WO2020/234726に記載の化合物)、アポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK1)阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター(IBAT)阻害剤、ケモカイン受容体2(CCR2)およびCCR5の二重アンタゴニスト(例えば、セニクリピロク)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2(DGAT2)阻害剤(例えば、WO2020/234726および米国公開第20180051012号に記載の化合物)、CB1受容体アンタゴニスト、抗CB1R抗体、グリチルリチン、マツブサ属、アスコルビン酸、グルタチオン、シリマリン、リボ酸、およびd-アルファ-トコフェロール、アスコルビン酸、グルタチオン、ビタミンB錯体、グリタゾン/チアゾリジンジオン(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、パラグリタゾン、リボグリタゾン、ロベグリタゾン)、メトホルミン、システアミン、スルホニルウレア、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、メグリチナイド、ビタミンE、テトラヒドロリプスタチン、マリアアザミタンパク質、抗ウイルス薬、および抗酸化薬が挙げられる。

20

30

## 【0313】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、糖尿病合併症の治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、アルドース還元酵素阻害剤(例えば、トルレスタット、エパルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット、リドレスタット)、これらの神経栄養因子および増殖因子(例えば、NGF、NT-3、BDNF、WO2001/14372に記載の神経栄養生成/分泌促進薬剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、WO2004/039365に記載の化合物)、PKC阻害剤(例えば、ルボキシスタウリンメシレート)、AGE阻害剤(例えば、ALT946、N-フェナシルチアゾリウムブロミド(ALT766)、EXO-226、ピリドリン、ピリドキサミン)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤(例えば、デュロキセチン)、ナトリウムチャンネル阻害剤(例えば、ラコサミド)、活性酸素消去剤(例えば、チオクト酸)、脳血管拡張

40

50

薬（例えば、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体アゴニスト（例えば、B I M 2 3 1 9 0）、およびアポトーシスシグナル調節キナーゼ 1（A S K - 1）阻害剤が挙げられる。

【0314】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、高脂血症の治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、H M G - C O A レダクターゼ阻害剤（例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはこれらの塩（例えば、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻害剤（例えば、W O 9 7 / 1 0 2 2 4 に記載の化合物、例えば、N - [ [ ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( 3 - アセトキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 7 - クロロ - 5 - ( 2 , 3 - ジメトキシフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 , 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル ] アセチル ] ピペリジン - 4 - 酢酸）、フィブラート系化合物（例えば、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート）、アニオン交換樹脂（例えば、コレステラミン）、ニコチン酸薬物（例えば、ニコモール、ニセリトロール、ナイアスパン）、フィトステロール（例えば、ソイステロール、ガンマオリザノール（ - オリザノール ）、コレステロール吸収阻害剤（例えば、ゼチーア）、C E T P 阻害剤（例えば、ダルセトラピブ、アナセトラピブ）、およびオメガ - 3 脂肪酸調製物（例えば、オメガ - 3 脂肪酸エチルエステル 9 0 ）が挙げられる。

10

【0315】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、降圧薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、エナラプリル、セラノプリル（ceranopril）、シラザプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル）、アンジオテンシン I I アнтаゴニスト（例えば、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタンメドキシミル）、カルシウムアンタゴニスト（例えば、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シルニジピン）および - 遮断薬（例えば、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール）が含まれる。降圧剤のさらなる非限定的な例として、利尿薬（例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸、トリクリナフェン（tricrolynafen）、クロルサリドン、トルセミド、フロセミド、ムソリミン（musolimine）、ブメタニド、ムソリミン（musolimine）、アミロライド、スピロノラクトン）、アルファアドレナリン遮断薬、ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、およびアムロジピン）、血管拡張薬（例えば、ヒドララジン）、レニン阻害剤、A T - 1 受容体アンタゴニスト（例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン）、E T 受容体アンタゴニスト（例えば、シタクセンタン、アトラセンタン、米国特許第 5 , 6 1 2 , 3 5 9 号および第 6 , 0 4 3 , 2 6 5 号に開示の化合物）、E T / A I I 二重アンタゴニスト（例えば、W O 2 0 0 0 / 0 1 3 8 9 に開示の化合物）、中性エンドペプチダーゼ（N E P ）阻害剤、I f チャンネル遮断薬（I f channel blocker）イバブラジン、およびバソペプチダーゼ阻害剤（N E P - A C E 二重阻害剤）（例えば、ゲモパトリラトおよび硝酸塩）が含まれる。

20

30

40

【0316】

ある実施態様において、前記 1 つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、利尿薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、キサンチン誘導体（例えば、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系薬剤（例えば、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロロメチアジド、ヒドロクロロチアジ

50

ド、ヒドロフルメチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン系薬剤(例えば、スピロノラクトン、トリウムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤(例えば、アセタゾラミド)、およびクロロベンゼンスルホンアミド系薬剤(例えば、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)が挙げられる。

#### 【0317】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、免疫治療薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、微生物または細菌化合物(例えば、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫亢進活性を有する多糖類(例えば、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝学的操作法によって得られたサイトカイン(例えば、インターフェロン、インターロイキン(IL)、例えば、IL-1、IL-2、IL-12)、およびコロニー刺激因子(例えば、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)が挙げられる。

10

#### 【0318】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、抗血栓薬として有用な薬が含まれる。非限定的な例として、ヘパリン(例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム、ダルテパリンナトリウム)、ワルファリン(例えば、ワルファリンカリウム);アンチトロンピン薬物(例えば、アルガトロバン、ダビガトラン、ボロアルギニン(boroarginine)誘導体、ボロペプチド(boro-peptide)、ヘパリン、ヒルジン、およびメラガトラン)、FXa阻害剤(例えば、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、YM150、WO2002/06234、WO2004/048363、WO2005/030740、WO2005/058823、およびWO2005/113504に記載の化合物)、血栓溶解剤(例えば、アニストレプラゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラゼ(TNK)、ラノテプラゼ(nPA)、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラゼ、ナテプラゼ、モンテプラゼ、パミテプラゼ、第VIIa因子阻害剤、PAI-1阻害剤、アルファ2プラスミン阻害剤、およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体)、および血小板凝集阻害剤(例えば、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、およびサルボグレラート塩酸塩)が含まれる。

20

30

#### 【0319】

ある実施態様において、前記1つまたはそれ以上のさらなる治療薬には、例えば、骨粗鬆症の治療に有用な薬が含まれる。非限定的な例として、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸ナトリウム、およびリセドロン酸ナトリウムが挙げられる。ビタミンの適切な例には、ビタミンB1およびビタミンB12が含まれる。勃起不全治療薬の適切な例には、アポモルヒネおよびクエン酸シルデナフィルが含まれる。尿意頻数または尿失禁の治療薬の適切な例には、フラボキサート塩酸塩、オキシブチニン塩酸塩およびプロピペリン塩酸塩が含まれる。排尿障害のための治療薬の適切な例には、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ジスチグミン)が含まれる。抗炎症薬の適切な例には、非ステロイド系抗炎症薬、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンが含まれる。

40

#### 【0320】

他の例示的なさらなる治療薬には、肝臓グルコースバランスを調節する薬剤(例えば、フルクトース1,6-ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼ阻害剤、グルコキナーゼアクチベーター)、持続的な高血糖の合併症を治療するために設計された薬剤、例えば、アルドース還元酵素阻害剤(例えば、エパルレスタットおよびラニレスタット)、細小血管症に関連する合併症を治療するために用いられる薬剤、脂質異常症治療薬、例えば、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤(スタチン、例えば、ロスバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、ロバスタチン

50

、アトルバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522)、HMG-CoA合成酵素阻害剤、コレステロール低下薬、胆汁酸捕捉剤(例えば、コレスチラミン、クエストラン、コレスチポール、およびコレセベラム)、コレステロール吸収阻害剤(例えば、フィステロールなどの植物ステロール)、コレステリルエステル転送タンパク質(CEPT)阻害剤、回腸胆汁酸輸送系阻害剤(IBAT阻害剤)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1(DGAT1)阻害剤(例えば、AZD7687、LCQ908、WO2009/016462、WO2010/086820に記載の化合物)、モノアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ阻害剤、アミラーゼ阻害剤(例えば、テングミスタット、トレストアチン、AL-3688)、グルコシドヒドロラーゼ阻害剤、SIRT-1活性化因子、c-Jun N末端キナーゼ(JNK)阻害剤、VPAC2受容体アゴニスト、TGR5受容体修飾因子(例えば、記載の化合物)、GPBAR1受容体修飾因子、GPR120修飾因子、高親和性ニコチン酸受容体(HM74A)アクチベーター、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素阻害剤、鋳質コルチコイド受容体阻害剤、TORC2阻害剤、脂肪酸合成酵素阻害剤、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害剤、GPR81修飾因子、GPR39修飾因子、GPR43修飾因子、GPR41修飾因子、GPR105修飾因子、Kv1.3修飾因子、レチノール結合タンパク質4修飾因子、ソマトスタチン受容体修飾因子、PDHK2修飾因子、PDHK4修飾因子、MAP4K4阻害剤、IL1ファミリー修飾因子(例えば、ILIベータ修飾因子)、ACAT阻害剤、MTP阻害剤(例えば、ジリオタピド(diriotapide)、ミトラタピド、およびインプリタピド(implitapide))、リポキシゲナーゼ阻害剤、PCSK9修飾因子(例えば、アリロクマブおよびエボロクマブ)、RXRアルファ修飾因子、システアミン、シスタミン、タンパク質チロシンホスファターゼPTPRUを阻害するためのRNAアンチセンス構築物、ビタミンB複合体、ペントラキシンタンパク質、タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤(例えば、トロダスクエミン、海綿抽出物(hyrtiosal extract)、およびZhang et al. Drug Discovery Today. 2007, 12(9-10): 373-381に記載の化合物)、エゼチミブ(ezitimbe)、ベタイン、ペントキシフィリン、アルファデルタ-9不飽和化酵素(alpha delta-9 desaturase)、BCKDK阻害剤、分岐鎖アルファケト酸デヒドロゲナーゼ(BCBK)阻害剤、PNPLA3阻害剤、FGF19類似体、SCD1阻害剤、胆汁酸結合樹脂、ニコチン酸(ナイアシン)およびその類似体、抗酸化薬(例えば、プロブコール)、オメガ3脂肪酸、降圧剤、例えば、アドレナリン受容体アンタゴニスト、例えば、ベータ遮断薬(例えば、アテノロール)、アルファ遮断薬(例えば、ドキサゾシン)、および混合型アルファ/ベータ遮断薬(例えば、ラベタロール)、アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、アルファ2アゴニスト(例えば、クロニジン)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤(例えば、リシノプリル)、カルシウムチャンネル遮断薬、例えば、ジヒドロピリジン(例えば、ニフェジピン)、フェニルアルキルアミン(例えば、ベラパミル)、およびベンゾチアゼピン(例えば、ジルチアゼム)、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト(例えば、カンデサルタン)、アルドステロン受容体アンタゴニスト(例えば、エプレレノン、スピロノラクトン)、中枢作用アドレナリン系薬物、例えば、中枢性アルファアゴニスト(例えば、クロニジン)、利尿薬(例えば、フロセミド、トルセミド、ブメタニド(bemetanide)、エタクリン酸、チアジド系利尿薬(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ベンズチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジド、インダパミド)、フタルイミジン系利尿薬(例えば、クロルサリドン、メトラゾン)、キナゾリン系利尿薬(例えば、キネタゾン)、カリウム保持性利尿薬(例えば、トリアムテレンおよびアミロライド)、甲状腺受容体アゴニスト(例えば、WO2020/117987に記載の化合物)、止血修飾因子(抗血栓薬(例えば、線維素溶解活性化因子)を含む)、トロンピンアンタゴニスト、第VIIa因子阻害剤、抗凝血剤(例えば、ビタミンKアンタゴニスト、例えば、ワルファリン)、ヘパリンおよびその低分子量アナログ、第Xa因子阻害剤、ならびに直接トロンピン阻害剤(例えば、アルガトロバン)、抗血小板薬

(例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、アスピリン)、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、トロンボキサン-A2-受容体アンタゴニスト(例えば、イフェトロバン)、トロンボキサン-A2-合成酵素阻害剤、PDE阻害剤(例えば、プレタール、ジピリダモール)、プリン受容体アンタゴニスト(例えば、P2Y1およびP2Y12)、アデノシンニリン酸(ADP)受容体阻害剤(例えば、クロピドグレル)、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、シロスタゾール)、糖タンパク質IIB/IIA阻害剤(例えば、チロフィバン、エプチフィパチド、およびアブシキシマブ)、アデノシン再取り込み阻害剤(例えば、ジピリダモール)、ノルアドレナリン作動薬(例えば、フェンテルミン)、セロトニン作用薬(例えば、シブトラミン、ロルカセリン)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT)阻害剤、摂食行動改善薬、ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ(PDK)修飾因子、セロトニン受容体修飾因子、モノアミン輸送修飾薬、例えば、選択性セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)(例えば、フルオキセチン)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(NARI)、ノルアドレナリン-セロトニン再取り込み阻害剤(SNRI)、およびモノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)(例えば、トロキサトンおよびアミフラミン)、WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639およびWO2008/099794に記載の化合物、GPR40アゴニスト(例えば、ファシグリファムまたはその水和物、WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、WO2005/063725、WO2005/087710、WO2005/095338、WO2007/013689およびWO2008/001931に記載の化合物)、SGLT-1阻害剤、アディポネクチンまたはそのアゴニスト、IKK阻害剤(例えば、AS-2868)、ソマトスタチン受容体アゴニスト、ACC2阻害剤、悪液質改善薬、例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例えば、酢酸メゲストロール)、グルココルチコイド(例えば、デキサメタゾン)、メトクロプラミド薬剤、テトラヒドロカンナビノール薬剤、脂肪代謝を改善するための薬(例えば、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、悪液質誘発因子TNF-、LIF、IL-6、およびオンコスタチンMに対する抗体、代謝改善タンパク質またはペプチド、例えば、グルコキナーゼ(GK)、グルコキナーゼ調節タンパク質(GKRP)、脱共役タンパク質2および3(UCP2およびUCP3)、ベルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)、MC4rアゴニスト、インスリン受容体アゴニスト、PDE5阻害剤、グリケーション阻害剤(例えば、ALT-711)、神経再生促進薬(例えば、Y-128、VX853、プロサブチド(prosaptide))、抗うつ薬(例えば、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例えば、ラモトリギン、トリレプタル、ケブラ、ゾネグラン、プレガバリン、ハーコセライド(harkoseride)、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例えば、K<sup>+</sup>チャネル開口薬、メキシレチン、プロパフェノン、メトプロロール、アテノロール、カルバジオール(carvadiol)、プロプラノロール、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミライド、イブチリド、ジルチアゼム(diltiazem)、およびベラパミル)、アセチルコリン受容体リガンド(例えば、ABT-594)、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えば、ABT-627)、麻薬性鎮痛薬(例えば、モルヒネ)、 $\alpha_2$ 受容体アゴニスト(例えば、クロニジン)、局所麻酔薬(例えば、カブサイシン)、抗不安薬(例えば、ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害剤(例えば、シルデナフィル)、ドパミン受容体アゴニスト(例えば、アポモルヒネ)、細胞傷害性抗体(例えば、T細胞受容体およびIL-2受容体特異的抗体)、B細胞枯渇療法薬(例えば、抗CD20抗体(例えば、リツキサン)、i-BLYS抗体)、T細胞遊走に影響する薬(例えば、抗インテグリンアルファ4/ベータ1抗体(例えば、タイサブリ)、イムノフィリンに作用する薬(例えば、サイクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ラパマイシン)、インターフェロン(例えば、IFN- )、免疫調節薬(例えば、グラチラマー)、TNF-結合タンパク質(例えば、循環受容体)、免疫抑制剤(例えば、ミコフェノール酸)、メタグリダセン(metaglidasen)、AMG-131、パラグリタゾン、MBX-2044、リボグリタゾン、アレグリタザル

、チグリタザル (chiglitazar)、サログリタザル、ムラグリタザル、テサグリタザル、ロベグリタゾン、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、エキセナチド、エキセンディン-4、メマンチン、ミダゾラム、ケトコナゾール、イコサペント酸エチル、クロニジン、アゾセמיד、イソソルピド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、エトボシド、ピロキシカム、NO供与剤 (例えば、硝酸エステル)、およびNO促進剤 (例えば、ホスホジエステラーゼ阻害剤) が挙げられる。

【0321】

ある実施態様において、前記さらなる治療薬またはレジメンは、前記化合物および医薬組成物の接触前または投与前 (例えば、約1時間前、約6時間前、約12時間前、約24時間前、約48時間前、約1週間前、または約1ヶ月前) に患者に投与される。

10

【0322】

ある実施態様において、前記さらなる治療薬またはレジメンは、前記化合物および医薬組成物の接触または投与とほぼ同時に患者に投与される。一例として、前記さらなる治療薬またはレジメンならびに前記化合物および医薬組成物は、同一製剤中で同時に患者に供される。別の例として、前記さらなる治療薬またはレジメンならびに前記化合物および医薬組成物は、別個の製剤中で同時に患者に供される。

【0323】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、(例えば、血液アッセイ、肥満度指数、または他の当該技術分野で公知の従来方法により) このような治療を必要とする患者 (例えば、対象) を同定する工程がさらに含まれる。

20

【0324】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、本明細書で供される疾患、障害、または病気 (例えば、GLP-1関連疾患、障害、または病気) に罹っている患者 (例えば、患者) を同定する工程がさらに含まれる。

【0325】

ある実施態様において、本明細書に記載の方法には、2型糖尿病に罹っている患者 (例えば、患者) を同定する工程がさらに含まれる。ある実施態様において、2型糖尿病に罹っている患者の決定には、ヘモグロビンA1c (HbA1c) レベル、空腹時血中グルコース、非空腹時血中グルコース、またはこれらのいずれかの組み合わせを決定するためのアッセイを行うことが含まれる。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約6.5%~約24.0%である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約6.5%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約8.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約10.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約12.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約14.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約16.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約18.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約20.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約22.0%またはそれ以上である。ある実施態様において、前記HbA1cレベルは、約24.0%またはそれ以上である。

30

40

【0326】

ある実施態様において、前記空腹時血中グルコースレベルは、約120mg/dLまたはそれ以上から約750mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前記空腹時血中グルコースレベルは、約200mg/dLまたはそれ以上から約500mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前記空腹時血中グルコースレベルは、約300mg/dLまたはそれ以上から約700mg/dLまたはそれ以上である。

【0327】

ある実施態様において、前記非空腹時血中グルコースレベルは、約190mg/dLまたはそれ以上から約750mg/dLまたはそれ以上である。ある実施態様において、前

50

記非空腹時血中グルコースレベルは、約 250 mg / d L またはそれ以上から約 450 mg / d L またはそれ以上である。ある実施態様において、前記非空腹時血中グルコースレベルは、約 400 mg / d L またはそれ以上から約 700 mg / d L またはそれ以上である。

【0328】

ある実施態様において、患者が 2 型糖尿病に罹っているかどうかを決定することには、患者の BMI を決定することがさらに含まれる。ある実施態様において、前記患者の BMI は、約 22 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上から約 100 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の BMI は、約 30 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上から約 90 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の BMI は、約 40 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上から約 80 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の BMI は、約 50 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上から約 70 kg / m<sup>2</sup> またはそれ以上である。

10

【0329】

ある実施態様において、患者が 2 型糖尿病に罹っているかどうかを決定するために用いられるさらなる因子（例えば、リスク因子）には、患者の年齢および民族性がさらに含まれる。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 10 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 15 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 20 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 25 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 30 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 35 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 40 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 42 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 44 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 46 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 48 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 50 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 52 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 54 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 56 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 58 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 60 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 62 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 64 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 66 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 68 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 70 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 72 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 74 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 76 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 78 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 80 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 85 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の年齢は、約 90 歳またはそれ以上である。ある実施態様において、前記患者の民族性は、maybe アフリカ系アメリカ人、アメリカインディアンもしくはアラスカ先住民、アジア系アメリカ人、ヒスパニックもしくはラテンアメリカ人、またはハワイ先住民もしくは太平洋諸島の住民であり得る。

20

30

40

【0330】

ある実施態様において、前記患者は、小児患者である。本明細書で用いられる用語「小児患者」は、診断または治療時に 21 歳以下である患者を意味する。用語「小児」は、新生児（誕生から生後 1 ヶ月まで）；幼児（1 ヶ月から 2 歳まで）；子供（2 歳から 12 歳

50

まで) ; および思春期 ( 12 歳から 21 歳 ( 22 歳を含むがこれに限定されない ) ) を含む様々な部分集団にさらに分けることができる ( Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; and Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.) ある実施態様において、小児患者は、誕生から生後 28 日まで、生後 29 日から 2 歳まで、2 歳から 12 歳まで、または 12 歳から 21 歳 ( 22 歳を含むがこれに限定されない ) である。ある実施態様において、小児患者は、誕生から生後 28 日まで、生後 29 日から 1 歳まで、生後 1 ヶ月から 4 か月まで、生後 3 ヶ月から 7 ヶ月まで、生後 6 箇月から 1 歳まで、1 歳から 2 歳まで、2 歳から 3 歳まで、2 歳から 7 歳まで、3 歳から 5 歳まで、5 歳から 10 歳まで、6 歳から 13 歳まで、10 歳から 15 歳まで、または 15 歳から 22 歳までである。ある実施態様において、前記患者は、成人患者である。

10

## 【実施例】

## 【0331】

本発明は、以下の実施例でさらに記載され、請求項に記載の本発明の範囲に限定されない。

## 【0332】

一般的な情報：全ての蒸発は、減圧中でロータリーエバポレーターを用いて行った。分析試料は、室温にて減圧 ( 1 ~ 5 mmHg ) 中で乾燥させた。薄層クロマトグラフィー ( TLC ) は、シリカゲルプレートで行い、スポットを UV 光 ( 214 および 254 nm ) により視覚化した。カラムおよびフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、シリカゲル ( 100 ~ 200 メッシュ ) を用いて行った。溶媒系は、( 容量による ) 混合物として報告した。NMR スペクトルは、Bruker 400 または Varian ( 400 MHz ) 分光計で記録した。<sup>1</sup>H 化学シフトは、重水素化溶媒を内部標準として用いて値 ( ppm ) で報告する。データは、以下のとおり報告する：化学シフト、多重度 ( s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、br = 広域シグナル、m = 多重項 )、結合定数 ( Hz )、統合。LCMS スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化による SHIMADZU LC20-MS2020 または Agilent 1260 シリーズ 6125 B 質量分光計または Agilent 1200 シリーズ 6110 または 6120 質量分光計を用いて取得し、特に示されている場合を除く。

20

30

## 【0333】

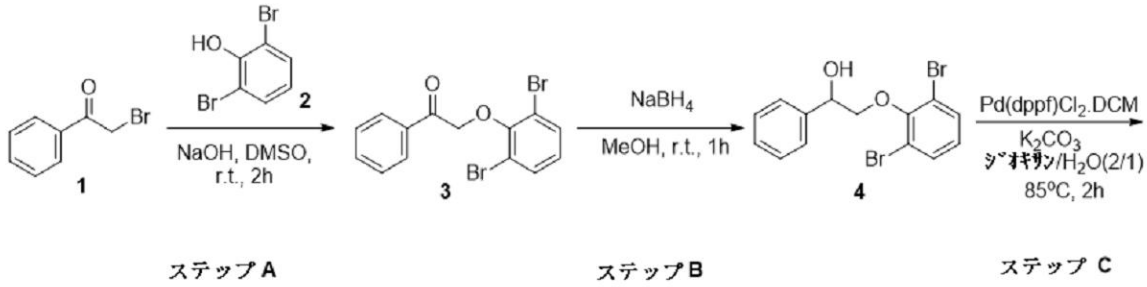
## 実施例 1

3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( ( 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 101a )

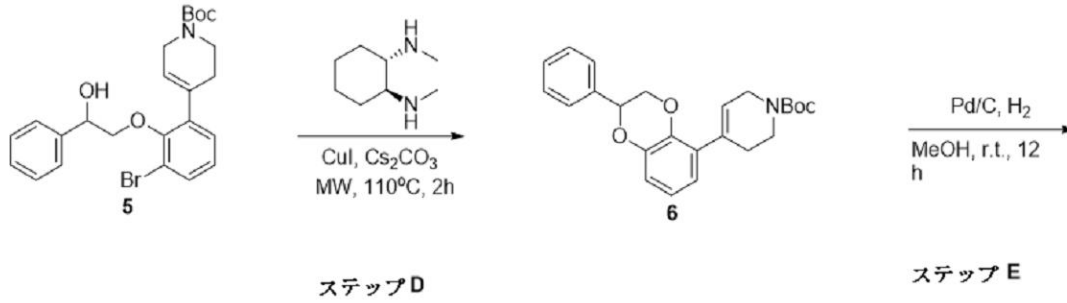
40

50

## 【化 1 5 4】

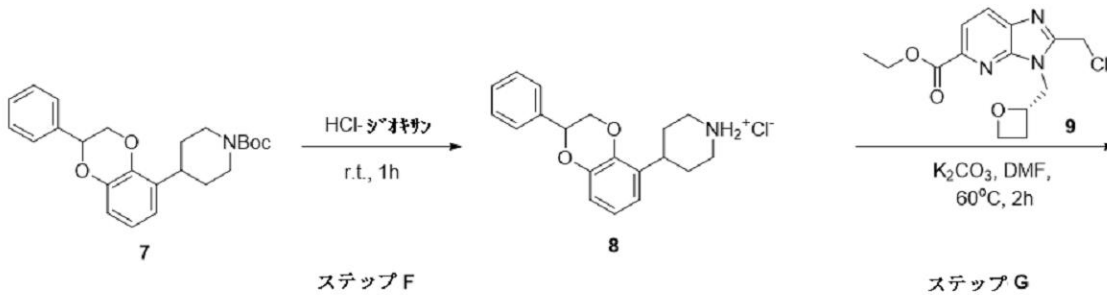


10

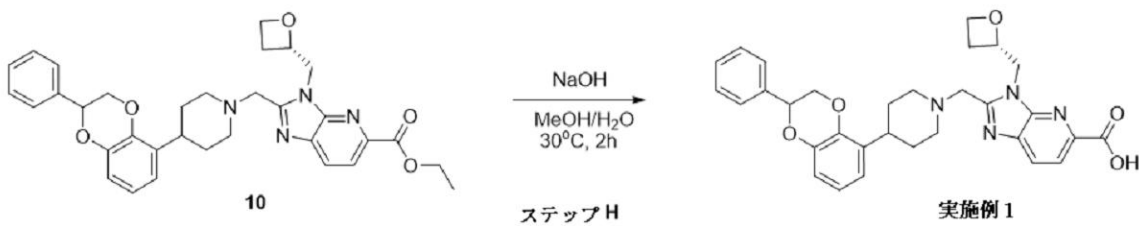


## 【化 1 5 5】

20

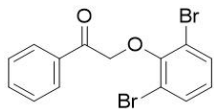


30



## ステップ A : 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) - 1 - フェニルエタノン

## 【化 1 5 6】



40

DMSO (30 mL) 中の 2 - ブロモ - 1 - フェニルエタノン (3.90 g, 19.8 mmol, 1.1 当量) および 2, 6 - ジブロモフェノール (4.50 g, 18.0 mmol, 1.0 当量) の溶液に、NaOH (870 mg, 19.8 mmol, 1.1 当量) を加えた。生じた混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下において室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を水 (60 mL) で希釈し、エチルエーテル (3 x 80 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 で溶出)、表題化合物 2 - (2, 6 - ジブロモフェノキシ) - 1 - フェニルエタノンを白色の固形物として得た

