

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-536868

(P2024-536868A)

(43)公表日 令和6年10月8日(2024.10.8)

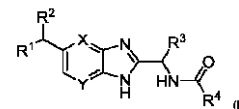
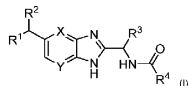
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14	Z N A	4 C 0 7 6
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 7 Z	4 H 0 4 5
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全314頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-518874(P2024-518874)	(71)出願人	397060175		
(86)(22)出願日	令和4年9月26日(2022.9.26)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ・		
(85)翻訳文提出日	令和6年5月20日(2024.5.20)		ペー.		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/076999		ベルギー国 ペー. - 2 3 4 0		
(87)国際公開番号	WO2023/049885		トルンハウッサーヴェヒ 3 0		
(87)国際公開日	令和5年3月30日(2023.3.30)	(74)代理人	100092783		
(31)優先権主張番号	63/248,561		弁理士 小林 浩		
(32)優先日	令和3年9月27日(2021.9.27)	(74)代理人	100095360		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 片山 英二		
(31)優先権主張番号	63/273,395	(74)代理人	100093676		
(32)優先日	令和3年10月29日(2021.10.29)		弁理士 小林 純子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 大森 規雄		
	最終頁に続く	(74)代理人	100128761		
			弁理士 田村 恭子		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ベンズイミダゾール及びアザベンズイミダゾール I L - 1 7 阻害剤化合物

(57)【要約】

本出願は、以下の式 (I) を有する化合物であって、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び X が、本明細書に定義される、化合物、又はその薬学的に許容される塩、並びに I L - 1 7 によって媒介される症候群、障害、及び／又は疾患を治療又は改善するための本明細書に開示の化合物を製造及び使用する方法を開示する。

【化 1】

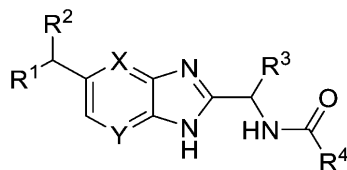


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

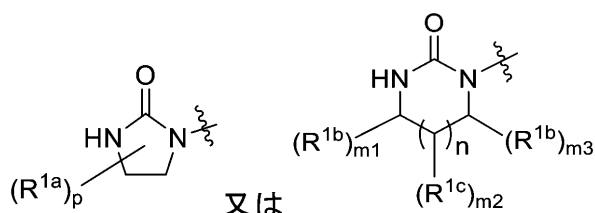
10

の化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、

式中、

 R^1 は、

【化 2】



又は

20

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1-3)$ アルキル又は $-C(3-5)$ シクロアルキルであり、前記 $-C(1-3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-C(1-3)$ アルキル又は $C(3-5)$ シクロアルキルであり、前記 $-C(1-3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1-3)$ アルキル、又は $C(3-5)$ シクロアルキルであり、前記 $-C(1-3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

30

p は、0、1、2、3、又は 4 であり、

n は、1 又は 2 であり、

$m1$ 、 $m2$ 、及び $m3$ は、各々独立して、0、1、又は 2 であり、

R^2 は、H、 $-C(1-6)$ アルキル、 $-C(3-5)$ シクロアルキル、 $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(1-3)$ アルキル、又は $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(3-5)$ シクロアルキルであり、前記 $-C(1-6)$ アルキル、 $-C(3-5)$ シクロアルキル、 $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(1-3)$ アルキル、及び $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(3-5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は 1～6 個の R^{2a} 基で置換されており、

40

R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素、 $-CN$ 、又は $-O-C(1-3)$ アルキルであり、

R^3 は、 $C(1-8)$ アルキル、 $-C(1-6)$ アルキル- $O-C(1-6)$ アルキル、又は $-C(1-6)$ アルキル- $O-C(3-5)$ シクロアルキルであり、前記 $C(1-8)$ アルキル及び $-C(1-6)$ アルキル- $O-C(1-6)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～6 個のフッ素原子で置換されており、前記 $-C(1-6)$ アルキル- $O-C(3-5)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1～6 個のフッ素原子で置換されており、

R^4 は、非置換であるか又は 1～2 個の R^{4a} 基で置換されている 5 員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、ハロ、 $-C(1-6)$ アルキル、 $-O-C(1-6)$ アルキル、又は $-C(0$

50

－２）アルキル－Ｃ（３－６）シクロアルキルであり、前記－Ｃ（１－６）アルキル、－Ｏ－Ｃ（１－６）アルキル、及び－Ｃ（０－２）アルキル－Ｃ（３－６）シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び－ＣＮから独立して選択される１～６個の置換基で置換されており、

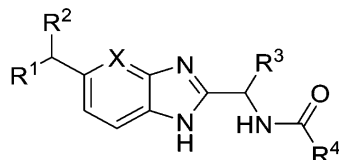
Xは、 CH 、 CF 又は N であり、

Yは、 CH 又は CF である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

式Ⅰ－１：

【化３】



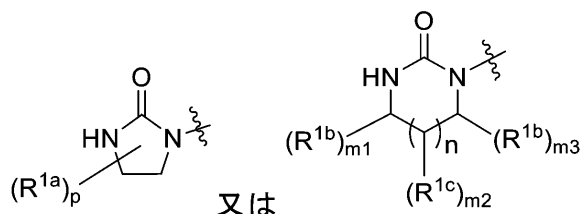
(Ⅰ－１)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^1 は、

【化４】



であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、－Ｃ（１－３）アルキル又は－Ｃ（３－５）シクロアルキルであり、前記－Ｃ（１－３）アルキルは、非置換であるか、又は１～５個のフッ素原子で置換されており、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、－Ｃ（１－３）アルキル又は－Ｃ（３－５）シクロアルキルであり、前記－Ｃ（１－３）アルキルは、非置換であるか、又は１～５個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、－Ｃ（１－３）アルキル、又は－Ｃ（３－５）シクロアルキルであり、前記－Ｃ（１－３）アルキルは、非置換であるか、又は１～５個のフッ素原子で置換されており、

pは、０、１、２、３、又は４であり、

nは、１又は２であり、

m1、m2、及びm3は、各々独立して、０、１、又は２であり、

R^2 は、 H 、－Ｃ（１－６）アルキル、－Ｃ（３－５）シクロアルキル、－Ｃ（１－３）アルキル－Ｏ－Ｃ（１－３）アルキル、又は－Ｃ（１－３）アルキル－Ｏ－Ｃ（３－５）シクロアルキルであり、前記－Ｃ（１－６）アルキル、－Ｃ（３－５）シクロアルキル、－Ｃ（１－３）アルキル－Ｏ－Ｃ（１－３）アルキル、及び－Ｃ（１－３）アルキル－Ｏ－Ｃ（３－５）シクロアルキル基は、非置換であるか、又は１～６個の R^{2a} 基で置換されており、

R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素、－ＣＮ、又は－Ｏ－Ｃ（１－３）アルキルであり、

R^3 は、－Ｃ（１－８）アルキル、－Ｃ（１－６）アルキル－Ｏ－Ｃ（１－６）アルキル、又は－Ｃ（１－６）アルキル－Ｏ－Ｃ（３－５）シクロアルキルであり、前記－Ｃ（１－８）アルキル及び－Ｃ（１－６）アルキル－Ｏ－Ｃ（１－６）アルキルは、非置換であるか、又は

1～6個のフッ素原子で置換されており、前記－C(1-6)アルキル－O－C(3-5)シクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個のフッ素原子で置換されており、

R⁴は、非置換であるか又は1～2個のR^{4a}基で置換されている5員ヘテロアリールであり、

R^{4a}は、ハロ、－C(1-6)アルキル、－O－C(1-6)アルキル、又は－C(0-2)アルキル－C(3-6)シクロアルキルであり、前記－C(1-6)アルキル、－O－C(1-6)アルキル、及び－C(0-2)アルキル－C(3-6)シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、及び－CNから独立して選択される1～6個の置換基で置換されており、

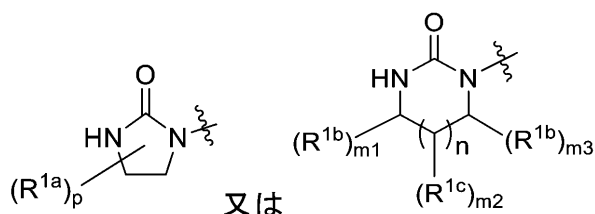
Xは、CH又はNである、式I-1の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項3】

R¹は、

【化5】



20

であり、

R^{1a}は、出現ごとに独立して、－C(1-3)アルキル又は－C(3-5)シクロアルキルであり、前記－C(1-3)アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

R^{1b}は、出現ごとに独立して、－C(1-3)アルキル又はC(3-5)シクロアルキルであり、前記－C(1-3)アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c}は、出現ごとに独立して、ハロ、－C(1-3)アルキル、又はC(3-5)シクロアルキルであり、前記－C(1-3)アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

30

pは、0、1、2、3、又は4であり、

nは、1又は2であり、

m₁、m₂、及びm₃は、各々独立して、0、1、又は2であり、

R²は、H、－C(1-6)アルキル、－C(3-5)シクロアルキル、－C(1-3)アルキル－O－C(1-3)アルキル、又は－C(1-3)アルキル－O－C(3-5)シクロアルキルであり、前記－C(1-6)アルキル、－C(3-5)シクロアルキル、－C(1-3)アルキル－O－C(1-3)アルキル、及び－C(1-3)アルキル－O－C(3-5)シクロアルキル基は、非置換であるか、又は1個の－CN基で置換されており、

R³は、C(1-8)アルキル、－C(1-6)アルキル－O－C(1-6)アルキル、又は－C(1-6)アルキル－O－C(3-5)シクロアルキルであり、前記C(1-8)アルキル及び－C(1-6)アルキル－O－C(1-6)アルキルは、非置換であるか、又は1～6個のフッ素原子で置換されており、前記－C(1-6)アルキル－O－C(3-5)シクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個のフッ素原子で置換されており、

40

R⁴は、非置換であるか又は1～2個のR^{4a}基で置換されている5員ヘテロアリールであり、

R^{4a}は、ハロ、－C(1-6)アルキル、又は－C(0-2)アルキル－C(3-6)シクロアルキルであり、前記－C(1-6)アルキル及び－C(0-2)アルキル－C(3-6)シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び－CNから独立して選択される1～6個の置換基で置換されており、

Xは、CH、CF又はNであり、

50

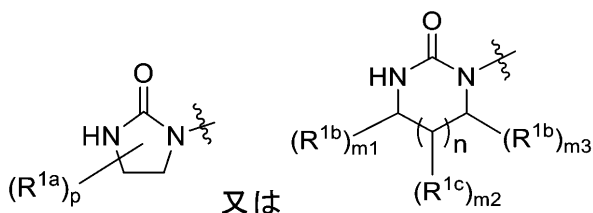
Y は、CH 又は CF である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩

。

【請求項 4】

R¹ は、

【化 6】



10

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、又はシクロプロピルであり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、又はシクロプロピルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、又はシクロプロピルであり、

p は、0、1、2、3、又は 4 であり、

n は、1 又は 2 であり、

m₁、m₂、及び m₃ は、各々独立して、0、1、又は 2 であり、

R² は、H、-C(1-3) アルキル、-C(3-4) シクロアルキル、-C(1-3) アルキル-O-C(1-3) アルキル、又は -C(1-3) アルキル-O-C(3-4) シクロアルキルであり、前記 -C(3-4) シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1 個の -CN 基で置換されており、

R³ は、C(1-6) アルキル、-C(1-4) アルキル-O-C(1-4) アルキル、又は -C(1-4) アルキル-O-C(3-4) シクロアルキルであり、前記 C(1-6) アルキル及び -C(1-4) アルキル-O-C(1-4) アルキルは、非置換であるか、又は 1~6 個のフッ素原子で置換されており、前記 -C(1-4) アルキル-O-C(3-4) シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1~4 個のフッ素原子で置換されており、

30

R⁴ は、非置換であるか又は 1~2 個の R^{4a} 基で置換されている 5 員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、フッ素、-C(1-6) アルキル、又は -C(0-1) アルキル-C(3-4) シクロアルキルであり、前記 -C(1-6) アルキル及び -C(0-1) アルキル-C(3-4) シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び -CN から独立して選択される 1~6 個の置換基で置換されており、

X は、CH、CF 又は N であり、

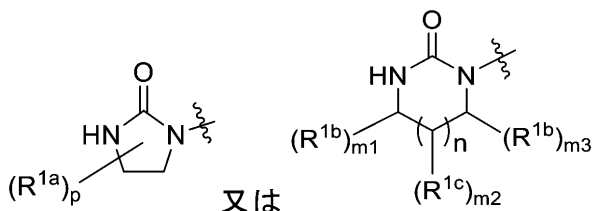
Y は、CH 又は CF である、請求項 1 又は 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 5】

R¹ は、

【化 7】



50

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

p は、0、1又は2であり、

n は、1又は2であり、

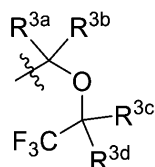
m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は2であり、

10

R^2 は、 H 、 $-C(1-3)$ アルキル、 $-C(3-4)$ シクロアルキル、 $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(1-3)$ アルキル、又は $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(3-4)$ シクロアルキルであり、前記 $-C(3-4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1個の $-CN$ 基で置換されており、

R^3 は、

【化8】



20

であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、 H 又は CH_3 であり、

R^4 は、非置換であるか又は1～2個の R^{4a} 基で置換されている5員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、フッ素、 $-C(1-3)$ アルキル、又は $-C(3-4)$ シクロアルキルであり、

X は、 CH 、 CF 又は N であり、

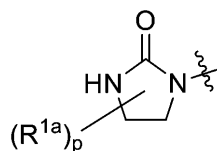
Y は、 CH 又は CF である、請求項1及び3～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項6】

R^1 は、

【化9】



であり、

40

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

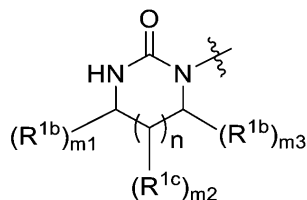
p は、0、1、又は2である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R^1 は、

50

【化 1 0】



であり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

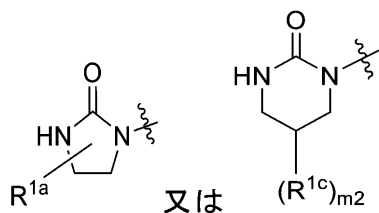
n は、1 又は 2 であり、

m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は 2 である、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。

【請求項 8】

R^1 は、

【化 1 1】



であり、

R^{1a} は、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

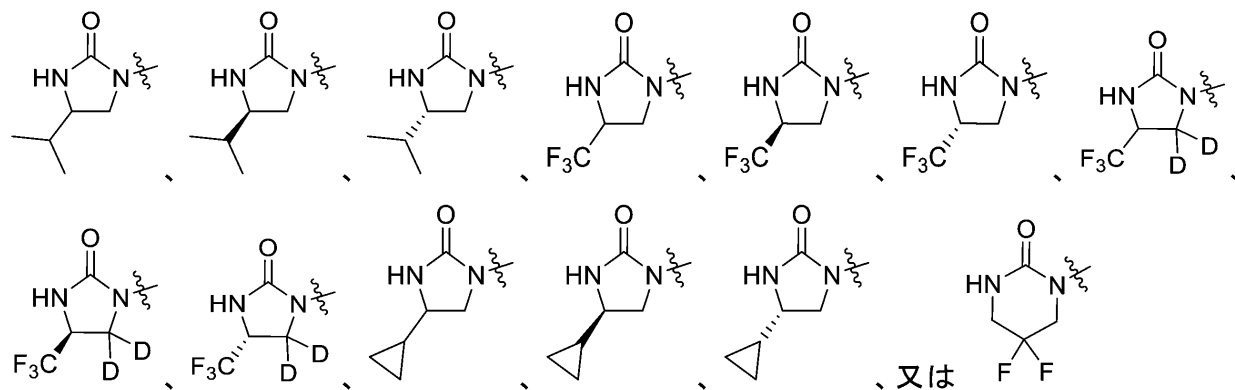
R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

m_2 は、1 又は 2 である、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。

【請求項 9】

R^1 は、

【化 1 2】



である、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。

【請求項 1 0】

R^1 は、

10

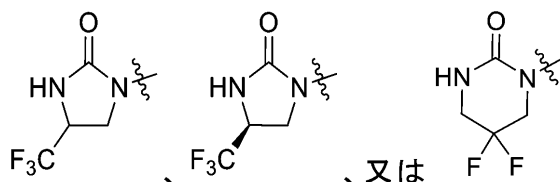
20

30

40

50

【化 1 3】



である、請求項 1～5、8、及び 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^2 は、H、 $-C(1-6)$ アルキル、 $-C(3-5)$ シクロアルキル、 $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(1-3)$ アルキル、又は $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(3-5)$ シクロアルキルであり、前記 $-C(1-6)$ アルキル、 $-C(3-5)$ シクロアルキル、 $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(1-3)$ アルキル、及び $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(3-5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は 1～4 個の R^{2a} 基で置換されており、

R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素又は $-CN$ である、請求項 1、2 及び 6～10 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。

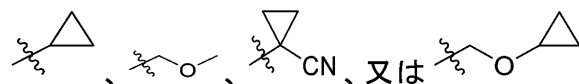
【請求項 1 2】

R^2 が、H、 $-C(1-3)$ アルキル、 $-C(3-4)$ シクロアルキル、 $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(1-3)$ アルキル、又は $-C(1-3)$ アルキル- $O-C(3-4)$ シクロアルキルであり、前記 $-C(3-4)$ シクロアルキルが、非置換であるか、又は 1 個の $-CN$ 基で置換されている、請求項 1～3 及び 6～11 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】

R^2 が、H、メチル、

【化 1 4】

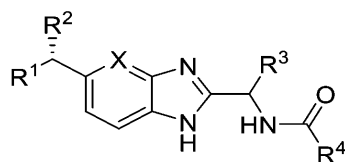


である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

式 (I a) :

【化 1 5】



(Ia)

の化合物である、請求項 1～13 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 (I a a) :

10

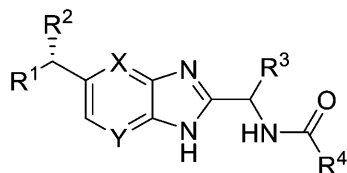
20

30

40

50

【化 1 6】



(Iaa)

の化合物である、請求項 1 及び 3 ～ 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。

10

【請求項 1 6】

R³ が、C (1 - 6) アルキル、- C (1 - 4) アルキル - O - C (1 - 4) アルキル、又は - C (1 - 4) アルキル - O - C (3 - 4) シクロアルキルであり、前記 C (1 - 6) アルキル及び - C (1 - 4) アルキル - O - C (1 - 4) アルキルが、非置換であるか、又は 1 ～ 6 個のフッ素原子で置換されており、前記 - C (1 - 4) アルキル - O - C (3 - 4) シクロアルキルが、非置換であるか、又は 1 ～ 4 個のフッ素原子で置換されている、請求項 1 ～ 3 及び 6 ～ 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 1 7】

R³ が、- C (1 - 4) アルキル - O - C (1 - 4) アルキル又は - C (1 - 4) アルキル - O - C (3 - 4) シクロアルキルであり、前記 - C (1 - 4) アルキル - O - C (1 - 4) アルキルが、非置換であるか、又は 1 ～ 6 個のフッ素原子で置換されている、請求項 1 ～ 3 及び 5 ～ 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。

20

【請求項 1 8】

R³ が、非置換であるか又は 1 ～ 6 個のフッ素原子で置換されている - C (1 - 4) アルキル - O - C (1 - 6) アルキルである、請求項 1 ～ 3 及び 5 ～ 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 1 9】

R³ が、- C (1 - 6) アルキル - O - C (1 - 5) アルキル - C F₃ である、請求項 1 ～ 3 及び 6 ～ 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 2 0】

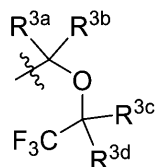
R³ が、- C (1 - 4) アルキル - O - C (1 - 3) アルキル - C F₃ である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 1】

R³ は、

【化 1 7】



40

であり、

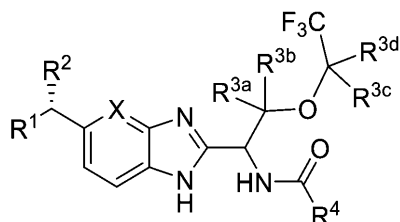
R^{3 a}、R^{3 b}、R^{3 c} 及び R^{3 d} は、各々独立して、H 又は C H₃ である、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

式 (I d - 1) :

50

【化 18】



(Id-1)

10

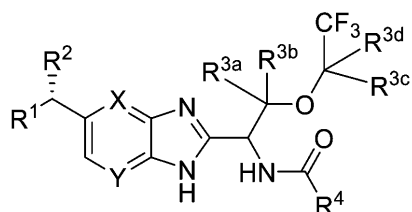
の化合物であり、

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 である、請求項 1～21 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 23】

式 (Id-1) :

【化 19】



(Id-1)

20

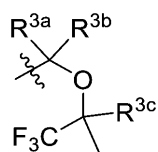
の化合物であり、

式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 である、請求項 1～21 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 24】

R^3 は、

【化 20】



30

であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{3c} は、各々独立して、H 又は CH_3 である、請求項 1～23 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 25】

R^3 が、 $-C(1-6)$ アルキル- O -シクロプロピルである、請求項 1～3 及び 6～15 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。

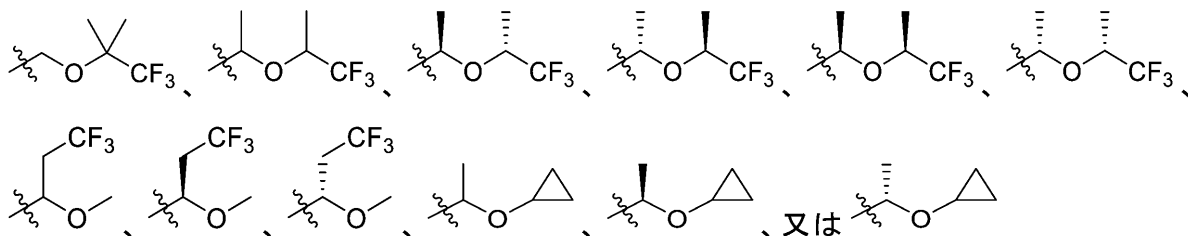
40

【請求項 26】

R^3 は、

50

【化 2 1】



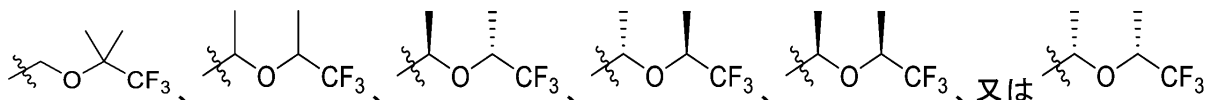
である、請求項 1～4 及び 6～17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 7】

R³ は、

【化 2 2】



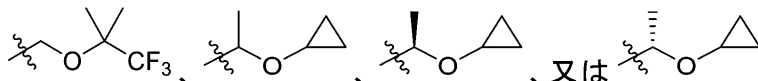
である、請求項 1～24 及び 26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2 8】

R³ は、

【化 2 3】

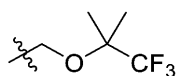


である、請求項 1～4、6～17 及び 26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

R³ が、

【化 2 4】



である、請求項 1～24 及び 26～28 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 3 0】

R⁴ が、O 及び N から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリアルであり、前記 5 員ヘテロアリアルが非置換であるか、又は 1～2 個の R^{4a} 基で置換されている、請求項 1～29 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 3 1】

R⁴ が、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、又は 1,3,4-オキサジアゾリルであり、これらの各々が非置換であるか、又は 1～2 個の R^{4a} 基で置換されている、請求項 1～30 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 3 2】

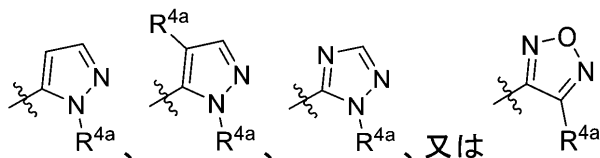
R⁴ が、ピラゾリル、1,2,4-トリアゾリル、又は 1,2,5-オキサジアゾリルであり、これらの各々が非置換であるか、又は 1～2 個の R^{4a} 基で置換されている、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 33】

R⁴ は、

【化 25】



である、請求項 1～32 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。

10

【請求項 34】

R^{4a} が、フッ素、-C(1-6) アルキル、又は -C(0-1) アルキル-C(3-4) シクロアルキルであり、前記 -C(1-6) アルキル及び -C(0-1) アルキル-C(3-4) シクロアルキルが、非置換であるか、又はフッ素及び -CN から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されている、請求項 1～4 及び 6～33 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 35】

R^{4a} が、フッ素、-C(1-6) アルキル又は -C(0-1) アルキル-C(3-4) シクロアルキルである、請求項 1～4 及び 6～34 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。

20

【請求項 36】

R^{4a} が、フッ素、-C(1-3) アルキル又は -C(3-4) シクロアルキルである、請求項 1～4 及び 6～35 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。

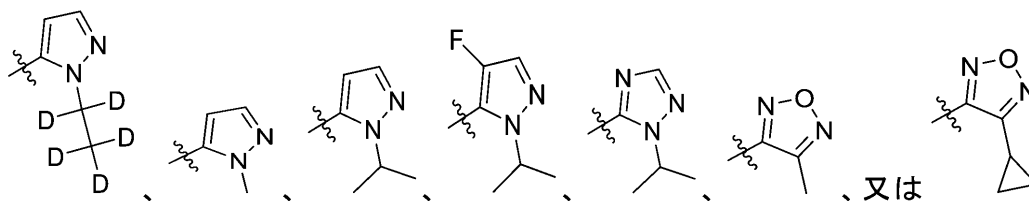
【請求項 37】

R^{4a} が、フッ素、メチル、イソプロピル、-CD₂CD₃ 又はシクロプロピルである、請求項 1～36 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 38】

R⁴ は、

【化 26】



である、請求項 1～37 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 39】

X が CH 又は CF である、請求項 1 及び 3～38 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 40】

X が N である、請求項 1～38 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 41】

Y が CH である、請求項 1 及び 3～40 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 42】

Y が CF である、請求項 1 及び 3～40 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。

50

【請求項 4 3】

表 1 A、表 1 B、表 1 C、表 1 D 又は表 1 E の構造から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

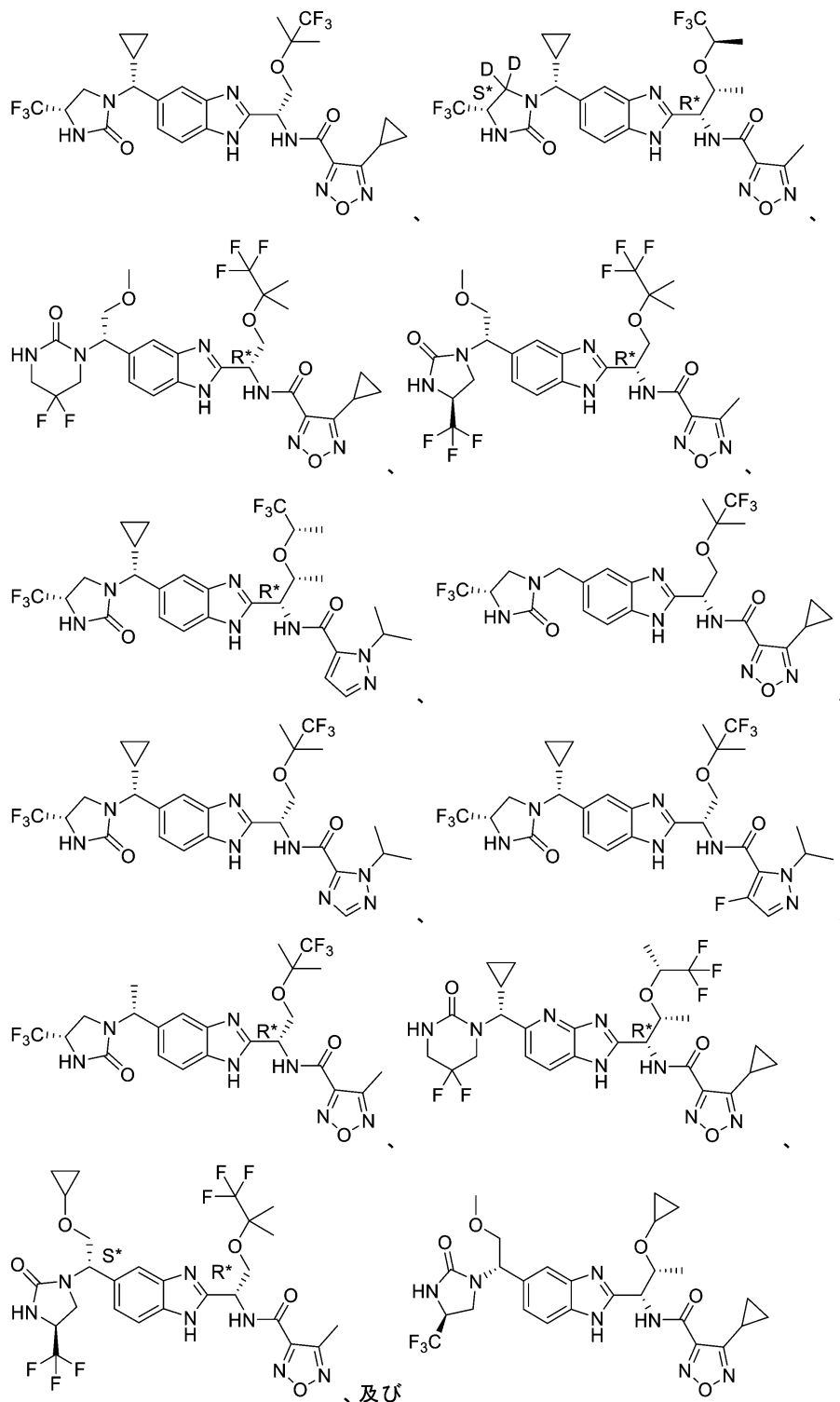
【請求項 4 4】

表 1 A 又は表 1 B の構造から選択される構造を有する、請求項 1 又は 4 3 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 5】

