

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-514826

(P2024-514826A)

(43)公表日 令和6年4月3日(2024.4.3)

(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 4 C 0 6 3
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
		審査請求	未請求	予備審査請求
				未請求 (全195頁) 最終頁に続く

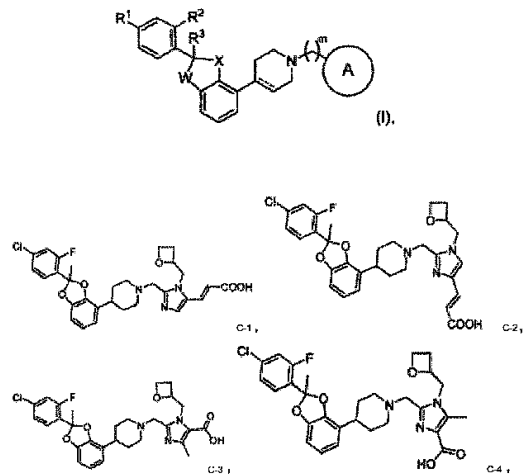
(21)出願番号	特願2023-561742(P2023-561742)	(71)出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86)(22)出願日	令和4年4月11日(2022.4.11)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5
(85)翻訳文提出日	令和5年11月17日(2023.11.17)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/053367	(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87)国際公開番号	WO2022/219495	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87)国際公開日	令和4年10月20日(2022.10.20)	(74)代理人	100131990 弁理士 大野 玲恵
(31)優先権主張番号	63/173,592	(72)発明者	アラン, マーティン アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセ
(32)優先日	令和3年4月12日(2021.4.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/308,843		
(32)優先日	令和4年2月10日(2022.2.10)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/323,401		

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

(57)【要約】

本発明は、肥満、2型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、及びニューロパチーの治療のためのグルカゴン様ペプチド1 ( G L P 1 ) 受容体の活性化因子としての式 ( I ) の化合物に関する。好ましい化合物は、例えば、2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール誘導体及び同様の化合物、例えば、C - 1、C - 2、C - 3、C - 4及び他の化合物などである。

【化1】

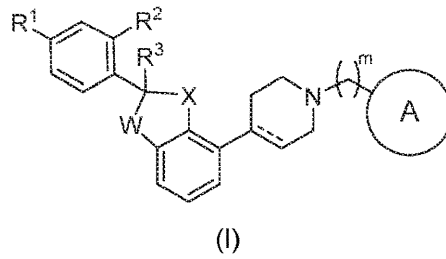


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩（式中、

【化 2】



は、単結合又は二重結合であり；

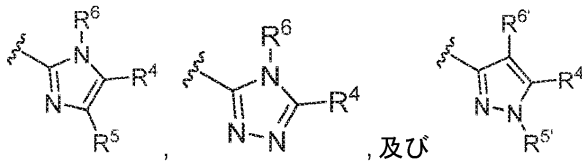
【化 3】



20

は、

【化 4】



30

から選択され、

【化 5】



は、分子の残部への結合点を示し；

Wは、O又はCH<sub>2</sub>であり；

Xは、O又はCH<sub>2</sub>であり；

40

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、H、1~3アルキル、及びハロから選択され；

R<sup>3</sup>は、H及びC<sub>1</sub>~3-アルキルから選択され；

R<sup>4</sup>は、H、C<sub>1</sub>~6-アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル-C<sub>1</sub>~3-アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)-C<sub>1</sub>~3-アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)-C<sub>1</sub>~3-アルキル-、フェニル-C<sub>1</sub>~3-アルキル-、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>4a</sup>、SR<sup>4a</sup>、C(O)OR<sup>4a</sup>、C(O)R<sup>4b</sup>、C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、C(O)NR<sup>4c</sup>(OR<sup>4a</sup>)、C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、NR<sup>4c</sup>OR<sup>4a</sup>、NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、NR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)O

50

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

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

$R^5 C (C(O)NR^5 C (C(O)R^5 B))$ 、 $NR^5 C (S(O)_2 R^5 B)$ 、 $NR^5 C (S(O)_2 NR^5 C R^5 D)$ 、 $NR^5 C (C(O)NR^5 C (S(O)_2 R^5 B))$ 、 $OC(O)R^5 B$ 、 $OC(O)NR^5 C R^5 D$ 、 $ONR^5 C (C(O)R^5 B)$ 、 $OS(O)_2 R^5 B$ 、 $OP(O)(OR^5 E)(OR^5 F)$ 、 $S(O)OR^5 A$ 、 $S(O)R^5 B$ 、 $S(O)_2 R^5 B$ 、 $S(O)_2 NR^5 C R^5 D$ 、 $S(O)_2 OR^5 A$ 、 $S(=NR^5 G)(O)R^5 B$ 、 $S(=NR^5 G)(O)NR^5 C NR^5 D$ 、 $P(O)(OR^5 E)(OR^5 F)$ 、及び $P(O)(OR^5 E)(R^5 F)$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

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

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

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

$R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 、及び $R^{4g}$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-6}$ -アルキルから選択され；

R<sup>4A</sup>、R<sup>4B</sup>、R<sup>4C</sup>、及びR<sup>4D</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、R<sup>4A</sup>、R<sup>4B</sup>、R<sup>4C</sup>、及びR<sup>4D</sup>の前記C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、及びC<sub>2-6</sub>アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つR<sup>4A</sup>、R<sup>4B</sup>、R<sup>4C</sup>、及びR<sup>4D</sup>の前記C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R<sup>4E</sup>、R<sup>4F</sup>、及びR<sup>4G</sup>は、それぞれ独立して、H及びC<sub>1-6</sub>-アルキルから選択され；

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

R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、及びR<sup>5g</sup>は、それぞれ独立して、H及びC<sub>1-6</sub>-アルキルから選択され；

R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>5C</sup>、及びR<sup>5D</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>5C</sup>、及びR<sup>5D</sup>の前記C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、及びC<sub>2-6</sub>アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つR<sup>5A</sup>、R<sup>4B</sup>、R<sup>5C</sup>、及びR<sup>5D</sup>の前記C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

R<sup>5E</sup>、R<sup>5F</sup>、及びR<sup>5G</sup>は、それぞれ独立して、H及びC<sub>1-6</sub>-アルキルから選択され；

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

R<sup>5A'</sup>、R<sup>5B'</sup>、R<sup>5C'</sup>、及びR<sup>5D'</sup>は、独立して、H、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、R<sup>5A'</sup>、R<sup>5B'</sup>、R<sup>5C'</sup>、及びR<sup>5D'</sup>の前記C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、及びC<sub>2-6</sub>アルキニルはそれぞれ、-OH及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され、且つR<sup>5A'</sup>、R<sup>5B'</sup>、R<sup>5C'</sup>、及びR<sup>5D'</sup>の前記C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又

10

20

30

40

50

は 3 つの基で任意選択により置換され；且つ

$R^{5E}$ 、 $R^{5F}$ 、及び  $R^{5G}$  は、それぞれ独立して、H 及び  $C_{1-6}$ -アルキルから選択される)。

【請求項 2】

$R^1$  が、クロロ又はフルオロであり；且つ  $R^2$  が、クロロ又はフルオロであり、且つ  $R^3$  が、 $-CH_3$  である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

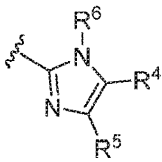
【化 6】



10

が、

【化 7】



20

である、請求項 1 若しくは 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

$R^4$  が、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、フェニル、 $C(O)OR^{4a}$ 、及び  $C(O)NR^{4c}R^{4d}$  から選択され、 $R^4$  の前記  $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、及びフェニルがそれぞれ、八口、 $C_{1-3}$ -アルキル、及び  $C(O)OR^{4A}$  から独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換され； $R^{4a}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$  及び  $R^{4A}$  が、独立して、H 及び  $C_{1-3}$ -アルキルから選択される、請求項 1~3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 5】

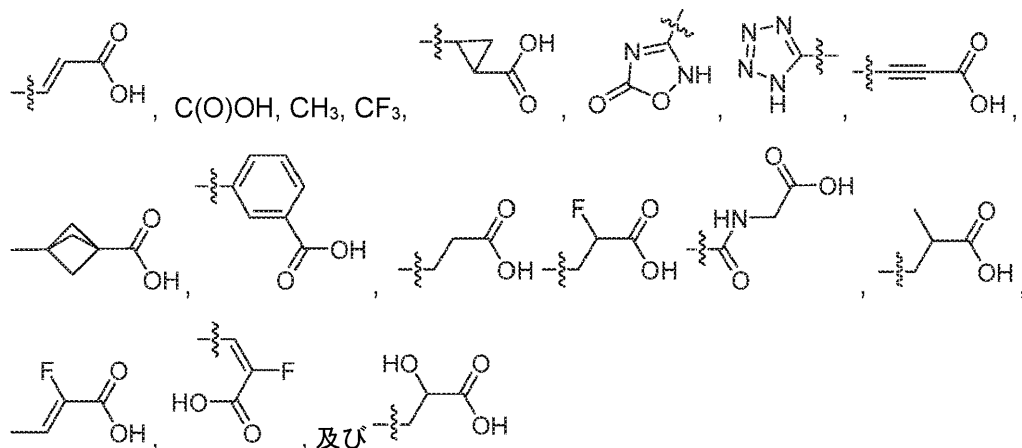
$R^4$  が、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル及び  $C(O)OH$  から選択され、 $R^4$  の前記  $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル及び 5~10員ヘテロアリアルがそれぞれ、八口及び  $C(O)OH$  から独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換される、請求項 1~4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

$R^4$  が、

40

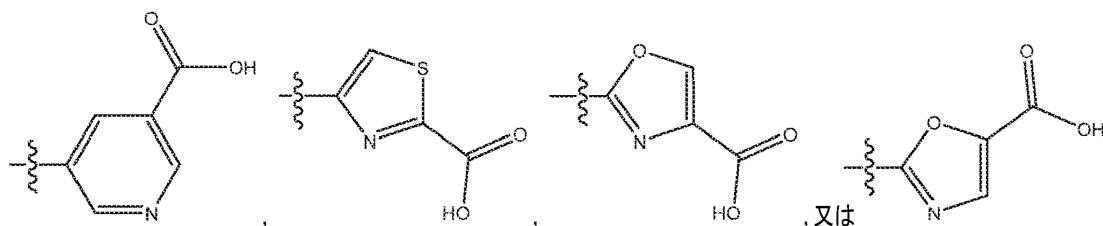
## 【化 8】



10

から選択されるか、又は  
R<sup>4</sup>が、

## 【化 9】



20

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

## 【請求項 7】

R<sup>5</sup>が、C<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、ハロ、C(O)OR<sup>5A</sup>から選択され、前記C<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルがそれぞれ、ハロ及びC(O)OR<sup>5A</sup>から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；R<sup>5A</sup>が、H及びC<sub>1</sub>~3-アルキルから選択され；且つR<sup>5A</sup>が、H及びC<sub>1</sub>~3-アルキルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

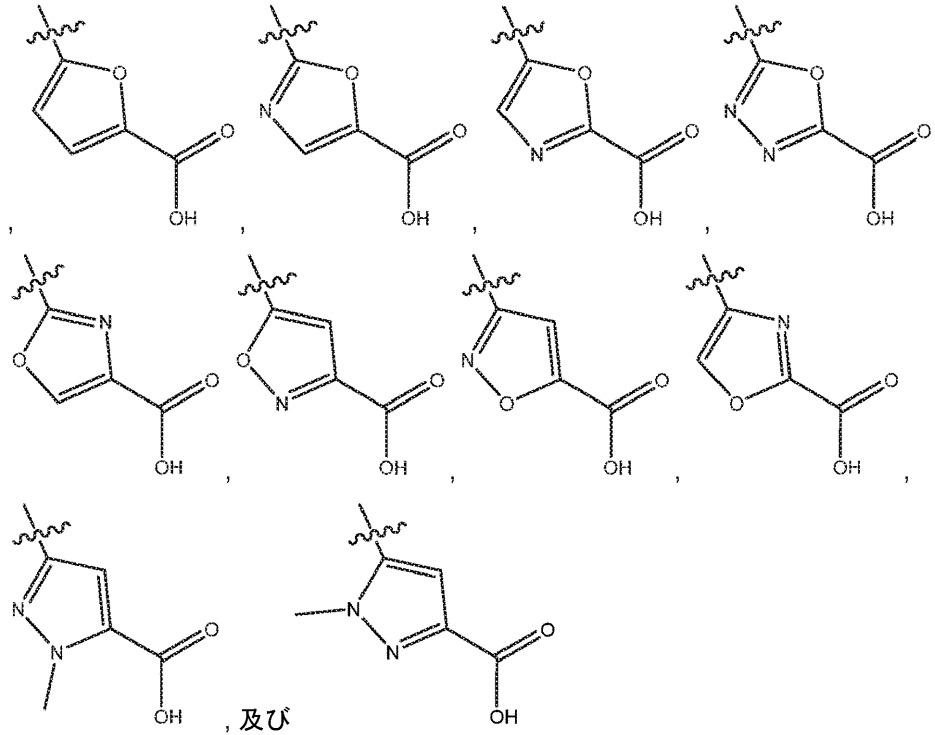
30

## 【請求項 8】

R<sup>5</sup>が、H、C<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル、及びC(O)OHから選択され、R<sup>5</sup>の前記C<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、及びC<sub>3</sub>~6-シクロアルキルがそれぞれ、ハロ及びC(O)OHから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換されるか、又はR<sup>5</sup>が、

40

## 【化 1 0】



10

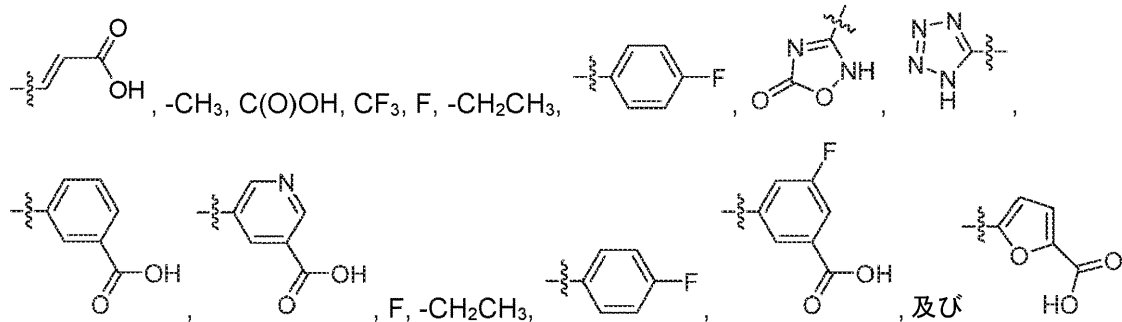
20

から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

R<sup>5</sup> が、

## 【化 1 1】



30

から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 1 0】

R<sup>6</sup> 及び R<sup>6'</sup> が、それぞれ独立して、(4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - CH<sub>2</sub> - 及び (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - CH<sub>2</sub> - から選択され、R<sup>6</sup> 及び R<sup>6'</sup> の前記 (4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル) - CH<sub>2</sub> - 及び (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - CH<sub>2</sub> - がそれぞれ、C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル、-OH、及び八口から独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

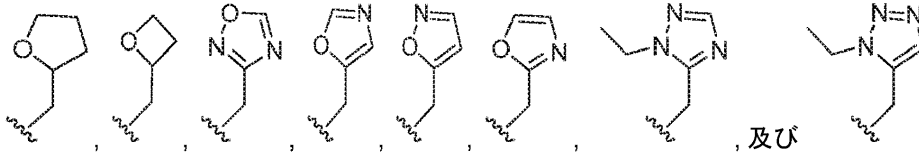
## 【請求項 1 1】

R<sup>6</sup> 及び R<sup>6'</sup> が、それぞれ独立して、

50



## 【化 1 2】



から選択され、

## 【化 1 3】



10

が、分子の残部への結合点を示す、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 2】

$R^6$  及び  $R^6'$  が、

## 【化 1 4】



20

であり、

## 【化 1 5】



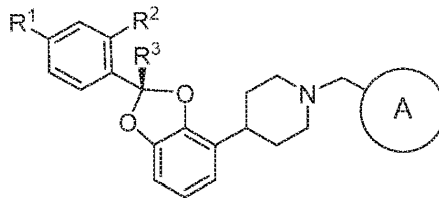
が、分子の残部への結合点を示す、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 3】

30

式 (II a) の化合物：

## 【化 1 6】



(IIa)

40

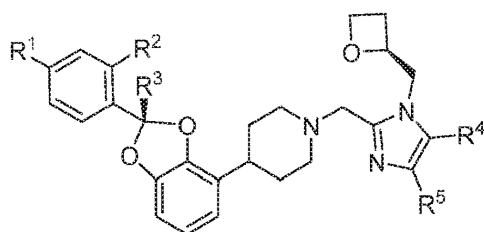
である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 4】

式 (III a) の化合物：

50

【化 1 7】



(IIIa)

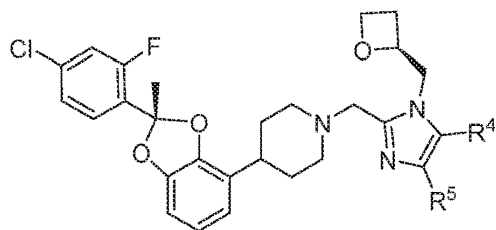
10

である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

【請求項 1 5】

式 (V a) の化合物：

【化 1 8】



(Va)

20

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

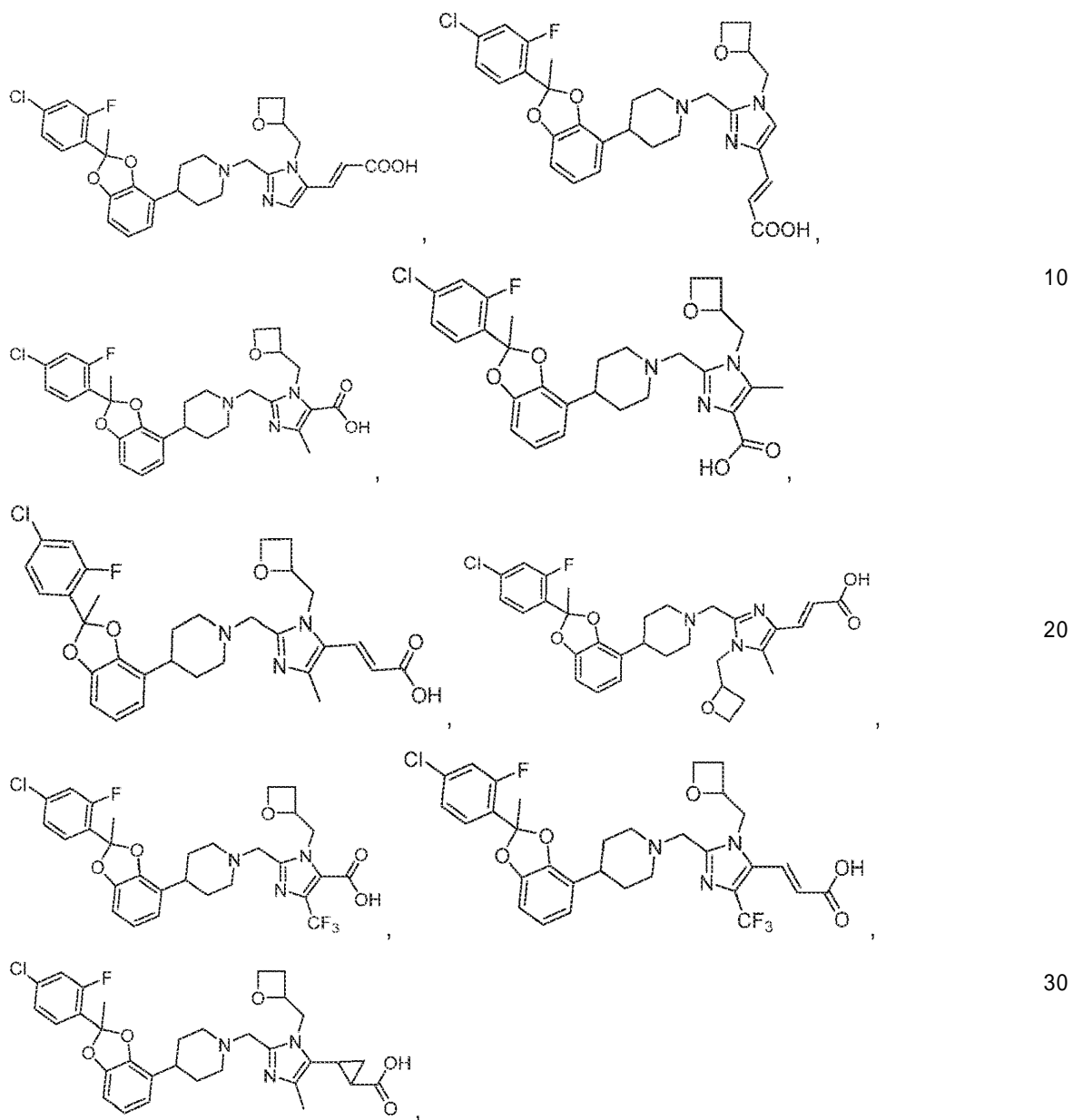
【請求項 1 6】

30

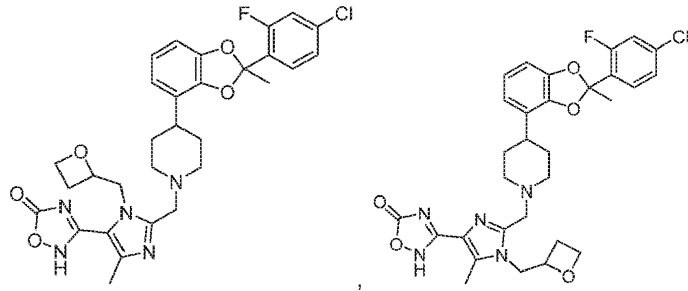
40

50

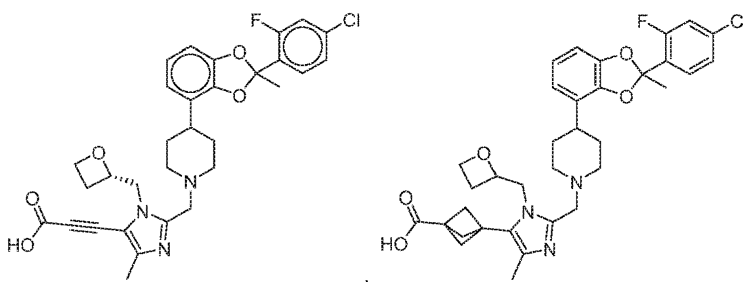
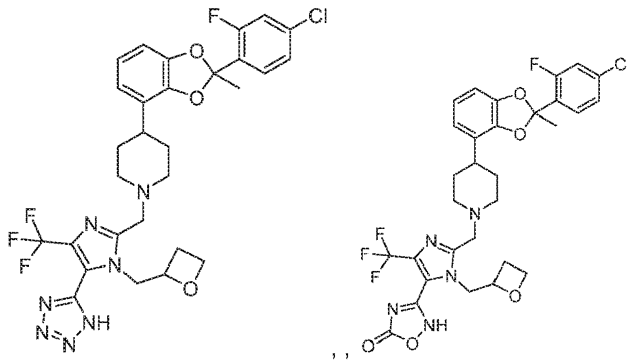
【化 19】



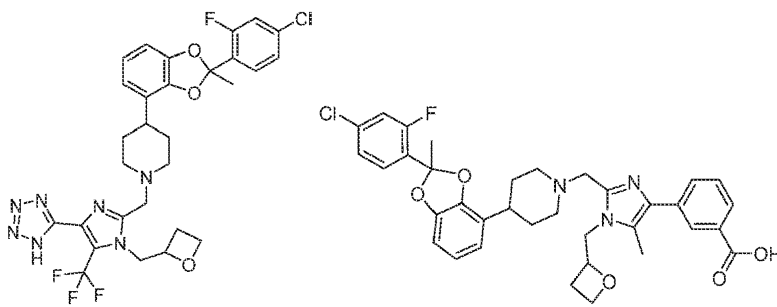
【化 2 0】



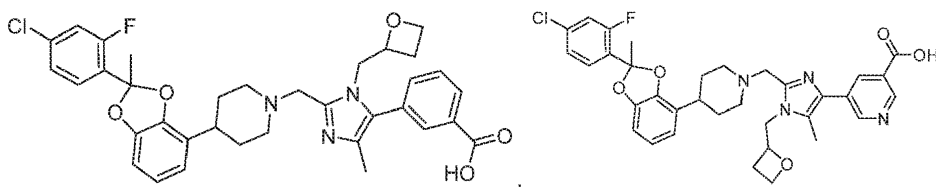
10



20

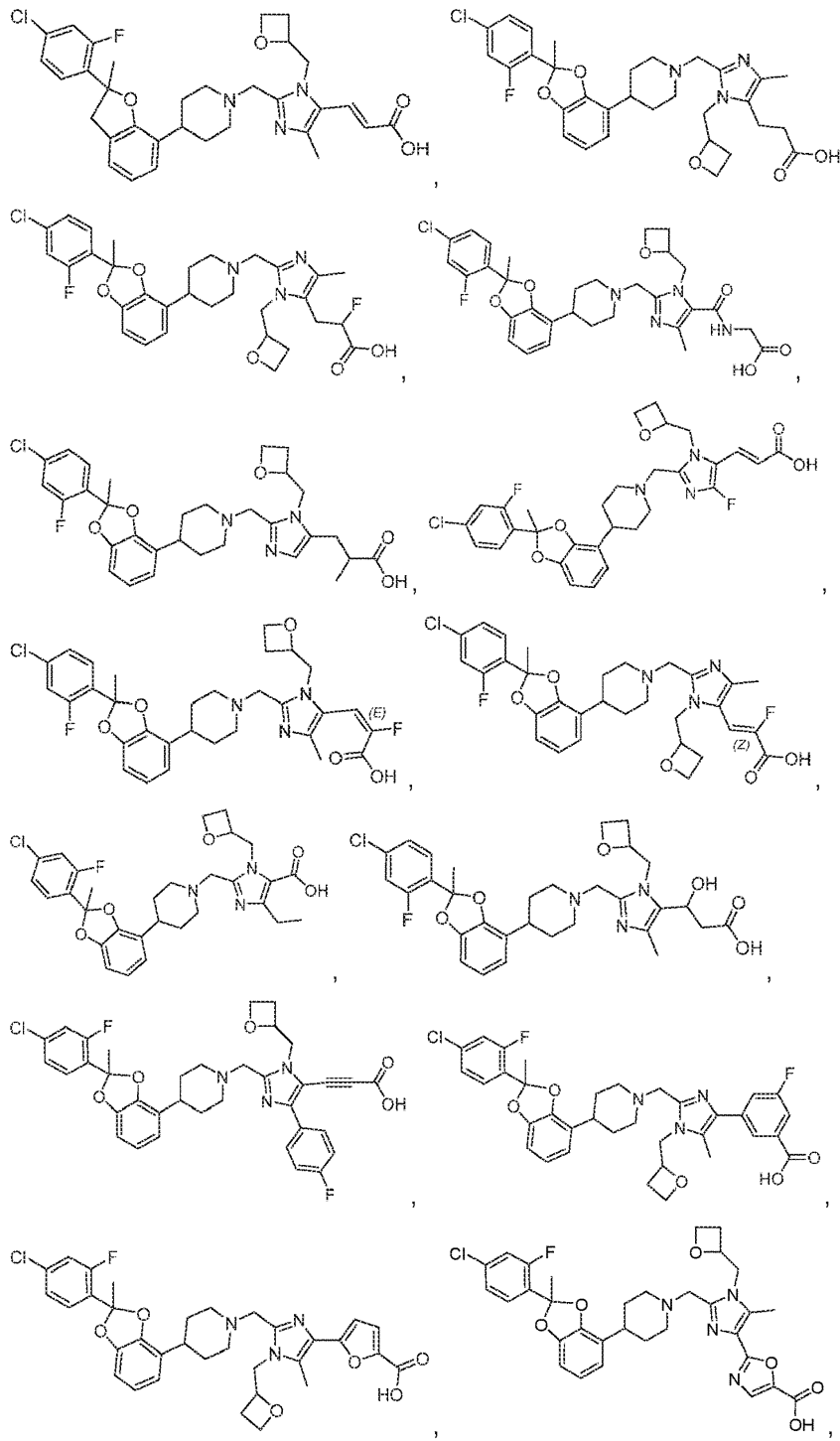


30



40

【化 2 1】



10

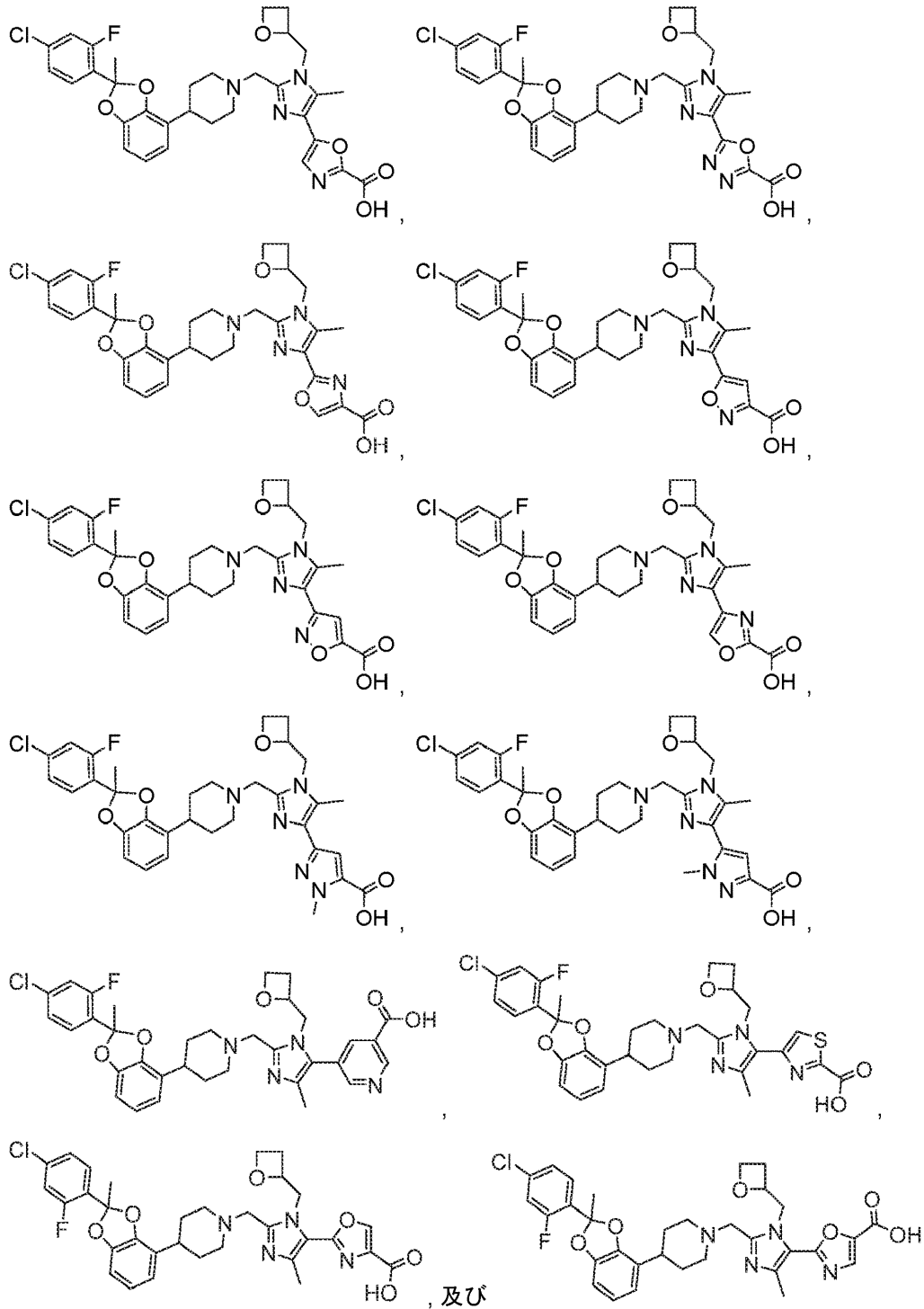
20

30

40

50

## 【化 2 2】



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

## 【請求項 17】

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

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

ル) アクリル酸 ;

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

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

( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2  
- メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチ  
ル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾ  
ール - 5 - イル ) アクリル酸 ; 10

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

2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ  
[ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダ  
ゾール - 5 - カルボキシ ; 20

( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2  
- メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチ  
ル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル )  
- 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸 ;

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

3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4  
- メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5  
- イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 ( 2 H ) - オン ; 30

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

4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ]  
ジオキソール - 4 - イル ) - 1 - ( ( 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル )  
メチル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H  
- イミダゾール - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン ; 40

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

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

3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル 50

- ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4  
 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5  
 - イル ) プロピオール酸 ;
- 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
 ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4  
 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5  
 - イル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸 ;
- 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
 ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 5  
 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 10  
 - イル ) 安息香酸 ;
- 4 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
 ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4  
 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5  
 - イル ) 安息香酸 ;
- 5 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
 ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 5  
 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4  
 - イル ) ニコチン酸 ;
- ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル 20  
 - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メ  
 チル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イ  
 ル ) アクリル酸 ;
- 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
 ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4  
 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5  
 - イル ) プロパン酸 ;
- ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベン  
 ゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メ  
 チル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カ 30  
 ルボニル ) グリシン ;
- 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
 ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1  
 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2  
 - メチルプロパン酸 ;
- ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2  
 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチ  
 ル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダ  
 ザール - 5 - イル ) アクリル酸 ;
- ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 40  
 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチ  
 ル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダ  
 ザール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸 ;
- 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ  
 [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - エチ  
 ル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カ  
 ルボン酸 ;
- 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
 ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4  
 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 50





- ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) ニコチン酸 ;
- 4 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) チアゾール - 2 - カルボン酸 ;
- 2 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) オキサゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 及び
- 2 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) オキサゾール - 5 - カルボン酸
- 又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
- 【請求項 18】
- 請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
- 【請求項 19】
- 請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び 1 種以上の治療的に有効な薬剤を含む組み合わせ。
- 【請求項 20】
- 医薬としての使用のための請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
- 【請求項 21】
- 肥満、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1 つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、及びニューロパチーから選択される障害又は疾患の治療における使用のための請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
- 【請求項 22】
- 肥満、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1 つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、及びニューロパチーから選択される障害又は疾患の治療のための医薬の製造における請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。
- 【請求項 23】
- 対象において G L P 1 R 活性を刺激する方法であって、前記方法が、前記対象に治療有効量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。
- 【請求項 24】
- 対象において肥満、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、高インスリン血症、グルコース不耐性、高血糖、1 つ以上の糖尿病合併症、糖尿病性腎症、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患 ( N A F L D )、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈疾患、脳卒中、心筋症、心房細動、心不全、冠動脈心疾患、

及びニューロパチーから選択される障害又は疾患を治療する方法であって、前記対象に治療有効量の請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

【背景技術】

【0002】

グルカゴン様ペプチド1受容体(GLP1R)は、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)のファミリーB1に属し、膵臓、心臓、腸及び脳を含む多くの組織において発現される(Kieffer T. J. and Habener, J. F. *Endocrin. Rev.* 20: 876 - 913 (1999); Drucker, D. J., *Endocrinology* 142: 521 - 7 (2001); Hoist, J. J., *Diabetes Metab. Res. Rev.* 18: 430 - 41 (2002); Regard J. B., *Cell* 135: 561 - 71 (2008))。GLP1Rの天然のアゴニストリガンドは、両方ともプロ-グルカゴンに由来するGLP-1(7-36, 30aa)及びオキシントモジュリン(OXM, 37aa)である。活性化時に、GLP1Rは、Gs-タンパク質に結合し、その後アデニル酸シクラーゼの活性化及び細胞内でのcAMPレベルの上昇を伴い、それにより膵β細胞に作用するグルコース刺激によるインスリン分泌を増強する。したがって、GLP1Rは、糖尿病患者において血中グルコースを低下させるための魅力的な治療標的である。いくつかのGLP1Rアゴニストペプチド(例えば、リラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、デュラグルチド、セマグルチド)が、糖尿病、NASH及び/又は肥満に罹患している患者のための治療のために開発されている。

【0003】

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

【0004】

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

【発明の概要】

【0005】

本開示は、とりわけ、式(I)の化合物：

10

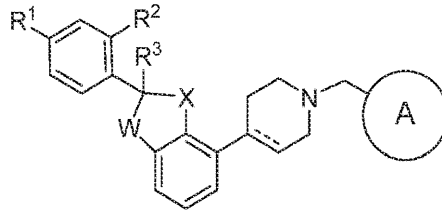
20

30

40

50

## 【化1】



及びその薬学的に許容される塩を提供し、構成要素は本明細書で定義される。

## 【0006】

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

## 【0007】

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

## 【0008】

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

## 【0009】

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

## 【0010】

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

## 【0011】

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

## 【0012】

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

## 【0013】

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

## 【発明を実施するための形態】

## 【0014】

本発明の様々な態様及び実施形態が本明細書に記載される。ある特定の特徴は、明瞭さ(及び/又は簡潔さ)のために別個の実施形態の文脈において指定されているが、そのような実施形態は、本発明のさらなる実施形態を提供するために、他の指定された特徴(例

10

20

30

40

50

えば、任意の好適なサブコンビネーションで)と組み合わせられてもよいことが認識されるであろう。

【0015】

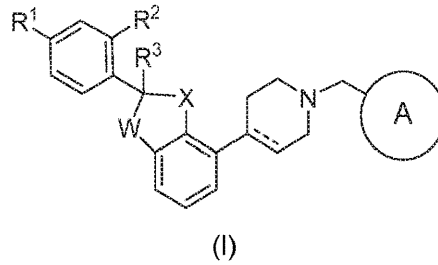
置換基の定義は、本明細書で提供されるいずれかの式、例えば、適宜、式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)及び(Va)の化合物に適用される。置換基の定義は、最終生成物及び対応する中間体に適宜適用される。

【0016】

ある態様において、本明細書では、式(I)の化合物：

【化2】

10



又はその薬学的に許容される塩(式中、

20

【化3】



は、単結合又は二重結合であり；

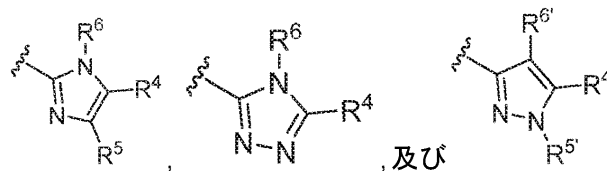
【化4】



30

は、

【化5】



40

から選択され、

式中、

【化6】



は、分子の残部への結合点を示し；

Wは、O又はCH<sub>2</sub>であり；

Xは、O又はCH<sub>2</sub>であり；

50

$R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-3}$ アルキル、及びハロから選択され；  
 $R^3$  は、H及び $C_{1-3}$ -アルキルから選択され；  
 $R^4$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル-、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>4a</sup>、SR<sup>4a</sup>、C(O)OR<sup>4a</sup>、C(O)R<sup>4b</sup>、C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、C(O)NR<sup>4c</sup>(OR<sup>4a</sup>)、C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、NR<sup>4c</sup>OR<sup>4a</sup>、NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、NR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)OR<sup>4a</sup>)、N(OR<sup>4a</sup>)(C(O)R<sup>4b</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>))、NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>))、OC(O)R<sup>4b</sup>、OC(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、ONR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>)、OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>、OP(O)(OR<sup>4e</sup>)(OR<sup>4f</sup>)、S(O)OR<sup>4a</sup>、S(O)R<sup>4b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4a</sup>、S(=NR<sup>4g</sup>)(O)R<sup>4b</sup>、S(=NR<sup>4g</sup>)(O)NR<sup>4c</sup>NR<sup>4d</sup>、P(O)(OR<sup>4e</sup>)(OR<sup>4f</sup>)、及びP(O)(OR<sup>4e</sup>)(R<sup>4f</sup>)から選択され、 $R^4$ の $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、及びフェニル- $C_{1-3}$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>4A</sup>、SR<sup>4A</sup>、C(O)OR<sup>4A</sup>、C(O)R<sup>4B</sup>、C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、C(O)NR<sup>4C</sup>(OR<sup>4A</sup>)、C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、NR<sup>4C</sup>OR<sup>4A</sup>、NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)OR<sup>4A</sup>)、N(OR<sup>4A</sup>)(C(O)R<sup>4B</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>))、NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>))、OC(O)R<sup>4B</sup>、OC(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、ONR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>、OP(O)(OR<sup>4E</sup>)(OR<sup>4F</sup>)、S(O)OR<sup>4A</sup>、S(O)R<sup>4B</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4A</sup>、S(=NR<sup>4G</sup>)(O)R<sup>4B</sup>、S(=NR<sup>4G</sup>)(O)NR<sup>4C</sup>NR<sup>4D</sup>、P(O)(OR<sup>4E</sup>)(OR<sup>4F</sup>)、及びP(O)(OR<sup>4E</sup>)(R<sup>4F</sup>)から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；  
 $R^5$  は、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル-、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>5a</sup>、SR<sup>5a</sup>、C(O)OR<sup>5a</sup>、C(O)R<sup>5b</sup>、C(O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、C(O)NR<sup>5c</sup>(OR<sup>5a</sup>)、C(O)NR<sup>5c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>)、C(O)NR<sup>5c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>)、NR<sup>5c</sup>OR<sup>5a</sup>、NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、NR<sup>5c</sup>(C(O)R<sup>5b</sup>)、NR<sup>5c</sup>(C(O)OR<sup>5a</sup>)、N(OR<sup>5a</sup>)(C(O)R<sup>5b</sup>)、NR<sup>5c</sup>(C(O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>)、NR<sup>5c</sup>(C(O)NR<sup>5c</sup>(C(O)R<sup>5b</sup>))、NR<sup>5c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>)、NR<sup>5c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>)、NR<sup>5c</sup>(C(O)NR<sup>5c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>))、OC(O)R<sup>5b</sup>、OC(O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、ONR<sup>5c</sup>(C(O)R<sup>5b</sup>)、OS(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、OP(O)(OR<sup>5e</sup>)(OR<sup>5f</sup>)、S(O)OR<sup>5a</sup>、S(O)R<sup>5b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>5a</sup>、S(=NR<sup>5g</sup>)(O)R<sup>5b</sup>、S(=NR<sup>5g</sup>)(O)NR<sup>5c</sup>NR<sup>5d</sup>、P(O)(OR<sup>5e</sup>)(OR<sup>5f</sup>)

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

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

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

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、及び  $R^{4d}$  は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルから選択され、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$

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

$R^{4e}$ 、 $R^{4f}$ 、及び $R^{4g}$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-6}$ -アルキルから選択され；

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

$R^{4E}$ 、 $R^{4F}$ 、及び $R^{4G}$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-6}$ -アルキルから選択され；

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

$R^{5e}$ 、 $R^{5f}$ 、及び $R^{5g}$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-6}$ -アルキルから選択され；

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

$R^{5E}$ 、 $R^{5F}$ 、及び $R^{5G}$ は、それぞれ独立して、H及び $C_{1-6}$ -アルキルから選択され；

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



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

10

【0017】

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

【0018】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^2$ は、ハロである。

【0019】

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

20

【0020】

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

【0021】

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

【0022】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_3$ である。

【0023】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、

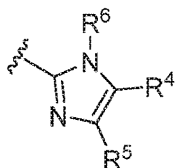
30

【化7】



は、

【化8】



40

である。

【0024】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シ

50

クロアルキル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 5 ~ 10 員ヘテロアリール ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 フェニル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>4a</sup>、SR<sup>4a</sup>、C(O)OR<sup>4a</sup>、C(O)R<sup>4b</sup>、C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、C(O)NR<sup>4c</sup>(OR<sup>4a</sup>)、C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、NR<sup>4c</sup>OR<sup>4a</sup>、NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、NR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)OR<sup>4a</sup>)、N(OR<sup>4a</sup>)(C(O)R<sup>4b</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>))、NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>))、OC(O)R<sup>4b</sup>、OC(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、ONR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>)、OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>、OP(O)(OR<sup>4e</sup>)(OR<sup>4f</sup>)、S(O)OR<sup>4a</sup>、S(O)R<sup>4b</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4a</sup>、S(=NR<sup>4g</sup>)(O)R<sup>4b</sup>、S(=NR<sup>4g</sup>)(O)NR<sup>4c</sup>NR<sup>4d</sup>、P(O)(OR<sup>4e</sup>)(OR<sup>4f</sup>)、及びP(O)(OR<sup>4e</sup>)(R<sup>4f</sup>)から選択され、R<sup>4</sup>のC<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、フェニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 5 ~ 10 員ヘテロアリール ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 及びフェニル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - はそれぞれ、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>4A</sup>、SR<sup>4A</sup>、C(O)OR<sup>4A</sup>、C(O)R<sup>4B</sup>、C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、C(O)NR<sup>4C</sup>(OR<sup>4A</sup>)、C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、NR<sup>4C</sup>OR<sup>4A</sup>、NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)OR<sup>4A</sup>)、N(OR<sup>4A</sup>)(C(O)R<sup>4B</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>))、NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>))、OC(O)R<sup>4B</sup>、OC(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、ONR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>、OP(O)(OR<sup>4E</sup>)(OR<sup>4F</sup>)、S(O)OR<sup>4A</sup>、S(O)R<sup>4B</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4A</sup>、S(=NR<sup>4G</sup>)(O)R<sup>4B</sup>、S(=NR<sup>4G</sup>)(O)NR<sup>4C</sup>NR<sup>4D</sup>、P(O)(OR<sup>4E</sup>)(OR<sup>4F</sup>)、及びP(O)(OR<sup>4E</sup>)(R<sup>4F</sup>)から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

## 【0025】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、フェニル、C(O)OR<sup>4a</sup>、及びC(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>から選択され、R<sup>4</sup>のC<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル、及びC(O)OR<sup>4A</sup>から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；R<sup>4a</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>及びR<sup>4A</sup>は、独立して、H及びC<sub>1</sub> ~ 3 - アルキルから選択される。

## 【0026】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、フェニル、C(O)OR<sup>4a</sup>、及びC(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>から選択され、R<sup>4</sup>のC<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、及びフェニルはそれぞれ、C(O)OHである少なくとも1つの基で置換され、且つ4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル、及びC(O)OR<sup>4A</sup>から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；R<sup>4a</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>及びR<sup>4A</sup>は、独立して、H及びC<sub>1</sub> ~ 3 - アルキルから選択される。

## 【0027】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、 $C_{1-3}$ -アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換された $C_{1-3}$ -アルキルである。

## 【0028】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び $C(O)OR^{4a}$ から選択され、 $R^4$ の $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキルはそれぞれ、ハロ及び $C(O)OR^{4A}$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

$R^{4a}$ は、H及び $C_{1-3}$ -アルキルから選択され；且つ

$R^{4A}$ は、H及び $C_{1-3}$ -アルキルから選択される。

10

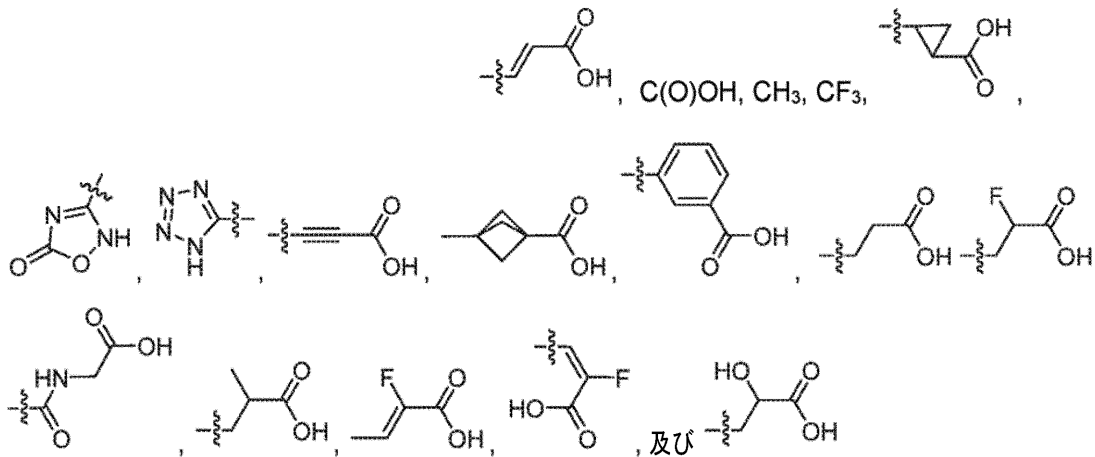
## 【0029】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び $C(O)OH$ から選択され、 $R^4$ の $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキルはそれぞれ、ハロ及び $C(O)OH$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

## 【0030】

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

20



30

から選択される。

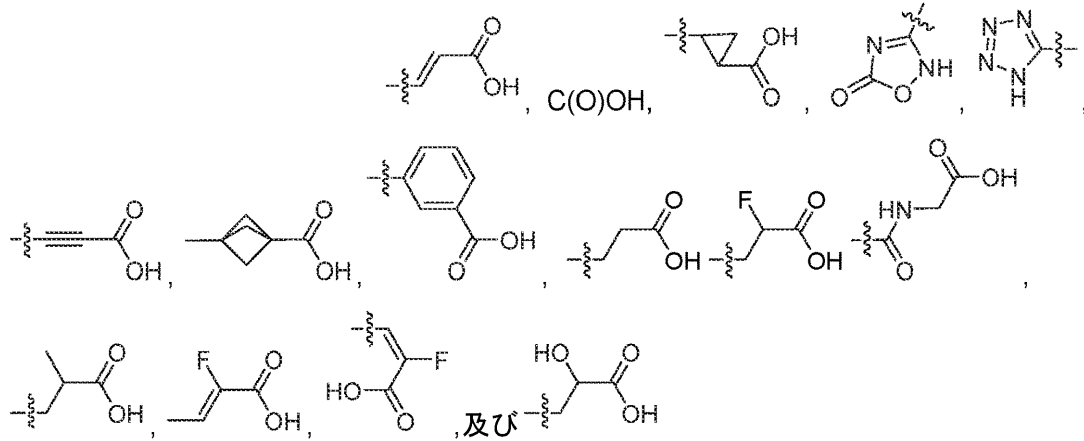
## 【0031】

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

40

50

## 【化10】



10

から選択される。

## 【0032】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、 $CH_3$ 及び $CF_3$ から選択される。

## 【0033】

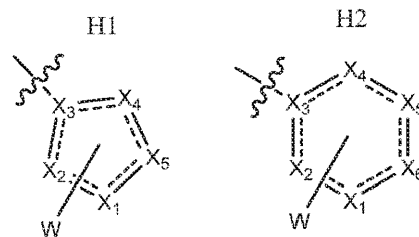
式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、 $C(O)OR^{4A}$ 、又はカルボン酸アイソスターで置換された5~10員ヘテロアリアルである。

20

## 【0034】

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

## 【化11】



30

(式中、

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

Wは、 $C(O)OR^{4A}$ 又はカルボン酸アイソスターであり；

各

40

## 【化12】



は、単結合又は二重結合であり；

各 $R^{4h}$ は、独立して、H、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘ

50

テロシクロアルキル) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 5 ~ 10 員ヘテロアリール ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 フェニル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ハロ、 CN、 NO<sub>2</sub>、 OR<sup>4a</sup>、 SR<sup>4a</sup>、 C(O)OR<sup>4a</sup>、 C(O)R<sup>4b</sup>、 C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、 C(O)NR<sup>4c</sup>(OR<sup>4a</sup>)、 C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、 C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、 NR<sup>4c</sup>OR<sup>4a</sup>、 NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、 NR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>)、 NR<sup>4c</sup>(C(O)OR<sup>4a</sup>)、 N(OR<sup>4a</sup>)(C(O)R<sup>4b</sup>)、 NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、 NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>))、 NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、 NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>)、 NR<sup>4c</sup>(C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>))、 OC(O)R<sup>4b</sup>、 OC(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、 ONR<sup>4c</sup>(C(O)R<sup>4b</sup>)、 OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>、 OP(O)(OR<sup>4e</sup>)(OR<sup>4f</sup>)、 S(O)OR<sup>4a</sup>、 S(O)R<sup>4b</sup>、 S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>、 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、 S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4a</sup>、 S(=NR<sup>4g</sup>)(O)R<sup>4b</sup>、 S(=NR<sup>4g</sup>)(O)NR<sup>4c</sup>NR<sup>4d</sup>、 P(O)(OR<sup>4e</sup>)(OR<sup>4f</sup>)、 及び P(O)(OR<sup>4e</sup>)(R<sup>4f</sup>) から選択され、 C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル、 C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、 C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、 C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 フェニル、 C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 5 ~ 10 員ヘテロアリール ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 及びフェニル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - はそれぞれ、 ハロ、 CN、 NO<sub>2</sub>、 OR<sup>4A</sup>、 SR<sup>4A</sup>、 C(O)OR<sup>4A</sup>、 C(O)R<sup>4B</sup>、 C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、 C(O)NR<sup>4C</sup>(OR<sup>4A</sup>)、 C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、 C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、 NR<sup>4C</sup>OR<sup>4A</sup>、 NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、 NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)OR<sup>4A</sup>)、 N(OR<sup>4A</sup>)(C(O)R<sup>4B</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>))、 NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>))、 OC(O)R<sup>4B</sup>、 OC(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、 ONR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、 OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>、 OP(O)(OR<sup>4E</sup>)(OR<sup>4F</sup>)、 S(O)OR<sup>4A</sup>、 S(O)R<sup>4B</sup>、 S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>、 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、 S(O)<sub>2</sub>OR<sup>4A</sup>、 S(=NR<sup>4G</sup>)(O)R<sup>4B</sup>、 S(=NR<sup>4G</sup>)(O)NR<sup>4C</sup>NR<sup>4D</sup>、 P(O)(OR<sup>4E</sup>)(OR<sup>4F</sup>)、 及び P(O)(OR<sup>4E</sup>)(R<sup>4F</sup>) から独立して選択される 1、 2、 又は 3 つの基で任意選択により置換され；

各 R<sup>4i</sup> は、 独立して、 存在しない、 H、 C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル、 C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、 C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、 C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 フェニル、 C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 5 ~ 10 員ヘテロアリール ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 フェニル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 CN、 C(O)OR<sup>4a</sup>、 C(O)R<sup>4b</sup>、 C(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>、 C(O)NR<sup>4c</sup>(OR<sup>4a</sup>)、 C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4b</sup>)、 及び C(O)NR<sup>4c</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>) から選択され、 C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル、 C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、 C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、 C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 フェニル、 C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 ( 5 ~ 10 員ヘテロアリール ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - 、 及びフェニル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル - はそれぞれ、 ハロ、 CN、 NO<sub>2</sub>、 OR<sup>4A</sup>、 SR<sup>4A</sup>、 C(O)OR<sup>4A</sup>、 C(O)R<sup>4B</sup>、 C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、 C(O)NR<sup>4C</sup>(OR<sup>4A</sup>)、 C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、 C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、 NR<sup>4C</sup>OR<sup>4A</sup>、 NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、 NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)OR<sup>4A</sup>)、 N(OR<sup>4A</sup>)(C(O)R<sup>4B</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>))、 NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>)、 NR<sup>4C</sup>(C(O)NR<sup>4C</sup>(S(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>))、 OC(O)R<sup>4B</sup>、 OC(O)NR<sup>4C</sup>R<sup>4D</sup>、 ONR<sup>4C</sup>(C(O)R<sup>4B</sup>)、 OS(O)<sub>2</sub>R<sup>4B</sup>、 OP(O)(OR<sup>4E</sup>)(OR<sup>4F</sup>)、 S(O)OR<sup>4A</sup>、 S(O)

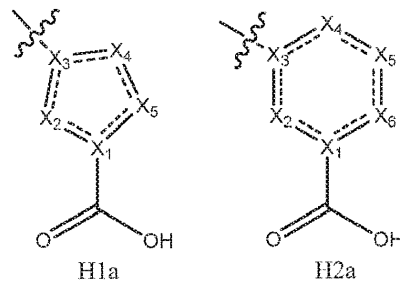
$R^{4B}$ 、 $S(O)_2R^{4B}$ 、 $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ 、 $S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)R^{4B}$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、及び $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

$R^{4h}$ 及び $R^{4i}$ を合わせて、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、フェニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、又は5~10員ヘテロアリールを形成することができ、これらはさらに、 $C_{1-6}$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される基で置換され得る)を有する。

【0035】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、式H1a又はH2aの構造： 10

【化13】



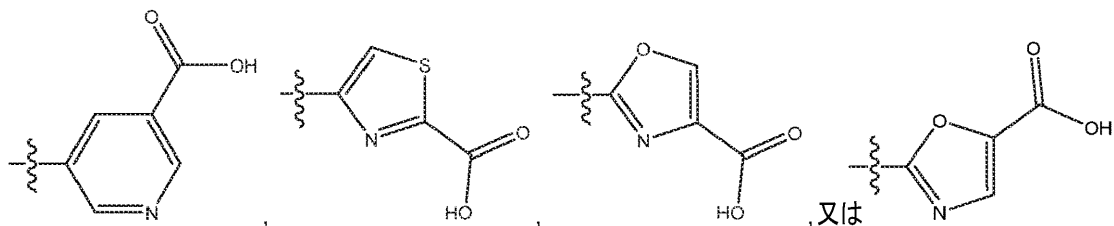
20

(式中、環は、芳香族であり； $X_1 \sim X_6$ の少なくとも1つは、N、O、又はSであり；任意選択により、 $R^{4h}$ は、 $C_{1-3}$ アルキル又はハロであり且つ $R^{4i}$ は、 $C_{1-3}$ アルキルである)を有する。

【0036】

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

【化14】



30

の構造を有する。

【0037】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、1、2又は3つのハロで任意選択により置換された $C_{1-3}$ アルキル、例えば、メチル又はトリフルオロメチルである。 40

【0038】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル-、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{5a}$ 、 $SR^{5a}$ 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}($  50

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

## 【0039】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、フェニル、ハ口、 $C(O)OR^{5a}$ から選択され、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、及びフェニルはそれぞれ、ハ口及び $C(O)OR^{5A}$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され； $R^{5a}$ は、H及び $C_{1-3}$ -アルキルから選択され；且つ $R^{5A}$ は、H及び $C_{1-3}$ -アルキルから選択される。

## 【0040】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、フェニル、 $C(O)OR^{5a}$ から選択され、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、及びフェニルはそれぞれ、 $C(O)OH$ である少なくとも1つの基で任意選択により置換される。

## 【0041】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、ハ口、 $C_{1-3}$ -アルキル、及びフェニルから選択され、 $C_{1-3}$ -アルキル及びフェニルはそれぞれ、1、2、又は3つのハ口で任意選択により置換される。

## 【0042】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び $C(O)OR^{5a}$ から選択され、 $R^5$ の $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキルはそれぞれ、ハ口及び $C(O)OR^{5A}$ から独立して選択される1、2、又は

3つの基で任意選択により置換され；

R<sup>5a</sup>は、H及びC<sub>1</sub>~3-アルキルから選択され；且つ

R<sup>5A</sup>は、H及びC<sub>1</sub>~3-アルキルから選択される。

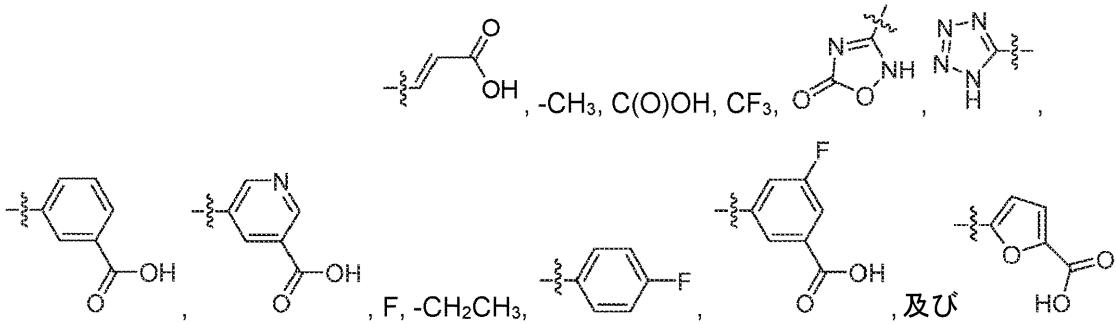
【0043】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>5</sup>は、H、C<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル、及びC(O)OHから選択され、R<sup>5</sup>のC<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、及びC<sub>3</sub>~6-シクロアルキルはそれぞれ、ハロ及びC(O)OHから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