50

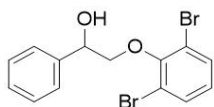
( 3 . 5 0 g , 収率 5 3 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 8.01 - 8.03 ( m , 2 H ) , 7.59 - 7.64 ( m , 1 H ) , 7.48 - 7.55 ( m , 4 H ) , 6.93 ( t ,  $J = 8.0$  H z , 1 H ) , 5.28 ( s , 2 H ) 。

【 0 3 3 4 】

ステップ B : 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) - 1 - フェニルエタン - 1 - オール

【 化 1 5 7 】



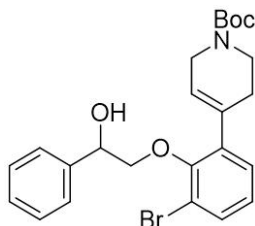
M e O H ( 1 0 0 m L ) 中の 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) - 1 - フェニルエタン ( 3 . 5 0 g , 9 . 4 1 m m o l , 1 . 0 当量 ) の溶液に、 $\text{NaBH}_4$  ( 7 1 2 m g , 1 8 . 8 m m o l , 2 . 0 当量 ) を加えた。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 1 0 m L ) でクエンチし、M e O H を蒸発させた。生じた混合物を D C M 抽出した ( 3 x 8 0 m L ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して、粗生成物の表題化合物 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) - 1 - フェニルエタン - 1 - オールを白色の固形物として得た ( 2 . 8 0 g , 収率 8 0 % ) 。該粗生成物を精製することなく次のステップにそのまま使用した。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm 7.65 ( d ,  $J = 8.0$  H z , 2 H ) , 7.44 - 7.46 ( m , 2 H ) , 7.34 - 7.37 ( m , 2 H ) , 7.26 - 7.30 ( m , 1 H ) , 7.02 ( t ,  $J = 8.0$  H z , 1 H ) , 5.69 ( d ,  $J = 4.0$  H z , 1 H ) , 4.08 ( dd ,  $J = 9.2, 7.2$  H z , 1 H ) , 3.95 ( dd ,  $J = 9.2, 4.8$  H z , 1 H ) 。

【 0 3 3 5 】

ステップ C : tert - ブチル 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート

【 化 1 5 8 】



ジオキサン /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 5 m L / 7 m L ) 中の 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) - 1 - フェニルエタン - 1 - オール ( 1 . 4 5 g , 3 . 9 0 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 tert - ブチル 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 1 . 2 0 g , 3 . 9 0 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  ( 3 2 0 m g , 0 ~ 3 9 0 m m o l , 0 . 1 当量 ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1 . 6 g , 1 1 . 7 m m o l , 3 . 0 当量 ) の混合物を、 $\text{N}_2$  雰囲気下において 8 5 で 2 時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、E t O A c で抽出した ( 3 x 3 0 m L ) 。有機層を合わせ、食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( P E / E t O A c = 1 0 / 1 で溶出 ) 、表題化合物 tert - ブチル 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレートを無色の油状物として得た ( 8 5 0 m g , 収率 4 6 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 7.47 ( dd ,  $J = 8.0, 1.6$  H z , 1 H ) , 7.26 - 7.40 ( m , 5 H ) , 7.09 ( dd ,  $J = 8.0, 1.6$  H z , 1 H ) , 6.96 ( t ,  $J = 8.0$  H z , 1 H ) , 5.80 ( s , 1 H ) , 5.07 ( d ,  $J = 8.0$  H z , 1 H ) , 4.00 - 4.02 ( m , 3 H ) , 3.86 - 3.91 ( m , 1 H ) , 3.56 ( t ,  $J = 4.0$  H z , 2 H ) , 3.17 ( d ,  $J = 1.6$  H z , 1 H ) , 2.43 ( d ,  $J = 8.0$

10

20

30

40

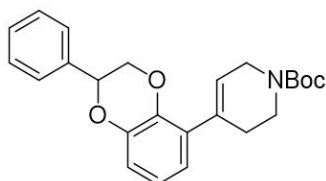
50

Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

【0336】

ステップD: tert - ブチル 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート

【化159】



10

DMF (10 mL) 中の tert - ブチル 4 - ( 3 - プロモ - 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエトキシ ) フェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 850 mg , 1 . 80 mmol , 1 . 0 当量 )、CuI ( 684 mg , 3 . 60 mmol , 2 . 0 当量 )、( 1 S , 2 S ) - N1 , N2 - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン ( 511 mg , 3 . 60 mmol , 2 . 0 当量 )、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 76 g , 5 . 40 mmol , 3 . 0 当量 ) の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下においてマイクロ波照射により 110 °C で 2 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 20 mL ) で希釈し、EtOAc で抽出した ( 3 x 30 mL )。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し ( 30 mL )、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE / EtOAc = 10 / 1 で溶出 )、表題化合物 tert - ブチル 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレートを無色の油状物として得た ( 280 mg , 収率 39 % )。

20

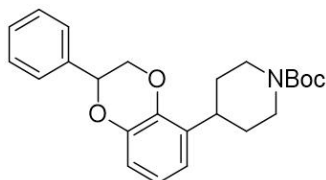
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.29 - 7.37 ( m, 5H), 6.85 ( dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.77 ( t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 ( dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 ( s, 1H), 5.04 ( dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.31 ( dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.98 ( d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.93 ( dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.57 ( m, 2H), 2.45 ( s, 2H), 1.42 ( s, 9H).

30

【0337】

ステップE: tert - ブチル 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化160】



40

MeOH (15 mL) 中の tert - ブチル 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 280 mg , 0 . 710 mmol , 1 . 0 当量 ) の溶液に、N<sub>2</sub> 下において Pd/C ( 28 . 0 mg , 10 wt % ) を加えた。生じた混合物を H<sub>2</sub> で 3 回脱気し再充填した。次いで、該混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気下において室温で 12 時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、濃縮して、表題化合物 tert - ブチル 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色の固形物として得た ( 260 mg , 収率 93 % )。表題化合物を精製することなくそのまま次のステップに使用した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.37 - 7.43 ( m, 5H), 6.83 - 6.88 ( m, 2

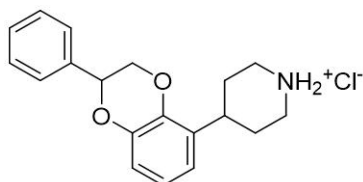
50

H), 6.76 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 11.6, 2.4$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 4.00 (dd,  $J = 11.2, 8.8$  Hz, 1H), 3.05 (tt,  $J = 12.0, 3.2$  Hz, 1H), 2.82 (tt,  $J = 12.8, 2.8$  Hz, 1H), 1.77 - 1.86 (m, 2H), 1.55 - 1.68 (m, 2H), 1.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 9H).

【0338】

ステップF: 4 - (2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン 塩酸塩

【化161】



10

HCl - ジオキサン溶液 (4 M, 10 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (260 mg, 0.66 mmol, 1.0 当量) の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合液を乾燥するまで濃縮して、表題化合物 4 - (2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン (220 mg, 収率 100%) を白色の固形物として得た。

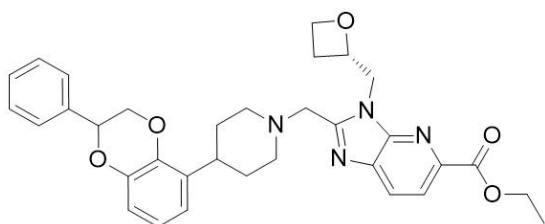
20

LC-MS:  $m/z$  296.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【0339】

ステップG: エチル 3 - ((S) - オキセタン - 2 - イルメチル) - 2 - ((4 - (2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

【化162】



30

DMF (2 mL) 中の 4 - (2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン 塩酸塩 (66.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 当量)、(S) - エチル 2 - (クロロメチル) - 3 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート (62.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 当量)、および  $K_2CO_3$  (55.0 mg, 0.400 mmol, 2.0 当量) の混合物を、60 で2時間攪拌した。反応混合液を水 (10 mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (3 x 10 mL)。有機層を合わせ、食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (DCM / MeOH = 50 / 1 で溶出)、表題化合物エチル 3 - ((S) - オキセタン - 2 - イルメチル) - 2 - ((4 - (2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレートを無色のガム状物として得た (40.0 mg, 収率 35%)。

40

LC-MS:  $m/z$  569.1 (M+H)<sup>+</sup>.

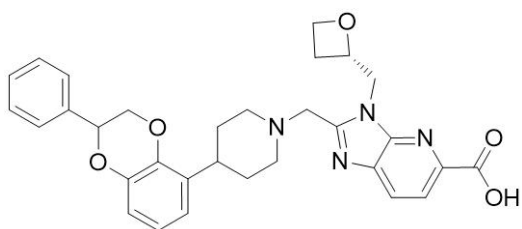
【0340】

ステップH: 3 - ((S) - オキセタン - 2 - イルメチル) - 2 - ((4 - (2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

50

ル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

【化 1 6 3】



MeOH/H<sub>2</sub>O (3 mL/0 ~ 3 mL) 中のエチル 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( ( 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 40 . 0 mg , 0 . 0700 mmol , 1 . 0 当量 ) の溶液に、NaOH ( 28 . 0 mg , 0 . 700 mmol , 10 . 0 当量 ) を加えた。生じた混合物を 30 で 2 時間攪拌した。次いで、該反応混合物を HCOOH で pH = 5 ~ 7 に調整し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 2 - ( ( 4 - ( 2 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸を白色の固形物として得た ( 22 . 0 mg , 収率 58% ) 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 5H), 6.79 - 6.88 (m, 3H), 5.25 - 5.27 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.43 (m, 2H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 11.4, 9.0 Hz, 1H), 2.93 - 3.07 (m, 3H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 2.35 - 2.53 (m, 3H), 1.71 - 1.89 (m, 4H) . LC-MS: m/z 541.1 (M+H)<sup>+</sup> .

【 0 3 4 1 】

実施例 2

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 104a )

10

20

30

40

50



過し、該濾液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して（PE/EtOAc = 10/1で溶出）、表題化合物1 - （4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル） - 2 - （2, 6 - ジブロモフェノキシ）エタノンを白色の固形物として得た（8.00g, 収率48%）。

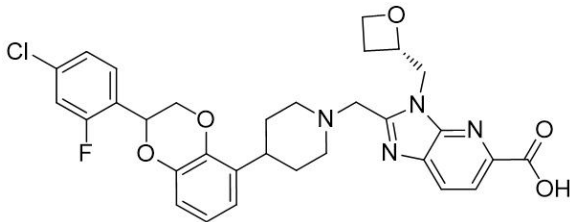
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.07 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 10.8, 2.0$  Hz, 1H), 6.92 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.19 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H).

【0343】

2 - （（4 - （2 - （4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル） - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル）ピペリジン - 1 - イル）メチル） - 3 - （（S） - オキサタン - 2 - イルメチル） - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸（化合物104a）

10

【化167】



20

実施例1の手順に従って（スキーム1におけるステップBからステップH）、実施例2の化合物（化合物104a）を、ステップBで得られた1 - （4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル） - 2 - （2, 6 - ジブロモフェノキシ）エタノンから合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 3H), 5.39 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.24 - 5.25 (m, 1H), 4.99 (dd,  $J = 14.8, 6.0$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 4.60 (dd,  $J = 14.4, 7.6$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 11.2, 2.0$  Hz), 4.36 - 4.41 (m, 1H), 4.12 - 4.22 (m, 2H), 3.94 (dd,  $J = 12.0, 8.0$  Hz, 1H), 3.15 (t,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 2.94 - 3.00 (m, 1H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 2.45 - 2.48 (m, 3H), 1.83 - 1.92 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  593.2 (M+H) $^+$ .

30

【0344】

化合物104aの（R） - および（S） - 異性体は、キラル分割により得て、キラル中心をキラル合成により確認した。

キラル分割の条件：

カラム：Chiral Pak AD-H Daicel chemical Industries, Ltd, 250 \* 30mm I.D. 5um

移動相A：超臨界CO<sub>2</sub>、移動相B：エタノール（0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O）

A : B = 60 : 40 (50ml/分)

カラム温度：38

40

ノズル圧力：100Bar；

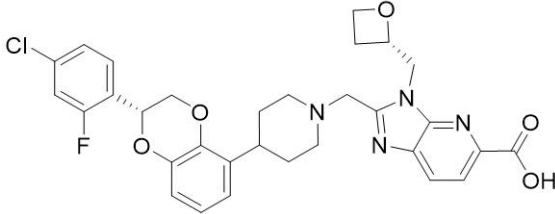
波長：220nm

【0345】

2 - （（4 - （（R） - 2 - （4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル） - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 5 - イル）ピペリジン - 1 - イル）メチル） - 3 - （（（S） - オキサタン - 2 - イル）メチル） - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸（化合物104b）

50

## 【化 1 6 8】

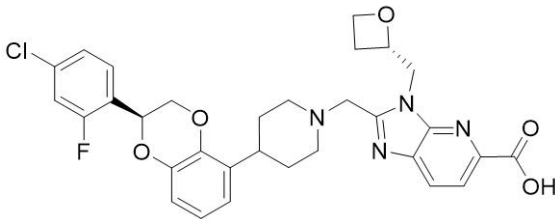


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.20 (dd,  $J = 13.2, 8.0$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 3H), 5.40 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 5.23 - 5.28 (m, 1H), 4.97 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 15.2, 3.6$  Hz, 1H), 4.65 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.39 - 4.47 (m, 2H), 4.11 (dd,  $J = 18.4, 4.0$  Hz, 2H), 3.94 (dd,  $J = 11.2, 8.4$  Hz, 1H), 2.93 - 3.09 (m, 3H), 2.75 - 2.82 (m, 1H), 2.39 - 2.53 (m, 3H), 1.77 - 1.92 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  593.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【 0 3 4 6】

2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 0 4 c )

## 【化 1 6 9】



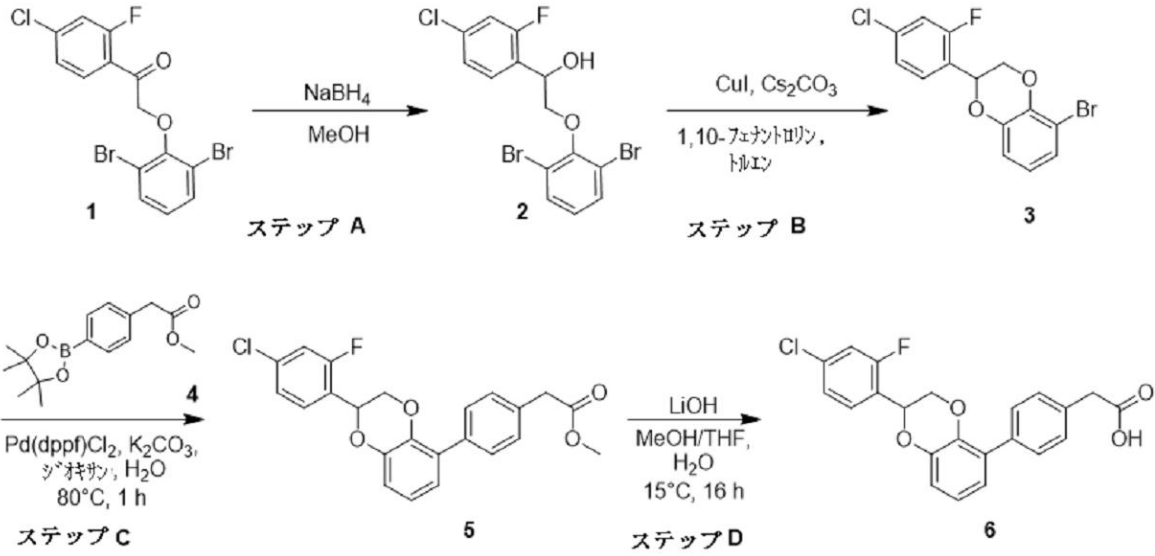
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.19 (dd,  $J = 13.2, 8.0$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 3H), 5.40 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 5.25 - 5.27 (m, 1H), 4.96 (dd,  $J = 14.8, 6.0$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 14.4, 3.2$  Hz, 1H), 4.64 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.38 - 4.47 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (dd,  $J = 11.2, 8.4$  Hz, 1H), 2.92 - 3.06 (m, 3H), 2.75 - 2.84 (m, 1H), 2.35 - 2.51 (m, 3H), 1.73 - 1.89 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  593.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 【 0 3 4 7】

## 実施例 3

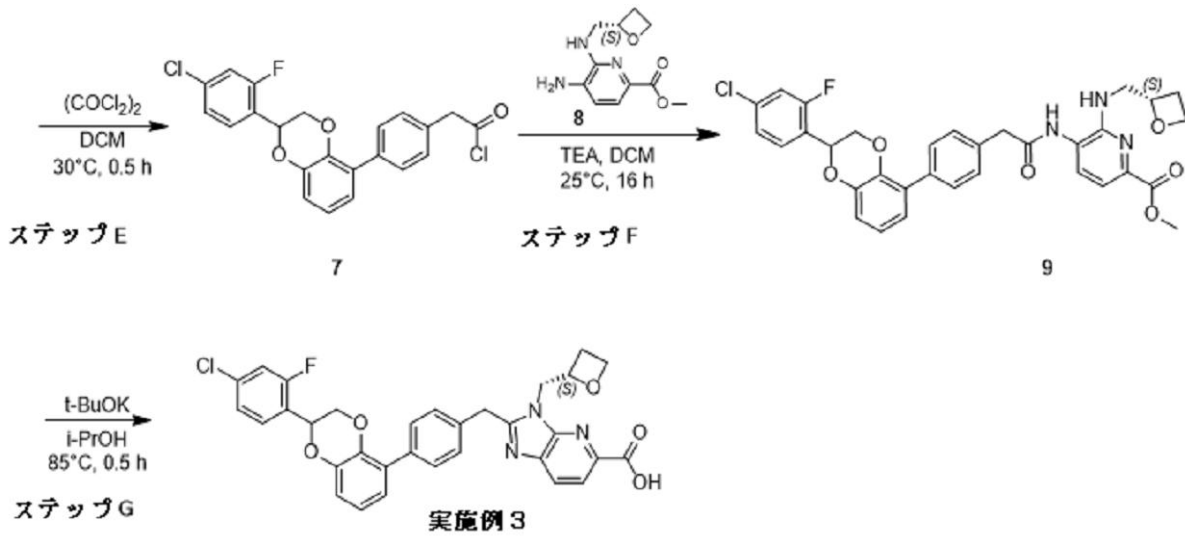
2 - [ [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] メチル ] - 3 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 0 7 a )

## 【化 1 7 0】



10

## 【化 1 7 1】



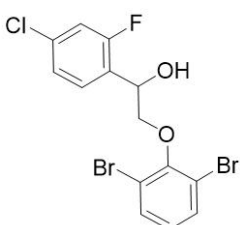
20

30

40

ステップ A 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) エタノール

## 【化 1 7 2】



50

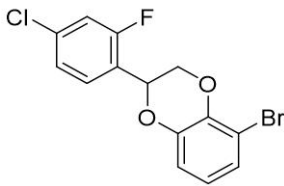
EtOH (200 mL) 中の 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブロモフェノキシ) エタノール (16.2 g, 38.35 mmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (2.90 g, 76.69 mmol) を加え、25 で 2 時間攪拌した。TLC により、出発物質が完全に消費されたことが示された。該混合物を、水 (150 mL) を加えてクエンチし、濃縮して、褐色の混合物が供された。該混合物を EtOAc で抽出した (150 mL \* 2)。有機層を合わせて、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブロモフェノキシ) エタノール (16.0 g, 粗組成物) を白色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.60 - 7.67 (m, 3 H) 7.29 - 7.42 (m, 2 H) 7.02 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 5.94 (d, J=5.2 Hz, 1 H) 5.25 - 5.33 (m, 1 H) 4.06 - 4.13 (m, 1 H) 3.93 - 4.02 (m, 1 H). 10

【0348】

ステップ B 5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン

【化173】



20

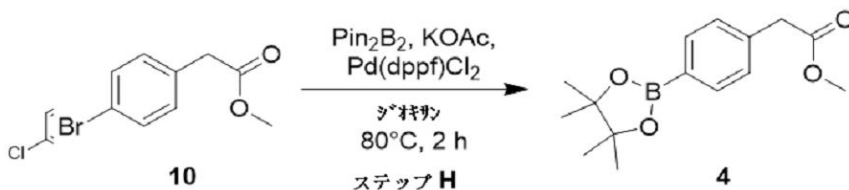
トルエン (300 mL) 中の 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブロモフェノキシ) エタノール (16.0 g, 37.69 mmol) の溶液に、1, 10 - フェナントリン (1.36 g, 7.54 mmol)、CuI (717.85 mg, 3.77 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36.84 g, 113.08 mmol) を加えた。該混合物を 100 で 16 時間攪拌した。TLC により、出発物質が完全に消費されたことが示された。該混合物を、水 (150 mL) を加えてクエンチし、濃縮して、褐色の混合物が供された。該混合物を EtOAc で抽出した (150 mL \* 2)。有機層を合わせて、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 - ブロモ - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン (13.53 g, 粗生成物) を褐色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 7.49 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.07 - 7.17 (m, 2 H) 6.95 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1 H) 6.75 - 6.82 (m, 1 H) 5.41 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H) 4.52 (dd, J=1.2, 2.4 Hz, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 1 H). 30

【0349】

ステップ H メチル 2 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] アセテート

【化174】



40

ジオキサン (12 mL) 中のメチル 2 - (4 - ブロモフェニル) アセテート (1.00 g, 4.37 mmol) および 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1.16 g, 4.58 mmol) の溶液に、N<sub>2</sub> 下で Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (159.71 mg, 218.27 μmol)、KOAc (1.29 g, 13.10 mmol) 10

50

1)を加えた。該懸濁液を80で2時間攪拌した。該暗色混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(10mL)で2回抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物(1.66g)を暗色のガム状物として得た。該粗生成物をCombi-flashにより精製して(シリカゲル、石油エーテル中の酢酸エチル0~10%)、メチル2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセテート(980.0mg,収率81.3%)を無色の油状物として得た。

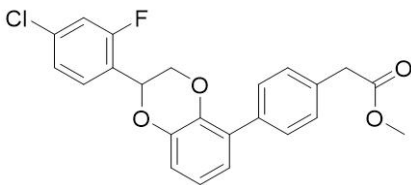
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.78 - 7.79 (m, 2 H) 7.27 - 7.31 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.65 (s, 2 H) 1.35 (s, 12 H).

【0350】

ステップC メチル2-[4-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]フェニル]アセテート

10

【化175】



ジオキサン(4mL)中の5-ブromo-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン(360mg,1.05mmol)およびメチル2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセテート(289.3mg,1.05mmol)の溶液に、 $\text{N}_2$ 下で $\text{K}_2\text{CO}_3$ (434.44mg,3.14mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ (76.67mg,104.78 $\mu\text{mol}$ )および $\text{H}_2\text{O}$ (1.2mL)を加えた。該混合物を80で1時間攪拌した。該暗色混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(5mL)で2回抽出した。有機層を濃縮して、粗生成物(510mg)を暗色のガム状物として得た。該粗生成物をCombi-flashにより精製して(シリカゲル、石油エーテル中の酢酸エチル0~15%)、メチル2-[4-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]フェニル]アセテート(358.0mg,収率82.7%)を黄色の固形物として得た。

20

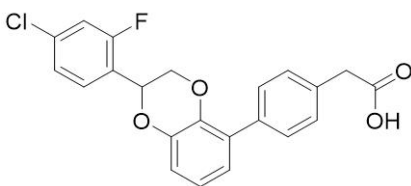
30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.47 - 7.57 (m, 3 H) 7.33-7.38 (m, 2 H) 7.25 (dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz, 1 H) 7.16 (d,  $J=10.0$  Hz, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 3 H) 5.47 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1 H) 4.44 (dd,  $J=11.2, 2.0$  Hz, 1 H) 3.96 (dd,  $J=11.2, 8.4$  Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.68 (s, 2 H).

【0351】

ステップD 2-[4-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]フェニル]酢酸

【化176】



40

$\text{MeOH}$ (2mL)および $\text{THF}$ (3mL)中のメチル2-[4-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル]フェニル]アセテート(350.0mg,847.79 $\mu\text{mol}$ )の溶液に、 $\text{H}_2\text{O}$ (1mL)中の $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (106.73mg,2.54mmol)を加えた。該溶液を15で16時間攪拌した。該無色溶液を1N  $\text{HCl}$ で処理してpHを5に調整した。該溶液を濃縮して、 $\text{MeOH}$ を除去した。該白色懸濁液を水(2mL)で希釈し、酢

50

酸エチル (3 mL) で 2 回抽出した。有機層を濃縮して、2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] 酢酸 ( 3 4 0 . 0 m g , 粗生成物 ) を白色の固形物として得た。

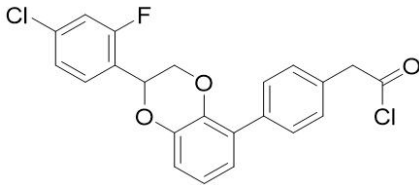
$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) ppm 12.17 ( br s , 1 H ) 7.52 - 7.60 ( m , 2 H ) 7.43 - 7.49 ( m , 2 H ) 7.40 ( dd , J = 8.4 , 1.6 H z , 1 H ) 7.27 - 7.33 ( m , 2 H ) 6.92 - 7.01 ( m , 3 H ) 5.52 ( dd , J = 8.0 , 2.0 H z , 1 H ) 4.47 ( dd , J = 11.6 , 2.4 H z , 1 H ) 4.14 ( dd , J = 11.6 , 8.0 H z , 1 H ) 3.60 ( s , 2 H ) .