以下：

【化 2 7】



10

20

30

40

からなる群から選択される構造を有する、請求項 4 3 に記載の化合物、又はその薬学的に

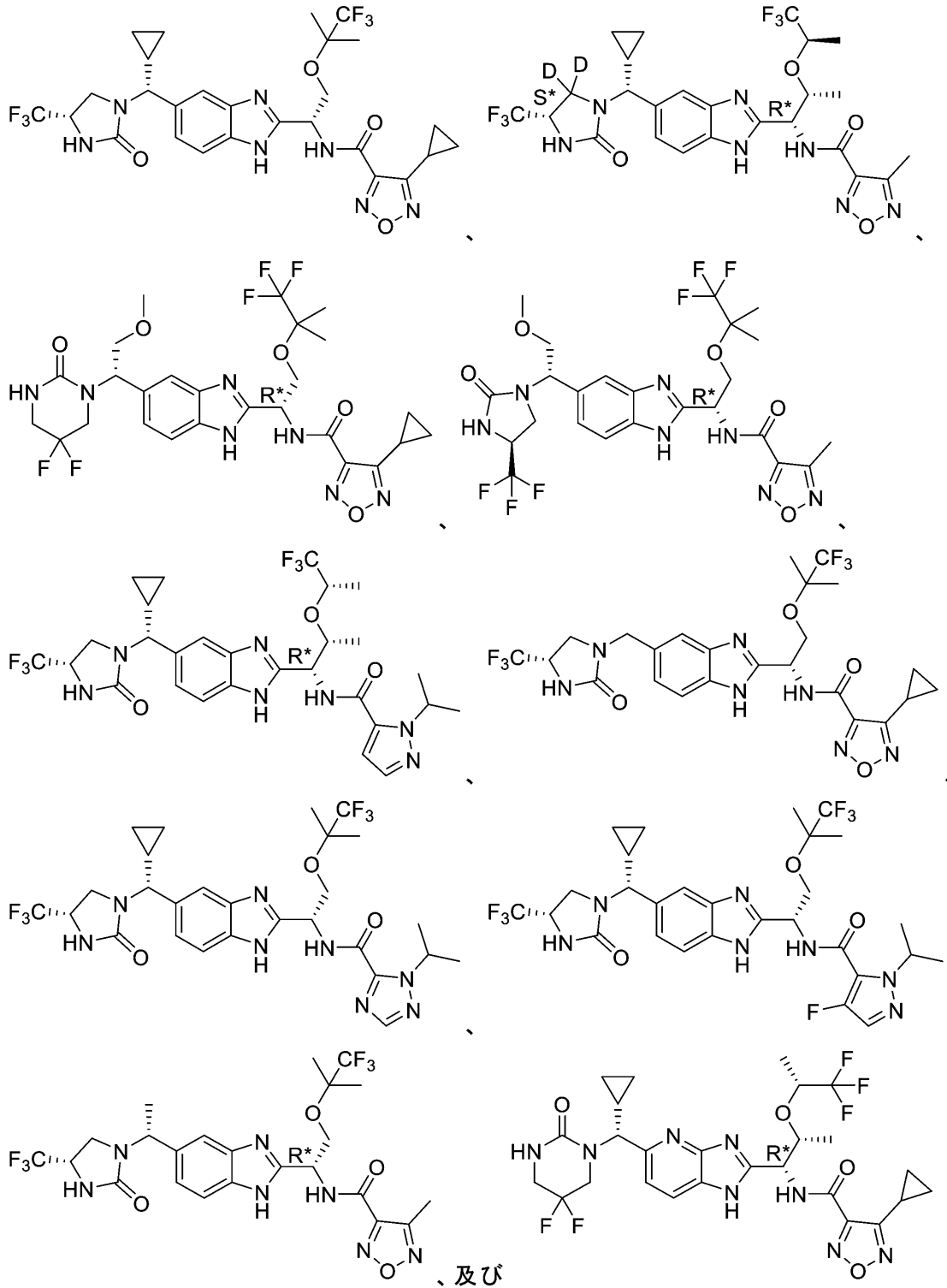
50

許容される塩。

【請求項 4 6】

以下：

【化 2 8】



10

20

30

40

からなる群から選択される構造を有する、請求項 4 3 ~ 4 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 4 7】

以下：

50

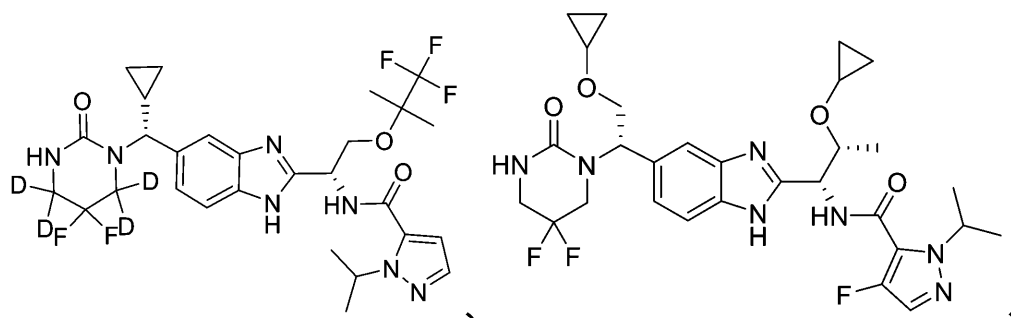
10



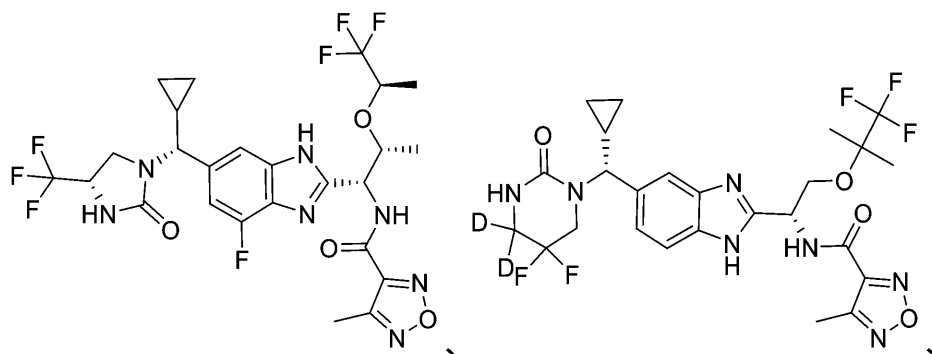
40

50

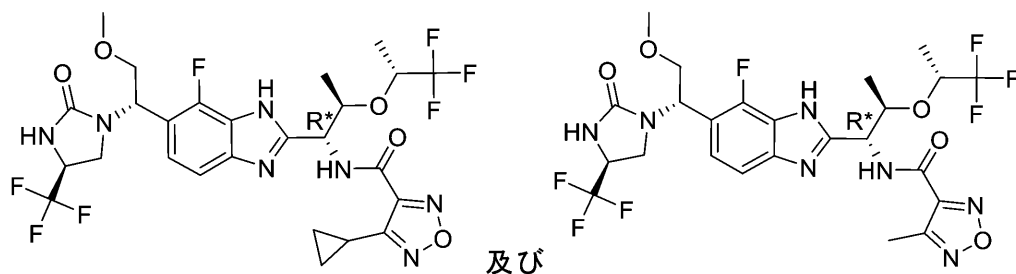
【化 3 0】



10



20



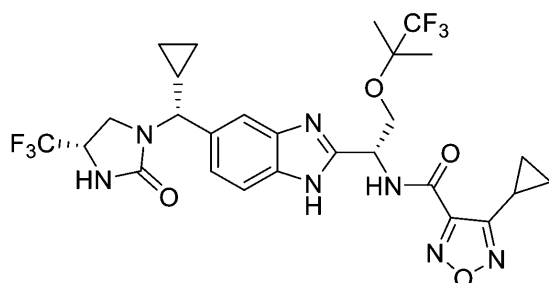
からなる群から選択される構造を有する、請求項 4 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 4 8】

以下の構造：

【化 3 1】



40

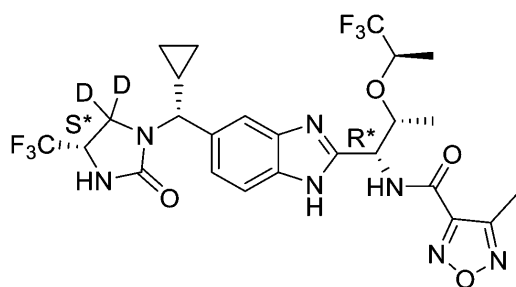
を有する、請求項 4 5 若しくは 4 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

以下の構造：

50

【化 3 2】



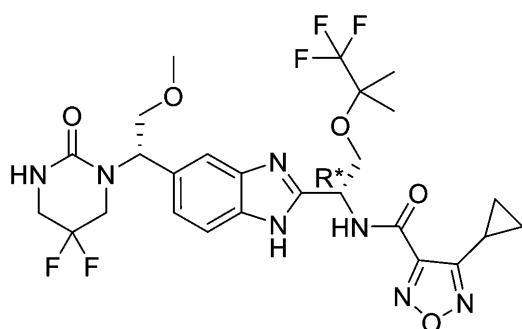
10

を有する、請求項 4 5 若しくは 4 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

以下の構造：

【化 3 3】



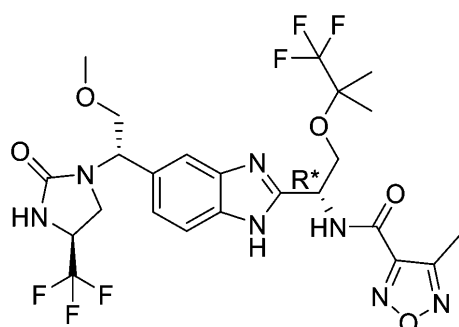
20

を有する、請求項 4 5 若しくは 4 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

以下の構造：

【化 3 4】



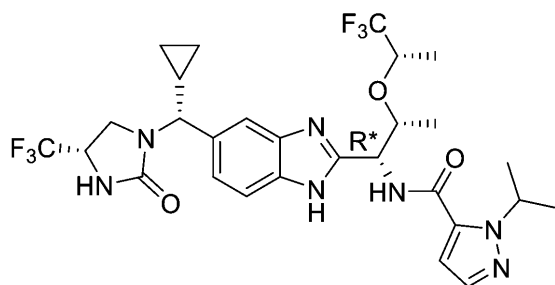
30

を有する、請求項 4 5 若しくは 4 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

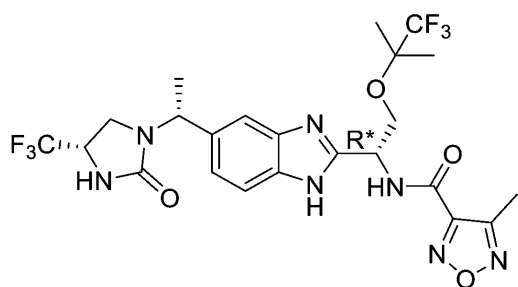
以下の構造：

【化 3 5】



50

【化 3 9】



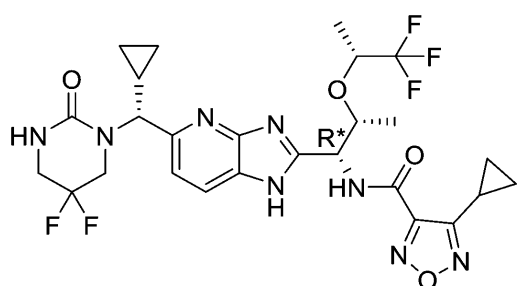
10

を有する、請求項 4 5 若しくは 4 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

以下の構造：

【化 4 0】



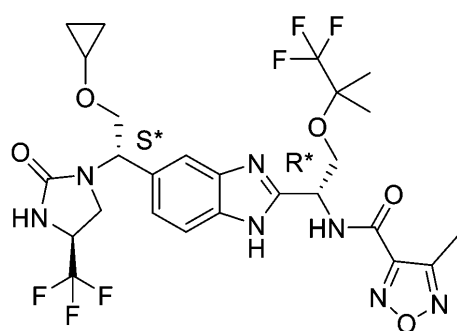
20

を有する、請求項 4 5 若しくは 4 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

以下の構造：

【化 4 1】



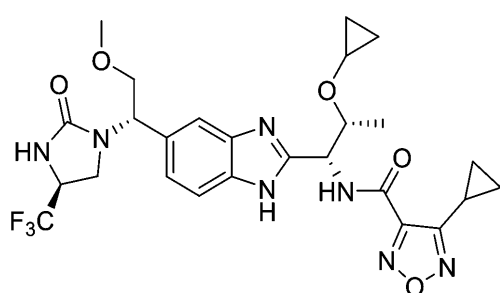
30

を有する、請求項 4 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

以下の構造：

【化 4 2】



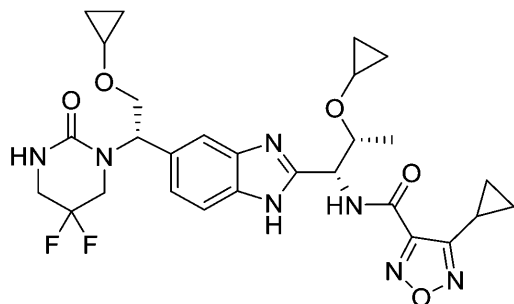
50

を有する、請求項 4 5 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 0】

以下の構造：

【化 4 3】



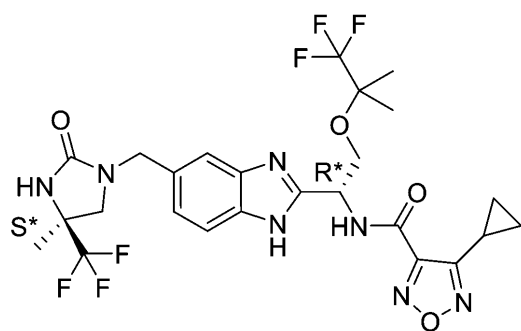
10

を有する、請求項 4 3 若しくは 4 7 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 1】

以下の構造：

【化 4 4】



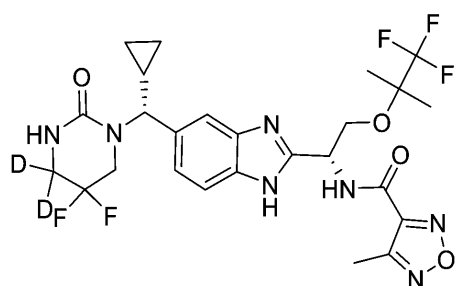
20

を有する、請求項 4 3 若しくは 4 7 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 2】

以下の構造：

【化 4 5】



40

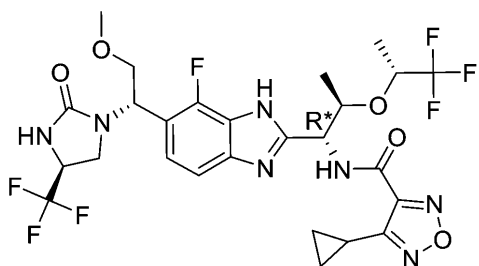
を有する、請求項 4 3 若しくは 4 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

以下の構造：

50

【化 4 6】



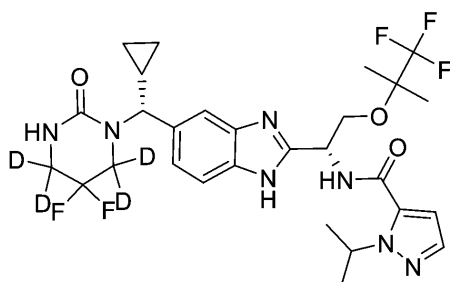
を有する、請求項 4 3 若しくは 4 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 6 4】

以下の構造：

【化 4 7】



20

を有する、請求項 4 3 若しくは 4 7 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 5】

請求項 1 ～ 6 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と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 6 6】

請求項 1 ～ 6 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と、薬学的に許容される担体とを組み合わせることによって製造された、医薬組成物。

【請求項 6 7】

経口投与される、請求項 6 5 若しくは 6 6 に記載の医薬組成物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6 8】

錠剤又はカプセルとして投与される、請求項 6 7 に記載の医薬組成物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 9】

請求項 1 ～ 6 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と、薬学的に許容される担体とを組み合わせることを含む、医薬組成物を製造するためのプロセス。

【請求項 7 0】

IL-17A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 6 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を投与することを含む、方法。

40

【請求項 7 1】

前記 IL-17A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

50

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬性関節炎である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、関節リウマチである、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、強直性脊椎炎である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、化膿性汗腺炎である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、水疱性類天疱瘡である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、アトピー性皮膚炎である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、白斑である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、多発性硬化症である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、全身性エリテマトーデスである、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、喘息である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、ブドウ膜炎である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、慢性閉塞性肺障害である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記 I L - 1 7 A によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、多発性骨髄腫である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 8 6】

請求項 1 ～ 4 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が、経口投与される、請求項 5 9 ～ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

請求項 1 ～ 6 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が、錠剤又はカプセルとして投与される、請求項 7 0 ～ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

本明細書に記載の化合物。

【請求項 8 9】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(電子的に提出された配列表の参照)

本出願は、2022年9月7日付で作成された、「PRD4154WOPCT1__SL.xml」というファイル名のST.26 XML形式の配列表として電子的に提出された、4.00KBのサイズを有する配列表を含む。配列表は、本明細書の一部であり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本明細書で開示されるのは、インターロイキン-17Aを調節する、ベンズイミダゾール及びアザベンズイミダゾール化合物並びにその医薬組成物である。また、本明細書で開示されるのは、例えば、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善することにおける、かかる化合物の治療的使用である。

【背景技術】

【0003】

IL-17A及びCTLA-8としても知られるインターロイキン-17(「Interleukin-17、IL-17」)は、主にCD4+Th17細胞によって、またCD8+T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、NKT細胞、及び自然リンパ細胞(innate lymphoid cell、ILC)などの他の免疫細胞によって産生される。IL-17Aは、ホモ二量体(A/A)として、又はIL-17Fとのヘテロ二量体(A/F)として存在し、二量体受容体複合体IL-17RA及びIL-17RCへの結合を通じてシグナル伝達を行う。IL-17RAは、造血細胞型によって特に高レベルで普遍的に発現する一方で、IL-17RCは、非造血細胞によって優先的に発現する(Gaffen, S. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. Nat. Rev. Immunol. 2009, 9, 556-567)。IL-17A/IL-17Rシグナル伝達は、ACT1-TRAF6-TRAF4を通じてNF- κ B、C/EBP、及びMAPK経路を誘引することによって、デノボ遺伝子転写を誘導する。また、ACT1-TRAF2-TRAF5複合体を通じて標的mRNA転写を安定させることもできる(Amatya N. et al., Trends in Immunology, 2017, 38, 310-322)。IL-17Aは、損傷又は炎症部位に対してリンパ球を動員させ、活性化し、炎症促進状態を維持する、IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、及びIL-1 β を含む炎症性メディエーターの放出を刺激する。

【0004】

以下で考察されるように、前臨床データ及び臨床データは、複数の自己免疫疾患及び炎症性疾患におけるIL-17Aの重要な病理学的役割を示している。

【0005】

乾癬の場合：IL-17A mRNA及び／又はタンパク質レベルは、乾癬を有する患者の病変皮膚及び血液において上昇し、疾患重症度と相関する。IL-17Aは、ケラチノサイトにおいて他のサイトカイン(TNF α 、IFN γ 、又はIL-22など)と直接的に相乗作用し、皮膚における自己増幅炎症応答を誘引し、乾癬性プラークの形成をもたらす。IL-17A又はIL-23に対する抗体によるIL-17Aの遮断は、乾癬患者の大部分において、分子の特色及び臨床疾患の特色の完全な逆転を生じ、乾癬の免疫病因におけるIL-17A及びIL-17産生T細胞の重要な役割をはっきりと表している。

(Hawkes et al., Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017, 140(3):645-653)。セクキヌマブ、イキセキズマブ、及びプロダルマブ

10

20

30

40

50

などのIL-17モノクローナル抗体の開発及び承認、並びに乾癬についてのそれらの変革的な効力は、乾癬治療の有効な標的としてのIL-17Aを示している。(Blauvelt A. and Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 55 (3) : 379-390)。

【0006】

乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis、PsA) の場合：IL-17Aは、核因子κBリガンドの受容体活性化因子 (receptor activator of nuclear factor κB ligand、RANKL) を含むいくつかのPsAに関係する遺伝子の転写を誘引するNFκB活性化を通じて、PsAに機構的に関連している。RANKLは、活性化された破骨細胞への破骨細胞前駆細胞の分化を誘引し、PsAにおける骨吸収及びその後の関節変形を生じる (Adamopoulos I. and Mellins E. Nature reviews Rheumatology 2015; 11: 189-94)。PsA関節は、IL-17+CD8+T細胞が豊富であり、このT細胞サブセットのレベルは、疾患活性と相関する (Menon B. et al., Arthritis & Rheumatology 2014; 66: 1272-81)。PsA患者から単離された滑膜線維芽細胞はまた、変形性関節症患者と比較して、エクスピボで上昇したIL-17R発現を含み、増加したIL-6、CXCL8、及びMMP3を分泌する。セクキヌマブ及びイキセキズマブの両方は、PsAに対するFDA承認薬物である。マッチング調整間接比較分析では、セクキヌマブは、活性PsAを有する患者において、抗TNFα抗体よりも高いACR20/50/70応答率と関連していた (Mease P. et al., Eur. J. Rheumatol. 2019 Jul 1; 6 (3) : 113-121、Strand V. et al., J. Comp. Eff. Res. 2019, 8 (7) : 497-510、Nash P. et al., Rheumatol. Ther. 2018, 5 (1) : 99-122)。最近の直接研究 (head-to-head study) では、イキセキズマブは、PsAを有する患者において、関節及び皮膚疾患の同時改善 (ACR50及びPASI100) の達成、並びに従来の合成疾患修飾抗リウマチ薬物に対する不適切な応答において、アダリムマブよりも優れていた (Mease, P. et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 123-131)。同じ標的を攻撃することによって、IL-17A小分子阻害剤化合物は、小分子が一般により良好な組織浸透を有すると思われる生物製剤と同様な又はより良好な効力を発揮し得る。

【0007】

関節リウマチ (rheumatoid arthritis、RA) の場合：IL-17Aは、関節リウマチの進行に対して重要であると認識されている。「炎症促進性のT細胞由来のサイトカインとしてのIL-17の認識、及びそのリウマチ関節内の存在量は、T細胞が関節リウマチにおいてマクロファージエフェクター機能を捕捉して局在化することができる、現在最も強力な候補機序を提供する」Stamp, L. et al., Immunol. Cell Biol. 2004, 82 (1) : 1-9。更に、関節リウマチにおいて、IL-17Aは、滑膜細胞及び骨芽細胞で局所的に作用し、滑膜炎及び関節破壊の一因となる。Robert及びMiossecは、IL-17A阻害に応答するであろう患者を正確に同定するために、滑膜生検及び／又はバイオマーカーの使用を提案している。彼らの論文は、RAにおける精密な医薬品の開発において、IL-17阻害剤が今日考慮されるべきであると結論付けている。(Robert M. and Miossec P., Front. Med., 2019, 5: 364)。

【0008】

強直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis、AS) の場合：様々な研究によって、ASの血液試料中で、IL-17A及びTh17、並びにIL-17を産生する他の細胞の上昇が報告されている (Wendling D. et al., Joint Bone Spine. 2007; 74: 304-305、Shen H. et al., Arth

ritis Rheum. 2009; 60 (6) : 1647-56、Zhang L. et al., PLoS One. 2012; 7 (4) : e31000、Jansen D. et al., Rheumatology (Oxford). 2015 Apr; 54 (4) : 728-735)。AS脊椎のインサイチュ分析によって、椎間（関節突起）関節の骨において、IL-17A産生細胞が増加することが明らかになっている（Appel H. et al., Arthritis Res. Ther. 2011; 13 (3) : R95）。ASのための、2つの先進的なIL-17A中和抗体である、FDAによって承認されたセクキヌマブ、及びイキシズマブは、抗TNFが不十分な応答者においてさえ、プラセボを上回る効力を示した。対照的に、抗IL-23 p40、及びp19生物製剤は、有益な効果を示すことができず（Deodhar A. et al., Arthritis Rheumatol. 2019, 71 (2) : 258-270、Baeten D. et al., Ann. Rheum. Dis. 2018, 77 (9) : 1295-1302）、ASにおけるIL-23/IL-17経路に沿った異なる基礎となる機序を示しており、IL-17A阻害剤の開発を継続することを支持するための強い証拠を提供している。

10

【0009】

化膿性汗腺炎（hidradenitis suppurativa、HS）の場合：HS患者の皮膚病変において、IL-17及びIL-17産生Tヘルパー細胞の増加が報告され、分子プロテオミクス及び遺伝子発現データは、IL-23/Th17経路がHS病変において上方制御されることを示している（Schlapbach C. et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2011; 65 (4) : 790、Kelly G. et al., British J. Dermatol. 2015 Dec; 173 (6) : 1431-9、Moran B. et al., J. Invest. Dermatol. 2017; 137 (11) : 2389、Thomi R. et al., JAMA Dermatol. 2018; 154 (5) : 592）。中等度～重度のHSを有する9人中7人（78%）の患者は、セクキヌマブを用いるオープンラベルでのパイロット試験において、HiSCRを達成し（Prussick L. et al., British J. Dermatol. 2019 Sep; 181 (3) : 609-611）、HSにおける抗IL-17 mAbを用いた更なる臨床試験が進行中である。

20

【0010】

水疱性類天疱瘡（bullous pemphigoid、BP）の場合：IL-17は、BP患者の水疱液及び病変周囲の皮膚において上昇する。（Le Jan S. et al., J. Invest. Dermatol. 2014; 134 (12) : 2908-2917、; Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96 : 104-112）。BP患者のエクソーム配列決定によって、患者の3分の1において12個のIL-17に関係する遺伝子における変異が明らかになっており、IL-17経路とBPとの間の遺伝子的な関連を提供している（Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96 : 104-112）。実験用マウスBPでは、IL-17A-/-マウスが保護され、抗IL-17A治療は、野生型において顕著に皮膚病変を低減した（Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96 : 104-112）。治療未経験患者及び難治性BP患者のイキシズマブ第2相が、進行中である（NCT03099538）。

30

40

【0011】

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis、AD）の場合：IL-17は、AD患者の末梢血及び病変において上昇することが見出され、Th17細胞は、慢性病変よりも著しく急性に浸潤し、ADの急性期におけるその役割を示唆している（Koga C. et al., J. Invest. Dermatol. 2008, 128, 2625-2630）。ウスエキヌマブ第II相からの分子プロファイル分析は、ADにおけるIL-23/Th17/IL-17経路の寄与の可能性を示唆している（Khattri S. et al., Exp. Dermatol. 2017 Jan; 26 (1) : 28-35）。

50

【0012】

白斑の場合：白斑患者における多くの研究は、疾患持続時間、程度、及び活性と正に相関する、循環及び病変の両方におけるTh17細胞の頻度の増加及び高レベルのIL-17を示している（Singh R. et al., Autoimmun. Rev 2016, Apr; 15 (4) : 397-404）。マウス研究は、脱素脱失が、白斑発症を調節する、より高いIL-17発現／分泌と相関することを示した（Eby J. et al., Pigment Cell & Melanoma Res. 2014 Nov; 27 (6) : 1075-85）。