10

【0044】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>5</sup>は、  
【化15】

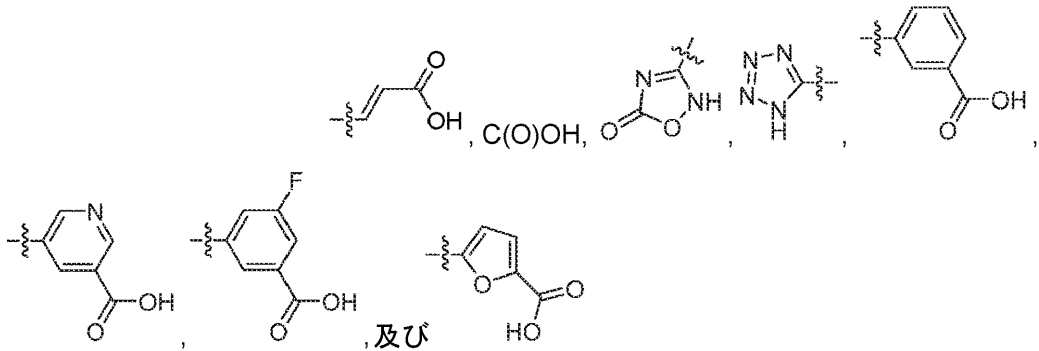


20

から選択される。

【0045】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>5</sup>は、  
【化16】



30

から選択される。

【0046】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>5</sup>は、-CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、及び

40

【化17】



から選択される。

【0047】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>

50



~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、C(O)OR<sup>4a</sup>、及びC(O)NR<sup>4c</sup>R<sup>4d</sup>から選択され、R<sup>4</sup>のC<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、C<sub>3</sub>~6-シクロアルキル、及びフェニルはそれぞれ、C(O)OHである少なくとも1つの基で置換され、且つ4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリールはそれぞれ、ハロ、C<sub>1</sub>~3-アルキル、及びC(O)OR<sup>4A</sup>から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；R<sup>4a</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>及びR<sup>4A</sup>は、独立して、H及びC<sub>1</sub>~3-アルキルから選択され；且つR<sup>5</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~3-アルキル、及びフェニルから選択され、C<sub>1</sub>~3-アルキル及びフェニルはそれぞれ、1、2、又は3つのハロで任意選択により置換される。

10

## 【0048】

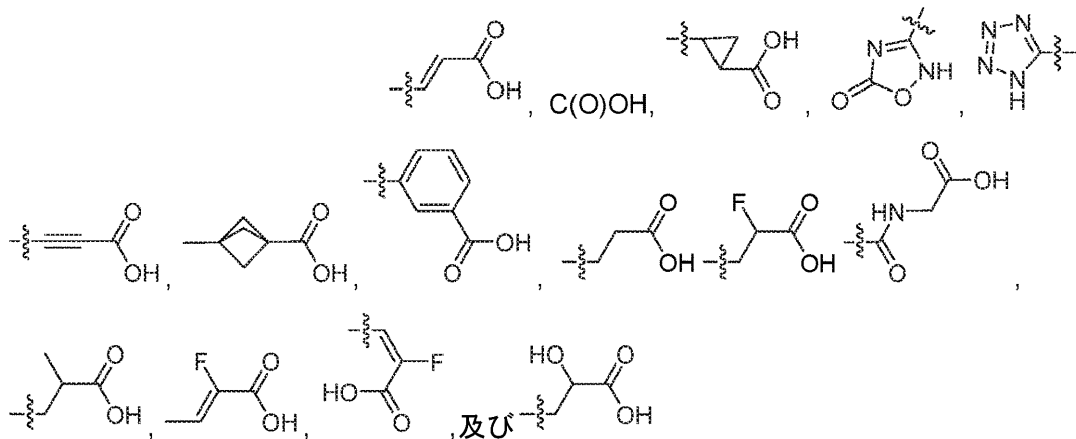
式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>4</sup>は、C<sub>1</sub>~3-アルキル又は1、2若しくは3つのハロで置換されたC<sub>1</sub>~3-アルキルであり；且つR<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、C(O)OR<sup>5a</sup>から選択され、C<sub>1</sub>~3-アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及びフェニルはそれぞれ、C(O)OHである少なくとも1つの基で任意選択により置換される。

## 【0049】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>4</sup>は、

20

## 【化18】



30

から選択され；且つR<sup>5</sup>は、-CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、及び

## 【化19】



40

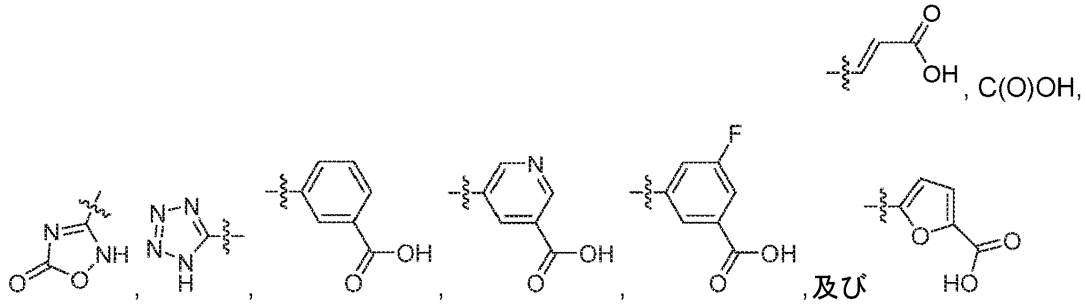
から選択される。

## 【0050】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>4</sup>は、CH<sub>3</sub>及びCF<sub>3</sub>から選択され；且つR<sup>5</sup>は、

50

【化 2 0】



10

から選択される。

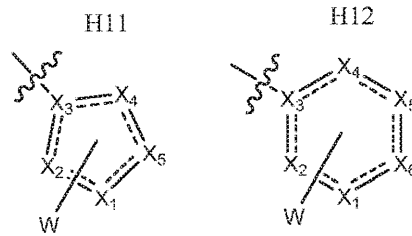
【0051】

式 ( I ) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>5</sup> は、C ( O ) O R<sup>5 A</sup>、又はカルボン酸アイソスターで置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0052】

式 ( I ) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>5</sup> は、式 H 1 1 又は H 1 2 の構造：

【化 2 1】



20

( 式中、

X<sub>1</sub> は、C 又は N であり、且つ X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、及び X<sub>6</sub> の各々は、独立して、C = O、C R<sup>5 h</sup>、N R<sup>5 i</sup>、O、又は S であり；

W は、C ( O ) O R<sup>5 A</sup> 又はカルボン酸アイソスターであり；

各

【化 2 2】



は、単結合又は二重結合であり；

各 R<sup>5 h</sup> は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ 6 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル、4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、フェニル、C<sub>3</sub> ~ 6 - シクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル -、( 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル -、( 5 ~ 10 員ヘテロアリール ) - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル -、フェニル - C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル -、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>5 a</sup>、SR<sup>5 a</sup>、C ( O ) O R<sup>5 a</sup>、C ( O ) R<sup>5 b</sup>、C ( O ) N R<sup>5 c</sup> R<sup>5 d</sup>、C ( O ) N R<sup>5 c</sup> ( O R<sup>5 a</sup> )、C ( O ) N R<sup>5 c</sup> ( S ( O )<sub>2</sub> R<sup>5 b</sup> )、C ( O ) N R<sup>5 c</sup> ( S ( O )<sub>2</sub> N R<sup>5 c</sup> R<sup>5 d</sup> )、N R<sup>5 c</sup> O R<sup>5 a</sup>、N R<sup>5 c</sup> R<sup>5 d</sup>、N R<sup>5 c</sup> ( C ( O ) R<sup>5 b</sup> )、N R<sup>5 c</sup> ( C ( O ) O R<sup>5 a</sup> )、N ( O R<sup>5 a</sup> ) ( C ( O ) R<sup>5 b</sup> )、N R<sup>5 c</sup> ( C ( O ) N R<sup>5 c</sup> R<sup>5 d</sup> )、N R<sup>5 c</sup> ( C ( O ) N R<sup>5 c</sup> ( C ( O ) R<sup>5 b</sup> ) )、N R<sup>5 c</sup> ( S ( O )<sub>2</sub> R<sup>5</sup>

30

40

50

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

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

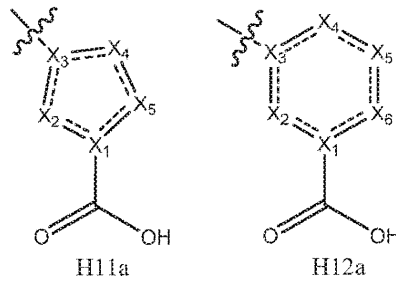
$R^{5h}$ 及び $R^{5i}$ を合わせて、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、フェニル、4~10員ヘテロシクロアルキル、又は5~10員ヘテロアリールを形成することができ、これらはさらに、 $C_{1-6}$ -アルキル、-OH、及びハロから独立して選択される基で置換され得る)を

有する。

【0053】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、式H11a又はH12aの構造：

【化23】



10

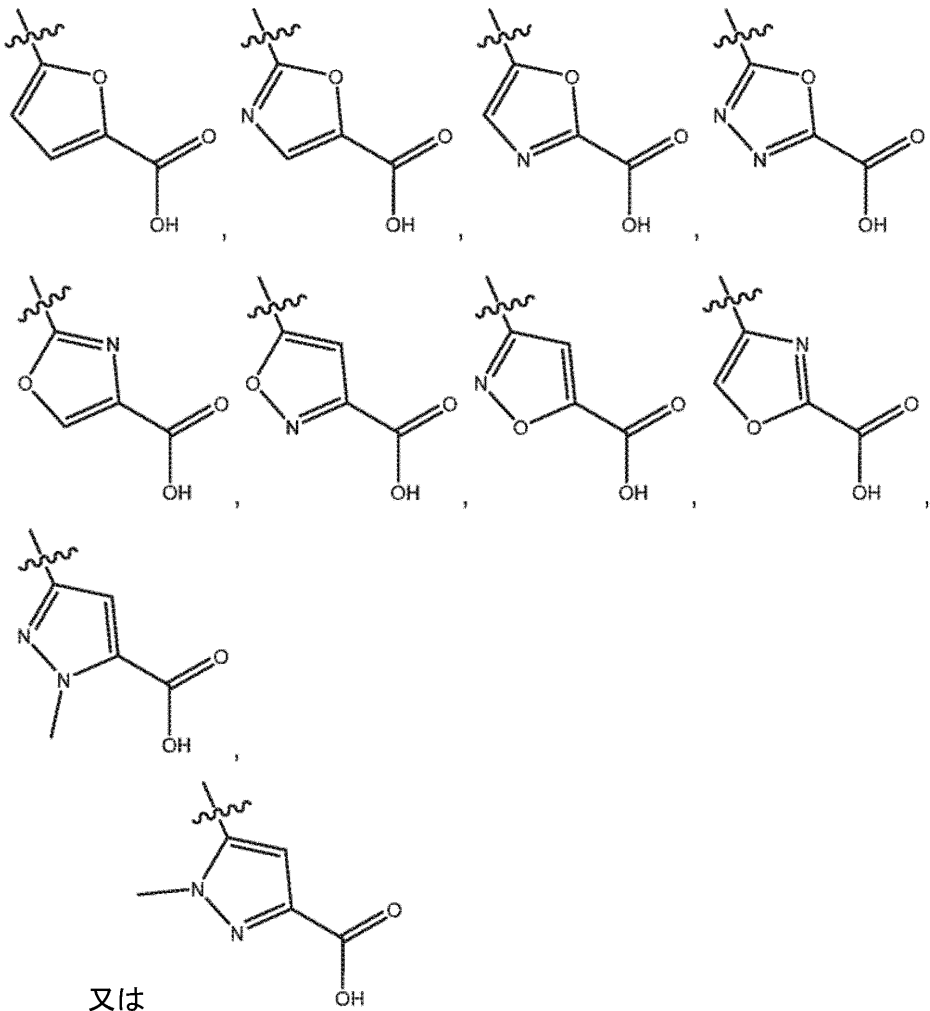
(式中、環は、芳香族であり； $X_1 \sim X_6$ の少なくとも1つは、N、O、又はSであり；任意選択により、 $R^{5h}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又はハロゲンであり且つ $R^{5i}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである)を有する。

【0054】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、式H11aの構造を有し、例えば、 $R^5$ は、

20

【化24】



30

40

50

である。

【0055】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、1、2又は3つの八口で任意選択により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えば、メチル又はトリフルオロメチルである。

【0056】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ 'は、 $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、フェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、 $C(O)OR^{5a}$ '、 $C(O)R^{5b}$ '、 $C(O)NR^{5c}$ ' $R^{5d}$ '、 $C(O)NR^{5c}$ '( $OR^{5a}$ ' )、 $C(O)NR^{5c}$ '( $(SO)_2R^{5b}$ ' )、及び $C(O)NR^{5c}$ '( $(SO)_2NR^{5c}$ ' $R^{5d}$ ' )から選択され、 $R^5$ 'の $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_1 \sim 3$ -アルキル-、及びフェニル- $C_1 \sim 3$ -アルキル-はそれぞれ、八口、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{5A}$ '、 $SR^{5A}$ '、 $C(O)OR^{5A}$ '、 $C(O)R^{5B}$ '、 $C(O)NR^{5C}$ ' $R^{5D}$ '、 $C(O)NR^{5C}$ '( $OR^{5A}$ ' )、 $C(O)NR^{5C}$ '( $(SO)_2R^{5B}$ ' )、 $C(O)NR^{5C}$ '( $(SO)_2NR^{5C}$ ' $R^{5D}$ ' )、 $NR^{5C}$ ' $OR^{5A}$ '、 $NR^{5C}$ ' $R^{5D}$ '、 $NR^{5C}$ '( $C(O)R^{5B}$ ' )、 $NR^{5C}$ '( $C(O)OR^{5A}$ ' )、 $N(OR^{5A})$ '( $C(O)R^{5B}$ ' )、 $NR^{5C}$ '( $C(O)NR^{5C}$ ' $R^{5D}$ ' )、 $NR^{5C}$ '( $C(O)NR^{5C}$ '( $C(O)R^{5B}$ ' ) )、 $NR^{5C}$ '( $(SO)_2R^{5B}$ ' )、 $NR^{5C}$ '( $(SO)_2NR^{5C}$ ' $R^{5D}$ ' )、 $NR^{5C}$ '( $C(O)NR^{5C}$ '( $(SO)_2R^{5B}$ ' ) )、 $OC(O)R^{5B}$ '、 $OC(O)NR^{5C}$ ' $R^{5D}$ '、 $ONR^{5C}$ '( $C(O)R^{5B}$ ' )、 $OS(O)_2R^{5B}$ '、 $OP(O)(OR^{5E})$ '( $OR^{5F}$ ' )、 $S(O)OR^{5A}$ '、 $S(O)R^{5B}$ '、 $S(O)_2R^{5B}$ '、 $S(O)_2NR^{5C}$ ' $R^{5D}$ '、 $S(O)_2OR^{5A}$ '、 $S(=NR^{5G})$ '( $O)R^{5B}$ '、 $S(=NR^{5G})$ '( $O)NR^{5C}$ ' $NR^{5D}$ '、 $P(O)(OR^{5E})$ '( $OR^{5F}$ ' )、及び $P(O)(OR^{5E})$ '( $R^{5F}$ ' )から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

【0057】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ 'は、H、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、及び $C(O)OR^{5a}$ 'から選択され、 $R^5$ 'の $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、及び $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルはそれぞれ、八口及び $C(O)OR^{5A}$ 'から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

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

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

【0058】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ 'は、H、 $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、及び $C(O)OH$ から選択され、 $R^5$ 'の $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、及び $C_3 \sim 6$ -シクロアルキルはそれぞれ、八口及び $C(O)OH$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

【0059】

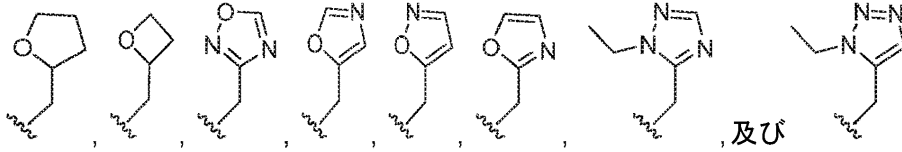
式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^6$ 及び $R^{6'}$ は、それぞれ独立して、(4~6員ヘテロシクロアルキル)- $CH_2$ -及び(5~6員ヘテロアリール)- $CH_2$ -から選択され、 $R^6$ 及び $R^{6'}$ の(4~6員ヘテロシクロアルキル)- $CH_2$ -及び(5~6員ヘテロアリール)- $CH_2$ -はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ -アル