【 0 3 5 2 】

ステップ E 2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] 塩化アセチル

10

【 化 1 7 7 】



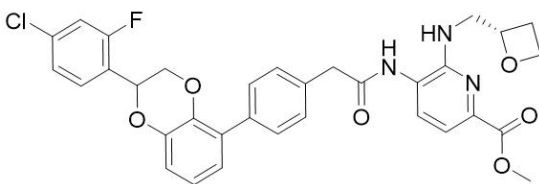
D C M ( 3 m L ) 中の 2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] 酢酸 ( 1 7 0 . 0 m g , 4 2 6 . 2 7 u m o l ) の溶液に、二塩化オキサリル ( 1 3 5 . 2 6 m g , 1 . 0 7 m m o l ) および 1 滴の D M F を加えた。該溶液を 3 0 で 0 . 5 時間攪拌した。該黄色の溶液を濃縮して、2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] アセチルクロリド ( 1 8 0 . 0 m g , 粗生成物 ) を黄色の固形物として得た。

20

【 0 3 5 3 】

ステップ F メチル 5 - [ [ 2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] アセチル ] アミノ ] - 6 - [ [ ( 2 S ) - オキセタン - 2 - イル ] メチルアミノ ] ピリジン - 2 - カルボキシレート

【 化 1 7 8 】



30

D C M ( 1 m L ) 中のメチル 5 - アミノ - 6 - [ [ ( 2 S ) - オキセタン - 2 - イル ] メチルアミノ ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 1 0 2 . 3 5 m g , 4 3 1 . 3 9 u m o l ) および T E A ( 2 1 8 . 2 6 m g , 2 . 1 6 m m o l ) の溶液に、D C M ( 1 m L ) 中の 2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] アセチルクロリド ( 1 8 0 . 0 m g , 4 3 1 . 3 9 u m o l ) を加えた。該黄色の溶液を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。該黄色の溶液を M e O H ( 1 m L ) で希釈し、濃縮して、粗生成物 ( 3 5 5 m g ) を黄色のガム状物として得た。該粗生成物を C o m b i - f l a s h により精製して ( シリカゲル , 石油エーテル中の酢酸エチル 5 0 ~ 1 0 0 % ) 、メチル 5 - [ [ 2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] アセチル ] アミノ ] - 6 - [ [ ( 2 S ) - オキセタン - 2 - イル ] メチルアミノ ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 5 3 . 0 m g , 収率 2 0 . 2 % ) を黄色のガム状物として得た。

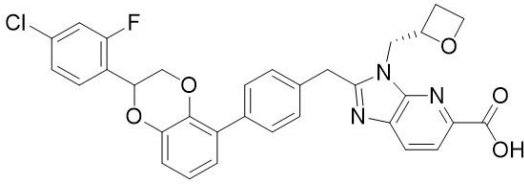
40

LCMS m/z 640.1 (M+Na)<sup>+</sup>.

50

## 【0354】

ステップG 2 - [ [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] メチル ] - 3 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 107 a )  
【化179】



10

i - PrOH ( 1 mL ) 中のメチル 5 - [ [ 2 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] アセチル ] アミノ ] - 6 - [ [ ( 2 S ) - オキセタン - 2 - イル ] メチルアミノ ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 50 . 08 mg , 81 . 0 ~ 3 μmol ) の懸濁液に、t - BuOK ( 18 . 18 mg , 162 . 06 μmol ) を加えた。該懸濁液を、N<sub>2</sub>下において85 °Cで0.5時間攪拌した。該懸濁液を1N HClで処理してpHを7に調整し、濃縮して、該溶媒を除去した。該粗生成物を分取HPLCにより精製した ( カラム : Phenomenex Gemini C18 250 \* 50 mm \* 10 μm ; 移動相 : [ 水 ( 0 . 05 % 水酸化アンモニア v / v ) - ACN ] ; B % : 23 % - 43 % 、 10分 ) 。該フラクションを凍結乾燥させて、2 - [ [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ] フェニル ] メチル ] - 3 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 10 . 19 mg , 収率 20 . 2 % ) を白色の固形物として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) ppm 8.05 - 8.15 ( m, 2 H) 7.41 - 7.58 ( m, 3 H) 7.26 - 7.34 ( m, 4 H) 6.90 - 7.03 ( m, 3 H) 5.42 - 5.49 ( m, 1 H) 5.17 - 5.26 ( m, 0.6 H) 4.54 - 4.72 ( m, 3.3 H) 4.37 - 4.50 ( m, 2.3 H) 3.98 - 4.06 ( m, 1 H) 3.70 ( t, J=6.4 Hz, 0.6 H) 2.62 - 2.80 ( m, 0.7 H) 2.42 - 2.53 ( m, 1.3 H) .

<sup>19</sup>F NMR ( 377 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) ppm -117.932 .

30

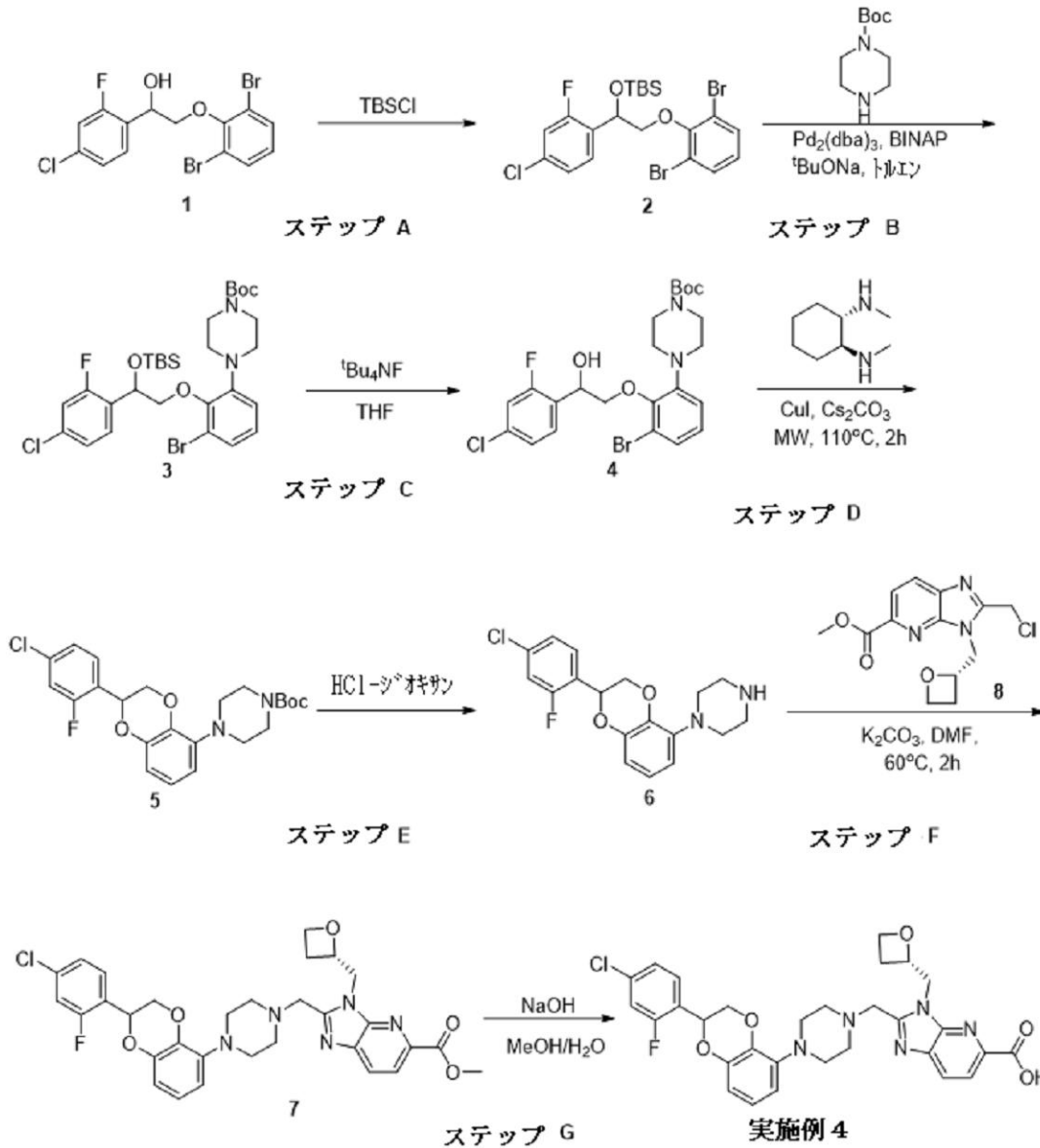
## 【0355】

実施例4 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 108 a )

40

50

## 【化 1 8 0】



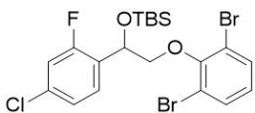
10

20

30

ステップ A : tert - ブチル ( 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) エトキシ ) ジメチルシラン

## 【化 1 8 1】



40

DCM ( 100 mL ) 中の 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) エタノール ( 4 . 20 g , 10 . 0 mmol )、TBSCl ( 3 . 75 g , 25 . 0 mmol )、およびイミダゾール ( 2 . 04 g , 30 . 0 mmol ) の溶液を、 $N_2$  雰囲気下において室温で 12 時間攪拌した。水 ( 150 mL ) を加え、該混合物を DCM で抽出した ( 3 x 100 mL )。有機層を合わせ、食塩水 ( 80 mL ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE / EtOAc = 10 / 1 )、表題化合物 tert - ブチル ( 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) エトキシ ) ジメチルシラン ( 5 . 00 g , 収率 93 % ) を無色の油状物として得た。

$^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) ppm 7.57 ( t,  $J = 8.0$  Hz, 1H ), 7.45 ( d,  $J =$

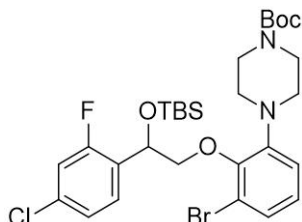
50

8.0 Hz, 2H), 7.14 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.81 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J = 7.2, 4.0$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 8.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

【0356】

ステップB: tert-ブチル 4-(3-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化182】



10

乾燥トルエン(100 mL)中の化合物 tert-ブチル(1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,6-ジブromoフェノキシ)エトキシ)ジメチルシラン(4.90 g, 9.14 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.87 g, 10.0 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(833 mg, 0.910 mmol)、BINAP(566 mg, 0.910 mmol)、および<sup>t</sup>BuONa(1.75 g, 18.3 mmol)の混合物を、N<sub>2</sub>雰囲気下において100 で3時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、EtOAc(100 mL)で洗浄した。有機層を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して(PE/EtOAc = 10/1)、表題化合物 tert-ブチル 4-(3-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.60 g, 収率44%)を黄色の油状物として得た。

20

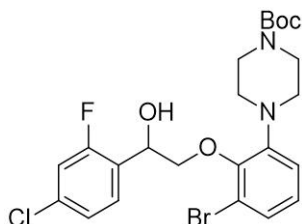
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.57 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 5.46 (dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 8.4, 8.0$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.54 (br.s, 4H), 2.99 - 3.06 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

30

【0357】

ステップC: tert-ブチル 4-(3-ブromo-2-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化183】



40

THF(20 mL)中の化合物 tert-ブチル 4-(3-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.60 g, 4.05 mmol)および<sup>t</sup>Bu<sub>4</sub>NF(1 M, 8.10 mL, 8.10 mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(3 x 30 mL)

50

で抽出した。有機層を合わせ、食塩水(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(PE/EtOAc = 5/1)、表題化合物 *tert*-ブチル 4-(3-ブromo-2-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.49 g, 収率70%)を白色の固形物として得た。

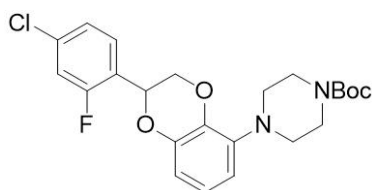
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 5H), 3.06 - 3.11 (m, 2H), 2.83 - 2.85 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

10

【0358】

ステップD: *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化184】



20

乾燥DMF(10 mL)中の化合物 *tert*-ブチル 4-(3-ブromo-2-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(750 mg, 1.40 mmol)、CuI(530 mg, 2.80 mmol)、(1S,2S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(400 mg, 2.80 mmol)、およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.38 g, 4.20 mmol)の混合物を、N<sub>2</sub>雰囲気下においてマイクロ波照射により110 で2時間攪拌した。反応混合液を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(3x30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、食塩水(30 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して(PE/EtOAc = 5/1)、表題化合物 *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(360 mg, 収率58%)を無色の油状物として得た。

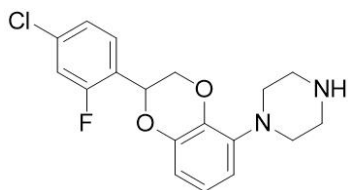
30

LC-MS: m/z 449.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【0359】

ステップE: 1-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペラジン

【化185】



40

HCl-ジオキサン(4 M, 10 mL)中の化合物 *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(360 mg, 0.800 mmol)の溶液を、40 で10分間攪拌した。反応混合液を濃縮して、表題化合物 1-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル))-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペラジン(340 mg, 収率100%)を白色の固形物として得て、

50

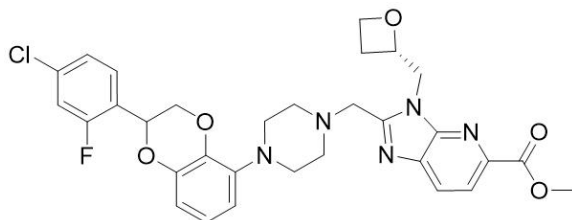
そのまま次のステップに使用した。

LC-MS:  $m/z$  349.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【0360】

ステップF: メチル 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

【化186】



10

DMF (2 mL) 中の化合物 1 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペラジン ( 104 mg , 0 ~ 300 mmol )、( S ) - メチル 2 - ( クロロメチル ) - 3 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 93 . 0 mg , 0 ~ 300 mmol ) および  $K_2CO_3$  ( 85 . 0 mg , 0 . 600 mmol ) の混合物を 60 で 2 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 10 mL ) で希釈し、EtOAc で抽出した ( 3 x 10 mL )。有機層を食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( DCM / MeOH = 50 / 1 )、表題化合物メチル 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 80 . 0 mg , 収率 44 % ) を無色の油状物として得た。

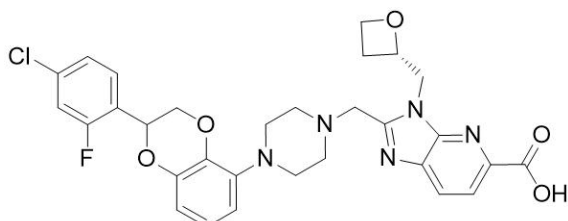
20

LC-MS:  $m/z$  608.1 (M+H)<sup>+</sup>.

【0361】

ステップG: 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 108 a )

【化187】



40

MeOH /  $H_2O$  ( 5 mL / 1 mL ) 中の化合物メチル 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 80 . 0 mg , 0 . 130 mmol ) および NaOH ( 52 . 0 mg , 1 . 30 mmol ) の溶液を、40 で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合液を HCOOH で pH = 5 に酸性にし、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル )

50

ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((S) - オキセタン - 2 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 3 5 . 0 m g , 収率 4 5 % ) を白色の固形物として得た。

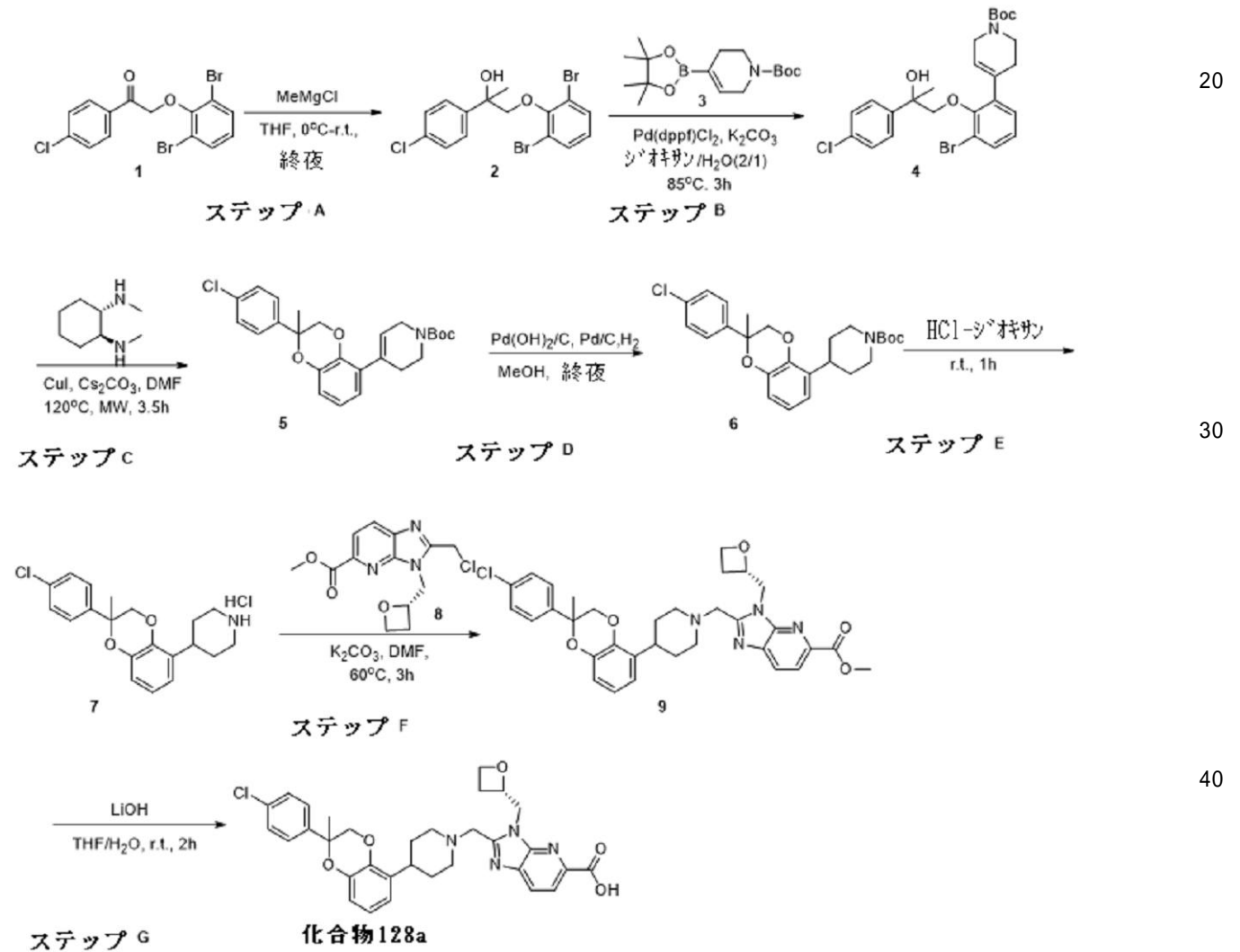
LC-MS: m/z 594.2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.21 (s, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.26 - 5.27 (m, 1H), 4.84 - 5.00 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 4.14 - 4.22 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 11.2, 8.8 Hz, 1H), 3.13 (br.s, 4H), 2.73 - 2.83 (m, 5H), 2.44 - 2.52 (m, 1H).

【 0 3 6 2 】

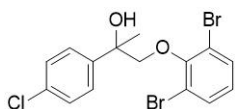
実施例 5 2 - ((4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 3 - ((S) - オキセタン - 2 - イルメチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 1 2 8 a)

【 化 1 8 8 】



ステップ A : 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 , 6 - ジブロモフェノキシ ) プロパン - 2 - オール

## 【化189】



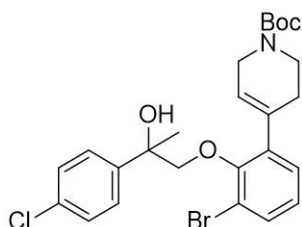
THF (30 mL) 中の 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ)エタノン (1.90 g, 4.69 mmol) の溶液に、MeMgCl (THF 中で 3.0 M, 4.7 mL) を、N<sub>2</sub> 雰囲気下において 0 で滴下して加えた。次いで、該混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (3 mL) でクエンチし、EA で抽出した (3 × 10 mL)。有機層を合わせて、水 (10 mL) および食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 で溶出)、表題化合物 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ)プロパン - 2 - オール (1.77 g, 収率 90%) を白色の固形物として得た。

LC-MS: m/z 402.9 (M-17)<sup>+</sup>

## 【0363】

ステップ B: tert - ブチル 4 - (3 - プロモ - 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート

## 【化190】



ジオキサン / H<sub>2</sub>O (19 mL / 1.9 mL) 中の 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ)プロパン - 2 - オール (700 mg, 1.67 mmol)、tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (566 mg, 1.84 mmol, 1.1 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (122 mg, 0.167 mmol)、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (460 mg, 3.34 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下において 85 で 3 時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、EtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を水 (2 × 20 mL) および食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 で溶出)、表題化合物 tert - ブチル 4 - (3 - プロモ - 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシプロポキシ)フェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレートを無色の油状物 (560 mg, 収率 64%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.40 - 7.49 (m, 3H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.73 - 5.76 (m, 1H), 4.02 - 4.05 (m, 2H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.56 (m, 2H), 2.30 - 2.34 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

## 【0364】

ステップ C: tert - ブチル 4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート

10

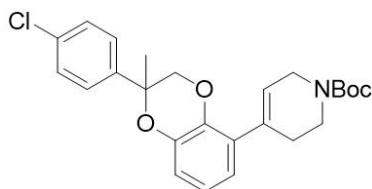
20

30

40

50

## 【化191】



DMF (7 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(3-プロモ-2-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (320 mg, 0.612 mmol)、CuI (117 mg, 0.612 mmol)、(1S, 2S)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (174 mg, 1.23 mmol)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (399 mg, 1.22 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下においてマイクロ波照射により 120 で 3.5 時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 で溶出)、表題化合物 *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートを白色の固形物として得た (120 mg, 収率 45%)。

10

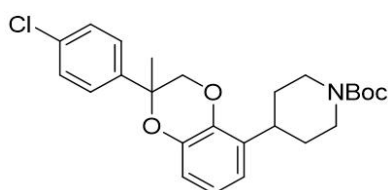
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 5.74 - 5.79 (m, 1H), 4.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.90 - 4.04 (m, 2H), 3.54 - 3.69 (m, 2H), 2.35 - 2.52 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: m/z 386.2 (M-55)<sup>+</sup>.

## 【0365】

ステップ D: *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【化192】



MeOH (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (120 mg, 0.270 mmol) の溶液に、N<sub>2</sub> 下で Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10.0 mg, 10 w/w%) および Pd/C (10 mg, 10 w/w%) を加えた。生じた混合物を H<sub>2</sub> で 3 回脱気し再充填した。続いて、該混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気下において室温で 12 時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、濃縮して、表題化合物 *tert*-ブチル 4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (128 mg, 収率 99.8%) を得た。表題化合物を精製することなくそのまま次のステップに使用した。

40

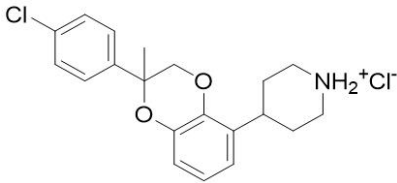
LCMS: m/z 388.2 (M-55)<sup>+</sup>.

## 【0366】

ステップ E: 4-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ピペリジン塩酸塩

50

## 【化 1 9 3】



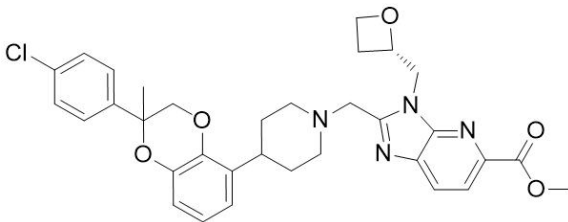
HCl - ジオキサン溶液 (4 M, 3 mL) 中の tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 120 mg , 0 . 270 mmol ) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を乾燥するまで濃縮して、表題化合物 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン塩酸塩 ( 130 mg ) を白色の固形物として得た。

LCMS: m/z 344.1 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 3 6 7】

ステップ F : メチル 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキサタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

## 【化 1 9 4】



DMF (4 mL) 中の 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン塩酸塩 ( 130 mg , 0 ~ 378 mmol )、( S ) - メチル 2 - ( クロロメチル ) - 3 - ( オキサタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 123 mg , 0 . 415 mmol )、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 104 mg , 0 . 756 mmol ) の混合物を 60 で 3 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 20 mL ) で希釈し、EtOAc で抽出した ( 3 × 10 mL )。有機層を合わせ、食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、表題化合物メチル 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキサタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 70 . 0 mg , 収率 34 % ) を白色の固形物として得た。

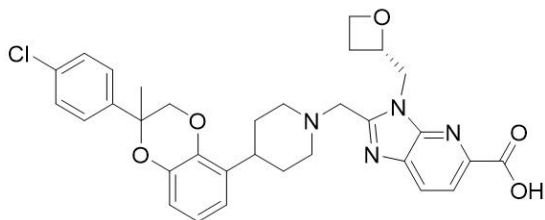
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.08 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.23 - 5.28 (m, 1H), 4.98 (dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.63 (m, 1H), 4.32 - 4.44 (m, 1H), 4.18 - 4.25 (m, 1H), 4.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.85 - 3.00 (m, 3H), 2.74 - 2.78 (m, 1H), 2.44 - 2.58 (m, 1H), 2.20 - 2.38 (m, 2H), 1.78 - 1.84 (m, 1H), 1.67 - 1.73 (m, 3H), 1.60 (s, 3H). LC-MS: m/z 603.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 3 6 8】

ステップ G : 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3

- ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

【化 1 9 5】



10

THF / H<sub>2</sub>O ( 5 mL / 1 mL ) 中のメチル 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 70 . 0 mg , 0 . 116 mmol ) の溶液に、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 24 . 0 mg , 0 . 580 mmol ) を加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、該反応混合物をHCOOHでpH = 5 ~ 6に調整した。該混合物をEtOAcで抽出した ( 3 × 20 mL ) 。有機層を合わせ、水 ( 10 mL ) および食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸を白色の固形物として得た ( 44 . 7 mg , 収率 66% ) 。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 8.12 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 7.99 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.51 ( d, J = 8.8 Hz, 2H ), 7.42 ( d, J = 8.4 Hz, 2H ), 6.80 - 6.86 ( m, 2H ), 6.73 ( dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H ), 5.15 - 5.18 ( m, 1H ), 4.84 ( dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H ), 4.71 ( dd, J = 14.4, 4.0 Hz, 1H ), 4.49 - 4.53 ( m, 2H ), 4.34 - 4.38 ( m, 1H ), 4.18 ( d, J = 11.6 Hz, 1H ), 3.94 ( dd, J = 28.4, 14.0 Hz, 2H ), 2.86 - 2.96 ( m, 2H ), 2.65 - 2.78 ( m, 3H ), 2.15 - 2.26 ( m, 2H ), 1.53 - 1.76 ( m, 4H ), 1.52 ( s, 3H ). LC-MS: m/z 589.2 ( M+H )<sup>+</sup> .