【0013】

多発性硬化症（multiple sclerosis、MS）の場合：IL-17発現は、MS患者からのPBMC、脳脊髄液（cerebrospinal fluid、CSF）、並びに脳病変及び細胞において増加する（Lock, C. et al., Nat. Med. 2002, 8 : 500-508、Matusevicius, D. et al., Mult. Scler. 1999, 5 : 101-104、Tzartos, J. et al., Am. J. Pathol. 2008, 172 : 146-155）。IL-17産生T細胞が、活性MS病変において豊富である（Tzartos, J. et al., Am. J. Pathol. 2008, 172 : 146-155、Willing A. et al., J. Immunol. 2018, 200 (3) : 974-982）。IL-17Aレベルは、再発寛解型MS（relapsing-remitting MS、RRMS）患者のCSFで上昇し、IL-6と組み合わせたIL-17Aが、BBB細胞株におけるタイトジャンクション関連遺伝子の発現を低減し、単層完全性を破壊したというインビトロデータと一緒に、血液-脳関門（blood-brain barrier、BBB）不全の尺度であるCSF／血清アルブミン指数と相関し、RRMSにおけるBBB完全性の保存において、IL-17Aを標的とすることの潜在的な重要性を強調している（Setiadi AF et al., J Neuroimmunol. 2019, 332 : 147-154）。セクキヌマブは、MS患者における概念証明研究において、有望な最初の結果をもたらした（Havrdova, E. et al., J. Neurol. 2016, 263 : 1287-1295）。

【0014】

喘息の場合：IL-17発現は、喘息を有する患者の肺、痰、気管支肺胞洗浄液、及び血清中で増加し、気道過敏症の重症度は、IL-17発現レベルと正に相関する。（Chakir J. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 111 (6) : 1293-8）。IL-17は、喘息気道において増加し、サイトカインを産生するようにヒト気管支線維芽細胞を誘導することが報告された（Mollet S. et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108 (3) : 430-8）。抗IL-17抗体は、慢性マウス喘息モデルにおいて、気道応答性、炎症、組織再モデリング、及び酸化ストレスを調節する（Camargo LdN. et al., Front Immunol. 2018; 8 : 1835、dos Santos T. et al., Front. Physiol. 2018, 9 : 1183）。

【0015】

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease、COPD）の場合：COPDを有する患者において、COPDを有さない現在喫煙習慣のある者及び健康な対象と比較して、Th17細胞の増加が観察され、Th17細胞と肺機能との間で逆相関が見出された（Vargas-Rojas M. et al., Respir. Med. 2011 Nov; 105 (11) : 1648-54）。3つの最近のヒトCOPD研究では、気管支上皮における遺伝子発現プロファイルは、より高いIL-17の特徴的な発現が、吸入されたコルチコステロイドに対する応答の欠如に関連していることを示し、IL-17阻害剤療法から利益を得ることができるCOPDサブグループが存在することを示唆している（Christenson S. et al., J. Clin. Invest. 2019; 129 (1) : 169-181）。

【0016】

ブドウ膜炎の場合：IL-17は、網膜色素上皮細胞株からの炎症性メディエーターの放出を促進し、網膜色素上皮バリア機能を破壊する（Chen Y. et al., PLoS One. 2011; 6: e18139）。IL-17レベルがブドウ膜炎患者の血清又は房水で上昇していた（El-Asrar A. et al., Clin. Immunol. 2011; 139 (2): 177-84、Jawad S. et al., Ocul. Immunol. Inflamm. 2013; 21 (6): 434-9、Kuiper J. et al., Am. J. Ophthalmol. 2011; 152 (2): 177-182.）。抗IL-17抗体は、ラットにおいて、眼の炎症の発症を遅らせ、実験的自己免疫ブドウ膜炎の発症を著しく阻害した（Zhang R. et al., Curr. Eye Res. 2009 Apr; 34 (4): 297-303）。ブドウ膜炎における皮下（subcutaneous、sc）セクキヌマブ第3相試験からの二次的効力データの分析は、随伴する免疫抑制医薬品の使用の低減における、セクキヌマブの有利な有効性を示唆した（Dick A. et al., Ophthalmology 2013; 120 (4): 777-87）。ブドウ膜炎における静脈内セクキヌマブの後の研究は、sc投与よりも高い効力を示し、効力については最適な曝露が必要とされることを示唆しており、IL-17A阻害の治療可能性を確認している（Letko E. et al., Ophthalmology 2015, 122 (5), 939-948）。IL-23/IL-17経路を遮断するウステキヌマブはまた、重度の随伴性乾癬及びPsAを有し、従来の免疫抑制剤に応答することができなかった非感染性ブドウ膜炎患者の治療に成功したことが報告された（Mugheddu C. et al., Dermatol. Ther. 2017 Sep; 30 (5); e12527.）。

10

20

【0017】

多発性骨髄腫（multiple myeloma、MM）の場合：IL-17A血清レベルは、MM患者において、また健康な対象と比較して進行した段階を有する患者においても、顕著に高かった（Lemancewicz D. et al., Med. Sci. Monit. 2012; 18 (1): BR54-BR59）。ヒト骨髄腫のSCIDhuモデルにおける、マウスの腫瘍の最初の検出後の4週間の毎週のセクキヌマブの投与は、アイソタイプ対照マウスと比較して、腫瘍増殖の顕著な阻害をもたらし、骨損傷を低減した（Prabhala R. et al., Leukemia. 2016 February; 30 (2): 379-389）。

30

【0018】

全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus、SLE）の場合：血清又は血漿のIL-17レベルの増加、末梢血中のIL-17産生T細胞の増殖、及び腎臓のような標的臓器におけるTh17細胞の浸潤が、SLE患者において観察された（Wong C. et al., Lupus. 2000; 9 (8): 589-593、Wong C. et al., Clinical Immunology. 2008; 127 (3): 385-393、Zhao X-F. et al., Mol. Biol. Rep. 2010 Jan; 37 (1): 81-5、Chen X. et al., J. Clin. Immunol. 2010 Mar; 30 (2): 221-5、Xing Q. et al., Rheumatol. Int. 2012 Apr; 32 (4): 949-58）。Th17細胞と調節性T（Treg）細胞との間の不均衡が、静止期を含むSLE患者において観察されている（Ma J. et al., Clin. Rheumatol. 2010; 29 (11): 1251-1258、Dolff S. et al., Clin. Immunol. 2011, 141 (2): 197-204）。アデノウイルスを使用したIL-17Aの過剰発現は、ループス腎炎の重症度を向上したが、中和抗体を使用したIL-17Aの遮断は、ループス腎炎の重症度の減少を生じた（Wen, Z. et al., PLoS One. 2013, 8: e58161）。第2相研究では、ウステキヌマブ、IL-23/IL-17経路を遮断する抗IL-12/23p40モノクローナル抗体は、SLE患者において効力を示した（van Vollenhoven R. et al., Lancet 2018; 392: 1330-39）。ヒト発現研究、動物モデ

40

50

ル、及び臨床試験は、IL-17遮断が、SLEの有望な治療戦略になり得ることを示している（Koga T. et al., Expert Rev. Clin. Immunol. 2019, 15 (6) 629-637）。

【0019】

要約すると、動物及びヒト研究は、IL-17Aが、上で考察された複数の疾患及び／又は状態の病因において重要な役割を果たすことを示している。IL-17Aを標的とする重要性は、患者における注射可能なIL-17A中和抗体の、変革的な効力によって示されている。

【0020】

注射可能なIL-17Aアンタゴニスト抗体を用いて達成された進歩にもかかわらず、生物製剤にアクセスすることなく多くの患者のための治療選択肢を広げ得るので、経口小分子IL-17A阻害剤の開発が長年必要とされている。加えて、安全かつ効果的な小分子IL-17A阻害剤は、便利な投与レジメン及びコスト削減などの、注射可能なIL-17A中和抗体を上回る顕著な利点を患者に提供し得、ひいては、有効な長期的疾患管理を提供することができる。

10

【0021】

しかしながら、経口小分子治療の開発は依然として困難である。例えば、2021年9月28日現在、経口小分子IL-17A阻害剤はまだ後期臨床試験に進んでおらず、2つの経口小分子IL-17A阻害剤のみが第I相臨床試験に進んでいる（NCT04586920及びNCT04883333）。加えて、2021年12月現在、これらの臨床試験の1つ（NCT04586920）は、安全性審査のために中止された。

20

【発明の概要】

【0022】

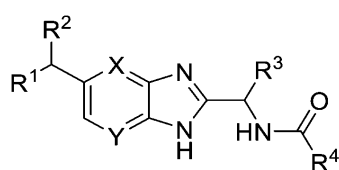
したがって、新しい小分子IL-17A調節因子（例えば、阻害剤）が必要とされている。

【0023】

本出願は、式I：

【0024】

【化1】



(I)

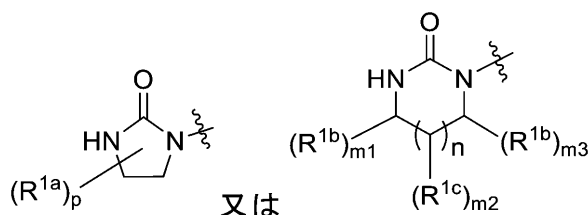
30

の化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹は、

【0025】

【化2】



又は

であり、

R^{1a}は、出現ごとに独立して、-C(1~3)アルキル又は-C(3~5)シクロアルキルであり、-C(1~3)アルキルは、非置換であるか、又は1~5個のフッ素原子で

40

50

置換されており、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1\sim3)$ アルキル、又は $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

pは、0、1、2、3、又は4であり、

nは、1又は2であり、

m1、m2、及びm3は、各々独立して、0、1、又は2であり、

R^2 は、H、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、及び $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は1～6個の R^{2a} 基で置換されており、

R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素、 $-CN$ 、又は $-O-C(1\sim3)$ アルキルであり、

R^3 は、 $C(1\sim8)$ アルキル、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $C(1\sim8)$ アルキル及び $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim6)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～6個のフッ素原子で置換されており、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個のフッ素原子で置換されており、

R^4 は、非置換であるか又は1～2個の R^{4a} 基で置換されている5員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、ハロ、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-O-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-O-C(1\sim6)$ アルキル、及び $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び $-CN$ から独立して選択される1～6個の置換基で置換されており、

Xは、CH、CF又はNであり、

Yは、CH又はCFである、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示する。

【0026】

本出願はまた、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を開示する。

【0027】

本出願はまた、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含む方法を開示する。いくつかの実施形態では、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患は、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される。

【発明を実施するための形態】

【0028】

定義

「背景技術」において、また、本明細書全体を通じて、各種刊行物、論文及び特許が引用又は記載され、これらの参考文献の各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に含まれる文書、操作、材料、デバイス、物品などの考察は、本発明の前後関係を与えるためのものである。そのような考察は、これらの事物のいずれか又は全てが

10

20

30

40

50

、開示又は特許請求されるいずれかの発明に対する先行技術の一部を構成することを容認するものではない。

【0029】

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。そうでない場合、本明細書で使用される特定の用語は、本明細書に記載される意味を有する。本明細書に引用される全ての特許、公開された特許出願及び刊行物は、あたかも本明細書に完全に記載されているように参照により組み込まれる。

【0030】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する時、単数形「a」、「an」及び「the」は、特に文脈上明らかでない限り、複数の指示対象物を含むことに留意する必要がある。

【0031】

本出願の読者を助けるため、明細書の記載は、様々な段落若しくはセクションに分けられているか、又は本出願の様々な実施形態に向けられている。これらの分離は、段落又はセクション又は実施形態の実体を別の段落又はセクション又は実施形態の実体から切り離すものとみなされるべきではない。反対に、当業者であれば、本明細書の記載が広範な用途を有し、想到され得る様々な段落、パラグラフ、及び文章の全ての組み合わせを包含することを理解するであろう。いかなる実施形態の考察も、単なる例示であることを意味するものであり、特許請求の範囲を含む本開示の範囲がこれらの実施例に限定されることを示唆することを意図するものではない。

【0032】

本発明の方法に関する用語「投与すること」は、本開示の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を使用することによって、本明細書に記載の症候群、障害、又は疾患を、治療的又は予防的に防止、治療、又は改善するための方法を意味する。かかる方法は、治療有効量の本開示の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を、治療の過程に異なる回数で、又は併用療法として同時に若しくは順次投与することを含む。

【0033】

用語「対象」は、本出願の実施形態による方法によって治療されるであろうか、又は治療されている動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトであり得る、患者を指す。哺乳動物の例としては、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、サル又は類人猿などの非ヒト霊長類（non-human primate、NHP）、ヒトなど、より好ましくはヒトが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

用語「治療有効量」又は「有効量」は、研究者、獣医、医者、又は他の臨床医によって探求されている、組織系、動物、又はヒトにおいて、治療されている症候群、障害、又は疾患の症状を防止、治療、又は改善することを含む生物学的又は医学的応答予防を引き出す、活性化合物又は医薬品の量を意味する。

【0035】

本明細書で使用する時、「IL-17」又は「IL-17A」は、インターロイキン17Aを指す。また、「IL-17」又は「IL-17A」は、IL17、CTLA8、CTLA-8とも呼ばれる。インターロイキン17Aは、炎症促進性サイトカインである。このサイトカインは、それらの刺激に応答して一群の免疫細胞によって産生される。ヒトIL-17の例示的なアミノ酸配列は、GenBank受諾番号NP_002181.1に示されており、これは、GenBank受諾番号NM_002190.3のものなどの核酸配列によってコードされ得る。

【0036】

本明細書で使用する時、用語「調節因子」は、小分子化合物を含む、IL-17に結合することができる任意の薬剤又は分子を指す。

【0037】

「活性部分」は、生理学的又は薬理学的作用を担う分子又はイオンを指す。実施例に例示され、本明細書にも記載される式(I)の化合物は、活性部分である。

【0038】

本明細書で使用する時、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びに、直接的又は間接的に特定の成分の特定の量の組み合わせから生じる任意の生成物を包含することを意図する。

【0039】

本明細書で使用する時、任意の疾患、状態、症候群、又は障害を「治療する」、「治療すること」、又は「治療」という用語は、一実施形態では、疾患、状態、症候群、又は障害を改善すること（すなわち、疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を遅らせるか又は抑えるか又は低減すること）を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、患者が認識できない場合があるものを含む、疾患、状態、症候群、又は障害に関連する又は原因となる少なくとも1つの生理学的又は生化学的パラメータを軽減又は改善することを指す。更なる実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、身体的（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）、又はこれらの両方において、疾患、状態、症候群、又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、疾患、状態、症候群、又は障害の発現又は発症又は進行を予防する又は遅延させることを指す。

10

20

【0040】

本明細書で使用する時、用語「QD」は、1日1回を意味する。

【0041】

本明細書で使用する時、用語「BID」は、1日2回を意味する。

【0042】

用語「アルキル」は、直鎖又は分岐飽和炭化水素である。例えば、アルキル基は、1～12個の炭素原子（すなわち、(C₁～C₁₂)アルキル）又は1～6つの炭素原子（すなわち、(C₁～C₆)アルキル）を有し得る。アルキル基の例としては、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、イソプロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、tert-ブチル(t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、ネオペンチル(-CH₂C(CH₃)₃)、1-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、ヘプチル(-(CH₂)₆CH₃)、オクチル(-(CH₂)₇CH₃)、2,2,4-トリメチルペンチル(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH(CH₃)₂)、ノニル(-(CH₂)₈CH₃)、デシル(-(CH₂)₉CH₃)、ウンデシル(-(CH₂)₁₀CH₃)、及びドデシル(-(CH₂)₁₁CH₃)が挙げられるが、これらに限定されない。任意のアルキル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

30

40

【0043】

用語「C(a～b)」(式中、a及びbが、炭素原子の示された数を指す整数である)は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、若しくはシクロアルキルのラジカル、又はアルキルがa～b個の炭素原子を包括的に含有する接頭辞の語根として表されるアルキルのラジカル部分を指す。例えば、C(1～4)は1、2、3、又は4つの炭素原子を含有するラジカルを表す。

【0044】

用語「シクロアルキル」は、3～8つの炭素原子を有する飽和又は部分不飽和の全ての炭素環系（すなわち、C(3～8)シクロアルキル）、好ましくは3～6つの炭素原子（

50

すなわち、C (3～6) シクロアルキル) を指し、シクロアルキル環系が、単一の環、又はスピロ環式若しくは二環式形態の複数の環を有する。例示的なシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。明細書において特に別途記載されない限り、シクロアルキル基は、非置換であっても置換されていてもよい。いくつかのシクロアルキル基は、スピロシクロアルキルとして存在し得、2つのシクロアルキル環が、単一の炭素原子を通じて融合しており、例えば、限定するものではないが、スピロペンチル基の例は、

【0045】

【化3】

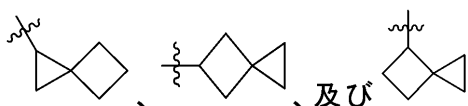


10

であり、例えば、限定するものではないが、スピロヘキシル基の例としては、

【0046】

【化4】



20

が挙げられ、例えば、限定するものではないが、シクロヘプチル基の例としては、

【0047】

【化5】



が挙げられ、例えば、限定するものではないが、シクロオクチル基の例としては、

【0048】

【化6】

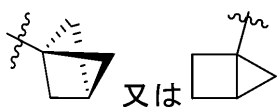


30

が挙げられる。明細書において特に別途記載されない限り、シプロシクロアルキル (si procycloalkyl) 基は、非置換であっても置換されていてもよい。二環式シクロアルキル環系としてはまた、

【0049】

【化7】



40

が挙げられる。

【0050】

用語「ヘテロアリール」は、環内に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の芳香環を指し、原子が、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される。用語「ヘテロアリール」としては、1～6つの炭素原子、並びに酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～4つのヘテロ原子の単一の芳香環が挙げられる。例示的なヘテロアリール環系としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピ

50

ラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、又はフリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

用語「ハロゲン」は、ブロモ（-Br）、クロロ（-Cl）、フルオロ（-F）、又はヨード（-I）を指す。

【0052】

本明細書に開示の化合物が少なくとも1つの立体中心を有する場合、それに応じてエナンチオマー又はジアステレオマーとして存在し得る。かかる異性体及びその混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。

10

【0053】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2つの非対称原子を有するが、互いに鏡像ではない、立体異性体である。

【0054】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができる鏡像ではない、一对の立体異性体である。「ラセミ」混合物は、一对のエナンチオマーの1：1混合物である。エナンチオマーの「スケールミック」混合物は、1：1以外の比のエナンチオマーの混合物である。

【0055】

本発明による化合物の調製プロセスにより立体異性体の混合物が生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィなどの従来法により分離することができる。化合物は、ラセミ形態で調製され得、スケールミック混合物又は個々のエナンチオマーは、エナンチオ選択的な合成若しくは分割のいずれかによって調製され得る。例えば（-）-ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸及び／又は（+）-ジ-*p*-トルオイル-L-酒石酸などの光学的に活性な酸で塩を形成させることによるジアステレオマー対の形成、続いて分別晶析法及び遊離塩基の再生成などの標準的な技法によって、化合物を、その構成成分であるエナンチオマーに分割することができる。化合物はまた、ジアステレオマーのエステル又はアミドを形成した後、クロマトグラフィ分離を行い、キラル補助基を除去することにより、分割することもできる。代替的に、キラルカラムバイアルHPLC又はSFCを使用して、化合物を分割してもよい。場合によっては、¹H NMRスペクトルに複雑な多重線及びピーク積分をもたらす、¹H NMRによって観察可能である、化合物の回転異性体が存在し得る。

20

【0056】

絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従って指定される。その絶対配置が既知であるキラル中心は、標準的な配列規則手順によって割り当てられる接頭辞R及びSによって標識され、必要な場合は、適切なロカントが先行する（Pure & Appl. Chem. 45, 1976, 11-30）。ある特定の例は、（R*）又は（S*）と表記又は標識される化学構造を含有する。（R*）又は（S*）が、化合物の名称又は化合物の化学的表現で使用される場合、化合物がその立体中心で純粋な単一の異性体であることを伝えることが意図されるが、しかしながら、その立体中心の絶対構成は、確立されていない。したがって、（R*）として示される化合物は、（R）又は（S）のいずれかの絶対配置を有するその立体中心で純粋な単一の異性体である化合物を指し、（S*）として示される化合物は、（R）又は（S）のいずれかの絶対配置を有するその立体中心で純粋な単一の異性体である化合物を指す。例えば、4-メチル-N-（（R*）-1-（5-（（R）-1-（（S）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル）エチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド：

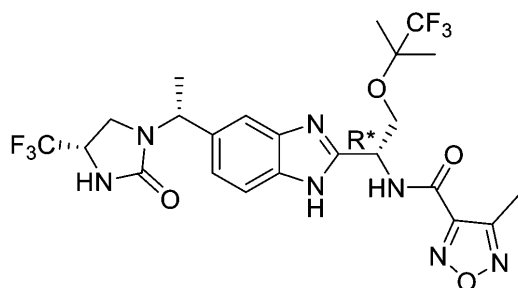
30

40

【0057】

50

【化 8】

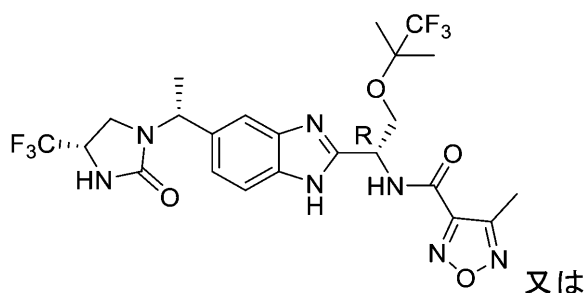


10

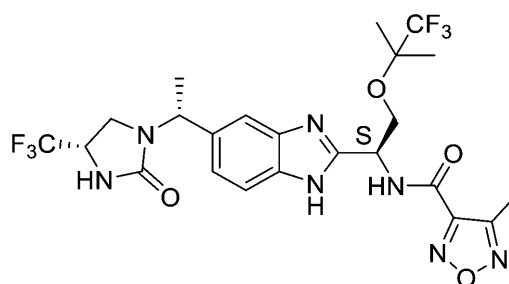
は、以下：

【0058】

【化 9】



又は



20

のいずれかである化合物を指す。

【0059】

擬似不斉の不斉中心は、キラル中心と同じ方式で取り扱われるが、小文字記号 r 又は s が与えられる (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 567-583)。

【0060】

本明細書に開示の化合物を調製するためのプロセスのうちのいずれかの間、関連する分子のうちのいずれかにおける感受性基又は反応性基を保護することが必要及び／又は望ましい場合がある。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973、及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991などに記載されるような従来の保護基によって達成され得る。保護基は、その後の好都合な段階において、当該技術分野で既知の方法を使用して除去することができる。

30

【0061】

更に、本発明の範囲内で、特に本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩と関係して言及される場合、いずれの元素も、天然存在比で、又は同位体が豊富な形態のいずれかで、自然に存在するか又は合成的に生成されたかのいずれかの、当該元素の全ての同位体及び同位体混合物を含むことが意図される。例えば、その範囲内での水素への言及は、 ^1H 、 ^2H (すなわち、重水素又は D)、及び ^3H (すなわち、トリチウム又は T) を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 ^2H (すなわち、重水素) 同位体を含む。例として、 $-\text{C}_{(1\sim6)}$ アルキルと表される基は、 $-\text{CH}_3$ だけでなく、 CD_3 も含み、 CH_2CH_3 だけでなく、 CD_2CD_3 も含むなどである。同様に、それらの範囲内の炭素及び酸素への言及は、それぞれ、 ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C 、並びに ^{15}O 、及び ^{16}O 、及び ^{17}O 、及び ^{18}O を含む。同位体は、放射性であってもよく、又は非放射性であってもよい。本開示の放射性標識化合物は、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及び ^{82}Br

40

50

を含む群から選択される放射性同位体を含んでもよい。好ましくは、放射性同位体は、 ^3H 、 ^{11}C 、及び ^{18}F の群から選択される。

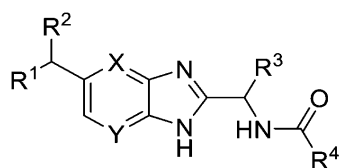
【0062】

本開示の化合物

本出願は、式 I :

【0063】

【化10】



(I)

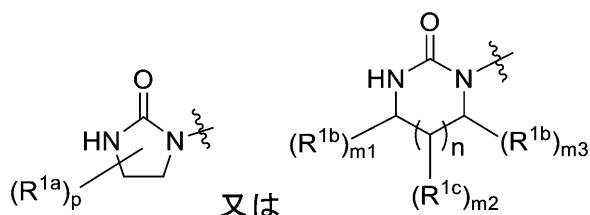
10

の化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示し、式中、

R^1 は、

【0064】

【化11】



又は

20

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキル又は $-\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキル又は $\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキル、又は $\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、

p は、0、1、2、3、又は4であり、

n は、1又は2であり、

m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は2であり、

R^2 は、 H 、 $-\text{C}(1\sim6)$ アルキル、 $-\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(1\sim3)$ アルキル、又は $-\text{C}(1\sim3)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-\text{C}(1\sim6)$ アルキル、 $-\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-\text{C}(1\sim3)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(1\sim3)$ アルキル、及び $-\text{C}(1\sim3)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は1～6個の R^{2a} 基で置換されており、

R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素、 $-\text{CN}$ 、又は $-\text{O}-\text{C}(1\sim3)$ アルキルであり、

R^3 は、 $\text{C}(1\sim8)$ アルキル、 $-\text{C}(1\sim6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(1\sim6)$ アルキル、又は $-\text{C}(1\sim6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $\text{C}(1\sim8)$ アルキル及び $-\text{C}(1\sim6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(1\sim6)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～6個のフッ素原子で置換されており、 $-\text{C}(1\sim6)$ アルキル- $\text{O}-\text{C}(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個のフッ素原子で置換されており、

30

40

50

R^4 は、非置換であるか又は 1～2 個の R^{4a} 基で置換されている 5 員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、ハロ、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-O-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-O-C(1\sim6)$ アルキル、及び $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び $-CN$ から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されており、

X は、CH、CF 又は N であり、

Y は、CH 又は CF である。

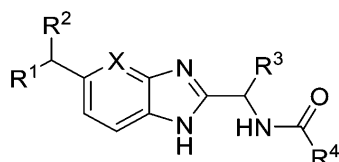
【0065】

10

本出願はまた、式 I-1：

【0066】

【化12】



(I-1)

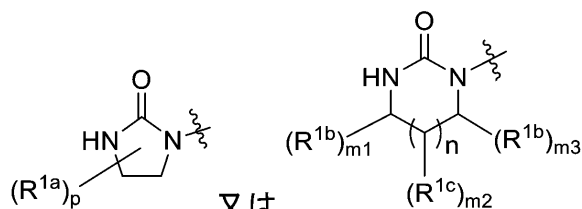
20

の化合物、又はその薬学的に許容される塩を開示し、式中、

R^1 は、

【0067】

【化13】



又は

30

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1\sim3)$ アルキル、又は $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

40

p は、0、1、2、3、又は 4 であり、

n は、1 又は 2 であり、

m1、m2、及び m3 は、各々独立して、0、1、又は 2 であり、

R^2 は、H、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、及び $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は 1～6 個の R^{2a} 基で置換されており、

R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素、 $-CN$ 、又は $-O-C(1\sim3)$ アルキルで

50

R³ は、C (1~8) アルキル、-C (1~6) アルキル-O-C (1~6) アルキル、又は -C (1~6) アルキル-O-C (3~5) シクロアルキルであり、C (1~8) アルキル及び -C (1~6) アルキル-O-C (1~6) アルキルは、非置換であるか、又は 1~6 個のフッ素原子で置換されており、-C (1~6) アルキル-O-C (3~5) シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1~4 個のフッ素原子で置換されており、

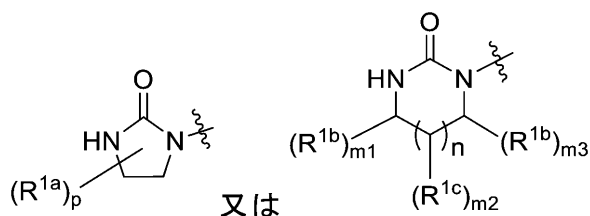
R^{4a}は、ハロ、-C(1~6)アルキル、-O-C(1~6)アルキル、又は-C(0~2)アルキル-C(3~6)シクロアルキルであり、-C(1~6)アルキル、-O-C(1~6)アルキル、及び-C(0~2)アルキル-C(3~6)シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、及び-CNから独立して選択される1~6個の置換基で置換されており、

【 0 0 6 8 】

R^1 は、

【 0 0 6 9 】

【化 1 4】



R^{1a}は、出現ごとに独立して、-C(1~3)アルキル又は-C(3~5)シクロアルキルであり、-C(1~3)アルキルは、非置換であるか、又は1~5個のフッ素原子で置換されており、

R^{1b}は、出現ごとに独立して、-C(1~3)アルキル又はC(3~5)シクロアルキルであり、-C(1~3)アルキルは、非置換であるか、又は1~5個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c}は、出現ごとに独立して、ハロ、-C(1~3)アルキル、又はC(3~5)シクロアルキルであり、-C(1~3)アルキルは、非置換であるか、又は1~5個のフッ素原子で置換されており、

p は、 0 、 1 、 2 、 3 、又は 4 であり、

n は、1 又は 2 であり、

m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は2であり、

R² は、H、-C(1~6) アルキル、-C(3~5) シクロアルキル、-C(1~3) アルキル-O-C(1~3) アルキル、又は -C(1~3) アルキル-O-C(3~5) シクロアルキルであり、-C(1~6) アルキル、-C(3~5) シクロアルキル、-C(1~3) アルキル-O-C(1~3) アルキル、及び -C(1~3) アルキル-O-C(3~5) シクロアルキル基は、非置換であるか、又は1個の-CN基で置換されており、