キル、-OH、及びハロから独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

【0060】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>は、それぞれ独立して、

【化25】



10

から選択され、

【化26】



は、分子の残部への結合点を示す。

【0061】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>は、

20

【化27】



であり、

【化28】



30

は、分子の残部への結合点を示す。

【0062】

式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>は、

40

【化29】



であり、

50

【化 3 0】

~~~~~

は、分子の残部への結合点を示す。

【 0 0 6 3】

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

【 0 0 6 4】

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

【 0 0 6 5】

式 ( I ) の化合物、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、

【化 3 1】

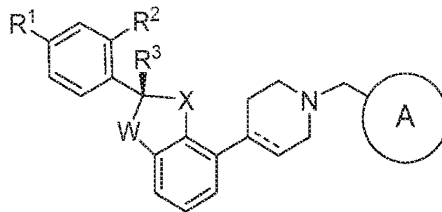
==

は、単結合である。

【 0 0 6 6】

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

【化 3 2】



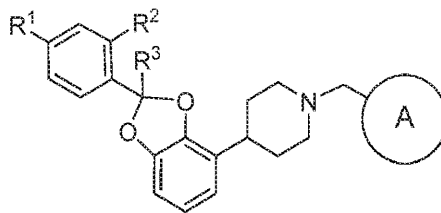
(Ia)

又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 6 7】

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

【化 3 3】



(II)

、  
又はその薬学的に許容される塩である。

10

20

30

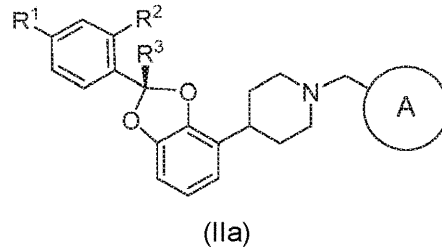
40

50

【 0 0 6 8 】

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

【 化 3 4 】



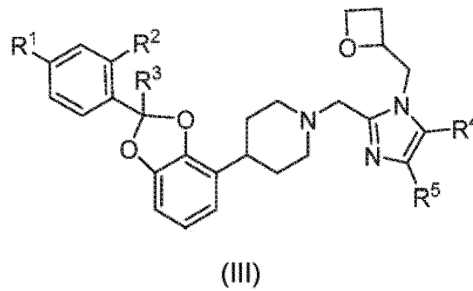
10

又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 6 9 】

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

【 化 3 5 】



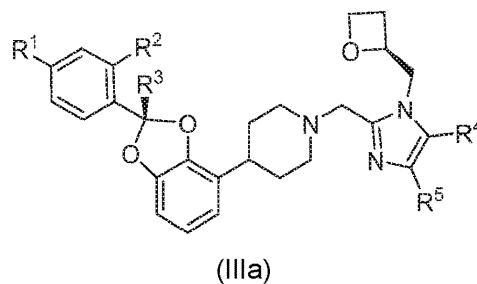
20

又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 7 0 】

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

【 化 3 6 】



40

又はその薬学的に許容される塩である。

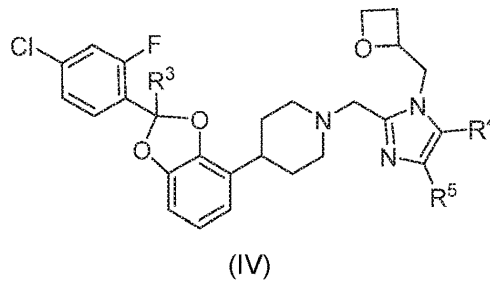
【 0 0 7 1 】

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

50



【化 3 7】



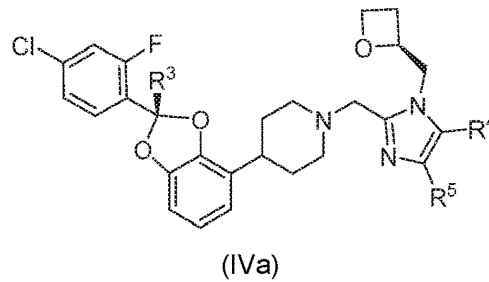
10

又はその薬学的に許容される塩である。

【0072】

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

【化 3 8】



20

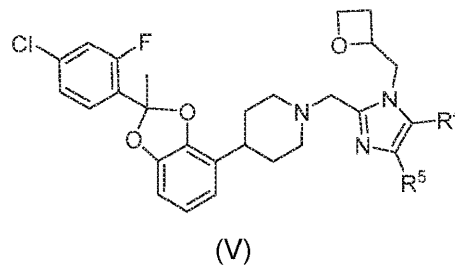
又はその薬学的に許容される塩である。

【0073】

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

30

【化 3 9】



40

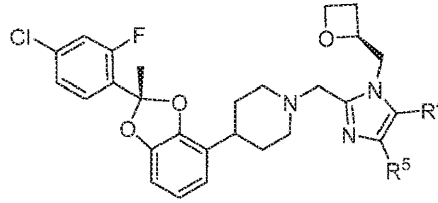
又はその薬学的に許容される塩である。

【0074】

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

50

## 【化 40】



(Va)

10

又はその薬学的に許容される塩である。

## 【0075】

式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、及び (Va) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$  は、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル-、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{4a}$ 、 $SR^{4a}$ 、 $C(O)OR^{4a}$ 、 $C(O)R^{4b}$ 、 $C(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $C(O)NR^{4c}(OR^{4a})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $C(O)NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}OR^{4a}$ 、 $NR^{4c}R^{4d}$ 、 $NR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)OR^{4a})$ 、 $N(OR^{4a})(C(O)R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(C(O)R^{4b}))$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2R^{4b})$ 、 $NR^{4c}(S(O)_2NR^{4c}R^{4d})$ 、 $NR^{4c}(C(O)NR^{4c}(S(O)_2R^{4b}))$ 、 $OC(O)R^{4b}$ 、 $OC(O)NR^{4c}R^{4d}$ 、 $ONR^{4c}(C(O)R^{4b})$ 、 $OS(O)_2R^{4b}$ 、 $OP(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、 $S(O)OR^{4a}$ 、 $S(O)R^{4b}$ 、 $S(O)_2R^{4b}$ 、 $S(O)_2NR^{4c}R^{4d}$ 、 $S(O)_2OR^{4a}$ 、 $S(=NR^{4g})(OR^{4b})$ 、 $S(=NR^{4g})(O)NR^{4c}NR^{4d}$ 、 $P(O)(OR^{4e})(OR^{4f})$ 、及び  $P(O)(OR^{4e})(R^{4f})$  から選択され、 $R^4$  の  $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、及びフェニル- $C_{1-3}$ -アルキル- はそれぞれ、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{4A}$ 、 $SR^{4A}$ 、 $C(O)OR^{4A}$ 、 $C(O)R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $C(O)NR^{4C}(OR^{4A})$ 、 $C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $C(O)NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}OR^{4A}$ 、 $NR^{4C}R^{4D}$ 、 $NR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(C(O)OR^{4A})$ 、 $N(OR^{4A})(C(O)R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(C(O)R^{4B}))$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2R^{4B})$ 、 $NR^{4C}(S(O)_2NR^{4C}R^{4D})$ 、 $NR^{4C}(C(O)NR^{4C}(S(O)_2R^{4B}))$ 、 $OC(O)R^{4B}$ 、 $OC(O)NR^{4C}R^{4D}$ 、 $ONR^{4C}(C(O)R^{4B})$ 、 $OS(O)_2R^{4B}$ 、 $OP(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、 $S(O)OR^{4A}$ 、 $S(O)R^{4B}$ 、 $S(O)_2R^{4B}$ 、 $S(O)_2NR^{4C}R^{4D}$ 、 $S(O)_2OR^{4A}$ 、 $S(=NR^{4G})(OR^{4B})$ 、 $S(=NR^{4G})(O)NR^{4C}NR^{4D}$ 、 $P(O)(OR^{4E})(OR^{4F})$ 、及び  $P(O)(OR^{4E})(R^{4F})$  から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

20

30

40

## 【0076】

式 (Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、及び (Va) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩のある実

50

施形態では、 $R^4$ は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び $C(O)OR^{4a}$ から選択され、 $R^4$ の $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキルはそれぞれ、ハロ及び $C(O)OR^{4A}$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換され；

$R^{4a}$ は、H及び $C_{1-3}$ -アルキルから選択され；且つ

$R^{4A}$ は、H及び $C_{1-3}$ -アルキルから選択される。

【0077】

式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、及び(Va)の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^4$ は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び $C(O)OH$ から選択され、 $R^4$ の $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、及び $C_{3-6}$ -シクロアルキルはそれぞれ、ハロ及び $C(O)OH$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

10

【0078】

式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、及び(Va)の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$ は、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、フェニル- $C_{1-3}$ -アルキル-、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{5a}$ 、 $SR^{5a}$ 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $C(O)R^{5b}$ 、 $C(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C(O)NR^{5c}(OR^{5a})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $C(O)NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}OR^{5a}$ 、 $NR^{5c}R^{5d}$ 、 $NR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)OR^{5a})$ 、 $N(OR^{5a})(C(O)R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(C(O)R^{5b}))$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2R^{5b})$ 、 $NR^{5c}(S(O)_2NR^{5c}R^{5d})$ 、 $NR^{5c}(C(O)NR^{5c}(S(O)_2R^{5b}))$ 、 $OC(O)R^{5b}$ 、 $OC(O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $ONR^{5c}(C(O)R^{5b})$ 、 $OS(O)_2R^{5b}$ 、 $OP(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、 $S(O)OR^{5a}$ 、 $S(O)R^{5b}$ 、 $S(O)_2R^{5b}$ 、 $S(O)_2NR^{5c}R^{5d}$ 、 $S(O)_2OR^{5a}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)R^{5b}$ 、 $S(=NR^{5g})(O)NR^{5c}NR^{5d}$ 、 $P(O)(OR^{5e})(OR^{5f})$ 、及び $P(O)(OR^{5e})(R^{5f})$ から選択され、 $R^5$ の $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、フェニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-3}$ -アルキル-、(4~10員ヘテロシクロアルキル)- $C_{1-3}$ -アルキル-、(5~10員ヘテロアリール)- $C_{1-3}$ -アルキル-、及びフェニル- $C_{1-3}$ -アルキル-はそれぞれ、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{5A}$ 、 $SR^{5A}$ 、 $C(O)OR^{5A}$ 、 $C(O)R^{5B}$ 、 $C(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $C(O)NR^{5C}(OR^{5A})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $C(O)NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}OR^{5A}$ 、 $NR^{5C}R^{5D}$ 、 $NR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)OR^{5A})$ 、 $N(OR^{5A})(C(O)R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(C(O)R^{5B}))$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2R^{5B})$ 、 $NR^{5C}(S(O)_2NR^{5C}R^{5D})$ 、 $NR^{5C}(C(O)NR^{5C}(S(O)_2R^{5B}))$ 、 $OC(O)R^{5B}$ 、 $OC(O)NR^{5C}R^{5D}$ 、 $ONR^{5C}(C(O)R^{5B})$ 、 $OS(O)_2R^{5B}$ 、 $OP(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、 $S(O)OR^{5A}$ 、 $S(O)R^{5B}$ 、 $S(O)_2R^{5B}$ 、 $S(O)_2NR^{5C}R^{5D}$ 、 $S(O)_2OR^{5A}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)R^{5B}$ 、 $S(=NR^{5G})(O)NR^{5C}NR^{5D}$ 、 $P(O)(OR^{5E})(OR^{5F})$ 、及び $P(O)(OR^{5E})(R^{5F})$ から独立して選択される1、2、又は3つの基で任意選択により置換される。

20

30

40

【0079】

50

式 (I a)、(II)、(II a)、(III)、(III a)、(IV)、(IV a)、(V)、及び (V a) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$  は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び  $C(O)OR^{5a}$  から選択され、 $R^5$  の  $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、及び  $C_{3-6}$ -シクロアルキルはそれぞれ、ハロ及び  $C(O)OR^{5A}$  から独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換され；

$R^{5a}$  は、H 及び  $C_{1-3}$ -アルキルから選択され；且つ

$R^{5A}$  は、H 及び  $C_{1-3}$ -アルキルから選択される。

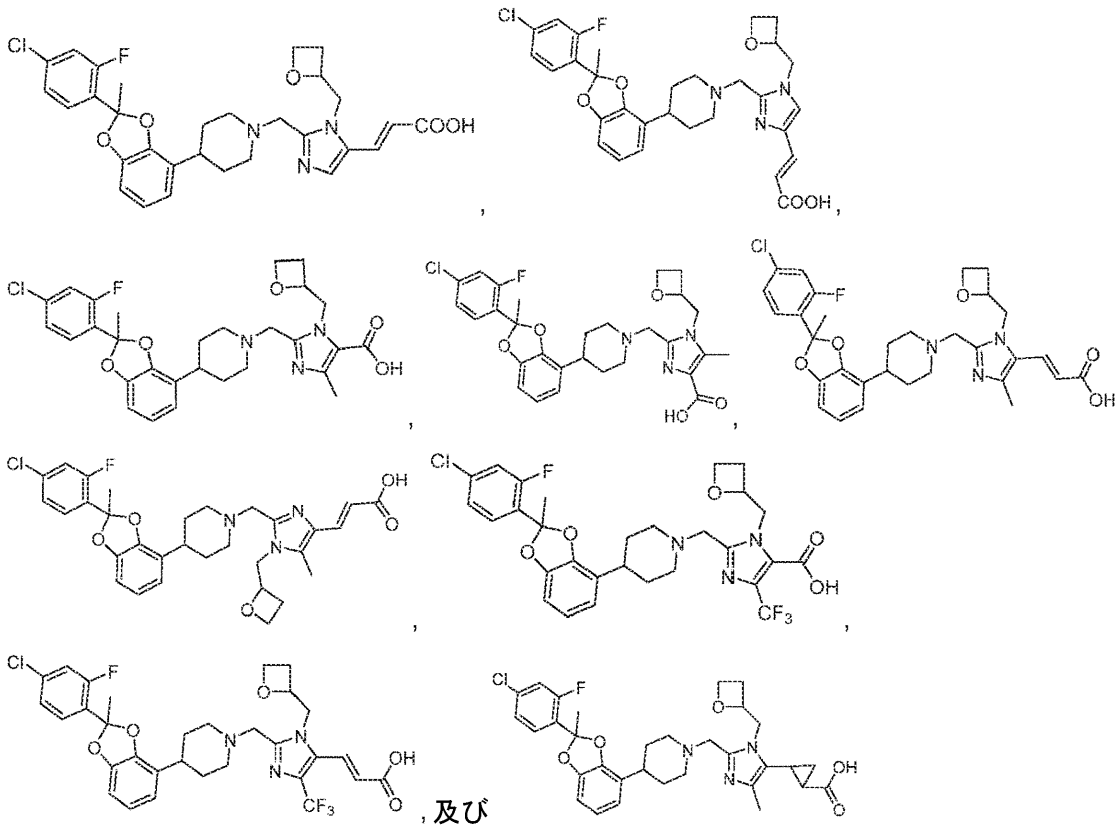
【0080】

式 (I a)、(II)、(II a)、(III)、(III a)、(IV)、(IV a)、(V)、及び (V a) の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、 $R^5$  は、H、 $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、及び  $C(O)OH$  から選択され、 $R^5$  の  $C_{1-3}$ -アルキル、 $C_{2-4}$ アルケニル、及び  $C_{3-6}$ -シクロアルキルはそれぞれ、ハロ及び  $C(O)OH$  から独立して選択される 1、2、又は 3 つの基で任意選択により置換される。

【0081】

ある実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、

【化 41】



、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0082】

ある実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、

(E)-3-(2-(4-(5-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl))-2-methylbenzo[d][1,3]dioxazol-4-yl) piperidin-1-yl)methyl)-1-((S)-oxetan-2-yl)methyl-1H-imidazole-5-yl)acrylic acid；

(E)-3-(2-(4-(5-(2-(4-chloro-2-fluorophenyl))-2-methylbenzo[d][1,3]dioxazol-4-yl) piperidin-1-yl)methyl)-1H-imidazole-5-yl)acrylic acid；

ル) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イ  
ル) アクリル酸 ;

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

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

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

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

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

( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2  
- メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチ  
ル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル )  
- 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸 ; 及び

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

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 8 3 】

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

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 A

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

10

20

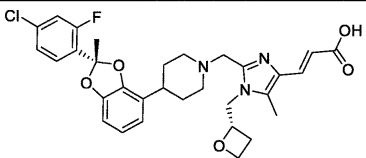
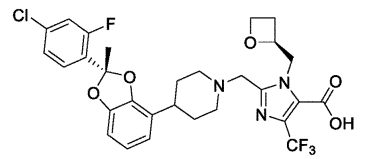
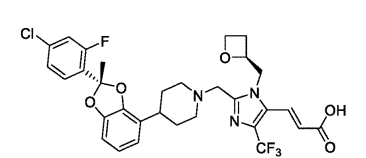
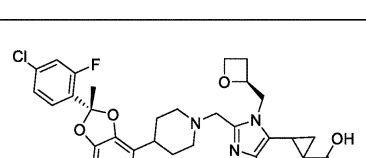
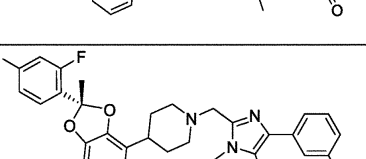
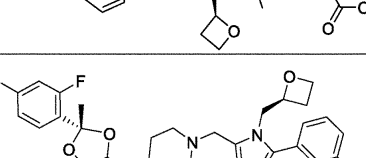
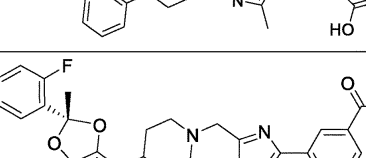
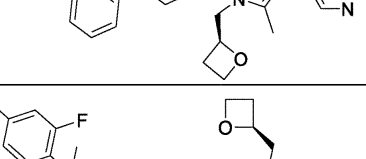
30

【 0 0 8 5 】

40

50

【表 2】

| #    | 化合物                                                                                 | 名称                                                                                                                                                 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-6  |    | (E)-3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸               |
| C-7  |    | 2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸                 |
| C-8  |    | (E)-3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸       |
| C-9  |    | 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 |
| C-10 |   | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)安息香酸                    |
| C-11 |  | 4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)安息香酸                    |
| C-12 |  | 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ニコチン酸                   |
| C-13 |  | (E)-3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸                 |

10

20

30

40

【 0 0 8 6 】

50

【表 3】

| #     | 化合物 | 名称                                                                                                                                               |
|-------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-14  |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸                |
| C-15  |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロプロパン酸         |
| C-16  |     | (2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニル)グリシン                |
| C-17a |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン酸<br>1番目に溶出する異性体 |
| C-17b |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン酸<br>2番目に溶出する異性体 |
| C-18  |     | (E)-3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸           |
| C-19a |     | (E)-3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロアクリル酸     |

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

50



【表 4】

| #     | 化合物 | 名称                                                                                                                                                  |
|-------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-19b |     | (Z)-3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロアクリル酸         |
| C-20  |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン |
| C-21  |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン |
| C-22  |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロピオン酸                   |
| C-23a |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸  |
| C-23b |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸  |

10

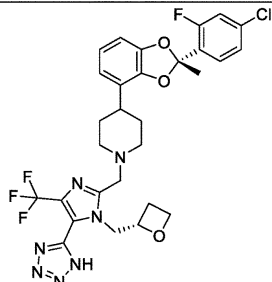
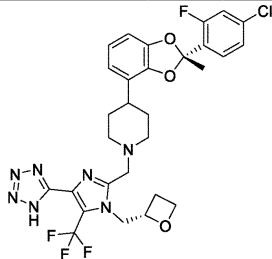
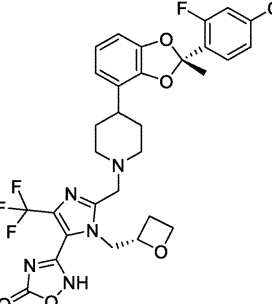
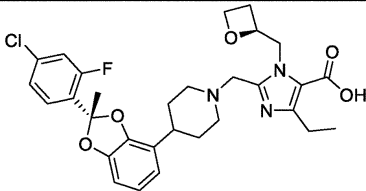
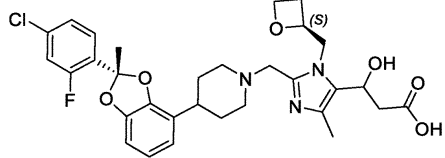
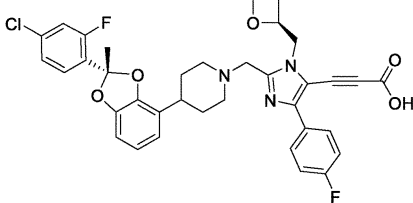
20

30

40

【 0 0 8 8 】

【表 5】

| #    | 化合物                                                                                 | 名称                                                                                                                                                           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-24 |    | 4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)-1-((1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン               |
| C-25 |    | 4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)-1-((1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン               |
| C-26 |   | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン |
| C-27 |  | 2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-エチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸                                  |
| C-28 |  | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸                    |
| C-29 |  | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロピオン酸                  |

10

20

30

40

【 0 0 8 9 】

【表 6】

| #    | 化合物 | 名称                                                                                                                                                  |
|------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-30 |     | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5-フルオロ安息香酸             |
| C-31 |     | 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フラン-2-カルボン酸             |
| C-32 |     | 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-5-カルボン酸          |
| C-33 |     | 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸          |
| C-34 |     | 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸 |
| C-35 |     | 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-(((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-4-カルボン酸          |

10

20

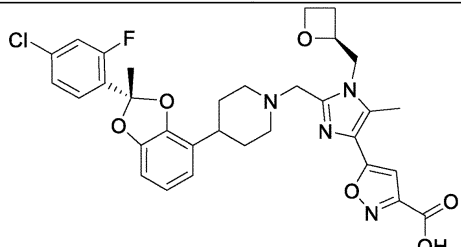
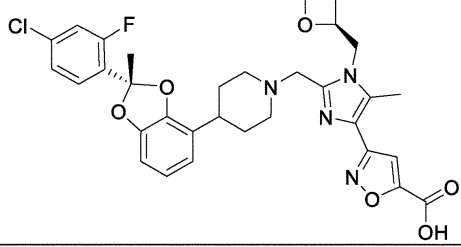
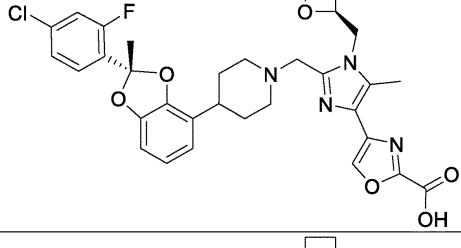
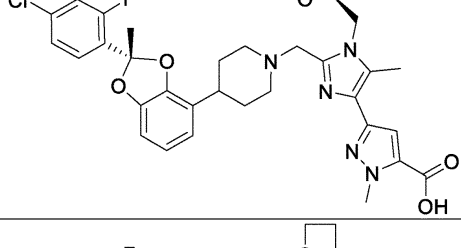
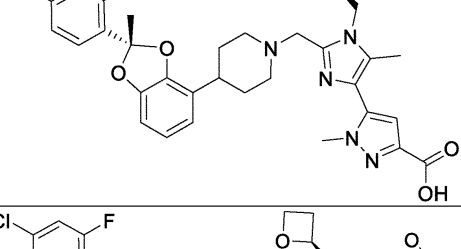
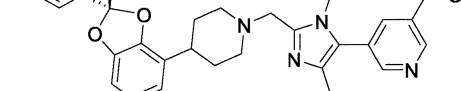
30

40

【 0 0 9 0 】

50

【表 7】

| #    | 化合物                                                                                 | 名称                                                                                                                                                 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-36 |    | 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)イソオキサゾール-3-カルボン酸        |
| C-37 |    | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)イソオキサゾール-5-カルボン酸        |
| C-38 |   | 4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)オキサゾール-2-カルボン酸          |
| C-39 |  | 3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 |
| C-40 |  | 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 |
| C-41 |  | 5-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ニコチン酸                   |

10

20

30

40

【 0 0 9 1 】

50

【表 8】

| #    | 化合物 | 名称                                                                                                                                        |
|------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C-42 |     | 4-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)チアゾール-2-カルボン酸  |
| C-43 |     | 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-4-カルボン酸 |
| C-44 |     | 2-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)オキサゾール-5-カルボン酸 |

10

20

## 【0092】

本明細書で提供される式のいずれか、又はその薬学的に許容される塩のある実施形態では、任意選択により置換された可変要素 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> (又は R<sup>5'</sup>) の一方又は両方は、カルボン酸又はカルボン酸イソスターを含む (例えば、J. Med. Chem. 2016, 59, 3183-3203 を参照のこと)。好ましい実施形態では、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> (又は R<sup>5'</sup>) は、同じではない。例えば、好ましい実施形態では、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> (又は R<sup>5'</sup>) のうちの1つのみが、カルボン酸又はカルボン酸イソスターを含む。

## 【0093】

例の非環状カルボン酸イソスターの非限定的なリストは、以下のとおりである。

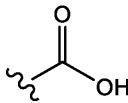
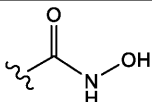
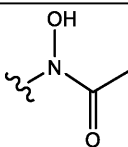
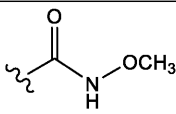
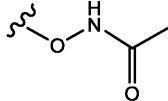
## 【0094】

30

40

50

【表 9】

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

10

20

【 0 0 9 5 】

30

40

50

【表 1 0】

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

10

20

30

40

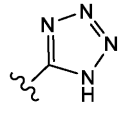
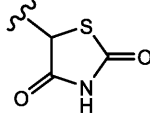
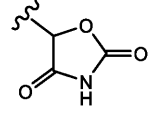
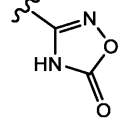
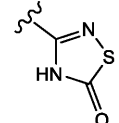
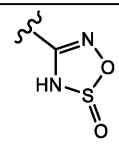
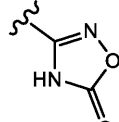
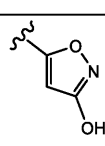
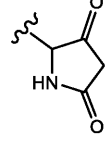
【 0 0 9 6】

環状カルボン酸アイソスターの非限定的なリストは、以下のとおりである。

【 0 0 9 7】

50

【表 1 1】

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

10

20

30

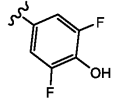
40

【 0 0 9 8 】

50



【表 1 2】

|                 |                                                                                     |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| シクロペンタン 1,3-ジオン |    | 10 |
|                 |    |    |
|                 |    |    |
| シクロペンタン 1,2-ジオン |    |    |
| スクエア酸誘導体        |    | 20 |
|                 |   |    |
| 置換フェノール         |  | 30 |
|                 |  |    |
|                 |  |    |
|                 |  |    |
|                 |  |    |

40

## 【0099】

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

## 【0100】

出発物質及び手順の選択に応じて、化合物は、可能な立体異性体のうちの1つの形態で

50

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

#### 【0101】

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

#### 【0102】

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

#### 【0103】

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

#### 【0104】

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

#### 【0105】

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

#### 【0106】

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

#### 【0107】

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

10

20

30

40

50

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

**【0108】**

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

10

**【0109】**

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

**【0110】**

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

20

**【0111】**

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

**【0112】**

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

**【0113】**

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

30

**【0114】**

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得る。

**【0115】**

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

40

**【0116】**

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

**【0117】**

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基とともに形成され得る。

**【0118】**

50

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

【0119】

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

10

【0120】

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

【0121】

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

20

【0122】

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

30

【0123】

さらに、ある特定の同位体、特に重水素 (すなわち、 $^2\text{H}$  又は  $\text{D}$ ) の組み込みは、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加、又は必要投与量の減少、又は治療指数若しくは忍容性の改善から得られるある特定の治療上の利点をもたらす得る。この文脈における重水素は、本発明の化合物の置換基とみなされることが理解される。重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用する場合、用語「同位体濃縮係数」は、特定の同位体の同位体存在量と天然存在量との比を意味する。本発明の化合物における置換基が重水素であると示される場合、そのような化合物は、指定の重水素原子各々について、少なくとも 3500 (指定の重水素原子各々に 52.5% の重水素取り込み)、少なくとも 4000 (60% の重水素取り込み)、少なくとも 4500 (67.5% の重水素取り込み)、少なくとも 5000 (75% の重水素取り込み)、少なくとも 5500 (82.5% の重水素取り込み)、少なくとも 6000 (90% の重水素取り込み)、少なくとも 6333.3 (95% の重水素取り込み)、少なくとも 6466.7 (97% の重水素取り込み)、少なくとも 6600 (99% の重水素取り込み)、又は少なくとも 6633.3 (99.5% の重水素取り込み) の同位体濃縮係数を有する。用語「

40

50

同位体濃縮係数」は、重水素について記載されるものと同じ様式でいずれかの同位体に適用され得ることが理解されるべきである。

【0124】

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

10

【0125】

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

20

【0126】

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

【0127】

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

30

40

【0128】

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

【0129】

本明細書で使用する場合、用語「刺激する」、「アゴニズム」及び「刺激すること」は

50

、例えば、細胞内環状アデノシンーリン酸（cAMP）における増加によって測定されるとおり、GLP1Rのシグナル伝達及び/又は活性の増加を指す。

【0130】

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

【0131】

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

【0132】

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

【0133】

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

【0134】

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

【0135】

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

【0136】

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

【0137】

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

【0138】

本発明の化合物又は中間体の得られる任意のラセミ体は、既知の方法により、例えば、光学的に活性な酸又は塩基により得たそれらのジアステレオマー塩を分離し、光学的に活性な酸性又は塩基性化合物を遊離させることにより、光学的対掌体に分割され得る。したがって、特に、塩基性部分を使用して、例えば、光学的に活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、又はカンファー-10-スルホン酸を用いて形成された塩の分別再結晶に

10

20

30

40

50

よって、本発明の化合物をその光学的对掌体に分割してもよい。本発明のラセミ化合物又はラセミ中間体はまた、キラル吸着剤を使用するキラルクロマトグラフィー、例えば、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割され得る。

【0139】

本明細書で提供される化合物（例えば、式（I）、（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、及び（Va）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩）は、有機合成の当業者によく知られるいくつかの方法で調製され得る。一例として、本明細書で提供される化合物は、合成有機化学の技術分野で知られる合成方法、又は当業者に理解されるとおりのその変形形態とともに、実施例に記載される方法を使用して合成され得る。

10

【0140】

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

【0141】

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

20

【0142】

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

【0143】

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

30

【0144】

さらなる実施形態では、組成物は、本明細書に記載されるものなどの少なくとも2種の薬学的に許容される担体を含む。医薬組成物は、経口投与、非経口投与（例えば、注射、注入、経皮又は局所投与による）、及び直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。局所投与は、吸入又は鼻腔内適用にも関係し得る。本発明の医薬組成物は、固体形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤又は坐剤を含むが、これらに限定されない）、又は液体形態（溶液、懸濁剤又は乳剤を含むが、これらに限定されない）において構成され得る。錠剤は、当技術分野で知られる方法に従って、フィルムコーティング又は腸溶コーティングのいずれかであり得る。通常、医薬組成物は、次のうち1つ以上と合わせて有効成分を含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である：

40

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

50

e) 吸収剤、着色剤、香料及び甘味料。

【0145】

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

【0146】

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

10

【0147】

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

20

【0148】

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

【0149】

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

【0150】

併存症は、例えば、2型糖尿病であり且つさらに肥満であり且つ/又はさらに心不全及び/又はNASHを示す対象におけるものであり得る。例えば、肥満の対象はまた、2型糖尿病を示し、且つ/又は心血管疾患（例えば、心不全）を示し得る。そのような対象はまた、進行性肝疾患（例えば、NASH）を示し得る。例えば、肥満の対象はまた、2型糖尿病を示し、且つ/又は心血管疾患（例えば、心不全）を示し、且つ/又は進行性肝疾患（例えば、NASH）を示し得る。対象はまた、高血圧及び/又は高い血中コレステロールレベルを有し得る。対象はまた、末梢性ニューロパチーに罹患していてもよい。

30

【0151】

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

40

【0152】

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

【0153】

50



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

【0154】

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

10

【0155】

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

20

【0156】

別の態様において、本明細書では、GLP1Rのアゴニズムによって治療可能な疾患、障害又は病態を治療する方法であって、治療的に許容される量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、及び(Va)のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）の投与を含む方法が提供される。別の実施形態では、本発明は、必要とする対象において疾患、障害又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、疾患、障害又は病態が、前述のリスト、好適には、肥満、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及び心不全（特に、駆出率が保たれた心不全）から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、及び/又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象、及び/又はNASHも有する2型糖尿病を有する対象において併存症として存在する場合を含む方法を提供する。

30

【0157】

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

40

【0158】

用語「代謝性障害又は疾患」は、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高インスリン

50

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

【0159】

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

10

【0160】

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

【0161】

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

【0162】

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

20

30

【0163】

用語「高血糖」は、本明細書で使用する場合、上昇した量のグルコースが健康な個体と比較して対象の血漿中で循環する病態を指す。高血糖は、本明細書に記載されるとおりの空腹時血中グルコースレベルの測定を含む当技術分野で知られる方法を使用して診断され得る。

【0164】

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

40

【0165】

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

【0166】

用語「肥満」は、ヒト成人において、30以上の肥満度指数（BMI）を指す（Centers for Disease Control and Prevention）。そのような対象はまた、肥満体とも称される場合がある。これは、クラスI肥満と称される。クラスII肥満は、35～39.9のBMIを有する個体を含み、クラスIII肥

50

満は、40を超えるBMIを有する個体を指す。肥満度指数(BMI)は、身長及び体重に基づく体脂肪の尺度である。計算のための式は、 $BMI = \text{キログラム単位の体重} / \text{メートル単位の身長}^2$ である。

【0167】

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

【0168】

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

10

【0169】

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

【0170】

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

20

【0171】

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

30

【0172】

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

40

【0173】

用語「心血管疾患」は、心臓又は血管に関連する疾患を指す。

【0174】

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

【0175】

用語「脳卒中」は、脳の一部への血液の供給が打ち切られる場合を指す。

50

## 【0176】

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

## 【0177】

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

## 【0178】

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

## 【0179】

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

## 【0180】

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

## 【0181】

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

## 【0182】

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

## 【0183】

したがって、別の態様において、本明細書では、（例えば、治療有効量の）式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、（IV）、（IVa）、（V）、及び（Va）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む）、及び1種以上の他の治療的に有効な薬剤を含む組み合わせ、特に、組み合わせ医薬が提供される。

## 【0184】

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

## 【0185】

組み合わせされた調製物として提供される製品は、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩（例えば、式（Ia）、（II）、（IIa）、（III）、（IIIa）、

10

20

30

40

50

( I V )、( I V a )、( V )、及び( V a )のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む)、及び同じ医薬組成物において合わせた他の治療剤、又は本発明の化合物及び別々の形態、例えば、キットの形態における他の治療剤を含む組成物を含む。

【 0 1 8 6 】

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

【 0 1 8 7 】

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

【 0 1 8 8 】

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

【 0 1 8 9 】

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

【 0 1 9 0 】

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

【 0 1 9 1 】

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

【 0 1 9 2 】

本明細書では、前述のリスト、好適には、2型糖尿病、肥満、アテローム性動脈硬化症、及び心不全(特に、駆出率が保たれた心不全)から選択され、これらが、例えば、肥満でもある2型糖尿病を有する対象、又は心不全も有する2型糖尿病を有する対象において

10

20

30

40

50

併存症として存在する場合を含む、疾患、障害又は病態を治療する方法における使用のための式 ( I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩 ( 例えば、式 ( I a )、( I I )、( I I a )、( I I I )、( I I I a )、( I V )、( I V a )、( V )、及び ( V a ) のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む) が提供され、式 ( I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、別の治療剤との投与のために調製される。

【 0 1 9 3 】

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

10

【 0 1 9 4 】

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

20

【 0 1 9 5 】

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

30

【 0 1 9 6 】

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

40

【 0 1 9 7 】

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

【 0 1 9 8 】

一実施形態では、他の治療剤は、以下から選択される :

50

1. インスリン、インスリン誘導体及び模倣物などの抗糖尿病剤；スルホニル尿素（例えば、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリブリド、グリメピリド、グリビジド）などのインスリン分泌促進物質；グリブリド及びアマリール；メグリチニド、例えば、ナテグリニド及びレパグリニドなどのインスリン分泌性スルホニル尿素受容体リガンド；インスリン作用を増強し（例えば、インスリン感作によって）、それにより末梢組織におけるグルコース利用を促進するチアゾリジンジオン（例えば、ロシグリタゾン（A V A N D I A）、トログリタゾン（R E Z U L I N）、ピオグリタゾン（A C T O S）、バラグリタゾン、リボグリタゾン、ネトグリタゾン、トログリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、アダグリタゾン、ダルグリタゾン；P T P - 1 1 2などのタンパク質チロシンホスファターゼ - 1 B（P T P - 1 B）阻害剤；トルセトラピブなどのコレステリルエステル転送タンパク質（C E T P）阻害剤、S B - 5 1 7 9 5 5、S B - 4 1 9 5 0 5 2、S B - 2 1 6 7 6 3、N N - 5 7 - 0 5 4 4 1及びN N - 5 7 - 0 5 4 4 5などのG S K 3（グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3）阻害剤；G W - 0 7 9 1及びA G N - 1 9 4 2 0 4などのR X Rリガンド；カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エンバグリフロジン、エルツグリフロジン、イブラグリフロジン、ルセオグリフロジン、レモグリフロジンエタポン酸エステル、ソタグリフロジン、トホグリフロジンなどのナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤；B A Y R 3 4 0 1などのグリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤；グルコース利用を促進すること、肝グルコース産生を減少させること及び/又は腸管グルコース排出を減らすことによって作用するメトホルミン及び他の薬剤などのピグアナイド；アカルボース及びミギトイなどのアルファ - グルコシダーゼ阻害剤並びに炭水化物消化及び結果的に腸からの吸収を遅くし、食後高血糖を低減する他の薬剤；トリゼパチド（t r i z e p a t i d e）、C T - 8 6 8、C T - 3 8 8、A M G 1 3 3、H M 1 5 2 1 1、N N 9 4 2 3、T A K - 0 9 4、L B T - 6 0 3 0、Z P - I - 9 8、N N 9 7 0 9、R G 7 6 8 5、R G 7 6 9 7、S A R 4 3 8 3 3 5などのG I P R修飾薬；並びにビルダグリブチンなどのD P P I V（ジペプチジルペプチダーゼI V）阻害剤；

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

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

10

20

30

40

50

IIアンタゴニスト；並びにAlk7アンタゴニスト；

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

5．フェノフィブラート、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、テサグリタザル、BMS-298585、L-796449、特許出願国際公開第2004/103995号パンフレットに具体的に記載される化合物、すなわち、実施例1～35の化合物若しくは請求項21において具体的に列挙される化合物、又は特許出願国際公開第03/043985号パンフレットにおいて具体的に記載される化合物、すなわち、実施例1～7の化合物若しくは請求項19において具体的に列挙される化合物及び特に、(R)-1-{4-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-ベンゼンスルホニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-カルボキシ又はその塩などのペルオキシソーム増殖因子-活性化因子受容体のアゴニスト；

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

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

【0199】

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

【実施例】

【0200】

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

【0201】

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

【0202】

以下の実施例及び本明細書の他の箇所で使用される略語は以下のとおりである：



|                                                         |                                                  |    |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----|
| A <sub>0</sub>                                          | 低濃度でのヒル曲線のプラトー値                                  |    |
| AC <sub>50</sub>                                        | 最大半量化合物効果の濃度                                     |    |
| A <sub>inf</sub>                                        | 高濃度でのヒル曲線のプラトー値                                  |    |
| BSA                                                     | ウシ血清アルブミン                                        |    |
| BOC                                                     | 三級ブチルカルボキシ                                       |    |
| br                                                      | ブロード                                             |    |
| BSA                                                     | ウシ血清アルブミン                                        |    |
| cAMP                                                    | 環状アデノシンーリン酸                                      |    |
| CDI                                                     | カルボニルジイミダゾール                                     |    |
| CO <sub>2</sub>                                         | 二酸化炭素                                            | 10 |
| d                                                       | 二重線                                              |    |
| dd                                                      | 二重線の二重線                                          |    |
| DBU                                                     | ジアザビシクロウンデセン                                     |    |
| DCM                                                     | ジクロロメタン                                          |    |
| DEEA / DIPEA                                            | ジエチルイソプロピルアミン                                    |    |
| DMA                                                     | ジメチルアセトアミド                                       |    |
| MEM                                                     | ダルベッコ改変イーグル培地                                    |    |
| DMF                                                     | N, N - ジメチルホルムアミド                                |    |
| DMI                                                     | ジメチルイミダゾリジノン                                     |    |
| DMPU                                                    | N, N - ジメチルプロピレン尿素                               | 20 |
| DMSO                                                    | ジメチルスルホキシド                                       |    |
| EC                                                      | 有効濃度                                             |    |
| EC <sub>0</sub>                                         | 応答をもたらさない化合物の有効濃度                                |    |
| EC <sub>50</sub>                                        | 最大半量応答をもたらす化合物の有効濃度 ( μ M 単位の AC <sub>50</sub> ) |    |
| EC <sub>100</sub>                                       | 最大 ( 100 % ) 応答をもたらす化合物の有効濃度                     |    |
| EDTA                                                    | エチレンジアミン四酢酸                                      |    |
| E <sub>max</sub>                                        | 有効性 : 投与された薬剤から達成可能な最大応答                         |    |
| ESI                                                     | エレクトロスプレーイオン化                                    |    |
| EtOAc                                                   | 酢酸エチル                                            |    |
| EtOH                                                    | エタノール                                            | 30 |
| FA                                                      | ギ酸                                               |    |
| FBS                                                     | ウシ胎仔血清                                           |    |
| G418                                                    | ジェネテシン、選択抗生物質                                    |    |
| GLP1                                                    | グルカゴン様ペプチド1                                      |    |
| GLP1R                                                   | グルカゴン様ペプチド1受容体                                   |    |
| GPCR                                                    | Gタンパク質共役型受容体                                     |    |
| h                                                       | 時間                                               |    |
| HATU                                                    | ( 1 - [ ビス ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 1 H              |    |
| - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホス |                                                  |    |
| フェート )                                                  |                                                  | 40 |
| hGLP1R                                                  | ヒトグルカゴン様ペプチド1受容体                                 |    |
| HPLC                                                    | 高圧液体クロマトグラフィー                                    |    |
| HTRF                                                    | ホモジニアス時間分解蛍光法                                    |    |
| IBMX                                                    | 3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン                         |    |
| KHMDs                                                   | カリウムビス ( トリメチルシリル ) アミド                          |    |
| LCMS                                                    | 液体クロマトグラフィー及び質量分析                                |    |
| MeCN                                                    | アセトニトリル                                          |    |
| MeOH                                                    | メタノール                                            |    |
| MS                                                      | 質量分析                                             |    |
| m                                                       | 多重線                                              | 50 |

|                                                                      |                              |    |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|----|
| m g                                                                  | ミリグラム                        |    |
| m i n                                                                | 分                            |    |
| m l                                                                  | ミリリットル                       |    |
| m M                                                                  | ミリモル濃度                       |    |
| m m o l                                                              | ミリモル                         |    |
| n M                                                                  | ナノモル濃度                       |    |
| m / z                                                                | 質量対電荷比                       |    |
| N M R                                                                | 核磁気共鳴                        |    |
| N D                                                                  | 未決定                          |    |
| P B S                                                                | リン酸緩衝食塩水                     | 10 |
| P d ( O A c ) <sub>2</sub>                                           | 酢酸パラジウム ( I I )              |    |
| P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> | 1, 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フ  |    |
| ェロセン - パラジウム ( I I ) ジクロリドジクロロメタン錯体                                  |                              |    |
| P d ( O A c ) <sub>2</sub>                                           | 酢酸パラジウム ( I I )              |    |
| p p m                                                                | 百万分率                         |    |
| P y B O P                                                            | ベンゾトリアゾール - 1 - オキシトリピロリジノ   |    |
| ホスホニウムヘキサフルオロホスファート                                                  |                              |    |
| P y B r o P                                                          | プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオ       |    |
| ロホスファート                                                              |                              |    |
| r a c                                                                | ラセミ                          | 20 |
| R t                                                                  | 保持時間                         |    |
| r t                                                                  | 室温                           |    |
| s                                                                    | 一重線                          |    |