30

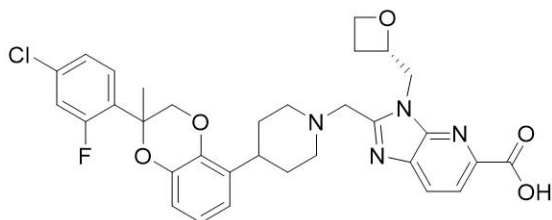
【 0 3 6 9 】

下記の化合物を、対応する出発物質を用いて、実施例 5 に示される同様の方法に従って合成した。

【 0 3 7 0 】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 7 a )

【化 1 9 6】



40

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) ppm 8.22-8.02 ( m, 2H ), 7.42 ( t, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.24 ( dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H ), 7.12 ( dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H ), 6.94-6.82 ( m, 2H ), 6.77-6.71 ( m, 1H ), 5.30-5.27 ( m, 1H ), 5.05-4.95 ( m, 1H ), 4.85-4.78 ( m, 1H ), 4.71-4.55 ( m, 2H ), 4.47-4.42 ( m, 1H ), 4.34-4.19 (

50

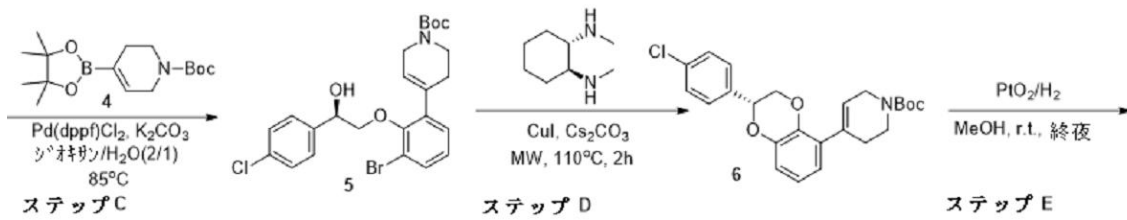
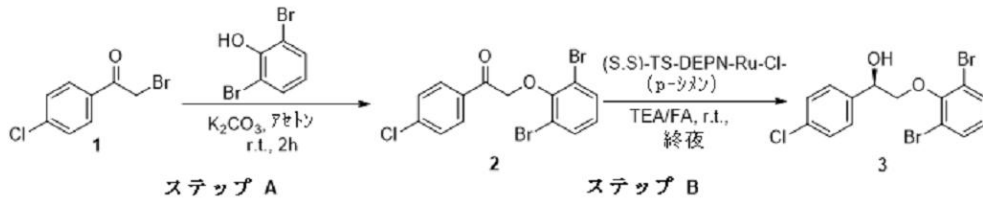
m, 2H), 4.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.31-3.16 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.68-2.45 (m, 3H), 1.92-1.67 (m, 4H), 1.63 (s, 3H).  
LC-MS: m/z 607.1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm -112.78.

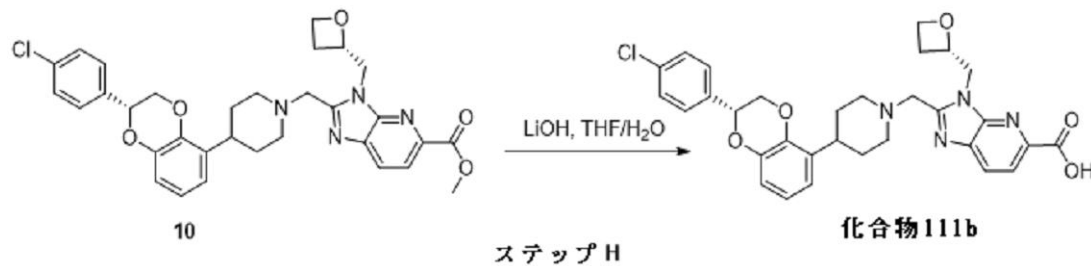
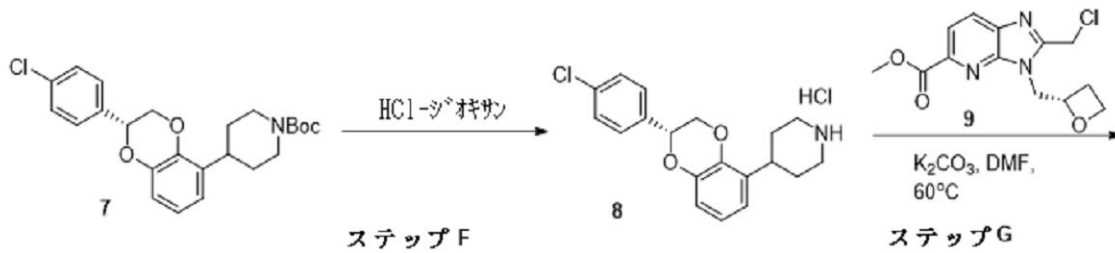
【0371】

実施例6 2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 1 b )

【化197】

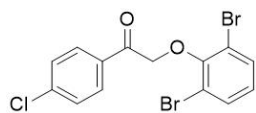


【化198】



ステップ A : 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブromoフェノキシ ) エタノール

【化199】



アセトン ( 70 mL ) 中の 2 - ブロモ - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) エタノール ( 5 . 0

10

20

30

40

50

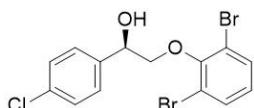
0 g, 21.5 mmol) および 2,6-ジブロモフェノール (5.43 g, 21.5 mmol) の溶液に、 $K_2CO_3$  (5.95 g, 43.0 mmol) を加えた。生じた混合物を、 $N_2$  雰囲気下において室温で2時間攪拌した。反応混合液を水 (140 mL) でクエンチし、多くの固形物が出現した。該混合物を濾過した。該濾過ケーキを水 (20 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 1 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2,6-ジブロモフェノキシ) エタノンを白色の固形物として得た (8.00 g, 収率 92.5%)。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.02 - 8.09 (m, 2H), 7.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.10 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H).

【0372】

ステップ B : (R) - 1 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2,6-ジブロモフェノキシ) エタノール

【化200】



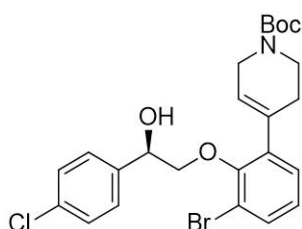
TEA (20 mL) およびギ酸 (4 mL) の溶液に、室温で (S,S) - TS - DEP N - Ru - Cl - (p-シメン) (158 mg, 0.247 mmol) を一度に加えた。次に、該混合物を室温で1時間攪拌した。1 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2,6-ジブロモフェノキシ) エタノール (2.00 g, 4.94 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で4時間攪拌した。該溶液を水 (30 mL) でクエンチし、多くの沈殿物が形成された。該混合物を濾過した。該濾過ケーキを水 (15 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、粗生成物を得て、フラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 で溶出)、表題化合物 (R) - 1 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2,6-ジブロモフェノキシ) エタノール (1.90 g, ee% 100%, 収率 95%) を白色の固形物として得た。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.64 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J$  = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J$  = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J$  = 9.6, 5.6 Hz, 1H).

【0373】

ステップ C : (R) - tert - ブチル 4 - (3 - ブロモ - 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート

【化201】



ジオキサン /  $H_2O$  (60 mL / 8 mL) 中の (R) - 1 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2,6-ジブロモフェノキシ) エタノール (1.90 g, 4.70 mmol)、tert - ブチル 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5,6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (1.75 g, 5.65 mmol)、Pd (dppf)  $Cl_2$  (344 mg, 0.47 mmol)、および  $K_2CO_3$  (1.30 g, 9.40 mmol) の混合物を、 $N_2$  雰囲気下において 85 °C で3時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮し

10

20

30

40

50

た。残渣をEtOAc (50 mL) で希釈した。有機層を水 (2 × 20 mL) および食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 で溶出)、表題化合物 (R) - tert - ブチル 4 - (3 - プロモ - 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート

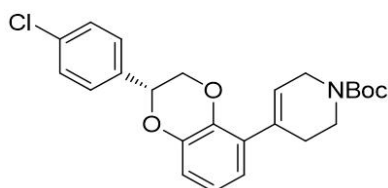
を無色の油状物として得た (1.26 g, 収率 53%)。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 7.48 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 4.99 - 5.02 (m, 1H), 3.97 - 3.98 (m, 2H), 3.93 - 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.84 (m, 1H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 2.29 - 2.44 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).

10

【0374】

ステップD: (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート

【化202】



20

DMF (15 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - (3 - プロモ - 2 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (600 mg, 1.18 mmol)、CuI (225 mg, 1.18 mmol)、(1S, 2S) - N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup> - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (337 mg, 2.37 mmol)、および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (772 mg, 2.37 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下においてマイクロ波照射により 110 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合液を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (3 × 30 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 で溶出)、表題化合物 (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレートを黄色の油状物として得た (640 mg, 収率 100%, 重量超過)。

30

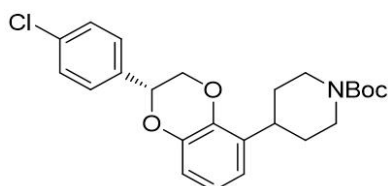
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.35 - 7.42 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.84 (brs, 1H), 5.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.04 - 4.07 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.63 (m, 2H), 2.49 - 2.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

40

【0375】

ステップE: (R) - tert - ブチル 4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化203】



50

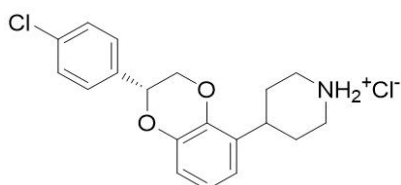
MeOH (15 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 640 mg , 1.50 mmol ) の溶液に、N<sub>2</sub> 下で PtO<sub>2</sub> ( 34.0 mg ) を加えた。生じた混合物を H<sub>2</sub> で 3 回脱気し再充填した。続いて、該混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気下において室温で 12 時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、濃縮して、表題化合物 ( R ) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート を白色の固形物として得た ( 620 mg , 収率 96% ) 。表題化合物を精製することなくそのまま次のステップに使用した。

【 0376 】

10

ステップ F : ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン塩酸塩

【 化 204 】



HCl - ジオキサシ - 5 - イル ) ピペリジン塩酸塩 ( 500 mg , 収率 98% ) を白色の固形物として得た。LCMS: m/z 330.2 (M+H)<sup>+</sup>。

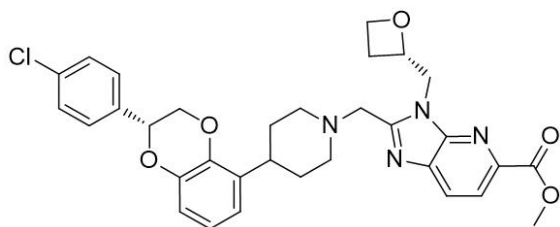
20

【 0377 】

ステップ G : メチル 2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキサタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

30

【 化 205 】



DMF (10 mL) 中の ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン塩酸塩 ( 500 mg , 1.52 mmol ) 、 ( S ) - メチル 2 - ( クロロメチル ) - 3 - ( オキサタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 494 mg , 1.67 mmol ) 、 および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 420 mg , 3.04 mmol ) の混合物を、60 で 3 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 30 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 x 15 mL ) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( DCM / MeOH = 50 / 1 で溶出 ) 、表題化合物メチル 2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキサタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダ

40

50

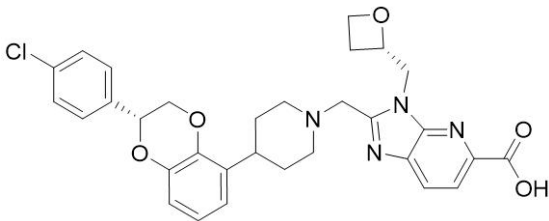
ゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート を無色のガム状物として得た ( 7 4 3 m g , 収率 8 3 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 8.08 (dd,  $J = 16.4, 8.0$  Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J = 16.0, 8.8$  Hz, 4H), 6.81 - 6.86 (m, 3H), 5.24 - 5.26 (m, 1H), 5.09 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.89 - 5.02 (m, 2H), 4.60 (dd,  $J = 14.0, 7.6$  Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.95 (dd,  $J = 11.2, 8.8$  Hz, 1H), 2.99 (brs, 3H), 2.73 - 2.81 (m, 1H), 2.47 - 2.56 (m, 1H), 2.31 - 2.37 (m, 2H), 1.68 - 1.92 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  589.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【 0 3 7 8 】

ステップ H : 2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

【 化 2 0 6 】



THF /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 m L / 1 0 m L ) 中のメチル 2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 7 4 3 m g , 1 . 2 6 m m o l ) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 2 8 4 m g , 6 . 7 6 m m o l ) を加えた。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌した。続いて、該反応混合物を  $\text{HCOOH}$  で  $\text{pH} = 5 \sim 6$  に調整した。該混合物を  $\text{EtOAc}$  で抽出した (  $3 \times 20$  m L ) 。該有機層を合わせ、水 ( 1 0 m L ) および食塩水 ( 1 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸を白色の固形物として得た ( 5 1 5 m g , 収率 7 1 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ppm 13.04 (brs, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.51 (s, 4H), 6.79 - 6.85 (m, 3H), 5.25 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.17 - 5.21 (m, 1H), 4.86 (dd,  $J = 14.4, 6.4$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 14.8, 4.0$  Hz, 1H), 4.48 - 4.52 (m, 2H), 4.34 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J = 11.6, 8.4$  Hz, 1H), 3.96 - 4.01 (m, 2H), 2.88 - 2.93 (m, 3H), 2.68 - 2.72 (m, 1H), 2.22 - 2.33 (m, 2H), 1.65 - 1.77 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  575.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【 0 3 7 9 】

2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 1 c ) を、ステップ B における N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノ - 1 , 2 - ジフェニル - エチル ] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド ; クロロルテニウム ; 1 - イソプロピル - 4 - メチル - ベンゼンを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

10

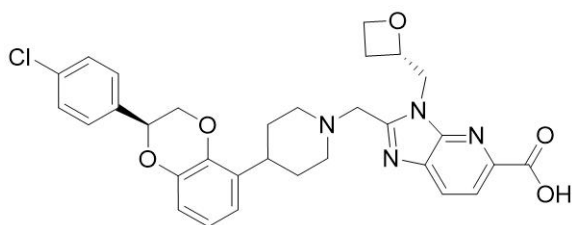
20

30

40

50

## 【化 2 0 7】

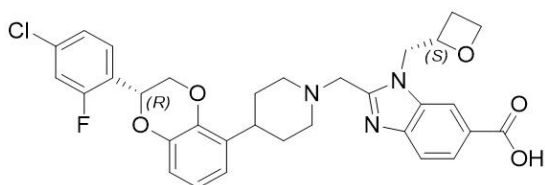


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 4H), 6.79 - 6.84 (m, 3H), 5.25 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.14 - 5.21 (m, 1H), 4.86 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J = 14.8, 4.0$  Hz, 1H), 4.48 - 4.52 (m, 2H), 4.35 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J = 11.2, 8.4$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.66 - 2.99 (m, 5H), 2.20 - 2.26 (m, 2H), 1.58 - 1.75 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  575.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0380】

2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( S ) - オキサタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 0 b ) を、ステップ B における 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブROMOフェノキシ ) エテノンおよび N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - アミノ - 1 , 2 - ジフェニル - エチル ] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド ; クロロルテニウム ; 1 - イソプロピル - 4 - メチル - ベンゼンを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

## 【化 2 0 8】

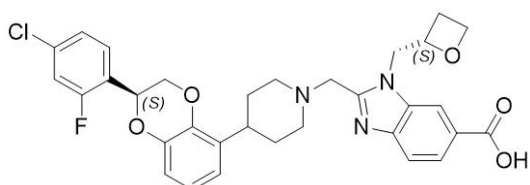


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 12.70 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 3H), 5.43 (dd,  $J = 8.0, 2.2$  Hz, 1H), 5.15-5.04 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.13 (dd,  $J = 11.6, 8.2$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.00 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  592.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0381】

2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( S ) - オキサタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 0 c ) を、ステップ B における 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブROMOフェノキシ ) エテノンおよび N - [ ( 1 R , 2 R ) - 2 - アミノ - 1 , 2 - ジフェニル - エチル ] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド ; クロロルテニウム ; 1 - イソプロピル - 4 - メチル - ベンゼンを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

## 【化 2 0 9】



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 12.75 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.73-7.60 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.4$ , 1.8 Hz, 1H), 6.88-6.78 (m, 3H), 5.43 (dd,  $J = 8.0$ , 1.6 Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.13 (dd,  $J = 11.2$ , 8.0 Hz, 1H), 4.04-3.64 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 2H), 3.07-2.85 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 1H), 2.47-2.21 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  592.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

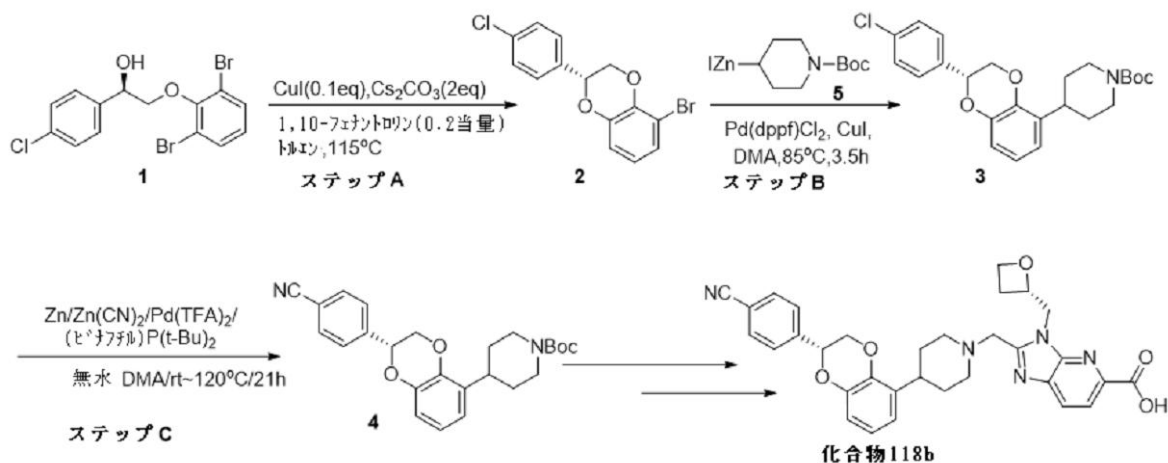
## 【 0 3 8 2】

## 実施例 7

2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキサタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 8 b )

20

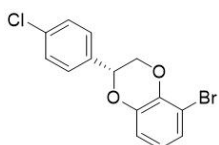
## 【化 2 1 0】



30

ステップ A : ( R ) - 5 - プロモ - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン

## 【化 2 1 1】



40

無水トルエン ( 1 1 5 m L ) 中の ( R ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジプロモフェノキシ ) エタン - 1 - オール ( 7 . 6 0 g , 1 8 . 8 m m o l )、 $\text{CuI}$  ( 3 5 9 m g , 1 . 8 8 m m o l )、1,10'-フェナントロリン ( 6 7 8 m g , 3 . 7 6 m m o l )、および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 1 2 . 3 g , 3 7 . 6 m m o l ) の混合物を、 $\text{N}_2$  雰囲気下において 1 2 0 で終夜攪拌した。反応混合液を濾過し、該濾過物を  $\text{EtOAc}$  で洗浄した (  $3 \times 3 0 \text{ mL}$  )。有機層を合わせて、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して (  $\text{PE}/\text{DCM} = 1 0 / 1$  で溶出 )、表題化合物 ( R ) - 5 - プロモ - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシンを白色

50

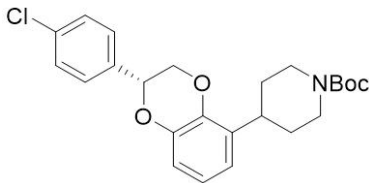
の固形物として得た ( 3 . 3 9 g , 収率 5 6 % ) 。

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm 7.52 (s, 4H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.84 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 11.6, 2.0$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 11.6, 8.0$  Hz, 1H).

【 0 3 8 3 】

ステップ B : tert - ブチル ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 2 1 2 】



10

亜鉛粉末 ( 1 1 . 5 g , 1 7 5 m m o l ) を  $\text{DMA}$  ( 3 0 m L ) 中に懸濁し、クロトリメチルシラン / 1 , 2 - ジブromoエタン ( 7 : 5 w / w 、 3 . 1 g ) の溶液をシリンジにより数分間かけて加えた。該温度が 6 0 まで上昇し、該混合物を 1 5 分間攪拌した。該反応混合物を室温に冷まし、 $\text{DMA}$  ( 8 0 m L ) 中の tert - ブチル 4 - ヨードピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 5 . 1 6 m o l , 4 9 . 5 g ) 溶液を 5 分かけて加えた。温度が再度 6 6 まで上昇し、該混合物をさらに 2 時間攪拌して、( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - イル ) ヨウ化亜鉛 ( I I ) を  $\text{DMA}$  中の 1 . 2 M 溶液として得た。 $\text{DMA}$  ( 5 0 m L ) 中の ( R ) - 5 - プロモ - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン ( 2 0 . 0 g , 6 1 . 4 m m o l ) の溶液に、 $\text{PdCl}_2$  ( d p p f ) ( 1 . 5 0 g , 1 . 8 4 m m o l ) および  $\text{CuI}$  ( 7 0 2 m g , 3 . 6 8 m m o l ) を加えた。該混合物を  $\text{N}_2$  で 3 回脱気し再充填した。上記亜鉛試薬を加え、該混合物を 9 0 で 4 時間加熱した。その後、該反応物を冷まし、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 2 5 0 m L ) および  $\text{EtOAc}$  ( 2 5 0 m L ) を加えた。該混合物をセライトに通して濾過し、水 ( 1 0 0 m L ) および  $\text{EtOAc}$  ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を分離し、該水層を  $\text{EtOAc}$  で抽出した ( 2 0 0 m L \* 3 ) 。抽出物を合わせ、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液および食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生じた油状物をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して (  $\text{EtOAc}$  / 石油エーテル = 1 / 8 0 ~ 1 / 5 0 ) 、 tert - ブチル ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 1 . 5 g , 5 0 . 0 m m o l , 収率 8 2 % ) を白色の固形物として得た。

20

30

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 7.35 - 7.41 (m, 4H), 6.86 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 6.75 - 6.79 (m, 1H), 5.10 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 11.2, 2.4$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 3.96 (dd,  $J = 11.2, 7.6$  Hz, 1H), 3.01 - 3.07 (m, 1H), 2.82 (t,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 1.56 - 1.68 (m, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  374.2 (M-55) $^+$  .