R³ は、C (1~8) アルキル、-C (1~6) アルキル-O-C (1~6) アルキル、又は -C (1~6) アルキル-O-C (3~5) シクロアルキルであり、C (1~8) アルキル及び -C (1~6) アルキル-O-C (1~6) アルキルは、非置換であるか、又は 1~6 個のフッ素原子で置換されており、-C (1~6) アルキル-O-C (3~5) シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1~4 個のフッ素原子で置換されており、

R^4 は、非置換であるか又は 1～2 個の R^{4a} 基で置換されている 5 員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、ハロ、 $-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び $-CN$ から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されており、

X は、 CH 、 CF 又は N であり、

Y は、 CH 又は CF である。

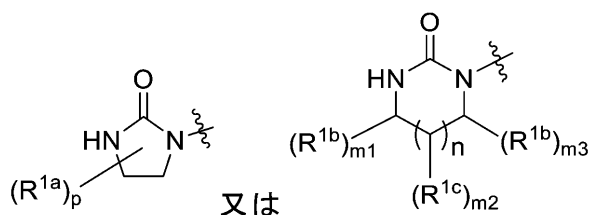
【0070】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、

【0071】

【化15】



又は

20

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、

p は、0、1、2、3、又は 4 であり、

n は、1 又は 2 であり、

m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は 2 であり、

R^2 は、 H 、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、及び $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は 1～4 個の R^{2a} 基で置換されており、

R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素又は $-CN$ であり、

R^3 は、 $C(1\sim8)$ アルキル、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $C(1\sim8)$ アルキル及び $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim6)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～6 個のフッ素原子で置換されており、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1～4 個のフッ素原子で置換されており、

R^4 は、非置換であるか又は 1～2 個の R^{4a} 基で置換されている 5 員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、ハロ、 $-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び $-CN$ から独立して選択される 1～6 個の置換基で置換されており、

X は、 CH 、 CF 又は N であり、

Y は、 CH 又は CF である。

30

40

50

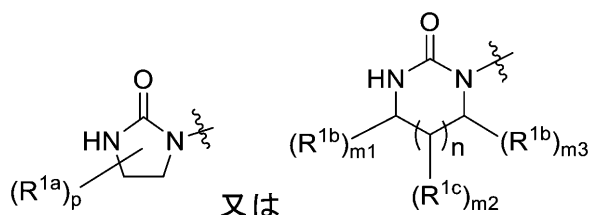
【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、

【0073】

【化16】



10

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

20

p は、0、1、2、3、又は4であり、

n は、1又は2であり、

m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は2であり、

R^2 は、H、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1個の $-CN$ 基で置換されており、

R^3 は、 $C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim4)$ アルキル、又は $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim4)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～6個のフッ素原子で置換されており、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1～4個のフッ素原子で置換されており、

30

R^4 は、非置換であるか又は1～2個の R^{4a} 基で置換されている5員ヘテロアリールであり、

R^{4a} は、フッ素、 $-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び $-CN$ から独立して選択される1～6個の置換基で置換されており、

X は、 CH 、 CF 又は N であり、

Y は、 CH 又は CF である。

40

【0074】

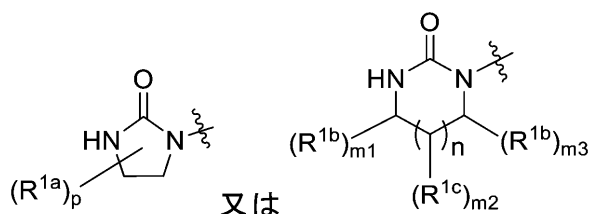
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、

【0075】

50

【化 17】



であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

p は、0、1又は2であり、

n は、1又は2であり、

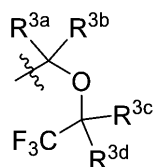
m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は2であり、

R^2 は、H、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1個の $-C$ N基で置換されており、

R^3 は、

【0076】

【化 18】



であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H又は CH_3 であり、

R^4 は、非置換であるか又は1～2個の R^{4a} 基で置換されている5員ヘテロアリアルであり、

R^{4a} は、フッ素、 $-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、

X は、 CH 、 CF 又は N であり、

Y は、 CH 又は CF である。

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、

【0078】

10

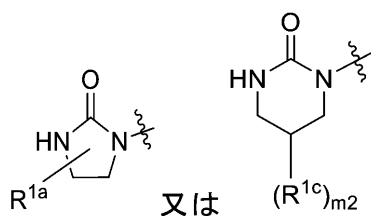
20

30

40

50

【化 19】



であり、

R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピル

10

であり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

$m2$ は、1 又は 2 であり、

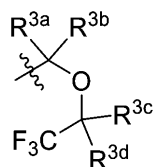
R^2 は、H、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1 個の $-C$ N 基で置換されており、

R^3 は、

【0079】

20

【化 20】



であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 であり、

R^4 は、非置換であるか又は 1~2 個の R^{4a} 基で置換されている 5 員ヘテロアリール

30

であり、

R^{4a} は、フッ素、 $-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び $-CN$ から独立して選択される 1~6 個の置換基で置換されており、

X は、CH、CF 又は N であり、

Y は、CH 又は CF である。

【0080】

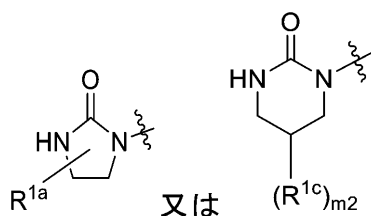
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

40

R^1 は、

【0081】

【化 21】



50

であり、

R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

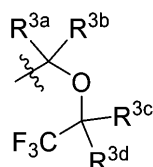
m_2 は、1又は2であり、

R^2 は、 H 、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1個の $-CN$ 基で置換されており、

R^3 は、

【0082】

【化22】



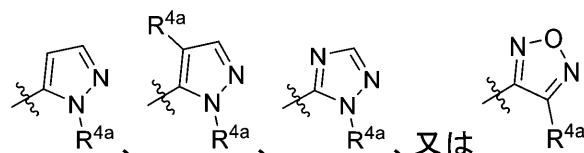
であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、 H 又は CH_3 であり、

R^4 は、

【0083】

【化23】



であり、

R^{4a} は、フッ素、 $-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、

X は、 CH 、 CF 又は N であり、

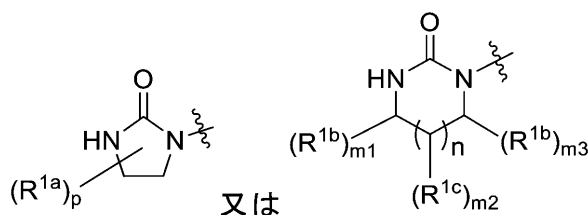
Y は、 CH 又は CF である。

【0084】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【0085】

【化24】



であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3

10

20

30

40

50

、又は－C（３～４）シクロアルキルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、－C（１～３）アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は－C（３～４）シクロアルキルであり、

p は、０、１、２、３、又は４であり、

n は、１又は２であり、

m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、０、１、又は２である。

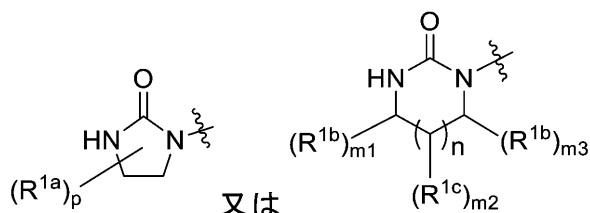
【００８６】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【００８７】

10

【化２５】



であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

20

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

p は、０、１又は２であり、

n は、１又は２であり、

m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、０、１、又は２である。

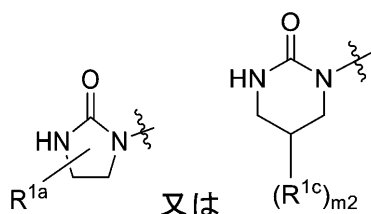
【００８８】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

30

【００８９】

【化２６】



であり、

R^{1a} は、－C（１～３）アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は－C（３～４）シクロアルキルであり、

40

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、－C（１～３）アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は－C（３～４）シクロアルキルであり、

m_2 は、１又は２である。

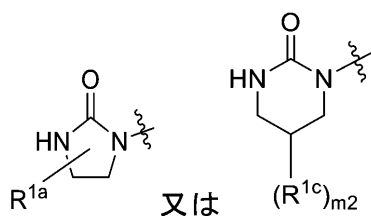
【００９０】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【００９１】

50

【化 2 7】



であり、

R^{1a} は、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

10

R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、

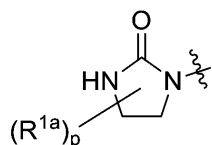
m_2 は、1 又は 2 である。

【0092】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【0093】

【化 2 8】



20

であり、

R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

p は、0、1、2、3 又は 4 である。

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、 p は、0、1、又は 2 である。

30

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 p は、0、1、2、3、又は 4 である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 p は、0、1、又は 2 である。

40

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、 p は、0、1、2、3、又は 4 である。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルであり、 p は、0、1、又は 2 である。

【0097】

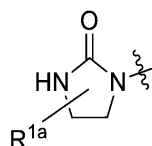
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的

50

に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、

【0098】

【化29】



であり、

R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルである。

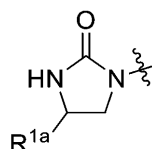
10

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【0100】

【化30】



20

であり、

R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルである。

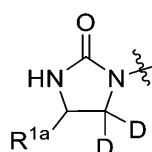
30

【0101】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【0102】

【化31】



40

であり、

R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されている。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示

50

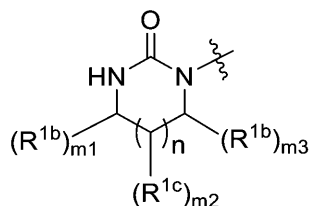
されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1a} は、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又はシクロプロピルである。

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【0104】

【化32】



10

であり、

R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1\sim3)$ アルキル、又は $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1～5 個のフッ素原子で置換されており、

20

n は、1 又は 2 であり、

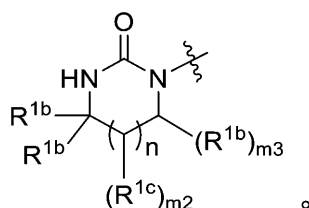
m_1 、 m_2 、及び m_3 は、各々独立して、0、1、又は 2 である。

【0105】

m_1 、 m_2 、又は m_3 のいずれか 1 つが 2 である場合、対応する環結合炭素原子はジェミナル二置換されていることを理解されたい。例えば、 m_1 が 2 である場合、 R^1 は、以下の構造を有する：

【0106】

【化33】



30

【0107】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1b} は、出現ごとに独立して、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1b} は、出現ごとに独立して、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 又はシクロプロピルであり、 R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 又はシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 n は、1 である。いくつかの実施形態では、 m_1 は、0 又は 1 である。いくつかの実施形態では、 m_2 は、1 又は 2 である。いくつかの実施形態では、 m_3 は、0 又は 1 である。

40

【0108】

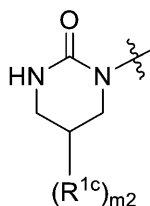
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的

50

に許容される塩であり、式中、 R^{1c} は、

【0109】

【化34】



10

であり、

R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1\sim3)$ アルキル、又は $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換であるか、又は1～5個のフッ素原子で置換されており、 $m2$ は1又は2である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1c} は、出現ごとに独立して、ハロ、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $m2$ は、1又は2である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{1c} は、出現ごとに独立して、フッ素、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 又はシクロプロピルであり、 $m2$ は1又は2である。いくつかの実施形態では、 $m2$ は、2である。

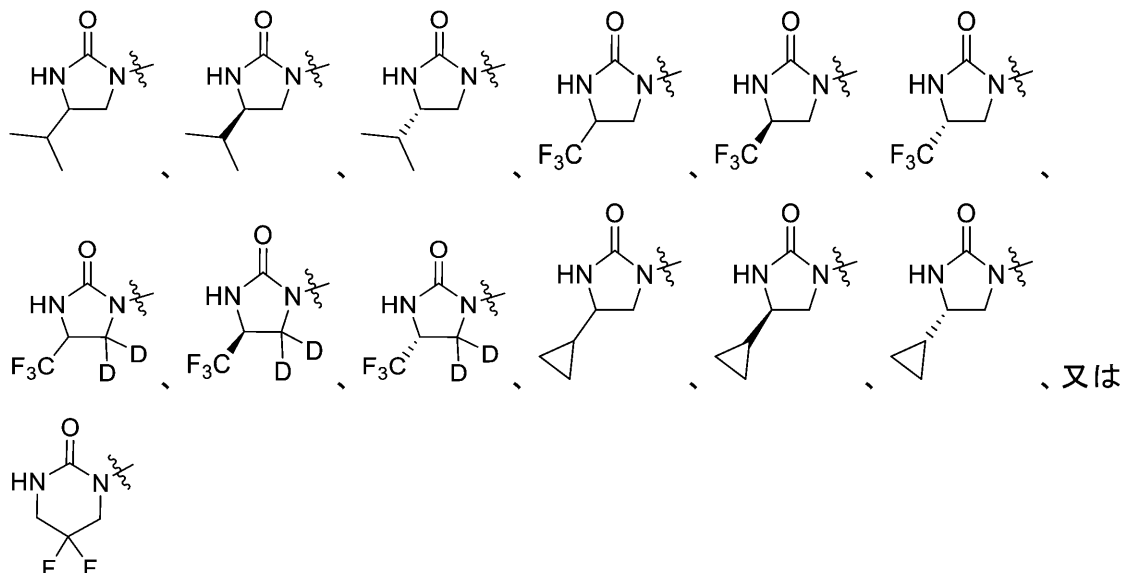
20

【0110】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【0111】

【化35】



30

である。

【0112】

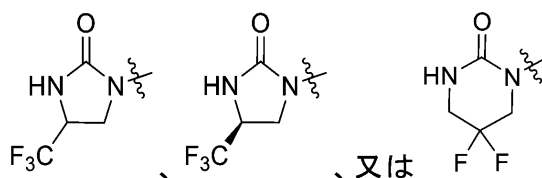
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は、

【0113】

40

50

【化 3 6】



である。

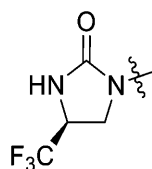
【0 1 1 4】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は

10

【0 1 1 5】

【化 3 7】



である。

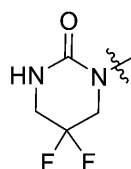
20

【0 1 1 6】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^1 は

【0 1 1 7】

【化 3 8】



である。

30

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、H、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、及び $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は1～4個の R^{2a} 基で置換されており、 R^{2a} は、出現ごとに独立して、フッ素又は $-CN$ である。

40

【0 1 1 9】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、H、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル、及び $-C(1\sim3)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は1個の $-CN$ 基で置換されている。

【0 1 2 0】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的

50

に許容される塩であり、式中、 R^2 は、 H 、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル、 $-C(1\sim3)$ アルキル- O - $C(1\sim3)$ アルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- O - $C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は 1 個の $-CN$ 基で置換されている。

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、 H 、 $-C(1\sim3)$ アルキル、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル、又は $-C(1\sim3)$ アルキル- O - $C(1\sim3)$ アルキル、又は $-CH_2-O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル基は、非置換であるか、又は 1 個の $-CN$ 基で置換されている。

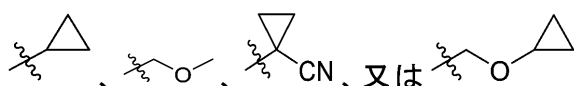
10

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 は、 H 、メチル

【0123】

【化39】



である。

【0124】

20

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 は

【0125】

【化40】



である。

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 は

30

【0127】

【化41】



である。

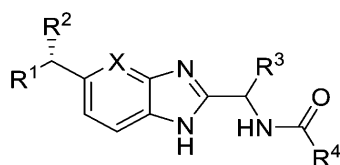
【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 Ia :

【0129】

40

【化42】



(Ia)

の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

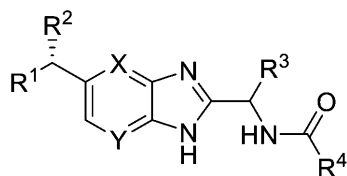
【0130】

50

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I a a :

【0131】

【化43】



(Iaa)

10

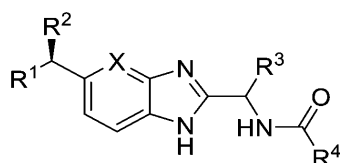
の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I b :

【0133】

【化44】



(Ib)

20

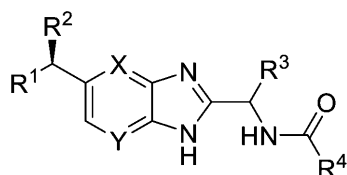
の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I b b :

【0135】

【化45】



(Ibb)

30

の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、C (1~6) アルキル、 $-C (1~4)$ アルキル- $O-C (1~4)$ アルキル、又は $-C (1~4)$ アルキル- $O-C (3~4)$ シクロアルキルであり、C (1~6) アルキル及び $-C (1~4)$ アルキル- $O-C (1~4)$ アルキルは、非置換であるか、又は1~6個のフッ素原子で置換されており、 $-C (1~4)$ アルキル- $O-C (3~4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は1~4個のフッ素原子で置換されている。

40

【0137】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、非置換であるか又は1~6個のフッ素原子で置換されているC (1~8) アルキルである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、非置換であるか又は1~6個のフッ素原子で置換されているC (1~6) アルキルである。

【0138】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim6)$ アルキル又は $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim6)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1~6 個のフッ素原子で置換されており、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1~4 個のフッ素原子で置換されている。

【0139】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim4)$ アルキル又は $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim4)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1~6 個のフッ素原子で置換されており、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又は 1~4 個のフッ素原子で置換されている。

10

【0140】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim4)$ アルキル又は $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim4)$ アルキルは、非置換であるか、又は 1~6 個のフッ素原子で置換されている。

【0141】

20

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、非置換であるか又は 1~6 個のフッ素原子で置換されている $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim6)$ アルキルである。

【0142】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim5)$ アルキル- CF_3 又は $-C(1\sim6)$ アルキル- O -シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル- CF_3 又は $-C(1\sim4)$ アルキル- O -シクロプロピルである。

30

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim6)$ アルキル- $O-C(1\sim5)$ アルキル- CF_3 である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim4)$ アルキル- $O-C(1\sim3)$ アルキル- CF_3 である。

【0144】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim6)$ アルキル- O -シクロプロピルである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、 $-C(1\sim4)$ アルキル- O -シクロプロピルである。

40

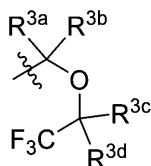
【0145】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0146】

50

【化 4 6】



であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} のうちの少なくとも 1 つは、 CH_3 である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} のうちの少なくとも 2 つは、 CH_3 である。

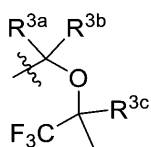
10

【0147】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0148】

【化 4 7】



20

であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 及び R^{3c} は、各々独立して、H 又は CH_3 である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、及び R^{3c} のうちの少なくとも 1 つは、 CH_3 である。

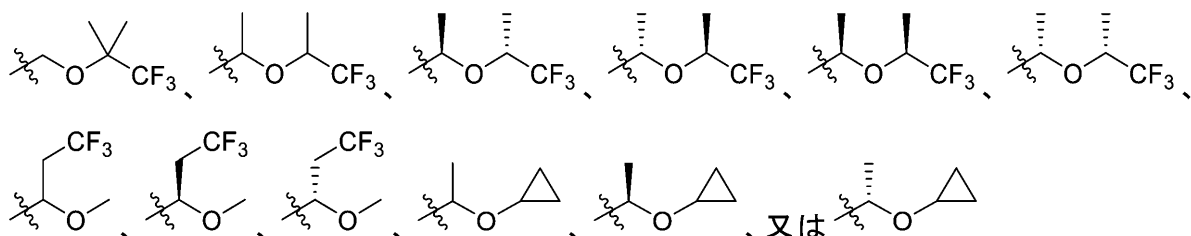
【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

30

【0150】

【化 4 8】



40

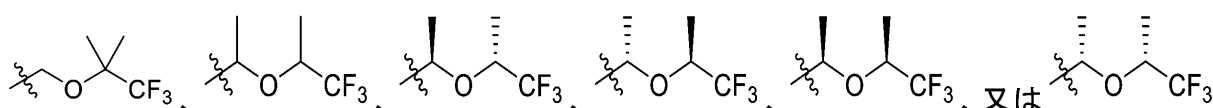
である。

【0151】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0152】

【化 4 9】



50

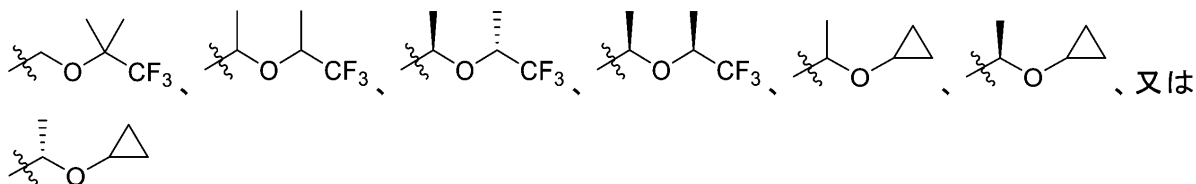
である。

【0153】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0154】

【化50】



10

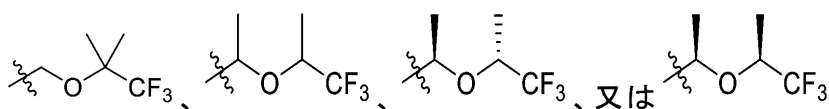
である。

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0156】

【化51】



20

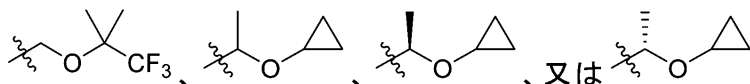
である。

【0157】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0158】

【化52】



30

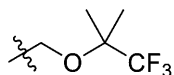
である。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0160】

【化53】



40

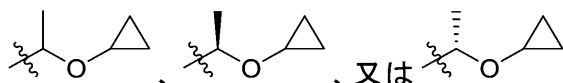
である。

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、

【0162】

【化54】



である。

50

【0163】

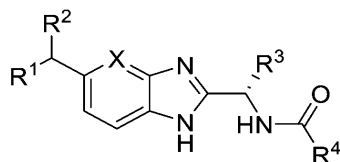
いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、非置換であるか又は1～4個のフッ素原子で置換されている-C(1～6)アルキル-O-C(3～5)シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^3 は、非置換であるか又は1～4個のフッ素原子で置換されている-C(1～4)アルキル-O-C(3～4)シクロアルキルである。

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰc：

【0165】

【化55】



(Ic)

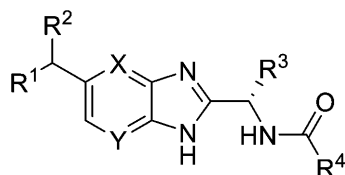
の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0166】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰcc：

【0167】

【化56】



(Icc)

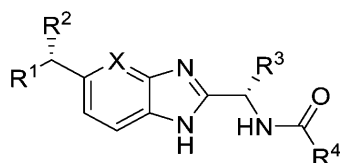
の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0168】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰc-1：

【0169】

【化57】



(Ic-1)

の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰcc-1：

【0171】

10

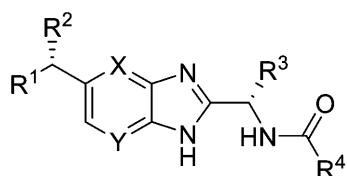
20

30

40

50

【化 5 8】



(Icc-1)

の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

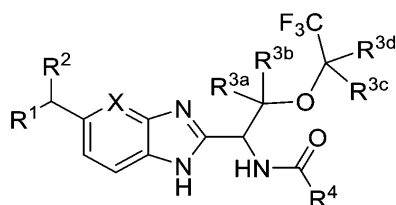
【0172】

10

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I d :

【0173】

【化 5 9】



(Id)

20

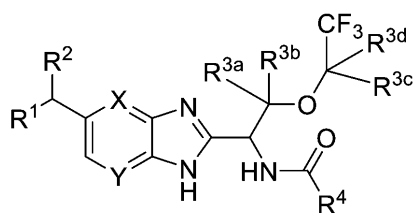
の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 である。

【0174】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I d d :

【0175】

【化 6 0】



(Id d)

30

の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 である。

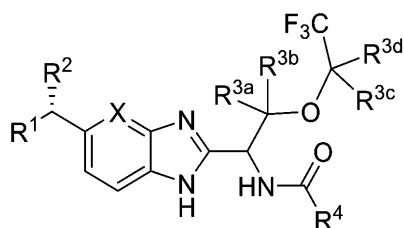
【0176】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I d - 1 :

【0177】

40

【化 6 1】



(Id-1)

50

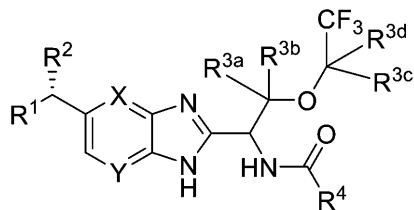
の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H又は CH_3 である。

【0178】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰdd-1：

【0179】

【化62】



(Id-1)

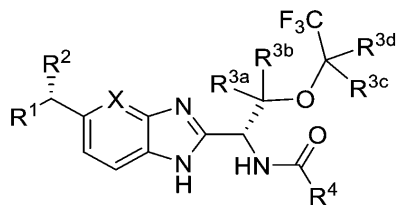
の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H又は CH_3 である。

【0180】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰd-2：

【0181】

【化63】



(Id-2)

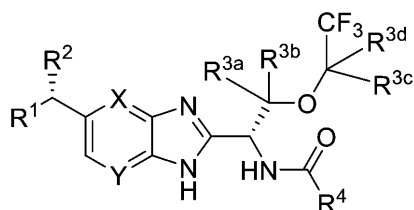
の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H又は CH_3 である。

【0182】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰdd-2：

【0183】

【化64】



(Id-2)

の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H又は CH_3 である。

【0184】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は、1～2個の R^{4a} 基で置換されている5員ヘテロアリールである。

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的

10

20

30

40

50

に許容される塩であり、式中、 R^4 は、O 及び N から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリアルであり、5 員ヘテロアリアルは、非置換であるか、又は 1 ～ 2 個の R^{4a} 基で置換されている。

【0186】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル又はオキサジアゾリルであり、これらの各々が非置換であるか又は 1 ～ 2 個の R^{4a} 基で置換されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は、ピラゾリル、トリアゾリル、又はオキサジアゾリルであり、これらの各々が非置換であるか、又は 1 ～ 2 個の R^{4a} 基で置換されている。

10

【0187】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、又は 1, 3, 4-オキサジアゾリルであり、これらの各々が非置換であるか、又は 1 ～ 2 個の R^{4a} 基で置換されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は、ピラゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、又は 1, 2, 5-オキサジアゾリルであり、これらの各々が非置換であるか、又は 1 ～ 2 個の R^{4a} 基で置換されている。

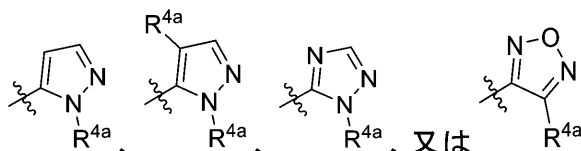
20

【0188】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は、

【0189】

【化65】



30

である。

【0190】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{4a} は、ハロ、 $-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim2)$ アルキル- $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び $-CN$ から独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されている。

【0191】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{4a} は、フッ素、 $-C(1\sim6)$ アルキル、又は $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換であるか、又はフッ素及び $-CN$ から独立して選択される 1 ～ 6 個の置換基で置換されている。

40

【0192】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{4a} は、フッ素、 $-C(1\sim6)$ アルキル又は $-C(0\sim1)$ アルキル- $C(3\sim4)$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{4a} は、フッ素、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(3\sim4)$ シクロアルキルである。

50

【0193】

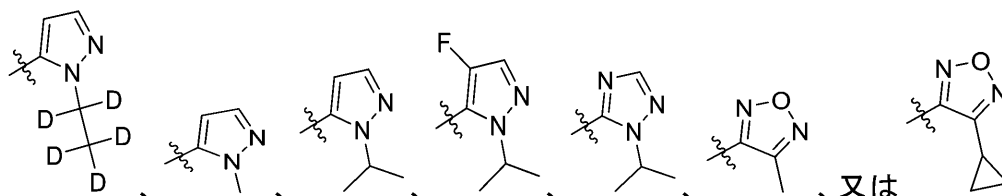
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{4a} は、フッ素、メチル、イソプロピル、 $-CD_2CD_3$ 又はシクロプロピルである。