| S F C                                                                | 超流体二酸化炭素                     |    |
| S M                                                                  | 出発物質 / 出発物質 ( 複数 )           |    |
| S E M - C l                                                          | 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチルクロリド |    |
| t                                                                    | 三重線                          |    |
| T F A                                                                | トリフルオロ酢酸                     |    |
| T H F                                                                | テトラヒドロフラン                    |    |
| T M S                                                                | トリメチルシリル                     | 30 |
| T M S C l                                                            | トリメチルシリルクロリド                 |    |
| T o l                                                                | トルエン                         |    |
| ターボグリニャール                                                            | 塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム錯体溶液     |    |
| v / v                                                                | 体積 / 体積                      |    |
| μ L                                                                  | マイクロリットル                     |    |
| μ M                                                                  | マイクロモル濃度                     |    |

## 【 0 2 0 3 】

一般的な条件 :

N M R

特記しない限り、試薬及び溶媒は、市販の供給業者から受け取ったものが使用された。 40

プロトン核磁気共鳴 ( <sup>1</sup> H N M R ) スペクトルは、( a ) T o p S p i n プログラム制御下で I C O N - N M R を使用する B r u k e r A V A N C E 4 0 0 M H z 又は 5 0 0 M H z N M R 分光計 ; ( b ) T o p S p i n 3 . 2 プログラム制御下で C o n s o l e - A v a n c e I I I 4 0 0 を使用する B r u k e r A S C E N D 4 0 0 M H z N M R 分光計 ; 又は ( c ) T o p S p i n 3 . 2 プログラム制御下で C o n s o l e - A v a n c e I I I H D を使用する B r u k e r A S C E N D 4 0 0 M H z N M R 分光計上で記録された。スペクトルは、別段の指定がない限り 2 9 3 ~ 2 9 8 K で測定され、溶媒共鳴に対して参照された。スペクトルは p p m ( ) で与え、カップリング定数 J はヘルツで報告する。テトラメチルシラン ( T M S ) が、内部標準として使用された。

## 【0204】

## NMR - 01

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

## 【0205】

## NMR - 02

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

## 【0206】

## LCMS 機器

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

## 【0207】

## LCMS方法1:(酸性)

機器:Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器;カラム:AcQuity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1.7µm、21×30mm;2分分析時間、2% 溶媒B 0~0.1分、298% 溶媒B:溶媒A 0.1~1.8分、98% 溶媒B 0.2分間。溶媒:溶媒A=水中の0.1% ギ酸(v/v)、溶媒B=アセトニトリル中の0.1% ギ酸(v/v)。注入体積2~5µL;UV検出アレイ210~400、質量検出120~1250(エレクトロスプレーイオン化);カラム 50;流速 1.0mL/分。

## 【0208】

## LCMS方法2:(塩基性)

機器:Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器;カラム:AcQuity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1.7µm、21×50mm;2分分析時間、2% 溶媒B 0~0.1分、298% 溶媒B:溶媒A 0.1~1.8分、98% 溶媒B 0.2分間。溶媒:溶媒A=水中の5mM 水酸化アンモニウム、溶媒B=アセトニトリル中の5mM 水酸化アンモニウム。注入体積2~5µL;UV検出アレイ210~400、質量検出120~1250(エレクトロスプレーイオン化);カラム 50;流速 1.0mL/分。

## 【0209】

## LCMS方法3:(生成物分析-酸性)

機器:Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器;カラム AcQuity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1.7µm、21×30mm;5.2分 分析時間、298% 溶媒B:溶媒A 0~5.15分、98% 溶媒B 5.15~5.20。溶媒:溶媒A=水中の0.1% ギ酸(v/v)、溶媒B=アセトニトリル中の0.1% ギ酸(v/v)。注入体積2~5µL;UV検出アレイ210~400、質量検出120~1600;カラム 50、流速 1.0mL/分。

## 【0210】

10

20

30

40

50

## LCMS方法4：(生成物分析 - 塩基性)

機器：Waters Acquity UPLC、フォトダイオードアレイ検出器；カラム Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1.7 μm、21×30 mm；5.2分 分析時間、2 98% 溶媒B：溶媒A 0～5.15分、98% 溶媒B 5.15～5.20。溶媒：溶媒A = 水中の5 mM 水酸化アンモニウム、溶媒B = アセトニトリル中の5 mM 水酸化アンモニウム)。注入体積2～5 μL；UV検出アレイ210～400、質量検出120～1600；カラム 50、流速 1.0 mL/分。

## 【0211】

## HRMS方法5：

機器：Agilent 1200 LC/G1956A、ダイオードアレイ検出器；カラム：Chromolith Flash C<sub>18</sub>、1.6ミクロン 2×25 mm；1.5分 分析時間、5 95% 溶媒B：溶媒A 0 1.2分、続いて95% 溶媒B 1.21 1.5分。溶媒：溶媒A = 水中の0.0375% TFA (v/v)、溶媒B = アセトニトリル中の0.01875% TFA (v/v)。注入体積2～5 μL；UV検出220及び254 nm、質量検出100～1000 (エレクトロスプレーイオン化)；カラム 50；流速 1.5 mL/分。

10

## 【0212】

## LCMS - 方法 - C2：

機器：Acquity BEH C<sub>18</sub>；粒径：1.7 μm；カラムサイズ：2.1×50 mm；

20

溶離液A：2 mM 酢酸アンモニウムに続いて水中の0.1% ギ酸；

溶離液B：アセトニトリル中の0.1% ギ酸；

勾配：流速：0.550 ml/分にて0.01分で95：5、流速：0.600 ml/分にて0.60分で30：70、流速：0.650 ml/分にて0.80分で10：90、流速：0.650 ml/分にて1.10分から1.70分まで0：100、流速：0.550 ml/分にて1.71分から2.0分まで95：5；カラム温度：室温

## 【0213】

## LCMS - 方法 - H3：

機器：Waters、X-Bridge C<sub>18</sub> (50×4.6 mm)、3.5 μm；

溶離液A：水中の5 mM 炭酸水素アンモニウム；

30

溶離液B：アセトニトリル；

勾配：流速：1.0 ml/分にて0.01分で95：05、流速1.0 ml/分にて2.80分で15：85、3.50分から5.0分まで05：95、5.01分から6.0分まで95：05；カラム温度：室温

## 【0214】

## キラル分取HPLC方法

機器：Shimadzu LC-20AP及びUV検出器。

カラム：CHIRALPAK IG, (250×21.0) mm, 5ミクロン、

カラム流速：16.0 ml/分。

移動相：(A)メタノール中の0.1% DEA。

40

UVスペクトルは、276.0 nmラムダマックスで記録された。

均一濃度比は以下であった。

## 【0215】

## 【表13】

| 時間 (min) | %A  |
|----------|-----|
| 0.01     | 100 |
| 18.00    | 100 |

50

## 【0216】

HPLC方法MC-1:

機器: Waters AutoPurification HPLC; カラム: Waters XBridge BEH C<sub>18</sub> OBD分取カラム(130、5 μm、10 mm×150 mm); 4.7分 分析時間、98% 溶媒A 0~0.2分、98 2% 溶媒A 0.2~2.8分、2% 溶媒A 2.8~3.8分、2 98% 溶媒A 3.8~3.85分、98% 溶媒A 3.85~4.7分。溶媒: 溶媒A = 水中の5 mM 水酸化アンモニウム、溶媒B = アセトニトリル中の5 mM 水酸化アンモニウム。注入体積 300 μL; Waters 2998 フォトダイオードアレイ検出器210-400、Waters Acquity QDa 質量分析計(150~200 amu); 流速 10 mL/分。 10

## 【0217】

HPLC方法MC-2

機器: Waters AutoPurification HPLC; カラム: Waters XBridge BEH C<sub>18</sub> OBD分取カラム(130、5 μm、10 mm×150 mm); 4.7分 分析時間、98% 溶媒A 0~0.2分、98 55% 溶媒A 0.2~1.09分、55 45% 溶媒A 1.09~1.91分、45 2% 溶媒A 1.91~2.8分、2% 溶媒A 2.8~3.8分、2 98% 溶媒A 3.8~3.85分、98% 溶媒A 3.85~4.7分。溶媒: 溶媒A = 水中の5 mM 水酸化アンモニウム、溶媒B = アセトニトリル中の5 mM 水酸化アンモニウム。注入体積 300 μL; Waters 2998 フォトダイオードアレイ検出器210-400、Waters Acquity QDa 質量分析計(150~200 amu); 流速 10 mL/分。 20

## 【0218】

HPLC方法MC-3

機器: Waters AutoPurification HPLC; カラム: Waters XBridge BEH C<sub>18</sub> OBD分取カラム(130、5 μm、10 mm×150 mm); 4.7分 分析時間、98% 溶媒A 0~0.2分、98 50% 溶媒A 0.2~1.09分、50 40% 溶媒A 1.09~1.91分、40 2% 溶媒A 1.91~2.8分、2% 溶媒A 2.8~3.8分、2 98% 溶媒A 3.8~3.85分、98% 溶媒A 3.85~4.7分。溶媒: 溶媒A = 水中の5 mM 水酸化アンモニウム、溶媒B = アセトニトリル中の5 mM 水酸化アンモニウム。注入体積 300 μL; Waters 2998 フォトダイオードアレイ検出器210-400、Waters Acquity QDa 質量分析計(150~200 amu); 流速 10 mL/分。 30

## 【0219】

LCMS方法MC-1: (生成物分析 - 酸性)

機器: Waters Acquity Classic; カラム Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>(2.1×50 mm、1.7 μm); 3分 分析時間、98% 溶媒A 0~0.1分、98 2% 溶媒A 0.1~2.10分、2 98% 溶媒A 2.1~2.6分、2 98% 溶媒A 2.6~2.7分、98% 溶媒A 2.7~3分。溶媒: 溶媒A = 水中の0.1% ギ酸(v/v)、溶媒B = アセトニトリル中の0.1% ギ酸(v/v)。注入体積 1 μL; Acquity UPLC フォトダイオードアレイ検出器200-400、Waters SQ検出器2 質量分析計(質量検出 150~1500 amu)、Thermo Corona Veo RS 荷電エアロゾル検出器; 50 のカラム、流速 1.0 mL/分。 40

## 【0220】

LCMS方法MC-2: (生成物分析 - 酸性)

機器: Waters Acquity Classic; カラム Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>(2.1×50 mm、1.7 μm); 3分 分析 50

時間、98% 溶媒 A 0 ~ 0.1 分、98% 2% 溶媒 A 0.1 ~ 2.10 分、2% 溶媒 A 2.1 ~ 2.6 分、2% 98% 溶媒 A 2.6 ~ 2.7 分、98% 溶媒 A 2.7 ~ 3 分。溶媒：溶媒 A = 水中の 0.1% ギ酸 (v/v)、溶媒 B = アセトニトリル中の 0.1% ギ酸 (v/v)。注入体積 1  $\mu$ L；Acquity UPLC フォトダイオードアレイ検出器 200 - 300、Waters SQ 検出器質量分析計 (質量検出 150 ~ 1500 amu)、Thermo Corona Veo RS 荷電エアロゾル検出器；55 のカラム、流速 1.0 mL / 分。

【0221】

実施例 1 A：中間体の調製

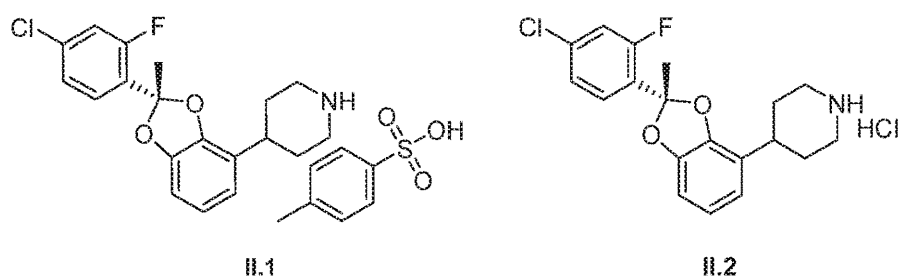
中間体 II.1 及び II.2：

10

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

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

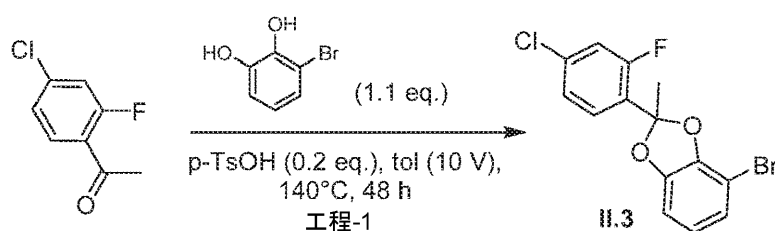
【化 4 2】



20

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

【化 4 3】



30

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

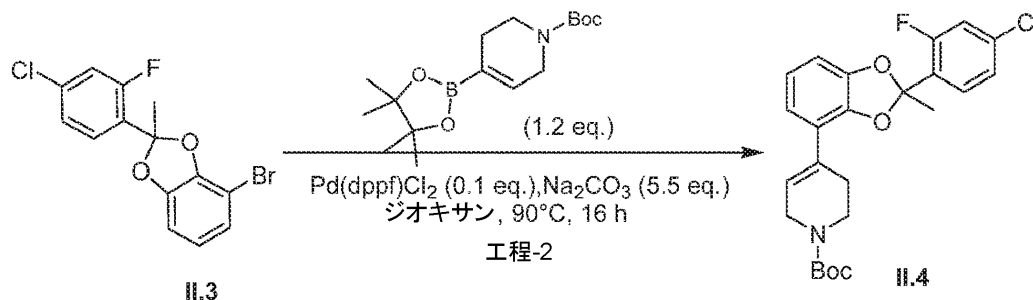
40

50

## 【 0 2 2 2 】

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

## 【 化 4 4 】



10

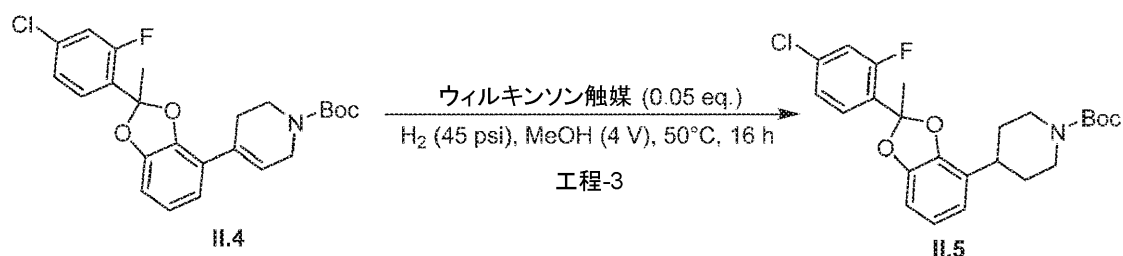
ジオキサン ( 1 5 0 0 m L ) 中の I I . 3 ( 1 5 0 g 、 4 3 6 . 5 8 m m o l ) の溶液に、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 6 2 . 0 0 g 、 5 2 3 . 9 0 m m o l ) 、  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 2 5 4 . 5 0 g 、 2 4 0 1 . 1 9 m m o l ) 及び  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ( 3 1 . 9 9 g 、 4 3 . 6 6 m m o l ) を 2 5 で加えた。混合物を、90 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  、石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1 ) により精製して、黄色油として I I . 4 ( 5 0 g 、 1 1 2 . 1 1 m m o l 、 純度 9 6 % 、 収率 4 4 % ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 5 2 ( t ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 1 9 - 7 . 1 0 ( m , 2 H ) , 6 . 8 5 - 6 . 7 3 ( m , 3 H ) , 6 . 3 7 ( b r s , 1 H ) , 4 . 2 2 - 4 . 0 3 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 5 5 ( m , 2 H ) , 2 . 5 6 ( b r d ,  $J = 1 4 . 3 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 2 . 0 8 ( d ,  $J = 0 . 6 \text{ Hz}$  , 3 H ) , 1 . 5 1 ( s , 9 H ) .

20

## 【 0 2 2 3 】

工程 3 : 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( I I . 5 ) の合成

## 【 化 4 5 】



40

$\text{MeOH}$  ( 2 0 0 m L ) 中の I I . 4 ( 5 0 g 、 1 1 2 . 1 3 m m o l ) の溶液に、(  $\text{C}_6\text{H}_5$  )  $_3\text{P}$  )  $_3\text{RhCl}$  ( 5 . 1 9 g 、 5 . 6 1 m m o l ) を 2 5 で加えた。混合物を、 $\text{H}_2$  下にて 5 0 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$  、  $\text{PE} : \text{EA} = 1 0 : 1$  ) により精製して、黄色油として I I . 5 ( 3 7 . 5 g 、 8 3 . 7 1 m m o l 、 純度 9 8 % 、 収率 7 5 % ) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 5 2 ( t ,  $J = 8 . 3 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 7 . 1 9 - 7 . 0 8 ( m , 2 H ) , 6 . 8 1 - 6 . 7 5 ( m , 1 H ) , 6 . 7 4 - 6 . 7 0 ( m , 1 H ) , 6 . 6 7 ( d d ,  $J = 0 . 9 , 7$

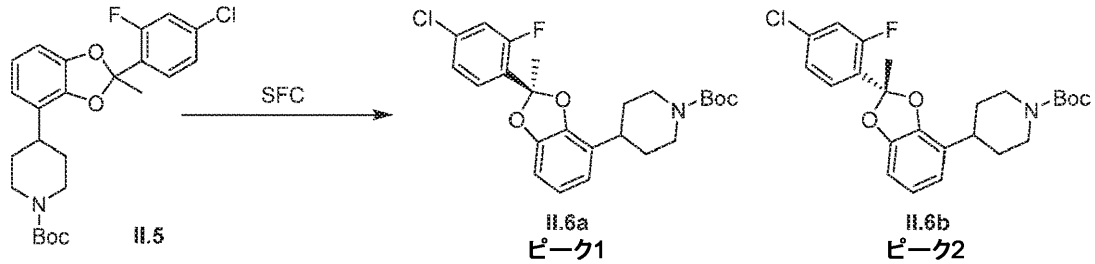
50

. 8 Hz, 1 H), 4.25 (br s, 2 H), 2.83 (tt, J = 3.7, 11.9 Hz, 3 H), 2.06 (d, J = 0.7 Hz, 3 H), 1.86 - 1.64 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H).

【0224】

工程4：SFC分離II.6a及びII.6b

【化46】



10

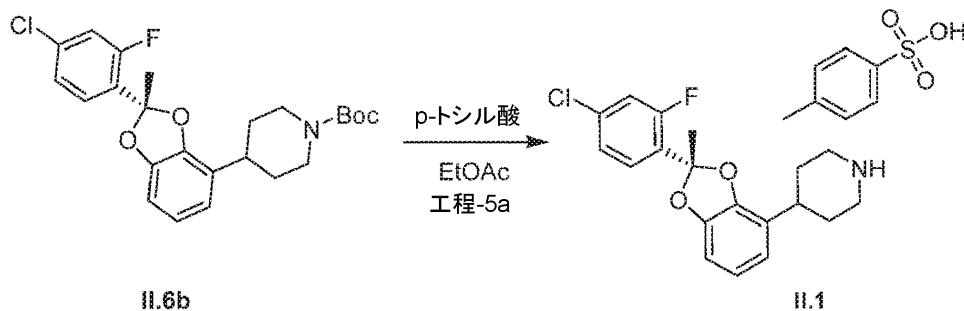
II.5 (170 g、379.52 mmol、純度96%)を、SFC (CAS - WH - ANA - SFC - A (Agilent - 1260)、カラム：Chiralpak AD - 3 50 x 4.6 mm I.D.、3 μm；移動相：CO<sub>2</sub>に関する相A、及びIPA (0.05% DEA)に関する相B；勾配溶出：A中のB 5% ~ 40%；流速：3 mL / 分；検出器：DAD；カラム温度：35 °C；背圧：100 Bar)により精製して、II.6a (77 g、171.90 mmol、100% e.e.)及びII.6b (75 g、167.44 mmol、100%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

20

【0225】

工程5a：(S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-4-メチルベンゼンスルホン酸II.1の合成

【化47】



30

EtOAc (200 mL)中の化合物II.6b (19.4 g、43.3 mmol、1.0 eq)の溶液に、TsOH · H<sub>2</sub>O (9.88 g、51.9 mmol、1.20 eq)を加えた。添加の後、淡黄色懸濁液を45 °Cで12時間攪拌した。反応混合物を、石油エーテル (400 mL)に注ぎ、濾過し、回収し、乾燥させた。精製を伴わない。白色固体としてII.1 (20.0 g、36.9 mmol、収率85.2%、純度96.0%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.58 (br d, J = 8.63 Hz, 1 H), 8.31 (br d, J = 8.25 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.00 Hz, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.34 (dd, J = 8.38, 1.75 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.88 Hz, 2 H), 6.82 - 6.87 (m, 2 H), 6.68 - 6.74 (m, 1 H), 3.37 (br d, J = 12.51 Hz, 2 H), 2.94 - 3.07 (m, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.84 - 1.94 (m, 4 H).

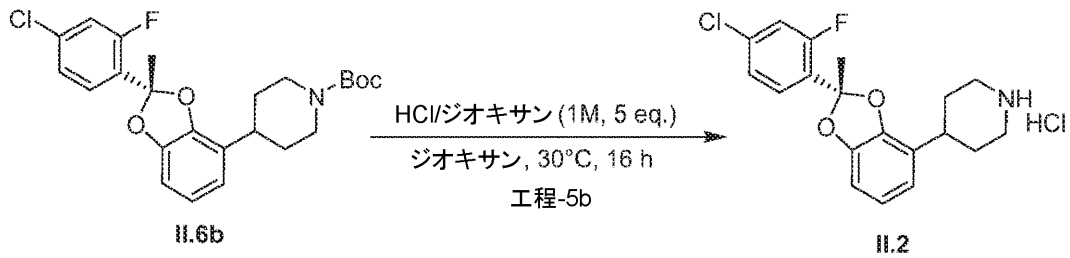
40

50



## 【0226】

工程5b：(S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン塩酸塩(II.2)の合成  
【化48】



10

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

20

## 【0227】

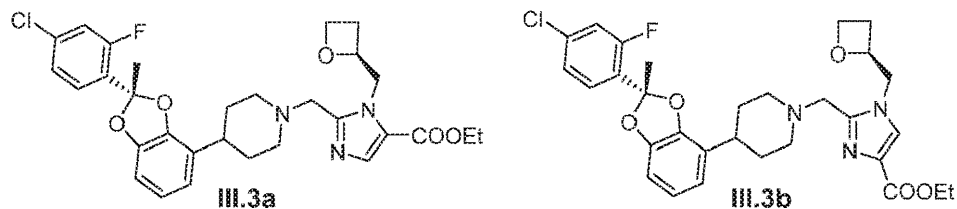
中間体III.3a及びIII.3b：

2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-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)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.3a)；及び

2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-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)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(III.3b)

30

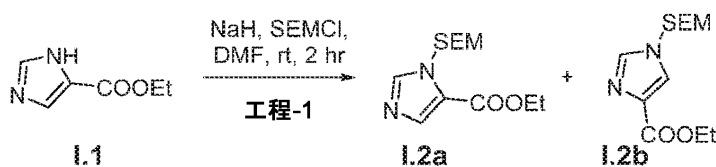
## 【化49】



40

工程1：1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル及び1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(それぞれI.2a、I.2b)の合成

## 【化50】



50

3 Lの四口フラスコにおいて、DMF (1500 mL)中のイミダゾール-4-カルボン酸エチル1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H(I.1)(50 g、0.356 mol)の溶液に、鉱油中のNaH 55~60%(18.56 g、0.464 mol)を窒素下にて0 で少量ずつ加え、30分後、SEM-Cl(43.1 mL、235 mmol)を、0 で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の進行を、TLC上でモニターした。反応の完了後、反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(2000 mL)でクエンチし、水層を、酢酸エチル(3×1000 mL)で抽出した。合わせた有機相を、冷水(2×500 mL)及び塩水(250 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。SiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィー精製(EtOAc/ヘプタン 0~40%)によって、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.2a)(50 g、収率:51.8%)及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.2b)(21 g、収率21.8%)を得た。

10

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.2a):LCMS方法C2:Rt=1.36分;MS m/z 271.2[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.15(d, J=1.1 Hz, 1H), 7.69(d, J=1.0 Hz, 1H), 5.64(s, 2H), 4.27(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.49(t, J=7.9 Hz, 2H), 1.34-1.15(m, 3H), 0.83(t, J=7.8 Hz, 2H), -0.06(s, 9H).

20

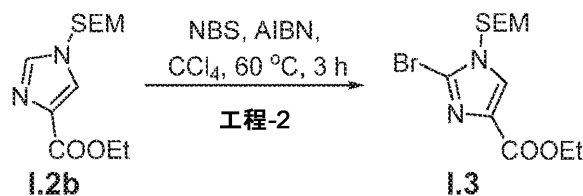
1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.2b):LCMS方法C2:Rt=1.31分;MS m/z 271.2[M+H]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.02(d, J=1.4 Hz, 1H), 7.93(d, J=1.3 Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.24(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.50(dd, J=8.5, 7.5 Hz, 2H), 1.28(t, J=7.1 Hz, 3H), 0.86(dd, J=8.6, 7.5 Hz, 2H), -0.024(s, 9H).

## 【0228】

工程2:2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.3)の合成

30

## 【化51】



CCl<sub>4</sub>(180 mL)中の1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.2b)(6 g、0.022 mol)の溶液において、NBS(4.186 g、0.023 mol)及びAIBN(0.193 g、0.0011 mol)を窒素下で加え、反応混合物を、60 まで3時間加熱した。反応の進行を、TLC上でモニターした。反応の完了後、反応混合物を水(250 mL)で希釈し、DCM(2×200 mL)で抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。SiO<sub>2</sub>上でのクロマトグラフィー精製(EtOAc/ヘプタン 0~12%)によって、2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.3)(4.5 g、収率58.1%)を得た。LCMS方法C2:Rt=1.35分;MS m/z 351.1[M+2]<sup>+</sup>;<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.24(s, 1H), 5.34(s, 2H), 4.23(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.54(t, J=7.9 Hz, 2H)

40

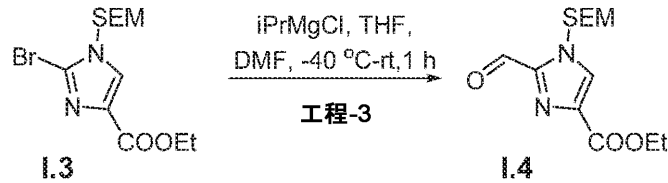
50

, 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.9 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H).

【0229】

工程3：2-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.4)の合成

【化52】



10

乾燥THF(148 mL)中の2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.3)(4.5 g、0.0129 mol)の溶液に、THF中の*i*-PrMgCl 2.0 M(13.39 mL、0.0387 mol)を-40で20分間かけて滴下して加えた。反応混合物をさらに-78まで冷却し、15分間攪拌し、無水DMF(6.607 g、0.090 mol)を、-78で加え、続いて室温まで温め、室温で1時間攪拌した。反応の進行は、TLC上でモニターされた。反応の完了後、反応混合物を、3N HClでクエンチしてpH 6~7に調整し、水層を、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相を、塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物2-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.4)(3.5 g、収率91.0%)を得て、これをさらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS方法C2: Rt = 1.32分; MS m/z 299.2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.41-4.18 (t, 2H), 3.53 (t, J = 22.9, 8.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.31-1.17 (m, 2H), -0.03-0.14 (m, 9H).

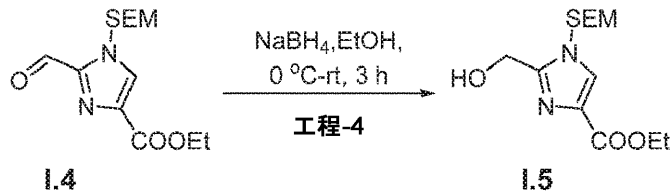
20

30

【0230】

工程4：2-(ヒドロキシメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.5)の合成

【化53】



40

エタノール(53 mL)中の2-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.4)(3.5 g、0.011 mol)の溶液に、NaBH<sub>4</sub>(0.830 g、0.022 mol)を窒素下で加え、室温で3時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を、水(30 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製の2-(ヒドロキシメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(I.5)(3.5 g、収率99.3%)を得た。それを、さらに精製することなく次の工程において使用した。LCMS方法C2: Rt = 1.22分; MS m/z 301.4 [M+1]<sup>+</sup>.

50

## 【0231】

工程5：2 - ((メチルスルホニル)オキシ)メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル (I.6) の合成

## 【化54】



10

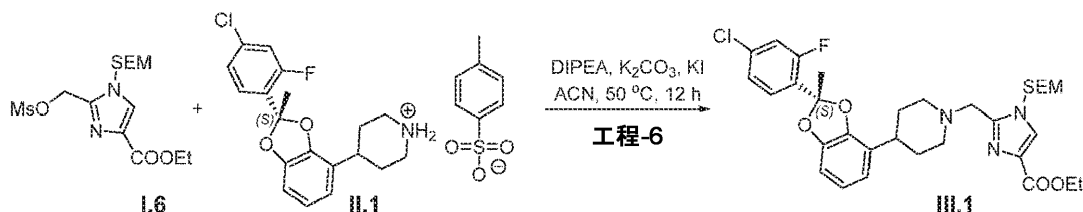
DCM (148 mL) 中の 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸塩 (I.5) (4.5 g、0.01499 mol) の溶液に、TEA (4.88 mL、0.035 mol) を 0 で加えた後、メタンスルホニルクロリド (1.47 g、0.013 mol) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応の進行を TLC 上でモニターした。反応の完了後、反応混合物を DCM (150 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、pH を 8 に調整した。有機相を塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物 (I.6) (3 g、68% 収率)、2 - ((メチルスルホニル)オキシ)メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチルを得て、これをさらに精製することなく次の工程のために使用した。

20

## 【0232】

工程6：(S) - 2 - ((4 - ((2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル (III.1) の合成

## 【化55】



30

アセトニトリル (20 mL) 中の (S) - 4 - ((2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イウム, 4 - メチルベンゼンスルホン酸トシル塩 (II.1) (1.24 g、0.0024 mol) の溶液に、DIPEA (5.12 g、0.039 mol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。2 - ((メチルスルホニル)オキシ)メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル (I.6) (3 g、0.0079 mol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.29 g、0.0238 mol) を加えた後、KI (1.32 g、0.0079 mol) を加え、反応混合物を 60 で 12 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濃縮し、残渣を、水 (100 mL) で溶解させ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相物を、塩水 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製 (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 20%) によって、(S) - 2 - ((4 - ((2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) 40

40

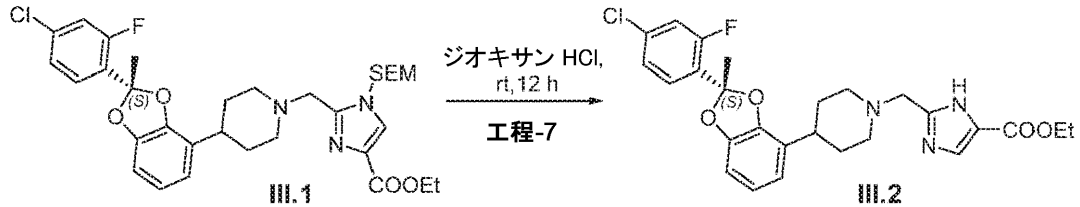
50

エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(III.1)(1g、収率20%)を得た。LCMS方法C2: Rt = 1.58分; MS m/z 631 [M+1]<sup>+</sup>。

【0233】

工程7: (S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.2)の合成

【化56】



10

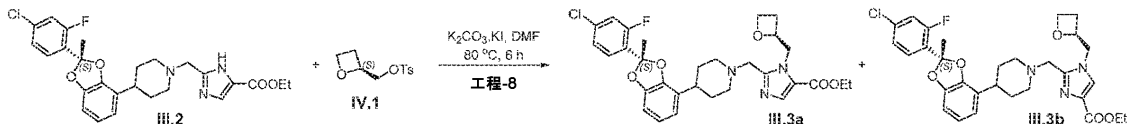
1,4-ジオキサン(10 mL)中の(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(III.1)(1.3g、0.002 mol)の溶液に、ジオキサン中のHCl 4M(15 mL)を0 で滴下して加え、反応物を室温で12時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にしてpH8にし、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製(EtOAc/ヘプタン 0~80%)によって、(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.2)(0.5g、収率48.5%)を得た。LCMS方法C2: Rt = 1.23分; MS m/z 500.4 [M+1]<sup>+</sup>。

20

【0234】

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

【化57】



40

DMF(5 mL)中の(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.2)(0.5g、0.001 mol)の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸(S)-オキセタン-2-イルメチル(IV.1)(0.315g、0.0013 mol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.415g、0.003 mol)、KI(0.166g、0.001 mol)を窒素下に加え、混合物を80 で6時間攪拌した。反応を、TLC上でモニターした。反応の完了後、反

50

応混合物を室温まで冷却し、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製 (EtOAc / ヘプタン 60 ~ 80 %) によって、2 - ( (4 - ( (S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( (S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (III. 3 a) (0.09 g、収率: 15.8 %)、及び 2 - ( (4 - ( (S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( (S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル (III. 3 b) (0.140 g、収率 24.6 %) を得た。

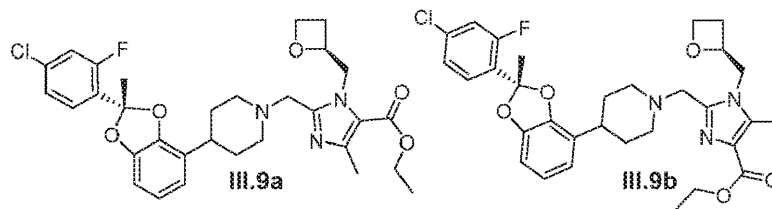
2 - ( (4 - ( (S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( (S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (III. 3 a)。LCMS 方法 C2: Rt = 1.40 分; MS m/z 570.5 [M + 1] +。

2 - ( (4 - ( (S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( (S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル (III. 3 b)。LCMS 方法 C2: Rt = 1.35 分; MS m/z 570.5 [M + 1] +。

【0235】

中間体 III. 9 a 及び III. 9 b :

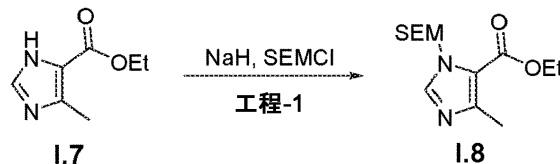
【化58】



30

工程 1 : 4 - メチル - 1 - ( (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル、5 - メチル - 1 - ( (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル (I. 8)

【化59】



40

4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (I. 7) (10.47 g、67.9 mmol) を、DMF (170 mL) 中で溶解させた後、0 にし、油中の NaH、60 % (3.53 g、88 mmol) を加えた。溶液を即座にバブリングし、10 分間攪拌した後、SEMCl (13.25 mL、74.7 mmol) を加えた。次に、溶液を 0 で 1 時間攪拌した後、それを飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。次に、有機物を、飽和塩化アンモニウム溶液で複数回洗浄した後、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を濾過し、橙色油まで濃縮した。油を順相カラム上にそのまま注入し、0 ~ 70 % EtOAc : ヘプタンを介して 40 分間かけて精製した。生成物 (I. 8) は、45 % EtOAc で溶出する。同定された画分を回収し、

50

濃縮して、黄色油を得て、これを高真空下で乾燥させた後、そのまま進めた。(12.32 g、収率60.1%)。LCMS方法3: Rt = 1.98分; MS m/z 285.1 [M+1]<sup>+</sup>。

【0236】

工程2: 2-ブロモ-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.9)

【化60】



10

4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.8)(12.32 g、40.8 mmol)を、DCM(204 mL)中で溶解させた後、NBS(7.84 g、44.1 mmol)及びAIBN(0.670 g、4.08 mmol)を加えた。次に、溶液を70℃で1時間還流した後、それを橙色の回収液まで濃縮し、これを直接的に順相カラム上に置き、0~40% EtOAc:ヘプタンを介して40分間かけて精製した。生成物(I.9)は、25% EtOAcで溶出する。同定された画分を回収し、濃縮して、黄色油を得て、これを高真空下で乾燥させ、そのまま使用した。(14.169 g、収率88%)。LCMS方法3: Rt = 2.61分; MS m/z 365.0 [M+1]<sup>+</sup>。

20

【0237】

工程3: 2-ホルミル-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.10)

【化61】



30

2-ブロモ-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.9)(500 mg、1.274 mmol)を、THF(6.3 mL)中で溶解させた後、DMF(691 μL)を加えた。次に、溶液を-78℃に冷却した後、1.3 N ターボグリニヤール(2940 μL、3.82 mmol)を加えた。次に、溶液を-78℃で1時間攪拌した後、続いて1.3 N ターボグリニヤール(1960 μL、2.55 mmol)を溶液に加え、これを室温まで温めた後、続いて溶液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、有機物を濃縮した。次に、溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウムで洗浄した。次に、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて濾過し、黄色がかった油まで濃縮して、これを、0~100% EtOAc:ヘプタン勾配下にて20分間かけて順相カラムを介して精製した。生成物(I.10)は、40% EtOAcで溶出する。同定された画分を回収し、濃縮して、黄色がかった油を得た。(275.5 mg、収率59.5%)。LCMS方法4: Rt = 2.61分; MS m/z 313 [M+1]<sup>+</sup>。

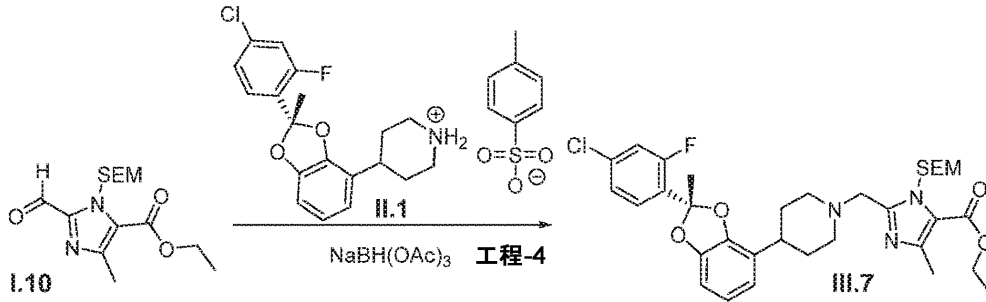
40

【0238】

工程4: (S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.7)

50

## 【化62】



10

(S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジントシル塩(III.1)(433mg、0.833mmol)を、DCM中で溶解させた後、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。次に、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、無色油まで濃縮した。次に、2-ホルミル-4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(I.10)(275.5mg、0.758mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(321mg、1.515mmol)、及び酢酸(87μL、1.515mmol)を、DCM(3.8mL)とともに溶液中に混合した。次に、溶液を、40℃まで13時間加熱した後、続いて溶液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて濾過し、橙色油まで濃縮して、これを、25分間かけて順相0~100% EtOAc:ヘプタンを介して精製した。生成物(III.7)は、70% EtOAcで溶出する。同定された画分を回収し、濃縮して、黄色がかった油を得て、これをそのまま進めた。(243.9mg、収率46.7%)。LCMS方法3: Rt = 2.55分; MS m/z 644.4 [M+1]<sup>+</sup>。

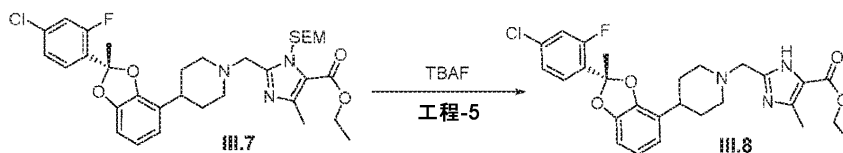
20

## 【0239】

工程5: (S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.8)

30

## 【化63】



(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.7)(243.9mg、0.354mmol)を、THF(1.7mL)中で溶解させた。次に、溶液を50℃で2時間撹拌した後、THF中のTBAF 1M(1768μL、1.768mmol)を加え、溶液を50℃でさらに12時間撹拌した後、それを、25分間かけて0~50% ACN:H<sub>2</sub>O中の0.01% NH<sub>4</sub>OH勾配下で逆相塩基性カラム上に直接的に注入した。生成物(III.8)は、100% ACNで溶出する。5カラム体積のボイド体積(100% H<sub>2</sub>O中の0.01% NH<sub>4</sub>OH)を、過剰なTBAFを洗い流し始める際に設定した。同定された画分を回収し、濃縮して、黄色がかった白色固体を得て、これを高真空下で乾燥させ、そのまま進めた。(218.8mg)

40

LCMS方法4: Rt = 2.97分; MS m/z 514.2 [M+1]<sup>+</sup>。

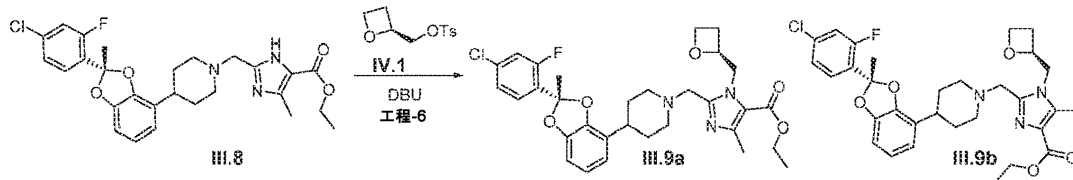
50



## 【0240】

工程6：2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.9a)及び2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(III.9b)

## 【化64】



10

(S)-2-((4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(218.8mg、0.414mmol) III.8を、THF(2mL)中で溶解させた後、IV.1(201mg、0.829mmol)及びDBU(125μL、0.829mmol)を加えた。溶液を80℃で32時間攪拌した後、それを100℃まで上昇させ、48時間攪拌した後、続いてさらなるIV.1(301mg、1.243mmol)及びDBU(125μL、0.829mmol)を加えた。次に、溶液を100℃でさらに48時間攪拌した後、それを濃縮し、続いて順相カラム上にそのまま注入し、0~100% EtOAc:ヘプタンを介して25分間かけて精製した。

20

## 【0241】

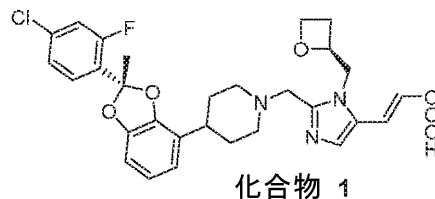
生成物(III.9a及びIII.9混合物)は、100% EtOAcで溶出する。同定された画分を回収し、濃縮して、白色の砕かれた固体を得て、これを高真空下で乾燥させた後、そのまま進めた。(110.9mg、収率43.51%)。III.9a:LCMS方法4:Rt=3.25分;MS m/z 584.2[M+1]+。III.9b:LCMS方法4:Rt=3.47分;MS m/z 584.2[M+1]+。

30

## 【0242】

実施例1:(E)-3-(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸(C-1)の合成

## 【化65】



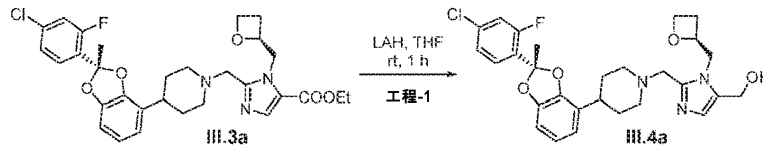
化合物 1

40

工程1:(2-((4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール(III.4a)

50

## 【化66】



無水THF(2mL)中の2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(III.3a)(0.09g、0.1578mmol)の溶液に、LAH(THF中の1M、0.23mL、0.237mmol)を0で滴下して加えた。次に、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(5mL)で希釈し、硫酸ナトリウム十水和物でクエンチした。それをセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物、(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール(III.4a)(0.08g、96.0%)を得た。それを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS方法C2: Rt=1.30分; MS m/z 528.6[M+1]+

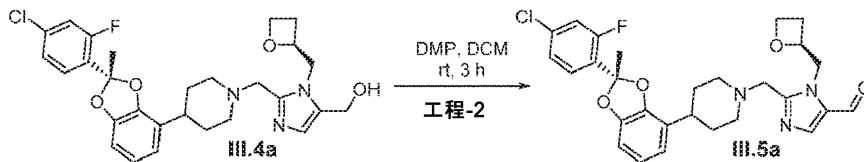
10

20

## 【0243】

工程2: 2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(III.5a)の合成

## 【化67】



30

DCM(4mL)中の(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール(III.4a)(0.08g、0.151mmol)の溶液に、デスマーチンペルヨージナン(0.1g、0.235mmol)を0で加え、反応混合物を室温で3時間攪拌し、反応の進行を、TLC上でモニターした。反応の完了後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(25mL)でクエンチし、DCM(3x20mL)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(III.5a)(0.08g、収率100%)を得た。それを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS方法C2: Rt=1.30分; MS m/z 526.8[M+1]+。

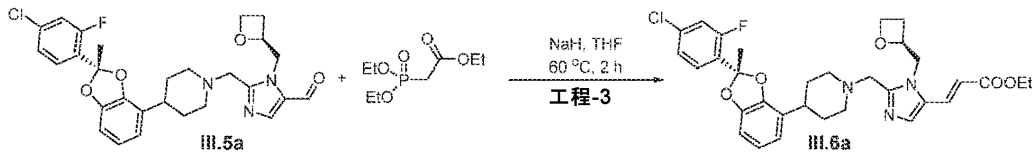
40

## 【0244】

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

50

- 5 - イル) アクリル酸エチル ( I I I . 6 a ) の合成  
【化 6 8】

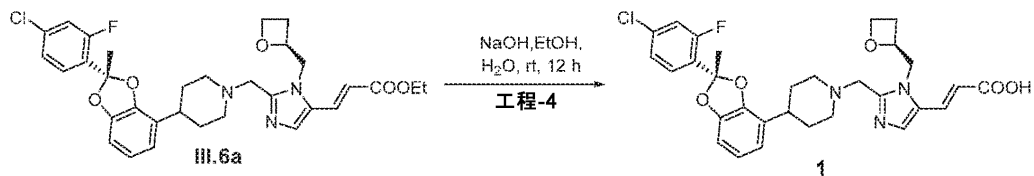


THF ( 1 m L ) 中の 2 - ( ジエトキシホスホリル ) 酢酸エチル ( 0 . 0 4 4 g 、 0 . 1 9 8 m m o l ) の溶液に、NaH ( 鉱油中の 5 5 ~ 6 0 % 、 0 . 0 0 9 g 、 0 . 2 2 5 m m o l ) を 0 で加え、続いて混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド ( I I I . 5 a ) ( 0 . 0 8 0 g 、 0 . 1 5 2 m m o l ) を加え、反応混合物を 6 0 で 2 時間攪拌した。反応の完了の後、反応混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物、( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( I I I . 6 a ) ( 0 . 0 5 g 、 収率 5 5 . 2 % ) を得た。それを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS 方法 C 2 : R t = 1 . 4 1 分 ; M S m / z 5 9 6 . 5 [ M + 1 ] +

【 0 2 4 5】

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

【化 6 9】



エタノール ( 3 m L ) 中の ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( I I I . 6 a ) ( 0 . 0 5 g 、 0 . 0 8 3 m m o l ) の溶液に、水 ( 1 . 5 m L ) 中の NaOH ( 0 . 0 1 0 g 、 0 . 2 5 0 m m o l ) を加え、混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応の進行を、TLC 上でモニターした。反応の完了後、反応溶液を濃縮し、pH をクエン酸溶液で 4 に調整し、これを DCM ( 2 × 1 5 m L ) で抽出し、濃縮した。粗製の物質を、HPLC ( MeCN / H2O + 0 . 1 % NH4OH, X - b r i d g e C 1 8 ) により精製して、( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸 ( 化合物 1 ) ( 0 . 0 0 7 g 、 収率 1 4 . 7 % ) を得た。LCMS 方法 H 3 : R t = 2 . 1 8 分 ; M S m / z 5 6 8 . 2 [ M + 1 ] + . <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d 6 ) 7 . 6 1 - 7 . 4 9 ( m , 4 H ) , 7 . 3 4 ( d d , J = 8 . 4 , 2 .

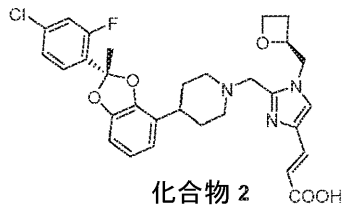
1 Hz, 1 H), 6.81 - 6.77 (m, 2 H), 6.77 - 6.71 (m, 1 H), 6.28 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 5.01 - 4.88 (m, 1 H), 4.59 - 4.29 (m, 4 H), 3.70 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.52 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.02 - 2.89 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 2.73 - 2.57 (m, 2 H), 2.44 - 2.31 (m, 1 H), 2.21 - 2.05 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.81 - 1.59 (m, 4 H).

【0246】

実施例2：(E)-3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(C-2)の合成

10

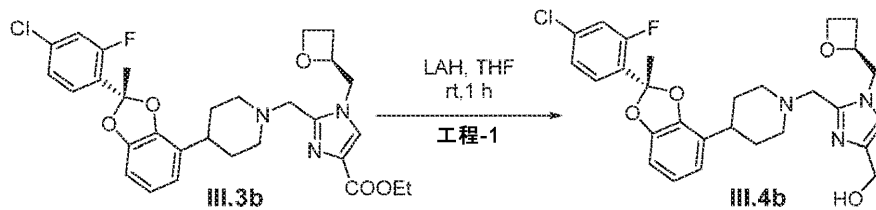
【化70】



20

工程1：(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール(III.4b)

【化71】



30

無水THF(2mL)中の2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-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)-1H-イミダゾール-4-イル)カルボン酸エチル(III.3b)(0.140g、0.246mmol)の溶液を、0℃に冷却した。LAH(THF中の1M、0.36mL、0.368mmol)を滴下して加え、反応混合物を室温で1時間続けた。反応の進行を、TLC上でモニターした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(5mL)で希釈し、硫酸ナトリウム十水和物でクエンチした。それをセライトベッドに通して濾過し、濃縮して、粗生成物、(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール(III.4b)(0.128g、収率98.71%)を得て、これを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS方法C2：Rt=1.26；MS m/z 528.6[M+1]+

40

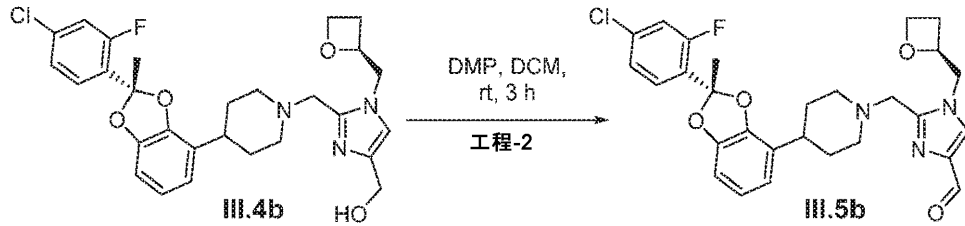
【0247】

工程2：2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)カルバル

50

## デヒド ( I I I . 5 b ) の合成

## 【化 7 2】

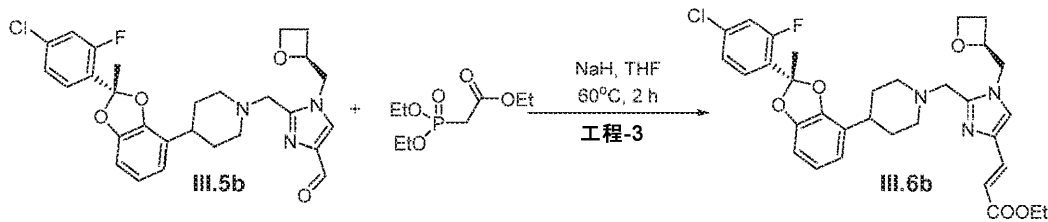


DCM ( 6 . 5 m L ) 中の 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メタノール ( I I I . 4 b ) ( 0 . 1 2 8 g 、 0 . 2 4 2 m m o l ) の溶液に、デス - マーチンペルヨージナン ( 0 . 1 5 4 g 、 0 . 3 6 3 m m o l ) を 0 で加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 2 5 m L ) でクエンチし、DCM ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物、2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド ( I I I . 5 b ) ( 0 . 1 2 0 g 、 収率 9 4 . 1 % ) を得て、これを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS 方法 C 2 : R t = 1 . 2 8 分 ; M S m / z 5 2 6 . 8 、 [ M + 1 ] + 。

## 【 0 2 4 8】

工程 3 : ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) アクリル酸エチル ( I I I . 6 b ) の合成

## 【化 7 3】



THF ( 1 m L ) 中の 2 - ( ジエトキシホスホリル ) 酢酸エチル ( 0 . 0 6 6 g 、 0 . 2 9 4 m m o l ) の溶液に、鉱油中の NaH 5 5 ~ 6 0 % ( 0 . 0 1 4 g 、 0 . 3 5 0 m m o l ) を 0 で加え、室温で 3 0 分間攪拌した。2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド ( I I I . 5 b ) ( 0 . 1 2 0 g 、 0 . 2 2 8 m m o l ) を加え、反応物を 6 0 で 2 時間攪拌した。反応の完了の後、反応混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物、( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) アクリル酸エチル ( I I I . 6 b ) ( 0 . 1 g 、 収率 7 3 . 5 % ) を得て、これを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。LCMS 方法 C 2 : R t = 1 . 3

1分; MS m/z 596.8 [M+1]+.

【0249】

工程4: (E)-3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(化合物2)の合成

【化74】



10

エタノール(6 mL)中の(E)-3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸エチル(III.6b)(0.1 g、0.083 mmol)の溶液に、水(3 mL)中のNaOH(0.02 g、0.500 mmol)を加え、反応混合物を室温で12時間撹拌した。反応の進行を、TLC上でモニターした。反応の完了後、溶媒を蒸発させ、pHをクエン酸溶液により4に調整し、さらにDCM(2 x 15 mL)で抽出し、濃縮した。粗製の物質を、HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OH、X-bridge C18)により精製して、生成物(E)-3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(化合物2)(0.020 g、収率21.0%)を得た。LCMS方法C2: Rt = 1.24分; MS m/z 568 [M+1]+。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.65-7.49(m, 3H), 7.31(dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.86-6.70(m, 3H), 6.48(d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.16(s, 1H), 4.68(t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56-4.37(m, 3H), 4.00(s, 2H), 3.73-3.54(m, 1H), 3.25(s, 2H), 3.21(d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.81(s, 2H), 2.53(dd, J = 22.3, 13.0 Hz, 2H), 2.06(s, 3H), 1.93(s, 2H).

20

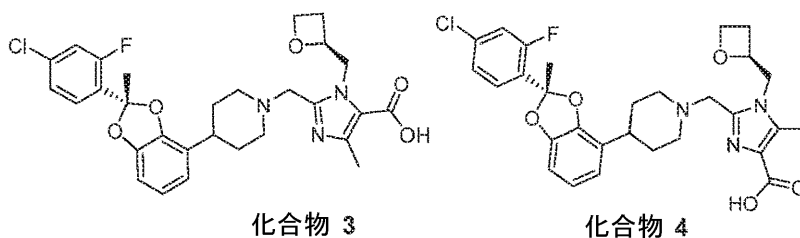
30

【0250】

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

40

【化75】



化合物 3

化合物 4

50

工程 1 : 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 110 . 3 mg 、 0 . 179 mmol ) を、THF ( 897  $\mu$  L ) 中で溶解させた後、水酸化リチウム ( 42 . 9 mg 、 1 . 793 mmol ) 及び 1 mL の水を加えた。次に、溶液を 70 で 30 分間攪拌した後、それを 80 まで 24 時間上昇させた。次に、水酸化リチウム ( 21 . 47 mg 、 0 . 897 mmol ) を加え、溶液を 80 でさらに 24 時間攪拌し続けた後、それを、水のみが残るまで濃縮し、これを、25 分間かけて 0 ~ 50 % ACN : H<sub>2</sub>O 中の 0 . 01 % NH<sub>4</sub>OH 下で逆相塩基性カラム上に直接的に注入した。生成物は、40 % ACN で溶出した。

10

## 【 0251 】

化合物 3 : 同定された画分を回収し、濃縮して、黄色 ~ 白色の固体を得て、続いて精製のための分離にかけた。( 23 . 1 mg 、 収率 22 . 08 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 7 . 59 - 7 . 55 ( m , 1 H ) , 7 . 55 - 7 . 53 ( m , 1 H ) , 7 . 35 - 7 . 32 ( m , 1 H ) , 6 . 80 - 6 . 72 ( m , 3 H ) , 4 . 92 ( qd , J = 7 . 1 , 3 . 2 Hz , 1 H ) , 4 . 81 ( dd , J = 14 . 3 , 7 . 1 Hz , 1 H ) , 4 . 62 ( dd , J = 14 . 3 , 3 . 3 Hz , 1 H ) , 4 . 45 ( ddd , J = 8 . 4 , 7 . 1 , 5 . 7 Hz , 1 H ) , 4 . 34 ( dt , J = 9 . 0 , 6 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 75 ( d , J = 13 . 4 Hz , 1 H ) , 3 . 52 ( d , J = 13 . 4 Hz , 1 H ) , 2 . 89 ( dd , J = 50 . 8 , 11 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 70 - 2 . 59 ( m , 2 H ) , 2 . 41 - 2 . 34 ( m , 1 H ) , 2 . 32 ( s , 3 H ) , 2 . 17 ( q , J = 3 . 1 , 2 . 3 Hz , 1 H ) , 2 . 12 - 2 . 04 ( m , 1 H ) , 2 . 04 - 1 . 99 ( m , 3 H ) , 1 . 81 - 1 . 64 ( m , 4 H ) . LCMS 方法 3 : Rt = 1 . 91 分 ; MS m/z 556 . 2 [ M + 1 ] + .

20

## 【 0252 】

化合物 4 : 同定された画分を回収し、濃縮して、黄色 ~ 白色の固体を得て、続いて精製のための分離にかけた。( 15 . 4 mg 、 0 . 027 mmol 、 収率 15 . 17 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 7 . 60 - 7 . 52 ( m , 2 H ) , 7 . 34 ( dd , J = 8 . 5 , 2 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 81 - 6 . 77 ( m , 2 H ) , 6 . 74 ( q , J = 4 . 6 , 4 . 2 Hz , 1 H ) , 5 . 01 ( qd , J = 7 . 5 , 2 . 7 Hz , 1 H ) , 4 . 53 - 4 . 36 ( m , 3 H ) , 4 . 26 ( dd , J = 15 . 2 , 2 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 69 ( d , J = 13 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 45 ( d , J = 13 . 4 Hz , 2 H ) , 2 . 95 ( d , J = 11 . 2 Hz , 1 H ) , 2 . 79 ( d , J = 11 . 2 Hz , 1 H ) , 2 . 73 - 2 . 59 ( m , 2 H ) , 2 . 48 ( s , 3 H ) , 2 . 40 ( ddd , J = 9 . 4 , 5 . 6 , 2 . 1 Hz , 1 H ) , 2 . 14 ( d , J = 3 . 7 Hz , 1 H ) , 2 . 04 - 2 . 00 ( m , 3 H ) , 1 . 81 - 1 . 58 ( m , 4 H ) . LCMS 方法 4 : Rt = 1 . 80 分 ; MS m/z 556 . 8 [ M + 1 ] + .

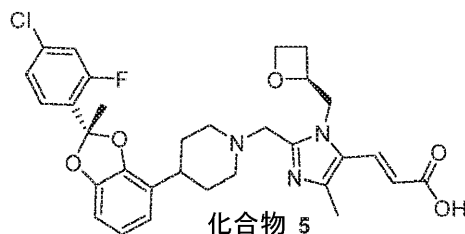
30

## 【 0253 】

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

40

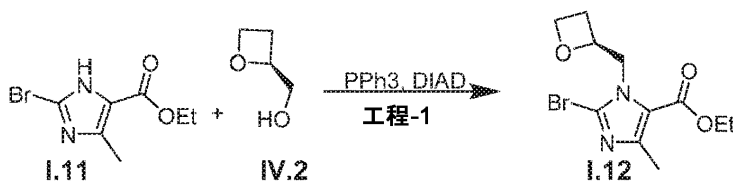
## 【 化 76 】



50

工程 1 : ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I . 1 2 )

【化 7 7】



THF ( 1 2 0 m L ) 中の 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I . 1 1 ) ( 5 2 0 0 m g 、 2 2 . 3 1 m m o l ) 、 トリフェニルホスフィン ( 6 4 3 7 m g 、 2 4 . 5 4 m m o l ) 及び ( S ) - オキシタン - 2 - イルメタノール ( I V . 2 ) ( 2 1 6 2 m g 、 2 4 . 5 4 m m o l ) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル ( 4 . 7 7 m L 、 2 4 . 5 4 m m o l ) を 0 で滴下して加えた。反応物を室温まで温め、3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィー ( E t O A c / ヘプタン 0 ~ 1 0 0 % ) により精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、上と同じ条件を使用して再精製して、標題の化合物 ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I . 1 2 ) を得た。LCMS方法1: R t = 0 . 7 2 分; M S m / z 3 0 3 . 0 [ M + 1 ] + 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 5 . 0 6 ( d t d , J = 7 . 7 , 6 . 5 , 4 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 7 6 - 4 . 5 8 ( m , 3 H ) , 4 . 5 2 ( d t , J = 9 . 0 , 6 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 3 4 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 2 . 8 2 - 2 . 6 9 ( m , 1 H ) , 2 . 5 1 - 2 . 3 8 ( m , 4 H ) , 1 . 4 8 - 1 . 2 5 ( m , 3 H ) 。

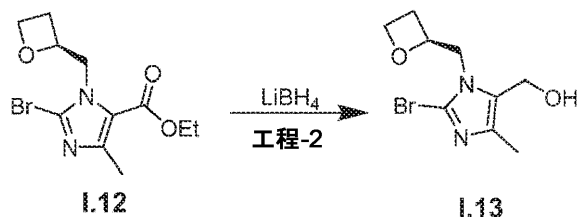
10

20

【 0 2 5 4】

工程 2 : ( S ) - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) メタノール ( I . 1 3 )

【化 7 8】



30

THF ( 2 0 m L ) 中の ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I . 1 2 ) ( 1 . 3 3 1 g 、 4 . 3 9 m m o l ) 及び MeOH ( 0 . 8 8 8 m l 、 2 1 . 9 5 m m o l ) の溶液に、2 N L i B H 4 THF 溶液 ( 8 . 7 8 m l 、 1 7 . 5 6 m m o l ) を加えた。反応物を 5 0 まで 1 6 時間加熱した。LCMSは、反応が終わったことを示した。反応混合物を 0 まで冷却し、続いて 1 0 m L の酢酸エチルを加えた。反応混合物を 1 0 分間撹拌し、続いて THF ( 5 0 m L ) で希釈し、飽和 NH 4 C l 水溶液 ( 2 m L ) でクエンチし、これを反応混合物に非常にゆっくりと加えた。反応混合物を 3 0 分間撹拌し、続いて Na 2 S O 4 を加えた。反応混合物を濾過し、濃縮した。残渣を、アセトン ( 1 0 0 m L ) 中で溶解させ、一部の白色固体が沈殿した。混合物を濾過し、濃縮し、( S ) - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) メタノール ( I . 1 3 ) の得られた残渣を、さらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS方法2: R t = 0 . 6 4 分; M S m / z 2 6 3 [ M + 1 ] + 。

40

【 0 2 5 5】

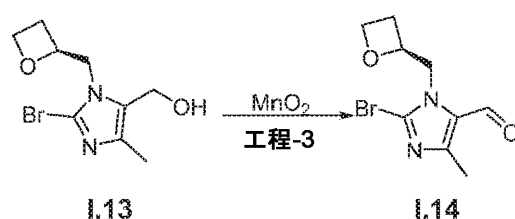
工程 3 : ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H

50



- イミダゾール - 5 - カルバルデヒド ( I . 1 4 )

【化 7 9】



ACN ( 2 2 m L ) 中の ( S ) - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) メタノール ( I . 1 3 ) ( 1 . 1 4 6 g 、 4 . 3 9 m m o l ) の溶液に、MnO<sub>2</sub> ( 5 . 7 2 g 、 6 5 . 9 m m o l ) を加えた。反応混合物を、5 0 まで 1 6 時間加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮し、( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド ( I . 1 4 ) の得られた残渣を、さらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS 方法 2 : R t = 0 . 7 6 分 ; M S m / z 2 5 9 [ M + 1 ] + 。

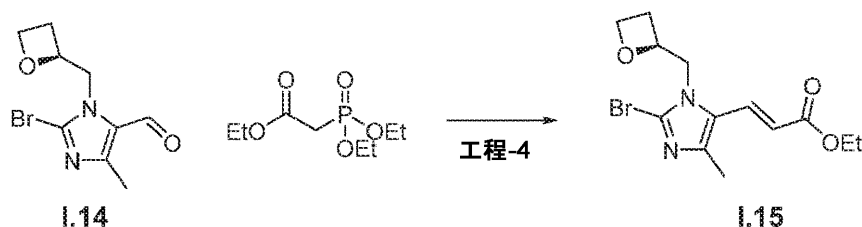
10

【 0 2 5 6 】

工程 4 : ( S , E ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( I . 1 5 )

20

【化 8 0】



DMF ( 6 0 m L ) 中のホスホノ酢酸トリエチル ( 3 8 1 3 μ L 、 1 9 . 0 5 m m o l ) の溶液に、油中の NaH、6 0 % ( 8 6 3 m g 、 2 1 . 5 9 m m o l ) を 0 で加えた。反応物を、0 で 1 5 分間攪拌し、続いて DMF ( 5 m L ) 中の ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド ( I . 1 4 ) ( 3 . 2 9 g 、 1 2 . 7 m m o l ) を加えた。反応物を、0 で 1 5 分間、続いて室温で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を 0 まで冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチし、続いてエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を、クロマトグラフィー ( EtOAc / ヘプタン 0 ~ 1 0 0 % ) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、濃縮し、上と同じ条件を使用して再精製して、( S , E ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( I . 1 5 ) を得た。LCMS 方法 2 : R t = 1 . 3 4 分 ; M S m / z 3 2 9 . 2 [ M + 1 ] + 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 7 0 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 1 2 ( d d , J = 1 6 . 1 , 0 . 5 H z , 1 H ) , 5 . 0 6 ( d t d , J = 7 . 7 , 6 . 6 , 3 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 6 6 ( d d d , J = 8 . 5 , 7 . 3 , 6 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 5 1 ( d t , J = 9 . 1 , 6 . 1 H z , 1 H ) , 4 . 3 8 - 4 . 2 2 ( m , 4 H ) , 2 . 7 7 ( d d d d , J = 1 1 . 5 , 8 . 4 , 7 . 6 , 6 . 1 H z , 1 H ) , 2 . 5 5 - 2 . 4 4 ( m , 1 H ) , 2 . 4 2 ( s , 3 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) 。

30

40

【 0 2 5 7 】

工程 5 : ( S , E ) - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( I . 1 6 )

50

## 【化 8 1】



THF (15 mL) 中の (S, E) - 3 - (2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (I . 15) (0 . 48 g、1 . 458 mmol) 及び DMF (1 . 129 mL、14 . 58 mmol) の溶液に、THF 中の 1 . 3 N ターボグリニャール (3 . 36 mL、4 . 37 mmol) を 0 でゆっくりと加えた。反応物を、0 で 30 分間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチし、エーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び濃縮の後、標題の化合物 (S, E) - 3 - (2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (I . 16) の残渣を、さらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS 方法 2 : R<sub>t</sub> = 1 . 25 分 ; MS m/z 279 . 1 [M + 1]<sup>+</sup>。

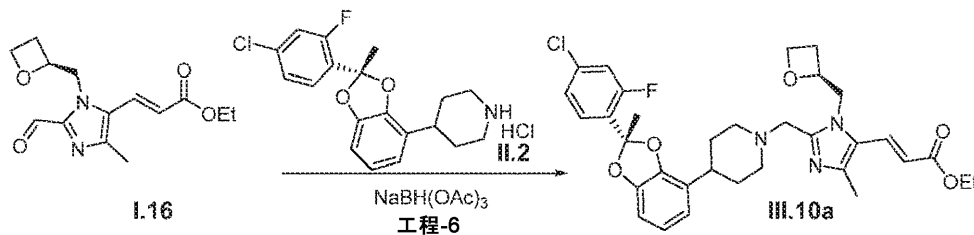
10

## 【0258】

工程 6 : (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (III . 10a)

20

## 【化 8 2】



30

DCM (2 mL) 中の (S, E) - 3 - (2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (I . 16) (77 . 4 mg、0 . 278 mmol) 及び (S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イウム, 4 - メチルベンゼンスルホン酸 HCl 塩 (II . 2) (107 mg、0 . 278 mmol) の溶液に、ピリジン (22 . 49 μL、0 . 278 mmol) を加えた。反応物を、室温で 15 分間攪拌し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (77 mg、0 . 362 mmol) を加えた。反応物を、室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を 0 まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を、クロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 100%) により精製して、(E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (III . 10a) (90 . 5 mg、53 . 3%) を得た。LCMS 方法 2 : R<sub>t</sub> = 1 . 39 分 ; MS m/z 610 . 3 M<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メチレンクロライド - d<sub>2</sub>) 7 . 72 (d, J = 16 . 2 Hz, 1H), 7 . 60 (t, J = 8 . 2 Hz, 1H), 7 . 24 - 7 . 15 (m, 2H), 6 . 86 - 6 . 79 (m, 1H), 6 . 79 - 6 . 71

40

50

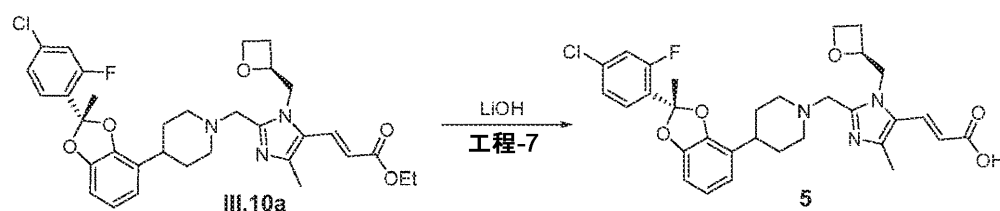
(m, 2H), 6.10 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.08 (td, J = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 8.4, 7.4, 5.8 Hz, 2H), 4.50 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 36.9 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 41.3 Hz, 2H), 2.78 (dtd, J = 11.3, 8.1, 6.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 1H), 2.09 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 2.00 - 1.74 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0259】

工程7：(E)-3-(2-(4-(5-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸(化合物5)

10

【化83】



20

THF (0.6 mL) - MeOH (0.2 mL) - 水 (0.1 mL) 中の (E)-3-(2-(4-(5-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル (III.10a) (50 mg 0.082 mmol) の溶液に、LiOH·H<sub>2</sub>O (17.19 mg, 0.410 mmol) を加えた。反応物を、室温で1.5時間撹拌した。混合物を、2滴のギ酸でクエンチし、分取HPLC(条件：塩基性 15~40% - アセトニトリル - 3. ACN/H<sub>2</sub>O + 5 mM NH<sub>4</sub>OH 75 ml / 分; カラム: Waters XBridge C18 OBD 30 x 50 mm) により直接的に精製して、(E)-3-(2-(4-(5-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸(化合物5) (1.6 mg, 3.25%) を得た。HRMS方法5: 582.2191 [M+H]<sup>+</sup>、C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>に関する計算値: 582.2207 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メチレンクロライド-d<sub>2</sub>) 7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 2H), 6.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.05 - 4.86 (m, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 2H), 4.31 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.70 - 3.44 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 40.7, 11.1 Hz, 2H), 2.61 (p, J = 8.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.94 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 25.9 Hz, 4H).