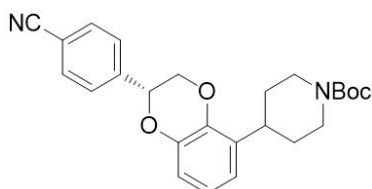
40

【 0 3 8 4 】

ステップ C : tert - ブチル ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

## 【化 2 1 3】



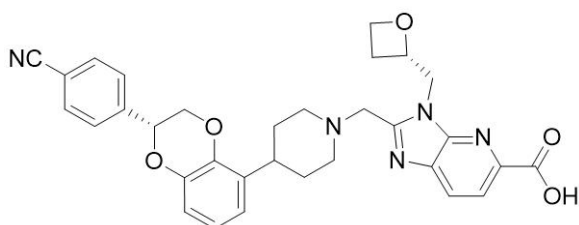
DMA (4.5 mL) 中の (R) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 540 mg , 1.255 mmol , 1.0 当量 ) の溶液に、室温で Zn 粉末 ( 32.6 mg , 0.502 mmol )、Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 178 mg , 1.51 mmol )、Pd ( TFA )<sub>2</sub> ( 42.0 mg , 0.126 mmol )、および tert - ブチル - ( 1 - ナフタレン - 1 - イルナフタレン - 2 - イル ) ホスファン ( 100 mg , 0.251 mmol ) を加えた。生じた混合物を N<sub>2</sub> 雰囲気下において 120 で 18 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 20 mL ) でクエンチし、EA で抽出した ( 10 mL × 3 )。有機層を合わせて、水 ( 10 mL ) および食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した。該濾過物を濃縮して粗生成物を得て、フラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE / EtOAc = 5 / 1 で溶出 )、表題化合物 ( R ) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色の固形物として得た ( 400 mg , 収率 82% )。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.72 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 - 6.88 (m, 2H), 6.78 - 6.80 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.25 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 1H), 2.95 - 3.02 (m, 1H), 2.78 - 2.85 (m, 2H), 1.74 - 1.81 (m, 2H), 1.46 - 1.64 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

## 【 0 3 8 5】

2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 118b ) を、ステップ F における tert - ブチル ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

## 【化 2 1 4】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.06 (br.s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 - 6.8 (m, 3H), 5.38 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.11 - 5.24 (m, 1H), 4.80 - 4.85 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 14.8, 3.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.59 (m, 2H), 4.36 - 4.38 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 12, 7.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.99 (m, 5H), 2.15 - 2.35 (m, 2H), 1.53 - 1.80 (m, 4H). LC-MS: m/z 566.6 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 3 8 6】

10

20

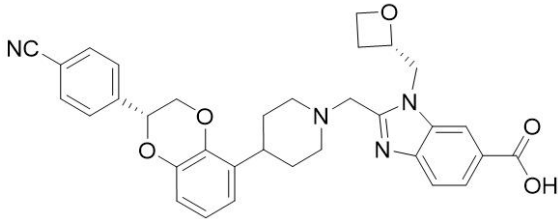
30

40

50

2 - ( ( 4 - ( ( R ) - 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 9 a ) を、ステップ F における tert - ブチル ( R ) - 4 - ( 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびステップ G におけるメチル ( S ) - 2 - ( クロロメチル ) - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボキシレートを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

【化 2 1 5】



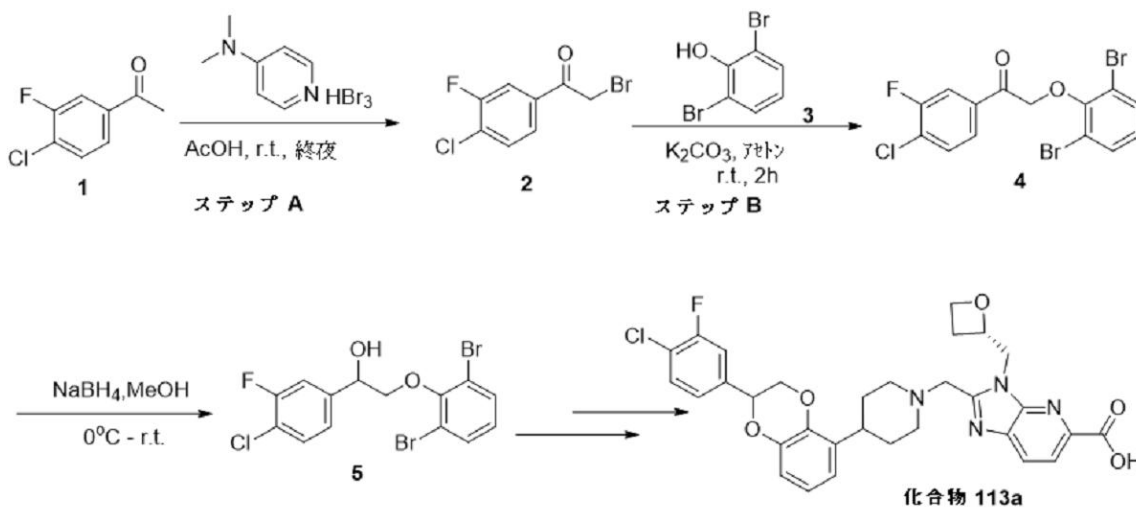
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.26 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77 - 6.92 (m, 3H), 5.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.08 - 5.11 (m, 1H), 4.80 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 4.05 - 4.16 (m, 1H), 3.94 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.00 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 2.86 - 2.89 (m, 2H), 2.67 - 2.74 (m, 1H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 2.11 - 2.35 (m, 2H), 1.60 - 1.78 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  565.6 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0387】

実施例 8

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 3 a )

【化 2 1 6】



ステップ A : 2 - ブロモ - 1 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン

10

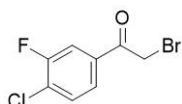
20

30

40

50

## 【化 2 1 7】



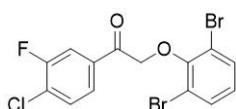
A c O H ( 3 0 m L ) 中 の 1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) エ タ ン - 1 - オ ン ( 3 . 0 0 g , 1 7 . 4 m m o l ) の 溶 液 に 、 4 - ( ジ メ チ ル ア ミ ノ ) ピ リ ジ ン ト リ プ ロ ミ ド ( 6 . 9 6 g , 1 9 . 2 m m o l ) を 加 え た 。 生 じ た 混 合 物 を 、 N <sub>2</sub> 雰 囲 気 下 に お い て 室 温 で 終 夜 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 液 を 水 ( 2 0 m L ) で 希 釈 し 、 E t O A c で 抽 出 し た ( 3 × 3 0 m L ) 。 有 機 層 を 合 わ せ て 、 食 塩 水 ( 3 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し た 。 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー で 精 製 し て ( P E / E t O A c = 2 0 / 1 で 溶 出 ) 、 表 題 化 合 物 2 - プ ロ モ - 1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) エ タ ン - 1 - オ ン を 白 色 の 固 形 物 と し て 得 た ( 4 . 3 0 g , 収 率 9 8 % ) 。  
<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> )    p p m 8 . 0 0 - 8 . 0 3 ( m , 1 H ) , 7 . 7 7 - 7 . 8 9 ( m , 2 H ) , 4 . 9 6 ( s , 2 H ) .

10

## 【 0 3 8 8 】

ステップ B : 1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジ ブ ロ モ フ ェ ノ キ シ ) エ タ ン - 1 - オ ン

## 【化 2 1 8】



20

アセトン ( 4 0 m L ) 中 の 2 - プ ロ モ - 1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) エ タ ン - 1 - オ ン ( 3 . 2 0 g , 1 2 . 8 m m o l ) お よ び 2 , 6 - ジ ブ ロ モ フ ェ ノ ール ( 3 . 2 2 g , 1 2 . 8 m m o l ) の 溶 液 に 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 3 . 5 0 g , 2 5 . 6 m m o l ) を 加 え た 。 生 じ た 混 合 物 を 、 N <sub>2</sub> 雰 囲 気 下 に お い て 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 液 を セ ラ イ ト に 通 し て 濾 過 し 、 該 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て 粗 生 成 物 を 得 て 、 E t O A c ( 5 0 m L ) で 希 釈 し た 。 有 機 層 を 水 ( 2 × 2 0 m L ) お よ び 食 塩 水 ( 2 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し た 。 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー で 精 製 し て ( P E / E t O A c = 1 5 / 1 で 溶 出 ) 、 表 題 化 合 物 1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジ ブ ロ モ フ ェ ノ キ シ ) エ タ ン - 1 - オ ン を 白 色 の 固 形 物 と し て 得 た ( 5 . 0 0 g , 収 率 9 2 % ) 。

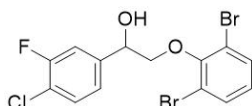
30

LCMS: m/z 420.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 3 8 9 】

ステップ C : 1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジ ブ ロ モ フ ェ ノ キ シ ) エ タ ン - 1 - オ ール

## 【化 2 1 9】



40

1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジ ブ ロ モ フ ェ ノ キ シ ) エ タ ン - 1 - オ ン ( 5 . 0 0 g , 1 1 . 8 m m o l ) の 溶 液 に 、 0 で N a B H <sub>4</sub> ( 8 9 6 m g , 2 3 . 7 m m o l ) を 加 え た 。 生 じ た 混 合 物 を 室 温 まで 温 め 、 2 時 間 攪 拌 し た 。 該 反 応 物 を 水 ( 3 0 m L ) で ク エ ン チ し 、 E t O A c で 抽 出 し た ( 3 × 3 0 m L ) 。 有 機 層 を 合 わ せ て 、 食 塩 水 ( 3 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し た 。 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー で 精 製 し て ( P E / E t O A c = 1 5 / 1 で 溶 出 ) 、 表 題 化 合 物 1 - ( 4 - ク ロ ロ - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジ ブ ロ モ フ ェ ノ キ シ ) エ タ ン - 1 - オ ール を 白 色 の 固 形 物 と し て 得 た ( 5 . 0 0 g , 収 率 9 2 % ) 。

50

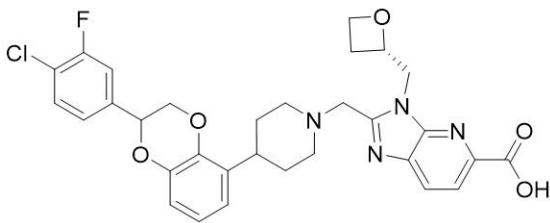
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 7.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 9.2, 6.4$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 8.8, 5.2$  Hz, 1H).

【0390】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 113 a ) を、ステップ C における 1 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジブプロモフェノキシ ) エタン - 1 - オールを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

10

【化220】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 8.09 - 8.16 (m, 2H), 7.51 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 10.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.76 - 6.91 (m, 3H), 5.25 - 3.01 (m, 1H), 5.17 - 5.20 (m, 1H), 4.95 - 5.00 (m, 1H), 4.87 - 4.88 (m, 1H), 4.61 - 4.66 (m, 1H), 4.26 - 4.49 (m, 5H), 4.01 (dd,  $J = 11.2, 8.0$  Hz, 1H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.03 - 3.06 (m, 1H), 2.76 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.72 (m, 2H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 1.89 - 1.94 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  593.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

【0391】

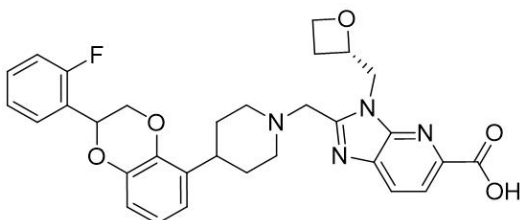
下記の化合物を、対応する出発物質を用いて、実施例 8 で示される方法に従って合成した。

【0392】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 109 a )

30

【化221】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.03 (dd,  $J = 30.8, 8.0$  Hz, 2H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 6.79 - 6.86 (m, 3H), 5.43 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.78 - 4.81 (m, 2H), 4.50 - 4.54 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.13 - 4.16 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 34.0, 14.0$  Hz, 2H), 2.89 - 3.01 (m, 4H), 2.67 - 2.68 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  559.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

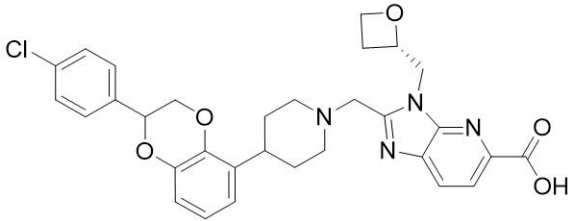
【0393】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ]

50

ジオキシシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ( ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル) メチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 1 a )

【化 2 2 2】



10

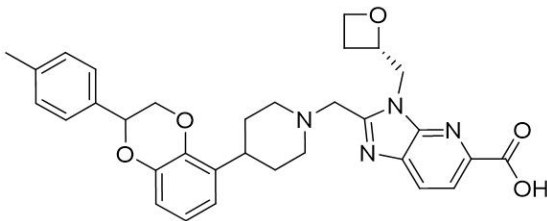
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 4H), 6.79 - 6.86 (m, 3H), 5.25 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.16 - 5.19 (m, 1H), 4.84 - 4.89 (m, 1H), 4.74 (dd,  $J = 14.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.48 - 4.52 (m, 2H), 4.34 - 4.40 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J = 11.6, 8.4$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 13.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 13.6, 4.4$  kHz, 1H), 2.66 - 2.99 (m, 5H), 2.20 - 2.29 (m, 2H), 1.61 - 1.74 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  575.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0 3 9 4】

3 - ( ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル) メチル) - 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( p - トリル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 6 a )

20

【化 2 2 3】



30

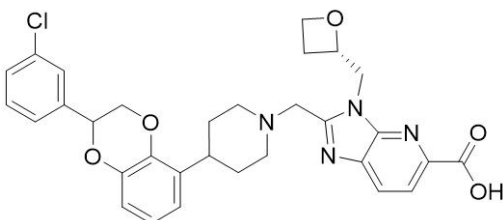
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 8.11 - 8.15 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.77 - 6.86 (m, 3H), 5.25 - 5.31 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.94 - 4.99 (m, 1H), 4.85 - 4.88 (s, 2H), 4.64 (dd,  $J = 14.0, 7.6$  Hz, 1H), 4.31 - 4.46 (m, 4H), 3.99 (dd,  $J = 11.2, 8.4$  Hz, 1H), 3.38 - 3.41 (m, 2H), 3.05 - 3.08 (m, 1H), 2.76 - 2.81 (m, 3H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.90 - 1.94 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  555.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0 3 9 5】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ( ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル) メチル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 2 a )

40

【化 2 2 4】



50

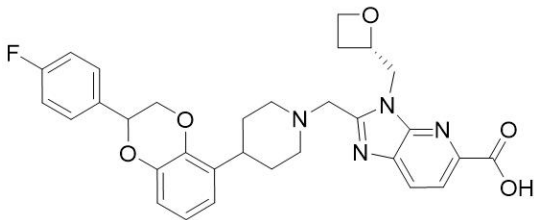
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 13.04 (s, 1H), 8.06 - 8.17 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 3H), 6.79 - 6.84 (m, 3H), 5.26 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.11 - 5.22 (m, 1H), 4.78 - 4.92 (m, 1H), 4.74 (dd,  $J = 14.4, 4.4$  Hz, 1H), 4.42 - 4.56 (m, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 4.08 (dd,  $J = 11.6, 8.4$  Hz, 1H), 3.88 - 4.03 (m, 2H), 2.68 - 2.99 (m, 5H), 2.21 - 2.29 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.53 - 1.79 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  575.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0396】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 7 a )

10

【化225】



20

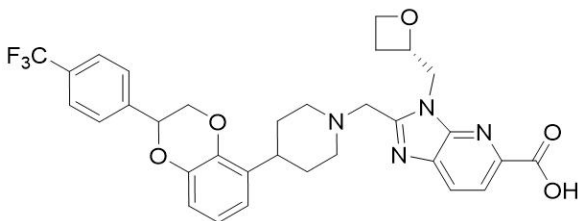
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 13.01 (br.s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 2H), 7.26 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.62 - 6.92 (m, 3H), 5.13 - 5.27 (m, 2H), 4.72 - 4.89 (m, 2H), 4.45 - 4.54 (m, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 3.90 - 4.10 (m, 3H), 2.83 - 3.01 (m, 3H), 2.66 - 2.75 (m, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 2.23 - 2.33 (m, 2H), 1.61 - 1.71 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  559.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0397】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 9 a )

30

【化226】



40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 13.12 (br.s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.80 - 6.86 (m, 3H), 5.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.15 - 5.19 (m, 1H), 4.80 - 4.94 (m, 1H), 4.74 (dd,  $J = 14.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.47 - 4.57 (m, 2H), 4.29 - 4.43 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J = 11.6, 8.0$  Hz, 1H), 3.91 - 4.15 (m, 2H), 2.79 - 2.99 (m, 3H), 2.65 - 2.75 (m, 1H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.21 - 2.29 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  609.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

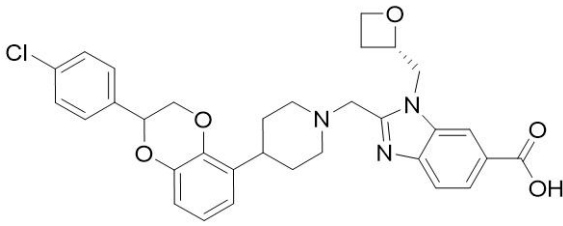
【0398】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 化合物 1 1

50

5 a )

【化 2 2 7】

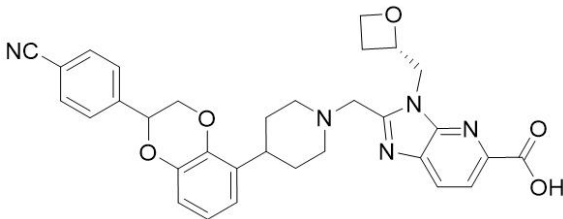


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 12.78 (br.s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.37 - 7.56 (m, 4H), 6.64 - 7.00 (m, 3H), 5.25 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 5.07 - 5.14 (m, 1H), 4.81 (dd,  $J = 14.8, 6.4$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 4.46 - 4.53 (m, 2H), 4.35 - 4.42 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J = 11.2, 8.4$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 13.6, 5.2$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 13.6, 5.2$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.83 - 2.88 (m, 2H), 2.66 - 2.80 (m, 1H), 2.38 - 2.47 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 2H), 1.46 - 1.82 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  574.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0 3 9 9】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 8 a )

【化 2 2 8】



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 13.06 (br.s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.80 - 6.85 (m, 3H), 5.38 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.11 - 5.24 (m, 1H), 4.80 - 4.90 (m, 1H), 4.73 (dd,  $J = 14.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.44 - 4.59 (m, 2H), 4.36 - 4.38 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J = 11.2, 8.0$  Hz, 1H), 3.95 (ddd,  $J = 16.8, 12, 4.8$  Hz, 2H), 2.68 - 2.99 (m, 5H), 2.15 - 2.35 (m, 2H), 1.53 - 1.80 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  566.6 ( $M+H$ ) $^+$ .

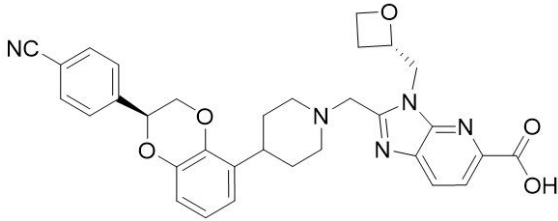
【0 4 0 0】

化合物 1 1 8 a の ( S ) - 異性体は、キラル分割により得ることができる。

【0 4 0 1】

2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 8 c )

## 【化 2 2 9】



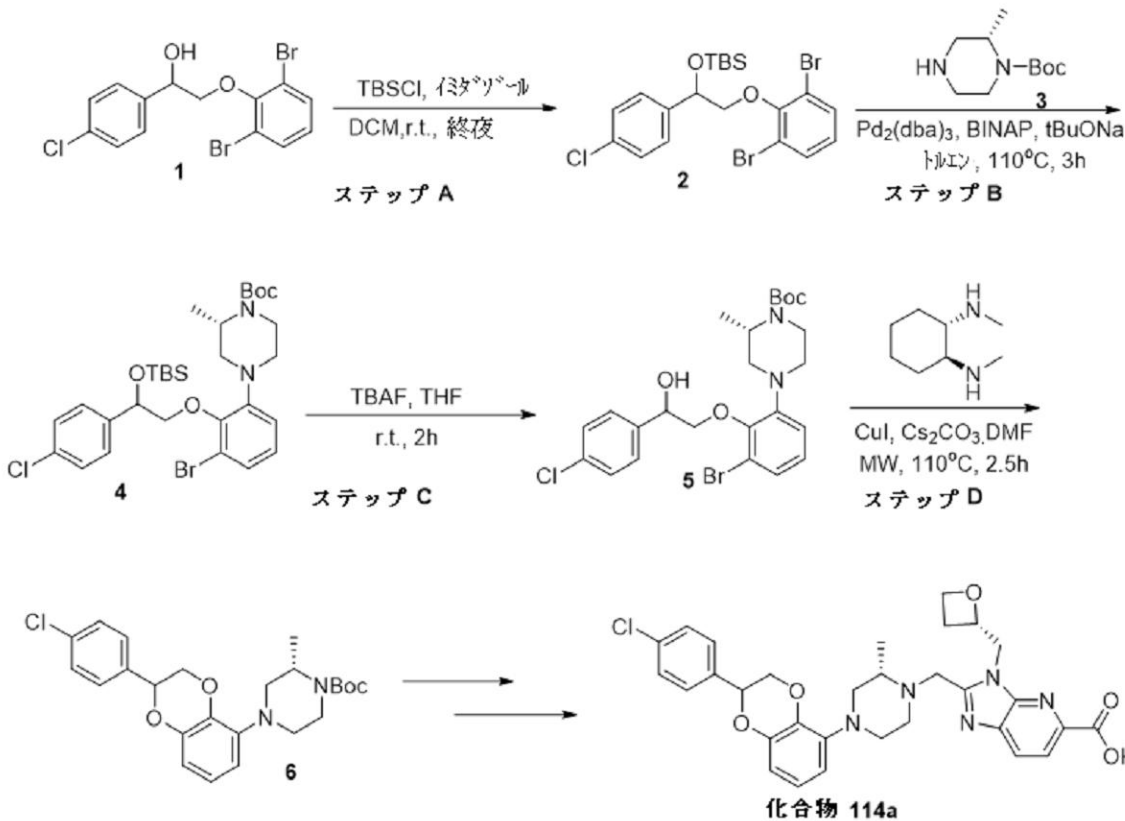
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 13.06 (br.s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 - 6.85 (m, 3H), 5.38 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.11 - 5.24 (m, 1H), 4.80 - 4.90 (m, 1H), 4.73 (dd,  $J = 14.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.44 - 4.59 (m, 2H), 4.36 - 4.38 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J = 11.2, 8.0$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 31.6, 13.6$  Hz, 2H), 2.68 - 2.99 (m, 5H), 2.15 - 2.35 (m, 2H), 1.49 - 1.80 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  566.6 ( $M+H$ ) $^+$ .

## 【0 4 0 2】

## 実施例 9

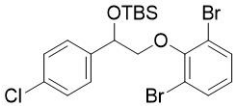
2 - ( ( ( 2 S ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 1 4 a )

## 【化 2 3 0】



ステップ A : tert - ブチル ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジプロモフェノキシ ) エトキシ ) ジメチルシラン

## 【化 2 3 1】



DCM (40 mL) 中の 1-(4-クロロフェニル)-2-(2,6-ジブromoフェノキシ)エタン-1-オール (2.00 g, 4.95 mmol)、TBSCl (1.87 g, 12.4 mmol)、およびイミダゾール (1.01 g, 14.8 mmol) の溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下において室温で 12 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、該混合物を DCM で抽出した (3 × 30 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1)、表題化合物 tert-ブチル (1-(4-クロロフェニル)-2-(2,6-ジブromoフェノキシ)エトキシ)ジメチルシラン (2.80 g, 収率 100%, 重量超過) を無色の油状物として得た。

10

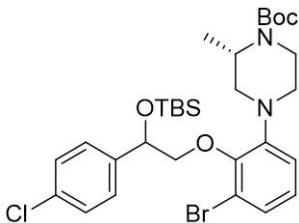
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

## 【0 4 0 3】

ステップ B: tert-ブチル (2S)-4-(3-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

20

## 【化 2 3 2】



乾燥トルエン (20 mL) 中の tert-ブチル (1-(4-クロロフェニル)-2-(2,6-ジブromoフェノキシ)エトキシ)ジメチルシラン (840 mg, 1.61 mmol)、tert-ブチル (S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (355 mg, 1.77 mmol, 1.1 当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (147 mg, 0.161 mmol)、BINAP (100 mg, 0.160 mmol)、および <sup>t</sup>BuONa (309 g, 3.22 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下において 110 °C で 3 時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、EtOAc (30 mL) で希釈した。有機層を合わせて、食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1)、tert-ブチル (2S)-4-(3-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (220 mg, 収率 22%) を黄色の油状物として得た。

30

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.80 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 0.5H), 5.14 (t, J = 6.4 Hz, 0.5H), 4.32 - 4.36 (m, 1.5H), 4.04 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 0.5H), 3.86 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.68 (m, 1.5H), 3.26 - 3.33 (m, 1H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 3.01 - 3.03 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 0.5H), 2.76 - 2.83 (m, 1H), 2.36 - 2.48 (m, 1H), 1.49 (d, J = 2.4 Hz, 9H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 1

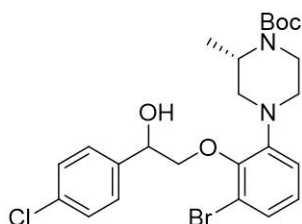
50

.5H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1.5H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 2.7 H), 0.07 (s, 1.5 H), 0.02 (s, 1.2 H), 0.11 (s, 0.6 H).

【0404】

ステップC: tert-ブチル(2S)-4-(3-ブromo-2-(2-(4-クロロフェニル))-2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化233】



10

THF (8 mL) 中の tert-ブチル(2S)-4-(3-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ))-2-(4-クロロフェニル)エトキシ)フェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (322 mg, 0.500 mmol)、および  $t\text{Bu}_4\text{NF}$  (1 M, 1 mL, 1 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を EtOAc で希釈した (3 x 10 mL)。有機層を合わせ、食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 5/1)、表題化合物 tert-ブチル(2S)-4-(3-ブromo-2-(2-(4-クロロフェニル))-2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (260 mg, 収率 97.2%) を黄色の油状物として得た。

20

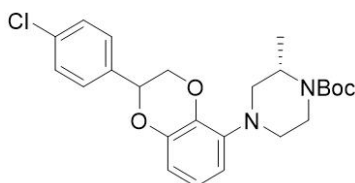
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.29 - 7.36 (m, 5H), 6.95 - 7.02 (m, 2H), 5.04 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 0.5H), 4.90 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 0.5H), 4.62 (dd,  $J = 11.2, 2.8$  Hz, 0.5H), 4.58 (dd,  $J = 10.8, 2.4$  Hz, 0.5H), 4.33 - 4.38 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.5H), 3.96 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.5H), 3.84 (dd,  $J = 10.4, 10.0$  Hz, 0.5H), 3.70 (dd,  $J = 11.2, 10.0$  Hz, 0.5H), 3.49 (d,  $J = 9.6$  Hz, 0.5H), 3.19 - 3.38 (m, 2.5H), 2.89 (dd,  $J = 11.6, 7.6, 0.5$  Hz), 2.80 (dd,  $J = 11.6, 2.8$  Hz, 0.5H), 2.75 (dd,  $J = 11.6, 4.0$  Hz, 0.5H), 2.61 (td,  $J = 12.0, 3.2$  Hz, 0.5H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1.5 H), 1.40 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1.5H).