【0194】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^4 は、

【0195】

【化66】



10

である。

【0196】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 X は、 C である。

【0197】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 X は、 N である。

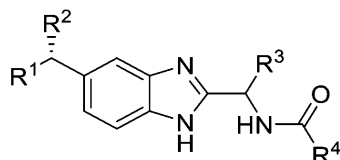
20

【0198】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰe：

【0199】

【化67】



30

(Ie)

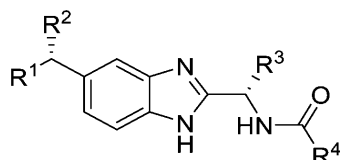
の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0200】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰe-1：

【0201】

【化68】



40

(Ie-1)

の化合物である、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

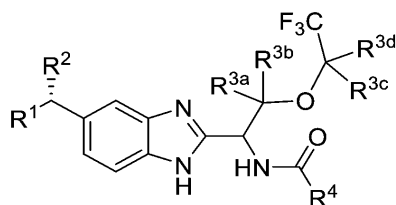
【0202】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式Ⅰe-2：

【0203】

50

【化 6 9】



(Ie-2)

の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
 式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 である。

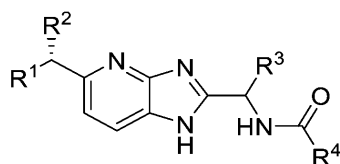
10

【0204】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 If :

【0205】

【化 7 0】



(If)

20

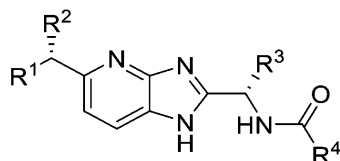
の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0206】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 If-1 :

【0207】

【化 7 1】



(If-1)

30

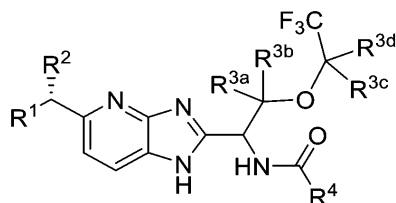
の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0208】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 If-2 :

【0209】

【化 7 2】



(If-2)

40

の化合物である、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、
 式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、各々独立して、H 又は CH_3 である。

【0210】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、すなわち、1 個～30 個の重水素原子を含む重水素化同位体である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、すなわち、1 個～15 個の重水素原子を含む重水素化同位体である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、すなわち、1 個～7 個の重水素原子を含む重水素化同位体である。

【0211】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、表 1 A、表 1 B、表 1 C、表 1 D 又は表 1 E に示される構造を有する式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

10

【0212】

20

30

40

50

【表 1 - 1】

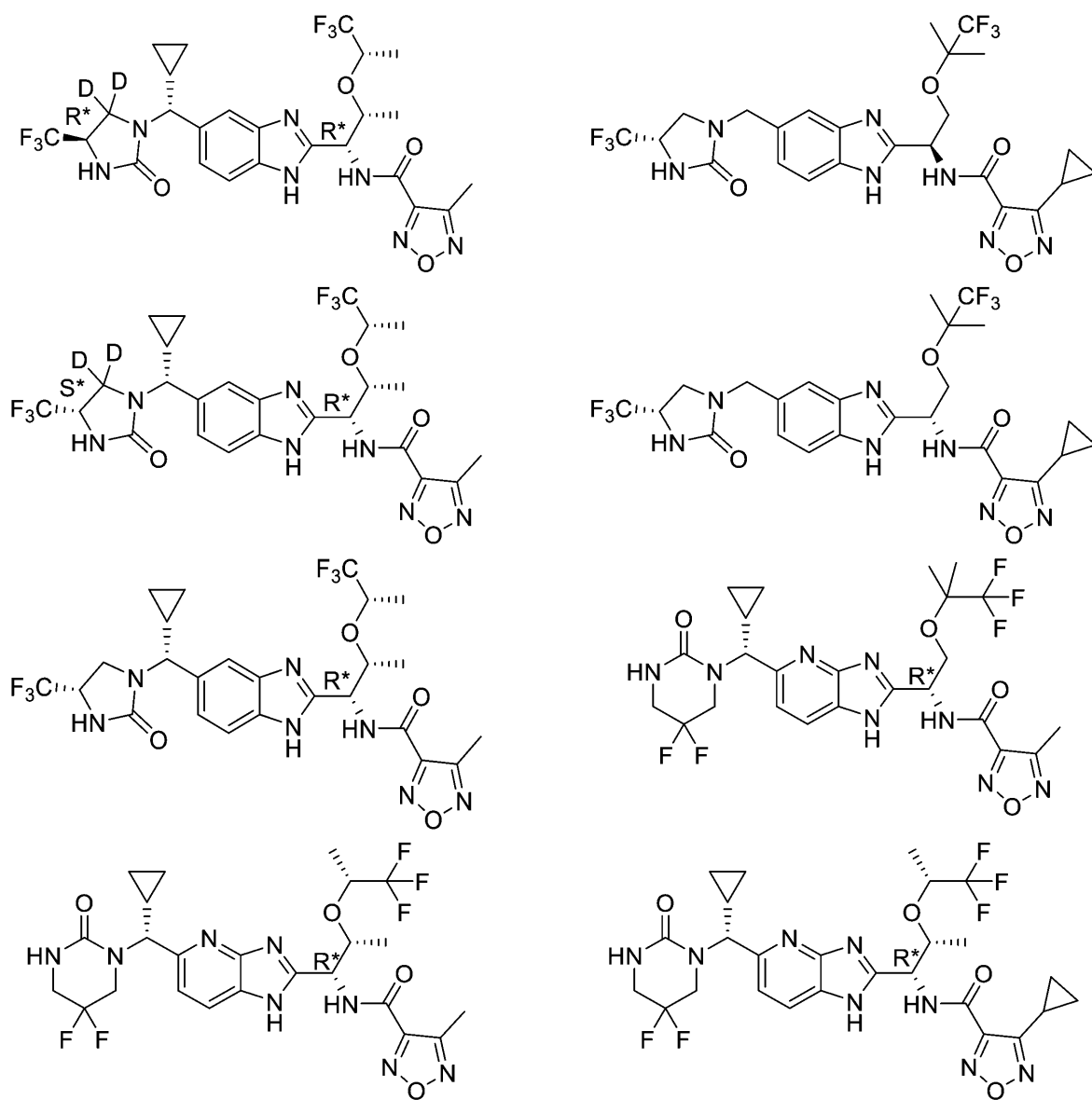
表 1 A

		10
		20
		30
		40

【 0 2 1 3 】

【表 1 - 2】

(表 1 A の続き)



10

20

30

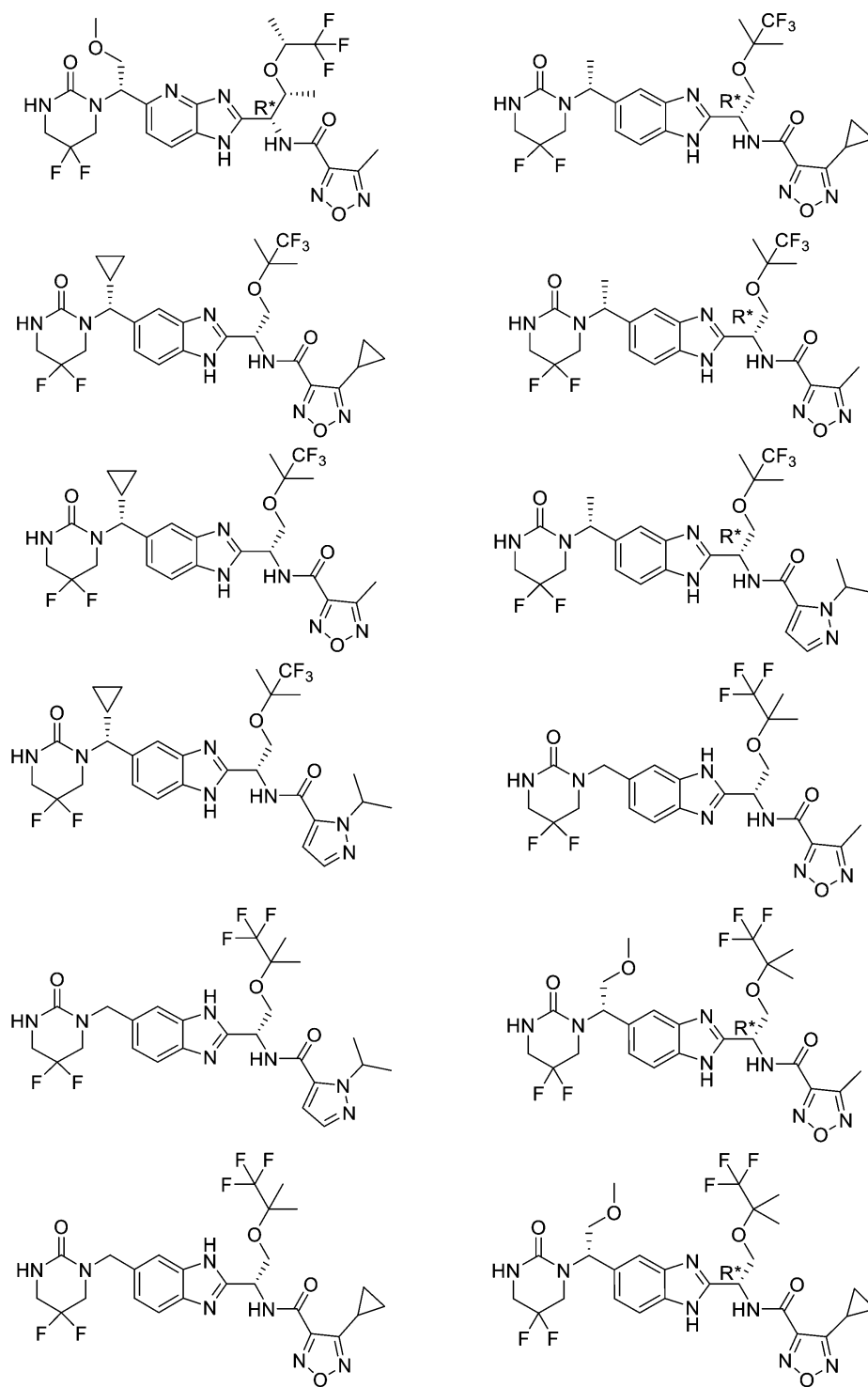
【0214】

40

50

【表 2 - 1】

表 1 B



10

20

30

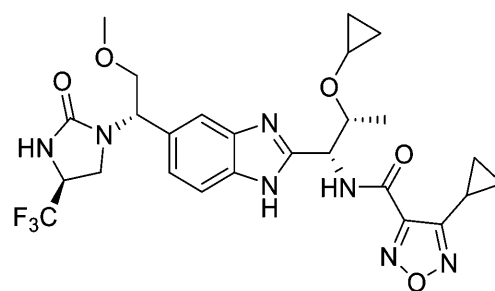
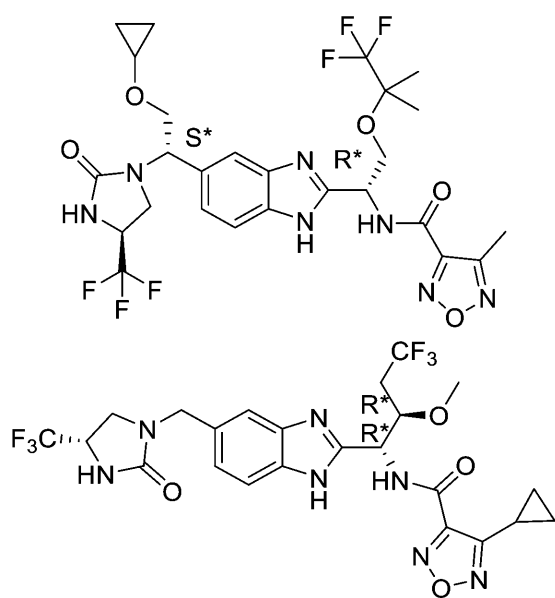
40

【 0 2 1 5 】

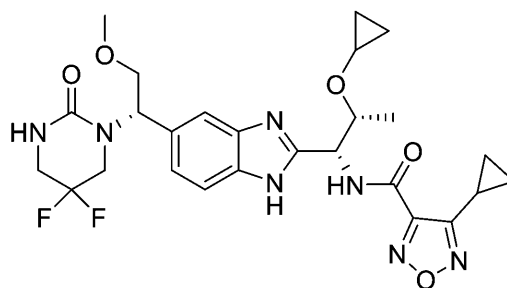
50

【表 3】

表 1 C



10



20

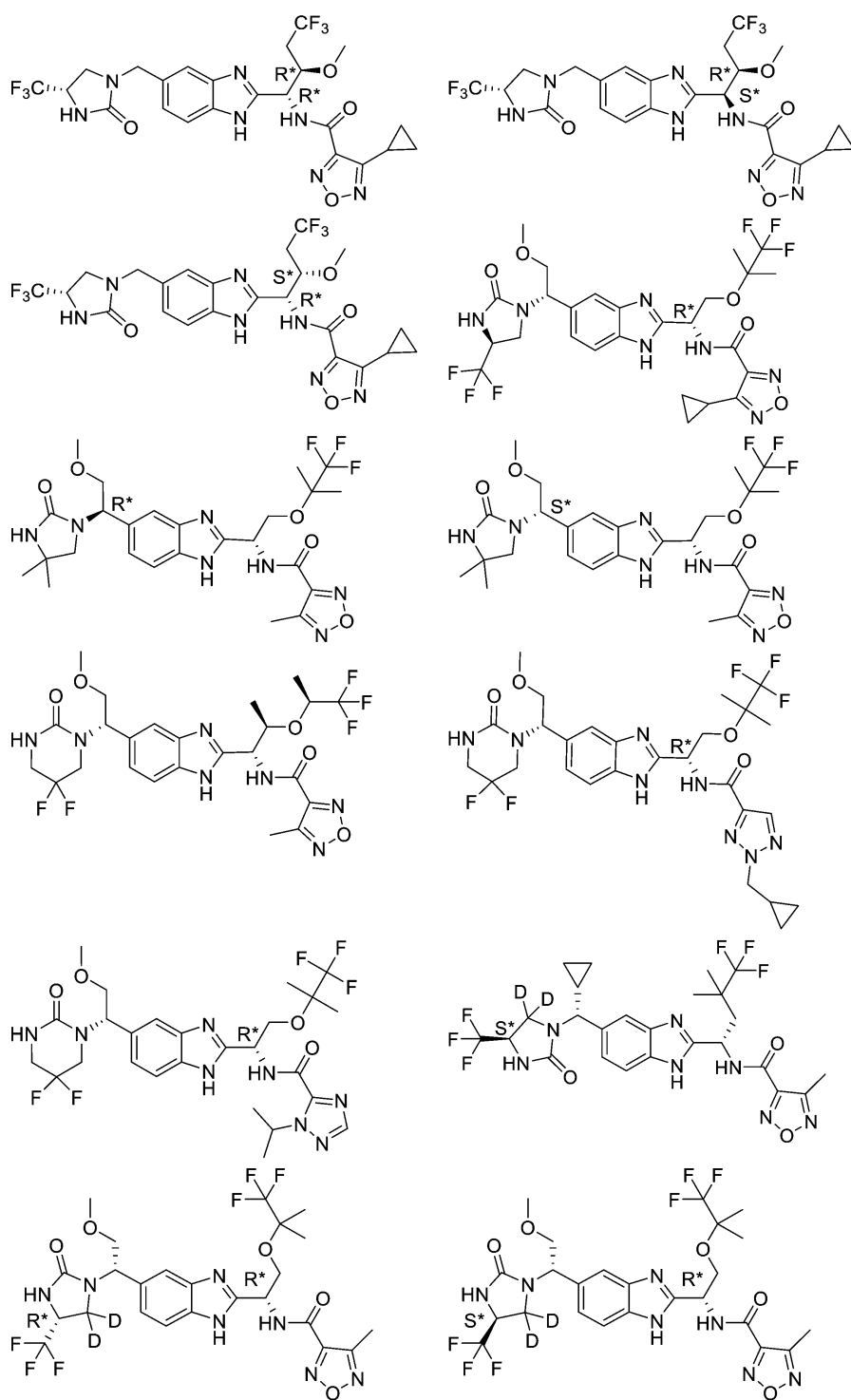
【 0 2 1 7 】

30

40

50

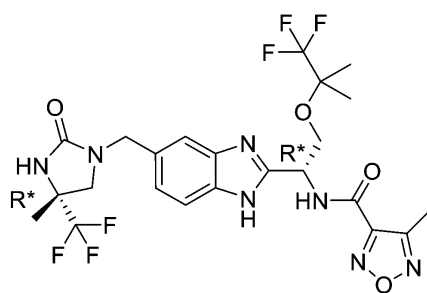
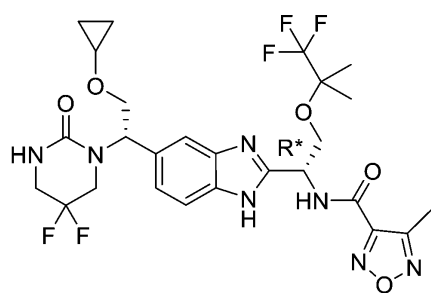
表 1 D



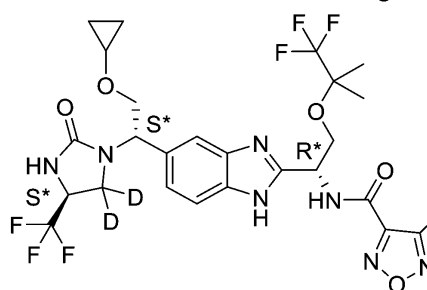
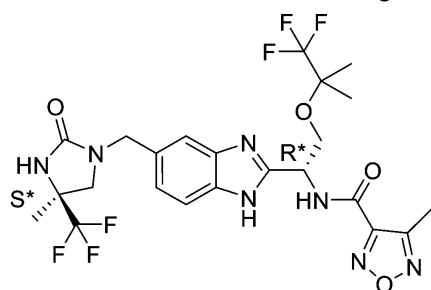
【 0 2 1 8 】

【表 4 - 2】

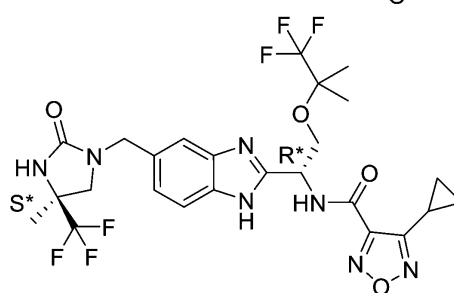
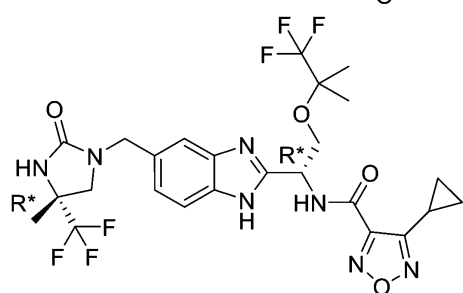
(表 1 D の続き)



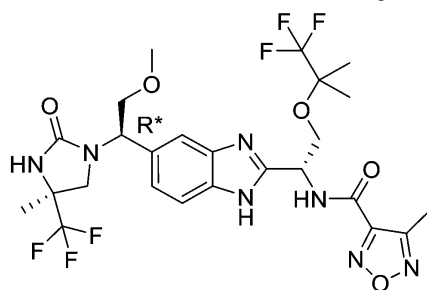
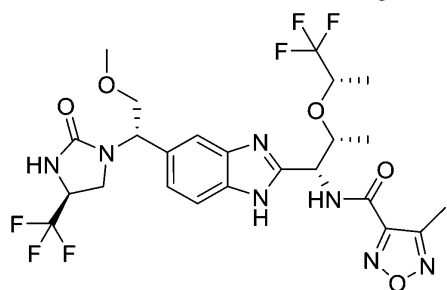
10



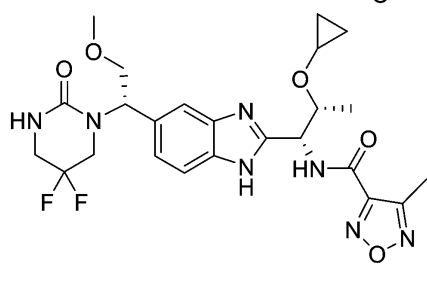
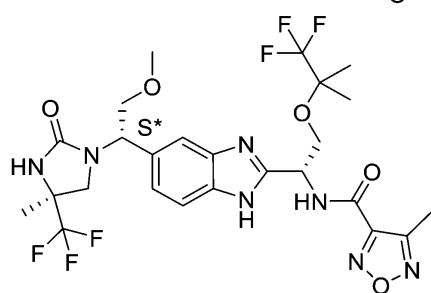
20



30



40

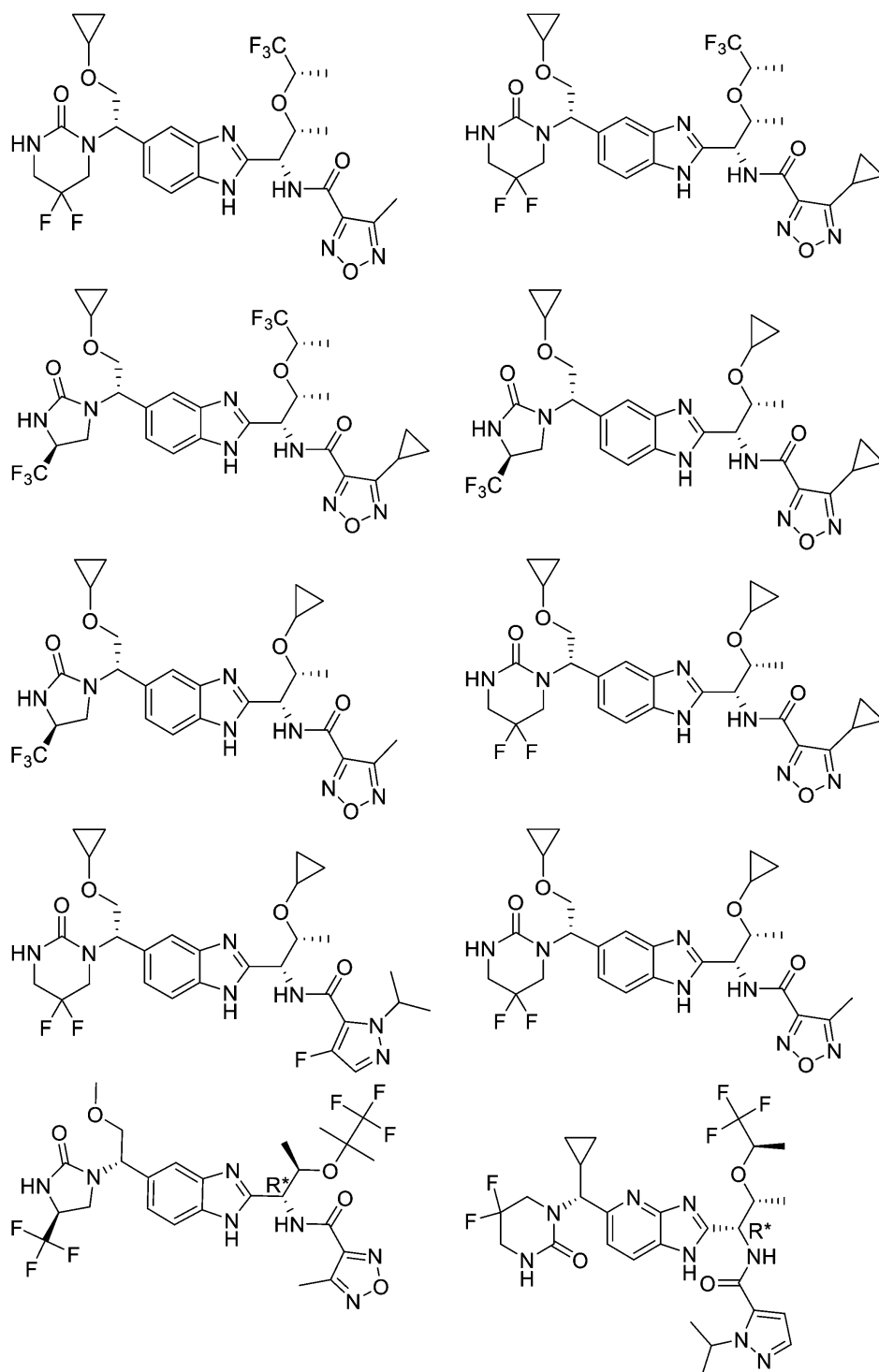


【 0 2 1 9 】

50

【表 5 - 1】

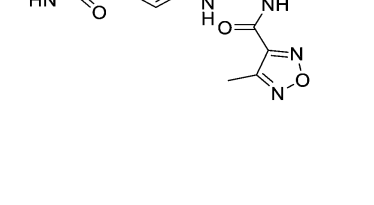
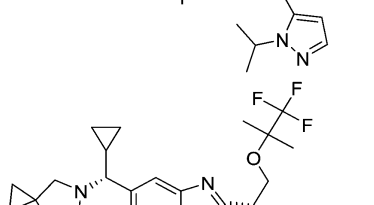
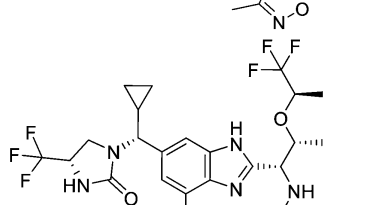
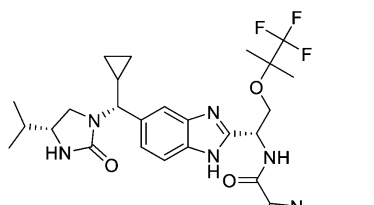
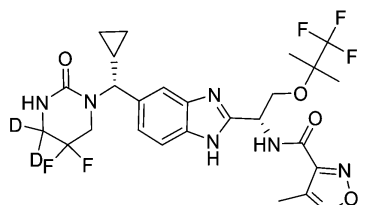
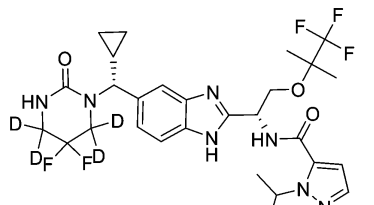
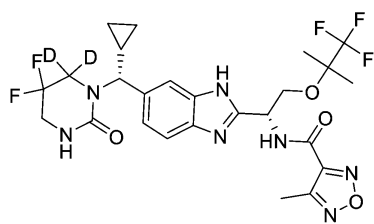
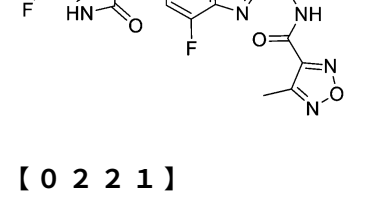
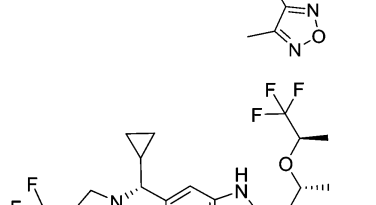
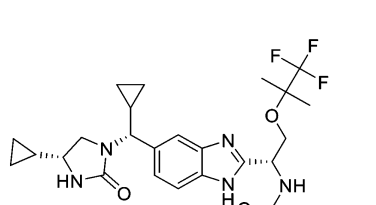
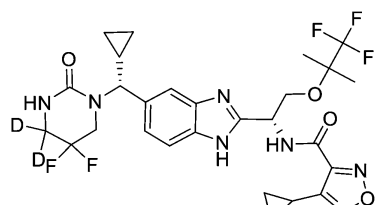
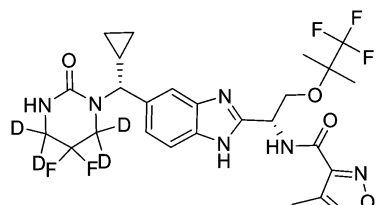
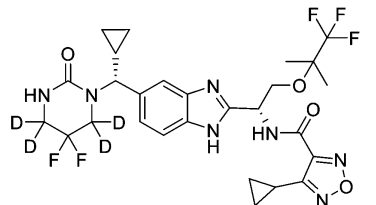
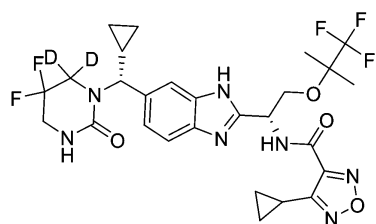
表 1 E



【0220】

【表 5 - 2】

(表 1 E の続き)