30

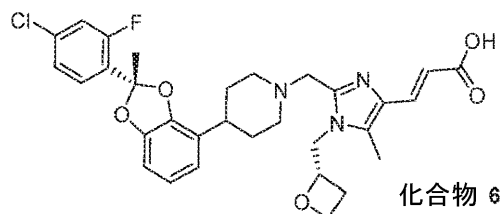
40

【0260】

実施例6：(E)-3-(2-(4-(5-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(C-6)の合成

50

## 【化 8 4】

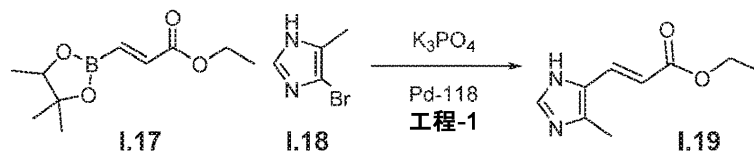


化合物 6

工程 1 : ( E ) - 3 - ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル  
( I . 1 9 )

10

## 【化 8 5】



1 , 4 - ジオキサソラン ( 3 0 m L ) 中の 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール ( I . 1 8 ) ( 3 . 0 g , 1 8 . 6 3 m m o l ) の混合物に、( E ) - 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アクリル酸エチル ( I . 1 7 ) ( 5 . 0 5 g , 2 2 . 3 6 m m o l ) 及び  $K_3PO_4$  ( 水中の 2 M 、 7 . 9 g 、 1 8 . 6 3 m L 、 2 モル濃度 、 3 7 . 2 7 m m o l ) 及び [ 1 , 1 - ビス ( ジ - tert - ブチルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 6 0 7 . 2 m g , 9 3 1 . 7  $\mu$  m o l ) を加えた。反応混合物を、100 で 20 時間加熱した。反応混合物を、セライトに通して濾過した。50 mL の水を反応混合物に加え、EtOAc ( 5 0 m L  $\times$  3 ) で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾燥させた。粗製の物質を、クロマトグラフィー ( メタノール / D C M 0 ~ 1 5 % ) により精製して、褐色粉末として標題の化合物 ( E ) - 3 - ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( I . 1 9 ) を得た ( 2 . 5 2 g 、 収率 7 5 % ) 。 L C M S 方法 2 : R t = 0 . 6 3 分 ; M S m / z 1 8 1 . 2 [ M + H ] + 。  $^1H$  N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 7 . 6 6 ( s , 1 H ) , 7 . 5 0 ( d d , J = 1 5 . 5 , 0 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 2 3 ( d , J = 1 5 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 1 4 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 2 . 2 7 ( s , 3 H ) , 1 . 2 4 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) , 1 . 0 7 ( s , 1 H ) .

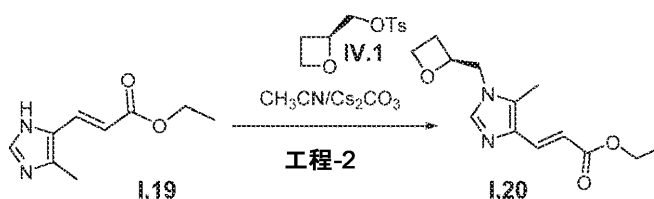
20

30

## 【 0 2 6 1】

工程 2 : ( S , E ) - 3 - ( 5 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) アクリル酸エチル ( I . 2 0 )

## 【化 8 6】



40

$CH_3CN$  ( 1 4 m L ) 中の ( E ) - 3 - ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( I . 1 9 ) ( 6 0 0 m g , 2 . 9 9 m m o l ) に、炭酸セシウム ( 1 . 4 6 g , 4 . 4 9 m m o l ) 及び 4 - メチルベンズルホン酸 ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ( I V . 1 ) ( 7 9 8 m g , 3 . 2 9 m m o l ) を室温で加えた。混合物を、マイクロ波照射下にて 1 2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc と

50

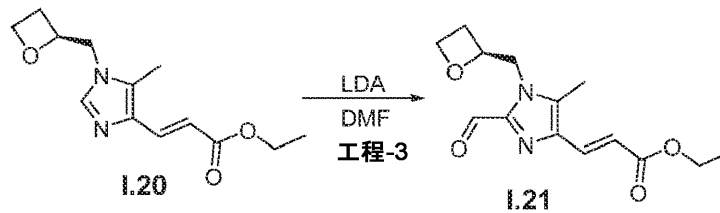
飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配した。水層を、EtOAc (40 mL) で2回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗製の物質を、クロマトグラフィー (メタノール / DCM 0 ~ 15 %) により精製して、淡褐色液体として標題の化合物 (S, E) - 3 - (5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル (I. 20) を得た (370 mg、収率49%)。LCMS方法3: Rt = 0.81分; MS m/z 251.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メチレンクロライド - d<sub>2</sub>) 7.70 - 7.55 (m, 2H), 6.50 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.03 (dddd, J = 7.7, 6.8, 5.0, 4.0 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 8.5, 7.3, 5.9 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 2H), 2.73 (dddd, J = 11.4, 8.5, 7.7, 6.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

10

【0262】

工程3: (S, E) - 3 - (2 - ホルミル - 5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル (I. 21)

【化87】



20

THF (4 mL) 中の (S, E) - 3 - (5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル (I. 20) (180 mg、647.22 μmol) に、LDA (THF 中の 1 M) (97.072 mg、906.11 μL、1 モル濃度、906 μmol) を -78 で加え、続いて混合物を、-78 で30分間攪拌した。次に、DMF (283.9 mg、301 μL、3.88 mmol) を加え、混合物を、-78 で30分間攪拌し、続いて室温まで温め、さらに30分間攪拌した。NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液 (10 mL) 及び EtOAc (10 mL) を加えた。反応混合物を、EtOAcの間で分配した。水層を EtOAc (10 mL) で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗製の物質を、クロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 70 %) により精製して、無色油として標題の化合物 (S, E) - 3 - (2 - ホルミル - 5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル (I. 21) を得た (83 mg、収率46%)。LCMS方法2: Rt = 0.78分; MS m/z 279.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メチレンクロライド - d<sub>6</sub>) 9.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 3H), 4.22 (dt, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (dtd, J = 11.7, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (ddt, J = 11.7, 9.2, 7.0 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

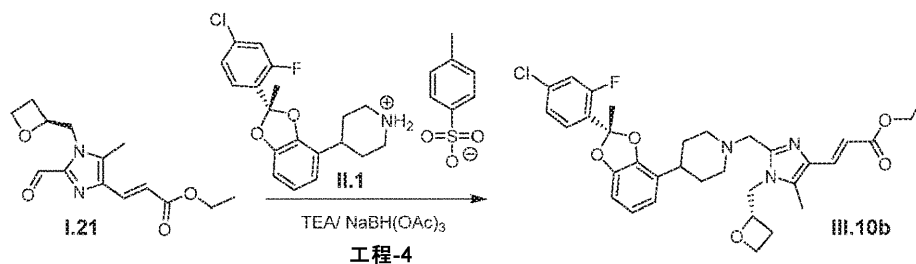
40

【0263】

工程4: (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル (III. 10b)

50

【化 8 8】



10

DCM (3 mL) 中の (S, E) - 3 - (2 - ホルミル - 5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル (I.21) (68 mg、244.3 μmol)、II.1 (127.1 mg、244.3 μmol) 及びトリエチルアミン (98.90 mg、136 μL、977.3 μmol) の混合物に、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (77 mg、366.5 μmol) 及び酢酸 (14.67 mg、13.99 μL、244.3 μmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM (15 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、粗製の物質を、クロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 100%) により精製して、無色油として (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル (III.10b) を得た (97 mg、収率 65%)。LCMS 方法 2: Rt = 1.37 分; MS m/z 610.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メチレンクロライド - d<sub>2</sub>) 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 8.0, 7.4 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 7.3, 6.0, 1.4 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.09 (qd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 8.3, 7.4, 5.9 Hz, 1H), 4.48 (dt, J = 9.1, 5.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.06 (m, 4H), 3.73 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.77 (dtd, J = 11.2, 8.0, 5.9 Hz, 2H), 2.46 (ddt, J = 11.3, 9.2, 7.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 5H), 1.88 - 1.82 (m, 4H), 1.30 (dt, J = 22.0, 7.2 Hz, 3H)。

20

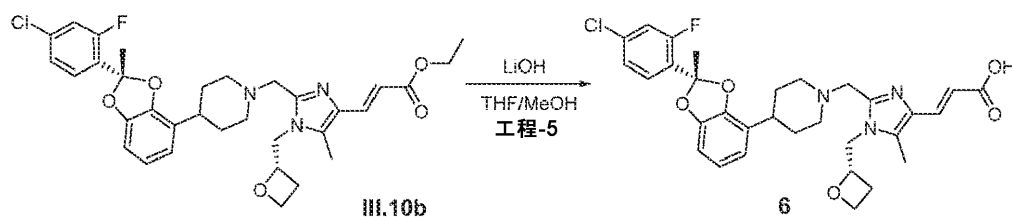
30

【0264】

工程 5: (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸 (化合物 6)

40

【化 8 9】



THF (1.5 mL) 及びメタノール (1.5 mL) 中の (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1,

50

3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸エチル ( I I I . 1 0 b ) ( 9 7 . 0 0 m g , 1 当量、1 5 9 μ m o l ) の混合物に、水酸化リチウム水和物 ( 1 M 溶液、2 0 . 0 1 m g , 4 7 7 . 0 μ L , 4 7 7 . 0 μ m o l ) を室温で加えた。反応混合物を、6 5 ° C で 2 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、2 N H C l 溶液により pH 2 ~ 3 に酸性化した。粗製の物質を、分取 H P L C ( 条件：塩基性 1 5 ~ 4 0 % - アセトニトリル - 3 . A C N / H 2 O + 5 m M N H 4 O H 7 5 m l / 分 ; カラム : W a t e r s X B r i d g e C 1 8 O B D 3 0 × 5 0 m m ) により精製して、白色固体として標題の化合物 ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - 10  
メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アクリル酸 ( 化合物 6 ) を得た ( 8 9 m g , 収率 7 5 % ) 。 H R M S 方法 5 : R t = 1 . 8 1 分 ; M S m / z 5 8 2 . 1 [ M + H ] + 。 L C M S 方法 3 : R t = 2 . 1 分 ; M S m / z 5 8 2 . 1 [ M + H ] + 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , メチレンクロライド - d <sub>2</sub> ) 7 . 5 2 ( s , 1 H ) , 7 . 4 4 ( t , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 4 ( t , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 6 . 7 0 - 6 . 5 6 ( m , 3 H ) , 6 . 3 8 ( d , J = 1 5 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 9 5 ( s , 1 H ) , 4 . 5 0 ( s , 1 H ) , 4 . 3 4 ( s , 2 H ) , 4 . 1 6 ( s , 1 H ) , 3 . 6 3 ( s , 1 H ) , 3 . 5 7 ( s , 1 H ) , 2 . 8 9 ( s , 1 H ) , 2 . 8 0 ( s , 1 H ) , 2 . 6 2 ( s , 2 H ) , 2 . 3 3 ( s , 1 H ) , 2 . 1 6 - 2 . 0 4 ( m , 5 H ) , 1 . 9 3 ( s , 3 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 9 ( m , 4 H ) .

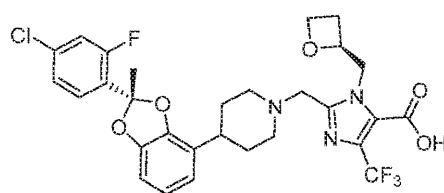
10

20

【 0 2 6 5 】

実施例 7 : 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - 10  
メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( C - 7 ) の合成

【 化 9 0 】

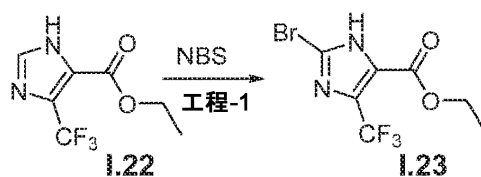


化合物 7

30

工程 1 : 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I . 2 3 )

【 化 9 1 】



40

4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I . 2 2 ) ( 0 . 3 3 3 g , 1 . 6 0 0 m m o l ) 及び N - ブロモスクシンイミド ( 0 . 3 4 2 g , 1 . 9 2 0 m m o l ) を、アセトニトリル ( 5 m L ) 中で合わせ、5 0 ° C まで 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、E t O A c と飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配した。水相を E t O A c で 1 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃

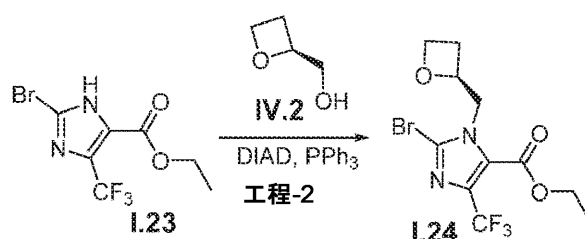
50

縮した。粗製の反応混合物を、クロマトグラフィー（EtOAc / ヘプタン 0 ~ 50 %）により精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (I . 23) (240 mg、収率 52.3 %) を得た。LCMS 方法 1 : Rt = 0.81 分 ; MS m/z 287.2 [M + H] +。

【0266】

工程 2 : (S) - 2 - ブロモ - 1 - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (I . 24)

【化 9 2】



10

トリフェニルホスフィン (274 mg、1.045 mmol)、(S) - オキシタン - 2 - イルメタノール (IV . 2) (92 mg、1.045 mmol)、及び 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (I . 23) (200 mg、0.697 mmol) を、テトラヒドロフラン (2 mL) 中で合わせた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.203 mL、1.045 mmol) を滴下して加え、反応物を 20 で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 100 %) により精製して、(S) - 2 - ブロモ - 1 - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (I . 24) (200 mg、収率 74.7 %) を得た。LCMS 方法 1 : Rt = 0.97 分 ; MS m/z 357.0 [M + H] +。

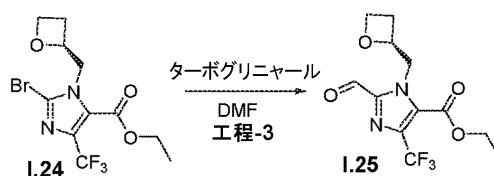
20

【0267】

工程 3 : (S) - 2 - ホルミル - 1 - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (I . 25)

30

【化 9 3】



(S) - 2 - ブロモ - 1 - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (I . 24) (62 mg、0.174 mmol) 及び DMF (0.134 mL、1.736 mmol) を、THF 中で合わせ、反応物を窒素下で -20 まで冷却した。ターボグリニャール (0.267 mL、0.347 mmol) を滴下して加え、反応物を窒素下で 2 時間攪拌し、その間室温まで温めた。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、(S) - 2 - ホルミル - 1 - (オキシタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチルを得た。(I . 25)。LCMS 方法 1 : Rt = 0.96 分 ; MS m/z 307.0 [M + H] +。

40

【0268】

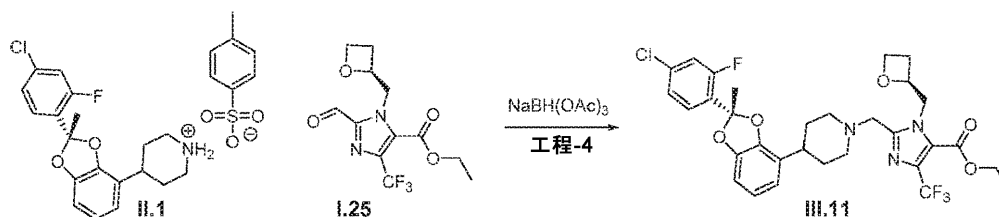
工程 4 : 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1,3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) -

50



1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I I I . 1 1 )

【化 9 4】



10

( S ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジントシル酸塩 ( I I . 1 ) ( 0 . 0 7 1 g 、 0 . 1 3 7 m m o l ) を、 D C M と飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で再び洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。遊離塩基を、( S ) - 2 - ホルミル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I . 2 5 ) ( 0 . 0 4 2 g 、 0 . 1 3 7 m m o l ) と合わせ、 D C M ( 2 m L ) 中で溶解させた。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 0 . 0 4 4 g 、 0 . 2 0 6 m m o l ) を加え、混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を D C M で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( I I I . 1 1 ) を得た。 L C M S 方法 2 : R t = 1 . 5 0 分 ; M S m / z 6 3 8 . 3 [ M + H ] + 。

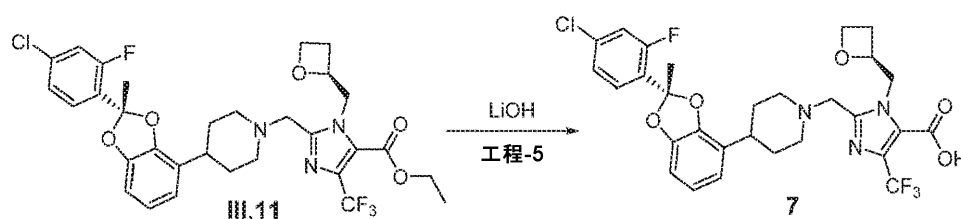
20

【 0 2 6 9】

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

30

【化 9 5】



2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 6 3 . 8 m g 、 0 . 1 m m o l ) を、水 ( 0 . 6 m L ) 、メタノール ( 0 . 6 m L ) 、及びテトラヒドロフラン ( 0 . 6 m L ) 中の水酸化リチウム ( I I I . 1 1 ) ( 1 1 . 9 7 m g 、 0 . 5 0 0 m m o l ) と合わせた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を部分的に濃縮し、水及びアセトニトリルで希釈し、 M e C N / H 2 O + 0 . 1 % N H 4 O H で溶出する逆相 H P L C により精製して、2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( C - 7 、 1 6 . 2 m g 、 収率 2 6 % ) を得た。 L C M S 方法 4 : R t

40

50

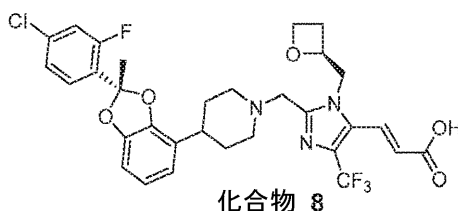
= 1.75 分; 質量 = 610.3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.71 - 6.57 (m, 3H), 4.99 (br s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.49 (m, 3H), 4.22 (br s, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.33 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).

【0270】

実施例 8: (E)-3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキサタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸 (C-8) の合成

10

【化96】

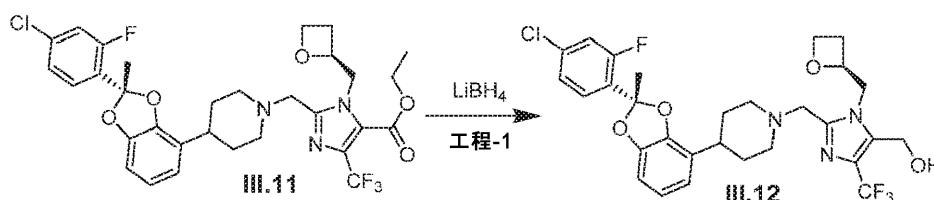


化合物 8

工程 1: (2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキサタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール (III.12)

20

【化97】



30

2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキサタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)カルボン酸エチル (III.11) (42 mg、0.066 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) 及びメタノール (0.017 mL) と合わせ、水素化ホウ素リチウム (THF 中の 1 M、0.066 mL、0.132 mmol) を加え、反応物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc と飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分配した。水相を EtOAc で再び抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキサタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール (III.12) を得た。LCMS 方法 2: Rt = 1.33 分; MS m/z 596.2 [M + H]<sup>+</sup>.

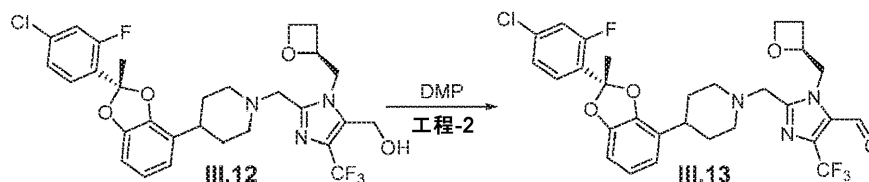
40

【0271】

工程 2: 2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキサタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)カルバルデヒド (III.13)

50

## 【化98】



(2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メタノール(III.12) (39.2 mg、0.066 mmol) を、DCM (1 mL) 中で溶解させた。デス - マーチンペルヨージナン (41.8 mg、0.099 mmol) を加え、反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、DCMと10% 塩酸ナトリウム溶液の間で分配した。有機相を、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド(III.13)を得た。

10

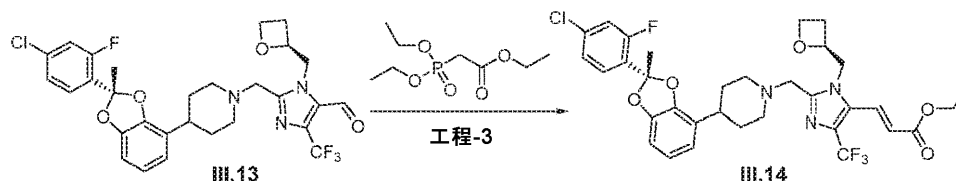
20

LCMS方法2: Rt = 1.44分; MS m/z 594.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0272】

工程3: (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)アクリル酸エチル(III.14)

## 【化99】



30

バイアルに水素化ナトリウム (60%、3.23 mg、0.081 mmol) を充填し、0℃まで冷却した。DMF (0.3 mL) 中のホスホノ酢酸トリエチル (0.012 mL、0.061 mmol) の溶液を加え、反応混合物を5分間攪拌した。DMF (0.3 mL) 中の2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - 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) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド(III.13) (24 mg、0.040 mmol) を加え、反応混合物を0℃で10分間攪拌した。反応混合物を、EtOAcと水の間で分配した。有機相を水及び塩水で再び洗浄した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、(E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)アクリル酸エチル(III.14)を得た。LCMS方法2: Rt = 1.49分; MS m/z 664.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

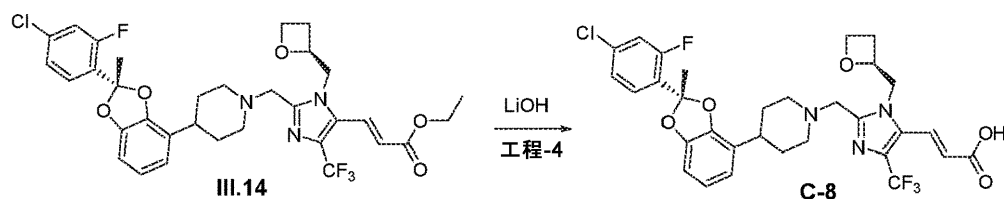
## 【0273】

工程4: (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)アクリル酸エチル(III.14)

50

ル) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 4 - ( トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸 ( C - 8 )

【化 1 0 0】



10

( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 4 - ( トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル ( I I I . 1 4 ) ( 2 7 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l ) 及び水酸化リチウム ( 9 . 7 4 m g 、 0 . 4 0 7 m m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 0 . 1 5 m L )、メタノール ( 0 . 1 5 m L )、水 ( 0 . 1 5 m L ) 中で合わせた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、MeCN / H<sub>2</sub>O + 0 . 1 % NH<sub>4</sub>OH で溶出する逆相 HPLC により精製して、( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 4 - ( トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸 ( C - 8 、 5 . 8 m g 、 収率 2 1 % ) を得た。LCMS 方法 4 : R<sub>t</sub> = 1 . 8 7 分 ; M S m / z 6 3 6 . 1 [ M + H ] + 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 7 . 5 9 ( d , J = 1 6 H z , 1 H ) , 7 . 4 2 ( d , J = 8 H z , 1 H ) , 7 . 0 4 ( m , 2 H ) , 6 . 6 9 ( m , 1 H ) , 6 . 6 3 - 6 . 5 8 ( m , 2 H ) , 6 . 3 3 ( d , J = 1 6 H z , 1 H ) , 5 . 0 3 ( m , 1 H ) , 4 . 5 8 ( m , 2 H ) , 4 . 4 1 ( m , 2 H ) , 3 . 7 3 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 6 5 ( m , 2 H ) , 2 . 3 8 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 ( m , 2 H ) , 1 . 9 5 ( s , 3 H ) , 1 . 9 3 ( m , 1 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 6 ( m , 4 H ) .

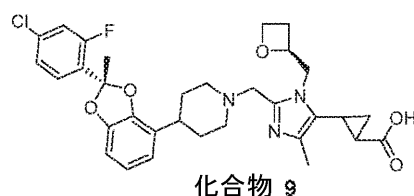
20

30

【 0 2 7 4】

実施例 9 : 2 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 4 - ( トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 ( C - 9 ) の合成

【化 1 0 1】



40

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

50

## 【化102】

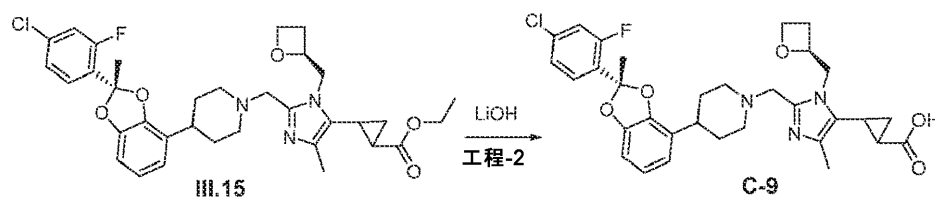


水素化ナトリウム (3.54 mg、0.089 mmol) を、DMSO (0.3 mL) 中で懸濁させ、トリメチルスルホキソニウムヨード (19.48 mg、0.089 mmol) を3回に分けて加えた。混合物を、透明な溶液が形成されるまで室温で撹拌した。DMSO (0.3 mL) 中の (E)-3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル (III.10a) (18 mg、0.030 mmol) の溶液を加え、混合物を50℃まで3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcと塩水の間で分配した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (III.15) を得た。LCMS方法2: Rt = 1.44分; MS m/z 624.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0275】

工程2: 2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (C-9)

## 【化103】



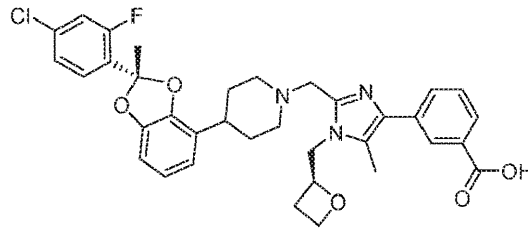
2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (III.15) (18.72 mg、0.03 mmol) 及び水酸化リチウム (3.59 mg、0.150 mmol) を、テトラヒドロフラン (0.2 mL)、メタノール (0.2 mL)、水 (0.2 mL) 中で合わせた。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、MeCN/H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OHで溶出する逆相HPLCにより精製して、2-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (C-9) を得た。LCMS方法4: Rt = 1.69分; MS m/z 596.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.

6.6 (m, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.46 - 2.20 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.40 (m, 2H), 1.04 (m, 1H).

【0276】

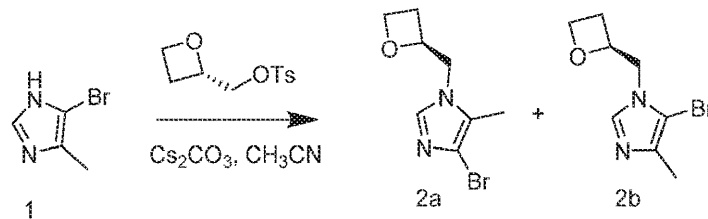
実施例10：3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)安息香酸(C-10)の合成

【化104】



工程1：(S)-4-ブromo-5-メチル-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール(2a)及び(S)-5-ブromo-4-メチル-1-(オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール(2b)の合成

【化105】

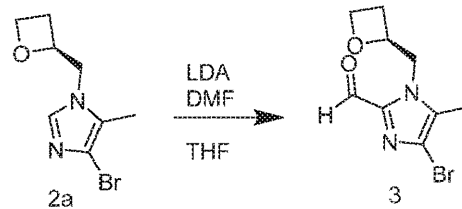


アセトニトリル(50 mL)中の4-ブromo-5-メチル-1H-イミダゾール(1)(2.000 g、12.4 mmol)の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸(S)-オキセタン-2-イル)メチル(3.33 g、13.0 mmol)及び炭酸セシウム(10.1 g、31.1 mmol)を室温に加えた。混合物を、フィンデンサーを使用して80で16時間攪拌し、続いて室温まで冷却した。水を加え、混合物を酢酸エチルで2回抽出し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、0~5% MeOH/EtOAc)により精製し、異性体を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

【0277】

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

## 【化106】



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

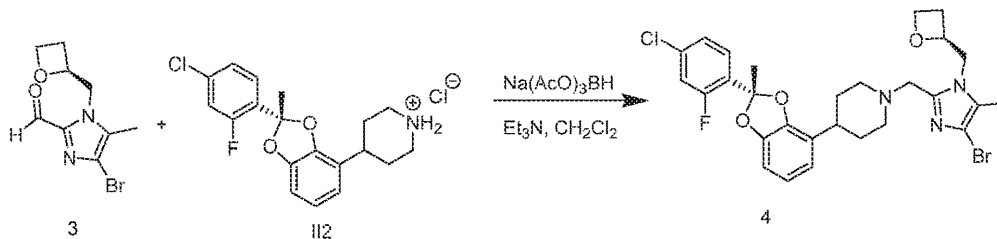
10

20

## 【0278】

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

## 【化107】



30

40

50

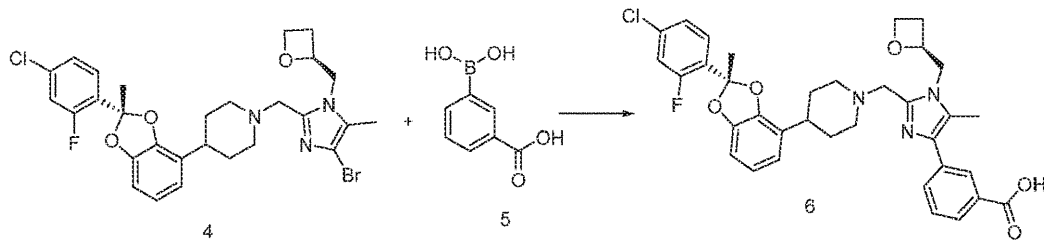
DCM (40 mL) 中の (S)-4-ブromo-5-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (1.6 g、6.18 mmol) (3) の溶液に、(S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イウムクロリド (II2) (1.9 g、4.94 mmol) 及び TEA (1.72 mL、12.4 mmol) を加えた。反応物を、室温で15~25分間攪拌し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.36 g、6.43 mmol) を加えた。反応物を室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物を0 まで冷却し、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液でクエンチした。反応混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、灰白色泡の固体を得た。この粗製物をさらに、順相クロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘプタン) により精製して、白色泡の固体として1-( (4-ブromo-5-メチル-1-( (S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-( (S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン (4) を得た (1.7 g、収率58.2%)。LCMS方法4: Rt = 3.42分; MS m/z 592.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 7.58 (t

, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.24 - 7.13 (m, 2 H), 6.85 - 6.77 (m, 1 H), 6.74 (s, 2 H), 5.07 (qd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1 H), 4.64 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1 H), 4.53 - 4.37 (m, 2 H), 4.29 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.67 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.56 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.07 - 2.84 (m, 2 H), 2.76 (dtd, J = 11.4, 8.0, 5.9 Hz, 2 H), 2.46 (ddt, J = 11.3, 9.3, 7.2 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.21 (br, s, 2 H), 2.08 (d, J = 1.2 Hz, 3 H), 1.84 (d, J = 23.4 Hz, 4 H).

【0279】

工程4: 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)安息香酸(6)の合成

【化108】



1, 4 - ジオキサラン(0.7 mL)中の1 - ((4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン(4)(39 mg、66 μmol)の溶液に、3 - ボロノ安息香酸(5)(13 mg、79 μmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(0.30 mL、1モル濃度、0.30 mmol)及びPd 118(4.3 mg、6.6 μmol)を加えた。混合物をN<sub>2</sub>下で脱気し、続いて120 で20分間マイクロ波処理した。反応混合物を水で希釈し、プラグに通して濾過し、塩基性HPLC上で精製して、灰白色固体として3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)安息香酸(6)を得た(8 mg、収率20%)。LCMS方法4: Rt = 1.95分; MS m/z 632.3 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO) 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.70 - 7.58 (m, 2 H), 7.54 - 7.45 (m, 2 H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 6.74 - 6.65 (m, 3 H), 4.97 (qd, J = 7.4, 2.9 Hz, 1 H), 4.50 - 4.29 (m, 3 H), 4.21 (dd, J = 15.2, 2.9 Hz, 1 H), 3.67 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 2.93 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 1 H), 2.82 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 2.69 - 2.51 (m, 2 H), 2.34 (m, 4 H), 2.09 (ddd, J = 14.7, 7.1, 4.2 Hz, 1 H), 2.05 - 1.98 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.66 (dq, J = 28.1, 11.3, 3.5 Hz, 4 H)。

【0280】

実施例11: 4 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)安息香酸(C-11)の合成。標題の化合物を、工程2における



2 a の代わりに中間体 2 b を使用して、実施例 10 に記載されるプロトコルに従って合成した。

【0281】

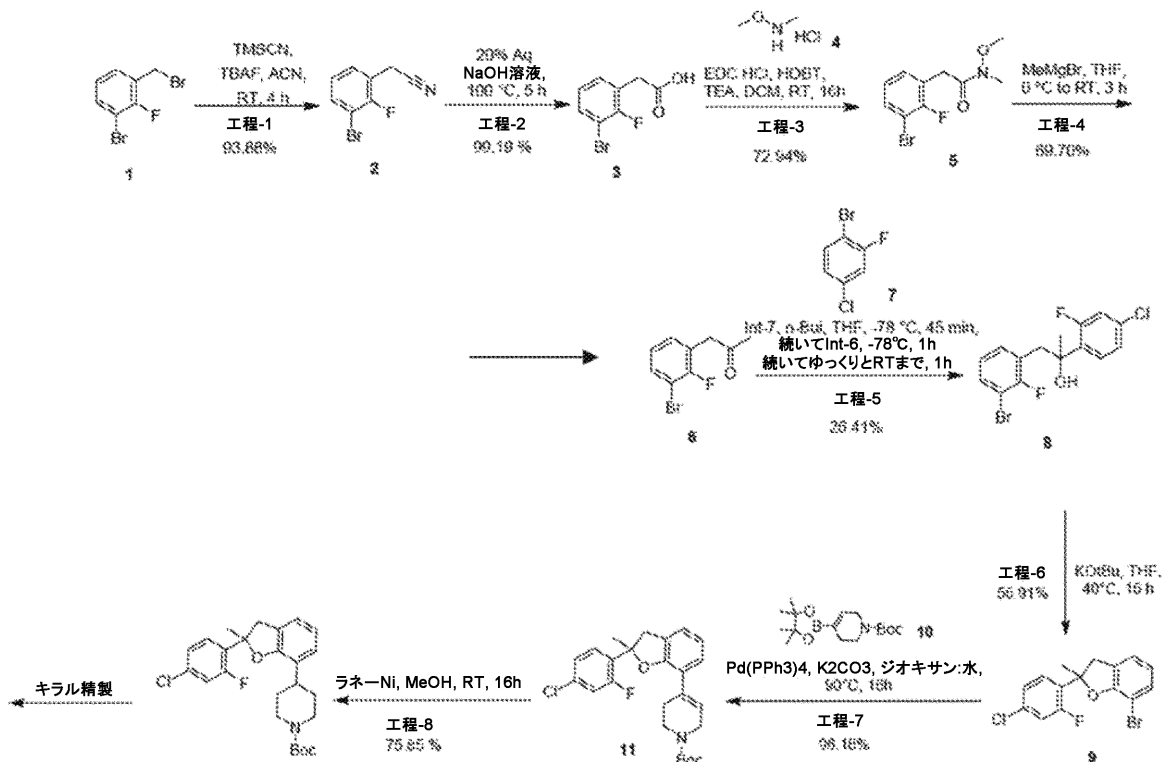
実施例 12 : 5 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) ニコチン酸 ( C - 12 ) の合成。標題の化合物を、3 - プロモ安息香酸の代わりに 5 - カルボキシピリジン - 3 - ボロン酸を使用して、実施例 10 に記載されるプロトコルに従って合成した。

【0282】

実施例 13 : ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸 ( C - 13 ) の合成

段階 1

【化109】



工程 1 : 2 - ( 3 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) アセトニトリルの合成

500 mL の丸底フラスコにおいて、1 - プロモ - 3 - ( プロモメチル ) - 2 - フルオロベンゼン ( 10 g、37.33 mmol ) を、アセトニトリル ( 200 mL ) 中で溶解させた。この溶液に、TMSCN ( 7 mL、55.99 mmol ) 及び THF 中の 1 M TBAF ( 56 mL、55.99 mmol ) を順番に加えた。次に、反応物を室温で 4 時間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。TLC は、SM が消費されたこと及び新たな極性スポットの形成を示した。反応物を水 ( 200 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 250 mL ) で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、水及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、溶媒を蒸発させて、粗生成物を得た。両方のバッチの粗生成物を混合し、フラッシュシリカ 40 ~ 60 μm ( 60 ) 及び段階勾配様式におけるヘキサン中の 0 ~ 50 % 酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィシステムにより精製して、無色液体として 2 - ( 3 - プロモ - 2 - フルオロフェニル ) アセトニトリル

ル (15.00 g、93.88%) を得た。LCMS: 純度: 99.44%、RT: 1.244 分。(方法 - C2)、質量はサポートされない。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d): 3.83 (s, 2H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H)。

【0283】

工程 - 2: 2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸 (3) の合成

500 mL の丸底フラスコにおいて、2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アセトニトリル (15.00 g、70.08 mmol) を、20% NaOH 水溶液 (200 mL) 中で溶解させ、100 で5時間攪拌した。反応の進行を TLC 上でモニターした。TLC は、SM が消費されたこと及び極性スポットの形成を示した。反応の完了時、反応混合物を室温まで冷却し、濃 HCl の滴下による添加により pH 3 に酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、水で十分に洗浄した。次に、固体を丸底フラスコに移し、真空下で乾燥させて、無色固体として 2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸 (16.20 g、99.19%) を得た。LCMS: 純度: 99.39%、RT: 1.193 分。(方法 - C2)、MS (ES+) m/z: 187.0 [M - COOH]<sup>+</sup> 及び 189.0 [M + 2 - COOH]<sup>+</sup>。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 3.70 (s, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 12.60 (s, 1H)。

【0284】

工程 3: 2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミドの合成

1000 mL の丸底フラスコにおいて、2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) 酢酸 (16.20 g、69.52 mmol) を、窒素下にて DCM (320 mL) 中で溶解させ、0 まで冷却した。次に、TEA (29 mL、208.55 mmol)、EDC HCl (19.99 g、104.27 mmol) 及び HOBT (14.09 g、104.27 mmol) を、0 で順番に加え、0 で15分間攪拌した。次に、15分後、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン HCl (10.17 g、104.27 mmol) を0 で加え、0 で15分間攪拌を続けた。次に、反応物をゆっくりと室温にし、室温で16時間攪拌し、TLC 上でモニターした。TLC は、SM が消費されたこと及び非極性スポットの形成を示した。反応物を水 (500 mL) でクエンチし、DCM を真空下で蒸発させた。次に、水層を EtOAc (3 × 250 mL) で抽出した。EtOAc 層を回収し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて、粗製の油性生成物を得て、これを、フラッシュシリカ 40 ~ 60 μm (60 ) 及び段階勾配様式におけるヘキサン中の 0 ~ 60% 酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィシステムにより精製して、無色液体として 2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (14.00 g、72.94%) を得た。

30

LCMS: 純度: 92.11%、RT: 1.230 分。(方法 - C2)、MS (ES+) m/z: 276.0 [M]<sup>+</sup> 及び 278.0 [M + 2]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d): 3.23 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 7.01 (dt, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 1H)。

40

【0285】

工程 4: 1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) プロパン - 2 - オンの合成

反応は、2 g の 2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (5) の3つのバッチにおいてなされた。

100 mL の丸底フラスコにおいて、2 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (2 g、7.24 mmol) を、THF (40 mL) 中で溶解させ、0 まで冷却した。次に、ジエチルエーテル中の 3 M 臭化メチルマグネシウム (2.7 mL、7.97 mmol) を0 で加え、1時間攪拌し、続いて RM を

50

2時間かけて室温までゆっくりと到達させた。反応の進行を、TLC上でモニターした。TLCは、SMが消費されたこと及び非極性スポットの形成を示した。反応の完了時、3つ全ての反応物を水(100 mL)でクエンチし、合わせた。合わせた水層を、EtOAc(3×250 mL)で抽出した。EtOAc層を回収し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて、粗製の油性生成物を得て、これを、フラッシュシリカ40~60 μm(60)及び段階勾配様式におけるヘキサン中の0~50% 酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーシステムにより精製して、無色液体として1-(3-プロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オン(3.50 g、69.70%)を得た。LCMS: 純度: 100%、RT: 1.305分。(方法-C2)、質量はサポートされない。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d): 2.25(s, 3H), 3.80(s, 2H), 7.02(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14(t, J=6.8 Hz, 1H), 7.50(t, J=7.2 Hz, 1H).

【0286】

工程5: 1-(3-プロモ-2-フルオロフェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オールの合成

反応は、0.25 gの1-(3-プロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オン(6)の4つのバッチにおいてなされた。

温度計ポケット及び窒素バブラーが取り付けられた25 mLの三口丸底フラスコにおいて、1-プロモ-4-クロロ-2-フルオロベンゼン(0.25 g、1.19 mmol)を、窒素下にて乾燥THF(10 mL)中で溶解させ、-78℃まで冷却した。次に、n-BuLi(0.53 mL、1.31 mmol、ヘキサン中の2.5 M)を-78℃で加え、-78℃で45分間攪拌した。次に、1-(3-プロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オン(0.25 g、1.07 mmol)を、THF中の溶液(2 mL)として-78℃で加え、-78℃で1時間攪拌した。次に、反応物を1時間かけて室温までゆっくりと到達させ、反応の進行をTLC上でモニターした。TLCは、SMが消費されたこと及び非極性スポットの形成を示した。4つ全ての反応物を水(10 mL)でクエンチし、合わせた。合わせた水層を、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。EtOAc層を合わせ、水及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカ40~60 μm(60)及び段階勾配様式におけるヘキサン中の0~20% 酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーシステムにより精製して、無色液体として1-(3-プロモ-2-フルオロフェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オール(0.41 g、26.41%)を得た。LCMS: 純度: 93.82%、RT: 1.531分。(方法-C2)、質量はサポートされない。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.54(s, 3H), 3.12(s, 2H), 5.56(s, 1H), 7.00(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.08-7.22(m, 2H), 7.33-7.45(m, 2H), 7.45-7.52(m, 1H).

【0287】

工程6: 7-プロモ-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

50 mLの密封チューブ中において、1-(3-プロモ-2-フルオロフェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オール(0.93 g、2.57 mmol)を、窒素下にて乾燥THF(20 mL)中で溶解させ、KOtBu(0.38 g、3.34 mmol)を室温で加えた。反応バイアルをPTFEスクリーキャップで密封し、40℃で16時間攪拌した。反応の進行を、TLC上でモニターした。TLCは、SMが消費されたこと及び非極性スポットの形成を示した。反応物を水(10 mL)でクエンチし、EtOAc(3×25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカ40~60 μm(60)及び段階勾配様式におけるヘキサン中の0~10% 酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーシステムにより精製して、無色

液体として7 - ブロモ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 0 . 5 0 g、5 6 . 9 1 % ) を得た。LCMS : 純度 : 9 7 . 1 7 %、RT : 1 . 6 7 4 分。(方法 - C 2)、質量はサポートされない。1 H NMR ( 4 0 0 M H z、クロロホルム - d ) : 1 . 8 7 ( s、3 H )、3 . 5 1 - 3 . 6 6 ( m、2 H )、6 . 7 8 ( t、J = 7 . 7 H z、1 H )、7 . 0 5 - 7 . 2 1 ( m、3 H )、7 . 3 2 - 7 . 3 8 ( m、1 H )、7 . 6 5 ( t、J = 8 . 7 H z、1 H ) .

【 0 2 8 8 】

工程 - 7 : 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチルの合成

1 0 0 m L の密封チューブにおいて、7 - ブロモ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン ( 0 . 8 4 g、2 . 4 6 m m o l ) 及び  $K_2CO_3$  ( 1 . 0 2 g、7 . 3 8 m m o l ) を、窒素下にてジオキサン : 水 ( 3 5 m L、6 : 1 ) 中で溶解させ、窒素で5 分間パージした。次に、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 9 1 g、2 . 9 5 m m o l ) 及び  $Pd(PPh_3)_4$  ( 0 . 1 4 g、0 . 1 2 m m o l ) を室温で加え、PTFEスクリューキャップでチューブを密封した。次に、反応物を9 0 で1 6 時間攪拌した。反応の進行をTLC上でモニターした。TLCは、SMが消費されたこと及び極性スポットの形成を示した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト上で濾過した。セライトベッドをEtOAc ( 1 5 0 m L ) で洗浄した。濾液を回収し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカ4 0 ~ 6 0  $\mu m$  ( 6 0 ) 及び段階勾配様式におけるヘキサン中の0 ~ 5 0 % 酢酸エチルを使用するフラッシュクロマトグラフィーシステムにより精製して、無色のゴム質固体として4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 . 0 5 g、9 6 . 1 8 % ) を得た。LCMS : 純度 : 1 0 0 %、RT : 1 . 8 6 5 分。(方法 - C 2)、MS ( ES + ) m / z : 3 8 8 . 3 [ M - 5 6 ] +。1 H NMR ( 4 0 0 M H z、クロロホルム - d ) : 1 . 5 6 ( s、9 H )、1 . 8 0 ( s、3 H )、2 . 6 9 ( s、2 H )、3 . 4 4 ( d、J = 1 6 . 0 H z、1 H )、3 . 5 2 ( d、J = 1 6 . 0 H z、1 H )、3 . 6 5 - 3 . 7 8 ( m、2 H )、4 . 1 8 ( s、2 H )、6 . 4 2 ( s、1 H )、6 . 8 9 ( t、J = 7 . 6 H z、1 H )、7 . 0 7 ( d、J = 7 . 3 H z、1 H )、7 . 1 2 - 7 . 1 9 ( m、3 H )、7 . 5 6 ( t、J = 8 . 6 H z、1 H ) .

【 0 2 8 9 】

工程 8 : 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成

1 0 0 m L の丸底フラスコにおいて、4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 ( 2 H ) - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 . 0 5 g、2 . 3 7 m m o l ) を、MeOH ( 2 5 m L ) 中で溶解させ、ラネーNi ( 1 g ) を窒素雰囲気下にて室温で加えた。次に、窒素雰囲気を水素と置き換え、反応物を、バルーン圧の水素雰囲気下にて室温で1 6 時間攪拌した。反応の進行を、TLC上でモニターした。TLCは、SMが消費されたこと及び非極性スポットの形成を示した。反応物をセライト上で濾過し、MeOH ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。濾液を回収、蒸発させて、粗製の油性生成物を得て、これを、# 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュサイズシリカゲル及び段階勾配様式におけるヘキサン中の0 ~ 2 0 % 酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ラセミの4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 8 0 g、7 5 . 8 5 % ) 及び0 . 1 3 0 g の脱クロロ生成物を伴う混合物を得た。LCMS : 純度 : 1 0 0 %、RT : 2 . 6 7 9 分。(方法 - C 2)、MS ( ES + ) m / z : 3 9 0 . 4

[ M - 5 6 ] + 。キラル H P L C : 2 つのピーク ; 5 . 1 1 分 ( 5 0 . 0 1 % ) : 9 . 3 1 分 ( 4 9 . 8 0 % ) 。

【 0 2 9 0 】

0 . 8 g のラセミ混合物をさらに、キラル分取 H P L C 精製により精製し、得られた画分を濃縮した。

画分 - 1 : 淡黄色の粘着性のゴム ( 3 5 . 0 8 % ) 。

画分 - 2 : 淡黄色の粘着性のゴム ( 3 3 . 1 8 % ) 。

【 0 2 9 1 】

ラセミ混合物 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : 淡黄色の粘着性のゴムとして 4 4 m g 。

【 0 2 9 2 】

画分 1 : L C M S : 純度 : 1 0 0 % 、 R T : 2 . 6 4 9 分 。 ( 方法 - C 3 ) 、 M S ( E S + ) m / z : 3 4 6 . 0 [ M - B o c ] + 。キラル H P L C : 5 . 0 7 分 ( 1 0 0 % ) 。 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) : 1 . 5 4 ( s , 9 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 8 7 ( m , 5 H ) , 1 . 9 3 ( t , J = 1 3 . 0 H z , 2 H ) , 2 . 8 5 - 3 . 0 6 ( m , 3 H ) , 3 . 4 0 - 3 . 5 6 ( m , 2 H ) , 4 . 2 7 - 4 . 3 8 ( m , 2 H ) , 6 . 8 8 ( t , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 0 1 - 7 . 0 9 ( m , 2 H ) , 7 . 1 1 - 7 . 2 0 ( m , 2 H ) , 7 . 5 8 ( t , J = 8 . 6 H z , 1 H ) 。

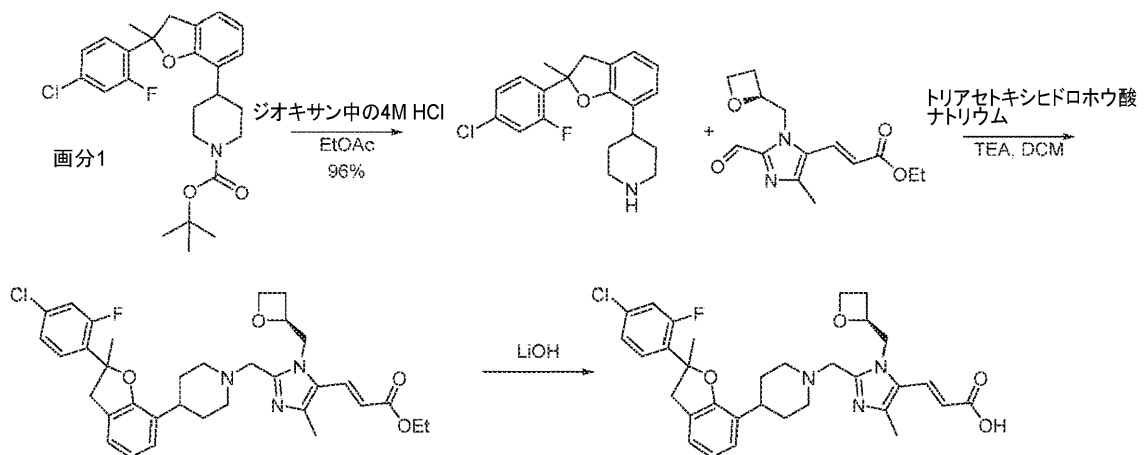
【 0 2 9 3 】

画分 2 : 純度 : 1 0 0 % 、 R T : 2 . 6 4 8 分 。 ( 方法 - C 3 ) 、 M S ( E S + ) m / z : 4 4 6 . 0 [ M ] + 及び 4 4 8 . 0 [ M + 2 ] + 。キラル H P L C : 9 . 2 5 分 ( 9 9 . 8 2 % ) 。 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) : 1 . 5 4 ( s , 9 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 8 5 ( m , 5 H ) , 1 . 9 3 ( t , J = 1 2 . 8 H z , 2 H ) , 2 . 8 3 - 3 . 0 6 ( m , 3 H ) , 3 . 4 0 - 3 . 5 7 ( m , 2 H ) , 4 . 3 2 ( s , 2 H ) , 6 . 8 8 ( t , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 0 0 - 7 . 0 9 ( m , 2 H ) , 7 . 1 1 - 7 . 2 0 ( m , 2 H ) , 7 . 5 8 ( t , J = 8 . 5 H z , 1 H ) 。

【 0 2 9 4 】

段階 2

【 化 1 1 0 】



工程 - 1 : 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン

10

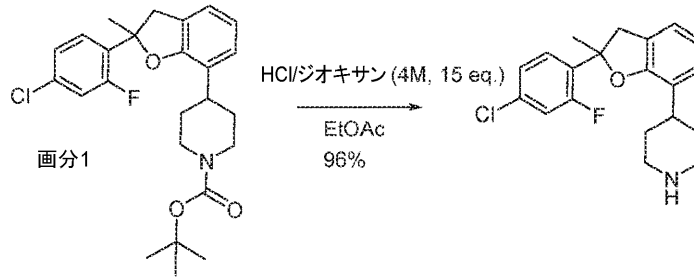
20

30

40

50

## 【化 1 1 1】



10

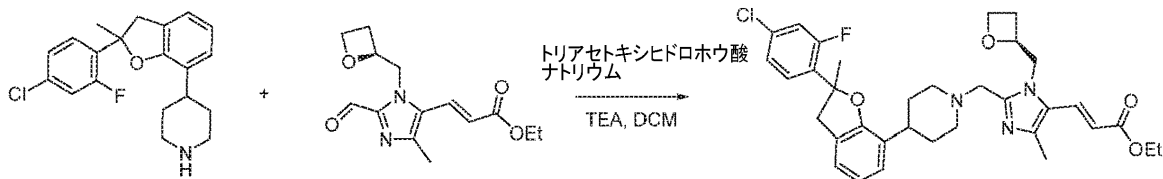
AcOEt (9 mL) 中の 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 400 mg , 0 . 897 mmol ) の溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl ( 330  $\mu$ L ) を加えた。混合物を室温で 5 時間攪拌した。LC / MS が反応の完了を示した後、混合物を AcOEt で希釈し、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、及び塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題の化合物 ( 279 mg、収率 95% ) を得た。LCMS 方法 1 : Rt = 0 . 89 分 ; MS m / z 346 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 7 . 60 ( t , J = 8 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 16 - 7 . 07 ( m , 2 H ) , 7 . 07 - 6 . 96 ( m , 2 H ) , 6 . 89 - 6 . 76 ( m , 1 H ) , 3 . 52 - 3 . 34 ( m , 4 H ) , 3 . 05 - 2 . 83 ( m , 3 H ) , 2 . 10 - 1 . 86 ( m , 4 H ) , 1 . 74 ( s , 3 H ) 。

20

## 【 0 2 9 5 】

工程 - 2 : ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル

## 【化 1 1 2】



30

DCM ( 1 . 3 mL ) 中の 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン ( 145 mg , 0 . 270 mmol )、( S , E ) - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( 85 mg , 0 . 246 mmol ) の溶液に、TEA ( 34 . 3  $\mu$ L , 0 . 246 mmol ) を加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌し、続いてトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム ( 67 . 7 mg , 0 . 320 mmol ) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。LCMS は反応が終わったことを示した。反応混合物を 0<sup>o</sup> まで冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 ~ 70% ACN ( 0 . 01% NH<sub>4</sub>OH ) / H<sub>2</sub>O 中の 0 . 01% NH<sub>4</sub>OH 下で C18 カラムによる逆相により精製して、標題の化合物 ( 96 mg、収率 64% ) を得た。LCMS 方法 2 : Rt = 1 . 49 分 ; MS m / z 608 . 3 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

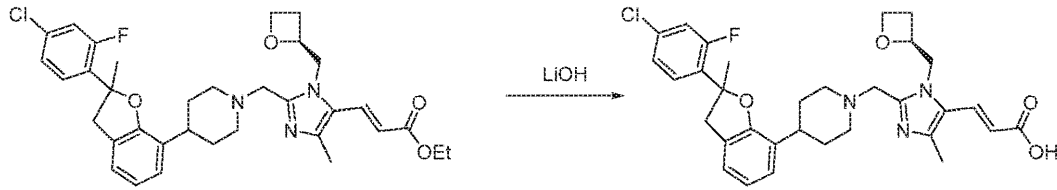
## 【 0 2 9 6 】

工程 - 3 : ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール

50

ル - 5 - イル) アクリル酸

【化 1 1 3】

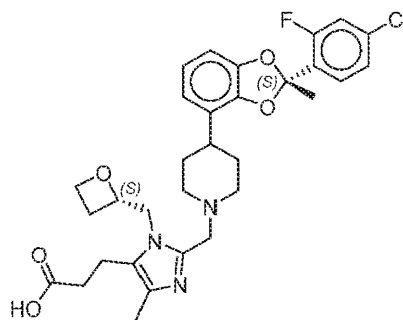


THF (0.90 mL) / MeOH (0.30 mL) 中の (E) - 3 - (2 - ((4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (95.5 mg、1 Eq、157 μmol) の溶液に、1 M LiOH 水溶液 (471 μL、471 μmol) を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。LC / MS は、反応の完了を示した。反応物を、1 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> でクエンチし、AcOEt で 3 回抽出し、濃縮し、残渣を、0 ~ 50% ACN (0.01% NH<sub>4</sub>OH) / H<sub>2</sub>O 中の 0.01% NH<sub>4</sub>OH 下で C18 カラムによる逆相により精製して、標題の化合物 (73 mg、収率 79%) を得た。LCMS 方法 2: Rt = 0.94 分; MS m/z 580.2 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.54 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.02 - 4.84 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.69 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.70 (s, 4H)。

【0297】

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

【化 1 1 4】



合成スキーム:

10

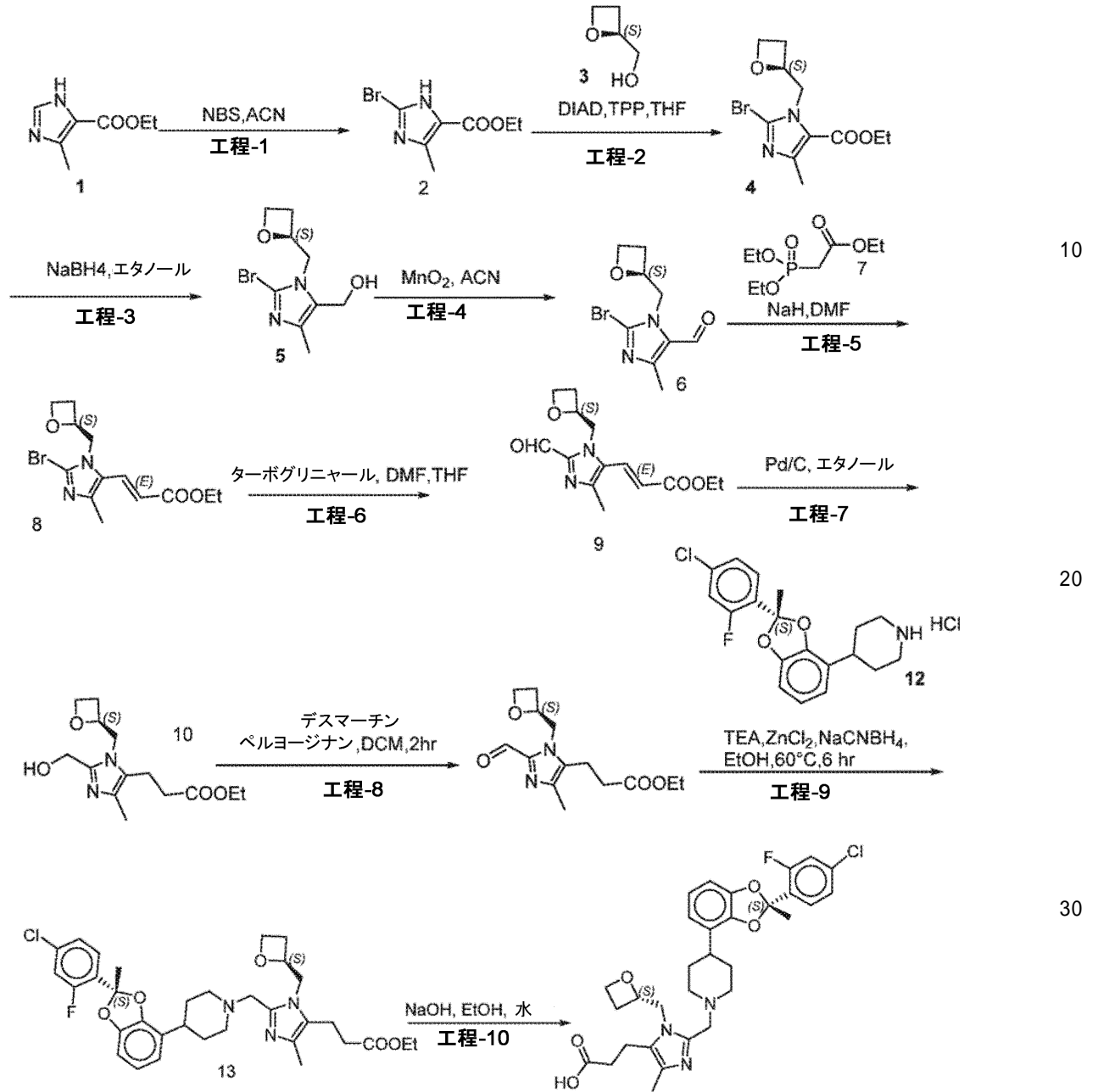
20

30

40

50

## 【化 1 1 5】

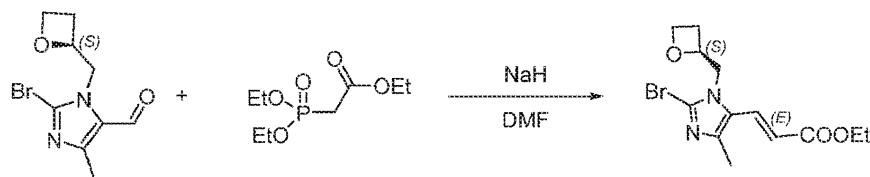


注記：Int-6の合成は、共通であり、実施例19に記載される。

## 【0298】

工程5：(S, E)-3-(2-プロモ-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチルの合成 40

## 【化 1 1 6】



DMF (20.7 mL) 中の 2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (7) (1.43 g、0.0063 mol) の溶液に、55~60% NaH (0.301 g、7.5 m 50



mol) を 0 で加え、反応物を同じ温度で 20 分間攪拌した。20 分後、DMF (1.7 mL) 中の (S)-2-ブロモ-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド (1.1 g、4.2 mmol) を加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を、TLC 及び LCMS によりモニターした。反応の完了後、TLC により確認した。反応混合物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl によりクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製物を得た。中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製 (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 28%) によって、(S, E)-3-(2-ブロモ-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル (0.74 g、収率 53%) を得た。LCMS 方法 H: Rt = 2.64 分; MS m/z 329 [M + 1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.38 (td, J = 7.3, 3.9 Hz, 3H), 2.42 - 2.58 (m, 4H), 2.80 (dq, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.43 (m, 4H), 4.53 (dt, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.09 (tt, J = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H)。

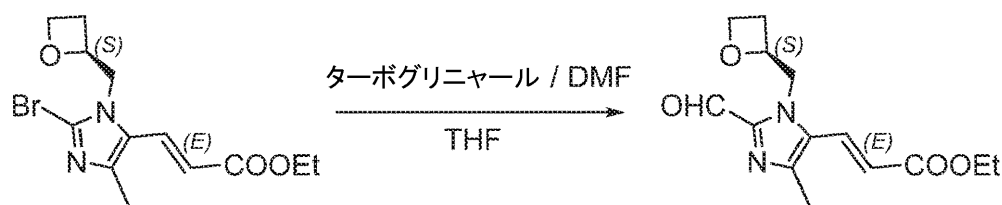
10

【0299】

工程 6: (S, E)-3-(2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチルの合成

【化117】

20



THF (7.4 mL) 中の (S, E)-3-(2-ブロモ-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル (0.74 g、2.2 mmol)、及び DMF (1.15 g、15.4 mmol) の溶液に、塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム錯体 (THF 中の 1.3 M) (1.29 g、8.9 mmol) を -20 で加え、反応物を同じ温度で 15 分間攪拌した。反応の進行を、TLC 上でモニターした。反応の完了後、反応物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、ジエチルエーテル (3 × 30 mL) で抽出し、濃縮して、粗生成物を得た。中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製 (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 18%) によって、(S, E)-3-(2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル (0.35 g、収率 56%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.71 (s, 1H), 7.79 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.95 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.69 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 16.3, 9.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.01 - 4.22 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.43 (s, 1H)。

30

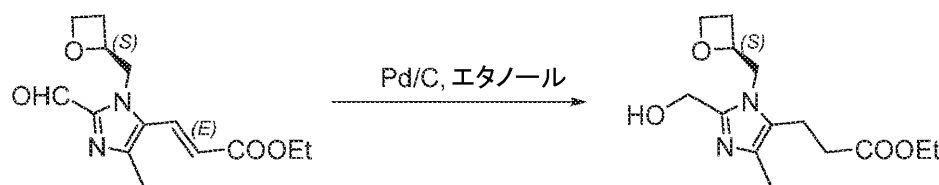
40

【0300】

工程 7: (S)-3-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチルの合成

50

## 【化 1 1 8】



エタノール (3.5 mL) 中の (S, E) - 3 - (2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (0.350 g、1.26 mmol) の攪拌溶液に、(150 mg、10% Pd/C 50% 水分) を少量ずつ加え、反応物を、10 kg の H<sub>2</sub> 圧下にて室温で 24 時間攪拌した。反応を、TLC 及び LCMS によりモニターした。反応の完了後、混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を蒸発させて、粗生成物、(S) - 3 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (0.30 g、粗収率 84.5%) を得た。それを、精製することなく次の工程のために使用した。LCMS 方法 H3: Rt = 2.06 分、MS m/z 282 [M + 1]<sup>+</sup>。

## 【0301】

工程 8: (S) - 3 - (2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチルの合成

## 【化 1 1 9】

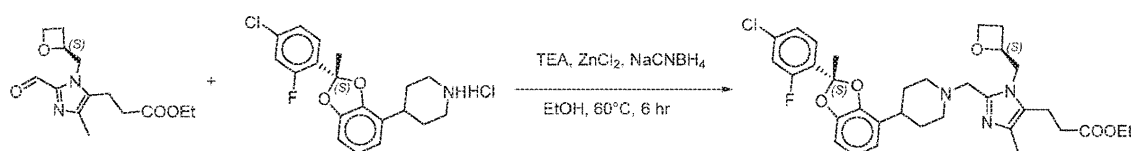


DCM (3 mL) 中の (S) - 3 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (0.3 g、1.124 mmol) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (0.715 g、1.686 mmol) を 0 で少量ずつ加えた。反応物をゆっくりと室温まで温め、2 時間攪拌した。反応を TLC によりモニターした。完了後、反応物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> によりクエンチし、DCM (3 x 25 mL) で抽出し、濃縮して、粗生成物、(S) - 3 - (2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (0.25 g、粗収率 83.9%) を得た。それを、精製することなく次の工程の反応に直接的に持ち越した。

## 【0302】

工程 9: 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチルの合成

## 【化 1 2 0】



EtOH (3 mL) 中の (S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) -

2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン 塩酸塩 ( 0 . 1 3 7 g 、 0 . 3 5 7 m m o l ) の攪拌溶液に、T E A ( 0 . 0 5 4 g 、 5 . 3 5 m m o l ) を室温で加え、混合物を 1 5 分間攪拌した。( S ) - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチル ( 0 . 2 5 g 、 0 . 8 9 2 m m o l ) を加えた後、0 . 5 M 溶液  $Z n C l _ 2$  ( 7 . 5 m L 、 2 . 6 7 8 m m o l ) を加えた。反応混合物を 6 0 °C で 4 時間攪拌した後、溶液を室温まで冷却し、 $N a C N B H _ 4$  ( 0 . 1 6 8 g 、 2 . 6 7 8 m m o l ) を少量ずつ加えた。反応物を 6 0 °C で 1 2 時間攪拌し、L C M S によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を、飽和  $N a H C O _ 3$  でクエンチし、D C M ( 3 × 3 0 m L ) で抽出して、粗生成物を得て、中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製 ( E t O A c / ヘプタン 0 ~ 7 0 % ) によって、3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチル ( 0 . 0 6 g 、 収率 1 1 % ) を得た。L C M S 方法 H : R t = 4 . 0 8 分 ; M S m / z 6 1 2 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

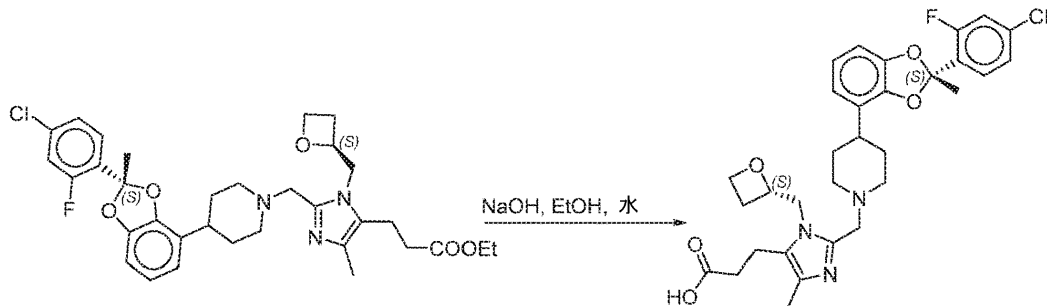
10

## 【 0 3 0 3 】

工程 1 0 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸の合成

20

## 【 化 1 2 1 】



30

エタノール ( 5 . 8 5 m L ) 中の 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチル ( 0 . 1 9 5 g 、 0 . 3 1 8 m m o l ) の溶液に、2 . 9 m L a q .  $N a O H$  ( 0 . 0 3 8 g 、 0 . 9 5 m m o l ) を加えた。反応物を室温で 1 6 時間攪拌し、L C M S によりモニターした。反応の完了後、エタノールを蒸発させ、反応物の pH を、クエン酸水溶液により 3 ~ 4 に調整した。それを酢酸エチル ( 3 × 1 5 m L ) で抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、逆相分取 H P L C [ M e C N / H <sub>2</sub> O + 0 . 1 %  $N H _ 4 O H$ 、X - b r i d g e C 1 8 ] により精製して、3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸 ( 0 . 0 1 5 g 、 粗収率 5 . 4 % ) を得た。L C M S 方法 H : R t = 2 . 7 4 分 ; M S m / z 5 8 4 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , メタノール - d <sub>4</sub> ) 7 . 6 0 ( t , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 2 0 - 7 . 3 5 ( m , 2 H ) , 6 . 7 0 - 6 . 8 4 ( m , 3 H ) , 5 . 1 3 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 8 ( s , 2 H ) , 4 . 5 5 ( d t , J = 1 1 . 2 , 5 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 4 5 ( d , J = 1 5 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 9 9 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 8 8 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 1 2 - 3 . 1

40

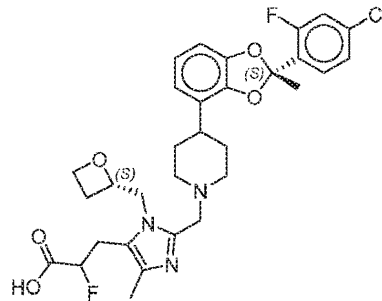
50

6 (m, 2H), 2.98 (h, J = 8.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.84 (m, 2H), 2.40 - 2.54 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.89 - 2.08 (m, 3H), 1.88 - 1.91 (s, 3H).

【0304】

実施例15：3-(2-(4-(5-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロプロパン酸(C-15)

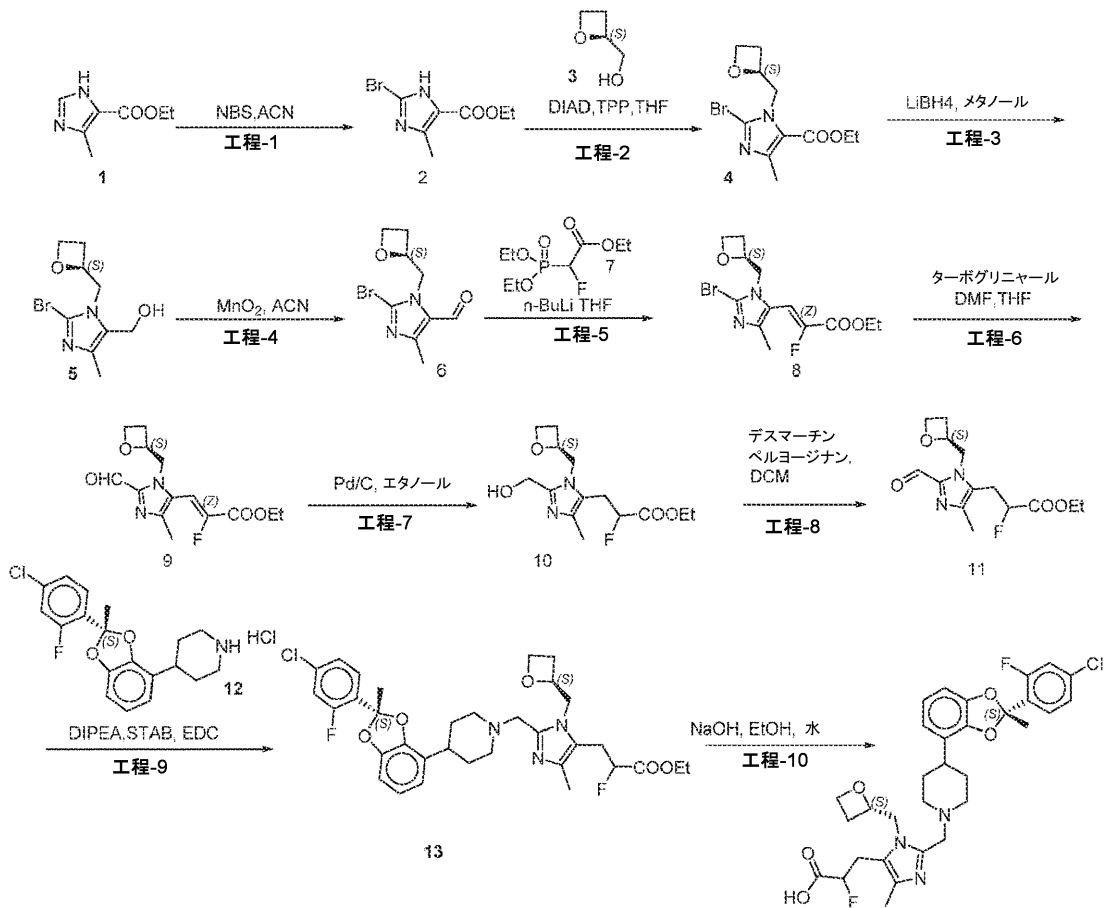
【化122】



10

合成スキーム：

【化123】



30

40

工程1～6に関しては、実施例14を参照されたい。

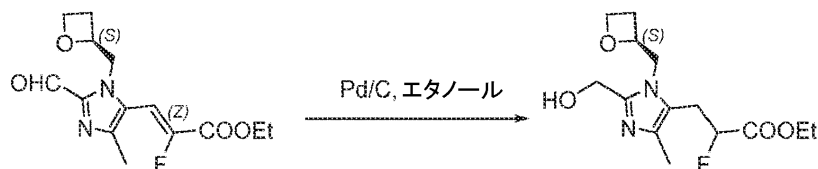
【0305】

工程7：2-フルオロ-3-(2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1-((S))

50

- オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチルの合成

【化 1 2 4】



エタノール ( 7 m L ) の湿気中の ( S , Z ) - 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( 0 . 7 g 、 2 . 3 m m o l ) の攪拌溶液に、10 % Pd / C 50 % ( 300 m g ) を少量ずつ加え、反応物を、10 k g の H<sub>2</sub> 圧下にて室温で 24 時間攪拌した。反応物を、TLC 及び LCMS によりモニターした。反応の完了後、反応混合物をセラライトベッドに通して濾過し、濾液を蒸発させて、粗生成物、2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチル ( 0 . 550 g 、粗収率 77 . 5 % ) を得た。それを、精製することなく次の工程のために使用した。LCMS 方法 H 3 : R t = 2 . 08 分、M S m / z 301 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。

10

【 0 3 0 6】

工程 8 : 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチルの合成

20

【化 1 2 5】



DCM ( 4 . 1 m L ) 中の 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチル ( 0 . 410 g 、 1 . 367 m m o l ) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン ( 0 . 870 g 、 2 . 05 m m o l ) を 0 で少量ずつ加えた。反応物を室温までゆっくりと温め、2 時間攪拌した。反応を、TLC によりモニターした。反応の完了後、それを、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液によりクエンチし、DCM ( 3 x 30 m L ) で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物、2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロパン酸エチル、( 0 . 6 g ) を得て、これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS 方法 C 2 : R t = 1 . 06 分、M S m / z 299 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。

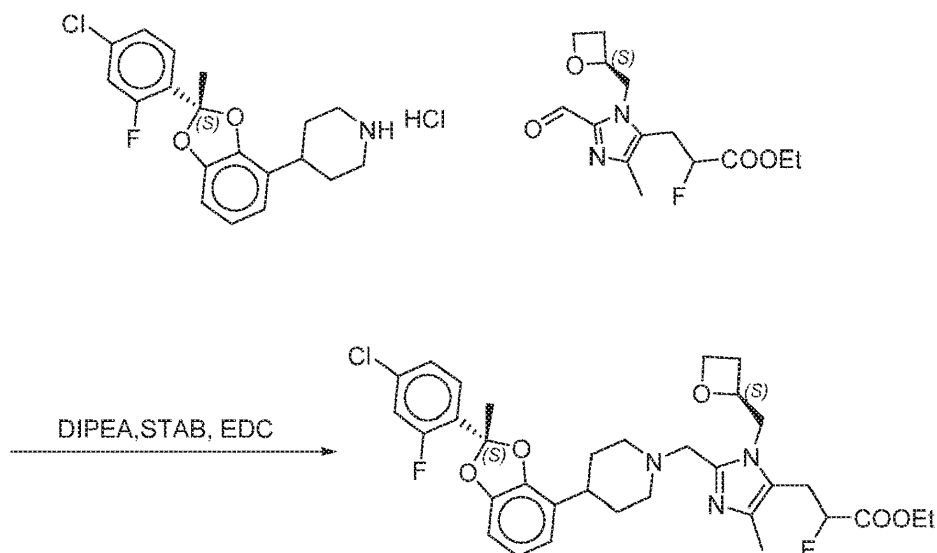
30

40

【 0 3 0 7】

工程 9 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロプロパン酸エチルの合成

## 【化 1 2 6】

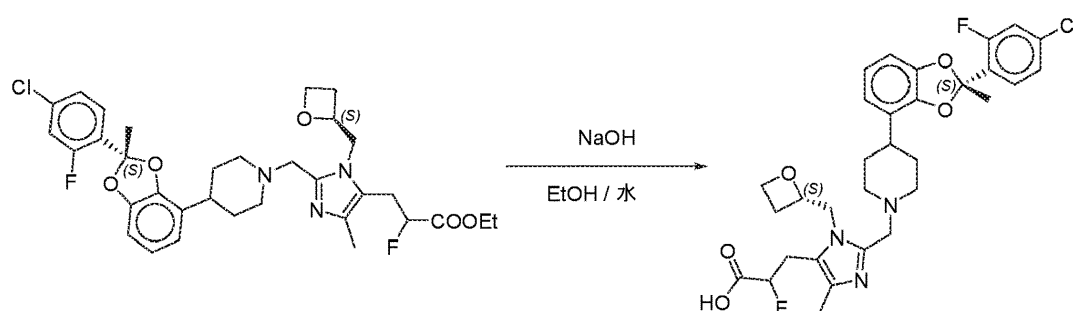


1, 2 - EDC (10 vol) 中の (S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン塩酸塩 (0.308 g、0.805 mmol) の溶液に、DIPEA (0.520 g、4.02 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。2 - フルオロ - 3 - (2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (11) (0.6 g、2.01 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌し、続いて STAB (1.28 g、6.04 mmol) を 0 で少量ずつ加えた。反応物を室温で 16 時間攪拌し、LCMS によりモニターした。反応の完了後、それを飽和 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、DCM (3 x 30 mL) で抽出して、粗生成物を得て、クロマトグラフィー精製 (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 70%) によって、3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロプロパン酸エチル (0.150 g、粗収率 11.8%) を得た。LCMS 方法 H3 : Rt = 3.98 分 ; MS m/z 631 [M + 1]<sup>+</sup>。

## 【0308】

工程 10 : 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロプロパン酸の合成

## 【化 1 2 7】



エタノール (4.5 mL) 中の 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペ

10

20

30

40

50

リジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロプロパン酸エチル (0.150 g、0.238 mmol) の溶液に、2.25 mL aq. NaOH (0.028 g、0.71 mmol) を加えた。反応物を室温で16時間攪拌し、LCMSによりモニターした。反応の完了後、エタノールを蒸発させ、反応溶液のpHを、クエン酸水溶液を使用して3~4に調整した。それを酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗製物を、逆相分取HPLC [MeCN/H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OH、X-bridge C18] により精製して、3 - (2 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロプロパン酸 (0.026 g、粗収率18.1%) を得た。LCMS方法H3: Rt = 2.70分; MS m/z 603 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.62 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.36 (m, 2H), 6.72 - 6.88 (m, 3H), 5.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.72 (s, 3H), 4.55 - 4.61 (m, 3H), 4.13 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.54 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.481 (s, 3H), 2.30 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H)。

10

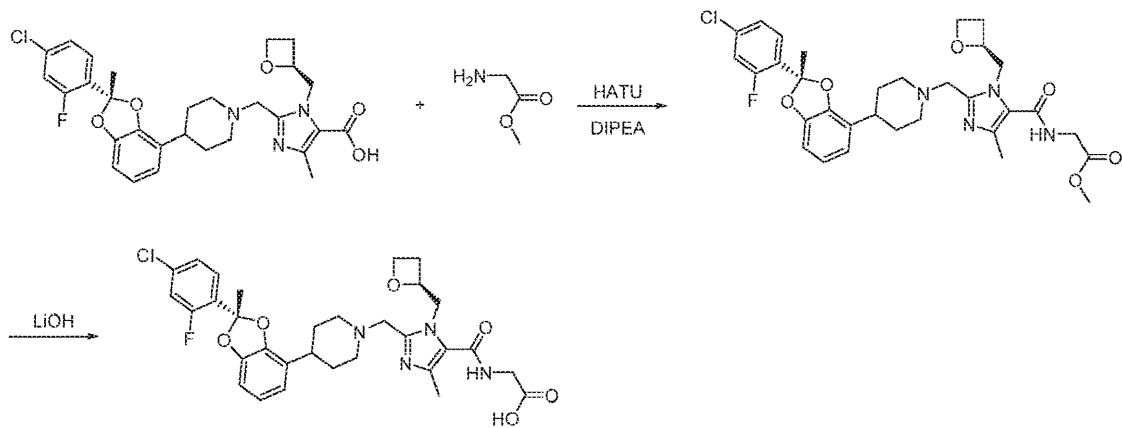
【0309】

20

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

合成スキーム:

【化128】



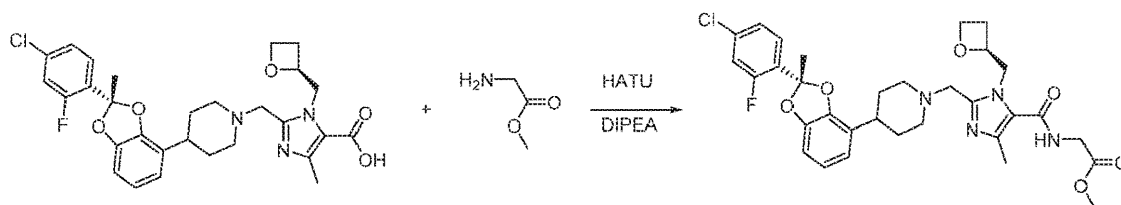
30

40

工程 - 1: (2 - (4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニル)グリシン酸メチル

50

## 【化 1 2 9】



DCM (0.6 mL) / DMF (0.6 mL) 中の 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 60 mg、1 Eq、0.11 mmol ) の溶液に、DIPEA ( 0.11 mL、0.65 mmol )、及び HATU ( 49 mg、0.13 mmol ) を加えた。5 分間撹拌した後、グリシン酸メチル、AA - 塩酸塩 ( 16 mg、0.13 mmol ) を加え、反応混合物を、室温で一晩撹拌した。LCMS は、出発物質の完全な消費及び所望の生成物の形成を示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O で希釈し、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを精製することなく次の工程の反応のために繰り越した。( 87 mg、収率 88% )。LCMS 方法 2 : Rt = 1.24 分 ; MS m/z 627.4 [ M + H ] +。

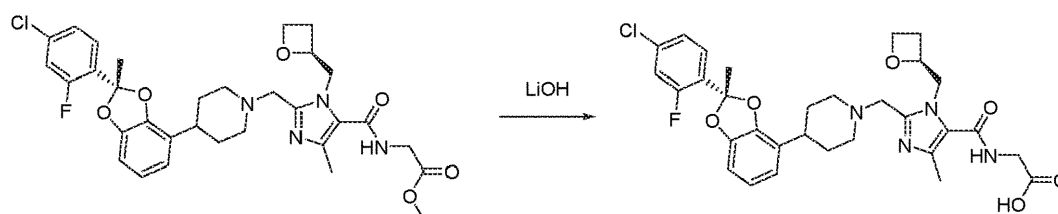
10

20

## 【 0 3 1 0】

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

## 【化 1 3 0】



30

THF ( 0.51 mL ) / 水 ( 0.17 mL ) / メタノール ( 0.17 mL ) ( 比 : 3 : 1 : 1 ) 中の ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニル ) グリシン酸メチルの溶液に、水酸化リチウム ( s ) ( 8.8 mg、0.37 mmol ) 及び 1 M LiOH ( aq ) ( 0.12 mL、0.12 mmol ) を加えた。LCMS が、出発物質の消費及び所望の生成物の形成を示したとき、反応物を、室温で一晩撹拌した。反応物を DMSO で希釈し、分取 HPLC ( 条件 : 塩基性 15 ~ 40% - アセトニトリル - 3 . ACN / H<sub>2</sub>O + 5 mM NH<sub>4</sub>OH 75 ml / 分 ; カラム : Waters XBridge C18 OBD 30 x 50 mm ) により精製して、標題の化合物 ( 28 mg、収率 37% ) を得た。LCMS 方法 2 : Rt = 0.84 分 ; MS m/z 613.3 [ M + H ] +。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.18 ( t, J = 5.9 Hz, 1 H ), 7.61 - 7.51 ( m, 2 H ), 7.34 ( dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1 H ), 6.82 - 6.71 ( m, 3 H ), 4.98 - 4.83 ( m, 1 H ), 4.74 - 4.59 ( m, 1 H ), 4.52 - 4.39 ( m, 2 H ), 4.39 - 4.32 ( m, 1 H ), 3.90 - 3.81 ( m, 2 H ), 3.72 ( d, J = 13.3 Hz, 1 H ), 3.48 ( d, J = 13.5 Hz, 1 H )

40

50



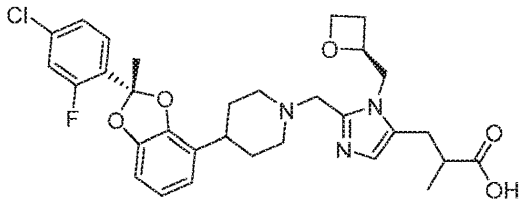
, 2.96 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23 - 2.05 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.84 - 1.60 (m, 4H).

【0311】

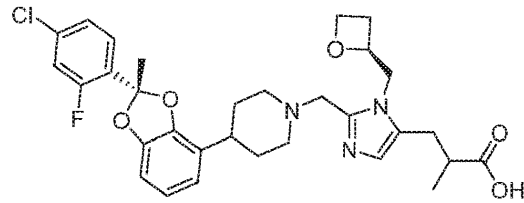
実施例 17 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸 ( C - 17 a ) 及び 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸 ( C - 17 b ) の合成

10

【化 1 3 1】



C-17a - 1番目に溶出する異性体



C-17b - 2番目に溶出する異性体

20

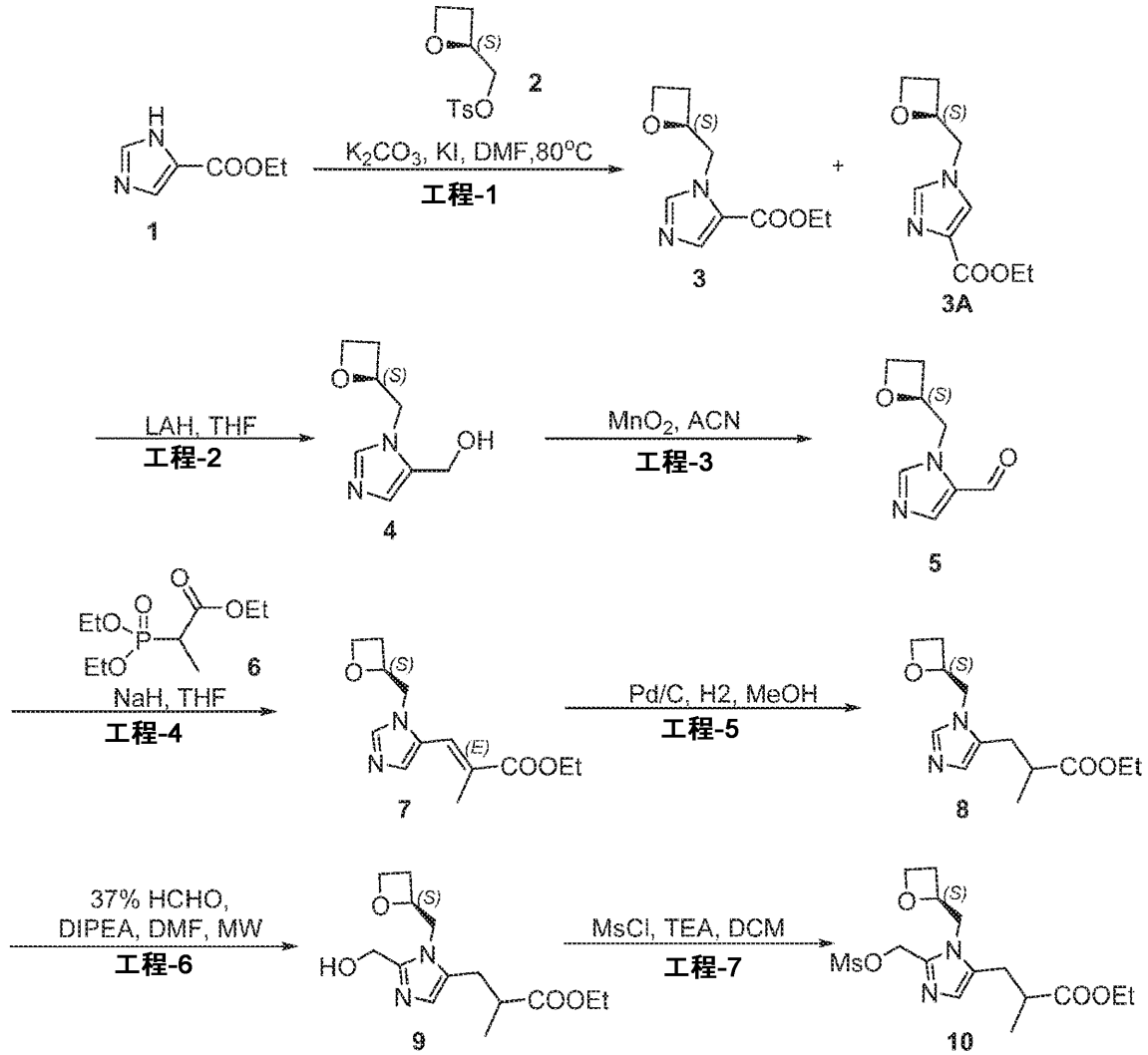
合成スキーム :

30

40

50

## 【化 1 3 2】

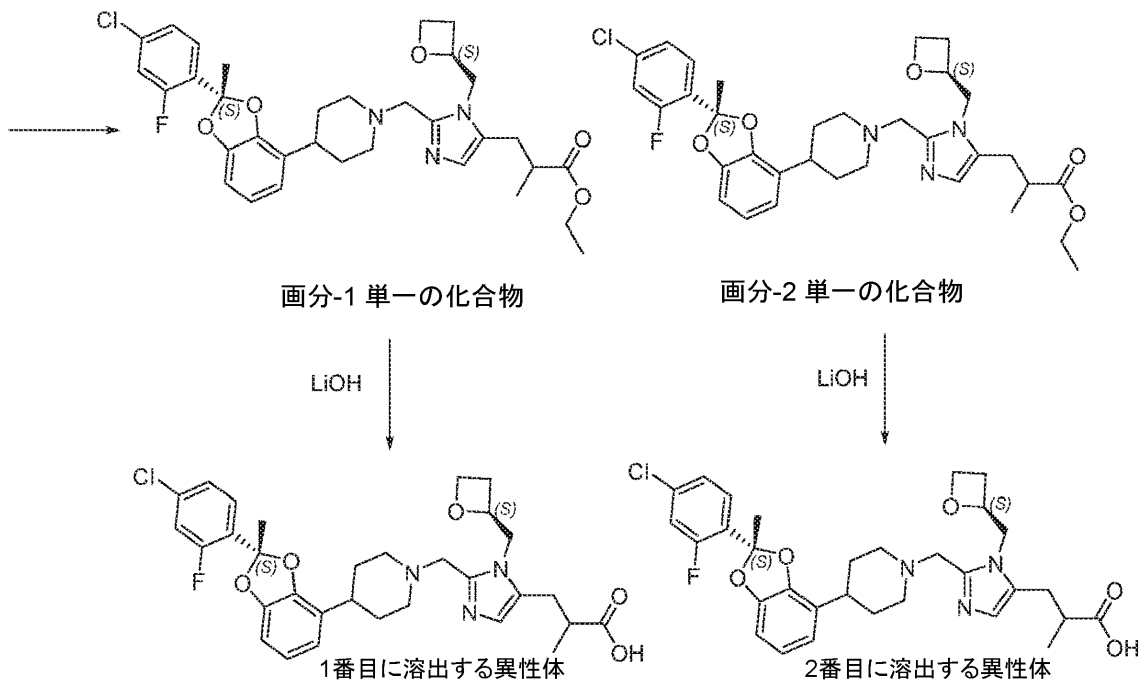


10

20

30

## 【化 1 3 3】

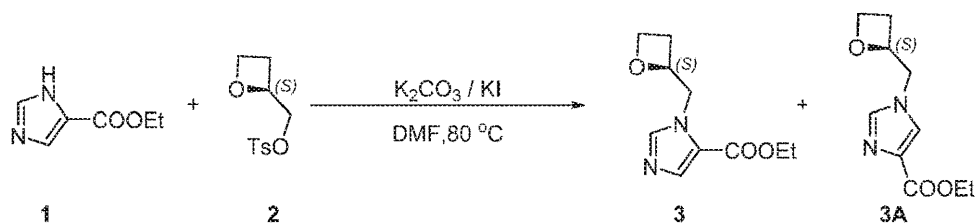


40

50

工程 1 : ( S ) - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 3 ) の合成

【化 1 3 4】

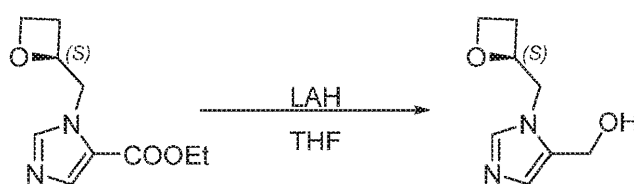


DMF ( 1 5 0 m L ) 中の 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 1 5 g 、 1 0 7 . 0 4 m m o l ) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ( S ) - オキシタン - 2 - イルメチル ( 2 8 . 5 2 g 、 1 1 7 . 7 4 m m o l ) の溶液に、窒素雰囲気下で炭酸カリウム ( 4 4 . 3 8 g 、 3 2 1 . 1 3 m m o l ) を加えた後、ヨウ化カリウム ( 1 7 . 7 6 g 、 1 0 7 . 0 4 m m o l ) を加え、80 で 9 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 2 5 0 m L ) 中で抽出した。合わせた有機層を、冷水 ( 1 5 0 m L ) 、塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製によって、19 ~ 21 % EtOAc / ヘキサン中で溶出される上のスポット及び 100 % EtOAc ~ 2 % MeOH / DCM 中で溶出される下のスポットが得られた。上のスポット及び下のスポットの構造は、NOE により確認され、上のスポットは、所望の生成物、( 3 ) ( S ) - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 3 . 5 g 、 収率 1 5 . 6 % ) であった。下のスポットは、( S ) - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 3 A ) ( 1 . 7 8 g 、 収率 7 . 9 ) を含有した。上の異性体 ( 3 ) 、( S ) - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル : LCMS 方法 C 3 : R t = 1 . 3 3 分 ; M S m / z 2 1 1 . 1 [ M + H ] + 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 7 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 6 6 ( s , 1 H ) , 4 . 9 1 ( q d , J = 6 . 5 , 3 . 8 H z , 1 H ) , 4 . 6 1 ( d d , J = 1 4 . 2 , 6 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 4 2 - 4 . 5 6 ( m , 2 H ) , 4 . 2 6 ( d q , J = 1 4 . 4 , 7 . 1 , 6 . 5 H z , 3 H ) , 2 . 5 7 - 2 . 7 0 ( m , 1 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 3 5 ( m , 1 H ) , 1 . 2 8 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) 。下の異性体 ( 3 A ) 、( S ) - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル : LCMS 方法 H 3 : R t = 1 . 8 4 分 ; M S m / z 2 1 1 . 0 [ M + H ] + 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 7 . 8 9 ( s , 1 H ) , 7 . 7 5 ( s , 1 H ) , 4 . 9 4 ( t d , J = 7 . 3 , 3 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 4 9 ( p , J = 7 . 6 , 6 . 9 H z , 2 H ) , 4 . 1 3 - 4 . 4 4 ( m , 4 H ) , 2 . 6 3 ( d t , J = 1 4 . 0 , 7 . 3 H z , 1 H ) , 2 . 2 6 ( q , J = 8 . 5 , 7 . 8 H z , 1 H ) , 1 . 2 5 - 1 . 2 8 ( t , J = 6 . 8 H z , 3 H ) 。

【 0 3 1 2 】

工程 2 : ( S ) - ( 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)メタノールの合成

【化 1 3 5】



THF ( 3 5 m L ) 中の ( S ) - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダ

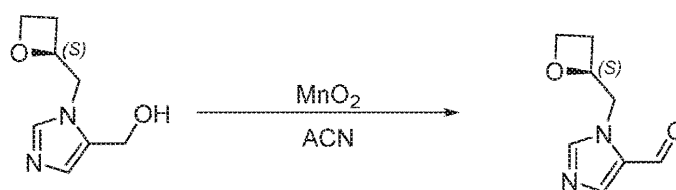
ゾール - 5 - カルボン酸エチル (3) (3.5 g、16.666 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下にて 0 で水素化リチウムアルミニウム (THF 中の 2 M) (0.949 g、24.999 mmol) を滴下して加えた。次に、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によりモニターした。反応物を、酢酸エチル (15 mL) の 0 での滴下による添加によりクエンチした。この反応混合物に、硫酸ナトリウム十水和物を加え、5 分間攪拌し、続いてセライトベッドに通して濾過し、セライトベッドを酢酸エチル (150 mL) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、(S) - (1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メタノール (2.7 g、収率 96.4%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.59 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.86 - 5.14 (m, 2H), 4.55 - 4.67 (m, 3H), 4.15 - 4.41 (m, 3H), 2.54 - 2.69 (m, 1H), 2.28 - 2.49 (m, 1H).

10

【0313】

工程 3: (S) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒドの合成

【化136】



20

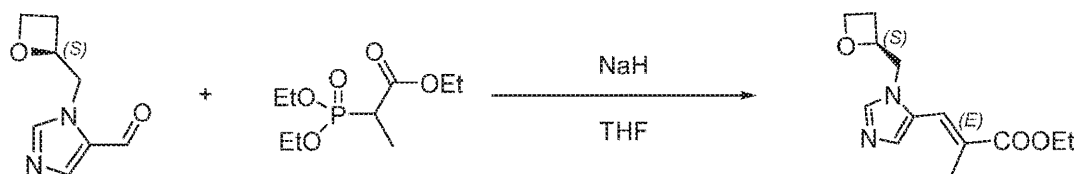
アセトニトリル (40.5 mL) 中の (S) - (1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メタノール (2.7 g、16.071 mmol) の溶液に、MnO<sub>2</sub> (20.97 g、241.07 mmol) を加え、混合物を 50 で 16 時間加熱した。反応の進行を、TLC 及び LCMS によりモニターした。反応が完了した後、混合物を室温まで冷却し、セライトベッド上で濾過し、真空下で濃縮して、(S) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド (2.5 g、粗製物) を得た。LCMS 方法 C2: Rt = 0.48 分; MS m/z 167 [M + H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.87 - 4.97 (m, 1H), 4.56 - 4.69 (m, 1H), 4.51 (ddd, J = 20.9, 10.0, 5.3 Hz, 2H), 4.27 (tq, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 1H), 2.30 (t, J = 9.7 Hz, 1H).

30

【0314】

工程 4: (S, E) - 2 - メチル - 3 - (1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチルの合成

【化137】



40

THF (10 mL) 中の 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパン酸エチル (5.38 g、22.590 mmol) の溶液に、60% 水素化ナトリウム (1.2 g、30.12 mmol) を 0 で少量ずつ加えた。反応物を 0 で 15 分間攪拌し、続いて THF (15 mL) 中の (S) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 -

50

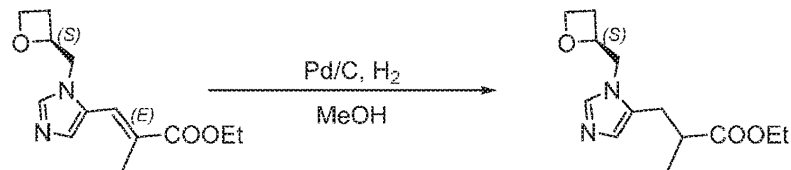
カルバルデヒド (2.5 g、15.06 mmol) を上の溶液に 0 で滴下して加えた。次に、反応物を 60 で 1.5 時間加熱した。反応の進行を、TLC 及び LCMS によりモニターした。反応が完了した後、それを室温まで冷却し、氷冷水でクエンチし、続いて酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物を、中性アルミナを使用する combiflash (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 28%) により精製して、(S、E) - 2 - メチル - 3 - (1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (1.4 g、収率 37.18%) を得た。LCMS 方法 C2: Rt = 0.93 分; MS m/z 251.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.83 - 4.94 (m, 1H), 4.42 - 4.52 (m, 3H), 4.22 - 4.42 (m, 3H), 2.60 - 2.74 (m, 1H), 2.24 - 2.36 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.24 (dq, J = 18.5, 7.0 Hz, 3H)。

10

【0315】

工程 5: 2 - メチル - 3 - (1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチルの合成

【化138】



20

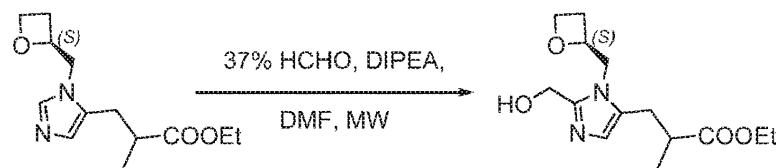
メタノール (21 mL) 中の (S、E) - 2 - メチル - 3 - (1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸エチル (1.4 g、5.592 mmol) の溶液に、10% Pd/C、50% 水分 (0.750 g、0.5 w/w) を窒素雰囲気下で加えた。それを、水素バルーンを使用して水素圧 (1 atm) 下にて室温で 16 時間撹拌した。反応の進行を、TLC 上でモニターした。反応の完了後、反応混合物を、セライトベッドに通して濾過し、続いてメタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、2 - メチル - 3 - (1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (1.2 g、収率 85.03%) を得た。LCMS 方法 C2: Rt = 0.91 分; MS m/z 253.2 [M + 1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.79 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.10 - 5.21 (m, 1H), 4.70 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.53 (m, 1H), 4.34 - 4.41 (m, 2H), 4.07 - 4.30 (m, 2H), 3.08 (td, J = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 2.81 (ddt, J = 19.7, 15.1, 6.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.51 (m, 2H), 1.24 - 1.43 (m, 6H)。

30

【0316】

工程 6: 3 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン酸エチルの合成

【化139】



40

DMF (12 mL) 中の 2 - メチル - 3 - (1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (1.2 g、4.761 m

50

mol)の溶液に、DIPEA(3.077g、23.809mmol)及び37% HCHO(2.85g、95.238mmol)を加え、それをマイクロ波中において135で3時間加熱した。反応は、LCMSによりモニターされ、3時間後に依然として一部のSMが残っていることを示し、そのためDIPEA(1.53g、11.904mmol)及び37% HCHO(1.42g、47.619mmol)を再び加え、反応物をマイクロ波中において135で1.5時間加熱した。反応混合物を冷却し、真空下で濃縮して、DMFを完全に除去し、続いてトルエンではぎ取って、微量の水を除去した。粗製物を、0~10% MeOH/DCMを使用して中性アルミナを使用するカラムにより精製して、3-(2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン酸エチル(0.515g、収率38.35%)を得た。LCMS方法H3: Rt=2.12分; MS m/z 283.1[M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6.52(s, 1H), 4.93(s, 1H), 4.61-4.73(m, 2H), 4.41-4.53(m, 2H), 4.33(dd, J=15.5, 7.9Hz, 1H), 4.16(d, J=16.0Hz, 1H), 3.99-4.10(m, 2H), 2.90(td, J=17.3, 16.4, 7.7Hz, 1H), 2.73(m, 1H), 2.65(m, 3H), 1.16(td, J=7.2, 2.8Hz, 6H)。

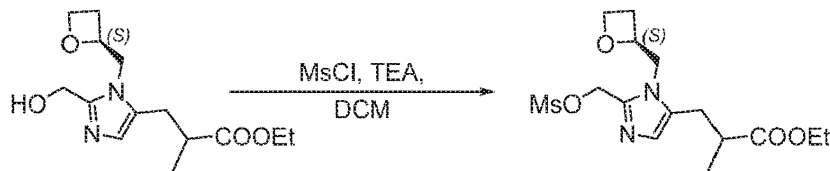
10

【0317】

工程7: 2-メチル-3-(2-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチルの合成

20

【化140】



DCM(6mL)中の3-(2-(ヒドロキシメチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン酸エチル(0.515g、1.826mmol)の溶液に、TEA(0.554g、5.478mmol)を加えた。それを0まで冷却し、続いて塩化メシル(0.313g、2.739mmol)をそれに滴下して加えた。反応物を室温まで温め、室温で5時間攪拌した。反応の進行を、TLC上でモニターした。反応の完了後、反応物を水でクエンチし、DCM(3x25mL)で抽出した。有機層を、飽和炭酸水素塩溶液(2x15mL)及び塩水(25mL)で洗浄した。それを、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製の2-メチル-3-(2-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロパン酸エチル(0.375g)を得た。この粗製物をさらに精製することなく次の工程の反応において使用した。

30

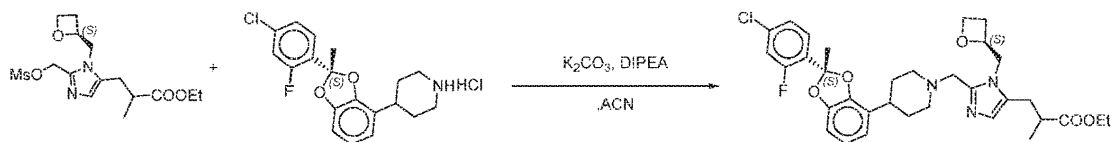
40

【0318】

工程8: 3-(2-(4-(((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン酸エチルの合成

50

## 【化 1 4 1】



アセトニトリル (3 mL) 中の (S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン塩酸塩 (0.199 g、0.520 mmol) の溶液に、DIPEA (0.672 g、5.202 mmol) を加えた。反応物を 10 分間攪拌した後、アセトニトリル (3 mL) 中の 2 - 10  
 メチル - 3 - (2 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) プロパン酸エチル (0.375 g、1.040 mmol) を加えた後、炭酸カリウム (0.431 g、3.121 mmol) 及びヨウ化カリウム (0.172 g、1.040 mmol) を加えた。反応物を 60  
 で 16 時間加熱し、TLC によりモニターした。反応物を室温まで冷却し、アセトニトリルを濃縮し、水を残渣に加え、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を、分取 HPLC (MeCN / H<sub>2</sub>O + 0.1% NH<sub>4</sub>OH、YMC ACTUS TRIART C18) により  
 精製して、3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - 20  
 メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン酸エチル (0.040 g、収率 6.3%) を得た。LCMS 方法 H3: R<sub>t</sub> = 4.06 分; MS m/z 612.3 [M + 1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.60 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.36 (m, 2H), 6.65 - 6.84 (m, 4H), 5.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.70 (m, 4H), 4.11 (qd, J = 7.1, 4.7 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 13.7, 1.9 Hz, 2H), 2.94 - 3.09 (m, 2H), 2.76 - 2.90 (m, 5H), 2.68 (s, 1H), 2.17 (dt, J = 31.0, 11.3 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.81 - 1.95 (m, 4H), 1.16 - 1.33 (m, 6H). 30

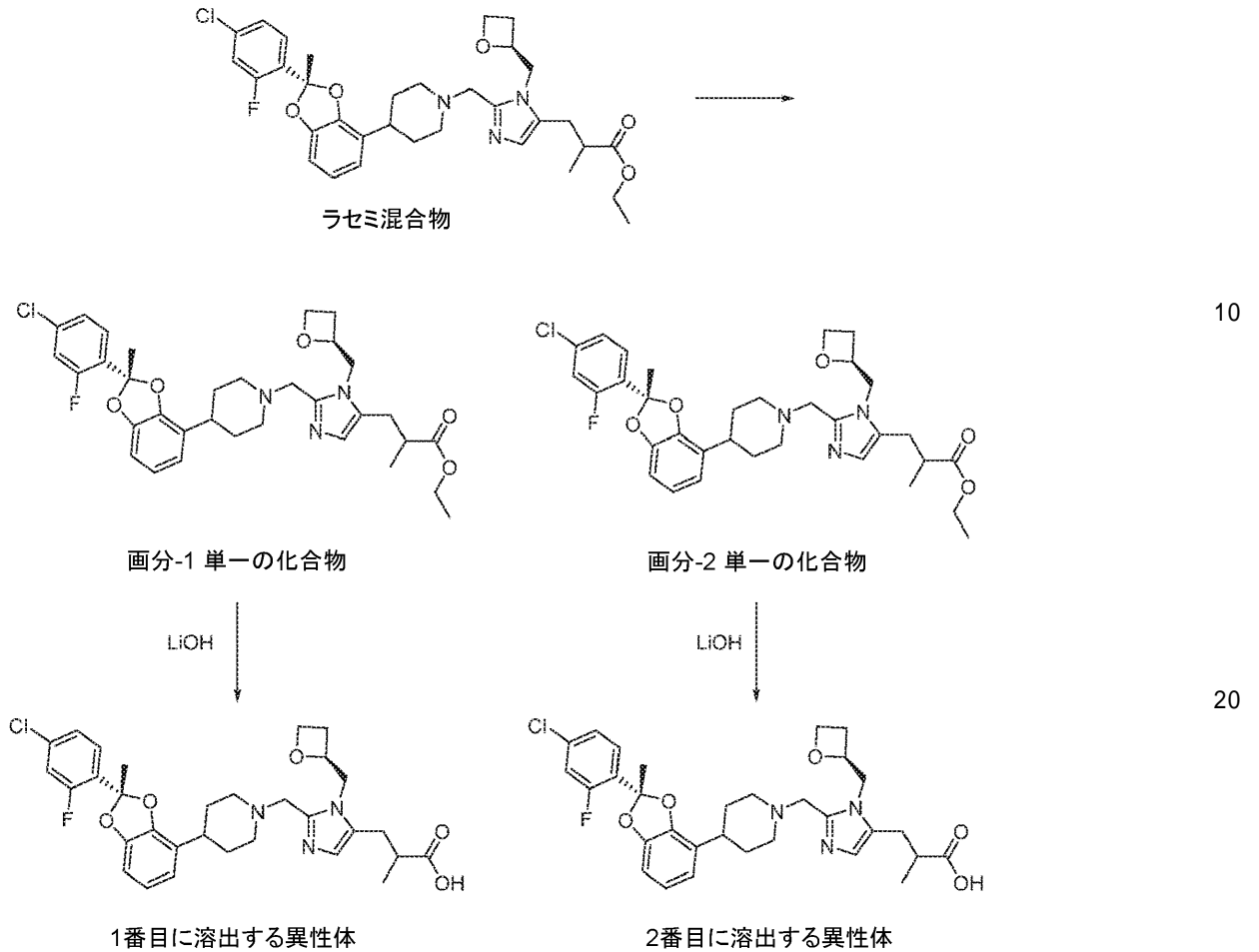
## 【0319】

工程 9: 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - 2  
 メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン酸及び 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - 2  
 メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン酸の合成 40

40

50

## 【化 1 4 2】



工程 9 - 1 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル )  
 - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル )  
 メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5  
 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸エチルのキラル分離

カラム : Chiralpak IC 21 x 250 mm 5 μm

流速 : 1分当たり 80 g

共溶媒 : 30% IPA w / CO<sub>2</sub> 中の 10 mM NH<sub>3</sub>

検出 : 220 nm BPR 設定点 : 125 bar 注入

サイズ : 3 mg ( 3 . 0 mg / MeOH の mL )

システム : CA\_GDCSEPS\_PrepSFC02

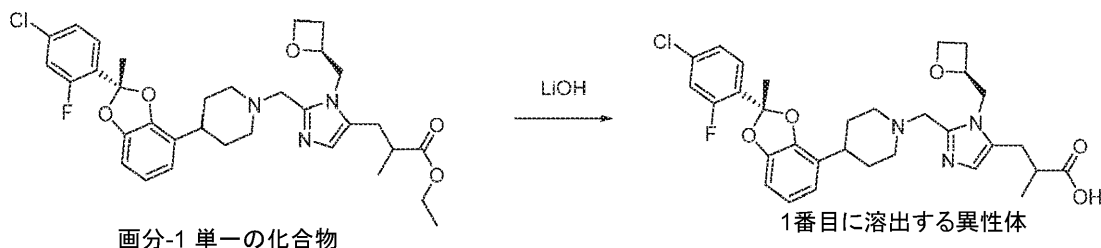
アクロニム : MeOH = メタノール、IPA = イソプロパノール、NH<sub>3</sub> = アンモニア

## 【 0 3 2 0】

工程 - 9 - 2 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル )  
 ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル )  
 ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール -  
 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸



## 【化143】



THF (100  $\mu$ L) 中の 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フル  
 オロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジ  
 ン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イ  
 ミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (キラル分離からの画分 - 1 ) (   
 17.5 mg、28.6  $\mu$ mol ) の溶液に、1 M LiOH (85.8  $\mu$ L、85.8   
 $\mu$ mol ) を加え、反応物を室温で2日間撹拌した。反応混合物を、分取HPLC (条件  
 : 塩基性\_\_25~50% - アセトニトリル - 3 . ACN / H<sub>2</sub>O + 5 mM NH<sub>4</sub>OH  
 75 ml / 分 ; カラム : Waters XBridge C18 OBD 30 x 100  
 mm ) により精製して、標題の化合物を得た。LCMS方法2 : Rt = 0.89分 ; MS  
 m / z 584.4 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)  
 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H),  
 6.83 - 6.70 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.06 - 4.88 (m, 1  
 H), 4.54 - 4.32 (m, 3H), 4.17 (dd, J = 15.2, 2.9 Hz,  
 1H), 3.64 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 13.3 Hz,  
 1H), 3.01 - 2.74 (m, 3H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.46  
 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m,  
 4H), 1.84 - 1.58 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

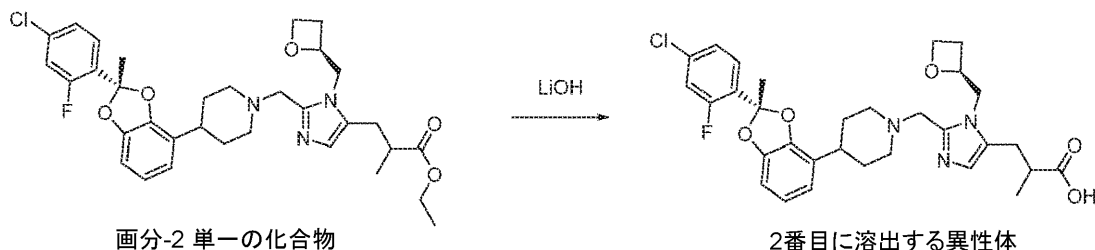
20

30

## 【0321】

工程 - 9 - 3 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル )  
 ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル )  
 ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール -  
 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸

## 【化144】



THF (100  $\mu$ L) 中の 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フル  
 オロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジ  
 ン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イ  
 ミダゾール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸エチル (キラル分離からの画分 - 2 ) (   
 13.5 mg、22.1  $\mu$ mol ) の溶液に、1 M LiOH (66.2  $\mu$ L、66.2   
 $\mu$ mol ) を加え、反応物を室温で2日間撹拌した。反応混合物を、分取HPLC (条件  
 : 塩基性\_\_25~50% - アセトニトリル - 3 . ACN / H<sub>2</sub>O + 5 mM NH<sub>4</sub>OH  
 75 ml / 分 ; カラム : Waters XBridge C18 OBD 30 x 100  
 mm ) により精製して、標題の化合物を得た。LCMS方法2 : Rt = 0.85分 ; MS  
 m / z 584.5 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>)

40

50

7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.06 - 4.89 (m, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 15.2, 2.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.98 - 2.72 (m, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.78 - 1.59 (m, 4H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0322】

実施例 18 : (E) - 3 - (2 - (4 - (S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) アクリル酸 (C - 18) の合成

合成スキーム :

10

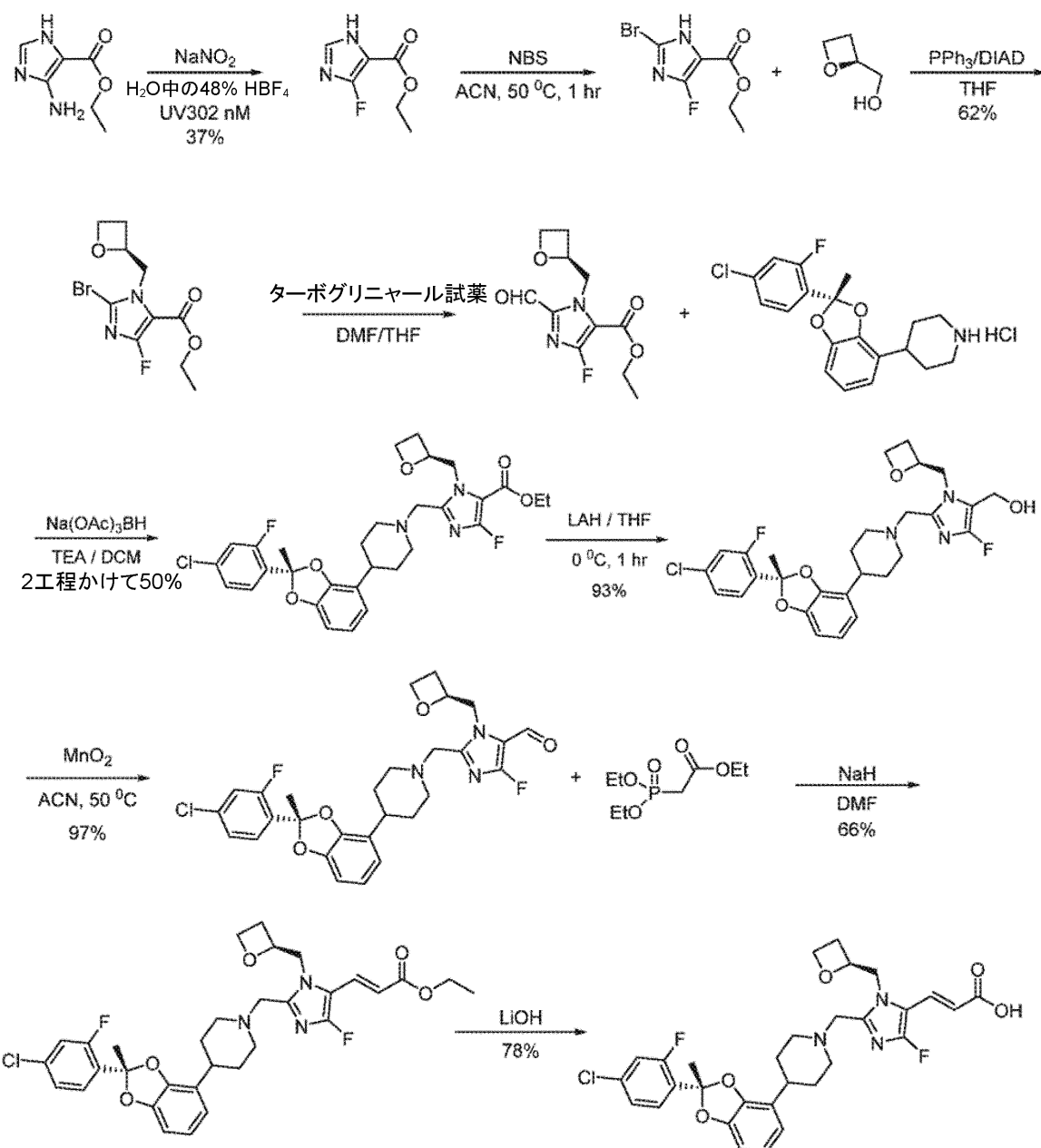
20

30

40

50

## 【化 1 4 5】



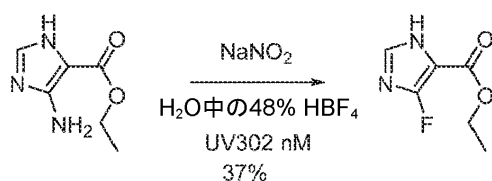
10

20

30

工程 - 1 : 4 - フルオロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル

## 【化 1 4 6】



40

4 - アミノ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 2 g、12.89 mmol ) を、 $\text{H}_2\text{O}$ 中の48%  $\text{HBF}_4$  ( 68.5 mL ) 中で溶解させた。溶液を - 10 °C まで冷却し、 $\text{NaNO}_2$  ( 4.11 g、59.6 mmol ) を、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 5.15 mL ) 中で溶解させ、上の溶液に滴下して加えた。溶液の色が青緑になり、続いて溶液を石英フラスコに移し、箱 (ドライアイスで予め冷却された) の中で撹拌した。反応物を、302 n

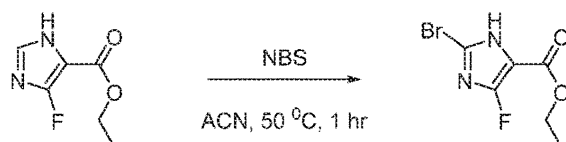
50

m UV 16 x 12 Wランプによって28 ~ 30 で一晩照射し、LC/MSは、反応が完了したことを示した。溶液を氷上で攪拌し、冷却された濃NaOHで中和し、AcOEtで3回抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を除去した。残渣を、クロマトグラフィー（EtOAc/ヘプタン 0 ~ 70%）により精製して、標題の化合物（760 mg、収率37%）を得た。LCMS方法2：Rt = 0.49分；MS m/z 159.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） 13.26 (s, 1H), 7.64 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0323】

工程 - 2：2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル  
【化147】

10



ACN（21 mL）中の4 - フルオロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル（670 mg、4.24 mmol）の溶液に、NBS（754 mg、4.24 mmol）を加え、rxnを50 で1時間攪拌した。完了した後、溶液を濃縮し、残渣を、クロマトグラフィー（EtOAc/ヘプタン 0 ~ 50%）により精製して、標題の化合物（221 mg、146 mgの出発物質が回収された、収率29%）を得た。LCMS方法2：Rt = 0.42分；MS m/z 239.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） 4.38 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

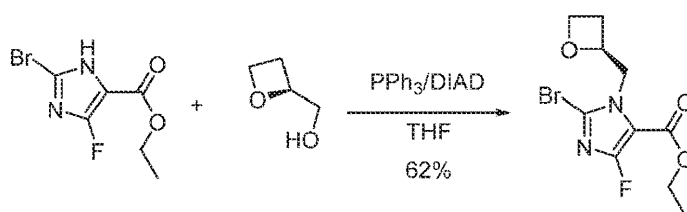
20

【0324】

工程 - 3：(S) - 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル

【化148】

30



THF（5 mL）中の2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル（243.2 mg、1.026 mmol）、(S) - オキセタン - 2 - イルメタノール（108 mg、1.231 mmol）、PPh<sub>3</sub>（323 mg、1.231 mmol）の溶液に、DIAD（213 μL、1.026 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応が完了した後、溶液を濃縮し、残渣を、クロマトグラフィー（EtOAc/ヘプタン 0 ~ 60%）により精製して、標題の化合物（194 mg、収率62%）を得た。LCMS方法2：Rt = 0.83分；MS m/z 306.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） 5.11 - 5.00 (m, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 3H), 4.53 (dt, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 1.35 (d, J = 14.2 Hz, 3H)。

40

【0325】

工程 - 4：(S) - 4 - フルオロ - 2 - ホルミル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル

50

## 【化149】



THF (6 mL) 中の (S) - 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (373 mg、1.215 mmol) 及び DMF (658  $\mu$ L、8.50 mmol) の溶液に、ターボグリニャール試薬、THF 中の 1.3 M (2.3 mL、3.04 mmol) を -15 で加え、-15 で 20 分間攪拌し、続いて反応物を 0 まで温め、0 で 1 時間攪拌し、LC/MS は、反応が完了したことを示した。反応物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl によりクエンチし、DCM で 3 回抽出し、濃縮して、粗生成物を得て、これを精製することなく次の工程の反応に繰り越した。LCMS 方法 2: Rt = 0.79 分; MS m/z 257.3 [M+H]<sup>+</sup>。

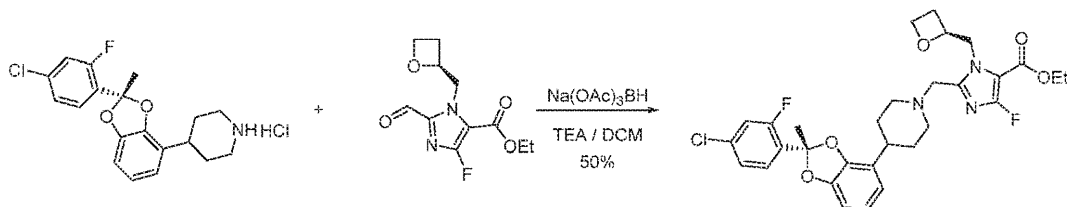
10

## 【0326】

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

20

## 【化150】



DCM (9 mL) 中の 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロ - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (351 mg、1 Eq、1.370 mmol)、(S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン塩酸塩 (526 mg、1.370 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (416 mg、4.11 mmol) を加え、反応混合物を 15 分間攪拌し、続いてトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (377 mg、1.781 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌し、LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を 0 まで冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、クロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 100%) により精製して、標題の化合物 (400 mg、収率 50%) を得た。LCMS 方法 2: Rt = 1.46 分; MS m/z 588.3 [M+H]<sup>+</sup>。

30

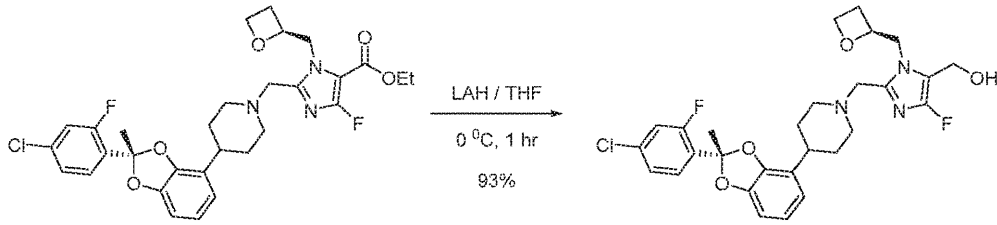
40

## 【0327】

工程 - 6: (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロ - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メタノール

50

## 【化 1 5 1】



THF (6 mL) 中の 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 3 2 8 m g , 0 . 5 5 8 m m o l ) の溶液に、THF 中の 2 M LAH ( 4 1 8  $\mu$  L , 0 . 8 3 7 m m o l ) を 0 で加え、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、それを、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 10H<sub>2</sub>O を加えることによりクエンチし、DCM で抽出した。濾過及び濃縮によって、粗生成物 ( 2 3 8 m g , 収率 9 3 % ) を得て、粗生成物を、精製することなく次の工程の反応に繰り越した。LCMS 方法 1 : R t = 1 . 3 8 分 ; M S m / z 5 4 6 . 4 [ M + H ] + 。

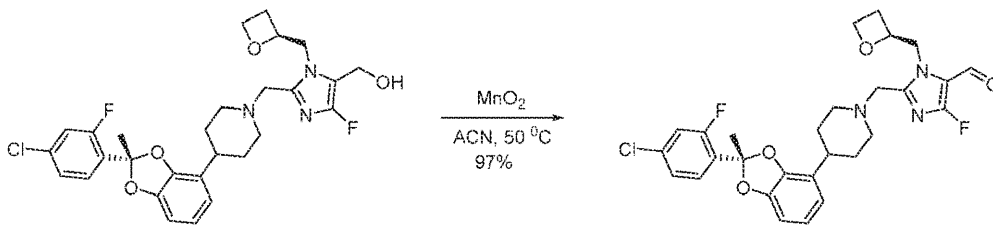
10

## 【 0 3 2 8】

工程 - 7 : 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド

20

## 【化 1 5 2】



30

ACN (3 mL) 中の ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) メタノール ( 2 7 0 . 8 m g , 0 . 4 9 6 m m o l ) の溶液に、MnO<sub>2</sub> ( 6 4 7 m g , 7 . 4 4 m m o l ) を加えた。混合物を 5 0 で一晩攪拌し、LC/MS は、反応が完了したことを示した。混合物を、セライトに通して濾過し、ACN ですすぎ、濃縮し、粗製の標題の生成物 ( 2 6 3 m g , 収率 9 7 % ) を得た。粗製物を、精製することなく次の工程のために繰り越した。LCMS 方法 2 : R t = 1 . 3 8 分 ; M S m / z 5 4 4 . 2 [ M + H ] + 。

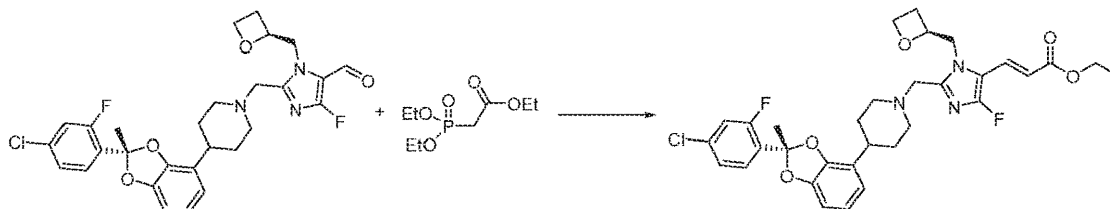
40

## 【 0 3 2 9】

工程 - 8 : ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロ - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル

50

## 【化 1 5 3】

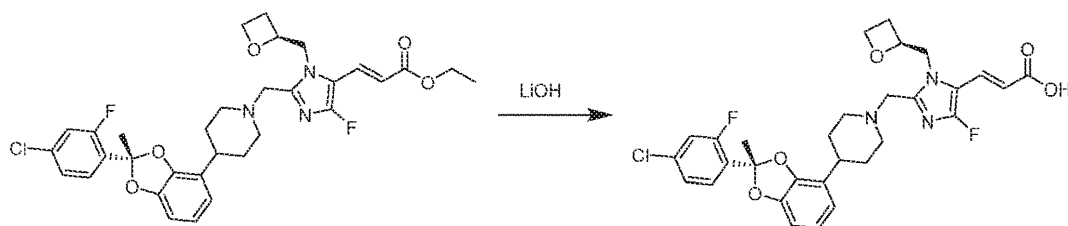


DMF (2 mL) 中の 2 - (ジエトキシホスホリル) 酢酸エチル (144  $\mu$ l、0.725 mmol) の溶液に、油中の NaH、60% (32.9 mg、0.822 mmol) を 0 で加えた。反応物を 0 で 15 分間攪拌し、続いて DMF (200  $\mu$ L) 中の 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロ - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド (263 mg、0.483 mmol) を加えた。反応物を 0 で 15 分間攪拌し、続いて室温まで温め、同じ温度で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が終わったことを示した。反応混合物を 0 まで冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチし、AcOEt で 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び濃縮を行い、残渣を、0 ~ 80% ACN (0.01% NH<sub>4</sub>OH) / H<sub>2</sub>O 中の 0.01% NH<sub>4</sub>OH 下で C18 カラムによる逆相により精製して、標題の化合物 (195 mg、収率 66%) を得た。LCMS 方法 2: R<sub>t</sub> = 01.46 分; MS m/z 614.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0330】

工程 - 9: (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロ - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)アクリル酸

## 【化 1 5 4】



THF (0.9 mL) / MeOH (0.3 mL) (比: 3:1) 中の (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロ - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)アクリル酸エチル (98.6 mg、0.161 mmol) の溶液に、1M LiOH 水溶液 (482  $\mu$ L、0.482 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、DMSO で希釈し、0 ~ 80% ACN (0.01% NH<sub>4</sub>OH) / H<sub>2</sub>O 中の 0.01% NH<sub>4</sub>OH 下の C18 カラムによる逆相により精製して、標題の化合物 (75 mg、収率 78%) を得た。LCMS 方法 2: R<sub>t</sub> = 0.87 分; MS m/z 586.4 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.20 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 6.06 (d, J = 16. 50

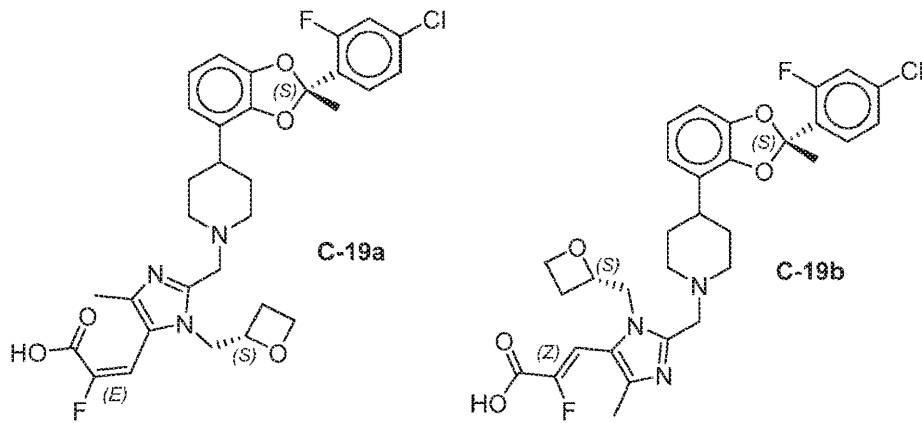
0 Hz, 1 H), 4.96 (qd, J = 7.1, 2.8 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1 H), 4.51 - 4.32 (m, 3 H), 3.68 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.46 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 2.96 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.74 - 2.56 (m, 2 H), 2.46 - 2.29 (m, 1 H), 2.22 - 2.04 (m, 2 H), 2.02 (s, 3 H), 1.81 - 1.61 (m, 4 H).

【0331】

実施例 19 : (E) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロアクリル酸 (C - 19 a) 及び (Z) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロアクリル酸 (C - 19 b) の合成

10

【化155】



20

30

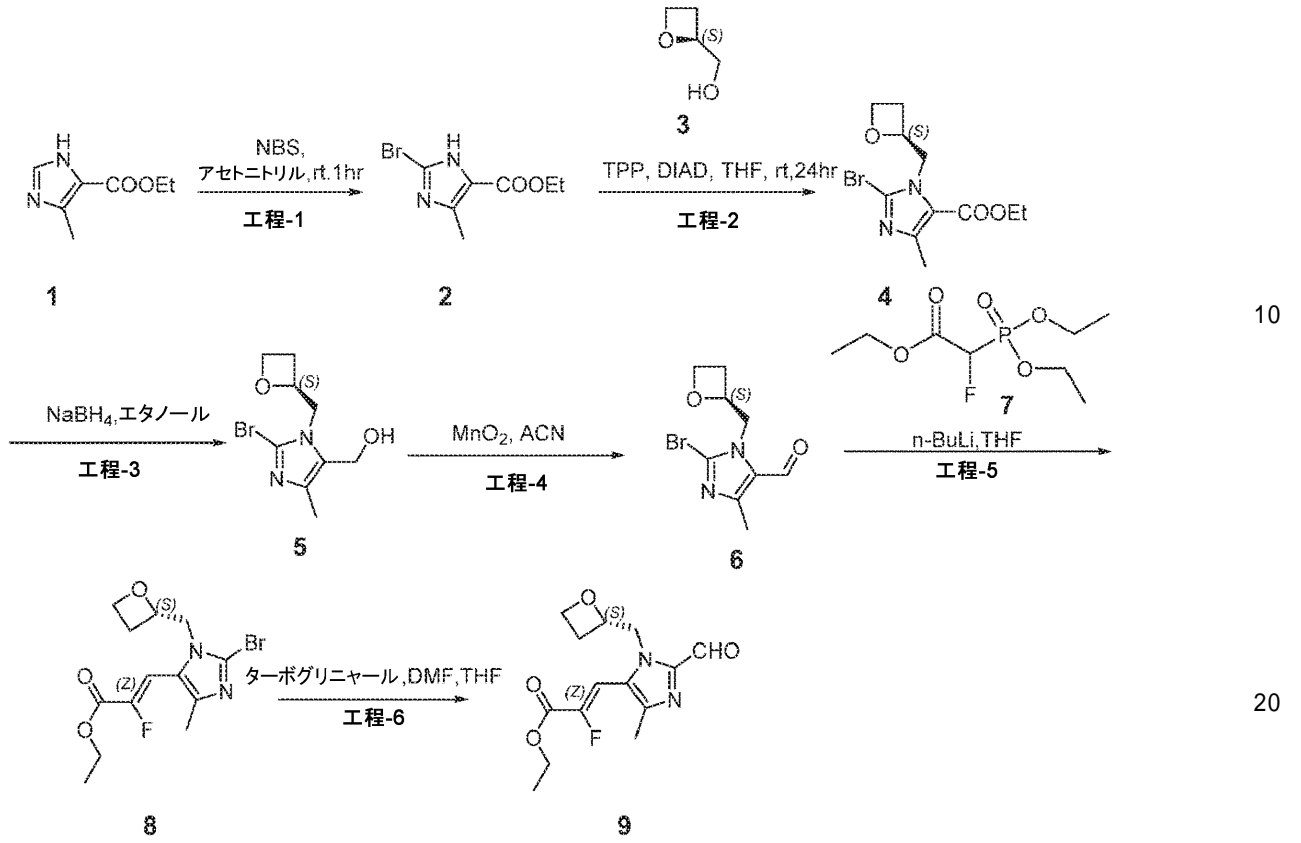
合成スキーム :

40

50



## 【化 1 5 6】



10

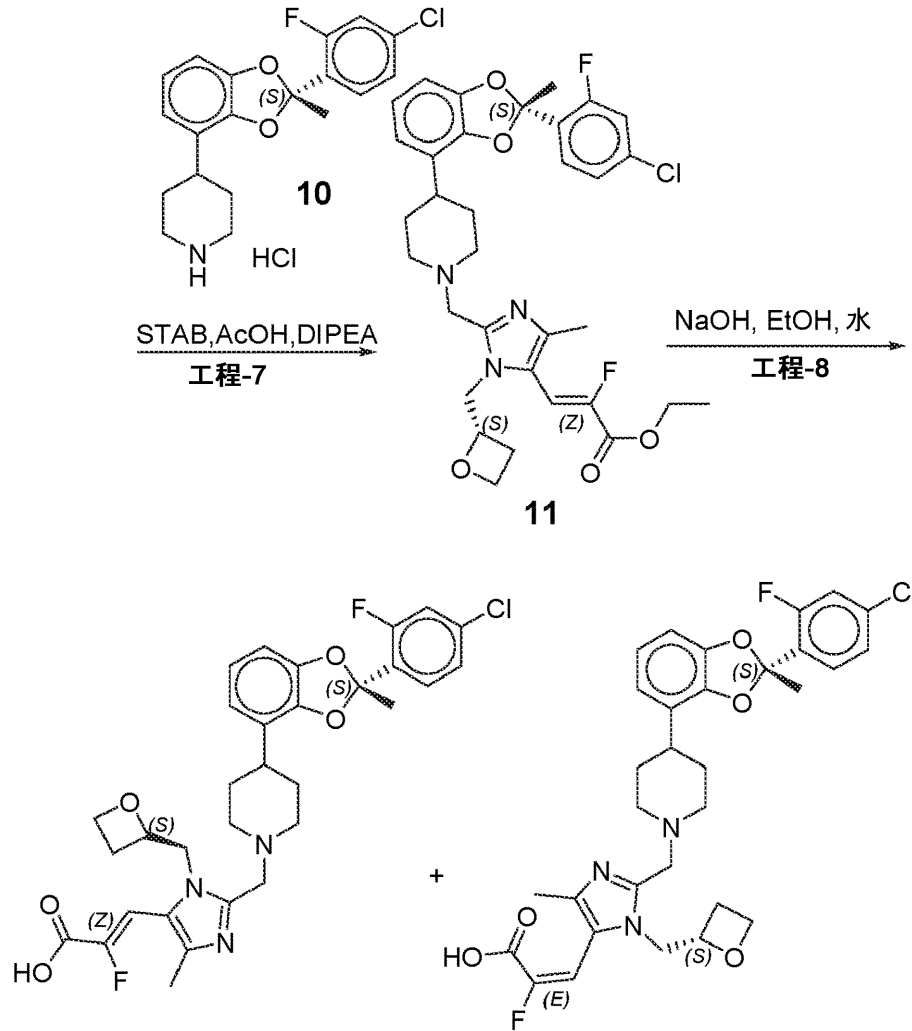
20

30

40

50

【化 1 5 7】



10

20

試薬：

工程 1 : NBS ( 1 . 3 e q ) 、 アセトニトリル ( 0 . 2 m o l ) 、 0 ~ 室温、 1 時間。工程 2 : ( S ) - オキセタン - 2 - イルメタノール ( 1 . 5 e q ) 、 TPP ( 1 . 5 e q ) 、 DIAD ( 1 . 5 e q ) 、 THF ( 2 2 v o l ) 室温、 2 4 時間。工程 3 : NaBH<sub>4</sub> ( 1 0 e q ) 、 エタノール ( 1 0 v o l ) 、 0 ~ 5 0 、 3 0 時間 工程 - 4 : MnO<sub>2</sub> ( 1 5 e q ) 、 アセトニトリル ( 2 0 v o l ) 5 0 、 1 6 時間。工程 - 5 : 2 - ( ジエトキシホスホリル ) - 2 - フルオロ酢酸エチル ( 1 . 5 e q ) 、 2 . 5 M n - BuLi ( 1 . 8 e q ) 、 THF ( 4 0 v o l ) 、 0 ~ 室温 1 2 時間 工程 - 6 : 塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム錯体 ( 4 e q ) 、 DMF ( 7 e q ) 、 THF ( 1 0 v o l ) 、 - 2 0 、 3 0 分。工程 - 7 : ( S ) - 4 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン塩酸塩 ( 0 . 5 e q ) 、 DIPEA ( 2 e q ) 、 酢酸 ( 1 e q ) 、 STAB ( 3 e q ) 、 1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 0 v o l ) 0 ~ 室温、 1 6 時間。工程 - 8 : NaOH ( 3 e q ) 、 エタノール ( 3 0 v o l ) 、 水 ( 1 5 v o l ) 、 0 ~ 室温、 1 6 時間。

30

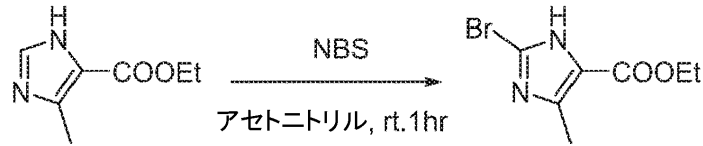
40

【 0 3 3 2 】

工程 1 : 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチルの合成

50

## 【化158】



4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 5 g、32 mmol ) を、アセトニトリル ( 160 mL ) 中で攪拌し、NBS ( 7.46 g、42 mmol ) を室温で加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応溶液が透明になり、反応の完了を確認し、反応の進行を、TLCによりモニターした。溶液を除去し、残渣を、飽和NaHCO<sub>3</sub> ( 100 mL ) で加え、酢酸エチル ( 2 × 150 mL ) で抽出した。合わせた有機層を塩水 ( 75 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。クロマトグラフィー精製 ( EtOAc / ヘプタン 0 ~ 20 % ) によって、2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 4 g、収率52.9% ) を得た。LCMS方法C2 : Rt = 1.06分 ; MS m/z 233 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 9.91 ( s, 1 H ), 4.36 ( q, J = 7.1 Hz, 2 H ), 2.59 ( s, 3 H ), 1.34 ( t, J = 7.1 Hz, 3 H )。

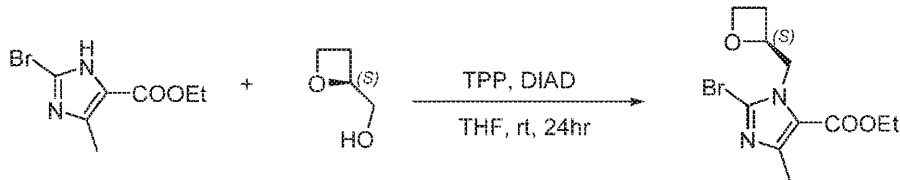
10

## 【0333】

工程2 : ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチルの合成

20

## 【化159】



THF ( 88 mL ) 中の2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 4 g、17 mmol ) の溶液に、( S ) - オキセタン - 2 - イルメタノール ( 2.26 g、25 mmol ) を加えた後、トリフェニルホスフィン ( 6.747 g、25 mmol ) を加えた。DIAD ( 5.202 g、25 mmol ) を0 で加え、添加の後、反応物を室温で24時間攪拌した。反応物をLCMSによりモニターし、反応の完了後、溶媒を除去して、粗製物を得て、中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製 ( EtOAc / ヘプタン 0 ~ 20 % ) によって、( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチルを得た。( 3.3 g、収率63.4% )。LCMS方法C2 : Rt = 1.133分、MS m/z 303 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 5.07 ( s, 1 H ), 4.68 - 4.77 ( m, 2 H ), 4.64 ( q, J = 6.9 Hz, 1 H ), 4.53 ( q, J = 7.0, 6.3 Hz, 1 H ), 4.38 ( dq, J = 14.1, 7.1 Hz, 2 H ), 2.78 ( s, 1 H ), 2.55 ( s, 3 H ), 2.44 ( s, 1 H ), 1.40 ( t, J = 7.0 Hz, 3 H )。

30

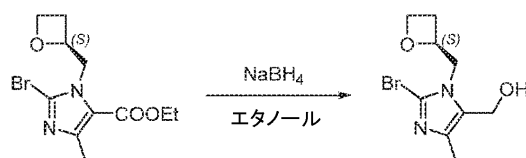
40

## 【0334】

工程3 : ( S ) - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) メタノールの合成

50

## 【化160】

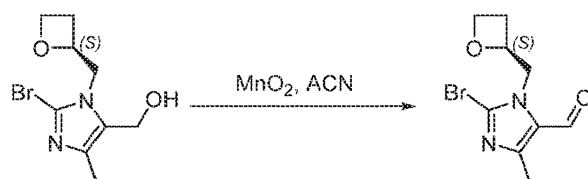


エタノール (33 mL) 中の (S) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル (3.3 g、10 mmol) の溶液を、0 °C まで冷却し、NaBH<sub>4</sub> (1.64 g、43 mmol) を少量ずつ加え、反応物を 50 °C で 6 時間撹拌した。反応物を、TLC 及び LCMS によりモニターし、6 時間後、SM は、TLC 上で生成物形成を伴って残っており、そのためさらなる NaBH<sub>4</sub> (1.64 g、43 mmol) を 0 °C で加え、50 °C で 12 時間再び加熱した。LC/MS は依然として、15% SM が残っていることを示し、NaBH<sub>4</sub> (0.823 g、21 mmol) を 0 °C で再び加え、SM が TLC 及び LCMS 上で消費されるまで、反応物を 50 °C でさらに 6 時間加熱した。反応の完了後、混合物を水 (10 mL) でクエンチし、溶媒を蒸発させた。残渣を、塩水 (100 mL) で希釈し、DCM 溶液中の 10% メタノール (4 × 100 mL) で抽出して、粗生成物を得て、それを精製することなく次の工程において直接的に使用した。(S) - (2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メタノール (2.3 g、粗収率 80.9%)。LCMS 方法 C2: R<sub>t</sub> = 0.82 分、MS m/z 261、263 [M + 1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 4.97 (ddt, J = 18.2, 7.1, 4.1 Hz, 2H), 4.54 - 4.35 (m, 4H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 4.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.07 (s, J = 2.8 Hz, 3H)。

## 【0335】

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

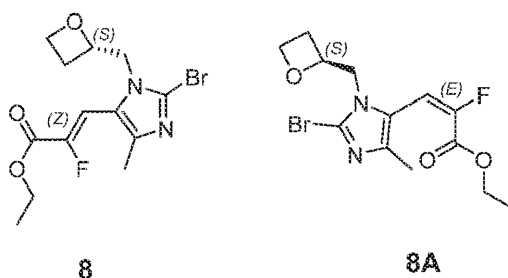
## 【化161】



アセトニトリル (46 mL) 中の (S) - (2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)メタノール (2.3 g、8.8 mmol) の溶液に、MnO<sub>2</sub> (11.5 g、132 mmol) を加え、混合物を 50 °C で 16 時間撹拌した。反応を、LCMS 及び TLC によりモニターした。反応の完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、アセトニトリルで洗浄し、濾液を濃縮して、粗生成物 (1.7 g、粗収率 74.5%) を得た。クロマトグラフィー精製 (EtOAc / ヘプタン 0 ~ 30%) によって、(S) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒドを得た。LCMS 方法 C2: R<sub>t</sub> = 0.97 分; MS m/z 259 [M + 1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 9.72 (s, 1H), 4.87 (qd, J = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 2H), 4.36 (dt, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 2.60 - 2.76 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 - 2.42 (m, 1H)。

## 【0336】

工程 5 : ( S , Z ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸エチル ( 8 ) 及び ( S , E ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸エチル ( 8 A ) の合成  
【化 1 6 2】



10

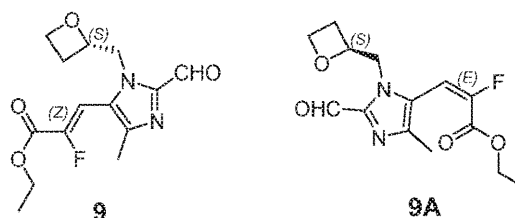
THF ( 3 2 m L ) 中の 2 - ( ジエトキシホスホリル ) - 2 - フルオロ酢酸エチル ( 2 . 2 5 g 、 9 m m o l ) の溶液に、*n*-BuLi ( ヘキサン中の 2 . 5 M ) ( 4 . 5 m L 、 1 1 m m o l ) を 0 ° で加え、反応物を室温で 1 時間撹拌した。1 時間後、それを 0 ° まで冷却し、THF ( 3 2 m L ) 中の ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド ( 1 . 6 g 、 6 . 2 m m o l ) を加え、反応物を室温で 1 2 時間撹拌した。反応を、TLC 及び LCMS によりモニターした。完了後、反応物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl によりクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 7 5 m L ) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、粗製物を得て、中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製 ( EtOAc / ヘプタン 0 ~ 6 0 % ) によって、両方の異性体、( S , Z ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸エチル ( 8 ) 及び ( S , E ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸塩 ( 8 A ) ( 1 . 1 g 、 異性体混合物の収率 5 1 . 3 1 % ) の ( *cis* 及び *trans* ) 混合物を得た。LCMS 方法 C 2 : 1 . 1 3 分及び 1 . 1 9 分 ; MS *m/z* 3 4 7 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。

20

30

【 0 3 3 7 】

工程 6 : ( S , Z ) - 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( 9 ) 及び ( S , E ) - 2 - フルオロ - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) アクリル酸エチル ( 9 A ) の合成  
【化 1 6 3】



40

THF ( 1 0 m L ) 中の ( S , Z ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸エチル ( 8 ) 及び ( S , E ) - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸塩 ( 8 A ) ( 1 g 、 2 . 9 m m o l ) 、 DMF ( 1 . 4 7 g 、 2 0 m m o l ) の混合物の溶液を、- 2 0 ° まで冷却し、塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム錯体 ( THF 中の 1 . 3 M ) ( 1 . 6 8 g 、 1 1 m m o l ) を、上の溶液に滴下して加えた。反応物を同じ温度で 3 0 分

50

間攪拌した。反応の進行を、TLCによりモニターした。完了後、反応物を、飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、(3×50mL)ジエチルエーテルで抽出して、粗生成物を得た。中性アルミナカラムによるクロマトグラフィー精製(EtOAc/ヘプタン 0~30%)によって、両方の異性体、(S,Z)-2-フルオロ-3-(2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル(9)及び(S,E)-2-フルオロ-3-(2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル(9A)(0.3g、両方の異性体の収率35.2%)の(cis及びtrans)混合物を得た。LCMS方法H3: Rt=2.50分、2.62分; MS m/z 297[M+1]<sup>+</sup>。

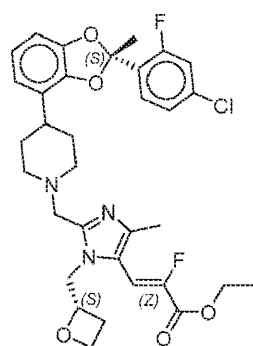
10

## 【0338】

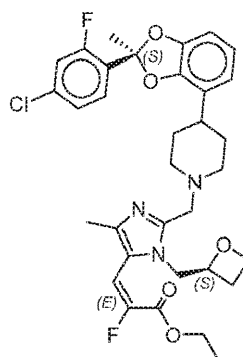
工程7: (Z)-3-(2-(4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロアクリル酸エチル(11)及び(E)-3-(2-(4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロアクリル酸エチル(11A)の合成

## 【化164】

20



11



11A

30

1,2-EDC(5mL)中の(S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン塩酸塩(0.19g、0.494mmol)の溶液に、DIPEA(0.261g、2.0mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌した後、酢酸(0.061g、1.01mmol)を上溶液に加えた後、混合物、(S,Z)-2-フルオロ-3-(2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル(9)及び(S,E)-2-フルオロ-3-(2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)アクリル酸エチル(9A)(0.3g、1.01mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、続いてそれを0℃まで冷却し、STAB(0.642g、3.02mmol)を少量ずつ加えた。反応溶液を室温で16時間攪拌し、それをLCMSによりモニターした。完了後、反応混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチし、DCMで3回抽出して、粗生成物を得た。クロマトグラフィー精製(EtOAc/ヘプタン 0~80%)によって、両方の異性体(Z)-3-(2-(4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-フルオロアクリル酸エチル(11)及び(E)-3-(2-(4-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベン

40

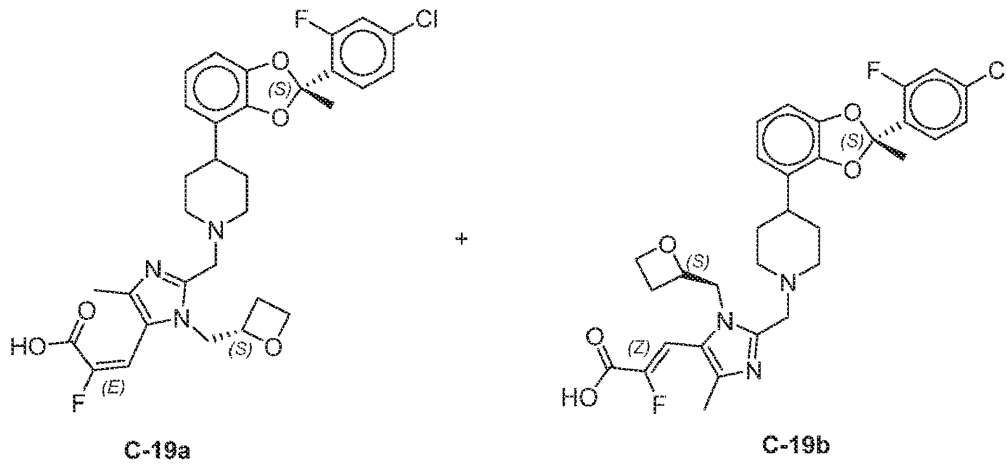
50

ゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸エチル ( 1 1 A ) ( 0 . 2 2 g 、 両方の異性体の収率 3 4 . 6 % ) を得た。LCMS 方法 H 3 : R t = 4 . 1 5 分、4 . 2 3 分 ; M S m / z 6 2 8 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。

【 0 3 3 9 】

工程 8 : ( Z ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸及び ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸の合成

【 化 1 6 5 】



エタノール ( 5 . 4 m L ) 及び a q . N a O H ( 0 . 0 3 4 g 、 0 . 8 5 m m o l ) 中の ( Z ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸エチル ( 1 1 ) 及び ( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸エチル ( 1 1 A ) ( 0 . 1 8 g 、 0 . 2 8 7 m m o l ) の溶液を加え、反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応物を LCMS によりモニターし、反応の完了後、エタノールを蒸発させ、反応物の pH を、クエン酸水溶液を使用して 3 ~ 4 に調整した。それを酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物を、逆相分取 HPLC [ M e C N / H <sub>2</sub> O + 5 m m o l N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> + 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H 、 X - b r i d g e C 1 8 ] により精製して、両方の異性体を分離した。

【 0 3 4 0 】

( E ) - 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 2 - フルオロアクリル酸、 ( 0 . 0 3 1 g ) 。 LCMS 方法 H 3 : R t = 2 . 7 7 分 ; M S m / z 6 0 0 [ M + 1 ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7 . 5 6 - 7 . 6 0 ( m , 2 H ) , 7 . 3 7 ( d , J = 8 . 5 H z ,

1 H), 6.89 - 6.98 (dd, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 3 H), 4.92 - 5.00 (m, 1 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 4.38 - 4.42 (m, 2 H), 4.27 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.70 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.50 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 2.87 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 2.60 - 2.69 (m, 2 H), 2.43 (s, 1 H), 2.26 (s, 2 H), 2.10 - 2.11 (d, J = 3.2 Hz, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.78 (d, J = 4.1 Hz, 4 H).

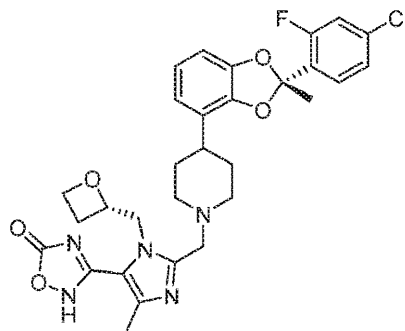
【0341】

(Z) - 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロアクリル酸 (0.032 g)。LCMS方法H3: Rt = 2.83分; MS m/z 601 [M+]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.59 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 20.0, 4.6 Hz, 3 H), 6.56 - 6.61 (d, J = 18.4 Hz, 1 H), 4.95 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.36 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 1 H), 3.75 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.58 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.03 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 2.63 (t, J = 9.2 Hz, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.17 - 2.23 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.71 - 1.82 (m, 4 H).

【0342】

実施例20: 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (2 H) - オン (C-20) の合成

【化166】



工程1: (S) - 4 - メチル - 1 - (オキサタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (2a)

10

20

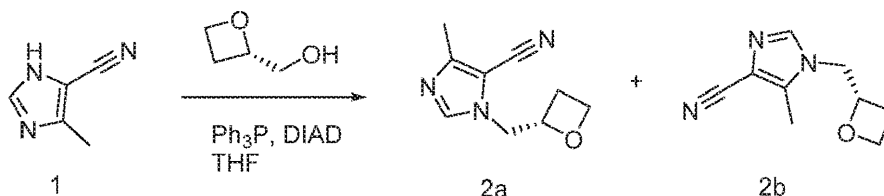
30

40

50



## 【化 1 6 7】



テトラヒドロフラン (60 mL) 中の 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニ  
 トリル (1) (2.0 g、19 mmol) に、(S) - オキセタン - 2 - イルメタノール  
 (1.8 g、21 mmol)、トリフェニルホスフィン (5.4 g、21 mmol)、続  
 いて (E) - ジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ジイソプロピル (4.2 g、4.0 mL、  
 21 mmol) を室温で滴下して加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、続いて濃縮し  
 、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% AcOEt / ヘプタン) により精製し  
 た。両方の異性体がともに出現し、SFC (カラム: (S, S) Wheelk - O1 21  
 x 250 mm 5 μm; 流速: 1 分当たり 80 g; 共溶媒: CO<sub>2</sub> 中の 15% MeOH  
 ; 検出: 230 nm; BPR 設定点: 125 bar) により再び精製して、(S) - 4 -  
 メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニ  
 トリル (2a) (1.1 g、33%) を得た。LCMS 方法 2: Rt = 0.55 分; MS m  
 / z 178.1 [M + 1]<sup>+</sup>、及び (S) - 5 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イル  
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (2b) (0.89 g、27%) L  
 CMS 方法 2: Rt = 0.48 分; MS m / z 178.1 [M + 1]<sup>+</sup>。

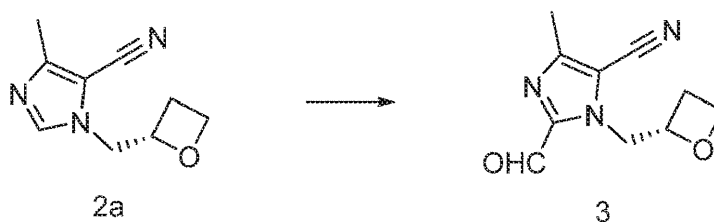
10

20

## 【0343】

工程 2: (S) - 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1  
 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (3)

## 【化 1 6 8】



30

テトラヒドロフラン (4 mL) 中の (S) - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イル  
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (2a) (155 mg、875 μm  
 ol) に、リチウムジイソプロピルアミド (103 mg、481 μL、2 モル濃度、96  
 2 μmol) を滴下して加え、混合物を、-78°C で 30 分間攪拌した。次に、N, N -  
 ジメチルホルムアミド (639 mg、677 μL、8.75 mmol) を加え、混合物を  
 -78°C で 10 分間攪拌し、続いて室温まで温め、さらに 30 分間攪拌した。水を加え、  
 混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し  
 、濃縮した。次に、粗生成物 (S) - 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2  
 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (3) を、高真空ポンプ上に  
 16 時間置き、次の工程のためにそのまま使用した (143 mg、80%)。LCMS 方  
 法 2: Rt = 0.59 分; MS m / z 206.2 [M + 1]<sup>+</sup>。

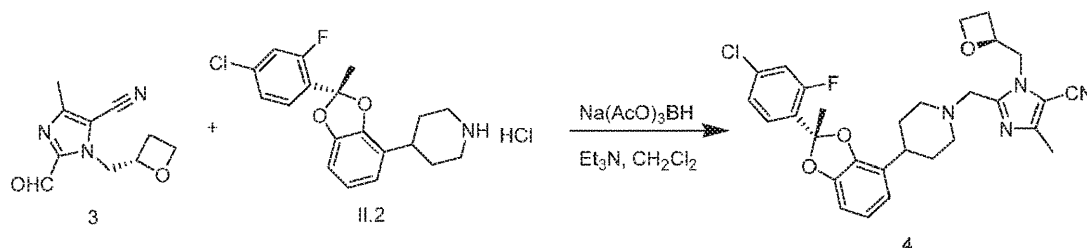
40

## 【0344】

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

50

## 【化 1 6 9】

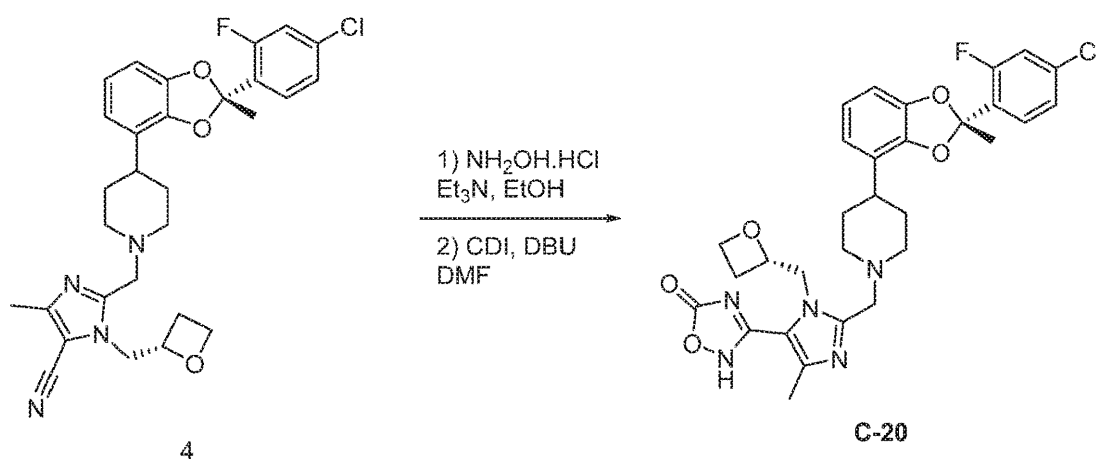


DCM (3.5 mL) 中の (S) - 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (3) (143 mg、0.697 mmol) に、(S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン塩酸塩 (II. 2) (268 mg、0.697 mmol)、Et<sub>3</sub>N (388 μL、2.79 mmol) 及び NaBH(OAc)<sub>3</sub> (222 mg、1.05 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をさらなるジクロロメタンで希釈し、続いて炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% AcOEt / ヘプタン) により精製した。所望の画分を合わせ、真空中で濃縮して、2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (4) (83 mg、22%) を得た。LCMS 方法 3: Rt = 1.96 分; MS m/z 537.4 [M + 1]<sup>+</sup>。

## 【0345】

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

## 【化 1 7 0】



EtOH (2 mL) 中の 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (4) (80 mg、0.15 mmol) に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (26 mg、0.37 mmol) 及びトリエチルアミン (0.15 g、0.21 mL、1.5 mmol) を室温で加えた。混合物を、60 °C で16時間攪拌した。酢酸エチルを加え (約 5 mL)、続いて約 2 mL の水、続いて約 2 mL の塩水で洗浄

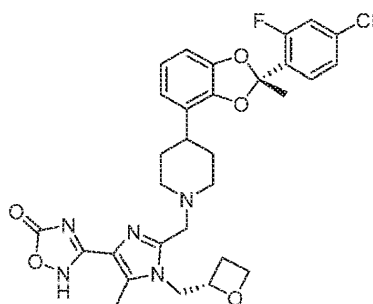
した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、高真空ポンプ上に16時間置いた。残渣に、DMF (2 mL)、CDI (53 mg、0.33 mmol) 及び DBU (68 mg、67  $\mu$ L、0.45 mmol) を加え、続いて室温で2時間攪拌した。水を加え、続いてEtOAcで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取HPLC塩基性条件により精製して、白色固体として3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン(C-20)を得た(24 mg、27%)。LCMS方法3: Rt = 1.91分; MS m/z 596.6 [M+1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.49 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.37 (dt, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 4.19 - 3.98 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.86 - 2.55 (m, 4H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 4H)。