30

【0405】

ステップD: tert-ブチル(2S)-4-(2-(4-クロロフェニル))-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化234】



40

乾燥 DMF (10 mL) 中の化合物 tert-ブチル(2S)-4-(3-ブromo-2-(2-(4-クロロフェニル))-2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (260 mg, 0.480 mmol)、CuI (185 mg, 0.970 mmol)、(1S, 2S)- $N^1, N^2$ -ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (138 mg, 0.970 mmol)、および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (317 mg, 0.970 mmol) の溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下においてマイクロ波照射により 11

50

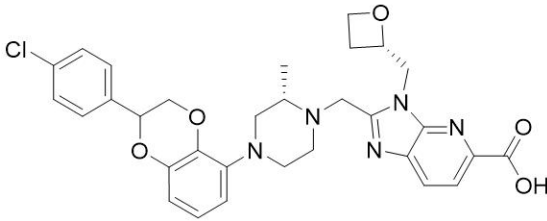
0 で 2 . 5 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 x 3 0 m L ) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( P E / E t O A c = 5 / 1 )、表題化合物 t e r t - ブチル ( 2 S ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 5 6 . 4 m g , 収率 2 6 % ) を無色の油状物として得た。

LCMS: m/z 445.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 4 0 6 】

2 - ( ( ( 2 S ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 実施例 9 , 化合物 1 1 4 a ) を、ステップ F における t e r t - ブチル ( 2 S ) - 4 - ( 3 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエトキシ ) フェニル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

【 化 2 3 5 】



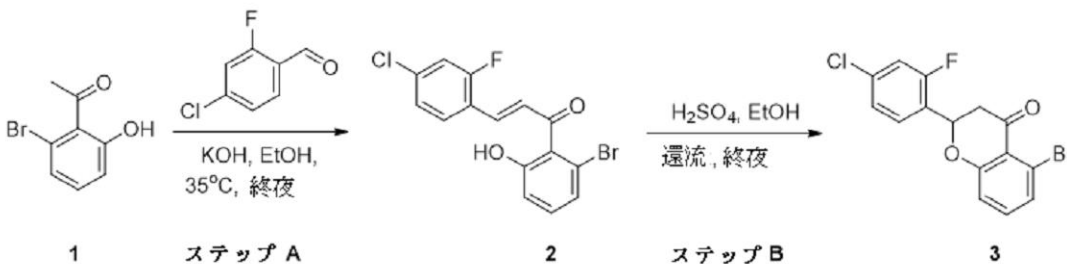
<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) ppm 8.12 - 8.17 ( m , 2 H ) , 7.43 ( q , J = 8.8 H z , 4 H ) , 6.80 ( t , J = 8.8 H z , 1 H ) , 6.66 ( d d , J = 8.0 , 1.6 H z , 1 H ) , 6.54 - 6.61 ( m , 1 H ) , 5.29 - 5.34 ( m , 1 H ) , 5.15 ( t d , J = 8.4 , 2.4 H z , 1 H ) , 4.97 ( d , J = 4.0 H z , 2 H ) , 4.72 ( d , J = 14.0 H z , 1 H ) , 4.59 ( d d , J = 13.2 , 8.0 H z , 1 H ) , 4.41 - 4.51 ( m , 1 H ) , 4.26 - 4.31 ( m , 1 H ) , 3.96 - 4.02 ( m , 1 H ) , 3.83 - 3.86 ( m , 1 H ) , 3.39 - 3.42 ( m , 1 H ) , 3.17 - 3.23 ( m , 1 H ) , 2.87 - 2.89 ( m , 2 H ) , 2.71 - 2.83 ( m , 2 H ) , 2.64 - 2.67 ( m , 2 H ) , 2.45 - 2.52 ( m , 1 H ) , 1.23 - 1.29 ( m , 3 H ) . LC-MS: m/z 590.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 4 0 7 】

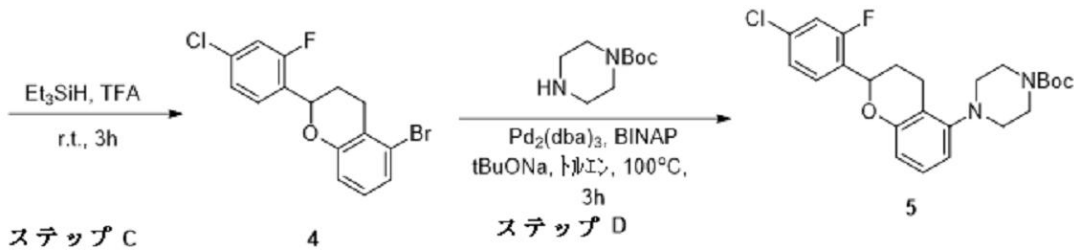
実施例 1 0

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 3 a )

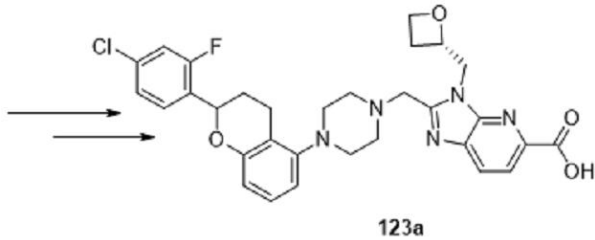
【 化 2 3 6 】



## 【化 2 3 7】



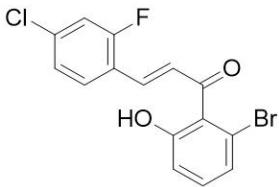
10



ステップ A : ( E ) - 1 - ( 2 - ブロモ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

20

## 【化 2 3 8】



EtOH ( 7 mL ) 中の 1 - ( 2 - ブロモ - 6 - ヒドロキシフェニル ) エタノン ( 950 mg , 4.42 mmol )、4 - クロロ - 2 - フルオロベンズアルデヒド ( 1.05 g , 6.63 mmol )、KOH ( 1.12 g , 20.0 mmol ) の溶液を、35 で終夜攪拌した。該混合物を HCOOH で酸性にし、DCM で抽出した ( 50 mL \* 3 )。有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE / EtOAc = 19 / 1 で溶出 )、( E ) - 1 - ( 2 - ブロモ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン ( 1.26 g , 収率 75 % ) を黄色の固形物として得た。

30

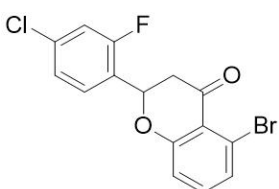
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 10.58 ( s, 1H ), 7.82 ( d, J = 15.6 Hz, 1H ), 7.69 ( d, J = 15.6 Hz, 1H ), 7.58 ( t, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.14 - 7.25 ( m, 4H ), 6.99 ( dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H ) .

## 【 0 4 0 8】

40

ステップ B : 5 - ブロモ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 4 - オン

## 【化 2 3 9】



EtOH ( 15 mL ) 中の ( E ) - 1 - ( 2 - ブロモ - 6 - ヒドロキシフェニル ) - 3

50

- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (1.2 g, 3.2 mmol, 1.0 当量)、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 mL) の溶液を、80 で終夜攪拌した。該混合物をDCMで抽出し (50 mL \* 3)、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 97/3で溶出)、5-プロモ-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン-4-オン (570 mg, 収率47%) を黄色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 16.4, 12.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 16.4, 3.2 Hz, 1H).

10

【0409】

ステップC: 5-プロモ-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン

【化240】



20

TFA (5 mL) 中の5-プロモ-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン-4-オン (35.0 mg, 0.0980 mmol)、Et<sub>3</sub>SiH (46.0 mg, 0.393 mmol) の溶液を、室温で3時間攪拌した。該混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して (100% PEで溶出)、5-プロモ-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン (30.0 mg, 収率90%) を無色の油状物として得た。

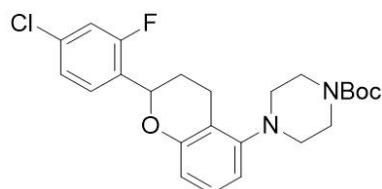
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.91 (m, 2H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 1H).

30

【0410】

ステップD: tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化241】



40

乾燥トルエン (5 mL) 中の5-プロモ-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン (200 mg, 0.590 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (121 mg, 0.650 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (54.0 mg, 0.0590 mmol)、BINAP (37.0 mg, 0.0590 mmol)、および tBuONa (113 mg, 1.18 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub>下において100 で3時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 93/7)、tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (130 mg, 収率50%) を無色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 7.18 (

50

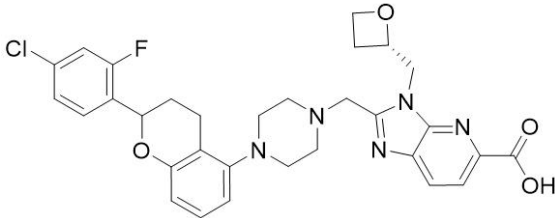
m, 3H), 6.70 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.46 - 3.64 (m, 4H), 2.86 - 3.02 (m, 3H), 2.70 - 2.83 (m, 3H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 1.86 - 1.98 (m, 1H).

【0411】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 実施例 10 , 化合物 123 a ) を、ステップ F における tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

10

【化242】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.18 - 8.25 (m, 2H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 20.4, 8.0 Hz, 2H), 5.35 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 2H), 5.22 - 5.30 (m, 1H), 4.80 - 5.01 (m, 2H), 4.61 - 4.69 (m, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 1H), 4.14 (brs, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.63 - 2.95 (m, 9H), 2.42 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 1.87 - 1.95 (m, 1H). LC-MS: m/z 592.2(M+H)<sup>+</sup>.

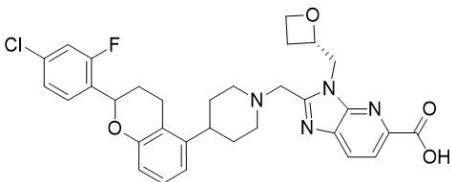
20

【0412】

2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 105 a ) を、ステップ F における tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

30

【化243】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.19 (dd, J = 10.8, 8.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.24 - 5.29 (m, 2H), 4.99 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 14.8, 3.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.65 (m, 1H), 4.38 - 4.43 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 20.4, 14.0 Hz, 2H), 3.10 - 3.16 (m, 2H), 2.68 - 2.94 (m, 4H), 2.26 - 2.53 (m, 4H), 1.75 - 2.04 (m, 5H). LC-MS: m/z = 519.2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0413】

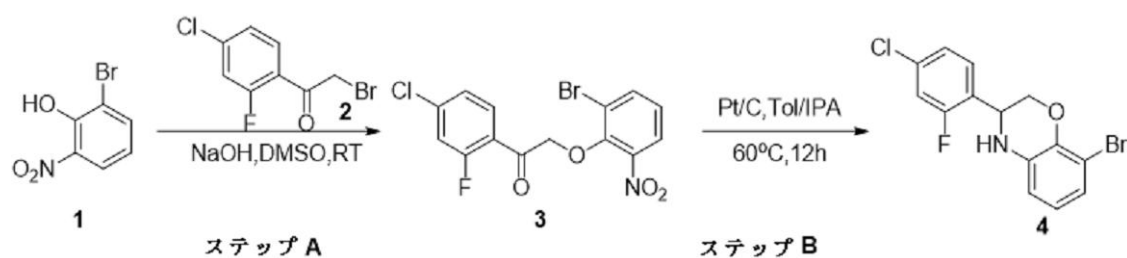
実施例 11

2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン

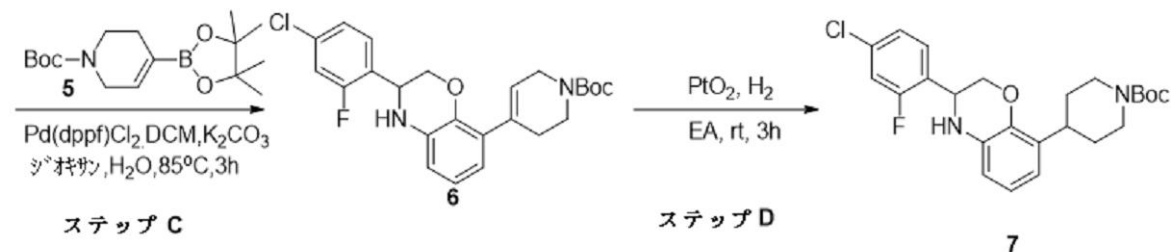
50

- 5 - カルボン酸 (化合物 124 a)

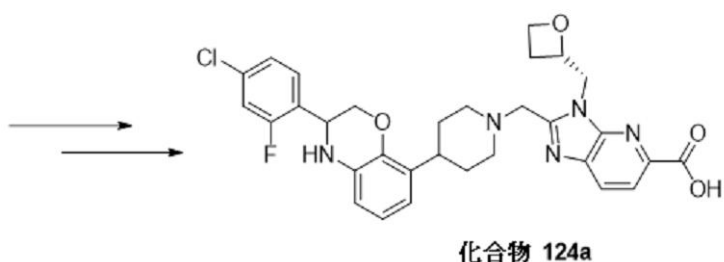
【化 2 4 4】



10

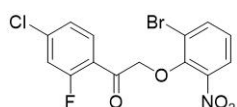


20



ステップ A : 2 - ( 2 - ブロモ - 6 - ニトロフェノキシ ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フル  
オロフェニル ) エタン - 1 - オン

【化 2 4 5】



30

DMSO (5 mL) 中の 2 - ブロモ - 6 - ニトロフェノール ( 1 . 0 9 g , 5 . 0 0 m m o l )、2 - ブロモ - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン ( 1 . 3 8 g , 5 . 5 0 m m o l )、NaOH ( 2 0 2 m g , 5 . 5 0 m m o l ) の混合物を 20 で 3 時間攪拌した。LCMS により、該反応の完了が示された。該混合物を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、水 ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して ( PE / EA = 5 : 1 )、2 - ( 2 - ブロモ - 6 - ニトロフェノキシ ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン ( 1 . 2 8 g , 3 . 3 0 m m o l , 収率 6 6 % ) を黄色の固形物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 8.01 - 8.10 ( m, 1H ), 7.83 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 2H ), 7.31 ( dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H ), 7.15 - 7.24 ( m, 2H ), 5.39 ( d,  $J = 3.6$  Hz, 2H ). LC-MS:  $m/z = 388.0, 390.0$  ( $M+H$ ) $^+$ .

【 0 4 1 4 】

ステップ B : 8 - ブロモ - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン

50

## 【化 2 4 6】



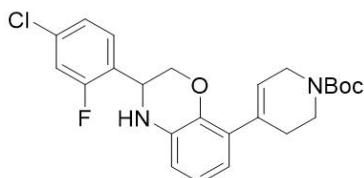
トルエン ( 9 m L ) およびイソプロパノール ( 6 m L ) 中の 2 - ( 2 - ブロモ - 6 - ニトロフェノキシ ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン ( 1 . 0 4 g , 2 . 6 7 m m o l ) の溶液に、 P t / C ( 5 % P t , 1 0 4 m g ) を加えた。該混合物を 6 0 で 1 2 時間加熱した。LCMS により出発物質が消費されたことが示された。該混合物を濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して ( P E / E A = 2 0 : 1 ) 、 8 - ブロモ - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン ( 7 6 5 m g , 2 . 2 3 m m o l , 収率 8 4 % ) を黄色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 7.38 ( t , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.03 - 7.21 ( m , 2 H ) , 6.95 ( d d , J = 7.6 , 1.6 H z , 1 H ) , 6.70 ( t , J = 8.0 H z , 1 H ) , 6.63 ( d d , J = 8.0 , 1.6 H z , 1 H ) , 4.81 - 4.95 ( m , 1 H ) , 4.43 ( d d , J = 10.8 , 2.8 H z , 1 H ) , 4.11 ( d d , J = 10.8 , 7.2 H z , 1 H ) . LC-MS: m/z = 342.0 , 344.0 ( M + H )  $^+$  .

## 【 0 4 1 5】

ステップ C : t e r t - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート

## 【化 2 4 7】



1 0 m L の 1 , 4 - ジオキサンおよび 3 m L の  $\text{H}_2\text{O}$  中の 8 - ブロモ - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン ( 6 6 5 m g , 1 . 9 4 m m o l ) 、 t e r t - ブチル 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 9 0 5 m g , 2 . 9 2 m m o l ) 、 P d ( d p p f )  $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 5 9 m g , 0 . 1 9 4 m m o l ) 、 および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 8 0 5 m g , 5 . 8 3 m m o l ) の混合物を、アルゴン雰囲気下において 8 5 で 3 時間攪拌した。LCMS により、該反応の完了が示された。該混合物を酢酸エチル ( 3 0 m L ) で希釈し、水 ( 3 0 m L ) で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して ( P E / E A = 5 : 1 ) 、 t e r t - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 8 4 2 m g , 1 . 8 9 m m o l , 収率 9 8 % ) を黄色の固形物として得た。

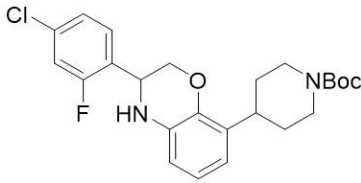
$^1\text{H NMR}$  0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm 7.41 ( t , J = 7.8 H z , 1 H ) , 7.10 - 7.17 ( m , 2 H ) , 6.78 ( t , J = 7.8 H z , 1 H ) , 6.55 - 6.67 ( m , 2 H ) , 5.78 ( b r . s , 1 H ) , 4.87 ( d d , J = 6.4 , 3.0 2 H z , 1 H ) , 4.33 ( d d , J = 10.8 , 3.2 H z , 1 H ) , 4.00 - 4.05 ( m , 3 H ) , 3.58 ( b r . s , 2 H ) , 2.48 ( b r . s , 2 H ) , 1.48 ( s , 9 H ) . LC-MS: m/z = 445 . 2 ( M + H )  $^+$  .

## 【 0 4 1 6】

ステップ D : t e r t - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3

2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキサタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 4 a )

【化 2 4 8】



酢酸エチル ( 3 mL ) 中の tert - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 2 5 0 mg , 0 . 5 6 0 mmol ) の溶液に、PtO<sub>2</sub> ( 5 % Pt , 4 6 . 0 mg ) を加えた。該混合物をH<sub>2</sub> 雰囲気下において室温で3時間攪拌した。LCMSにより、該反応の完了が示された。該混合物を濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して ( PE / EA = 5 : 1 )、tert - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 4 7 mg , 0 . 4 9 7 mmol , 収率 8 8 . 7 % ) を黄色の固形物として得た。

10

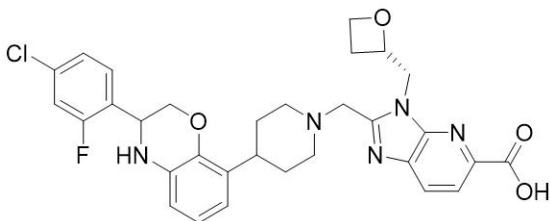
LCMS: m/z = 391.2 (M-55)<sup>+</sup>.

20

【0 4 1 7】

2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキサタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 4 a ) を、ステップ F における tert - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

【化 2 4 9】



30

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ppm 8.20 ( dd , J = 13.6 , 8.0 Hz , 2H ) , 7.40 ( t , J = 8.0 Hz , 1H ) , 7.09 - 7.17 ( m , 2H ) , 6.79 ( t , J = 7.6 Hz , 1H ) , 6.64 ( dd , J = 7.6 , 1.2 Hz , 1H ) , 6.57 ( dd , J = 7.6 , 1.2 Hz , 1H ) , 5.21 - 5.30 ( m , 1H ) , 4.97 ( dd , J = 14.8 , 6.4 Hz , 1H ) , 4.79 - 4.91 ( m , 2H ) , 4.64 ( m , 1H ) , 4.42 ( m , 1H ) , 4.34 ( dd , J = 10.4 , 2.8 Hz , 1H ) , 4.09 ( s , 2H ) , 4.02 ( dd , J = 10.4 , 6.8 Hz , 1H ) , 2.90 - 3.08 ( m , 3H ) , 2.72 - 2.86 ( m , 1H ) , 2.43 - 2.54 ( m , 1H ) , 2.28 - 2.43 ( m , 2H ) , 1.70 - 1.91 ( m , 4H ) . LC-MS: m/z = 592.2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0 4 1 8】

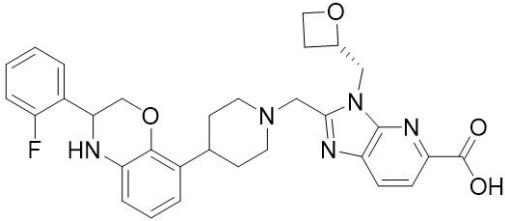
実施例 1 2

2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 8 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキサタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 5 a )

50



## 【化 2 5 2】



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.20 (dd,  $J = 13.2, 8.0$  Hz, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 6.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 5.20 - 5.30 (m, 1H), 4.80 - 5.05 (m, 3H), 4.58 - 4.69 (m, 1H), 4.33 - 4.47 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.04 (dd,  $J = 10.4, 7.2$  Hz, 1H), 2.89 - 3.12 (m, 3H), 2.73 - 2.87 (m, 1H), 2.25 - 2.58 (m, 3H), 1.62 - 2.00 (m, 4H). LC-MS:  $m/z = 558.2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

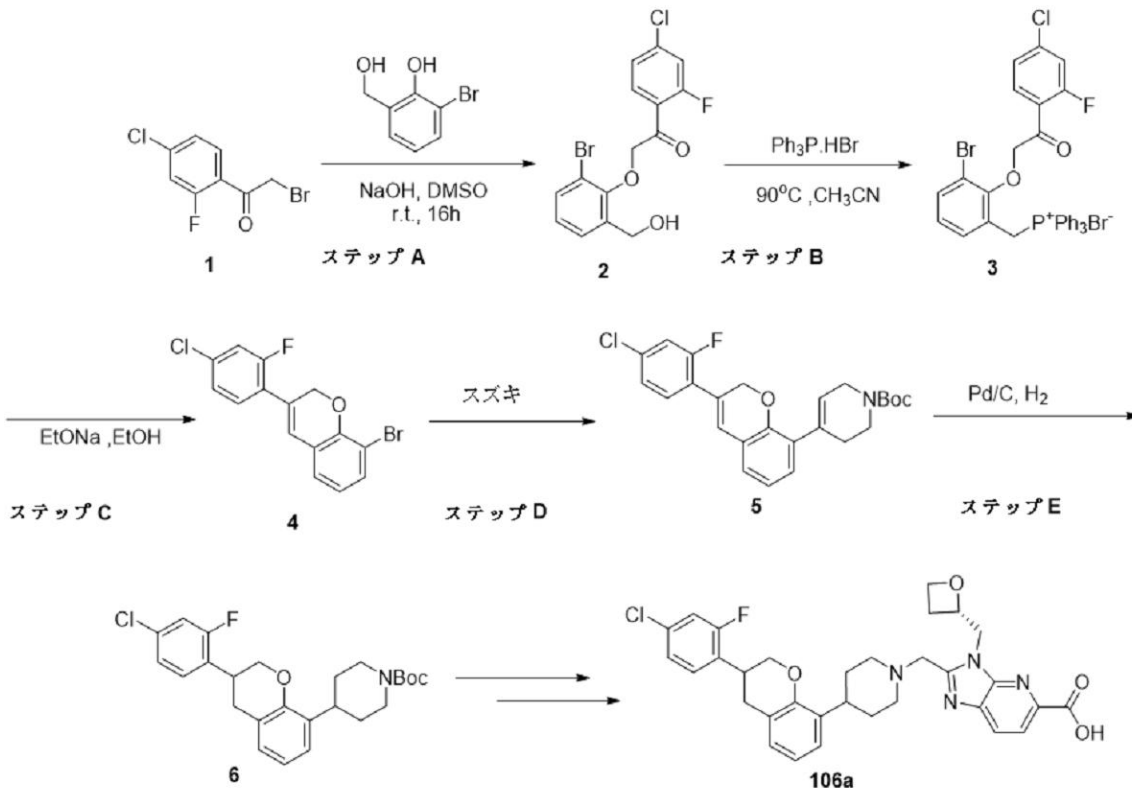
10

## 【0 4 2 0】

実施例 13 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 8 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 0 6 a )

20

## 【化 2 5 3】



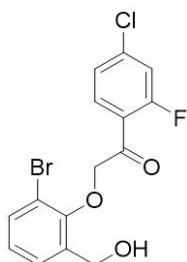
30

40

ステップ A : 2 - ( 2 - ブロモ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) フェノキシ ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン

50

## 【化 2 5 4】



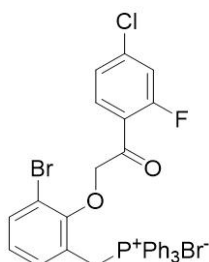
DMSO (60 ml) 中の 2 - ブロモ - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン ( 3 . 2 2 g , 1 2 . 8 m m o l , 実施例 8 のステップ A に従って合成 ) の溶液に、NaOH ( 5 6 4 m g , 1 4 . 1 m m o l ) および 2 - ブロモ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) フェノール ( 2 . 6 0 g , 1 2 . 8 m m o l ) を加えた。生じた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。該溶液を水 ( 4 0 m l ) で希釈し、EtOAc で抽出した ( 3 × 5 0 m l ) 。有機層を合わせて、食塩水 ( 5 0 m l ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE / EtOAc = 7 / 1 - 4 / 1 で溶出 ) 、表題化合物 2 - ( 2 - ブロモ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) フェノキシ ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オンを白色の固形物として得た ( 2 . 7 5 g , 収率 5 7 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 7.97 ( t , J = 8.4 H z , 1 H ) , 7.66 ( d d , J = 11.2 , 1.6 H z , 1 H ) , 7.54 ( d , J = 7.6 H z , 1 H ) , 7.49 ( d d , J = 8.4 , 1.6 H z , 1 H ) , 7.45 ( d , J = 6.4 H z , 1 H ) , 7.13 ( t , J = 7.6 H z , 1 H ) , 5.20 - 5.23 ( m , 2 H ) , 4.55 - 4.59 ( m , 2 H ) 。

## 【 0 4 2 1】

ステップ B : ( 3 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシエトキシ ) ベンジル ) トリフェニルホスホニウム プロミド

## 【化 2 5 5】



CH<sub>3</sub>CN ( 9 5 m l ) 中の 2 - ( 2 - ブロモ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) フェノキシ ) - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン ( 2 . 7 5 g , 7 . 3 5 m m o l ) および Ph<sub>3</sub>P · HBr ( 2 . 5 2 g , 7 . 3 5 m m o l ) の混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下において 9 0 ° で 1 6 時間攪拌した。反応混合液をセライトに通して濾過し、該濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、フラッシュクロマトグラフィーで精製して ( D C M / M e O H = 6 / 1 ~ 5 / 1 で溶出 ) 、表題化合物 ( 3 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシエトキシ ) ベンジル ) トリフェニルホスホニウムプロミドを黄色の固形物として得た ( 2 . 0 2 g , 収率 3 9 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) ppm 7.96 ( t , J = 8.0 H z , 1 H ) , 7.75 - 7.85 ( m , 9 H ) , 7.61 - 7.66 ( m , 6 H ) , 7.49 - 7.51 ( m , 1 H ) , 7.43 - 7.46 ( m , 1 H ) , 7.30 ( d d , J = 8.4 , 2.0 H z , 1 H ) , 7.19 ( d d , J = 10.8 , 2.0 H z , 1 H ) , 6.89 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 5.81 ( d , J = 14.8 H z , 2 H ) , 5.08 ( d , J = 3.2 H z , 2 H ) 。

## 【 0 4 2 2】

ステップ C : 8 - ブロモ - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 H - クロメン

10

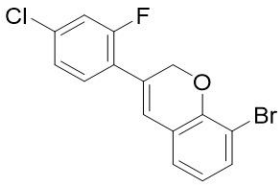
20

30

40

50

## 【化 2 5 6】



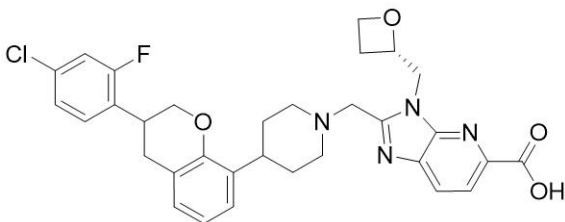
EtOH (40 mL) 中の (3-ブromo-2-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキシエトキシ)ベンジル)トリフェニルホスホニウムプロミド (2.02 mg, 2.89 mmol) の溶液に、EtOH 中の EtONa の 1 M 溶液 (3.18 mL, 3.18 mmol) を加えた。反応液を N<sub>2</sub> 雰囲気下において室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (3 × 40 mL)。有機層を合わせて、食塩水 (60 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 10/1 ~ 6/1 で溶出)、表題化合物 8-ブromo-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2H-クロメンを黄色の固形物として得た (815 mg, 収率 83%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)。