10

20

30

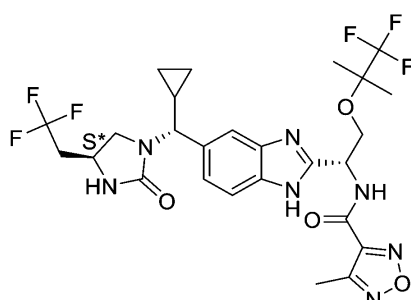
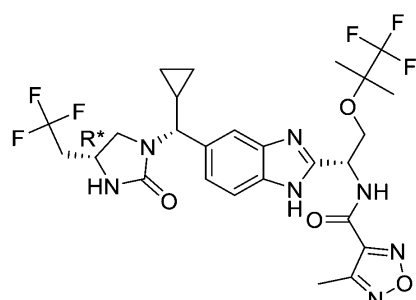
40

【 0 2 2 1】

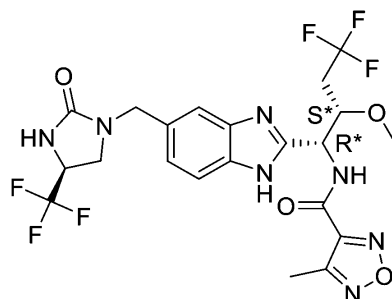
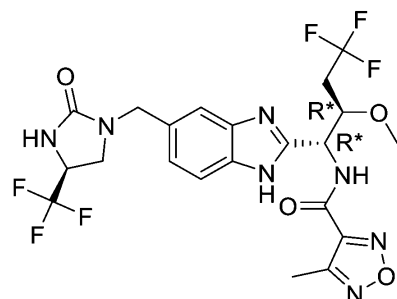
50

【表 5 - 3】

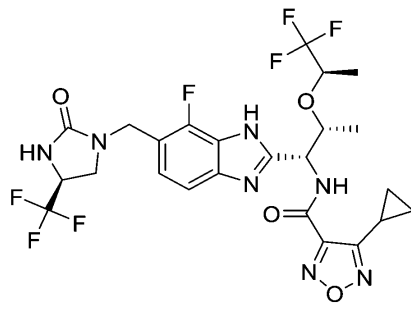
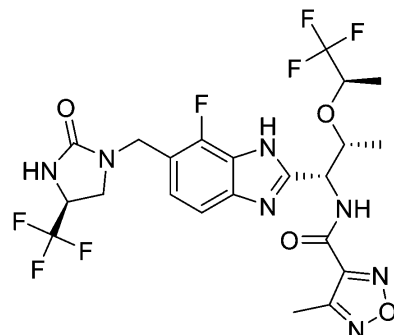
(表 1 E の続き)



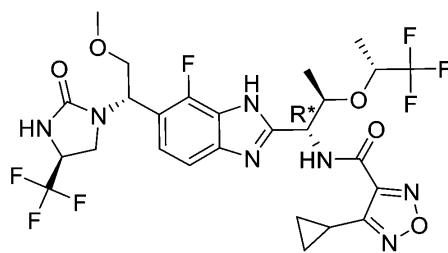
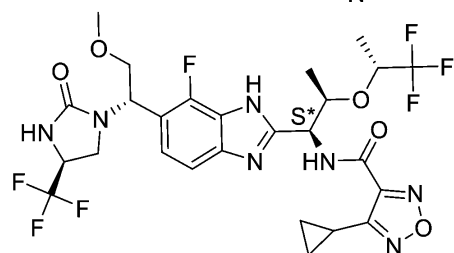
10



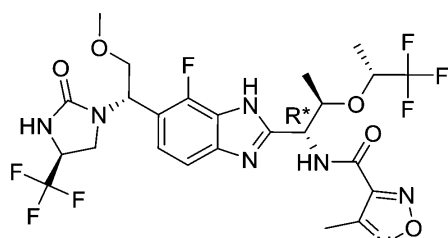
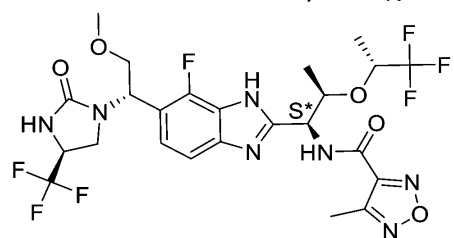
20



30



40

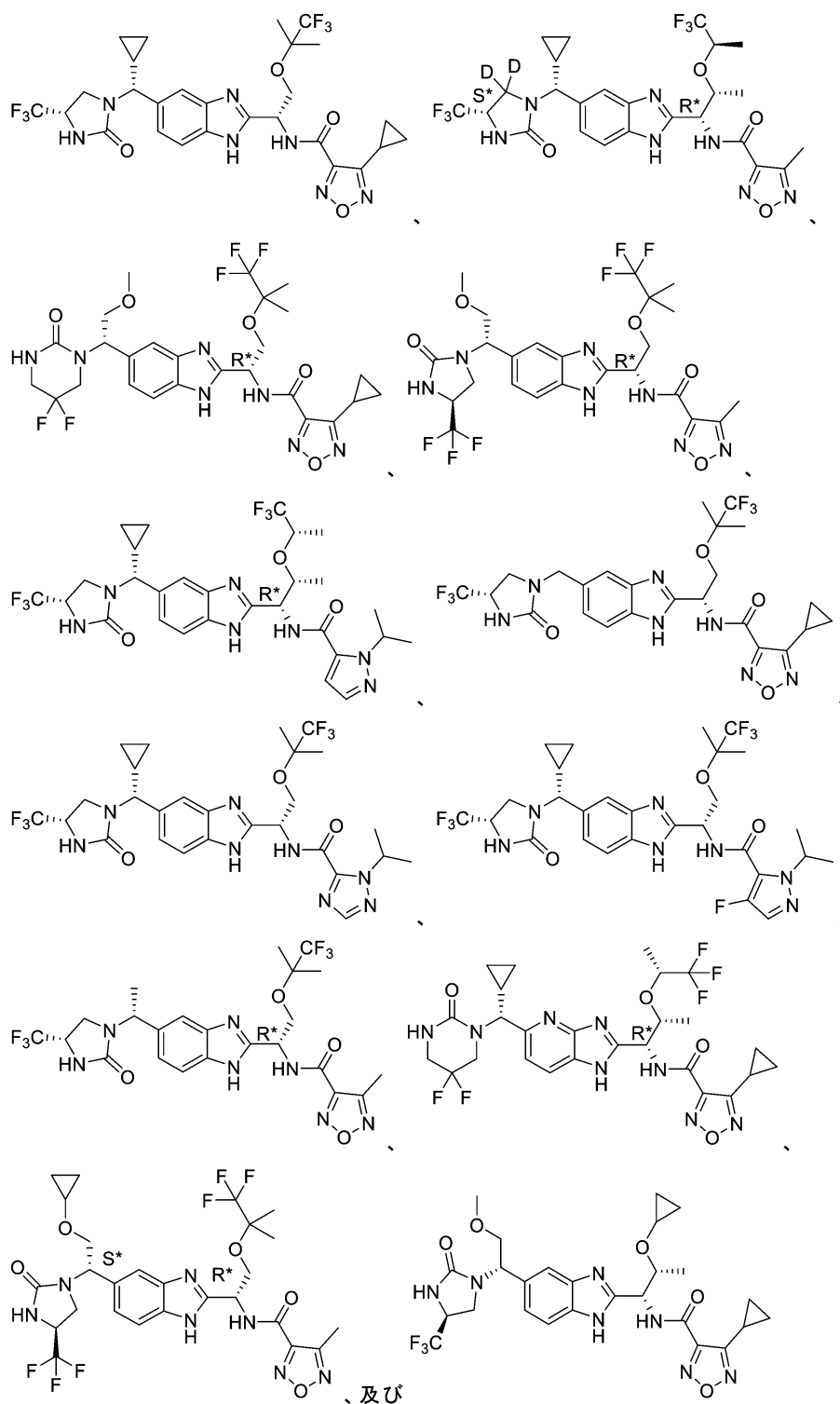


【 0 2 2 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下：

【 0 2 2 3 】

【化 7 3】



10

20

30

40

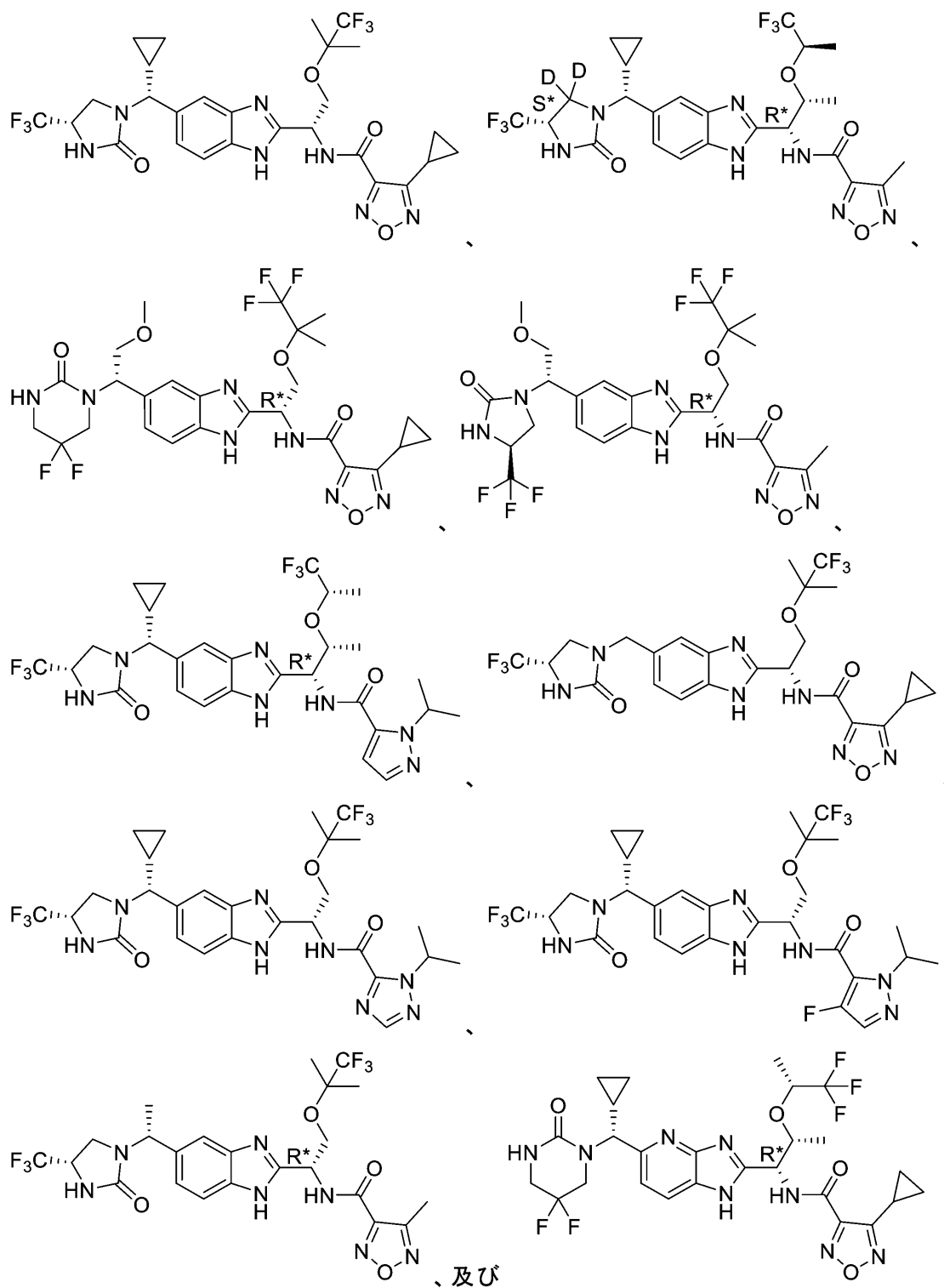
からなる群から選択される式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 2 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下：

【 0 2 2 5】

【化 7 4】



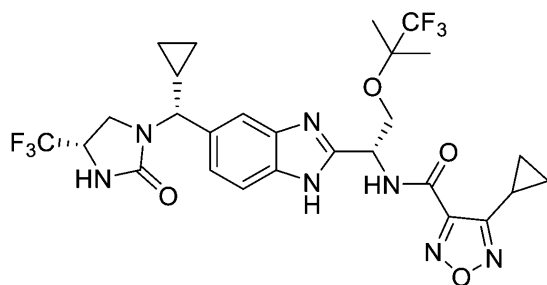
からなる群から選択される式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0 2 2 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【0 2 2 7】

【化 7 5】



10

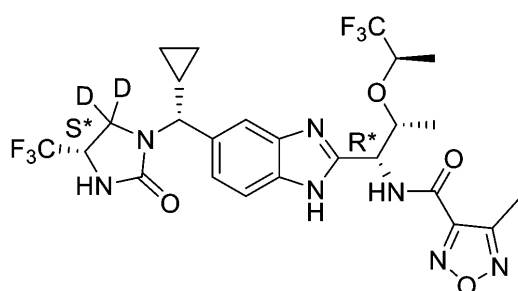
を有する式 I の化合物である。

【0 2 2 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【0 2 2 9】

【化 7 6】



20

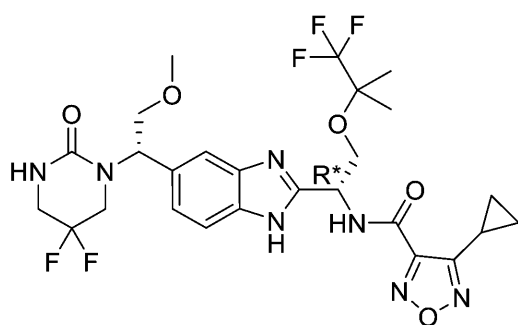
を有する式 I の化合物である。

【0 2 3 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【0 2 3 1】

【化 7 7】



30

を有する式 I の化合物である。

【0 2 3 2】

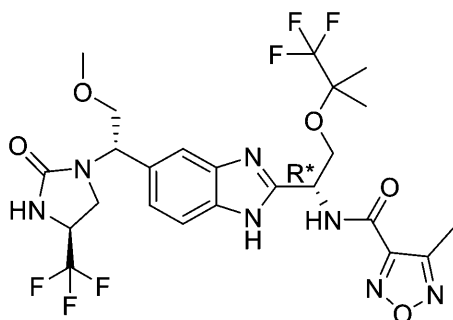
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【0 2 3 3】

40

50

【化 7 8】



10

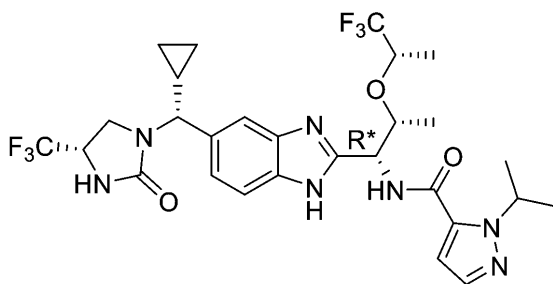
を有する式 I の化合物である。

【 0 2 3 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【 0 2 3 5】

【化 7 9】



20

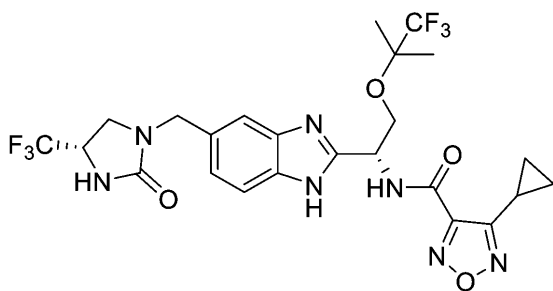
を有する式 I の化合物である。

【 0 2 3 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【 0 2 3 7】

【化 8 0】



30

を有する式 I の化合物である。

【 0 2 3 8】

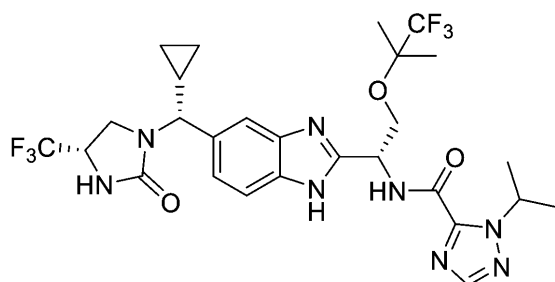
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【 0 2 3 9】

40

50

【化 8 1】



10

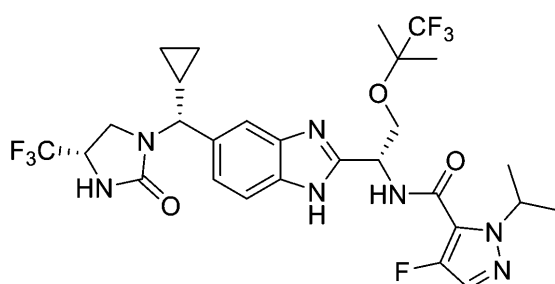
を有する式 I の化合物である。

【 0 2 4 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【 0 2 4 1】

【化 8 2】



20

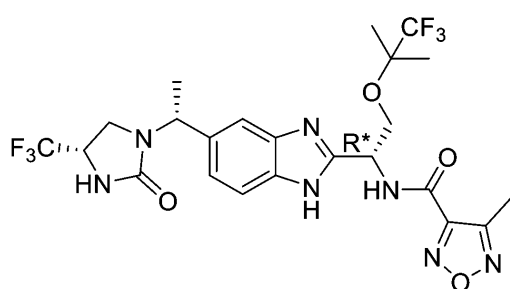
を有する式 I の化合物である。

【 0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【 0 2 4 3】

【化 8 3】



30

を有する式 I の化合物である。

【 0 2 4 4】

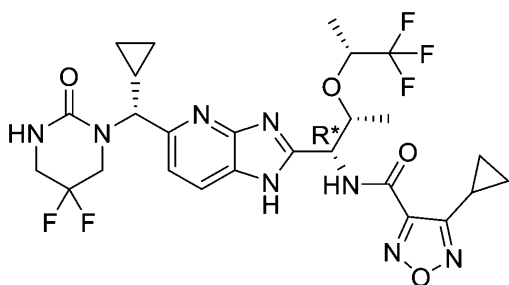
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【 0 2 4 5】

40

50

【化 8 4】



10

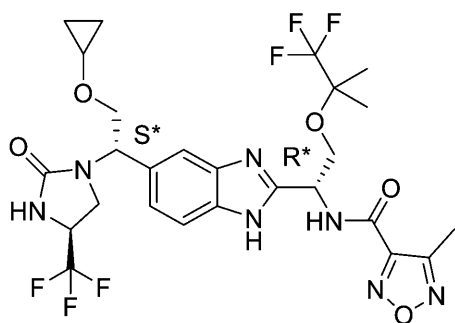
を有する式 I の化合物である。

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【0 2 4 7】

【化 8 5】



20

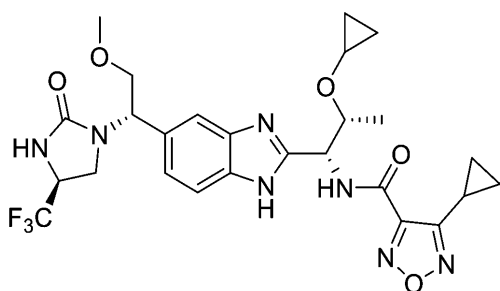
を有する式 I の化合物である。

【0 2 4 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、以下の構造：

【0 2 4 9】

【化 8 6】



30

を有する式 I の化合物である。

【0 2 5 0】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与（例えば、錠剤又はカプセル）用に製剤化される。

【0 2 5 1】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを混合することによって製造された、医薬組成物である。

【0 2 5 2】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、式 I の化合物、又はその薬学的

50

に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを混合することを含む、医薬組成物を製造するためのプロセスである。

【0253】

治療的使用

本出願はまた、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、有効量の式Iの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を投与することを含む、方法を対象とする。

【0254】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療又は改善するための方法であって、治療又は改善を必要とする対象に、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投与することを含む、方法である。

10

【0255】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、方法である。

20

【0256】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬である、方法である。

【0257】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬性関節炎である、方法である。

30

【0258】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、関節リウマチである、方法である。

40

【0259】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、強直性脊椎炎である、方法である。

【0260】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、治療有効量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容

50

される塩を投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、化膿性汗腺炎である、方法である。

【0261】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、水疱性類天疱瘡である、方法である。

【0262】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、アトピー性皮膚炎である、方法である。

10

【0263】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、白斑である、方法である。

20

【0264】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、及び／I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療又は改善するための方法であって、治療又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、多発性硬化症である、方法である。

【0265】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、全身性エリテマトーデスである、方法である。

30

【0266】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、喘息である、方法である。

【0267】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、ブドウ膜炎である、方法である。

40

【0268】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、慢性閉塞性肺障害である、方法である。

50

【0269】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、多発性骨髄腫である、方法である。

【0270】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩が、（例えば、錠剤又はカプセルとして）経口投与される、方法である。

10

【0271】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、治療有効量が、約10mg～300mg QDの用量である、方法である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約20mg～200mg QDの用量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約50mg～100mg QDの用量である。

20

【0272】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、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投与することを含み、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、治療有効量が、約10mg～300mg BIDの用量である、方法である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約20mg～200mg BIDの用量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約50mg～100mg BIDの用量である。

30

【0273】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための、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の使用である。

40

【0274】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ブドウ膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、I L-17 Aによって媒介される炎症性の症候群、障害

50

、又は疾患を治療及び／又は改善するための医薬品の製造における、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用である。

【0275】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、治療有効量の式Ⅰの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を投与することを含む、方法である。

【0276】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患であって、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、アレルギー性喘息、ステロイド抵抗性喘息、好中球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、ブドウ膜炎、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、治療及び／又は改善を必要とする対象に、治療有効量の式Ⅰの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を投与することを含む、方法である。

10

【0277】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患であって、乾癬、乾癬性関節炎、及び強直性脊椎炎からなる群から選択される症候群、障害、又は疾患を治療又は改善する方法であって、治療又は改善を必要とする対象に、治療有効量の式Ⅰの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を投与することを含む、方法である。

20

【0278】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、治療有効量の少なくとも1つの式Ⅰ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によって、哺乳動物においてIL-17活性を調節する方法である。

【0279】

また、本明細書で開示されるのは、インターロイキン-17の産生を阻害する方法であって、阻害を必要とする対象に、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投与することを含む、方法である。

30

【0280】

併用療法

式Ⅰの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品はまた、1つ又は2つ以上の追加の治療剤と組み合わせて使用され得る。

【0281】

いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上の追加の治療剤は、抗炎症剤、免疫調節剤、及び免疫抑制剤からなる群から選択される。

【0282】

いくつかの実施形態では、1つ又は2つ以上の追加の治療剤は、抗TNF α 剤、例えば、インフリキシマブ（Remicade（登録商標））、アダリムマブ（Humira（登録商標））、セルトリズマブペゴール（Cimzia（登録商標））、ゴリムマブ（Simponi（登録商標））、エタネルセプト（Enbrel（登録商標））、サリドマイド（Immunoprin（登録商標））、レナリドマイド（Revlimid（登録商標））及びボマリドマイド（Pomalyst（登録商標）／Imnovid（登録商標））；ウステキヌマブ（Stelara（登録商標））などの抗p40抗体剤；並びにグセルクマブ（Tremfya（登録商標））、チルドラキズマブ（Ilumya（商標）／Ilumetri）、リサンキズマブ（Skyrizi（商標））、及びミリキズマブなどの抗p19抗体剤からなる群から選択される。

40

【0283】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17によって媒介される

50

炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善することを必要とする対象において、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、抗炎症剤、免疫調節剤、又は免疫抑制剤などの1つ若しくは2つ以上の追加の治療剤との併用療法で、治療有効量の式Iの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を対象に投与することを含み、当該症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、アレルギー性喘息、ステロイド抵抗性喘息、好中球性喘息、慢性閉塞性肺疾患、ブドウ膜炎、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、方法である。

【0284】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるのは、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善することを必要とする対象において、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、抗炎症剤又は免疫抑制剤などの1つ若しくは2つ以上の追加の治療剤との併用療法で、治療有効量の式Iの化合物若しくはその薬学的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を対象に投与することを含み、当該症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎である、方法である。いくつかの実施形態では、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患は、乾癬である。いくつかの実施形態では、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患は、乾癬性関節炎である。いくつかの実施形態では、IL-17によって媒介される炎症性の症候群、障害、又は疾患は、強直性脊椎炎である。

【0285】

投与レジメン

IL-17A調節剤として用いられる場合、本明細書に開示される化合物は、1日分の用量を単回で又は分割して、約0.5mg～約1g、好ましくは約0.5mg～約500mgの投与範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態では、投与量は、約5mg～400mgである。いくつかの実施形態では、投与量は、約10mg～300mgである。いくつかの実施形態では、投与量は、約0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は100mgの式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、投与量は、約100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、又は200mgの式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、投与量は、約200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、又は300mgの式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、投与量は、約300、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、又は400mgの式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、投与量は、約400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、又は500mgの式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0286】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩は、約10mg～300mg QDの投与範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態では、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩は、約20mg～200mg QDの投与範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態では、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩は、約50mg～100mg QDの投与範囲内の有効量で投与され得る。

【0287】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩は、約10mg～300mg B I Dの投与範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩は、約20mg～200mg B I Dの投与範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩は、約50mg～100mg B I Dの投与範囲内の有効量で投与され得る。

【0288】

投与量は、投与経路、レシピエントの健康状態、体重及び年齢、治療頻度、並びに同時かつ無関係な治療の存在等の要因に影響される。

【0289】

また、本発明の化合物、又はその医薬組成物の治療有効用量が、所望の効果に応じて変動することも当業者に自明である。したがって、最適投与量は、当業者によって容易に決定され得、使用される具体的な化合物、投与方法、調製物の力価、及び病状の進行度に応じて変動する。加えて、対象の年齢、体重、食事、及び投与時間を含む、治療されている具体的な対象に関連する要因は、用量を適切な治療的レベルに調整する必要性を生じさせるものである。したがって、上記の投与量は平均的な場合の例である。当然ながら、これよりも多いか又は少ない投与量範囲が有効である個々の例があり得、かかる例も本発明の範囲内である。

【0290】

薬学的に許容される塩

薬学的に許容される酸性／アニオン性の塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジドが挙げられるが、これらに限定されない。また、有機酸又は無機酸としては、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、グリコール酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、シュウ酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サッカリン酸又はトリフルオロ酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0291】

薬学的に許容される塩基性／カチオン性の塩としては、アルミニウム、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1, 3-ジオール（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、トロメタン、又は「T R I S」としても知られる）、アンモニア、ベンザチン、テブチルアミン、カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、クロロプロカイン、コリン、重炭酸コリン、塩化コリン、シクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、LiOMe、L-リジン、マグネシウム、メグルミン、NH₃、NH₄OH、N-メチル-D-グルカミン、ピペリジン、カリウム、カリウム-テブトキシド、水酸化カリウム（水溶液）、プロカイン、キニーネ、ナトリウム、炭酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、又は亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。

【0292】

医薬組成物

式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩は、任意の既知の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中に製剤化され得る。例示的な担体としては、あらゆる好適な溶媒、

10

20

30

40

50

分散溶媒、コーティング、抗菌及び抗カビ剤、並びに等張剤が挙げられるが、これらに限定されない。製剤の構成成分でもあり得る例示的な賦形剤としては、充填剤、結合剤、崩壊剤及び潤滑剤が挙げられる。

【0293】

式Iの化合物の薬学的に許容される塩としては、無機又は有機の酸又は塩基から形成される、従来の非毒性塩又は四級アンモニウム塩が挙げられる。かかる酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、ドデシル硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩及び酒石酸塩が挙げられる。塩基性塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミノ塩などの有機塩基との塩、並びにアルギニンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。また、塩基性の窒素含有基は、例えばハロゲン化アルキルによって四級化されてもよい。

10

【0294】

本発明の医薬組成物は、その使用目的を達成する任意の手段によって投与することができる。例としては、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、局所、頬、又は眼経路による投与が挙げられる。代替的に又は同時に、経口経路により投与されてもよい。非経口投与用に好適な製剤としては、例えば、水溶性の塩、酸性溶液、アルカリ性溶液、デキストロース水溶液、等張炭水化物溶液、及びシクロデキストリン包接錯体などの水溶性形態の活性化合物の水溶液が挙げられる。

20

【0295】

また、本明細書で開示されるのは、薬学的に許容される担体を、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩のうちのいずれかと混合することを含む、医薬組成物を製造する方法である。加えて、本出願は、薬学的に許容される担体を、本発明の化合物のうちのいずれかと混合することによって製造された医薬組成物を含む。

【実施例】

【0296】

略記

本明細書及び本出願を通して、以下の略語が使用され得る。

30

【0297】

40

50

【表 6 - 1】

Å	オングストローム
Ac	アセチル
atm	雰囲気
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
br	ブロード
BTEAC	ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド
Bu	ブチル
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
CDI	1, 1'-カルボニルジイミダゾール
δ	標準から低磁場側の百万分率におけるNMR化学シフト
d	二重線
d	日
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニツヒ塩基)
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
FA	ギ酸
g	グラム
h	時間
ハンチュエステル	ジエチル1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-3, 5-ピリジンジカルボキシレート
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高圧液体クロマトグラフィ
Hz	ヘルツ