10

【0346】

実施例21: 3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン  
【化171】

20



30

実施例20と同じ手順を使用するが工程1の後に2bを使用して合成した。

LCMS方法3: Rt = 1.94分; MS m/z 596.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.49 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 1H), 6.65 - 6.52 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 4.63 - 4.35 (m, 3H), 4.28 (dd, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 2.76 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 4H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.90 - 1.62 (m, 4H)。

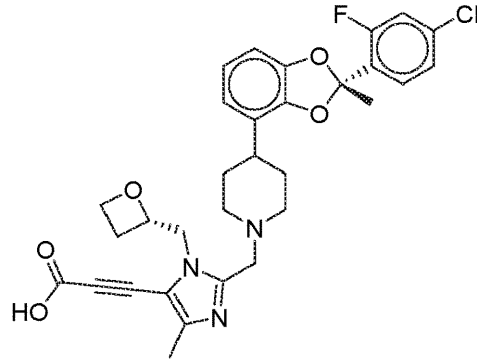
40

【0347】

実施例22: 3-(2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキサタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)プロピオール酸(C-22)の合成

50

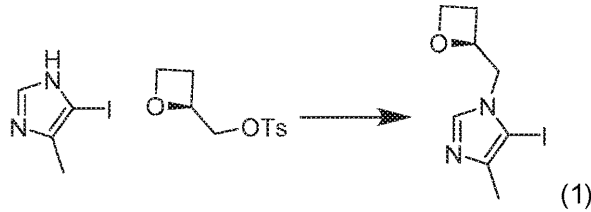
## 【化 1 7 2】



10

工程 1 : ( S ) - 5 - ヨード - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール ( 1 )

## 【化 1 7 3】



20

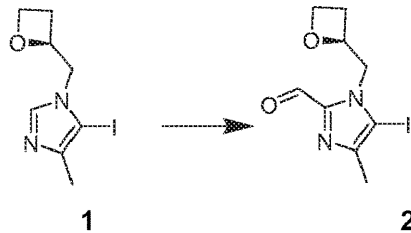
ACN ( 50 mL ) 中の 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ( S ) - オキセタン - 2 - イルメチル ( 2 . 17 g 、 8 . 96 mmol ) 及び 5 - ヨード - 4 - メチル - 1 H - イミダゾール ( CAS # 15813 - 07 - 72 、 2 . 049 g 、 9 . 85 mmol ) の溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 2 . 92 g 、 8 . 96 mmol ) を加えた。反応混合物を還流まで 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、FCC ( MeOH / 酢酸エチル = 0 ~ 20 % ) により精製して、化合物 1 を得た。LCMS ( 塩基性 )  $R_t = 0 . 96$ 、質量 = 278 . 9 [ M + 1 ] <sup>+</sup> ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , メチレンクロライド - d<sub>2</sub> ) 7 . 74 ( s , 1 H ) , 5 . 01 ( d d d d , J = 7 . 7 , 6 . 6 , 5 . 9 , 3 . 7 Hz , 1 H ) , 4 . 61 ( d d d , J = 8 . 6 , 7 . 4 , 5 . 9 Hz , 1 H ) , 4 . 38 ( d t , J = 9 . 1 , 6 . 0 Hz , 1 H ) , 4 . 22 - 4 . 02 ( m , 2 H ) , 2 . 70 ( d d d d , J = 11 . 4 , 8 . 5 , 7 . 7 , 6 . 1 Hz , 1 H ) , 2 . 36 ( d d t , J = 11 . 4 , 9 . 2 , 7 . 1 Hz , 1 H ) , 2 . 23 ( s , 3 H ) .

30

## 【0348】

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

## 【化 1 7 4】



40

THF ( 4 mL ) 中の化合物 1 ( 0 . 222 g 、 0 . 8 mmol ) の溶液に、1 N LDA ( 1 . 600 mL 、 1 . 600 mmol ) を - 78 ° でゆっくりと加えた。反応物を - 78 ° で 30 分間攪拌し、続いて DMF ( 0 . 310 mL 、 4 . 00 mmol ) を加え

50

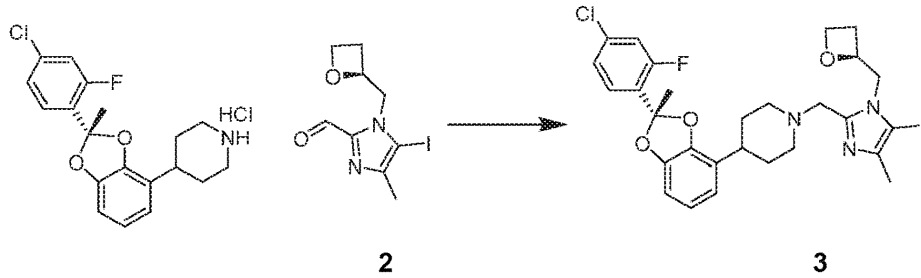
た。反応物を -78 ~ 室温で2時間撹拌した。反応物を、NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液でクエンチし、エーテルで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、化合物2の残渣を、精製することなく次の工程に使用した。LCMS (塩基性) R<sub>t</sub> = 0.69、質量 = 306.9 [M+1]<sup>+</sup>

【0349】

工程3：4 - ((S)-2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル) - 1 - ((S)-オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル)ピペリジン(3)

【化175】

10



DCM (5 mL) 中の化合物2 (245 mg、0.800 mmol)、(S)-4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン塩酸塩 (215 mg、0.560 mmol) の溶液に、ピリジン (64.7 μL、0.800 mmol) を加えた。反応物を、室温で15分間撹拌し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (170 mg、0.800 mmol) を加えた。反応物を室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を0 °Cまで冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液でクエンチし、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を、FCC (EA/Hep = 0 ~ 100%) により精製して、化合物3を得た。LCMS (酸性) R<sub>t</sub> = 1.23、質量 = 638.2 [M+1]<sup>+</sup>

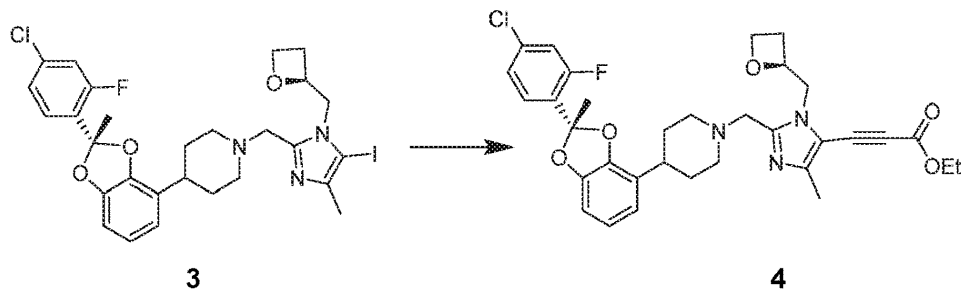
20

【0350】

工程4：3 - (2 - ((S)-2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S)-オキサタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)プロピオール酸エチル(4)

【化176】

30



40

DMF (5 mL) 中の化合物3 (230 mg、0.361 mmol)、塩化銀(I) (20.67 mg、0.144 mmol)、3 - (トリメチルシリル)プロピオール酸エチル (205 μL、1.082 mmol) の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (83 mg、0.072 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応物を室温で5分間撹拌し、続いて1N TBAF (1082 μL、1.082 mmol) を加えた。反応物を室温で5分間、続いて50 °Cで4.5時間撹拌した。反応混合物を塩水でクエンチし、エーテルで3回抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を、FCC (

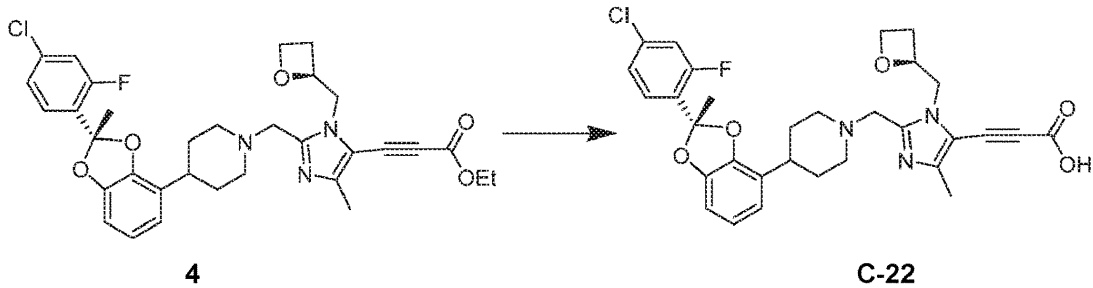
50

E A / H e p = 0 ~ 1 0 0 % ) により精製して、化合物 4 を得た。L C M S ( 塩基性 ) R<sub>t</sub> = 1 . 4 5、M = 6 0 8 . 2 [ M + 1 ]<sup>+</sup>

【 0 3 5 1 】

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

【 化 1 7 7 】



10

T H F - M e O H - 水 ( 0 . 9 m L / 0 . 3 m L / 0 . 1 m L ) の混合溶媒中の化合物 4 ( 1 8 0 m g、0 . 2 9 6 m m o l ) の溶液に、L i O H . H<sub>2</sub>O ( 6 2 . 1 m g、1 . 4 8 0 m m o l ) を加えた。反応物を一晩攪拌し、続いて 1 N N a H<sub>2</sub>P O<sub>4</sub> 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過及び濃縮の後、残渣を、F C C ( M e O H / D C M = 0 ~ 1 0 % ) により精製して、化合物 ( C - 2 2 ) を得た。1 H N M R ( 4 0 0 M H z、M e O D ) 7 . 4 9 ( t、J = 8 . 3 H z、1 H )、7 . 1 9 ( d d、J = 1 0 . 9、2 . 0 H z、1 H )、7 . 1 2 ( d d d、J = 8 . 4、2 . 0、0 . 8 H z、1 H )、6 . 6 8 ( d d、J = 8 . 0、7 . 4 H z、1 H )、6 . 6 1 ( d d d、J = 7 . 3、5 . 9、1 . 4 H z、2 H )、5 . 1 3 - 5 . 0 1 ( m、1 H )、4 . 6 2 - 4 . 4 8 ( m、2 H )、4 . 4 5 - 4 . 3 3 ( m、2 H )、3 . 7 4 ( s、2 H )、3 . 1 0 - 2 . 8 4 ( m、2 H )、2 . 7 8 - 2 . 5 6 ( m、2 H )、2 . 4 8 ( d d t、J = 1 1 . 5、9 . 1、7 . 0 H z、1 H )、2 . 2 6 ( d、J = 3 . 0 H z、2 H )、2 . 2 0 ( s、3 H )、1 . 9 3 ( d、J = 1 . 1 H z、3 H )、1 . 9 0 - 1 . 6 8 ( m、4 H ) . H R M S [ M + H ]<sup>+</sup> = 5 8 0 . 2 0 5 4 C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> に関する計算値 : 5 8 0 . 2 0 4 5

20

30

【 0 3 5 2 】

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

工程 1 : 3 - プロピオニルビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸メチル

【 化 1 7 8 】



40

D C M ( 5 0 m L ) 中の 3 - ( メトキシカルボニル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸 ( C A S # 8 3 2 4 9 - 1 0 - 9、1 . 4 1 g、8 . 2 9 m m o l ) 及び D M F ( 0 . 0 1 3 m l、0 . 1 6 6 m m o l ) の溶液に、D C M 中の 2 N ( C O C l )<sub>2</sub> ( 4 . 5 6 m l、9 . 1 1 m m o l ) を加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、続いて T H F ( 1 5 m L ) 中の P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) . C H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub> 付加体 ( 1 5 4 m g、0 . 1 8 8 m m o l ) 及びヘキサン中の 1 N Z n E

50

$t_2$  (4517  $\mu$ l, 4.52 mmol)を加えた。反応混合物を0 で5分間、続いて室温で16時間攪拌した。反応混合物を、1N HCl水溶液でゆっくりとクエンチし、続いて酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を、isco (EA/Hept = 0~60%)により精製して、3-プロピオニルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチルを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0353】

工程2: 3-(2-プロモプロパノイル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチル 10

【化179】



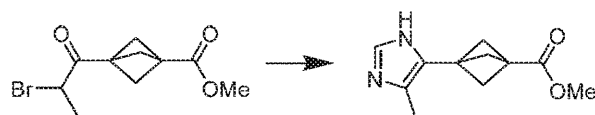
酢酸(12 mL)中の3-プロピオニルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチル(600 mg, 1 Eq, 3.29 mmol)の溶液に、臭素(553 mg, 178  $\mu$ L, 1.05 Eq, 3.46 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水(200 mL)に注ぎ、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>固体を加えて、未反応の臭素を還元した。粗生成物を、エーテルで3回抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を、FCC (EA/Hept = 0~100%)により精製して、3-(2-プロモプロパノイル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチルを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 4.61 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 6H), 1.73 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

20

【0354】

工程3: 3-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチル 30

【化180】



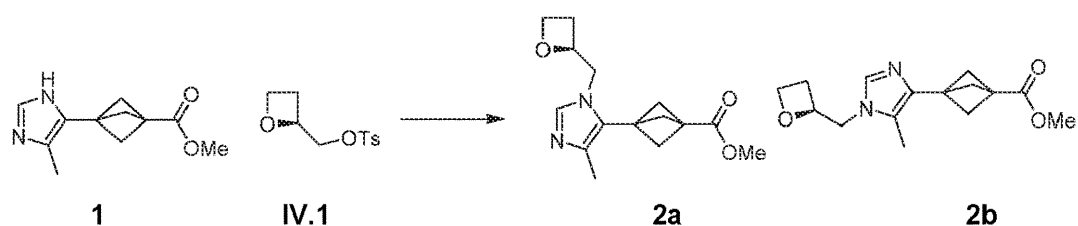
MeOH(5 mL)中の3-(2-プロモプロパノイル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチルの溶液に、酢酸ホルムイミドアミド(1.03 g, 10 eq, 9.88 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、続いてトリエチルアミン(1.10 g, 1.51 mL, 11 Eq, 10.9 mmol)を加えた。反応混合物を加熱して12時間還流させ、続いて室温まで冷却した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル中で溶解させ、塩水で洗浄した。相分離の後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を、FCC (MeOH/DCM = 0~20%)により精製して、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチルを得た。LCMS (塩基性) R<sub>t</sub> = 0.61, M = 207.1 [M+1]<sup>+</sup>

40

【0355】

工程4: (S)-3-(4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸メチル(2a)及び(S)-3-(5-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾ 50

ール - 4 - イル) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸メチル ( 2 b )  
【化 1 8 1】



DMF ( 0 . 5 m L ) 中の化合物 2 3 ( 1 0 4 m g 、 1 E q 、 5 0 4 μ m o l ) 及び中  
間体 I V . 1 ( 1 4 7 m g 、 1 . 2 E q 、 6 0 5 μ m o l ) の溶液に、C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 2  
4 6 m g 、 1 . 5 E q 、 7 5 6 μ m o l ) を加えた。反応混合物を 1 2 0 °C まで 4 時間加  
熱し、続いて室温まで冷却した。反応混合物を塩水で洗浄し、エーテルで 2 回抽出した。  
合わせた有機層を、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残渣を、i s c o (   
M e O H / D C M = 0 ~ 1 5 % ) により精製して、位置異性体として生成物 2 a 及び 2 b  
を得た。L C M S ( 塩基性 ) R <sub>t</sub> = 1 . 3 0 、 質量 = 2 7 7 . 1 及び R <sub>t</sub> = 1 . 3 3 、 質  
量 = 2 7 7 . 1 [ M + 1 ] <sup>+</sup>

10

20

30

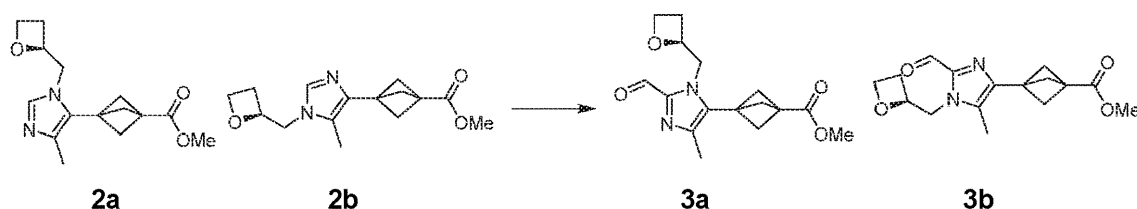
40

50

【 0 3 5 6 】

工程 5 : ( S ) - 3 - ( 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 - イルメチル )  
- 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸  
メチル ( 3 a ) 及び ( S ) - 3 - ( 2 - ホルミル - 5 - メチル - 1 - ( オキシタン - 2 -  
イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 -  
カルボン酸メチル ( 3 b )

【化 1 8 2】



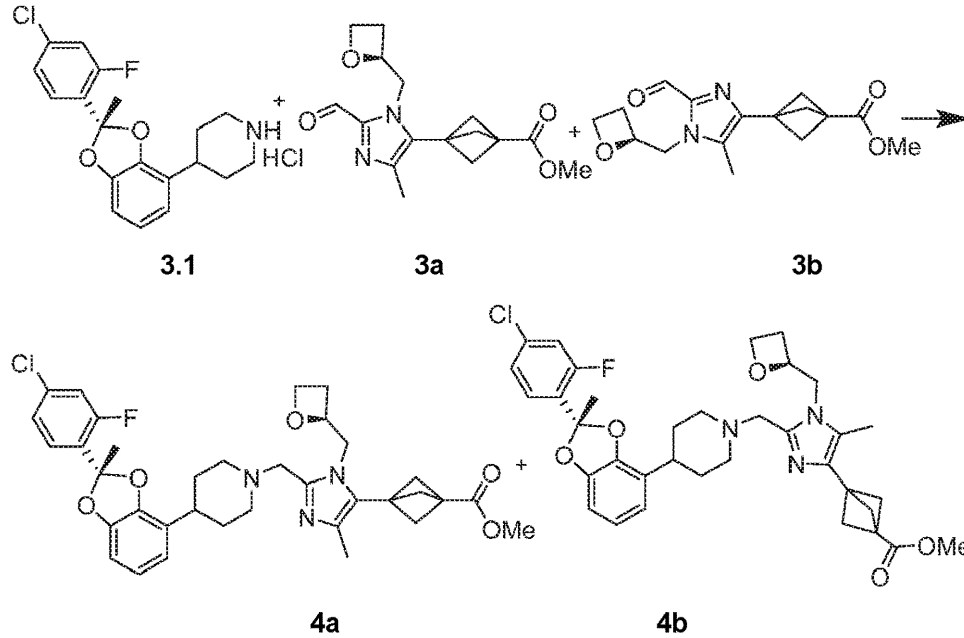
T H F ( 0 . 5 m L ) 中の化合物 2 a 及び 2 b ( 3 9 m g 、 1 E q 、 0 . 1 4 m m o l )  
の混合物の溶液に、T H F 中の 1 N L D A ( 0 . 2 8 m L 、 1 モル濃度、2 E q 、 0  
. 2 8 m m o l ) を - 7 8 °C で加えた。反応物を - 7 8 °C で 3 0 分間攪拌し、続いて T H  
F ( 0 . 1 m L ) 中の DMF ( 5 2 m g 、 5 5 μ L 、 5 E q 、 0 . 7 1 m m o l ) を加え  
た。反応物を - 7 8 °C ~ 室温で 1 . 5 分時間攪拌した。反応混合物を塩水でクエンチし、  
エーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び濃縮  
の後、残渣を、さらに精製することなく次の工程に使用した。L C M S ( 塩基性 ) R <sub>t</sub> =  
0 . 7 3 、 質量 = 3 0 5 . 3 [ M + 1 ] <sup>+</sup>

【 0 3 5 7 】

工程 6 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2  
- メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチ  
ル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル) メチル ) - 1 H - イミダゾ  
ール - 5 - イル) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸メチル ( 4 a ) 及び  
3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチル  
ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル ) - 5  
- メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキシタン - 2 - イル) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4  
- イル) ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸メチル ( 4 b )



## 【化 1 8 3】



10

DCM (1 mL) 中の化合物 25 a 及び 25 b (43 mg、1 Eq、0.14 mmol) の混合物の溶液に、中間体 3.1 (54 mg、1 Eq、0.14 mmol) 及びピリジン (11 mg、11  $\mu$ L、1 Eq、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (45 mg、1.5 Eq、0.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液でクエンチし、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を、FCC (酢酸エチル / DCM = 0 ~ 100%) により精製して、混合物として生成物 4 a 及び 4 b を得た。LCMS (酸性) R<sub>t</sub> = 1.07、質量 = 636.3、638.3 [M, M + 2]<sup>+</sup>。

20

## 【0358】

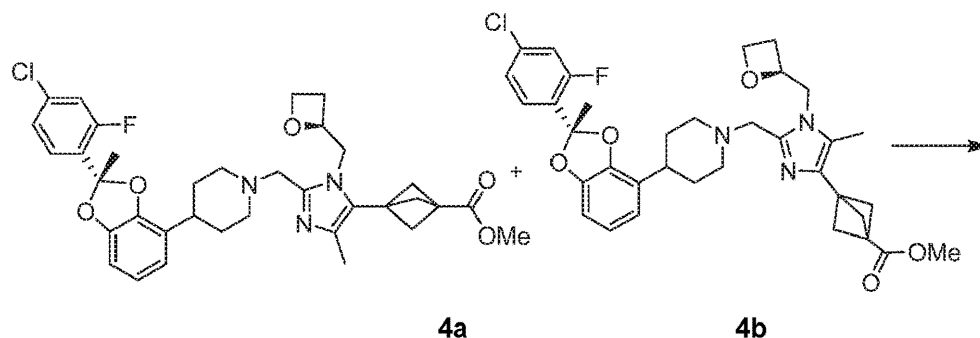
工程 7 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸 ( 23 a ) 及び 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) ビシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン - 1 - カルボン酸 ( 23 b )

30

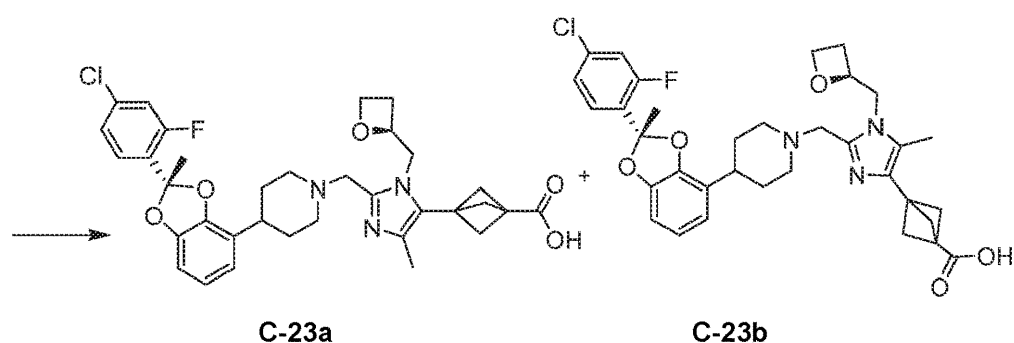
40

50

## 【化 1 8 4】



10



20

混合溶媒 THF / MeOH ( 1 . 2 mL / 0 . 4 mL ) 中の化合物 4 a 及び 4 b ( 1 7 . 0 mg、1 Eq、26 . 7  $\mu$ mol ) の混合物の溶液に、2 N LiOH 水溶液 ( 6 6 . 8  $\mu$ L、2 モル濃度、5 Eq、134  $\mu$ mol ) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が終わった。

## 【 0 3 5 9 】

得られた反応混合物を、HPLC ( 方法：塩基性 \_\_ 15 ~ 40 % - アセトニトリル ) により直接的に精製して、化合物 C - 23 a :

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, MeOD ) 7 . 60 ( t,  $J = 8 . 3$  Hz, 1 H ), 7 . 30 ( dd,  $J = 10 . 9, 2 . 0$  Hz, 1 H ), 7 . 23 ( ddd,  $J = 8 . 4, 2 . 0, 0 . 8$  Hz, 1 H ), 6 . 83 - 6 . 68 ( m, 3 H ), 5 . 18 - 5 . 05 ( m, 1 H ), 4 . 66 ( qd,  $J = 9 . 1, 6 . 7$  Hz, 2 H ), 4 . 46 ( dt,  $J = 9 . 2, 5 . 8$  Hz, 1 H ), 4 . 39 ( dd,  $J = 15 . 5, 2 . 2$  Hz, 1 H ), 3 . 80 ( d,  $J = 13 . 6$  Hz, 1 H ), 3 . 62 ( d,  $J = 13 . 6$  Hz, 1 H ), 2 . 97 ( dd,  $J = 37 . 3, 11 . 5$  Hz, 2 H ), 2 . 82 - 2 . 63 ( m, 2 H ), 2 . 54 - 2 . 43 ( m, 1 H ), 2 . 38 ( q,  $J = 1 . 2$  Hz, 5 H ), 2 . 31 - 2 . 10 ( m, 5 H ), 2 . 05 ( d,  $J = 1 . 0$  Hz, 3 H ), 1 . 99 - 1 . 90 ( m, 1 H ), 1 . 90 - 1 . 73 ( m, 3 H ) . HRMS [  $M + H$  ]  $^+$  = 622 . 2599 C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> に関する計算値 : 622 . 2584 ; 及び

30

C - 23 b :  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, MeOD ) 7 . 60 ( t,  $J = 8 . 3$  Hz, 1 H ), 7 . 30 ( dd,  $J = 10 . 9, 2 . 0$  Hz, 1 H ), 7 . 23 ( ddd,  $J = 8 . 4, 2 . 0, 0 . 8$  Hz, 1 H ), 6 . 78 ( d,  $J = 7 . 7$  Hz, 1 H ), 6 . 71 ( td,  $J = 7 . 5, 1 . 4$  Hz, 2 H ), 5 . 13 ( qd,  $J = 7 . 4, 2 . 6$  Hz, 1 H ), 4 . 65 ( ddd,  $J = 8 . 4, 7 . 5, 5 . 8$  Hz, 1 H ), 4 . 55 - 4 . 41 ( m, 2 H ), 4 . 29 ( dd,  $J = 15 . 4, 2 . 7$  Hz, 1 H ), 3 . 75 ( d,  $J = 13 . 7$  Hz, 1 H ), 3 . 60 ( d,  $J = 13 . 6$  Hz, 1 H ), 2 . 95 ( dd,  $J = 45 . 4, 11 . 5$  Hz, 2 H ), 2 . 81 - 2 . 63 ( m, 2 H ), 2 . 49 ( ddt,  $J = 11 . 3, 9 . 2, 7 . 3$  Hz, 1 H ), 2 . 29 ( s, 5 H ), 2 . 27 - 2 . 13 ( m, 5 H ), 2 . 05 ( d,  $J = 1 . 1$  Hz, 3 H ), 1 . 96 -

40

50

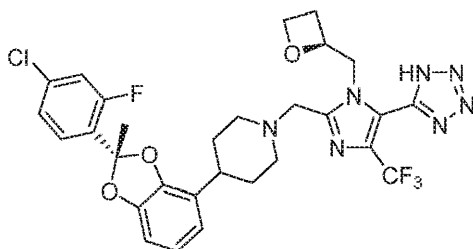
1.74 (m, 4H). HRMS [M+H]<sup>+</sup> = 622.2615 C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>ClF  
N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>に関する計算値: 622.2584。

を得た。

【0360】

実施例24: 4-( (S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルペンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-1-( (1-( (S)-オキセタン-2-イル)メチル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン(C-24)

【化185】

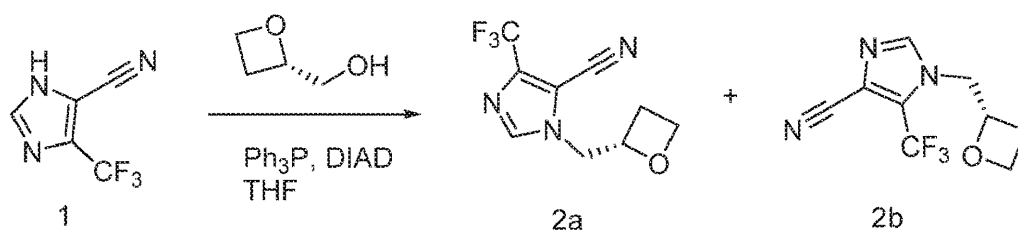


10

工程1: (S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(2a)

20

【化186】



テトラヒドロフラン(30 mL)中の4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(1 g、6 mmol)に、(S)-オキセタン-2-イルメタノール(656 mg、7.45 mmol)、トリフェニルホスファン(1.95 g、7.45 mmol)、続いて(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ジイソプロピル(1.51 g、1.47 mL、7.45 mmol)を滴下して加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、続いて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0~100% AcOEt/ヘプタン)により精製した。両方の異性体が出現し、SFC(カラム:(S,S)Wheilk-O1 21x250 mm 5 μm;流速:1分当たり80 g;共溶媒:CO<sub>2</sub>中の15% MeOH;検出:230 nm;BPR設定:125 bar)により再び精製して、(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(2a)(617 mg、43%)LCMS方法2: Rt = 0.72分; MS m/z 232.1 [M+1]<sup>+</sup>、及び(S)-1-(オキセタン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(2b)(209 mg、15%)LCMS方法2: Rt = 0.74分; MS m/z 232.1 [M+1]<sup>+</sup>を得た。

30

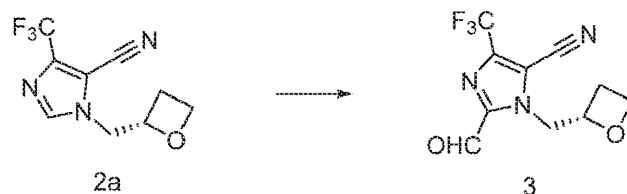
40

【0361】

工程2: (S)-2-ホルミル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル(3)

50

## 【化 1 8 7】



THF (3 mL) 中の (S) - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (2 a) (177 mg、766  $\mu\text{mol}$ ) に、LDA (98.4 mg、459  $\mu\text{L}$ 、2 モル濃度、919  $\mu\text{mol}$ ) を -78 で加え、続いて混合物を、-78 で30分間攪拌した。次に、DMF (560 mg、593  $\mu\text{L}$ 、7.66 mmol) を加え、混合物を、-78 で10分間攪拌し、続いて室温まで温め、さらに2時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで2回抽出し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。次に、粗生成物 (S) - 2 - ホルミル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (3) を、高真空ポンプ上に16時間置き、次の工程のためにそのまま使用した (176 mg、89%)。LCMS方法2: Rt = 0.76分; MS m/z 260.2 [M+1]<sup>+</sup>。

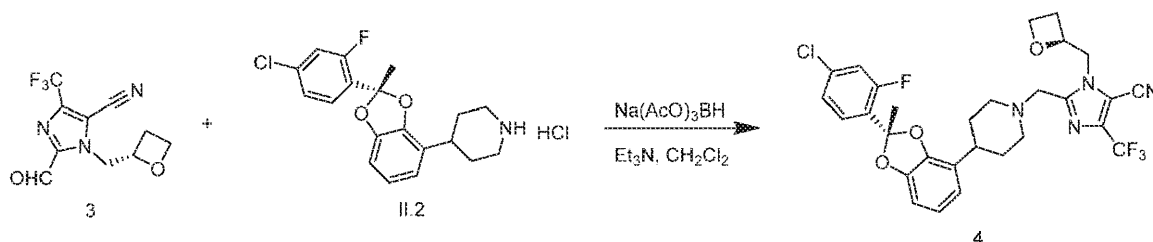
10

## 【0362】

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

20

## 【化 1 8 8】



30

DCM (3 mL) 中の (S) - 2 - ホルミル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (3) (176 mg、0.679 mmol) に、(S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン塩酸塩 (II.2) (261 mg、0.679 mmol), Et<sub>3</sub>N (379  $\mu\text{L}$ 、2.72 mmol) 及び NaBH(OAc)<sub>3</sub> (216 mg、1.02 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をさらなるジクロロメタンで希釈し、続いて炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% AcOEt / ヘプタン) により精製した。所望の画分を合わせ、真空中で濃縮して、2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (4) (71 mg、18%) を得た。LCMS方法2: Rt = 1.47分; MS m/z 591.3 [M+1]<sup>+</sup>。

40

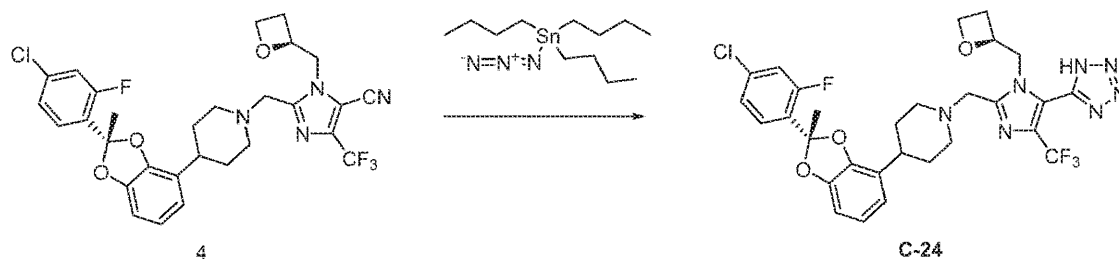
## 【0363】

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

50

[ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) - 1 - ( ( 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン ( 2 4 )

【化 1 8 9】



10

トルエン ( 0 . 6 m L ) 中の 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル ( 4 ) ( 7 1 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) ) に、アジドトリブチルスズ ( 1 6 6  $\mu$  L 、 0 . 6 0 5 m m o l ) を室温で滴下して加えた。混合物を 1 1 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を、分取 H P L C 塩基性条件により精製して、4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) - 1 - ( ( 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン ( C - 2 4 ) ( 1 6 m g 、 2 1 % ) を得た。LCMS 方法 3 : R t = 2 . 2 6 分 ; M S m / z 6 3 4 . 5 [ M + 1 ] + 。 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , M e O D ) 7 . 5 0 ( t , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d d , J = 1 0 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 1 3 ( d d , J = 8 . 3 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 8 0 - 6 . 5 1 ( m , 3 H ) , 4 . 9 6 - 4 . 8 2 ( m , 2 H ) , 4 . 6 2 - 4 . 2 6 ( m , 4 H ) , 4 . 1 4 ( d d , J = 1 5 . 3 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 4 0 ( m , 2 H ) , 3 . 1 5 - 2 . 7 8 ( m , 3 H ) , 2 . 5 4 - 2 . 4 0 ( m , 1 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 1 5 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 - 1 . 7 8 ( m , 7 H ) .

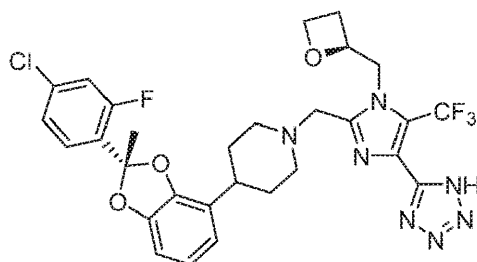
20

30

【 0 3 6 4】

実施例 2 5 : 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) - 1 - ( ( 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン ( C - 2 5 )

【化 1 9 0】



40

C - 2 5 を、化合物 2 4 と同じ手順を使用するが工程 1 の後に 2 b を使用して合成した。LCMS 方法 3 R t = 2 . 0 8 分 ; M S m / z 6 3 4 . 3 [ M + H ] + 。 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , M e O D ) 7 . 5 0 ( t , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d d , J = 1 1 . 0 , 2 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 ( d d , J = 8 . 7 , 2 . 1 H

50

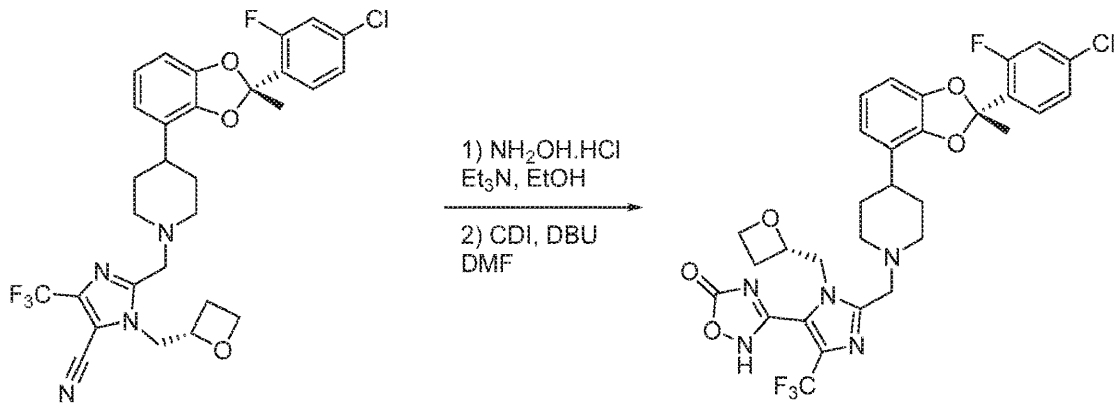
z, 1 H), 6.80 - 6.54 (m, 3 H), 5.07 (q, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.73 - 4.58 (m, 2 H), 4.57 - 4.29 (m, 4 H), 3.59 (d, J = 50.6 Hz, 2 H), 3.09 - 2.78 (m, 3 H), 2.71 (dtd, J = 11.3, 8.1, 5.9 Hz, 1 H), 2.47 (dq, J = 10.8, 7.5 Hz, 1 H), 2.13 - 1.85 (m, 7 H).

【0365】

実施例 26: 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (2 H) - オン (C - 26)

10

【化191】



20

EtOH (2 mL) 中の 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - 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) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (実施例 24、工程 3 において調製される) (94 mg、0.16 mmol) に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (28 mg、0.40 mmol) 及びトリエチルアミン (0.16 g、0.22 mL、1.6 mmol) を室温で加えた。混合物を、60 で 16 時間攪拌した。酢酸エチルを加え (約 5 mL)、続いて約 2 mL の水、続いて約 2 mL の塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、高真空ポンプ上に 16 時間置いた。残渣に、DMF (2 mL)、CDI (57 mg、0.35 mmol) 及び DBU (73 mg、72 μL、0.48 mmol) を加え、続いて室温で 2 時間攪拌した。水を加え、続いて EtOAc で 2 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取 HPLC 塩基性条件により精製して、白色固体として 3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 1 - ((S) - オキサタン - 2 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 (2 H) - オン (C - 26) を得た (15 mg、15%)。LCMS 方法 1: Rt = 1.04 分; MS m/z 650.2 [M + 1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) 7.49 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 10.9, 2.2 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 6.75 - 6.59 (m, 3 H), 5.05 - 4.94 (m, 1 H), 4.64 (dd, J = 15.3, 7.3 Hz, 1 H), 4.56 (td, J = 7.8, 5.6 Hz, 1 H), 4.43 - 4.31 (m, 2 H), 4.25 - 4.20 (m, 1 H), 3.54 - 3.27 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.68 - 2.54 (m, 1 H), 2.43 - 2.30 (m, 1 H), 2.05 - 1.86 (m, 8 H)。

30

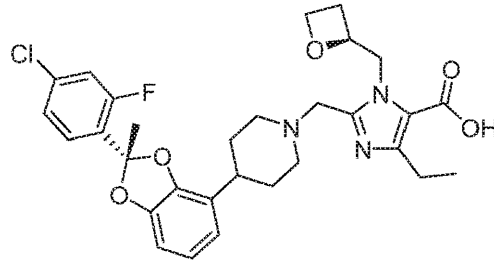
40

【0366】

50

実施例 27 : 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 -  
メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル )  
- 4 - エチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール  
- 5 - カルボン酸 ( C - 27 )

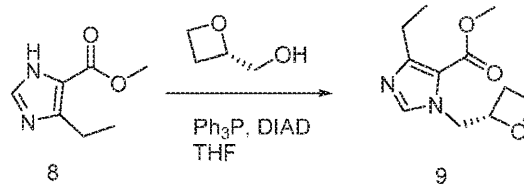
【化 192】



10

工程 1 : ( S ) - 4 - エチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール  
- 5 - カルボン酸メチル ( 9 )

【化 193】



20

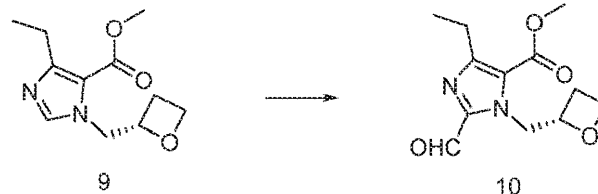
テトラヒドロフラン ( 16 mL ) 中の 4 - エチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン  
酸メチル ( 0 . 365 g、2 . 37 mmol ) に、( S ) - オキセタン - 2 - イルメタノ  
ール ( 250 mg、2 . 84 mmol )、トリフェニルホスファン ( 745 mg、2 . 8  
4 mmol )、続いて ( E ) - ジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ジイソプロピル ( 547  
mg、0 . 55 mL、2 . 84 mmol ) を滴下して加えた。混合物を室温で 16 時間攪  
拌し、続いて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 100 % AcOEt / ヘプ  
タン ) により精製して、( S ) - 4 - エチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1  
H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 9 ) ( 404 mg、76 % ) を得た。LCM  
S 方法 2 : R<sub>t</sub> = 0 . 67 分 ; MS m / z 225 . 1 [ M + 1 ] +。

30

【0367】

工程 2 : ( S ) - 4 - エチル - 2 - ホルミル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1  
H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 10 )

【化 194】



40

THF ( 5 mL ) 中の ( S ) - 4 - エチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1  
H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 9 ) ( 200 mg、892 μmol ) に、L  
DA ( 105 mg、491 μL、2 モル濃度、981 μmol ) を - 78 C で加え、続い  
て混合物を - 78 C で 30 分間攪拌した。次に、DMF ( 652 mg、691 μL、8 .  
92 mmol ) を加え、混合物を - 78 C で 10 分間攪拌し、続いて室温まで温め、2 時  
間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシ

50

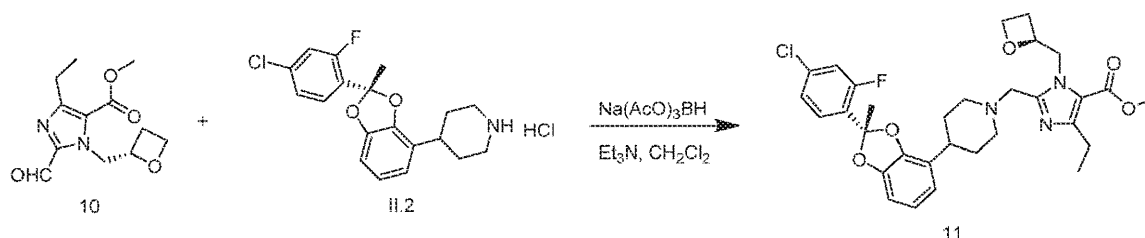
ウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。次に、粗生成物 (S) - 4 - エチル - 2 - ホルミル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (10) を、高真空ポンプ上に16時間置き、次の工程のためにそのまま使用した。LCMS方法2: Rt = 0.74分; MS m/z 253.1 [M+1]<sup>+</sup>

【0368】

工程3: 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボニトリル (11)

【化195】

10



DCM (2 mL) 中の (S) - 4 - エチル - 2 - ホルミル - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (10) (37 mg、0.15 mmol) に、(S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン塩酸塩 (II.2) (56 mg、0.15 mmol)、Et<sub>3</sub>N (82 μl、0.59 mmol) 及び NaBH(OAc)<sub>3</sub> (46 mg、0.22 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。反応物をさらなるジクロロメタンで希釈し、続いて炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100% AcOEt / ヘプタン) により精製した。所望の画分を合わせ、真空中で濃縮して、2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - エチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (11) (14 mg、16%) を得た。LCMS方法2: Rt = 1.43分; MS m/z 584.3 [M+1]<sup>+</sup>。

20

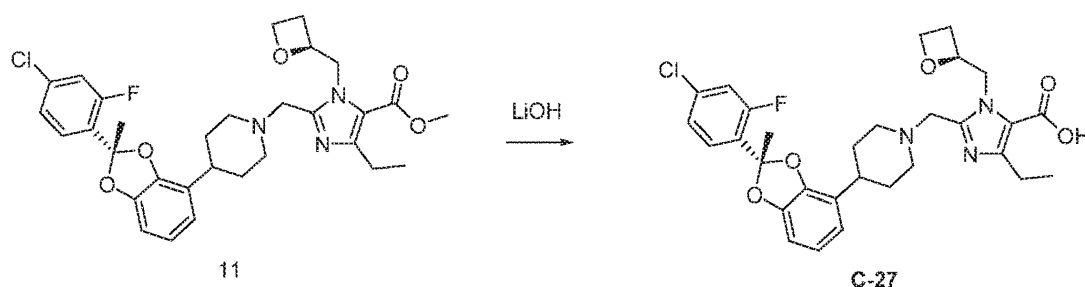
30

【0369】

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

【化196】

40



THF (0.6 mL) - MeOH (0.3 mL) 中の 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - エチル - 1 - ((S) - オキセタン

50



- 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 1 4 m g 、 2 3 . 9 7  $\mu$  m o l ) の溶液に、2 N L i O H 水溶液 ( 2 4 0  $\mu$  l ) を室温で加えた。反応物を、室温で16時間撹拌した。混合物を A c O E t で希釈し、a q . K H 2 P O 4 でpH 約5に酸性化し、A c O E t で2回抽出し、塩水で洗浄し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取 H P L C 塩基性条件により精製して、白色固体として2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - エチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸 ( C - 2 7 ) を得た ( 5 . 6 m g 、 4 1 % ) 。 L C M S 方法 1 : R t = 0 . 9 9 分 ; M S m / z 5 7 0 . 1 [ M + 1 ] + 。 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , M e O D ) 7 . 4 9 ( t , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 1 9 ( d d , J = 1 0 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 ( d d , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 7 4 - 6 . 5 3 ( m , 3 H ) , 5 . 0 8 - 4 . 9 8 ( m , 1 H ) , 4 . 9 4 - 4 . 8 4 ( m , 2 H ) , 4 . 5 4 ( q , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 3 6 ( d t , J = 9 . 1 , 5 . 9 H z , 1 H ) , 3 . 9 4 - 3 . 7 1 ( m , 2 H ) , 3 . 0 4 ( s , 2 H ) , 2 . 8 2 ( t d , J = 7 . 4 , 2 . 9 H z , 2 H ) , 2 . 6 6 ( s , 2 H ) , 2 . 4 6 - 2 . 2 2 ( m , 3 H ) , 1 . 9 4 ( s , 3 H ) , 1 . 8 1 ( d , J = 3 7 . 5 H z , 4 H ) , 1 . 1 2 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) .

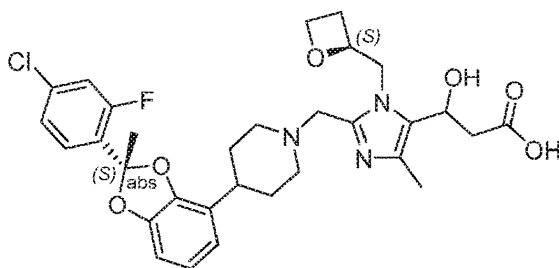
10

【 0 3 7 0 】

実施例 2 8 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 ( C - 2 8 )

20

【 化 1 9 7 】



30

工程 1 : ( S ) - 2 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 2 )

【 化 1 9 8 】



40

T H F ( 3 m L ) 中の ( S ) - 2 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - ( オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 1 ) ( 3 5 3 . 0 m g 、 1 . 1 6 4 m m o l ) 及び D M F ( 9 0 2  $\mu$  L 、 1 1 . 6 4 m m o l ) の溶液に、ターボグリニャール ( T H F 中の 1 . 3 M ) ( 2 . 6 8 7 m L 、 3 . 4 9 3 m m o l ) を 0 でゆっくりと加えた。反応物を 0 で 3 0 分間撹拌した。L C M S は、反応がほぼ完了したことを示した。反応物を、飽和 N H 4 C l 溶液でクエンチし、ジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、r o t o v a p により濃縮

50

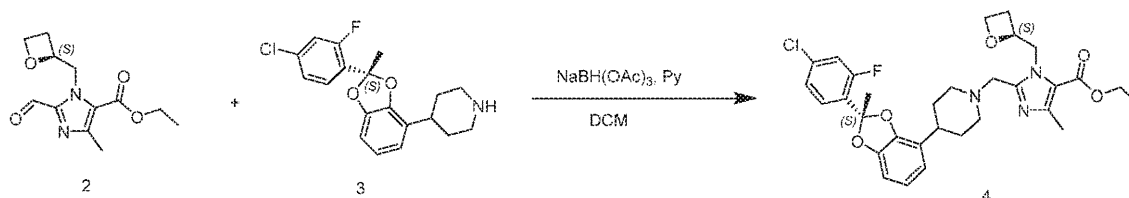
して、(S)-2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(294 mg)を得た。それを、さらに精製することなく次の工程において使用した。LCMS方法2: Rt = 0.71分; MS m/z 251.3 [M+1]+。

【0371】

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

【化199】

10



DCM(10 mL)中の(S)-2-ホルミル-4-メチル-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(2)(293.0 mg、1.161 mmol)、(S)-4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン塩酸塩(3)(537.5 mg、1.278 mmol)の溶液に、ピリジン(103 μL、1.278 mmol)を加えた。反応物を室温で15分間攪拌し、続いてNaBH(OAc)<sub>3</sub>(393.9 mg、1.858 mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。さらなるNaBH(OAc)<sub>3</sub>(150 mg)を加えた。LCMSは、さらなる進行を示さなかった。反応混合物を0℃まで冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液でクエンチし、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を、ISCO(EtOAc/ヘプタン=10~100%、所望の生成物は100%酢酸エチルの後に出現した、ピーク3)により精製して、白色の起泡性固体として2-(4-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-メチル-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル(4)(305.0 mg、45%)を得た。LCMS方法2: Rt = 1.40分; MS m/z 584.3 [M+1]+。

20

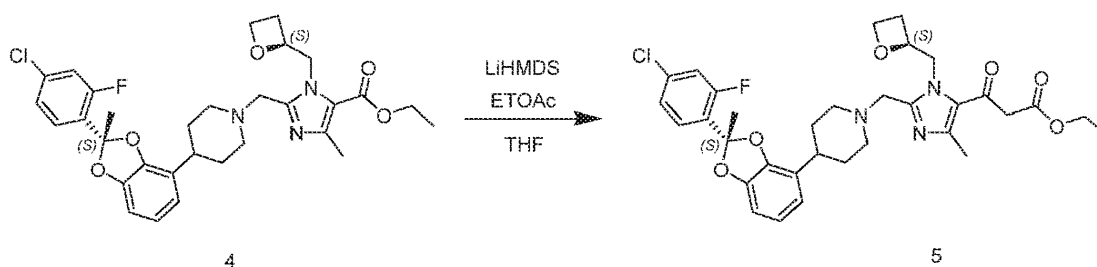
30

【0372】

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

【化200】

40



窒素の存在下の-78℃のTHF 2.5 mL中のEtOAc(151 μL、1.54

50

1 mmol) に、ヘキサン中の 1 M LiHMDS (1.541 mL、1.541 mmol) を加えた。反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、続いて 0 °C まで温めた。THF (2.5 mL) 中の 2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチル(4) (150.0 mg、256.8 μmol) の溶液を加えた。混合物を同じ温度で 2.5 時間攪拌した。その後、LCMS は、所望の生成物としての主要なピークを示した。反応物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、DCM (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、ISCO (12 g シリカゲルカラム、DCM 中の 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、黄色油として 3 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - オキソプロパン酸エチル(5) (150.0 mg、93%) を得た。微量な SM (約 5%) が存在した。LCMS 方法 2: Rt = 1.34 分; MS m/z 626.2 [M + 1]<sup>+</sup>。

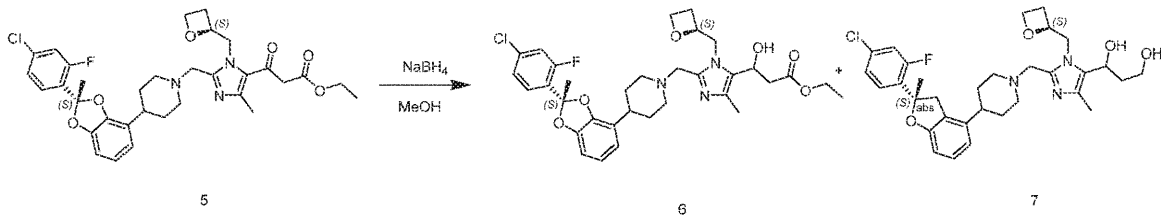
10

## 【0373】

工程 4: 3 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン酸エチル(6)

20

## 【化201】



MeOH (1.000 mL) 中の 3 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - オキソプロパン酸エチル(5) (150.0 mg、239.6 μmol) の溶液に、NaBH<sub>4</sub> (18 mg、1 μmol) を 0 °C で加えた。反応物を 0 °C で 15 分間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、濾過し(微量の水を除去し)、濃縮し、ISCO (DCM 中の 0 ~ 10 % MeOH、12 g HP GOLD シリカゲルカラム(生成物 6、ピーク 1、DCM 中の約 9 % MeOH で出現した; 生成物 7、ピーク 2 は、DCM 中の 10 % MeOH で出現した)により精製して、3 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン酸エチル(6) (26 mg、17%) 及び 1 - ((2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)プロパン - 1,3 -ジオール(7) (50 mg、35.6%) を得た。LCMS 方法 2: Rt = 1.25 分; MS m/z 628.3 [M + 1]<sup>+</sup>。

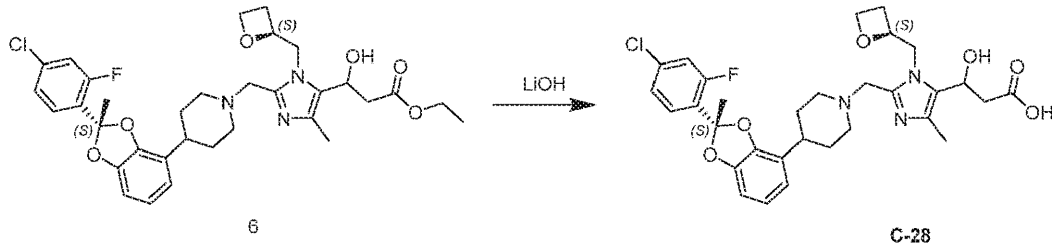
30

40

## 【0374】

50

工程 5 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸 ( C - 28 )  
【化 202】



10

THF ( 0 . 600 mL ) 及び MeOH ( 0 . 200 mL ) 中の 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸エチル ( 6 ) ( 26 mg , 41 . 4 μmol ) の溶液に、1 N LiOH ( 165 μL , 165 . 6 μmol ) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。粗製物を、15 . 5 g C18カラム上に直接的にロードし、ISCO (水中の10 ~ 100% ACN、0 . 1%濃NH<sub>4</sub>OHで緩衝化された) により精製して、凍結乾燥後にジアステレオ異性混合物として 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸リチウム塩 ( 12 . 0 mg , 47 . 8% ) を得た。C - 28 a は、3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - ( R ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸であり、C - 28 b は、3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) - ( S ) - 3 - ヒドロキシプロパン酸である。LCMS方法4 : Rt = 1 . 63分 ; MS m/z 600 . 2 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOD ) 7 . 47 ( t , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 16 ( dd , J = 11 . 0 , 2 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 10 ( dd , J = 8 . 4 , 2 . 1 Hz , 1 H ) , 6 . 70 - 6 . 53 ( m , 3 H ) , 5 . 16 - 4 . 97 ( m , 2 H ) , 4 . 72 - 4 . 16 ( m , 4 H ) , 3 . 71 ( dd , J = 13 . 5 , 7 . 1 Hz , 1 H ) , 3 . 37 ( dd , J = 17 . 2 , 13 . 6 Hz , 1 H ) , 2 . 90 ( d , J = 11 . 2 Hz , 1 H ) , 2 . 82 - 2 . 32 ( m , 6 H ) , 2 . 14 ( d , J = 4 . 4 Hz , 3 H ) , 2 . 13 - 1 . 92 ( m , 2 H ) , 1 . 92 ( d , J = 1 . 9 Hz , 3 H ) , 1 . 86 - 1 . 56 ( m , 4 H ) .

20

30

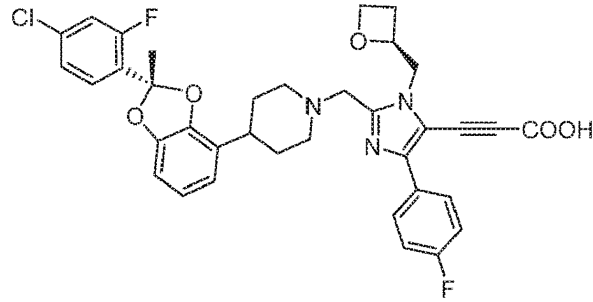
40

【0375】

実施例 29 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロピオン酸 ( C - 29 ) の合成

50

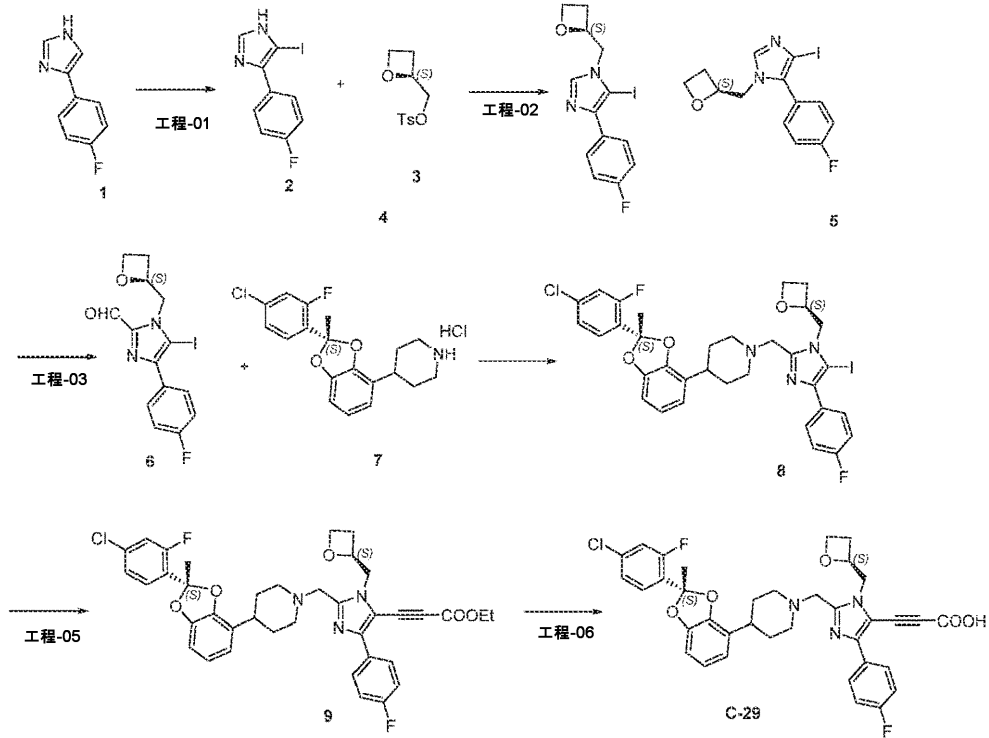
## 【化203】



10

合成スキーム：

## 【化204】



20

30

試薬：

工程1：Int. 1 (1.00 eq)、N-ヨードスクシンイミド (1.2 eq)、ジクロロメタン (10 V)、室温、2時間、工程2：Int. 2 (1.00 eq)、Int. 3 (1.5 eq)、炭酸セシウム (3 eq)、アセトニトリル (10 V)、100、3時間、工程3：Int. 4 (1.00 eq)、THF (10 V)、LDA (2 eq)、-78、40分、DMF (5 eq)、-78、0 ~ 室温、2時間。工程-04：Int. 6 (1.00 eq)、Int. 7 (0.40 eq)、ピリジン (1.00 eq)、STAB (1.3 eq)、DCM、RT、16時間。工程-05：Int. 8 (1 eq)、プロピオール酸エチル (3 eq)、PPh<sub>3</sub> (0.2 eq)、CuI (0.2 eq)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1 eq)、TEA (3 eq)、DMF、90、16時間。工程-06：Int. 9 (1 eq)、NaOH (2 eq)、メタノール (10 V)、水 (10 V)、0 ~ 室温、4時間。

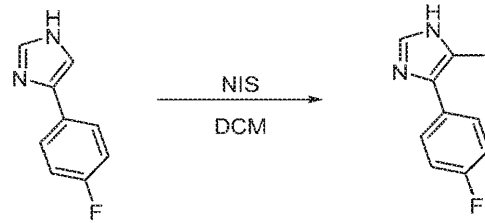
40

## 【0376】

工程1：4-(4-フルオロフェニル)-5-ヨード-1H-イミダゾールの合成

50

## 【化 2 0 5】



ジクロロメタン (50 mL) 中の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - イミダゾール (5 g、30.832 mmol) の溶液に、N - ヨードスクシンイミド (8.3 g、36.998 mmol) を室温で加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を、TLC 及び LCMS によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製物を、ジクロロメタンを使用するトリチュレーションにより精製して、4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1 H - イミダゾールを得た。(6.3 g、収率：71%)。LCMS 方法 C3：Rt = 1.391 分；MS m/z 289 [M + 1]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.23 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 11.05 (s, 1H)。

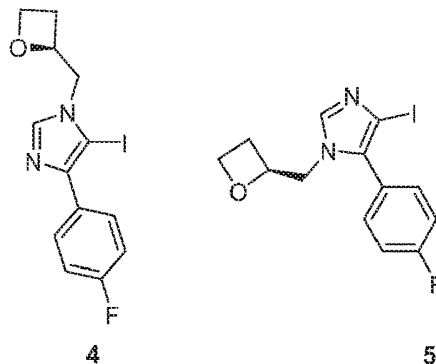
10

20

## 【0377】

工程 2：(S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾールの合成

## 【化 2 0 6】



30

アセトニトリル (40 mL、10 vol) 中の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1 H - イミダゾール (4.0 g、13.886 mmol、1.0 eq) の溶液に、炭酸セシウム (13.57 g、41.658 mmol、3.0 eq) 及び 4 - メチルベンゼンスルホン酸 (S) - オキセタン - 2 - イルメチル (Int - 3) (5.04 g、20.82 mmol、1.5 eq) を窒素雰囲気下にて室温で加え、続いて反応物を 100 で 3 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LCMS によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、有機層を塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製物を、酢酸エチル及びヘキサン (ヘキサン中の 10 ~ 50% 酢酸エチル) を使用するガラス重力カラムクロマトグラフィーにより精製して、粗製物を得て、これをさらに、キラル分取 HPLC により精製して、

40

(S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール, (4) (1.2 g、収率：24%)、LCMS 方法 C3：Rt = 1.503 分；MS m/z 359.1 = [M + 1]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz

50

z, DMSO-d6) 2.41 (ddt, J = 15.7, 11.6, 7.3 Hz, 1 H), 2.63 - 2.76 (m, 1 H), 4.18 - 4.42 (m, 3 H), 4.52 (q, J = 7.7, 7.0 Hz, 1 H), 4.97 (qd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.91 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H),

及び

(S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-ヨード-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール, (5) (0.7 g、収率: 14%) LCMS方法C3: R<sub>t</sub> = 1.502分; MS m/z 358.8 = [M + 1]<sup>+</sup> 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 2.11 - 2.24 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 4.06 - 4.18 (m, 2 H), 4.14 - 4.32 (m, 1 H), 4.34 - 4.49 (m, 1 H), 4.71 (qd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2 H), 7.84 (s, 1 H).

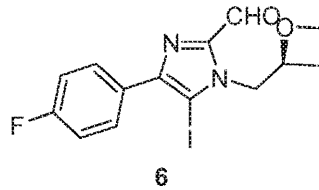
10

を得た。

【0378】

工程3. (S)-4-(4-フルオロフェニル)-5-ヨード-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(6)の合成。

【化207】



20

テトラヒドロフラン(6 ml、10 vol)中の(S)-4-(4-フルオロフェニル)-5-ヨード-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール(4) (0.600 g、1.675 mmol、1 eq)の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド溶液(THF中の2.0 M) (1.67 mL、3.351 mmol、2.0 eq)を-78で加え、続いて混合物を-78で40分間攪拌した。次に、N,N-ジメチルホルムアミド(0.612 g、8.376 mmol、5.0 eq)をそれに-78で加えた。次に、反応物を2時間以内に0まで温めた。反応の進行をTLC及びLCMSによりモニターした。反応の完了後、反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液(200 ml)により0でゆっくりとクエンチし、ジエチルエーテル(3 x 40 ml)で抽出し、有機層を塩水(80 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製物を、いずれの精製も伴わずに次の工程に進めて、(S)-4-(4-フルオロフェニル)-5-ヨード-1-(オキセタン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(6) (0.573 g、収率: 89%)を得た。LCMS方法C3: R<sub>t</sub> = 1.643分; MS m/z 387.5 [M + 1]<sup>+</sup>。

30

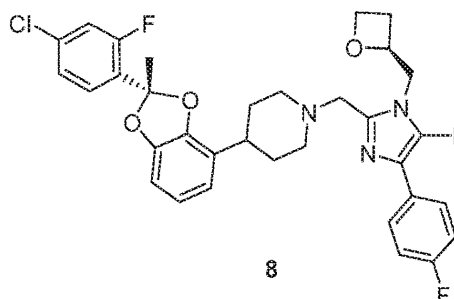
40

【0379】

工程4. 4-((S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-1-((4-(4-フルオロフェニル)-5-ヨード-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン(8)の合成

50

## 【化 2 0 8】



10

ジクロロメタン (5.7 ml、10 vol) 中の tert - ブチル (S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルバルデヒド (6) (0.573 g、1.484 mmol、1 eq) 及び (S) - 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン塩酸塩 (0.228 g、0.594 mmol、0.4 eq) の溶液に、ピリジン (0.117 g、1.484 mmol、1.0 eq) を室温で加えた。反応物を室温で30分間撹拌した。30分後、反応混合物を0℃まで冷却し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.409 g、1.929 mmol、1.3 eq) を0℃で反応混合物に加えた。反応混合物をゆっくりと室温にし、16時間撹拌した。反応の進行をTLC及びLCMSによりモニターした。反応の完了後、反応混合物を水 (100 ml) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 30 ml) で抽出し、有機層を飽和炭酸水素塩溶液、塩水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製物を、MeOH及びジクロロメタン (メタノール中の0 ~ 10% ジクロロメタン) を使用する combiflashにより精製して、4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) - 1 - ((4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン (8) (0.230 g、収率: 22%) を得た。LCMS方法C2:  $R_t = 1.971$  分; MS  $m/z$  718.4 [M + 1]<sup>+</sup>, 1H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 1.71 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.87 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.56 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 6.78 (dd, J = 15.1, 5.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H) .

20

30

40

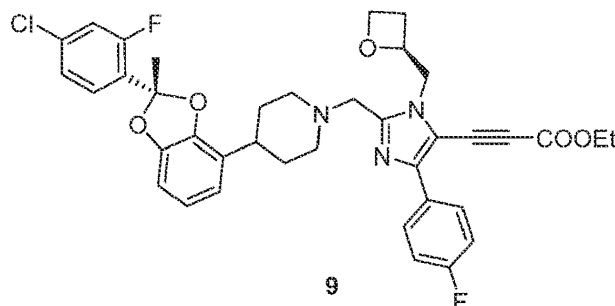
## 【0380】

工程 5.3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) プロピオン酸エチル (9) の合成

50



## 【化 2 0 9】



10

DMF (7 ml、10 vol) 中の 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) - 1 - ( ( 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ヨード - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) メチル ) ピペリジン ( 8 ) ( 0 . 7 g、0 . 9 7 5 mmol、1 eq ) の溶液に、トリフェニルホスフィン ( 0 . 1 0 2 g、0 . 3 9 0 mmol、0 . 4 eq )、ヨウ化銅 ( I ) ( 0 . 0 7 4 g、0 . 3 9 0 mmol、0 . 4 eq )、トリエチルアミン ( 0 . 2 9 6 g、2 . 9 2 5 mmol、3 . 0 eq ) を室温で加え、反応混合物を、アルゴン / 真空サイクルをパージすることによって 1 0 ~ 1 5 分間脱気した。次に、プロピオール酸エチル ( 0 . 2 8 7 g、2 . 9 2 5 mmol、3 . 0 eq )、ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド ( 0 . 0 6 8 g、0 . 0 9 7 mmol、0 . 1 eq ) を、室温で反応混合物に加えた。反応混合物を 9 0 °C で 1 6 時間加熱した。反応の進行を TLC 及び LCMS によりモニターした。反応の完了後、反応混合物を水 ( 2 0 0 ml ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 x 4 0 ml ) で抽出し、有機層を飽和炭酸水素塩溶液、塩水 ( 4 0 ml ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗製物を、MeOH 及びジクロロメタン ( メタノール中の 0 ~ 1 0 % ジクロロメタン ) を使用する combiflash により精製して、3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロピオール酸エチル ( 9 ) ( 0 . 1 2 0 g、収率 : 1 8 % ) を得た。LCMS 方法 C 2 : R<sub>t</sub> = 2 . 0 3 7 分 ; MS m/z 6 8 9 . 5 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 . 2 2 - 1 . 2 9 ( m, 6 H ), 1 . 7 0 ( s, 1 H ), 1 . 7 6 ( s, 2 H ), 2 . 0 0 ( d, J = 1 3 . 7 Hz, 1 H ), 2 . 1 8 ( s, 3 H ), 2 . 7 3 ( s, 1 H ), 2 . 8 8 ( d, J = 1 0 . 6 Hz, 1 H ), 2 . 9 6 ( s, 1 H ), 3 . 6 6 - 3 . 6 9 ( m, 1 H ), 3 . 7 7 - 3 . 8 0 ( m, 1 H ), 4 . 0 2 ( q, J = 7 . 1 Hz, 2 H ), 4 . 2 6 ( t, J = 7 . 1 Hz, 2 H ), 4 . 4 6 ( s, 1 H ), 4 . 4 8 - 4 . 5 3 ( m, 2 H ), 5 . 0 9 ( s, 1 H ), 6 . 7 7 ( dd, J = 1 7 . 1, 4 . 6 Hz, 3 H ), 7 . 2 6 - 7 . 3 7 ( m, 3 H ), 7 . 5 5 ( d, J = 9 . 6 Hz, 2 H ), 8 . 0 3 ( t, J = 7 . 1 Hz, 2 H )

20

30

40

## 【 0 3 8 1】

工程 6 . 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロピオール酸 ( C - 2 9 ) の合成

メタノール ( 1 . 2 ml、10 vol ) 及び水 ( 1 . 2 ml、10 vol ) 中の 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H -

50

イミダゾール - 5 - イル) プロピオール酸エチル ( 9 ) ( 0 . 1 2 0 g、0 . 1 7 4 m m o l、1 e q ) の溶液に、水酸化ナトリウム ( 0 . 0 1 4 g、0 . 3 4 9 m m o l、2 e q ) を 0 で加え、反応混合物を室温で温めた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を T L C 及び L C M S 上でモニターした。反応の完了後、反応物を真空下で完全に濃縮して溶媒を除去し、リン酸二水素ナトリウムの飽和水溶液を使用することによって酸性化した。次に、それを酢酸エチル ( 3 × 2 0 m l ) で抽出し、有機層を塩水 ( 1 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をさらに、逆相 P R E P H P L C により精製して、3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル ) プロピオール酸 ( C - 2 9 ) [ T a r g e t - S 0 - E E - R M P L ] ( 0 . 0 1 9 g、収率 : 1 7 % ) を得た。L C M S 方法 C 3 : R<sub>t</sub> = 1 . 6 8 5 分 ; M S m / z 6 6 0 . 4 [ M + 1 ]<sup>+</sup>。1 H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 . 7 9 9 ( m , 4 H ) , 2 . 0 4 ( s , 3 H ) , 2 . 6 9 ( m , 1 H ) , 2 . 7 2 7 - 2 . 7 4 8 ( m , 2 H ) , 3 . 1 7 ( m , 1 H ) , 3 . 1 9 ( m , 2 H ) , 3 . 9 1 - 3 . 9 7 ( m , 2 H ) , 4 . 4 1 - 4 . 6 3 ( m , 5 H ) , 5 . 0 9 ( d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 7 6 ( d d , J = 9 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 7 9 ( m , 1 H ) , 6 . 8 1 - 6 . 8 2 ( d d , J = 4 H z , 1 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 4 0 ( m , 3 H ) , 7 . 5 4 - 7 . 6 4 ( m , 2 H ) , 8 . 1 0 ( d d , J = 8 . 7 , 5 . 4 H z , 2 H ) .

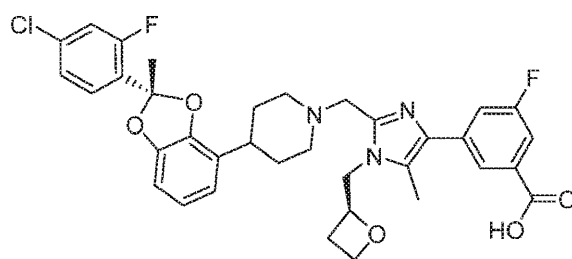
10

20

## 【 0 3 8 2 】

実施例 3 0 : 3 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 5 - フルオロ安息香酸 ( C - 3 1 )

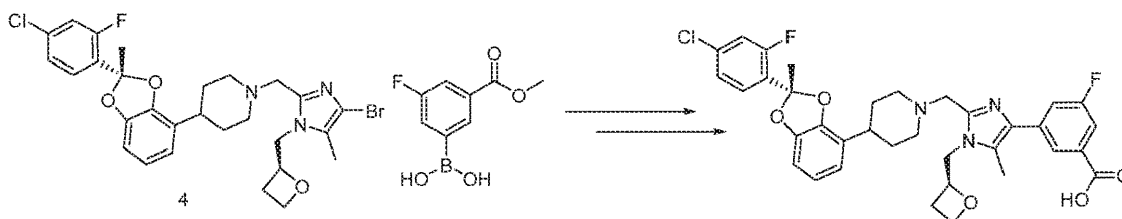
## 【 化 2 1 0 】



30

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

## 【 化 2 1 1 】



40

( 3 - フルオロ - 5 - ( メトキシカルボニル ) フェニル ) ボロン酸 ( 1 . 7 m g、8 . 4 6 μ m o l ) に、D M A 中の P d C l<sub>2</sub> ( d t b p f ) ( 1 . 4 m g、2 . 1 μ m o l ) を含有する 1 - ( ( 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル

50

メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン (5 mg, 85 μL, 8.46 μmol) (実施例10において調製される、工程3)の0.1モル濃度溶液を室温に加える。この溶液に、リン酸三カリウム (5.4 mg, 25.4 μL, 25.4 μmol)の1モル濃度水溶液を加える。混合物を、110 で18時間撹拌した。その後、溶媒を、ジェネバック中において減圧下で除去する。粗製の反応混合物を、200 μLの1:1 THF:MeOH中で溶解させる。この溶液に、100 μLの1モル濃度の水酸化リチウム水溶液を加える。混合物を60 で6時間撹拌し、その時点で溶媒をジェネバック中において減圧下で除去する。粗生成物を、7:2:1 アセトニトリル:水:ジメチルスルホキシド中で溶解させ、金属捕捉剤フィルター (Silicycle SiliaPrep 96 - ウェルジメルカプトトリアジン、40~63 μm, 60 )に通過させ、分取HPLC上に注入する。HPLC方法MC-2により精製し、CADを備えたLCMS (LCMS方法MC-1)により直ちに定量化する。溶媒を、Porvair Sciences Ultravap Mistralエバポレーター下で除去し、続いて精製された固体をDMSO中で直ちに再構成して、DMSO中の溶液として3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - フルオロ安息香酸 (C-31)を得る。LCMS方法MC-1: Rt = 1.30分; MS m/z 651.3 [M+H]<sup>+</sup>。LCMS方法MC-2: Rt = 1.23分; MS m/z 651.2 [M+1]<sup>+</sup>。

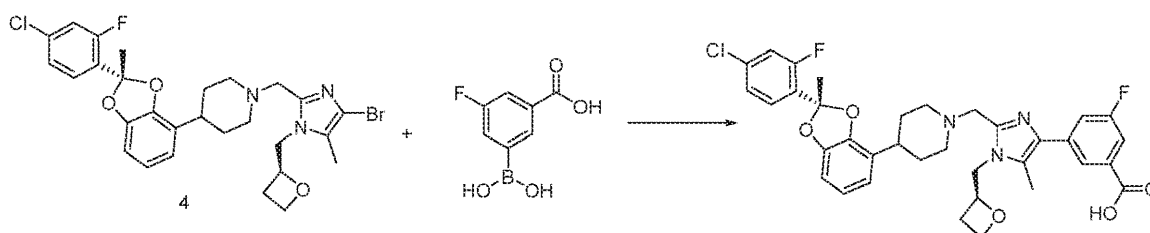
10

20

## 【0383】

或いは、3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - フルオロ安息香酸は、以下の手順により合成され得る：

## 【化212】



30

3 - ボロノ - 5 - フルオロ安息香酸 (1.6 mg, 8.46 μmol)に、DMA中のPdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (1.4 mg, 2.1 μmol)を含有する1 - ((4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - ((S) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)メチル) - 4 - ((S) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール - 4 - イル)ピペリジン (5 mg, 85 μL, 8.46 μmol) (実施例10において調製される、工程3)の0.1モル濃度溶液を室温に加える。この溶液に、リン酸三カリウム (5.4 mg, 25.4 μL, 25.4 μmol)の1モル濃度水溶液を加える。混合物を、110 で18時間撹拌した。その後、溶媒を、ジェネバック中において減圧下で除去する。粗生成物を、7:2:1 アセトニトリル:水:ジメチルスルホキシド中で溶解させ、金属捕捉剤フィルター (Silicycle SiliaPrep 96 - ウェルジメルカプトトリアジン、40~63 μm, 60 )に通過させ、分取HPLC上に注入する。MicroCycle HPLC方法3により精製し、CADを備えたLCMS (MicroCycle LCMS方法1)により直ちに定量化する。溶媒を、Porvair Sciences Ultravap Mistralエバポレーター下で除去し、続いて精製された固体をDMSO中で直ちに再構成して、DMSO中の溶液として3 - (2 - ((4 - ((S) - 2 - (4

40

50

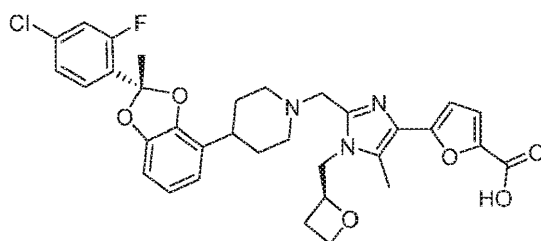
- クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - フルオロ安息香酸 ( C - 3 1 ) を得た。LCMS方法MC - 1 : R t = 1 . 3 0 分 ; MS m / z 6 5 1 . 3 [ M + H ] + 。 LCMS方法MC - 2 : R t = 1 . 2 3 分 ; MS m / z 6 5 1 . 2 [ M + 1 ] + 。

## 【 0 3 8 4 】

実施例 3 1 : 5 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フラン - 2 - カルボン酸 ( C - 3 0 )

10

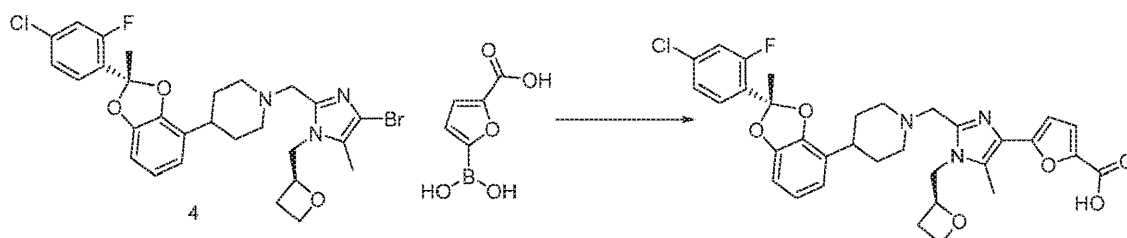
## 【 化 2 1 3 】



20

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

## 【 化 2 1 4 】



30