## 【0 4 2 3】

2-(4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)クロマン-8-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (化合物 106a) を、ステップ C における 8-ブromo-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2H-クロメンを用いて、実施例 11 で示される方法に従って合成した。

## 【化 2 5 7】

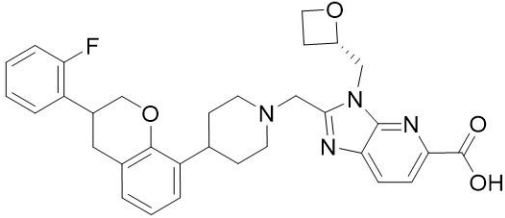


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 - 5.19 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 1H), 4.28 - 4.43 (m, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 29.6, 13.6 Hz, 2H), 3.40 - 3.46 (m, 1H), 2.65 - 3.09 (m, 5H), 2.20 - 2.28 (m, 2H), 1.52 - 1.77 (m, 4H). LC-MS: m/z 591.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0 4 2 4】

2-(4-(3-(2-フルオロフェニル)クロマン-8-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (化合物 122a) を、上記の実施例 13 で示される方法に従って合成した。

## 【化 2 5 8】



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 13.03 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.15 - 7.26 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.82 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.13 - 5.24 (m, 1H), 4.87 (dd,  $J = 14.4, 6.4$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 14.8, 4.4$  Hz, 1H), 4.47 - 4.52 (m, 1H), 4.32 - 4.42 (m, 2H), 4.13 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.97 (q,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 3.44 - 3.48 (m, 1H), 2.66 - 3.11 (m, 7H), 2.19 - 2.34 (m, 2H), 1.65 - 1.71 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  557.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

10

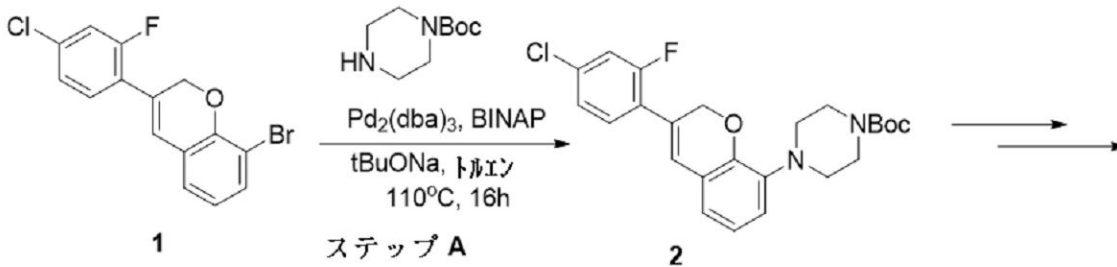
## 【 0 4 2 5】

## 実施例 1 4

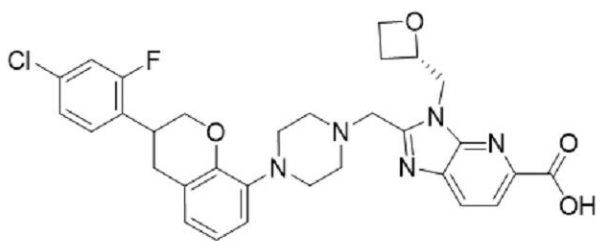
2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 2 1 a )

20

## 【化 2 5 9】



30

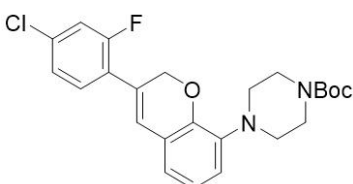


化合物 121a

40

ステップ A : tert - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 H - クロメン - 8 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 2 6 0】



トルエン ( 8 m l ) 中の 8 - ブロモ - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2

50

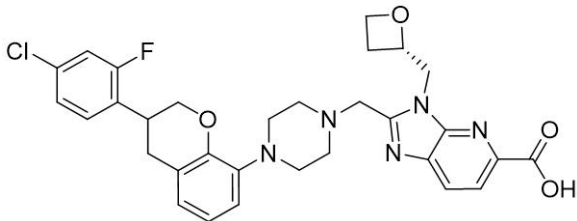
H - クロメン ( 230 mg , 0.680 mmol ) の溶液に、tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 252 mg , 1.36 mmol )、t - BuONa ( 130 mg , 1.36 mmol )、BINAP ( 96.0 mg , 0.160 mmol ) および Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 72.0 mg , 0.0800 mmol ) を加えた。該混合物を、N<sub>2</sub> 雰囲気下において 110 で 16 時間攪拌した。該混合物を水 ( 30 mL ) で希釈し、EtOAc で抽出した ( 3 × 20 mL )。有機層を合わせて、食塩水 ( 30 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE / EtOAc = 10 / 1 - 4 / 1 で溶出 )、表題化合物 tert - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 H - クロメン - 8 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを白色の固形物として得た ( 220 mg , 収率 73 % )。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 7.56 ( t, J = 7.6 Hz, 1H ), 7.52 ( dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H ), 7.35 ( dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H ), 6.95 ( s, 1H ), 6.79 - 6.92 ( m, 3H ), 5.04 ( s, 2H ), 3.46 ( t, J = 9.6 Hz, 4H ), 2.93 ( t, J = 9.6 Hz, 4H ), 1.42 ( s, 9H )。

【 0 4 2 6 】

2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) クロマン - 8 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 121 a ) を、ステップ F における tert - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 H - クロメン - 8 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いて、実施例 6 で示される方法に従って合成した。

【 化 2 6 1 】



<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 8.13 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.99 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.45 ( dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H ), 7.37 ( t, J = 8.4 Hz, 1H ), 7.28 ( dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H ), 6.73 - 6.81 ( m, 3H ), 5.11 - 5.22 ( m, 1H ), 4.85 ( dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H ), 4.72 ( dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H ), 4.46 - 4.51 ( m, 1H ), 4.32 - 4.37 ( m, 3H ), 4.10 ( t, J = 9.6 Hz, 1H ), 3.94 - 4.05 ( m, 2H ), 3.40 - 3.46 ( m, 2H ), 2.91 - 3.06 ( m, 6H ), 2.63 - 2.77 ( m, 4H ).  
LC-MS: m/z 592.2 ( M+H )<sup>+</sup>.

【 0 4 2 7 】

実施例 15

( S ) - 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( オキセタン - 2 - イル メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

10

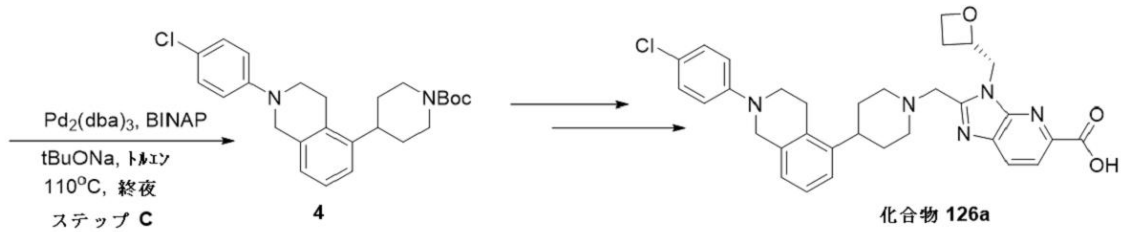
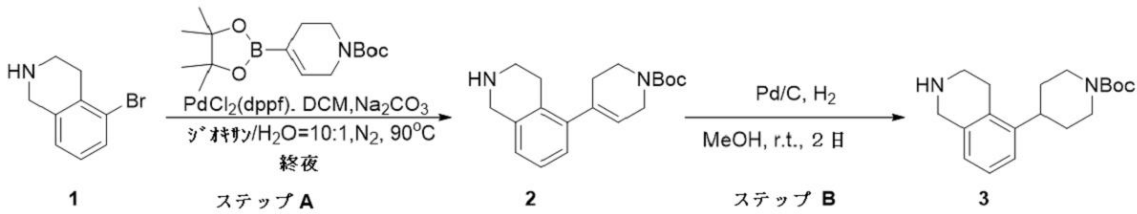
20

30

40

50

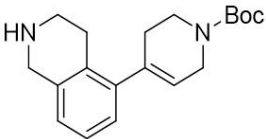
## 【化 2 6 2】



10

ステップ A : tert - ブチル 4 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート

## 【化 2 6 3】



20

ジオキサン ( 20 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 2 mL ) 中の 5 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ( 1.00 g , 4.71 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> . DCM ( 385 mg , 0.471 mmol )、および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.00 g , 9.43 mmol ) の混合物に、tert - ブチル 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 1.70 g , 5.50 mmol ) を加えた。該混合物を N<sub>2</sub> でパージし、90 で終夜攪拌した。該混合物を水 ( 40 mL ) で希釈し、EtOAc で抽出した ( 3 x 40 mL )。有機層を合わせ、食塩水 ( 30 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert - ブチル 4 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレートを褐色の固形物として得た ( 940 mg , 収率 63 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 7.09 ( t , J = 7.6 Hz , 1H ) , 6.94 ( d , J = 7.6 Hz , 1H ) , 6.90 ( d , J = 7.6 Hz , 1H ) , 5.52 ( s , 1H ) , 3.94 ( s , 2H ) , 3.90 ( s , 2H ) , 3.52 ( t , J = 5.6 Hz , 2H ) , 2.94 ( t , J = 5.6 Hz , 2H ) , 2.61 ( t , J = 5.6 Hz , 2H ) , 2.24 ( br.s , 2H ) , 1.42 ( s , 9H )。LC-MS: m/z 315.2 ( M+H )<sup>+</sup>。

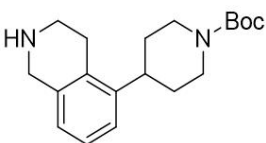
30

## 【0 4 2 8】

ステップ B : tert - ブチル 4 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

## 【化 2 6 4】



MeOH ( 50 mL ) 中の tert - ブチル 4 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート (

50

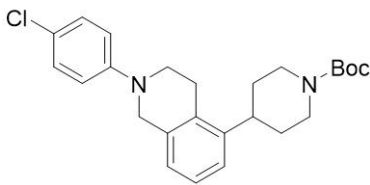
940 mg, 2.99 mmol) の溶液に、Pd/C (5% Pd, 940 mg) を加えた。該混合物を H<sub>2</sub> 下において室温で2日間攪拌した。該混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物 tert-ブチル 4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た (629 mg, 収率 67%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.04 - 7.10 (m, 2H), 6.87 - 6.90 (m, 1H), 4.07 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.35 (br.s, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.87 (m, 3H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.64 (m, 2H), 1.46 - 1.49 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). LC-MS: m/z 317.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0429】

ステップC: tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化265】



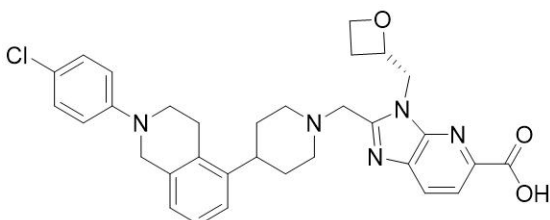
トルエン (20 mL) 中の tert-ブチル 4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (629 mg, 1.99 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (182 mg, 0.20 mmol)、BINAP (248 mg, 0.40 mmol)、および t-BuONa (382 mg, 3.98 mmol) の混合物に、1-ブロモ-4-クロロベンゼン (570 mg, 2.98 mmol) を加えた。該混合物を N<sub>2</sub> でパージし、110 °C で終夜攪拌した。該混合物を濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 tert-ブチル 4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た (321 mg, 収率 39%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.93 (m, 5H), 1.64 - 1.68 (m, 2H), 1.44 - 1.51 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). LC-MS: m/z 371.2 (M-55)<sup>+</sup>.

【0430】

(S)-2-(2-(4-(2-(4-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(オキセタン-2-イルメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸を、ステップFにおける tert-ブチル 4-(2-(4-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例6の方法に従って合成した。

【化266】



10

20

30

40

50

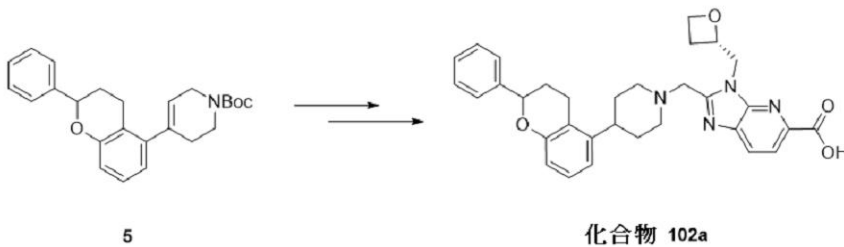
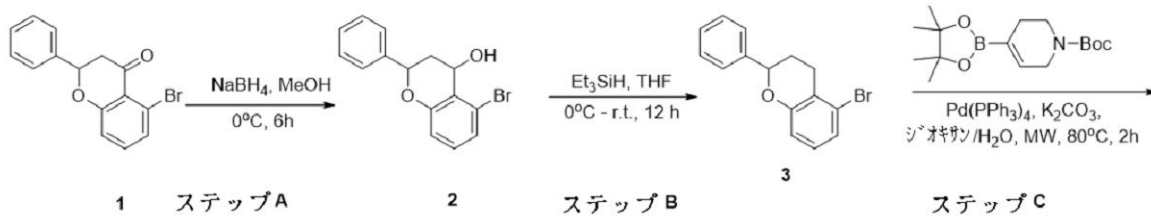
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.16 - 5.19 (m, 1H), 4.87 (dd,  $J = 14.4, 6.4$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 14.4, 4.0$  Hz, 1H), 4.47 - 4.51 (m, 1H), 4.36 - 4.39 (m, 3H), 3.98 (q,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 3.48 - 3.54 (m, 2H), 2.89 - 3.01 (m, 4H), 2.66 - 2.75 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 2.24 - 2.33 (m, 2H), 1.66 - 1.68 (m, 4H). LCMS:  $m/z = 572.6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0431】

実施例 16

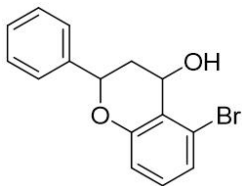
3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - ( ( 4 - ( 2 - フェニルクロマン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 102 a )

【化 2 6 7】



ステップ A : 5 - プロモ - 2 - フェニルクロマン - 4 - オール

【化 2 6 8】



5 - プロモ - 2 - フェニルクロマン - 4 - オン ( 820 mg , 2.71 mmol ) ( ステップ A におけるベンズアルデヒドを用いて実施例 10 で示される方法に従って合成 ) を、15 mL の MeOH 中に溶解させ、 $\text{NaBH}_4$  ( 206 mg , 5.42 mmol ) を 0 でゆっくり加えた。反応混合液を室温で 6 時間攪拌した。MeOH を除去し、残渣を水 ( 10 mL ) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  で抽出した ( 10 mL  $\times$  3 )。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE /  $\text{EtOAc} = 10 / 1$  で溶出 )、表題化合物 5 - プロモ - 2 - フェニルクロマン - 4 - オール ( 764 mg , 収率 92% ) を白色の固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.31 - 7.50 (m, 5H), 7.18 - 7.26 (m, 1H), 7.06 - 7.14 (m, 1H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 5.00 - 5.31 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.56 - 2.66 (m, 1H), 2.30 - 2.56 (m, 1H).

【0432】

ステップ B : 5 - プロモ - 2 - フェニルクロマン

10

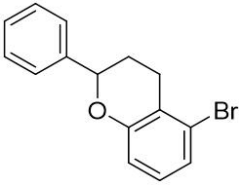
20

30

40

50

## 【化 2 6 9】



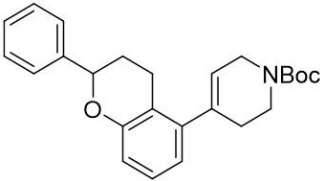
0 で THF (2 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - フェニルクロマン - 4 - オール (764 mg, 2.50 mmol) の溶液に、Et<sub>3</sub>SiH (1 mL) を加えた。該溶液を室温で 12 時間攪拌した。該溶媒を減圧下で除去し、残渣を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して (ヘプタン / EtOAc = 20 / 1 で溶出)、表題化合物 5 - ブロモ - 2 - フェニルクロマン (530 mg, 収率 73%) を黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.26 - 7.43 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.90 (m, 2H), 2.22 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 1H).

## 【0 4 3 3】

ステップ C : tert - ブチル 4 - (2 - フェニルクロマン - 5 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート

## 【化 2 7 0】



ジオキサソ / H<sub>2</sub>O (3 mL / 0.2 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - フェニルクロマン (200 mg, 0.692 mmol) および tert - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (428 mg, 1.38 mmol) の溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (80.0 mg, 0.0692 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191 mg, 1.38 mmol) を加えた。該混合物を N<sub>2</sub> で 3 回脱気し再充填した。反応混合液を 80 でマイクロ波リアクター中にて 2 時間攪拌した。冷まし、減圧中で濃縮し、該混合物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して (ヘプタン / EtOAc = 20 / 1 ~ 3 / 2 で溶出)、表題化合物 tert - ブチル 4 - (2 - フェニルクロマン - 5 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (240 mg, 収率 88%) を黄色の固形物として得た。

LCMS: m/z 336.2 (M-55)<sup>+</sup>.

## 【0 4 3 4】

3 - ( (S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 2 - ( (4 - (2 - フェニルクロマン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (化合物 102 a) を、ステップ E における tert - ブチル 4 - (2 - フェニルクロマン - 5 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - カルボキシレートを用いて、実施例 13 で示される方法に従って合成した。

10

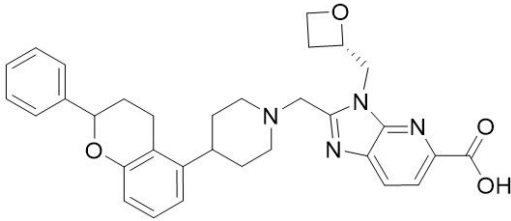
20

30

40

50

## 【化 2 7 1】

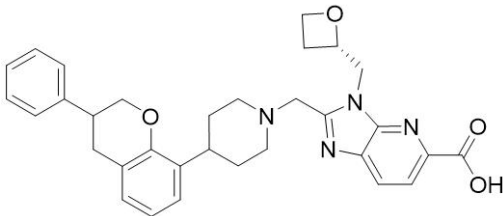


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.06 (br.s, 1H), 8.11 - 8.17 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 4H), 7.31 - 7.34 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.21 (m, 1H), 5.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.92 - 4.03 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 2H), 2.78 - 2.87 (m, 2H), 2.67 - 2.73 (m, 2H), 2.53 - 2.55 (m, 1H), 2.19 - 2.32 (m, 3H), 1.91 - 2.04 (m, 1H), 1.61 - 1.71 (m, 4H). LC-MS: m/z 539.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0 4 3 5】

3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - ( ( 4 - ( 3 - フェニルクロマン - 8 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 0 3 a ) を、ステップ A における 2 - プロモ - 1 - フェニルエタン - 1 - オンを用いて、実施例 1 3 で示される方法に従って合成した。

## 【化 2 7 2】

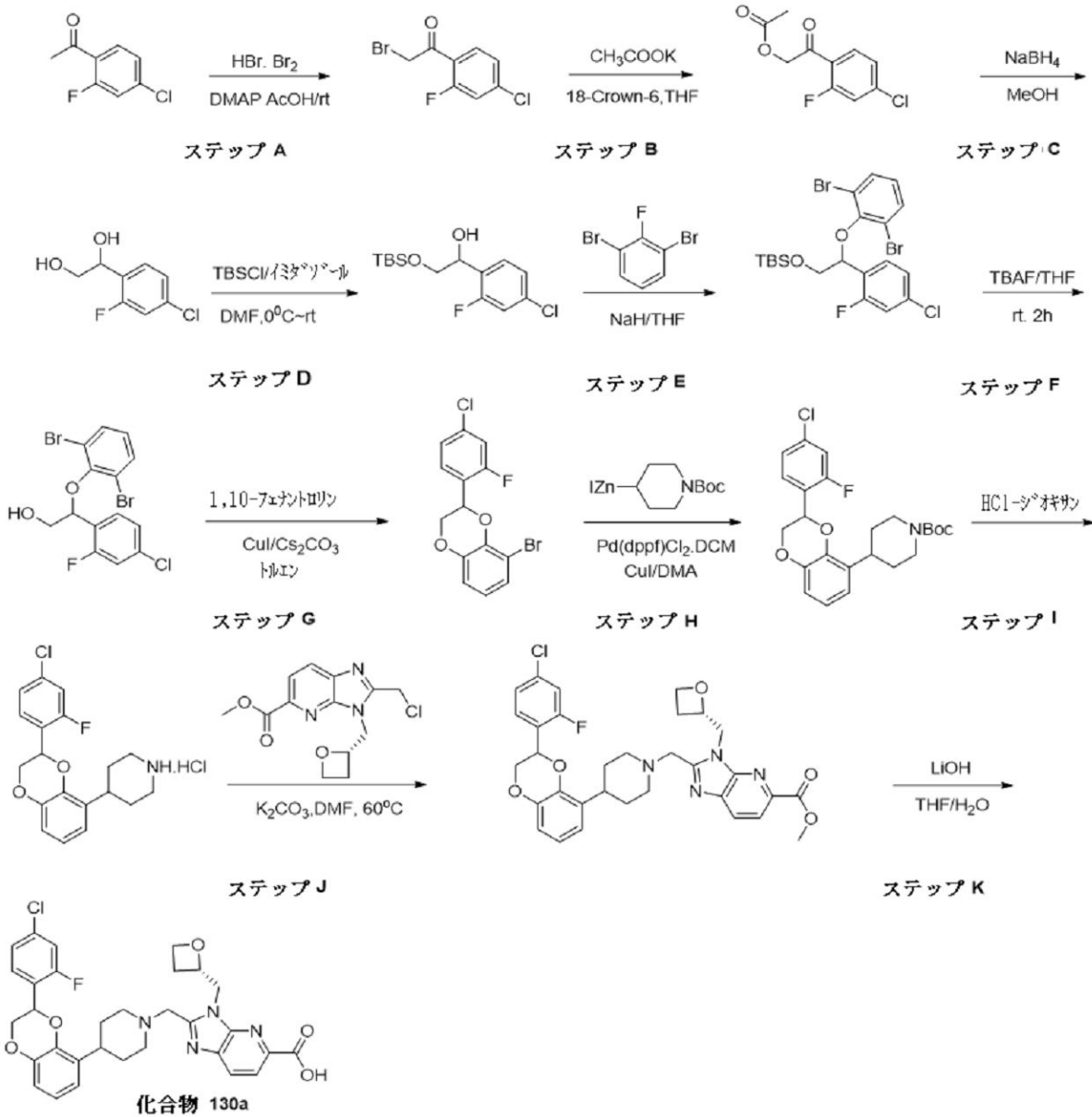


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 - 5.24 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 14.8, 6.4 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 14.8, 4.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.57 (m, 1H), 4.30 - 4.42 (m, 2H), 4.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 14.0 Hz, 2H), 3.13 - 3.24 (m, 2H), 3.01 - 3.11 (m, 1H), 2.82 - 3.00 (m, 4H), 2.63 - 2.76 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 2H), 1.53 - 1.80 (m, 4H). LC-MS: m/z 539.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0 4 3 6】

実施例 1 7  
2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 1 3 0 a )

## 【化 2 7 3】



10

20

30

ステップ A : 2 - ブロモ - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン  
AcOH ( 10 mL ) 中の 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) エタン - 1 - オン ( 1.73 g , 10.0 mmol ) の溶液に、4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジントリブ  
ロミド ( 4.00 g , 11.0 mmol ) を加えた。反応混合液を室温で 40 時間攪拌し  
た。水 ( 50 mL ) を加え、該混合物を濾過した。該濾過ケーキを水で洗浄し、次いで減  
圧中で乾燥させて、表題化合物 2 - ブロモ - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル )  
エタン - 1 - オン ( 2.30 g , 収率 92% ) を白色の固形物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.91 ( t, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.28 ( dd, J =  
8.4, 1.6 Hz, 1H ), 7.22 ( dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H ), 4.48 ( d, J = 2.4 Hz, 2H ).

## 【 0 4 3 7 】

ステップ B : 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシ酢酸エチル

THF ( 30 mL , 乾燥 ) 中の 2 - ブロモ - 1 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル )  
エタン - 1 - オン ( 2.00 g , 8.00 mmol ) の溶液に、CH<sub>3</sub>COOK ( 1.  
57 g , 16.0 mmol ) および 18 - クラウン - 6 ( 1.06 g , 4.00 mmol )  
を加えた。該混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。該溶媒を除去し、残渣を、シリカゲル  
を用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して ( PE / EtOAc = 20 / 1 で溶出 )、  
表題化合物 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシ酢酸エチル ( 1

50

. 00 g, 収率 56%) を黄色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.90 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 10.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 2.14 (s, 3H).

【0438】

ステップC: 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1, 2 - ジオール

MeOH (15 mL) 中の 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - オキシ酢酸エチル (810 mg, 3.52 mmol) の溶液に、0 で  $\text{NaBH}_4$  (200 mg, 5.28 mmol) を加えた。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物を 0 にて  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (50 mL  $\times$  3)。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィで精製して (PE / EtOAc = 30 / 1 で溶出)、表題化合物 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1, 2 - ジオール (610 mg, 収率 91%) を黄色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.50 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.46 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.75 - 4.84 (m, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 2H).

【0439】

ステップD: 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール

DMF (20 mL) 中の 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1, 2 - ジオール (1.70 g, 9.04 mmol) の溶液に、0 で TBSCl (1.64 g, 10.9 mmol) およびイミダゾール (923 mg, 13.6 mmol) を加えた。該混合物を室温で終夜攪拌した。水 (50 mL) を加え、該混合物を EtOAc で抽出した (50 mL  $\times$  3)。有機層を水、食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィで精製して (PE / EtOAc = 10 / 1 で溶出)、表題化合物 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール (2.10 g, 収率 78%) を黄色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.50 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.83 (q,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 10.4, 6.0$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 10.4, 5.6$  Hz, 1H), 0.78 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).