10

20

30

40

50

【 0 2 9 8 】

【表 6 - 2】

(上記表の続き)

i	イソ	
IPA	イソプロパノール	
J	カップリング定数(NMR分光法)	
L	リットル	
LAH	水素化リチウムアルミニウム	
LC	液体クロマトグラフィ	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LED	発光ダイオード	
m	ミリ又は多重線	10
m/z	質量電荷比	
M ⁺	親分子イオン	
M	モル濃度(モル/リットル)又はメガ	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
min	分	
μ	マイクロ	
MS	質量分析	
MTBE	tert-ブチルメチルエーテル	
n	ノルマル	
n	ナノ	
N	規定度(当量濃度)	20
NMR	核磁気共鳴	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
Pd/C	炭素上のパラジウム	
p	パラ	
Ph	フェニル	
PPTS	ピリジニウムp-トルエンスルホネート	
Pr	プロピル	
Psi	平方インチ当たりのボンド	
rt	室温	
RuPhos Pd G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート	
s	一重線	
SEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル	30
SFC	超臨界流体クロマトグラフィ	
t	三級	
t	三重線	
T ₃ P	1-プロパンホスホン酸無水物	
TEA	トリエチルアミン	
tert	三級	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMEDA	N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン	
Ts	パラ-トルエンスルホニル(トシル)	

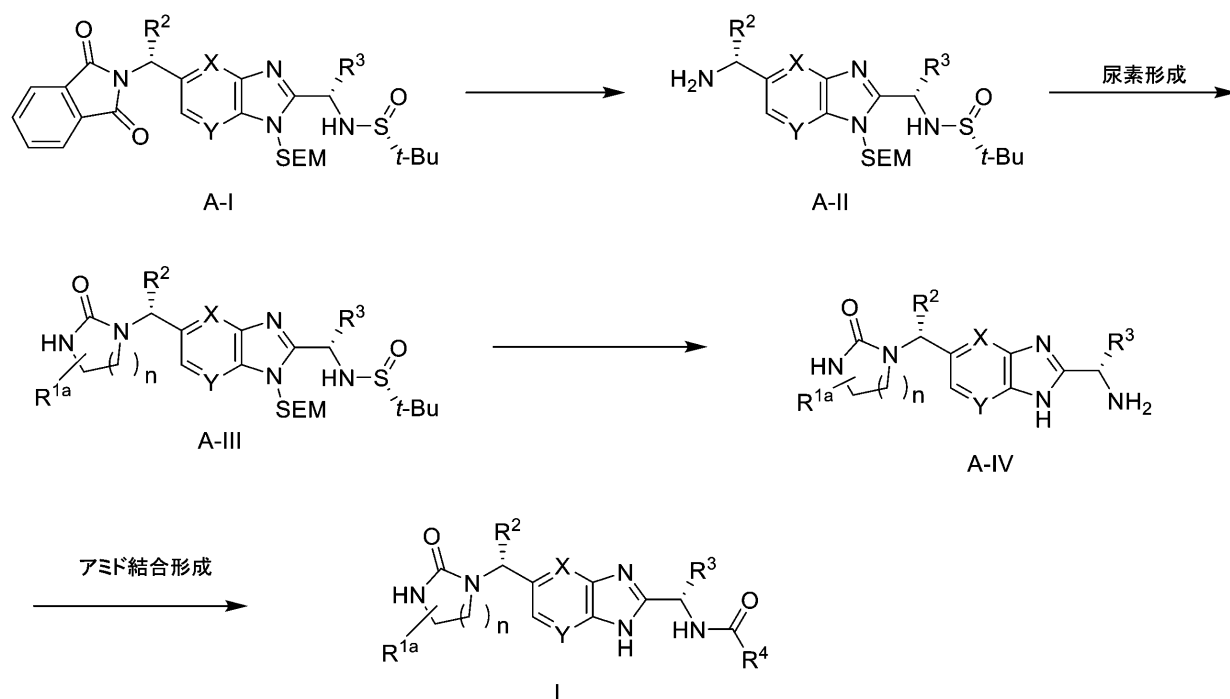
【0299】

40

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩を調製するのに有用である、本明細書で開示されるプロセス及び中間体である。

【0300】

【化 8 7】
スキーム 1



10

20

30

40

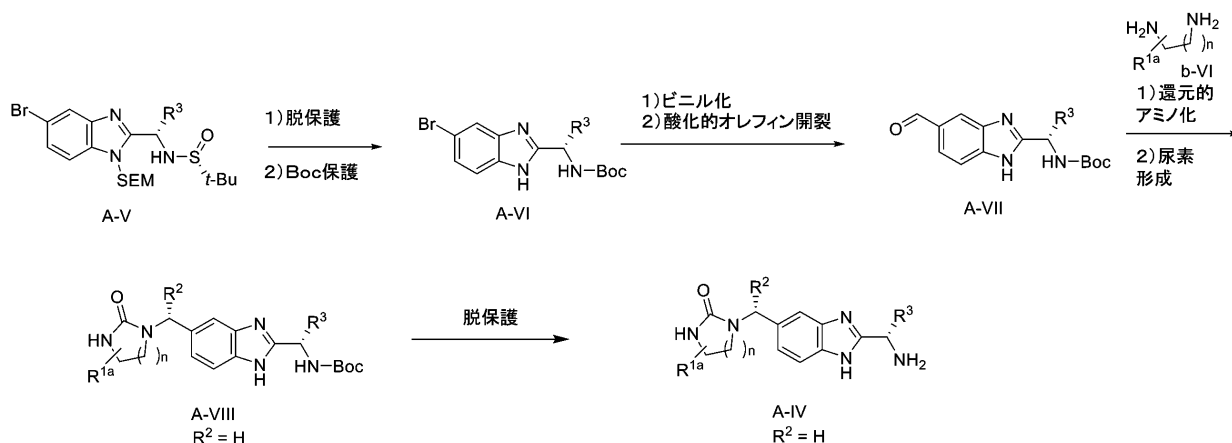
50

【0301】

本発明における式 I の化合物は、スキーム 1 に示すように調製することができる。エタノールなどの溶媒中でヒドラジンなどの試薬を使用して化合物 A-I 内のフタリイミド基を脱保護すると、アミン A-II が得られる。これらの条件は、以降「フタリイミド脱保護条件」として知られる。化合物 A-II は、「尿素形成条件」として知られる一連の反応によって化合物 A-III に変換することができる。これは、例えば、(1) 化合物 A-II に存在するアミンを、(S)-ベンジル 4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2,2-ジオキシドなどの活性化アミノアルコールと反応させることによってジアミンを調製することによって達成することができる。次いで(2)、この反応から形成された付加物を、水素化条件などの還元条件に供して、ジアミンを得る。次いで、得られたジアミンを、THF 又は DCM などの溶媒中で CDI 又はトリホスゲンで処理して、化合物 A-III を得ることができる。メタノール、1,4-ジオキサン若しくは EtOAc、又はそれらの混合物などの溶媒中、塩酸などの試薬を使用してスルフィンアミド及び SEM 保護基を脱保護すると、アミン A-IV が得られる。これらの条件は、「SEM 脱保護条件」として知られる。式 I の化合物は、様々な方法によってアミン A-IV から調製することができ、そのうちのいくつかを以下に記載する。アミン A-IV とカルボン酸 (R^4CO_2H) との間のアミド結合形成は、DIPEA などの塩基の存在下、DMF、MeCN、又は DCM などの溶媒中、HOBt などの添加剤を用いて又は用いずに、HATU、T3P、又は EDCI などのカップリング剤を使用して、式 I の化合物を得ることによって達成することができる。代替的に、アミド結合形成は、DCM 又は THF などの溶媒中、DIPEA 又は DMAP などの添加剤の存在下で、カルボン酸塩化物 (R^4CO_2Cl) などの試薬でアミン A-IV を処理して、式 I の化合物を得ることによって達成することができる。加えて、アミン A-IV を、アセトニトリルなどの溶媒中、DIPEA などの試薬の存在下で N-ヒドロキシコハク酸エステルで処理して、式 I の化合物を提供することができる。

【0302】

【化 8 8】
スキーム 2



10

20

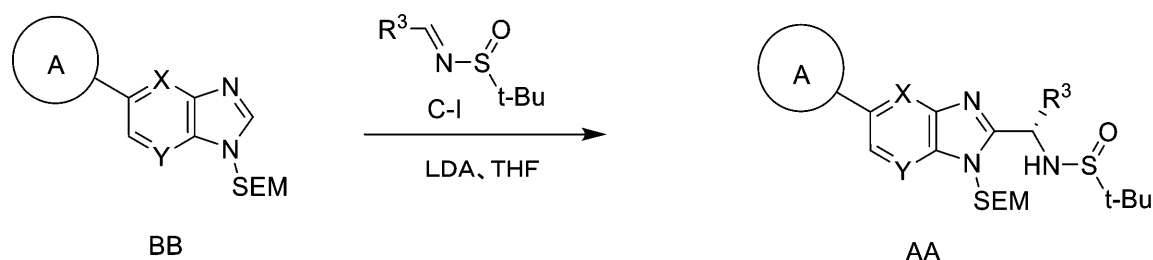
30

【0303】

アミン A-I V は、スキーム 2 に示すように調製することもできる。SEM 脱保護条件を使用して A-V 内の SEM 及びスルフィンイミド保護基を脱保護し、続いて、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下でジ-tert-ブチルジカーボネートなどの試薬を使用して、得られたアミンを Boc 基で保護すると、化合物 A-V I が得られる。中間体 A-V I は、1) ジクロロメタンなどの溶媒中、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボラニドなどの試薬、 K_3PO_4 などの添加剤、及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 錯体などの触媒でのビニル化、及び、2) $K_2O \cdot 2H_2O$ 及び $NaIO_4$ などの試薬を用いた前の工程で調製したオレフィンの酸化的開裂の 2 工程の順序を介してアルデヒド A-V I I に変換することができる。酢酸などの添加剤の存在下、メタノールなどの溶媒中、 $NaCNBH_3$ などの還元的アミノ化条件下で、アルデヒド A-V I I をジアミン (b-V I) で処理し、続いて、DCM などの溶媒中、トリホスゲン又は CDI などの試薬で処理すると、対応する環状尿素 A-V I I I が得られる。次いで、DCM などの溶媒中で TFA などの試薬を使用して A-V I I I を Boc 脱保護すると、アミン A-I V が得られる。

【0304】

【化 8 9】
スキーム 3



40

【0305】

スルフィンアミド AA は、スキーム 3 に示すように調製されてもよい。THF などの溶媒中で LDA などの塩基を使用して化合物 BB を脱プロトン化し、続いてスルフィンイミン C-I で処理すると、スルフィンアミド AA が得られる。式中、

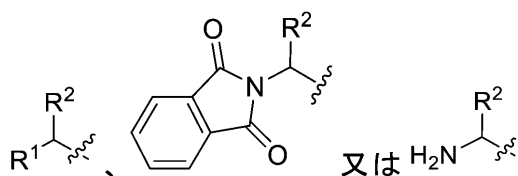
【0306】

【化 9 0】

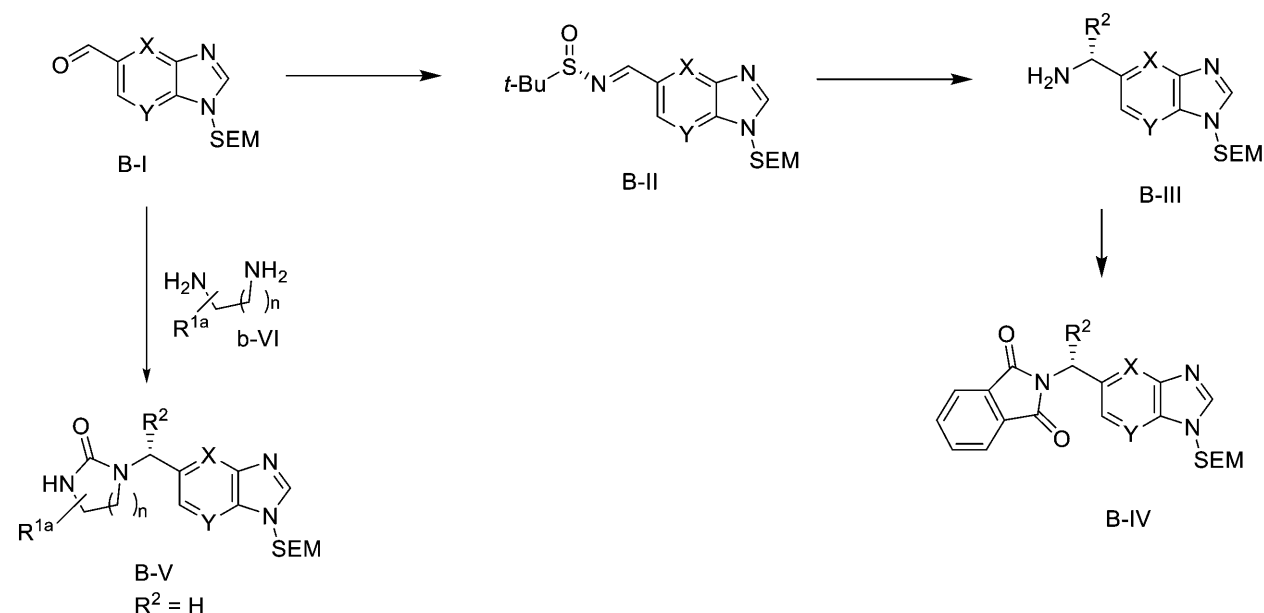


50

は、H、ハロ、
【0307】
【化91】



である。
【0308】
【化92】
スキーム4



【0309】

化合物B-V及びB-IVは、スキーム4に示すように調製することができる。DCMなどの溶媒中、PPTS及び硫酸銅などの添加剤の存在下、アルデヒドB-Iを2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドで処理して、スルフィンイミドB-IIを得ることができる。 R^2M （式中、Mは、Li、MgCl、又はMgBrである）などの好適な求核試薬を化合物B-IIに添加すると、対応する付加物（構造は示されていない）が得られ、続いて1,4-ジオキサンの溶媒混合物などの溶媒中でHClなどの試薬を使用してスルフィンアミドが除去される。次いで、MeOHにより、対応するアミンB-IIIが得られる。トリエチルアミンなどの塩基の存在下、THFなどの溶媒中でN-カルボキシフタルイミド又はエチル1,3-ジオキソイソインドリン-2-カルボキシレートなどの試薬を使用してフタルイミドとしてB-III内のアミンを保護すると、イミドB-IVが生成される。代替的に、アルデヒドB-Iを、最初に、酢酸などの添加剤の存在下、メタノールなどの溶媒中、 $NaCNBH_3$ などの還元的アミノ化条件下でジアミン（例えば、ジアミンb-VI）で処理し、続いて、DCMなどの溶媒中、トリホスゲン又はCDIなどの試薬で処理して、対応する環状尿素B-Vを得ることができる。

【0310】

10

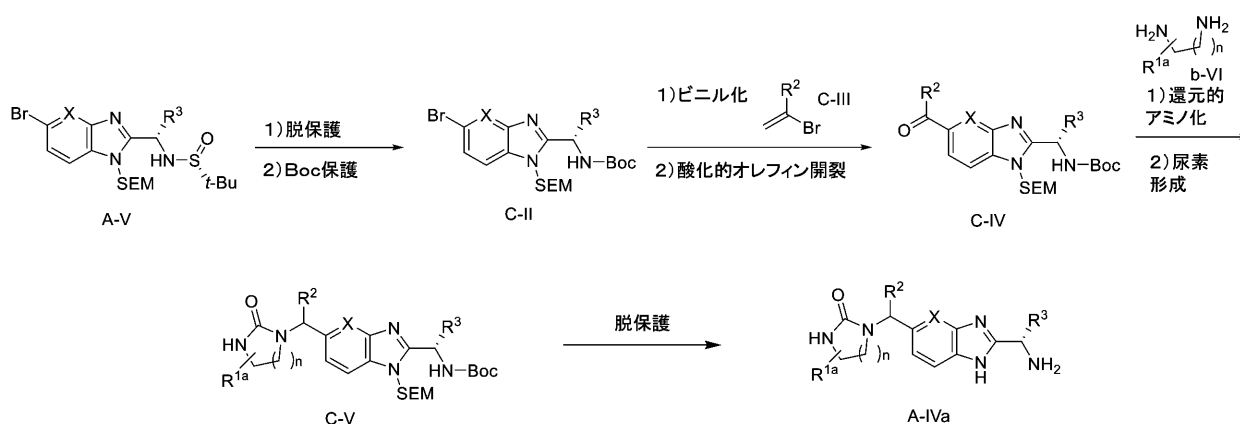
20

30

40

50

【化 9 3】
スキーム 5



10

20

30

40

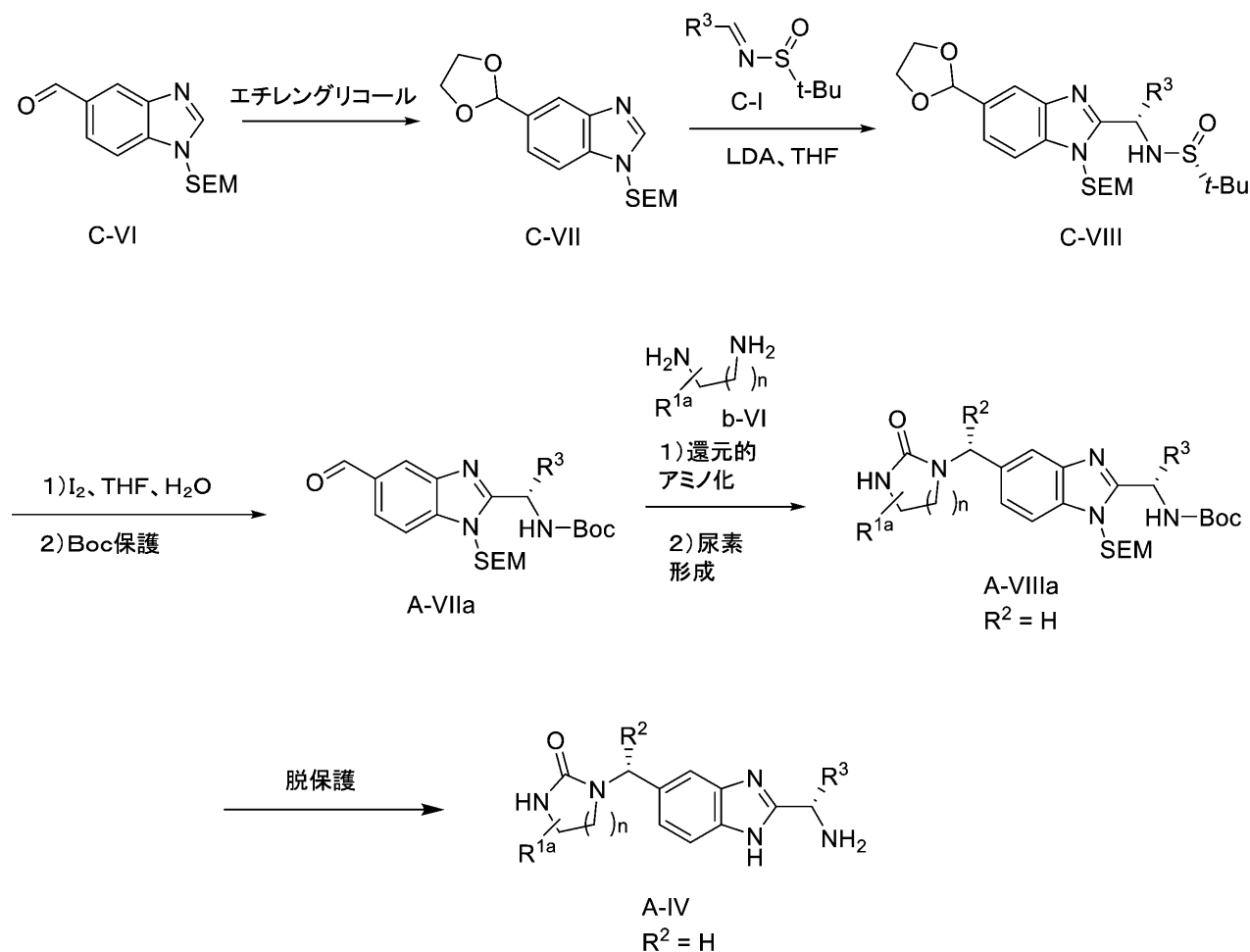
50

【0311】

アミン A-I V a は、スキーム 5 に示すように調製することができる。T H F 及び水などの溶媒中でヨウ素などの試薬を使用して A-V 内のスルフィニミド保護基を脱保護し、続いて炭酸ナトリウム又は T E A などの塩基の存在下でジ-tert-ブチルジカーボネートなどの試薬を使用して得られたアミン（構造は示されていない）を B o c 基で保護すると、化合物 C-I I が得られる。ハロゲン化中間体 C-I I は、1) ジクロロメタンなどの溶媒中、ビス（ピナコラト）ジボロン、酢酸カリウム及び K_3PO_4 などの添加剤、及びメシラート〔（ジ（1-アダマンチル）-n-ブチルホスフィン）-2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）〕パラジウム（I I）などの触媒を用いた C-I I I などの試薬によるビニル化、並びに 2) $K_2O s O_4 \cdot 2 H_2 O$ 及び $N a I O_4$ などの試薬を用いた前の工程で調製したオレフィンの酸化的開裂の 2 工程の順序によってケトン C-I V に変換することができる。ケトン C-I V は、2 工程プロセスを介して化合物 C-V に変換することができる：（1） $N a C N B H_3$ などの還元的アミノ化条件下で、テトライソプロポキシチタンなどの添加剤を用いて、又は用いずに、酢酸などの添加剤の存在下、メタノールなどの溶媒中で化合物 C-I V をジアミン（b-V I）で処理し、次いで、（2）D C M などの溶媒中、トリホスゲン又はカルボニルジイミダゾール（C D I）などの試薬で工程（1）で形成された付加物を処理すると、対応する環状尿素 C-V が得られる。1, 4-ジオキサンなどの溶媒中、H C l などの試薬を使用して、C-V の B o c 及び S E M 脱保護により、アミン A-I V a が得られる。

【0312】

【化 9 4】
スキーム 6



10

20

30

40

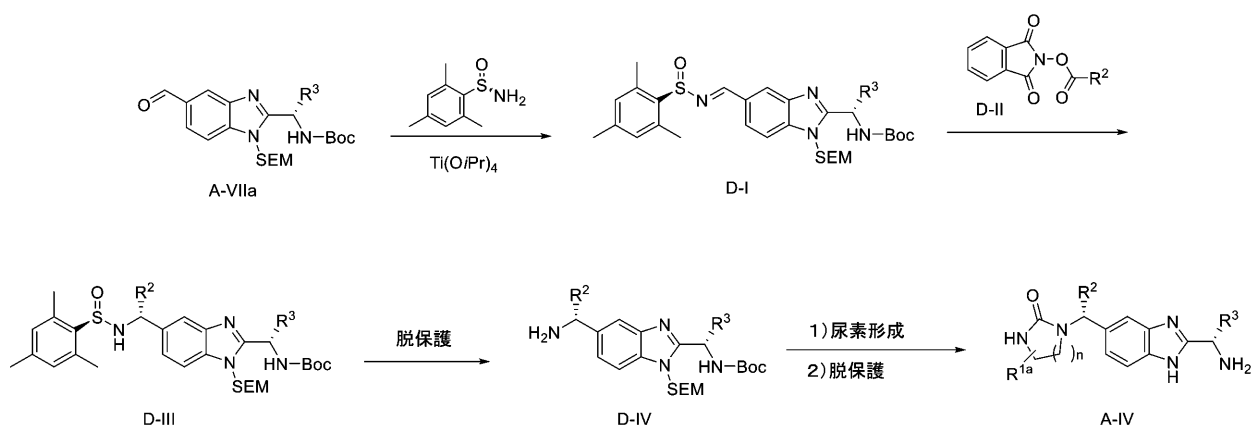
50

【0313】

アミンA-I Vは、スキーム6に示すように調製することもできる。p-トルエンスルホン酸一水和物などの触媒の存在下で、エチレングリコールなどの試薬で化合物C-VI中のアルデヒドを保護すると、化合物C-VIIが得られる。THFなどの溶媒中でLDAなどの塩基を使用して化合物C-VIIを脱プロトン化し、続いてスルフィニミンC-Iで処理すると、スルフィンアミドC-VIIIが得られる。THF及び水などの溶媒中、ヨウ素などの試薬で処理することによってスルフィンアミド及びアセタール保護基を脱保護し、続いて炭酸ナトリウム又はトリエチルアミンなどの塩基の存在下、ジ-tert-ブチルジカーボネートなどの試薬を使用して、得られたアミンをBoc基で保護すると、化合物A-VIIaが得られる。酢酸などの添加剤の存在下、メタノールなどの溶媒中、NaCNBH₃などの還元的アミノ化条件下で、アルデヒドA-VIIaをジアミン(b-VI)で処理し、続いて、DCMなどの溶媒中、トリホスゲン又はCDIなどの試薬で処理すると、対応する環状尿素A-VIIIaが得られる。次いで、DCMなどの溶媒中でTFAなどの試薬を使用して化合物A-VIIIaをBoc脱保護すると、アミンA-IVが得られる。

【0314】

【化 9 5】
スキーム 7

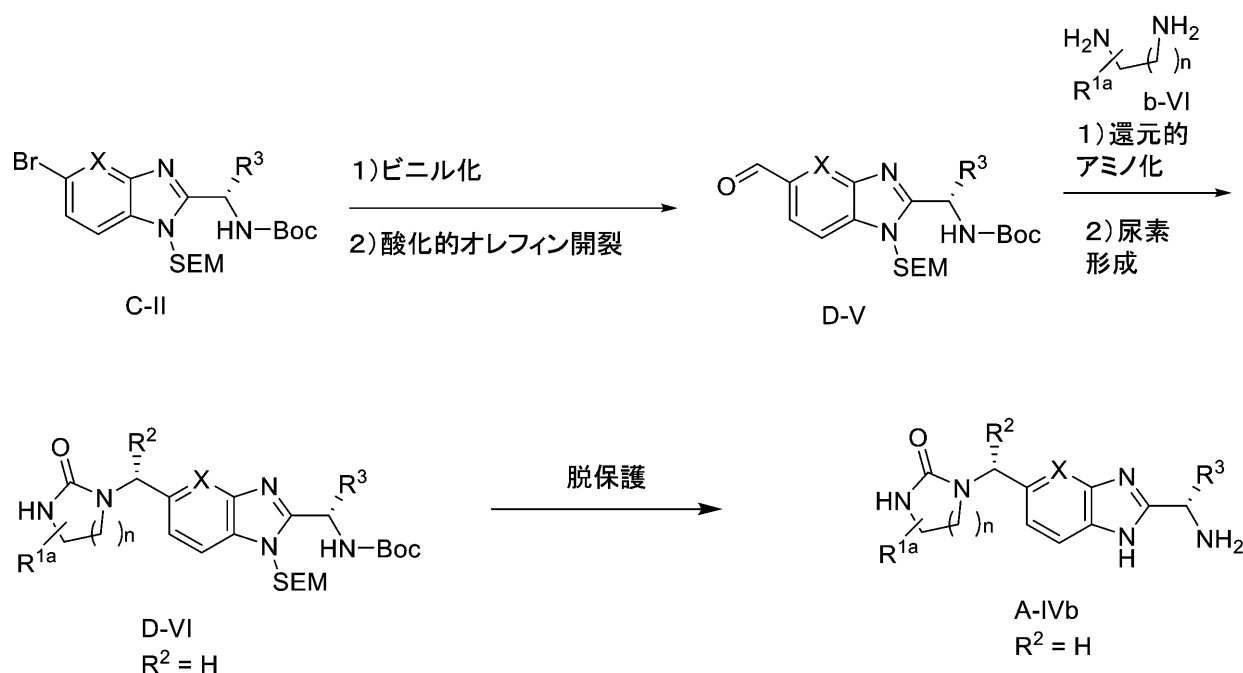


【0315】

化合物 A-I V は、スキーム 7 に示すように調製することもできる。THF などの溶媒中、チタニイソプロポキシドなどの添加剤の存在下で、アルデヒド A-VII a を (R)-2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルフィンアミドで処理すると、スルフィンイミド D-I が得られる。DMSO などの溶媒中、ハンチュエステルなどの試薬及び DIPEA などの塩基の存在下で、スルフィンイミド D-I をジオキソイソインドリン D-II で処理すると、化合物 D-III が得られる。化合物 D-III を、EtOAc などの溶媒中、HCl などの酸で処理すると、アミン D-IV が得られる。化合物 D-IV は、スキーム 1 に示されるように、化合物 A-II の化合物 A-I V への変換を記載する方法と類似の方法を用いて、アミン A-I V に変換することができる。

【0316】

【化 9 6】
スキーム 8



【0317】

アミン A-I V b は、スキーム 8 に示すように調製することができる。ハロゲン化中間体 C-II は、1) ジクロロメタン又は 1, 4-ジオキサンなどの溶媒中、カリウムトリ