5 - ボロノフラン - 2 - カルボン酸 ( 1 . 3 m g 、 8 . 4 6 μ m o l ) に、DMA中の PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) ( 1 . 4 m g 、 2 . 1 μ m o l ) を含有する 1 - ( ( 4 - ブロモ - 5 - メチル - 1 - ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン ( 実施例 1 0 において調製される、工程 3 ) ( 5 m g 、 8 5 μ L 、 8 . 4 6 μ m o l ) ( 4 ) の 0 . 1 モル濃度溶液を室温で加える。この溶液に、リン酸三カリウム ( 5 . 4 m g 、 2 5 . 4 μ L 、 2 5 . 4 μ m o l ) の 1 モル濃度水溶液を加える。混合物を、110 で18時間撹拌した。この後、溶媒を、ジェネバック中において減圧下で除去する。粗生成物を、7 : 2 : 1 アセトニトリル : 水 : ジメチルスルホキシド中で溶解させ、金属捕捉剤フィルター ( S i l i C y c l e S i l i a P r e p 9 6 - ウェルジメルカプトトリアジン、4 0 ~ 6 3 μ m 、 6 0 ) に通過させ、分取HPLC上に注入する。HPLC調製方法MC - 1により精製し、CADを備えたLCMS ( LCMS方法MC - 1 ) により直ちに定量化する。溶媒を、Porvair Sciences Ultravap Mistralエバポレーター下で除去し、続いて精製された固体をDMSO中で直ちに再構成して、DMSO中の溶液として5 - ( 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) ピペリジン -

40

50

1 - イル)メチル) - 5 - メチル - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)フラン - 2 - カルボン酸 ( C - 3 0 ) を得た。LCMS 方法 MC - 1 : R t = 1 . 2 3 分 ; MS m / z 6 2 2 . 8 [ M + 1 ] + 。 LCMS 方法 MC - 2 : R t = 1 . 1 6 分 ; MS m / z 6 2 2 . 0 [ M + 1 ] + 。

#### 【 0 3 8 5 】

##### 生物学的アッセイ及びデータ

化合物 1 ~ 3 1 を、細胞内 c A M P 濃度、ベータ - アレスチンの動員及び受容体内部移行を測定する以下の細胞アッセイにおいて試験した。c A M P は、G L P 1 R の活性化により生成される。得られた c A M P データは、表 1 において示される ( S . E . M . が含まれ、平均 n = 3 の独立した実験 + / - S . E . M ) 。ベータ - アレスチンは、G L P 1 R の活性化時に動員され、得られたデータは、表 2 において示される ( 平均 n = 2 の独立した実験、+ / - S . D ) 。活性化後に G L P 1 R がどの程度細胞内に取り込まれ、細胞膜から離れるかも表 2 において示される ( 平均 n = 2 の独立した実験、+ / - S . D ) 。各アッセイに関する E C 5 0 は、最大応答 ( ベースライン補正後 ) の半量をもたらす化合物の濃度として定義される。E m a x は、G L P 1 R に対する内在性リガンド ( G L P 1 ( 7 - 3 6 ) ) に関して観察される最大応答に標準化された、試験化合物に関して観察される最大応答として定義される。

#### 【 0 3 8 6 】

##### ヒト G L P 1 R c A M P アゴニストアッセイ

化合物のアゴニスト活性は、G l o S e n s o r ( 商標 ) c A M P アッセイ ( P r o m e g a C o r p . ) を使用して決定され、G P C R のリガンド活性化後の c A M P の細胞内濃度における変化を測定する。アッセイは、フォティヌス・ピラリス ( P h o t i n u s p y r a l i s ) ルシフェラーゼの変異体形態に融合された c A M P 結合ドメインとともに p G l o S e n s o r ( 商標 ) - 2 2 F c A M P プラスミド ( P r o m e g a 、 c a t # E 2 3 0 1 ) によってコードされたバイオセンサーを使用する。c A M P への結合は、光の出力の大幅な増加を促進する立体構造変化をもたらし、発光検出器によって測定され得る。ヒト G L P 1 受容体 ( h G L P 1 R ) 及び p G l o S e n s o r ( 商標 ) - 2 2 F を安定に過剰発現する H E K 2 9 3 - S N A P - h G L P 1 R - G l o S e n s o r 細胞を、C O 2 - 非依存性培地 ( 1 . 0 % F B S 、 2 m M L - グルタミン、ペニシリン及びストレプトマイシンを伴う G i b c o c a t # 1 8 0 4 5 - 0 8 8 ) 中の白色 3 8 4 ウェルポリ - D - リジンコーティングプレート ( G r e i n e r B i o O n e 、 c a t # 7 8 1 9 4 5 ) 中で播種し、3 7 ° C 、湿気を伴う 5 % C O 2 で一晩インキュベートした。アッセイは、G l o S e n s o r 基質 ( P r o m e g a 、 c a t # E 1 2 9 1 ) の 4 % v / v 希釈液を含有する等体積の C O 2 - 非依存性培地を全てのウェルに加えることによって、翌朝開始された。細胞プレートを、暗所において室温で 2 時間インキュベートした。B i o m e k i 7 ( B e c k m a n C o u l t e r ) 機器が、リキッドハンドリング工程のために使用された。二つ組の用量反応曲線を作成するために、3 段階希釈された化合物を、0 . 1 % B S A 、 0 . 5 m M I B M X 及び 0 . 4 % D M S O を含有する C O 2 - 非依存性培地中で 3 0 μ M から 0 . 0 6 p M の範囲の最終濃度で 6 0 μ L の最終体積まで細胞アッセイプレートに加えた。試験された化合物と同じプレート及びアッセイ緩衝液において、E C 1 0 0 対照ウェルは、2 n M の最終濃度で G L P 1 ( 7 - 3 6 ) ペプチド ( B a c h e m 、 c a t # H - 6 7 9 5 ) を含有し、また E C 0 対照ウェルは、ペプチドを含有しなかった。化合物を細胞に加えた後、このプレートを暗所において室温で 1 2 分間インキュベートした。次に、発光を、ウェル当たり 0 . 1 秒で 3 8 4 ウェル発光開口部を有する U l t r a - S e n s i t i v e プロトコル設定「3 8 4 ウェル U S 発光検出器」を使用して「T R F L i g h t U n i t , 3 3 7 n m」( P e r k i n E l m e r ) による E n v i s i o n 2 1 0 4 M u l t i l a b e l リーダーで測定した。c A M P 活性は、G L P 1 ( 7 - 3 6 ) E C 1 0 0 対照ウェルのパーセントとして計算された： [ ( 試料シグナル - 平均 E C 0 シグナル ) / ( G L P 1 ( 7 - 3 6 ) シグナルの平均 E C 1 0 0 - 平均 E C 0 シグナル ) ] \* 1 0 0 。 E C 5 0 決定のため

の曲線フィッティングは、ソフトウェアパッケージDAVIDのHeliosモジュールにおいて実施された。4 - パラメーターロジスティックモデル、ヒル勾配が使用された： $y = A_{inf} + (A_0 - A_{inf}) / (1 + (x / AC_{50})^{\text{ヒル勾配}})$ 、 $y$ は、機能的反応であり； $x$ は、化合物濃度であり； $A_0$ は、最小値（0用量時）であり； $A_{inf}$ は、最大値（無限の用量時）であり； $AC_{50}$ は、変曲点（すなわち、 $A_0$ と $A_{inf}$ の間のシグモイド形状の曲線の中間の点）に対応する。 $EC_{50}$ 値は、 $\mu\text{M}$ でHeliosから計算される $AC_{50}$ 値によって表された。 $E_{max}$ は、フィッティングされた曲線から導き出される濃度範囲内で検出される最大活性である。

#### 【0387】

HEK293 - SNAP - hGLP1R細胞株の作製

10

327  $\mu\text{L}$ のOpti-MEM培地（Gibco、cat#31985-062）を、12  $\mu\text{L}$ のFuGENE（登録商標）HD（Promega、cat#E2311）と混合し、室温で5分間インキュベートした。次に、8.2  $\mu\text{L}$ （4  $\mu\text{g}$ 、0.485  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 溶液）のCisbioのSNAPタグと融合されたヒトGLP1R（NCBI参照配列：NM\_002062.3）をコードするpSNAP-hGLP1Rプラスミド（Cisbio、cat#PSNAP-GLP1）を、Fugene HD/Opti-MEM混合物に加え、室温で20分間インキュベートした。HEK293細胞（ATCC（登録商標）CRL-1573（商標））の懸濁液を、800,000細胞/mLで調製した。次に、プラスミド/Fugene HD混合物を、8 mLの細胞に加え、穏やかに混合した。2 mLの新たな混合物を、6ウェルプレートにおける4ウェルに加え、2 mLのトランスフェクトされていない細胞を対照として2つのウェルに加えた。プレートを、100%コンフルエンスまで37°Cでインキュベートした。抗生物質選択[800  $\mu\text{g}/\text{mL}$  G418（ジェネテシ、Gibco、cat#10131-035）]は、2500細胞/mLの希釈度で細胞トリプシン処理後になされた。1 mLの細胞懸濁液を、10 cm培養ディッシュにおいて20 mLの選択培地に加え（合計で2500個の細胞）、並行して4 mLの希釈された細胞懸濁液を、10 cm培養ディッシュにおいて20 mLの選択培地に加えた（合計で10000個の細胞）。細胞の残りを、T150フラスコにおいて培養した。加えて、HEK293細胞を、陰性対照として選択培地においてT75フラスコ中で培養した。最終的に、単一のクローンを、10 cm培養ディッシュから選択し、遺伝子発現分析及びHTRF cAMPアッセイのために十分な細胞が存在するまで培養を続けた。クローン2は、最高のGLP1R依存的なcAMP応答を示し、GloSensor安定細胞株の作製のために増殖させられた。

20

30

#### 【0388】

HEK293 - SNAP - hGLP1R - GloSensor安定細胞株の作製

SNAP-hGLP1R（上記）を安定に過剰発現するHEK293細胞を、17 mLのDMEM完全増殖培地（Gibco、cat#11965-092）+10%ウシ胎仔血清（FBS、Gibco、cat#16140-071）を含有する10 cmディッシュにおいて3百万個の細胞の密度で蒔いた。翌日、細胞を以下のとおりにトランスフェクトした。DNA複合体を、1758  $\mu\text{L}$ のOpti-MEM溶液中の37  $\mu\text{g}$ のプラスミドDNAを加えることによって、0.020  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ のpGloSensor（商標）-22FcAMPプラスミド（Promega、cat#E2301；GenBank（登録商標）目録はGU174434である）として調製した。次に、112  $\mu\text{L}$ のFuGENE（登録商標）HD試薬を、注意深く混合することによってそれに加えた。室温での5~10分のインキュベーションの後、ウェル当たり850  $\mu\text{L}$ の複合体を細胞に加え、十分に混合した。37°C、湿気を伴う5%  $\text{CO}_2$ での24時間のインキュベーションの後、培地を除去し、細胞をPBSですすいだ。次に、選択培地[600  $\mu\text{g}/\text{mL}$  G418及び600  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ハイグロマイシンB（Gibco、cat#10687010）]を加えた。培地を、さらなる死細胞が観察されなくなるまで週に2回交換した。細胞クローンが目に見えてから、単一の細胞を単離した。そのために、10  $\mu\text{L}$ の0.05%トリプシン-EDTA溶液を、上下にピペッティングすることによって単一の細胞

40

50

胞に加えた。次に、これらの単一細胞に由来するクローンを、G l o S e n s o r 発光アッセイにおける c A M P アゴニスト応答について試験されるのに十分な細胞が利用可能になるまで、選択培地 ( 6 0 0 μ g / m L G 4 1 8 + 6 0 0 μ g / m L ハイグロマイシン B ) とともに 6 ウェルプレートにおいて培養した。所望の応答をもたらした H E K 2 9 3 - S N A P - h G L P 1 R 安定細胞クローンが、ヒト G L P 1 R c A M P アゴニストアッセイのために使用された。

【 0 3 8 9 】

【 表 1 4 】

表 1.

| 化合物No. | EC <sub>50</sub> 平均 (μM) | EC <sub>50</sub> SEM (μM) | E <sub>max</sub> 平均 (%) | E <sub>max</sub> SEM (%) |
|--------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| C-1    | 1.97E-05                 | 5.87E-06                  | 111                     | 2                        |
| C-2    | 2.23E-03                 | 4.06E-04                  | 109                     | 1                        |
| C-3    | 1.65E-03                 | 3.81E-04                  | 108                     | 3                        |
| C-4    | 8.28E-03                 | 1.68E-03                  | 109                     | 1                        |
| C-5    | 1.29E-05                 | 1.80E-06                  | 110                     | 1                        |
| C-6    | 6.72E-03                 | 4.28E-04                  | 105                     | 2                        |
| C-7    | 8.47E-04                 | 1.78E-04                  | 109                     | 2                        |
| C-8    | 6.06E-05                 | 1.01E-05                  | 108                     | 3                        |
| C-9    | 4.18E-04                 | 2.89E-05                  | 109                     | 4                        |
| C-10   | 8.98E-04                 | -                         | 107                     | -                        |
| C-11   | 5.40E-03                 | -                         | 96                      | -                        |
| C-12   | 6.00E-04                 | -                         | 113                     | -                        |
| C-13   | 1.69E-03                 | -                         | 104                     | -                        |
| C-14   | 2.54E-04                 | -                         | 107                     | -                        |
| C-15   | 2.53E-04                 | -                         | 109                     | -                        |
| C-16   | 8.49E-03                 | -                         | 105                     | -                        |
| C-17a  | 1.20E-03                 | -                         | 104                     | -                        |
| C-17b  | 1.20E-03                 | -                         | 106                     | -                        |
| C-18   | 2.53E-05                 | -                         | 116                     | -                        |
| C-19a  | 1.37E-05                 | -                         | 110                     | -                        |
| C-19b  | 9.80E-04                 | -                         | 111                     | -                        |

【 0 3 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 15】

| 化合物No. | EC <sub>50</sub> 平均<br>( $\mu$ M) | EC <sub>50</sub> SEM<br>( $\mu$ M) | E <sub>max</sub> 平均 (%) | E <sub>max</sub> SEM (%) |
|--------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| C-20   | 2.02E-04                          | -                                  | 104                     | -                        |
| C-21   | 2.97E-04                          | -                                  | 104                     | -                        |
| C-22   | 3.97E-06                          | -                                  | 102                     | -                        |
| C-23a  | 1.20E-03                          | -                                  | 107                     | -                        |
| C-24   | 7.84E-04                          | -                                  | 112                     | -                        |
| C-25   | 8.63E-03                          | -                                  | 110                     | -                        |
| C-26   | 9.22E-04                          | -                                  | 99                      | -                        |
| C-27   | 2.96E-03                          | -                                  | 113                     | -                        |
| C-28   | 1.08E-03                          | -                                  | 110                     | -                        |
| C-29   | 4.73E-05                          | -                                  | 104                     | -                        |
| C-30   | 6.07E-04                          | -                                  | 109                     | -                        |
| C-31   | 1.78E-04                          | -                                  | 111                     | -                        |

10

20

## 【0391】

ヒトGLP1R - アレスチン動員アッセイ

アゴニストが - アレスチンを動員した程度は、PathHunter (登録商標) - アレスチンアッセイ (Discover X) を使用して測定された。このアッセイは、酵素相補性手法を使用して - アレスチンの受容体への結合を測定する。 - ガラクトシダーゼ酵素の2つの不活性部分 (Prolink 及び酵素アクセプター、又は「EA」) がタグ付けされ、その結果、ヒトGLP1R (hGLP1R) は、Prolink 部分を含有し、 - アレスチンは、EA 部分を含有する。 - アレスチンが受容体に動員されるとき、酵素は活性になり、化学発光基質 (PathHunter (登録商標) 検出キット、Discover X cat # 93 - 0001) の存在下で発光を生成する。発光は、適切な検出器上で測定され得る。Prolink タグを有する hGLP1R 及び EA タグを有する - アレスチンを安定に過剰発現する CHO - hGLP1R - - アレスチン細胞を、プレティング試薬 2 (Discover X、cat # 93 - 0563R2A) 中の白色 384 ウェルポリ - D - リジンコーティングプレート (Greiner Bio One、cat # 781945) においてウェル当たり 20  $\mu$ L で播種し、37 °C、湿気を伴う 5% CO<sub>2</sub> で一晩インキュベートした。翌日、アゴニストを、最終的に要求される濃度の 5 倍で調製した。三つ組の用量反応曲線を作成するために、化合物を、アッセイ緩衝液 (HBSS、10 mM HEPES 及び 0.1% BSA) 中において 3 倍で段階希釈し、続いて 25  $\mu$ L の最終体積及び 30  $\mu$ M で開始して最終的な最高濃度まで細胞アッセイプレートに加えた。試験された化合物と同じプレート及びアッセイ緩衝液において、EC<sub>100</sub> 対照ウェルは、1  $\mu$ M の最終濃度で GLP1 (7 - 36) ペプチド (Bachem、cat # H - 6795) を含有し、また EC<sub>0</sub> 対照ウェルは、化合物を含有しなかった。化合物を細胞に加えた後、プレートを、37 °C、湿気を伴う 5% CO<sub>2</sub> で 2 時間インキュベートした。次に、検出試薬を調製し (製造業者の推奨に従って 19 部分の細胞アッセイ緩衝液、5 部分の基質試薬 1 及び 1 部分の基質試薬 2、Discover X cat # 93 - 0001)、12  $\mu$ L を細胞アッセイプレートにウェル毎に加えた。プレートを、暗所において室温でさらに 1 時間インキュベートした。次に、発光を、ウェル当

30

40

50



たり0.1秒で384ウェル発光開口部を有するUltra-Sensitiveプロトコル設定「384ウェルUS発光検出器」を使用して「TRF Light Unit, 337nm」(Perkin Elmer)によるEnvision 2104 Multilabelリーダーで測定した。 - アレスチンの動員は、Microsoft Excelを使用してGLP1(7-36)EC<sub>100</sub>対照ウェルのパーセントとして計算され、表された：
$$\left[ \frac{(\text{試料シグナル} - \text{平均EC}_0\text{シグナル})}{(\text{GLP1}(7-36)\text{シグナルの平均EC}_{100} - \text{平均EC}_0\text{シグナル})} \right] * 100$$
。EC<sub>50</sub>の決定のための曲線フィッティングは、GraphPad Prismを使用して実施された。4-パラメーターロジスティックモデル、ヒル勾配が使用された：
$$Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top} - \text{Bottom})}{(1 + 10^{-(\text{Log EC}_{50} - X) * \text{ヒル勾配}})}$$
、Yは、機能的反応であり；Xは、化合物濃度であり；bottomは、A<sub>0</sub>又は最小値(0用量時)であり；topは、A<sub>inf</sub>又は最大値(無限の用量時)であり；EC<sub>50</sub>は、変曲点(すなわち、A<sub>0</sub>とA<sub>inf</sub>の間のシグモイド形状の曲線の中間の点)である。EC<sub>50</sub>値は、μMで計算された。E<sub>max</sub>は、GLP1(7-36)に対してフィッティングされた曲線から導き出される濃度範囲内で検出される最大活性である。参照化合物は、2-(4-(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-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)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(国際公開第2019/239319号パンフレット、実施例7)である。

10

【0392】

20

CHO-hGLP1R - - アレスチン細胞株の作製

PathHunter CHO-K1-EA親細胞(Discover X, cat# 93-0164)を、22mLの完全培地(Assay Complete細胞培養キット107, Discover X, cat# 92-3107G)中においてT75cm<sup>2</sup>当たり $2 \times 10^6$ 個の細胞の密度で蒔いた。翌日、培地を、抗生物質を含まない22mLの新鮮な培地と置き換え、細胞を以下のとおりにトランスフェクトした。プラスミド/Fugene(登録商標)HDトランスフェクション混合物を、Opti-MEM培地(3:1比の試薬:DNA)中で調製した。25μg(34μL)のpCMV-PK1-GLP1Rプラスミド[完全長ヒトGLP1R-NCBI参照配列をコードする挿入された配列を有するDiscover X pCMV PKベクターバンドル, cat# 93-0491: NM\_002062, GeneArt(Thermo Fisher Scientific)により合成される]を、1163μLの合計体積のために1129μLのOpti-MEMに加えた。次に、74μLのFuGENE(登録商標)HD試薬は、注意深く混合することによって加えられた。室温での5~10分間のインキュベーションの後、1125μLの複合体溶液を細胞に加え、37℃で48時間インキュベートした。次に、培地を除去し、300μg/mL ハイグロマイシン(Gibco, cat# 10687010)及び500μg/mL ジェネテシン(Gibco, cat# 10131035)を含有する選択培地を加えた。培地を、さらなる死細胞が観察されなくなるまで2~3日毎に交換した。細胞を剥離させ、300000細胞/mLで再懸濁させ、40μm濾過器で濾過した。次に、細胞を、Aria G機器を使用して100μL培地において黒色透明底ポリ-D-リジンコーティング96ウェルプレート中の単一細胞にFACSソーティングした。培地を、80μLまで除去し、選択抗生物質を含有する新鮮な培地を加えることによって2~3日毎に交換した。生存している単一のクローンを増殖させ、試験した。単一クローン1を、最適なシグナル及び曲線プロファイルに基づく - アレスチンアッセイに関して選択した。

30

40

【0393】

ヒトGLP1R DERET内部移行アッセイ

アゴニストがヒトGLP1Rを内部移行させる程度は、リアルタイムFRETに基づく「DERET」(解離増強共鳴エネルギー移行)アッセイの最適化されたバージョンに基づいて決定された。この技術は、SNAP-Lumi-Terbium(ドナーフルオロ

50

フォア、Cisbio、cat#SSNPTBD)を有するSNAPタグ付けされたGPCRの標識に依拠する。化合物は、過剰なフルオレセイン(アクセプターフルオロフォア)の存在下で目的のGPCRを過剰発現する細胞とインキュベートされる。GPCRが細胞表面上にあるとき、ドナーシグナルはアクセプターにより消光され、ドナー/アクセプター比は低い。GPCRは内部移行するため、ドナーシグナルはもはや消光されず、アクセプターはもはや励起されず、そのためドナー/アクセプター比は増大する。

【0394】

HEK293-SNAP-hGLP1R-GloSensor細胞(SNAPタグ付けされたhGLP1Rを安定に過剰発現する)を、通常のDMEM増殖培地(Gibco、cat#11965-092、10% 熱不活性化FBS、10mM HEPES、1xペニシリン/ストレプトマイシン、0.5mg/mL ジェネテシン(Gibco、cat#10131-035)及び0.25mg/mL ハイグロマイシンB(Invitrogen、cat#10687010)において白色384ウェルのポリ-D-リジンコーティングされたプレート(Greiner Bio One、cat#781945)に一晩播種した。アッセイ日に、細胞培地を除去し、100nM SNAP-Lumi-Tb試薬を、Opti-MEM溶液に加えた。細胞を37で1時間インキュベートした。細胞を、アッセイ緩衝液[1XHBSS(10XGibco、cat#14065-056)、20mM Hepes(Gibco、cat#15630-080)、1mM CaCl<sub>2</sub>(Fluka、cat#21114-1L)、1mM MgCl<sub>2</sub>(Ambion、cat#AM9530G)pH7.4]中でプレート洗浄機を使用して洗浄し、0.1% BSAを伴う20µL 緩衝液を各ウェルに加えた。細胞を37で約15分間平衡化させたままにした後、10µLのフルオレセイン(ナトリウム塩、Sigma、cat#F6377、緩衝液中で希釈される)を、25µM最終濃度で加えた。三つ組の用量反応曲線を作成するために、化合物を、アッセイ緩衝液中において3倍で段階希釈し、続いて40µLの最終体積及び30µMで開始して最終的な最高濃度まで細胞アッセイプレートに加えた。試験された化合物と同じプレート及びアッセイ緩衝液において、GLP1(7-36)ペプチド(Bachem、cat#H-6795)対照曲線は、EC<sub>100</sub>を確立するために1µMの最終的な最高濃度で含まれた。緩衝液のみを含むEC<sub>0</sub>ウェルもまた含まれた。プレートFRET蛍光は、LANCET/DELTA D400シングルミラー、励起フィルターX320、及び発光フィルターM615\_203(ドナー発光)及びM515(アクセプター発光)を備えたPerkin Elmer Envisionを使用して直ちに測定され、続いて30分毎に測定された。120分目にピークの内部移行に達した。プレートは、読み取り間で37にて維持された。データは、Microsoft Excelを使用してドナー/アクセプター発光の比として表され、GraphPad Prismにおいてプロットされた。内部移行に関するEC<sub>50</sub>及びE<sub>max</sub>を決定するために、データが計算され、GLP1(7-36)EC<sub>100</sub>対照ウェルのパーセントとして表された： $[(\text{試料シグナル} - \text{平均EC}_0\text{シグナル}) / (\text{GLP1}(7-36)\text{シグナルの平均EC}_{100} - \text{平均EC}_0\text{シグナル})] * 100$ 。EC<sub>50</sub>の決定のための曲線フィッティングは、GraphPad Prismを使用して実施された。4-パラメーターロジスティックモデル、ヒル勾配が使用された：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{ヒル勾配}})$$

Yは、機能的反応であり；Xは、化合物濃度であり；bottomは、A<sub>0</sub>又は最小値(0用量時)であり；topは、A<sub>inf</sub>又は最大値(無限の用量時)であり；EC<sub>50</sub>は、変曲点(すなわち、A<sub>0</sub>とA<sub>inf</sub>の間のシグモイド形状の曲線の中の点)である。EC<sub>50</sub>値は、µMで計算された。E<sub>max</sub>は、GLP1(7-36)に対してフィッティングされた曲線から導き出される濃度範囲内において測定された最大活性である。

【0395】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 2.

| 化合物<br>No. | ベータ-アレスチンアッセイ                  |                                  |                         |                                 | DERET 内部移行アッセイ                 |                                  |                         |                                 |
|------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
|            | EC <sub>50</sub><br>平均<br>(μM) | EC <sub>50</sub><br>S.D.<br>(μM) | E <sub>max</sub><br>(%) | E <sub>max</sub><br>S.D.<br>(%) | EC <sub>50</sub><br>平均<br>(uM) | EC <sub>50</sub><br>S.D.<br>(μM) | E <sub>max</sub><br>(%) | E <sub>max</sub><br>S.D.<br>(%) |
| C-1        | 0.494                          | 0.2                              | 9                       | 4.2                             | 0.336                          | 0.09                             | 67                      | 0.0                             |
| C-2        | >30                            | 0.0                              | 0                       | 0.0                             | >30                            | 0.00                             | 5                       | 1.4                             |
| C-3        | >30                            | 0.0                              | 0                       | 0.0                             | ND                             |                                  |                         |                                 |
| C-5        | 0.404                          | 0.2                              | 12                      | 3.5                             | 0.089                          | 0.04                             | 58                      | 0.7                             |
| C-6        | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 5                       |                                 |
| C-7        | >30                            | 0.0                              | 2                       | 2.8                             | >30                            | 0.00                             | 3                       | 4.2                             |
| C-8        | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            | 0.00                             | 9.5                     | 5.3                             |
| C-10       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 2                       |                                 |
| C-11       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | -4                      |                                 |
| C-12       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 10                      |                                 |
| C-13       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 2                       |                                 |
| C-14       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | 3.372                          |                                  | 28                      |                                 |
| C-15       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 41                      |                                 |
| C-16       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 8                       |                                 |
| C-18       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | 0.197                          |                                  | 90                      |                                 |
| C-19a      | ND                             |                                  | ND                      |                                 | 0.086                          |                                  | 27                      |                                 |
| C-19b      | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 27                      |                                 |
| C-20       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | 6                       |                                 |
| C-21       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | 1.786                          |                                  | 13                      |                                 |
| C-22       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | 0.018                          |                                  | 76                      |                                 |
| C-24       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | -3                      |                                 |
| C-26       | ND                             |                                  | ND                      |                                 | >30                            |                                  | -6                      |                                 |
| 参照<br>化合物  | 0.123                          |                                  | 27                      |                                 | 0.015                          |                                  | 87                      |                                 |

10

20

30

40

## 【0396】

## 薬物動態実験

インビボ実験：化合物 C - 8、C - 5、C - 3、C - 1、及び参照化合物 2 - ( ( 4 - ( ( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 6 - カルボン酸 ( 国際公開第 2 0 1 9 / 2 3 9 3 1 9 号パンフレット、実施例 7 ) の薬物動態は、C 5 7 B L / 6 マウスにおいて決定された。時間に対する血中濃度のプロファイルは、3 頭の雄マウスの 2 つの群から得られた。化合物は、リン酸緩衝食塩水 ( P B S ) ( 9 0 % ) 中の N - メ

50

チル - 2 - ピロリドン ( 1 0 % ) 及び 4 % ウシ血清アルブミン ( B S A ) の 1 m g / k g の用量でのボラス注射 ( 5 m L / k g ) により静脈内 ( i . v . ) 投与されたか又は水 ( 9 9 . 4 % ) 、 T w e e n 8 0 ( 0 . 1 % ) 及びメチルセルロース ( 0 . 5 % ) の均質な懸濁液としての 3 m g / k g ( 1 0 m L / k g ) の用量で経口投与された。化合物投与の後、血液 ( 1 0 μ l / 時点 ) は、尾静脈の穿刺によりエチレンジアミン四酢酸 ( E D T A ) コーティングチューブ中に投与後 0 . 0 8 3 ( i . v . のみ ) 、 0 . 2 5 、 0 . 5 、 1 、 3 、 7 、 及び 2 4 時間目に回収された。

【 0 3 9 7 】

バイオアナリシス：血液試料及びマトリックス較正標準の 1 0 μ L の一定分量を、9 6 ウェルプレートに加えた。試料を、内部標準を含有する 8 0 μ L のアセトニトリルの添加によりタンパク質沈殿手順を使用して抽出した。試料をボルテックスし、3 0 0 0 r p m で 5 分間遠心分離した。7 0 μ L の一定分量の上清を、透明な 9 6 ウェルプレートに移し、7 0 μ L の水を各ウェルに加え、ボルテックスした。試料を、下で概説される条件を使用して L C - M S / M S により分析し、定量化した。

10

【 0 3 9 8 】

L C / M S / M S 方法

質量分析計：A P I 6 5 0 0 +

液体クロマトグラフィー：化合物 3 に関して A g i l e n t 1 2 9 0 ; 化合物 5 に関して S h i m a d z u L C 3 0 A D

オートサンプラー ( A L S ) : 化合物 3 に関して A g i l e n t 1 2 9 0 ; 化合物 5 に関して S h i m a d z u S I L 3 0 A C

20

【 0 3 9 9 】

H P L C 条件

L C カラム A c q u i t y B E H C 1 8 、 5 0 x 2 . 1 m m 、 1 . 7 μ m

溶媒 A : 化合物 3 に関して 5 : 9 5 : 0 . 1 ( v : v : v ) アセトニトリル : 水 : ギ酸  
化合物 5 に関して 1 0 0 : 0 . 1 ( v : v ) 水 : ギ酸

溶媒 B : 化合物 3 に関して 5 0 : 5 0 : 0 . 1 ( v : v : v ) アセトニトリル : メタノール : ギ酸

化合物 5 に関して 1 0 0 : 0 . 1 ( v : v ) アセトニトリル : ギ酸

注入体積 [ μ L ] : 化合物 5 に関して 1 ; 化合物 3 に関して 2 0

30

カラムオープン温度 [ ] : 5 0 化合物 3 ; 化合物 5 に関して 4 0

A L S 温度 [ ] : 5

【 0 4 0 0 】

【 表 1 7 】

化合物5に関する勾配表 [μL/分]

| 時間   | %A | %B | 流速  |
|------|----|----|-----|
| 0.00 | 70 | 30 | 800 |
| 0.20 | 70 | 30 | 800 |
| 1.20 | 30 | 70 | 800 |
| 1.30 | 5  | 95 | 800 |
| 1.70 | 5  | 95 | 800 |
| 1.80 | 70 | 30 | 800 |
| 2.00 | 70 | 30 | 800 |

40

【 0 4 0 1 】

50

## 【表 1 8】

化合物3に関する勾配表[ $\mu\text{L}/\text{分}$ ]

| 時間   | %A | %B | 流速  |
|------|----|----|-----|
| 0.00 | 65 | 35 | 800 |
| 0.20 | 65 | 35 | 800 |
| 1.20 | 25 | 75 | 800 |
| 1.30 | 5  | 95 | 800 |
| 1.70 | 5  | 95 | 800 |
| 1.80 | 65 | 35 | 800 |
| 2.00 | 65 | 35 | 800 |

10

## 【0 4 0 2】

MS 条件

イオン源： T I S

極性： 正

温度： 5 5 0

ガス 1： 5 5

ガス 2： 5 5

カーテンガス： 2 0

イオンスプレー電圧 [ V ]：化合物 5 に関して 5 5 0 0；化合物 3 に関して 4 5 0 0

CAD ガス： 9

## 【0 4 0 3】

## 【表 1 9】

20

表 3: 1mg/kg 静脈内用量から決定される PK パラメーター

| 化合物 No.     | CL<br>(mL/min/kg) | Vss<br>(L/kg) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>inf</sub><br>(h*nmol/L) |
|-------------|-------------------|---------------|-------------------------|----------------------------------|
| 5           | 5.76 ± 0.711      | 0.604 ± 0.02  | 1.42 ± 0.121            | 5020 ± 629                       |
| 3           | 12.3 ± 4.78       | 0.903 ± 0.282 | 1.28 ± 0.223            | 2790 ± 1350                      |
| 8           | 7.00 ± 0.283      | 1.65 ± 0.025  | 3.02 ± 0.168            | 3750 ± 149                       |
| 1           | 82.3 ± 51.7       | 4.83 ± 1.79   | 1.06 ± 0.141            | 509 ± 389                        |
| 参照<br>化合物 1 | 24.1 ± 4.52       | 2.13 ± 0.434  | 1.25 ± 0.02             | 1190 ± 205                       |

30

40

## 【0 4 0 4】

50

## 【表 2 0】

表 4: 3mg/kg 経口用量から決定される PK パラメーター

| 化合物 No.     | T <sub>max</sub><br>(日) | C <sub>max</sub><br>(nmol/L) | AUC <sub>inf</sub><br>(h*nmol/L) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | BAV (%)     |
|-------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------|
| 5           | 1.0 ± 0.0               | 1060 ± 450                   | 7910 ± 764                       | 2.82 ± 0.74             | 52.5 ± 5.07 |
| 3           | 0.667 ± 0.289           | 1470 ± 354                   | 3740 ± 641                       | 1.84 ± 0.80             | 50.1 ± 19.4 |
| 8           | 1.0 ± 0.0               | 768 ± 112                    | 6860 ± 591                       | 2.70 ± 0.202            | 60.9 ± 5.26 |
| 1           | 0.75 ± 0.434            | 240 ± 75.4                   | 538 ± 136                        | 1.22 ± 0.305            | 35.2 ± 7.27 |
| 参照<br>化合物 1 | 1.0 ± 0.0               | 430 ± 53.4                   | 1980                             | 3.19                    | 50.7        |

\*標準偏差は、1 頭の動物に関するラムダ Z adj. r<sup>2</sup>が<0.75 であり、したがって、これらのパラメーター計算に関して適格でなかったため、AUC<sub>inf</sub>、T<sub>1/2</sub>、及び BAV に関して計算されなかった。

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         | International application No<br><b>PCT/IB2022/053367</b> |                       |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| INV.                                                                                                                                                                         | <b>C07D405/14</b>                                                                                                                                                              | <b>A61K31/4439</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>A61P3/00</b>                                                         | <b>A61P3/04</b>                                          | <b>A61P3/06</b>       |
|                                                                                                                                                                              | <b>A61P3/10</b>                                                                                                                                                                | <b>A61P1/00</b>                                                                                                                                                                                                                                   | <b>A61P1/16</b>                                                         | <b>A61P9/00</b>                                          | <b>A61P9/04</b>       |
|                                                                                                                                                                              | <b>A61P9/06</b>                                                                                                                                                                | <b>A61P9/10</b>                                                                                                                                                                                                                                   | <b>A61P9/12</b>                                                         | <b>A61P25/00</b>                                         | <b>A61P25/02</b>      |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                            |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><b>C07D A61K A61P</b>                                                           |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br><b>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data</b> |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| Category*                                                                                                                                                                    | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          | Relevant to claim No. |
| <b>A</b>                                                                                                                                                                     | <b>WO 2020/234726 A1 (PFIZER [US])</b><br><b>26 November 2020 (2020-11-26)</b><br><b>page 154 - page 159; compounds 3-5</b><br><b>claims</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          | <b>1-24</b>           |
| <b>A</b>                                                                                                                                                                     | <b>WO 2019/239319 A1 (PFIZER [US])</b><br><b>19 December 2019 (2019-12-19)</b><br><b>cited in the application</b><br><b>page 1, line 4</b><br><b>claims 1-3, 11, 13-22, 41</b> |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          | <b>1-24</b>           |
|                                                                                                                                                                              | -----<br>-/--<br>-----                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.                                                                               |                                                                                                                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                      |                                                                         |                                                          |                       |
| * Special categories of cited documents :                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                | "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                                               |                                                                         |                                                          |                       |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                     |                                                                                                                                                                                | "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                                                                     |                                                                         |                                                          |                       |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                                    |                                                                                                                                                                                | "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 |                                                                         |                                                          |                       |
| "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)      |                                                                                                                                                                                | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                     |                                                                         |                                                          |                       |
| "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                                                                       |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                         |                                                          |                       |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>4 July 2022</b>                                                                                              |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   | Date of mailing of the international search report<br><b>11/07/2022</b> |                                                          |                       |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016         |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                   | Authorized officer<br><b>Cortés Suárez, José</b>                        |                                                          |                       |

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

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
**PCT/IB2022/053367**

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
| X,P                                                  | <p>WO 2022/028572 A1 (GASHERBRUM BIO INC [US]) 10 February 2022 (2022-02-10)<br/> page 1, line 8<br/> page 6, line 10<br/> page 162 - page 173; examples 6, 7<br/> page 176 - page 260; examples 9-33<br/> page 312 - page 315; example 49<br/> page 391 - page 399; example A; table 1<br/> claims 1, 90, 101, 110, 197, 248, 250, 259, 279, 295, 301<br/> -----</p> | 1-24                  |

10

20

30

40

50



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/IB2022/053367**

| Patent document cited in search report | Publication date  | Patent family member(s)   | Publication date  |
|----------------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>WO 2020234726 A1</b>                | <b>26-11-2020</b> | <b>AR 118965 A1</b>       | <b>10-11-2021</b> |
|                                        |                   | <b>CA 3140972 A1</b>      | <b>26-11-2020</b> |
|                                        |                   | <b>CN 113874019 A</b>     | <b>31-12-2021</b> |
|                                        |                   | <b>EP 3972596 A1</b>      | <b>30-03-2022</b> |
|                                        |                   | <b>JP 2020200308 A</b>    | <b>17-12-2020</b> |
|                                        |                   | <b>TW 202110446 A</b>     | <b>16-03-2021</b> |
|                                        |                   | <b>WO 2020234726 A1</b>   | <b>26-11-2020</b> |
| -----                                  |                   |                           |                   |
| <b>WO 2019239319 A1</b>                | <b>19-12-2019</b> | <b>AU 2019285491 A1</b>   | <b>17-12-2020</b> |
|                                        |                   | <b>BR 112020024470 A2</b> | <b>02-03-2021</b> |
|                                        |                   | <b>CA 3045644 A1</b>      | <b>13-12-2019</b> |
|                                        |                   | <b>CL 2020003222 A1</b>   | <b>30-04-2021</b> |
|                                        |                   | <b>CN 112533674 A</b>     | <b>19-03-2021</b> |
|                                        |                   | <b>CO 2020015305 A2</b>   | <b>08-03-2021</b> |
|                                        |                   | <b>CR 20200612 A</b>      | <b>20-01-2021</b> |
|                                        |                   | <b>CU 20200099 A7</b>     | <b>06-08-2021</b> |
|                                        |                   | <b>EC SP20078651 A</b>    | <b>29-01-2021</b> |
|                                        |                   | <b>EP 3806955 A1</b>      | <b>21-04-2021</b> |
|                                        |                   | <b>JP 6916968 B1</b>      | <b>11-08-2021</b> |
|                                        |                   | <b>JP 2021521265 A</b>    | <b>26-08-2021</b> |
|                                        |                   | <b>KR 20210019529 A</b>   | <b>22-02-2021</b> |
|                                        |                   | <b>MA 52882 A</b>         | <b>21-04-2021</b> |
|                                        |                   | <b>NI 202000091 A</b>     | <b>23-03-2021</b> |
|                                        |                   | <b>PE 20211601 A1</b>     | <b>18-08-2021</b> |
|                                        |                   | <b>PH 12020552069 A1</b>  | <b>31-05-2021</b> |
|                                        |                   | <b>RU 2769715 C1</b>      | <b>05-04-2022</b> |
|                                        |                   | <b>SG 11202011465Q A</b>  | <b>30-12-2020</b> |
|                                        |                   | <b>TW 202015679 A</b>     | <b>01-05-2020</b> |
|                                        |                   | <b>UA 124371 C2</b>       | <b>01-09-2021</b> |
|                                        |                   | <b>US 2019382384 A1</b>   | <b>19-12-2019</b> |
|                                        |                   | <b>US 2019382387 A1</b>   | <b>19-12-2019</b> |
|                                        |                   | <b>US 2019382388 A1</b>   | <b>19-12-2019</b> |
|                                        |                   | <b>US 2021163455 A1</b>   | <b>03-06-2021</b> |
|                                        |                   | <b>UY 38261 A</b>         | <b>31-01-2020</b> |
|                                        |                   | <b>WO 2019239319 A1</b>   | <b>19-12-2019</b> |
| -----                                  |                   |                           |                   |
| <b>WO 2022028572 A1</b>                | <b>10-02-2022</b> | <b>NONE</b>               |                   |
| -----                                  |                   |                           |                   |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

| (51)国際特許分類               | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 P 9/12 (2006.01)   | A 6 1 P 9/12   |             |
| A 6 1 P 9/10 (2006.01)   | A 6 1 P 9/10   |             |
| A 6 1 P 9/04 (2006.01)   | A 6 1 P 9/04   |             |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)  | A 6 1 P 25/00  |             |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01) | A 6 1 K 31/454 |             |
| C 0 7 D 413/14 (2006.01) | C 0 7 D 413/14 |             |

(54)【発明の名称】 - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ( ( ( S ) - オキセタン - 2 - イル ) メチル) - 1 H - イミダゾール誘導体

(32)優先日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1. T W E E N

ッツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ  
インコーポレイテッド内

(72)発明者 ザバニウク, ララ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ  
テッド内

(72)発明者 チアン, ミン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ  
テッド内

(72)発明者 スミス, トロイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ  
テッド内

(72)発明者 スミス, ダニエル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02145, ソマービル, ユニット 3, メイン ストリート  
29

(72)発明者 ウ, チューン-イェ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ  
テッド内

(72)発明者 ザン, チュン

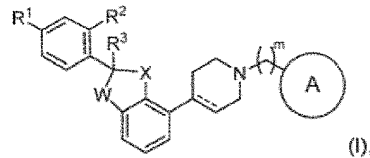
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー  
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ  
テッド内

(72)発明者 ザン, ピン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー

- 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ヤン, リウア  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 カヤ, トーマス  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ゾウ, シリン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 カーソン, マシュー  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ス, リアンシェン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内
- F ターム (参考) 4C063 AA05 BB01 CC81 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA02 GA07 GA16 MA02 MA05 NA14  
ZA01 ZA36 ZA42 ZA45 ZA75 ZA81 ZC35

## 【要約の続き】



## 【化2】