【0440】

ステップE: tert - ブチル (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ) エトキシ) ジメチルシラン

THF (5 mL) 中の 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール (500 mg, 1.65 mmol) の溶液に、-10 で NaH (264 mg, 6.60 mmol) を加えた。30 分後、1, 3 - ジブromo - 2 - フルオロベンゼン (419 mg, 1.65 mmol) を加えた。該混合物を室温で終夜攪拌した。該混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (50 mL  $\times$  3)。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィで精製して (PE で溶出)、表題化合物 tert - ブチル (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ) エトキシ) ジメチルシラン (406 mg, 収率 46%) を黄色の液体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.72 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.00 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.68 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J = 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 3.91 - 3.95 (m, 1H), 0.68 (s, 9H), -0.09 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

【0441】

10

20

30

40

50

ステップF: 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ)エタン - 1 - オール

THF (3 mL) 中の tert - ブチル (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ)エトキシ)ジメチルシラン (400 mg, 0.750 mmol) の溶液に、TBAF (254 mg, 0.970 mmol) を加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。該溶媒を除去し、残渣を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーで精製して (PE/EtOAc = 20/1 で溶出)、表題化合物 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ)エタン - 1 - オール (241 mg, 収率76%) を黄色の油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 6.8, 5.6 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H). 10

【0442】

ステップG: 8 - ブromo - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン

トルエン (3 mL) 中の 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジブromoフェノキシ)エタン - 1 - オール (241 mg, 0.568 mmol)、1, 10 - フェナントリン (24.0 mg, 0.113 mmol)、CuI (12.0 mg, 0.0570 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (556 mg, 1.70 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> 下において 115 で終夜攪拌した。該懸濁液を濾過し、該濾液を減圧濃縮した。残渣を分取 TLC (PE) により精製して、表題化合物 8 - ブromo - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン (140 mg, 収率72%) を黄色の油状物として得た。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H). 20

【0443】

ステップH: tert - ブチル 4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート 30

DMA (1.5 mL) 中の 8 - ブromo - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン (50.0 mg, 0.147 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (4.00 mg, 5.00 μmol) および CuI (2.00 mg, 9.00 μmol) の溶液に、N<sub>2</sub> 下で (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ヨウ化亜鉛 (II) (DMA 中で 1.2 M) (0.500 mL, 0.590 mmol) を加えた。反応混合液を 90 で終夜攪拌した。該反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (溶液) でクエンチし、EtOAc で抽出した (15 mL × 3)。有機層を合わせて、水 (10 mL)、食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、分取 TLC により精製して (PE/EA = 20/1)、表題化合物 tert - ブチル 4 - (3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (45.0 mg, 収率70%) を黄色の油状物として得た。 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.89 (m, 3H), 5.42 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 11.2, 8.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.74 - 2.84 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.61 - 1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LC-MS: m/z 392 [M+H-56]<sup>+</sup>. 40

## 【0444】

ステップI: 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン HCl 塩

1, 4 - ジオキサン ( 2 mL ) 中の tert - ブチル 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 45.0 mg , 0.1 mmol ) の溶液に、HCl - 1, 4 - ジオキサン溶液 ( 4 M , 2 mL ) を加えた。該混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、表題化合物 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン HCl 塩 ( 粗生成物 , 35.0 mg , 収率 90% ) を白色の固形物として得た。

10

LCMS: m/z 348 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【0445】

ステップJ: メチル 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート

DMF ( 2 mL ) 中の 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン塩酸塩 ( 35.0 mg , 0.100 mmol ) の溶液に、メチル ( S ) - 2 - ( クロロメチル ) - 3 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 30.0 mg , 0.100 mmol ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 28.0 mg , 0.200 mmol ) を加えた。生じた混合物を 60 で3時間攪拌した。該反応物を水 ( 5 mL ) でクエンチし、EtOAcで抽出した ( 10 mL x 3 )。有機層を合わせ、水 ( 10 mL )、食塩水 ( 10 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLCにより精製して ( PE / EA = 1 / 1 )、表題化合物メチル 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 50.0 mg , 収率 83% ) を白色の固形物として得た。

20

LCMS: m/z 607 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0446】

ステップK: 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 化合物 130 a )

THF / H<sub>2</sub>O ( 2 mL / 0.5 mL ) 中のメチル 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 50.0 mg , 0.0830 mmol ) の溶液に、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 10.0 mg , 0.420 mmol ) を加えた。生じた混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、該反応混合物をHCOOHでpH = 5に調整し、濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、表題化合物 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 29.8 mg , 収率 68% ) を白色の固形物として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 13.04 ( br. s, 1H ), 8.13 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 7.99 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 7.50 - 7.58 ( m, 2H ), 7.42 ( dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H ), 6.77 - 6.86 ( m, 3H ), 5.47 ( dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H ), 5.11 - 5.20 ( m, 1H ), 4.81 - 4.87 ( m, 1H ), 4.71 ( dt, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H ), 4.41 - 4.5

50

1 (m, 2H), 4.31 - 4.40 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 3.88 - 4.00 (m, 2H), 2.84 - 2.97 (m, 3H), 2.62 - 2.73 (m, 1H), 2.42 - 2.48 (m, 1H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 1.63 - 1.79 (m, 4H). LC-MS: m/z 593.2 [M+H]<sup>+</sup>.  
【0447】

化合物メチル 2 - ( ( 4 - ( 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 5 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 3 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレートを、SFCにより精製して(カラム: CHIRALCEL OJ - H、溶離液: 100% MeOH; 流速: 60 mL / 分; 温度: 38 )、該エステルジアステレオマー 1 (保持時間: 7.8分) およびエステルジアステレオマー 2 (保持時間: 11.2分) を得て、次いで、ステップ Kにおける加水分解により、2つのジアステレオマー化合物 130b および化合物 130c を得た。

【0448】

ジアステレオマー 1 (化合物 130b)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.98 (br.s, 1H), 8.12 - 8.14 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.84 (m, 3H), 5.45 - 5.47 (m, 1H), 5.11 - 5.19 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.52 (m, 2H), 4.37 (dt, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.97 (m, 3H), 2.63 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.46 (m, 1H), 2.18 - 2.23 (m, 2H), 1.57 - 1.79 (m, 4H). LC-MS: m/z 593.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0449】

ジアステレオマー 2 (化合物 130c)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.01 (br.s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.84 (m, 3H), 5.43 - 5.50 (m, 1H), 5.11 - 5.20 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 14.4, 4.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 2H), 4.35 (dt, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 19.2, 13.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.96 (m, 3H), 2.64 - 2.72 (m, 1H), 2.42 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 2H), 1.78 - 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.72 (m, 3H). LC-MS: m/z 593.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0450】

実施例 A : cAMP アッセイ

GLP-1 受容体の活性化は、Gタンパク質ヘテロ三量体の G<sub>s</sub> サブユニットへの最初の結合を示す細胞における環状 AMP (cAMP) の生成を活性化することが公知である。G<sub>s</sub> で誘導された cAMP 活性化によるシグナル伝達が膵臓細胞からのインスリン放出に関する望ましい薬理的応答を示すことが示唆されている。

【0451】

G<sub>s</sub> 結合に関する機能活性を最適化するために、GLP-1 受容体を安定的に発現する HDB によって開発された HEK 293 / CRE - Luc 細胞株を使用した。200 × 濃度の化合物ワーキング溶液 (Agilent Technologies Bravo) を、384 ウェル Echo LDV プレート (Labcyte、Cat # LP - 0200) 中で 1 / 2 log 連続希釈で調製した。50 nL / ウェルの 200 × 濃度の化合物ワーキング溶液を、Labcyte ECHO 550 を用いて 384 ウェル白色低容積プレート (Greiner、Cat # 784075) に移した。1 × 10<sup>5</sup> 細胞 / mL の HEK 293 / GLP1R / CRE - LUC (HDBiosciences) 細胞懸濁液を、アッセイ緩衝液 [0.5 mM IBMX (Sigma、Cat # I5879) および 0.1% BSA (GENVIEW、Cat # FA016 - 100g) を含む DPBS] で調製し、10 μL の細胞懸濁液を、ThermoFisher Multidrop Com

b i ( 1 0 0 0 細胞 / ウェル ) を用いて、 5 0 n L の化合物を 2 0 0 × 濃度で含む以前調製したアッセイプレートの各ウェルに加えた。該プレートを密封し、 5 % C O <sub>2</sub> にて 3 7 ° C で 3 0 分間インキュベートする。

【 0 4 5 2 】

インキュベート後、 c A M P アッセイシグナルは、 c A M P d y n a m i c 2 K i t ( C i s b i o ) を用いて発生させた。 5 μ L の c A M P - d 2 ワーキング溶液を各ウェルに加え、続いて、 5 μ L の抗 c A M P 抗体 - クリプテートワーキング溶液を、 T h e r m o F i s h e r M u l t i d r o p C o m b i を用いて各ウェルに加えた。光から保護して室温で 1 時間インキュベートする。前記発光を R e a d e r P e r k i n E l m e r E n V i s i o n を用いて 6 6 5 n m および 6 1 5 n m で読み取った。

10

活性 % = 1 0 0 % × ( 試験試料の平均 R L U - ベヒクルコントロールの平均 R L U ) / ( M A X コントロールの平均 R L U - ベヒクルコントロールの平均 R L U )

【 0 4 5 3 】

表 1 は、 G L P - 1 R アゴニストの c A M P 活性化アッセイ ( E C <sub>5 0</sub> ) における化合物の生物学的活性を示す

20

30

40

50

【表 1 5】

化合物番号	GLP1R cAMP活性化 DR: EC <sub>50</sub> (nM)
101a	B
102a	D
103a	B
104a	B
104b	B
104c	C
105a	D
106a	B
107a	C
108a	B
109a	C
111a	A
111b	A
111c	C
112a	B
113a	B
114a	B
115a	A
116a	A
117a	B
118a	A
118b	A
118c	C
119a	A
120b	B
120c	C
121a	C
122a	C
123a	C
124a	B
125a	C
126a	D
127a	B
128a	B
129a	A
130a	A
130b	A
130c	B

10

20

30

40

EC<sub>50</sub> 範囲 : A 0.2 nM ; 0.2 < B 2.0 nM ; 2.0 < C 20.0 nM ; D > 20.0 nM

## 【0454】

実施例 B : 非ヒト霊長類 (NHP) 薬物動態 (PK) 試験

薬物動態 (PK) 試験は、静脈内 (IV) および / または強制経口 (PO) の2つの送達経路により雄 NHP (例えば、カニクイザル) を用いて行った。IV 経路における NHP (n = 3) は、食餌および水に自由に取らせた。PO 経路における NHP (n = 3) は、終夜絶食させ、投薬 4 時間後に与えた。試験薬剤は、IV 経路のために溶液および溶液または PO 経路のために懸濁液にそれぞれ製剤化した。

50

## 【0455】

試験日に、試験薬剤は、IV経路のために静脈（例えば、伏在静脈）注入（一般に、0.2～1mg/kgおよび1～2mL/kg）により、またはPO経路のために強制経口（一般に、1～100mg/kgおよび2～10mL/kg）によりそれぞれ投与した。

## 【0456】

血液試料は、投薬0.083～24時間後に～8時点で連続採血により採取した。約500μLの血液/時点を、伏在または頭部静脈からEDTA-K2チューブに採取した。該血液試料を湿った氷に置き、遠心分離して血漿試料を得、血漿試料を試料分析のためにLCMS/MSにかけた。

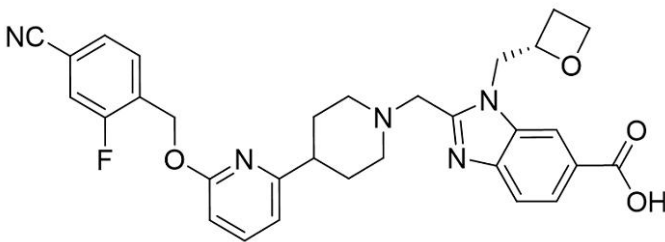
## 【0457】

最大血漿濃度（ $C_{max}$ ）、最大血漿濃度への到達時間（ $T_{max}$ ）、曲線下面積（ $AUC_{0-t}$ ）、および経口バイオアベイラビリティ（ $F\%$ ）などを含む薬物動態パラメータを、WinNonlinを用いてノンコンパートメントモデルで算出した。

## 【0458】

式Iの例示化合物（例えば、式IBの一定の化合物（例えば、式IB-1））を、上記プロトコルを用いて試験した。参照化合物REF1をコントロール化合物として試験した。

## 【化274】



化合物 REF1

参照化合物REF1の薬物動態データを下記に示す：

【表16】

	経口用量 (任意単位)	$C_{max}$ (任意単位)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-24h}$ (任意単位)	$F\%$
REF1	用量1	36.0	5.33	362	3.14

## 【0459】

ある実施態様において、参照化合物REF1と比較して、式Iの化合物（例えば、式IBの化合物（例えば、式IB-1））は、用量1において2000～5000単位（例えば、3000～5000単位（例えば、3500～4500単位））の $C_{max}$ 値を示した。

## 【0460】

ある実施態様において、式Iの化合物（例えば、式IB（例えば、式IB-1）の化合物）は、5～10時間（例えば、6～10時間（例えば、7～9時間（例えば、7.5～8.5時間）））の $T_{max}$ 値を示した。

## 【0461】

ある実施態様において、参照化合物REF1と比較して、式Iの化合物（例えば、式IB（例えば、式IB-1）の化合物）は、用量1において30000～70000単位（例えば、30000～40000（例えば、32000～38000）；または60000～70000（例えば、62500～67500））の $AUC_{0-24h}$ 値を示した。

## 【0462】

ある実施態様において、式Iの化合物（例えば、式IB（例えば、式IB-1）の化合物）は、10%～70%（例えば、10%～65%（例えば、20%～40%（例えば、

10

20

30

40

50

30% ~ 40%) ; または 50% ~ 65% (例えば、57.5% ~ 62.5%) の F% 値を示した。

【0463】

ある実施態様において、参照化合物 REF 1 と比較して、式 I の化合物 (例えば、式 I B (例えば、式 I B - 1) の化合物) は、

(a) 用量 1 において 2000 ~ 5000 単位 (例えば、3000 ~ 5000 単位 (例えば、3500 ~ 4500 単位)) の C<sub>max</sub> 値 ;

(b) 5 ~ 10 時間 (例えば、6 ~ 10 時間 (例えば、7 ~ 9 時間 (例えば、6 ~ 8 時間 (例えば、7.5 ~ 8.5 時間))) の T<sub>max</sub> 値 ;

(c) 用量 1 において 30000 ~ 70000 単位 (例えば、30000 ~ 40000 (例えば、32000 ~ 38000) ; または 60000 ~ 70000 (例えば、62500 ~ 67500)) の AUC<sub>0-24h</sub> 値 ; および

(d) 10% ~ 70% (例えば、10% ~ 65% (例えば、20% ~ 40% (例えば、30% ~ 40%)) ; または 50% ~ 65% (例えば、57.5% ~ 62.5%) の F% 値を示した。

【0464】

よって、上記データに基づいて、ある実施態様において、式 I の化合物 (例えば、式 I B (例えば、式 I B - 1) の化合物) は、参照化合物 REF 1 と比較して改善された薬物動態特性 (例えば、経口薬物動態特性) を示したこと、ある実施態様において、経口投与された式 I の化合物 (例えば、式 I B (例えば、式 I B - 1) の化合物) の濃度は、参照化合物 REF 1 と比較して 24 時間の経過中、よりゆっくりと減少したこと、ある実施態様において、式 I の化合物 (例えば、式 I B (例えば、式 I B - 1) の化合物) は、参照化合物 REF 1 と比較して高まった経口バイオアベイラビリティ (例えば、F% に基づく) を示したことが観察できる。

【0465】

実施例 C : 非ヒト霊長類 (NHP) におけるグルコース耐性試験

カニクイザル (2.5 ~ 6.0 kg) を、18 ~ 26 の温度および 30 ~ 70% の相対湿度、最小 10 回の空気交換 / 時間を維持するよう設定した制御環境下において試験中ステンレス鋼ケージでそれぞれ飼育した。時間制御照明システムを用いて (照明 7 : 00 AM ~ 7 : 00 PM)、規則的な 12 時間の光 / 12 時間の暗の日内周期を提供した。

【0466】

該サルに、朝 9 : 00 ~ 10 : 00 に独自の通常の食餌 100 g、午後 14 : 00 ~ 15 : 00 に 1 つの一定のフルーツ (150 g)、次いで午後 16 : 00 ~ 17 : 00 に独自の通常の食餌 100 g からなる 1 日 3 回の食餌を提供した。飲料水を自由に摂取できるよう供した。全ての動物を基準の i v G T T につけ、選択した動物を、前記基準の i v G T T インスリン A U C およびそれらの体重に基づいて規定の群に振り分けた。

【0467】

一般的な試験概略を以下の表に示す :

【表 17】

日数	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	順応期間							治療期間								

【0468】

試験開始前に、動物を 1 週間順応させた。1 日目、全ての動物に、I V グルコース誘発 5 分間 I V 注入によりピヒクルを投与した。9 日目、全ての動物に、I V グルコース誘発 5 分間 I V 注入によりベヒクルまたは試験化合物を投与した。

【0469】

前記 i v G T T は、1 日目と 9 日目にそれぞれ行った。終夜絶食させた動物を麻酔した (Zoletil 50、筋肉内、5 mg / kg の開始用量、続いて必要に応じて 2.5

10

20

30

40

50

～ 5 mg / kg の維持用量)。試験化合物またはベヒクルの投与 5 分後、前記動物に、50% グルコースを 0.5 g / kg ( 1 mL / kg ) の用量で伏在静脈または適当な末梢静脈により 30 秒間静脈内注入した。前記全血試料 ( 1.2 mL ) を下記時点で末梢静脈から EDTA - K2 チューブ内に採取した： - 6 分 ( 化合物投与前 ) およびグルコース誘発 1、3、5、10、20、40 および 60 分後。

【 0 4 7 0 】

採取した血液試料を湿った氷下で保存し、60 分以内に、4 で 3500 rpm において 10 分間遠心分離した。採取した血漿試料 ( 各 0.5 mL ) は、グルコース、インスリンおよび C - ペプチドの解析まで冷凍庫で保存して 80 で維持した。

【 0 4 7 1 】

試験化合物群について、約 1.0 mL の全血を、9 日目に iv G T T の各時点で伏在または頭部静脈から EDTA - K2 チューブに採取した。採取した血液試料を遠心分離まで湿った氷上で維持した。採取 60 分以内に、血漿を 4 で 3500 rpm において 10 分間遠心分離した。データの統計学的解析は、Graph Pad Prism (バージョン 9, Graph Pad Software Inc、カリフォルニア州ラホヤ) を用いて行った。

【 0 4 7 2 】

式 I の例示化合物 ( 例えば、式 I B の一定の化合物 ( 例えば、式 I B - 1 ) ) を、上記プロトコルを用いて試験した。式 I の例示化合物 ( 例えば、式 I B の一定の化合物 ( 例えば、式 I B - 1 ) ) を、0.1 ~ 1.0 mg / kg ( 例えば、0.1 mg / Kg、0 ~ 3 mg / Kg、または 1.0 mg / Kg ) から選択した用量で健常な N H P に静脈注射した。上記記載の手順に従って、強力なインスリン分泌が iv G T T で誘導され、極めて高いグルコースクリアランスが観察された。

【 0 4 7 3 】

他の実施態様

本発明は、その詳細な説明とともに記載されているが、前記記載は、例示することが意図されており、本発明の範囲を限定するものではなく、特許請求の範囲によって定義されることが理解されるべきである。他の態様、利点、および改変は、下記の請求項の範囲内である。

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CN2021/090645</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D 405/14(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI/EPODOC SIPOABS CNABS CNTXT USTXT EPTXT WOTXT CAPLUS(STN)REGISTRY(STN): GLP, agonist, insulin, diabetes, structure searching according to the formula		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019239319 A1 (PFIZER INC.) 19 December 2019 (2019-12-19) claims 1-43, example 1-102, Table 3	1-194
A	WO 2019239371 A1 (PFIZER INC.) 19 December 2019 (2019-12-19) claims 1-20, examples 1-80, Table 11	1-194
A	WO 2018109607 A1 (PFIZER INC.) 21 June 2018 (2018-06-21) claims 1-24, examples 1A-01 to 30, 2A-01 to 23, 3A-01, 4A-01, 5A-01, 6A-01, 7A-01, 8A-01 to 04, 9A-01 to 15, 10A-01 to 79, 11A-01 to 74, 12A-01 to 11, 13A-01 to 02, 14A-01 to 12, Table 93	1-194
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>15 July 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>30 July 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer <b>ZHANG, Yingshu</b>
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. 86-(10)-53962163

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/CN2021/090645**

<b>Box No. II</b>	<b>Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>
	<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: <b>158-194</b> because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:     [1] Claims 158-194 are directed to methods for treatment of the human body by therapy as defined in PCT Rule 39.1 (IV). This report has been established on the basis of the use of the said compound for manufacture of medicaments thereof.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/090645**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2019239319 A1	19 December 2019	BR 112020024470 A2	02 March 2021
		TW 202015679 A	01 May 2020
		SG 11202011465Q A	30 December 2020
		US 2019382384 A1	19 December 2019
		CR 20200612 A	20 January 2021
		CN 112533674 A	19 March 2021
		US 2019382387 A1	19 December 2019
		EC SP20078651 A	29 January 2021
		UY 38261 A	31 January 2020
		US 2019382388 A1	19 December 2019
		IL 279300 D0	31 January 2021
		CO 2020015305 A2	08 March 2021
		AU 2019285491 A1	17 December 2020
		CA 3045644 A1	13 December 2019
		KR 20210019529 A	22 February 2021
		US 10934279 B2	02 March 2021
		US 10676465 B2	09 June 2020
		TW I707683 B	21 October 2020
		US 10683281 B2	16 June 2020
WO 2019239371 A1	19 December 2019	IL 279224 D0	31 January 2021
		CA 3103051 A1	19 December 2019
		BR 112020024956 A2	09 March 2021
		SG 11202011704X A	30 December 2020
		CN 112566637 A	26 March 2021
		KR 20210020095 A	23 February 2021
AU 2019285570 A1	17 December 2020		
WO 2018109607 A1	21 June 2018	UA 122035 C2	25 August 2020
		JP 2020511411 A	16 April 2020
		CL 2019001651 A1	04 October 2019
		PE 20191501 A1	22 October 2019
		JP 2020063287 A	23 April 2020
		US 2021047298 A1	18 February 2021
		AR 110387 A1	27 March 2019
		AU 2017374860 A1	20 June 2019
		EP 3555064 A1	23 October 2019
		KR 20190094433 A	13 August 2019
		CN 110325530 A	11 October 2019
		BR 112019012211 A2	12 November 2019
		CU 20190056 A7	03 January 2020
		UY 37514 A	31 July 2018
		CO 2019006046 A2	19 June 2019
		CA 2988721 A1	16 June 2018
		US 2020255406 A1	13 August 2020
		US 10851081 B2	01 December 2020
		IL 267288 D0	29 August 2019
		EA 201991193 A1	15 January 2020
US 2019119255 A1	25 April 2019		
DO P2019000166 A	31 July 2019		
TW 201835066 A	01 October 2018		
EA 037318 B1	11 March 2021		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
**PCT/CN2021/090645**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW I713809 B	21 December 2020
		JP 6637641 B1	29 January 2020
		US 10208019 B2	19 February 2019
		CR 20190289 A	21 August 2019
		RU 2740135 C1	11 January 2021
		US 2018170908 A1	21 June 2018
		PH 12019501360 A1	10 February 2020
		US 10669259 B2	02 June 2020
		EC SP19041071 A	30 June 2019
		MX 2019007077 A	01 August 2019
<hr/>			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P 19/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 39/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/36 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4545(2006.01)  
 A 6 1 K 31/437(2006.01)  
 A 6 1 K 31/496(2006.01)  
 A 6 1 K 31/454(2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/538(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)  
 A 6 1 K 31/155(2006.01)  
 A 6 1 K 38/22 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/72 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/66 (2006.01)

## F I

A 6 1 P 19/06  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 11/16  
 A 6 1 P 1/14  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 7/02  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 3/00  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 9/10 1 0 3  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/12  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 19/10  
 A 6 1 P 39/02  
 A 6 1 P 25/36  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 17/00  
 A 6 1 P 19/04  
 A 6 1 P 17/02  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 25/32  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 15/08  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 K 31/437  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/454  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 E  
 A 6 1 K 31/538  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/155  
 A 6 1 K 38/22  
 G 0 1 N 33/72 A  
 G 0 1 N 33/66 A

## テーマコード (参考)

4 C 2 0 6

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D  
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O  
 A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B  
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD  
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,  
 LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,  
 RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z  
 W

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TWEEN

2. ブルロニック

トリート 2 1 4 5

(72)発明者 レイ, ホイ

中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 シャンハイ、ジャンジアン・ハイ - テック・パーク、ジンクァ・ロード 4 5 6 0、ナンバー 1 サウス・ビルディング、フィフス・フロア

(72)発明者 リン, シーチェン

中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 シャンハイ、ジャンジアン・ハイ - テック・パーク、ジンクァ・ロード 4 5 6 0、ナンバー 1 サウス・ビルディング、フィフス・フロア

(72)発明者 モン, チンホア

中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 シャンハイ、ジャンジアン・ハイ - テック・パーク、ジンクァ・ロード 4 5 6 0、ナンバー 1 サウス・ビルディング、フィフス・フロア

F ターム (参考)

2G045 AA25 BA20 CA25 CA26 DA31 DA48

4C063 AA05 BB01 CC82 DD10 EE01

4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH08 JJ01 KK09 LL01 PP03

PP07 PP13 PP15 PP18 PP19

4C084 AA02 AA19 BA44 DB37 MA02 NA05 ZA011 ZA021 ZA121 ZA151

ZA161 ZA181 ZA331 ZA361 ZA401 ZA421 ZA451 ZA541 ZA601 ZA661 ZA691

ZA701 ZA702 ZA751 ZA752 ZA811 ZA891 ZA961 ZA971 ZB211 ZC211 ZC311

ZC331 ZC351 ZC352 ZC371 ZC391 ZC412 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 CB05 GA02 GA07 GA16 MA01 MA02

MA04 MA52 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33

ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA59 ZA60 ZA66 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81

ZA89 ZA96 ZA97 ZB21 ZC21 ZC31 ZC33 ZC35 ZC37 ZC39 ZC75

4C206 AA01 MA02 MA04 NA05 ZA01 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18

ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA59 ZA60 ZA66 ZA69 ZA70 ZA75

ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB21 ZC21 ZC31 ZC33 ZC35 ZC37 ZC39

ZC75