10

20

30

40

50

フルオロ（ビニル）ボラニドなどの試薬、 K_3PO_4 などの添加剤、及び〔1，1′-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）錯体などの触媒でのビニル化、及び、2） $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ 及び $NaIO_4$ などの試薬を用いた前の工程で調製したオレフィンの酸化的開裂の2工程の順序を介してアルデヒドD-Vに変換することができる。酢酸などの添加剤の存在下、メタノールなどの溶媒中、 $NaCNBH_3$ などの還元的アミノ化条件下で、アルデヒドD-Vをジアミン（b-VI）で処理し、続いて、DCM又はTHFなどの溶媒中、トリホスゲン又はCDIなどの試薬で処理すると、対応する環状尿素D-VIが得られる。次いで、1，4-ジオキサンなどの溶媒中のHClなどの試薬を使用する化合物D-VIのBoc及びSEM脱保護により、アミンA-IVbが得られる。

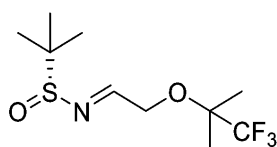
10

【0318】

中間体1：（R，E）-2-メチル-N-（2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチリデン）プロパン-2-スルフィンアミド

【0319】

【化97】



20

【0320】

工程A：3-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）プロパン-1-エン。0℃のNMP（40mL）中のNaH（6.9g、172mmol、鉱油中60%分散液）の懸濁液に、2-トリフルオロメチル-2-プロパノール（20g、156mmol）をゆっくり添加し、ガス発生が止むまで混合物を0℃で攪拌した。臭化アリル（13.3mL、156mmol）を添加し、反応混合物を室温まで徐々に温めながら16時間攪拌した。この物質を蒸留（大気圧、190℃）によって精製して、表題化合物を透明な油として収率57%で得た。

【0321】

工程B：（R，E）-2-メチル-N-（2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチリデン）プロパン-2-スルフィンアミド。CH₂Cl₂（300mL）中の3-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）プロパン-1-エン（15.0g、89.2mmol、工程A）の溶液を-78℃まで冷却し、次いでオゾンで20分間処理した。反応ヘッドスペースをN₂でパージし、次いでジメチルスルフィド（7.3mL、98mmol）を添加し、混合物を室温まで温めた。4時間攪拌した後、（R）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（10.8g、89.2mmol）及び硫酸銅（43.6g、268mmol）を添加し、次いで攪拌を16時間続けた。この混合物を珪藻土（例えば、Celite（登録商標））で濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ（0～60% EtOAc／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を収率34%で得た。

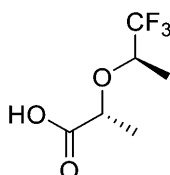
30

【0322】

中間体2：（R）-2-（（（R）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロパン酸

【0323】

【化98】



50

【0324】

水素化ナトリウム（3.5 g、88 mmol、鉱油中60%分散液）を、DMF（70 mL）中の（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール（5.0 g、44 mmol）の溶液に0℃で少しずつ添加した。得られた混合物を25℃で30分間攪拌した後、再び0℃まで冷却した。DMF（5 mL）中の（S）-2-ブロモプロパン酸（6.0 g、40 mmol）の別の溶液を0℃で添加し、得られた混合物を室温まで温め、12時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を氷冷水（100 mL）に注ぎ入れ、MTBE（25 mL）で抽出した。混合物のpHがpH=5~6になるまで、2N HCl水溶液（15 mL）を添加することによって、水層のpHを調整した。この水層をMTBE（80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物が黄色油として収率93%で得られ、これを更に精製することなく使用した。

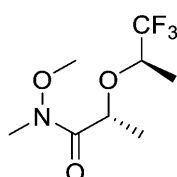
10

【0325】

中間体3：（R）-N-メトキシ-N-メチル-2-（（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロパンアミド

【0326】

【化99】



20

【0327】

丸底フラスコに、（R）-2-（（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロパン酸（7.6 g、41 mmol、中間体2）、DMF（70 mL）、HATU（20 g、53 mmol）、及びDIPEA（18 mL、102 mmol）を入れた。混合物を5分間攪拌した後、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（6.0 g、61 mmol）を添加した。得られた溶液を12時間攪拌し、その時間の後、反応物を水（30 mL）でクエンチし、MTBE（50 mL）で希釈した。有機層を分離し、水層をMTBE（80 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（9~17% EtOAc／石油エーテル）で精製し、表題化合物を収率58%で黄色油として得た。

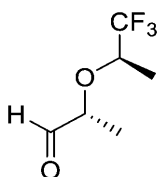
30

【0328】

中間体4：（R）-2-（（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロパナール

【0329】

【化100】



40

【0330】

丸底フラスコに、（R）-N-メトキシ-N-メチル-2-（（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロパンアミド（5.4 g、24 mmol、中間体3）及びTHF（300 mL）を入れ、-78℃まで冷却し、LAH（4.5 g、120 mmol）を少しずつ添加した。得られた混合物を-78℃で約1時間攪拌し、そ

50

の後 -78°C で水(20 mL)を滴下してクエンチした。酒石酸カリウムナトリウムの飽和溶液(120 mL)を添加し、溶液を30分間攪拌し、次いでMTBE(120 mL $\times$ 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物が収率100%で得られ、これを更に精製することなく使用した。

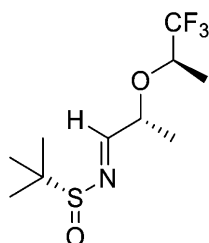
【0331】

中間体5：(R, E)-2-メチル-N-((R)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド

【0332】

10

【化101】



【0333】

20

丸底フラスコに、(R)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパナール(4.0 g、24 mmol、中間体4)、DCM(200 mL)、 CuSO_4 (15 g、94 mmol)、4 Åモレキュラーシーブ(4.0 g)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.7 g、47 mmol)、及びPPTS(0.59 g、2.4 mmol)を入れ、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。この懸濁液を珪藻土(例えば、Celite(登録商標))を通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc(100 mL)ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮した。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(17~25% EtOAc/石油エーテル)で精製し、表題化合物を収率40%で黄色油として得た。

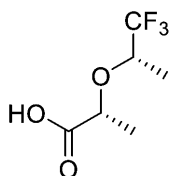
【0334】

30

中間体6：(R)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパン酸

【0335】

【化102】



40

【0336】

中間体2の合成について記載したように、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールの代わりに、(S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールを使用して、表題化合物を収率80%で調製した。

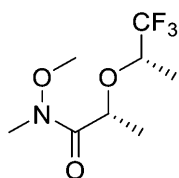
【0337】

中間体7：(R)-N-メトキシ-N-メチル-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパンアミド

【0338】

50

【化 1 0 3】



【0 3 3 9】

中間体 3 の合成について記載したように、(R) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロパン酸の代わりに、(R) - 2 - (((S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロパン酸 (中間体 6) を使用して、表題化合物を収率 4 6 % で調製した。

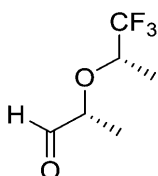
10

【0 3 4 0】

中間体 8 : (R) - 2 - (((S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロパナール

【0 3 4 1】

【化 1 0 4】



20

【0 3 4 2】

中間体 4 の合成について記載したように、(R) - N - メトキシ - N - メチル - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロパンアミドの代わりに、(R) - N - メトキシ - N - メチル - 2 - (((S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロパンアミド (中間体 7) を使用して、表題化合物を収率 8 0 % で調製した。

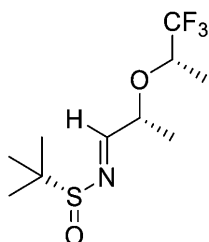
【0 3 4 3】

30

中間体 9 : (R) - 2 - メチル - N - ((R, E) - 2 - (((S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド

【0 3 4 4】

【化 1 0 5】



40

【0 3 4 5】

中間体 5 の合成について記載したように、(R) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロパナールの代わりに、(R) - 2 - (((S) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロパナール (中間体 8) を使用して、表題化合物を収率 5 1 % で調製した。

【0 3 4 6】

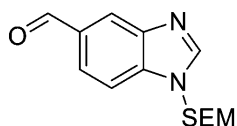
中間体 1 0 : 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [

50

d] イミダゾール-5-カルバルデヒド

【0347】

【化106】



【0348】

工程A：2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1,3-ジオキサラン。Dean-Starkトラップを備えた2Lの一口丸底フラスコに、N₂下で、4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド(50.0g、296mmol)及びトルエン(1.0L)を添加した。エタン-1,2-ジオール(55.0g、886mmol)及びTsOH(1.0g、5.8mmol)を25℃で攪拌しながら順次添加し、得られた混合物をN₂下110℃で5時間攪拌した。混合物を25℃まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた混合物をEtOAc(1L)で溶解させ、水(3×1L)及びブライン(1L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率93%でオフホワイトの固体として得た。

10

【0349】

工程B：N-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-ニトロフェニル)ホルムアミド。2Lの三口丸底フラスコに、N₂下でt-BuOK(78.9g、703mmol)及びNMP(720mL)を入れた。NMP(480mL)中の2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1,3-ジオキサラン(60.0g、281mmol、工程A)及びホルムアミド(57.0g、1.27mol)の溶液を、5℃で攪拌しながら10分間かけて滴下添加した。反応物を5℃で30分間攪拌し、次いで0℃まで冷却し、7Lの飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、得られた混合物をEtOAc(2×2L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5×4L)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体を得た。MTBE/EtOAc(10:1、45mL)の混合物をこの固体に添加し、得られたスラリーを16時間攪拌した。濾過後、濾過ケーキを回収して、表題化合物を収率62%で黄色固体として得た。

20

【0350】

工程C：N-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ホルムアミド。2Lの三口丸底フラスコに、N-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-ニトロフェニル)ホルムアミド(40.8g、171mmol、工程B)、SEM-Cl(32.9g、197mmol)、BTEAC(11.2g、49.1mmol)及びDCM(400mL)を入れた。混合物を5℃まで冷却し、NaOH水溶液(10%w/v、400mL)を10分間かけて滴下添加した。反応物を25℃まで温め、3時間攪拌した。層を分離し、有機層を水(3×600mL)及びブライン(600mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率83%で褐色油として得て、これを更に精製することなく使用した。

30

40

【0351】

工程D：1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド。2Lの三口丸底フラスコに、N-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-ニトロフェニル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ホルムアミド(73.0g、198mmol、工程C)、Fe⁰(14.4g、259mmol)、AcOH(300mL)、及びEtOH(730mL)を入れた。得られた混合物を80℃で16時間攪拌し、その時間の後、反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(1L)に溶解し、濾過した。濾液を水(5×1L)、飽和Na₂CO₃水溶液(1L)、及びブライン(1L)で順次洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色油を得、これを次の工程で直接

50

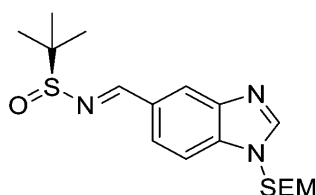
使用した。

【0352】

中間体11：(S, E) - 2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

【0353】

【化107】



10

【0354】

2 Lの三口丸底フラスコに、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド(44.0 g、95.8 mmol、中間体10)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(13.9 g、115 mmol)、KHSO₄(43.4 g、319 mmol)、及びトルエン(800 mL)を入れた。得られた混合物を40℃で4時間攪拌し、その時間の後、反応物を25℃まで冷却した。反応混合物を水(3×1 L)及びブライン(1 L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(1:1石油エーテル/EtOAc)によって精製し、濃縮し、n-ヘプタン(10 V)中で4時間スラリー化し、濾過した。得られた濾過ケーキを回収して、表題化合物を収率70%で黄色固体として得た。

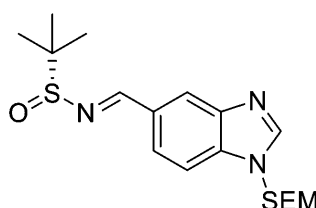
20

【0355】

中間体12：(R, E) - 2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

【0356】

【化108】



30

【0357】

THF(500 mL)に溶解した1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド(16.4 g、59.3 mmol、中間体10)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(14.4 g、119 mmol)の溶液に、ピリジン-1-イウム4-メチルベンゼンスルホネート(1.81 g、6.12 mmol)及び硫酸銅(II)(29.4 g、184 mmol)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した。その時間の後、反応物を室温まで冷却し、珪藻土(例えば、Celite(登録商標))のパッドを通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc(2×200 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/石油エーテル)によって精製して、表題化合物を無色油として得た(収率59%)。

40

【0358】

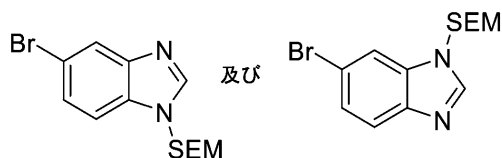
中間体13：5-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1

50

H-ベンゾ[d]イミダゾール及び6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0359】

【化109】



【0360】

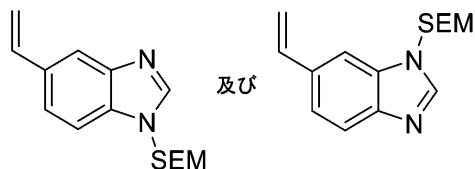
THF (135 mL) 中の5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (20.0 g、102 mmol) の溶液に、NaH (6.09 g、152 mmol、鉱油中60%懸濁液) を添加し、得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、紫色の混合物を0℃まで冷却し、SEM-Cl (46.5 g、279 mmol、49.4 mL) を1時間かけて少しずつ添加した。次いで、黄色混合物を20℃までゆっくりと温め、次いで、その温度で4時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水でゆっくりクエンチし、EtOAc (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0~100%アセトン/ヘキサン) によって精製して、表題化合物の混合物を収率89%で黄色油として得た。

【0361】

中間体14：1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0362】

【化110】



【0363】

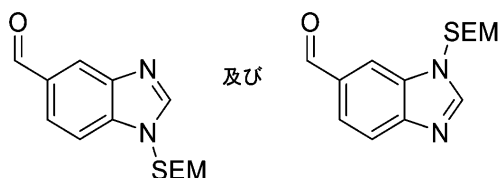
1,4-ジオキサン (100 mL) 及び水 (20 mL) の溶液を窒素で10分間スパージし、続いて5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (7.00 g、21.4 mmol、中間体13)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボラニド (5.40 g、40.3 mmol)、K₃PO₄ (13.6 g、64.1 mmol) 及びジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体 (875 mg、1.07 mmol) を添加した。褐色混合物を85℃で3時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物の混合物を収率91%で黒色油として得て、それを精製せずに直接使用した。

【0364】

中間体15：1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルバルデヒド

【0365】

【化 1 1 1】



【0 3 6 6】

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(560. g、2.04 mol 中間体14)及びNaIO₄(1.75 kg、8.16 mol)の1,4-ジオキサン(5.60 L)及びH₂O(2.24 L)の溶液に、H₂O(100 mL)中のK₂OsO₄・2H₂O(2.42 g、6.56 mmol)を5~10℃で30分にわたって滴下添加した。黄色の懸濁液を25℃で5時間攪拌した。次いで、この反応物をH₂O(5 L)で希釈し、EtOAc(3×5 L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×5 L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下でシリカゲル上に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(33% EtOAc/石油エーテル)によって精製して、表題化合物の混合物を収率78%で黄色固体として得た。

10

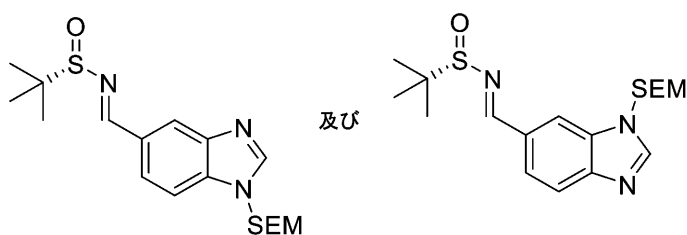
【0 3 6 7】

中間体16：(S, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド及び(S, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

20

【0 3 6 8】

【化 1 1 2】



30

【0 3 6 9】

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルバルデヒド(3.0 g、11 mmol、中間体15)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.0 g、17 mmol)、CuSO₄(5.0 g、31 mmol)及びDCM(20 mL)を合わせ、続いてPPTS(300 g、1.2 mmol)を添加した。青色混合物を35℃で12時間攪拌した。その時間の後、反応混合物を珪藻土(例えば、Celite(登録商標))を通して濾過し、濾過ケーキをDCM(20 mL)で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/石油エーテル)によって精製して、表題化合物の混合物を収率47%で黄色ゴムとして得た。

40

【0 3 7 0】

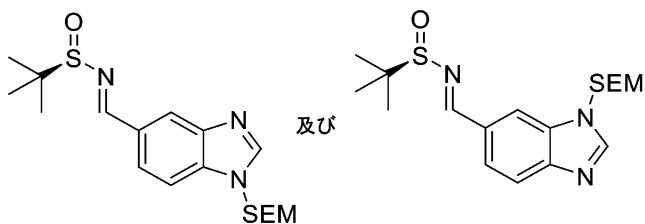
中間体17：(R, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド及び(R, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)メチレン)

50

プロパン-2-スルフィンアミド

【0371】

【化113】



10

【0372】

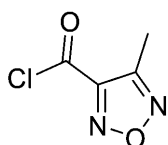
中間体16について記載したように、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを使用して、表題化合物を収率60%で調製した。

【0373】

中間体18：4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボニルクロリド

【0374】

【化114】



20

【0375】

火炎乾燥した丸底フラスコに、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸(5.0g、39mmol)、DCM(78mL)、及び塩化オキサリル(6.7mL、78mmol)を入れた。溶液を0℃まで冷却し、溶液にDMF(0.30mL、4.0mmol)を添加した。混合物を室温まで温めながら4時間攪拌した。次に、混合物を濃縮して黄色油とし、DCMに溶かして、表題化合物の2M溶液を得て、これを更に精製することなく収率100%と仮定してその後の反応に使用した。

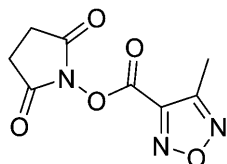
30

【0376】

中間体19：2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート

【0377】

【化115】



40

【0378】

火炎乾燥した丸底フラスコに、N-ヒドロキシスクシンイミド(6.95g、58.6mmol)、DCM(98mL)、及びDIPEA(10.1mL、58.6mmol)を入れた。反応混合物を0℃まで冷却し、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボニルクロリド(19.5mL、39.0mmol、中間体18)を滴下添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。追加の溶媒を添加せずに、反応混合物を水及びブラインで洗浄し、無水MgSO4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%のEtOAc(10%のMeOHを含む)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率50%で無色固体として得た。

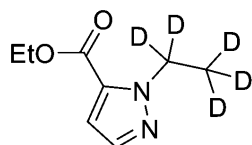
50

【0379】

中間体20：エチル1-（エチル-d₅）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【0380】

【化116】



【0381】

10

1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（6.2 g、44 mmol）、K₂CO₃（9.1 g、66 mmol）、及びDMF（55 mL）の混合物に、ブromoエタン-d₅（5.0 g、44 mmol）を添加し、生じた混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと水との間に分割した。各層を分離し、水層を更にEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物及びその位置異性体を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（10～60%のEtOAc／ヘキサン）によって精製して、第1の溶出画分として収率47%で無色油として表題化合物を得た。

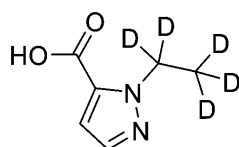
【0382】

中間体21：1-（エチル-d₅）-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

20

【0383】

【化117】



【0384】

THF（61 mL）中のエチル1-（エチル-d₅）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（3.51 g、20.2 mmol、中間体20）の混合物に、2M NaOH水溶液（61 mL、122 mmol）を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。その時間の後、混合物を濃縮してTHFを除去し、次いで、DCM（2×50 mL）で洗浄した。次いで、1NのHCl水溶液の添加によって、水層をpH1に酸性化し、DCM（3×50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を収率85%で白色固体として得た。

30

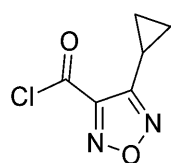
【0385】

中間体22：4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボニルクロリド

【0386】

40

【化118】



【0387】

中間体18の合成について記載したように、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、収率100%と仮定して、表題化合物を調製した。

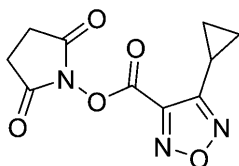
50

【0388】

中間体23：2，5－ジオキソピロリジン－1－イル4－シクロプロピル－1，2，5－オキサジアゾール－3－カルボキシレート

【0389】

【化119】



10

【0390】

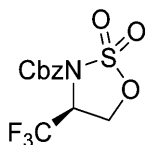
中間体19の合成について記載したように、4－メチル－1，2，5－オキサジアゾール－3－カルボニルクロリドの代わりに、4－シクロプロピル－1，2，5－オキサジアゾール－3－カルボニルクロリド（中間体22）を使用して、表題化合物を収率76%で調製した。

【0391】

中間体24：ベンジル（S）－4－（トリフルオロメチル）－1，2，3－オキサチアゾリジン－3－カルボキシレート2，2－ジオキシド

【0392】

【化120】



20

【0393】

工程A：（S）－ベンジル（1，1，1－トリフルオロ－3－ヒドロキシプロパン－2－イル）カルバメート。（S）－2－アミノ－3，3，3－トリフルオロプロパン－1－オール塩酸塩（5.0g、30mmol）、NaHCO₃（7.6g、91mmol）、攪拌棒、及びH₂O（50mL）を丸底フラスコに加え、得られた溶液をCbzCl（6.2g、36mmol）で処理した。混合物をN₂下、30℃で16時間攪拌した。その時間の後、混合物を水（100mL）で希釈し、酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィ（0～20% EtOAc / DCM）によって精製して、表題化合物を収率80%で白色固体として得た。

30

【0394】

工程B：ベンジル（4S）－4－（トリフルオロメチル）－1，2，3－オキサチアゾリジン－3－カルボキシレート2－オキシド。

40

攪拌棒、CH₃CN（70mL）、及びSOCl₂（4.5mL、62mmol）を窒素下で乾燥丸底フラスコに加え、得られた溶液を－30℃まで冷却した。次に、（S）－ベンジル（1，1，1－トリフルオロ－3－ヒドロキシプロパン－2－イル）カルバメート（6.3g、24mmol、工程A）及びCH₃CN（30mL）からなる溶液を反応容器に10分間かけて滴下添加し、続いてピリジン（10.3mL、127mmol）も10分間かけて滴下添加した。混合物を－30℃で2時間攪拌し、次いで碎氷（100g）上に注ぎ、反応混合物のpHがpH4になるまで10% KHSO₄水溶液で処理した。得られた混合物をDCM（3×50mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃水溶液（50mL）及びブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（0～25%の

50

EtOAc／石油エーテル)によって精製して、表題化合物を収率61%で得た。

【0395】

工程C：ベンジル(S)－4－(トリフルオロメチル)－1,2,3－オキサチアゾリジン－3－カルボキシレート2,2－ジオキシド。

ベンジル(4S)－4－(トリフルオロメチル)－1,2,3－オキサチアゾリジン－3－カルボキシレート2－オキシド(4.5g、15mmol、工程B)、攪拌棒、及びCH₃CN(30mL)を丸底フラスコに添加し、次いで、これを0℃まで冷却し、その後、RuCl₃(302mg、1.46mmol)、NaIO₄(3.4g、16mmol)、及び水(30mL)を入れた。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、氷浴から取り出し、次いで更に4時間攪拌した。次いで、反応混合物をブライン(50mL)で処理し、MTBE(4×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃水溶液(50mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ(20～30%EtOAc／石油エーテル)によって精製して、表題化合物を収率46%で白色固体として得た。

10

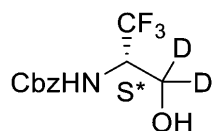
【0396】

中間体25：ベンジル(S*)－(1,1,1－トリフルオロ－3－ヒドロキシプロパン－2－イル－3,3－d₂)カルバメート

【0397】

【化121】

20



【0398】

工程A：メチル2－((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－3,3,3－トリフルオロプロパノエート。500mLの丸底フラスコにNaHCO₃(55g、650mmol)及び水(100mL)を入れ、0℃まで冷却した。次いで、THF(200mL)を添加し、続いてメチル2－アミノ－3,3,3－トリフルオロプロパノエート塩酸塩(25g、130mmol)を少しずつ添加した。5分後、クロロギ酸ベンジル(36.5mL、259mmol)を滴下添加した。0℃で1時間後、反応物をEtOAcで希釈し、二相溶液を分離した。水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、無色固体を得た。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0～30%のEtOAc／ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率40%で白色固体として得た。

30

【0399】

工程B：ベンジル(S*)－(1,1,1－トリフルオロ－3－ヒドロキシプロパン－2－イル－3,3－d₂)カルバメート。丸底フラスコに、メチル2－((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－3,3,3－トリフルオロプロパノエート(2.3g、7.8mmol、工程A)及びMeOH(30mL)を入れ、0℃まで冷却した。NaBD₄(1.0g、24mmol)を少しずつ添加し、添加完了後、フラスコの側面をMeOH(5mL)ですすいだ。0℃で1.5時間後、反応混合物を少量の水でクエンチし、ブラインに注いだ。この溶液をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して無色油を生成し、これは経時的に固化した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0～50%、EtOAc／ヘキサン)によって精製して、ラセミ表題化合物を収率90%で得た。ジアステレオマー混合物を、以下の条件を使用してSFC用に分離した：固定相：Lux Cellulose 2,5um 250×21mm、移動相：15%メタノール：イソプロパノール(1：1)、85%CO₂、流量96mL／分。表題化合物の保持時間は1.66分であった。

40

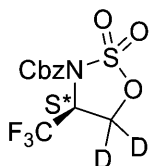
50

【0400】

中間体26：ベンジル（S*）-4-（トリフルオロメチル）-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂ 2,2-ジオキシド

【0401】

【化122】



10

【0402】

工程A：ベンジル（4S*）-4-（トリフルオロメチル）-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂ 2-オキシド。攪拌棒、CH₃CN（39 mL）、及びSOCl₂（2.0 mL、27 mmol）を窒素下で乾燥丸底フラスコに加え、得られた溶液を-48℃まで冷却した。次いで、ベンジル（S*）-（1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル-3,3-d₂）カルバメート（2.8 g、11 mmol、中間体25）及びCH₃CN（17 mL）からなる溶液を反応容器に10分間にわたって滴下添加し、続いてピリジン（4.5 mL、56 mmol）を滴下添加した。混合物を-45℃で15分間攪拌し、-35℃で更に2時間攪拌した。次いで、反応物を碎氷（100 g）上に注ぎ、CH₂Cl₂（50 mL）で希釈した。水層をNaClで飽和させ、層を分離し、有機層を濃縮して残渣を得た。残渣をEtOAc（30 mL）に再溶解し、0.1 N HCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、生成物が無色油として収率99%で得られ、これを更に精製することなく使用した。

20

【0403】

工程B：ベンジル（S*）-4-（トリフルオロメチル）-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂ 2,2-ジオキシド。丸底フラスコに、MeCN（26 mL）中のベンジル（4S*）-4-（トリフルオロメチル）-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂ 2-オキシド（1.0 g、3.3 mmol、工程A）を入れ、0℃まで冷却した。NaIO₄（0.91 g、4.3 mmol）、RuCl₃・3H₂O（11 mg、0.043 mmol）及び水（20 mL）を順次添加し、反応混合物を0℃で40分間攪拌した。出発物質の完全な消費がLCMS分析によって観察された後、反応混合物を追加の水（20 mL）で希釈し、室温まで温め、更に30分間攪拌した。二相溶液を分離し、水層をEtOAc（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（0～50%のEtOAc／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を収率40%で白色固体として得た。

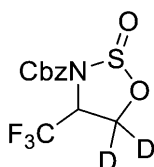
30

【0404】

中間体27：ベンジル4-（トリフルオロメチル）-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂ 2-オキシド

【0405】

【化123】



40

【0406】

50

工程 A：ベンジル（1，1，1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル-3，3-d₂）カルバメート。実施例 25 の合成について記載したように表題化合物を調製した。しかしながら、工程 B において、ベンジル（1，1，1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル-3，3-d₂）カルバメートをキラル SFC 分離に供しなかった。

【0407】

工程 B：ベンジル 4-（トリフルオロメチル）-1，2，3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5，5-d₂ 2-オキシド。丸底フラスコにイミダゾール（2.3 g、33 mmol）、Et₃N（2.5 mL、18 mmol）、及び DCM（69 mL）を入れ、混合物を-40℃まで冷却した。次に、塩化チオニル（0.70 mL、9.5 mmol）を滴下添加し、得られた溶液を5分間攪拌した。次いで、DCM（49 mL）中のベンジル（1，1，1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル-3，3-d₂）カルバメート（2.2 g、8.3 mmol、工程 A）を、添加漏斗を介して滴下添加した。添加が完了したら、反応物を0℃まで温め、1時間攪拌した。この時間の後、水を添加し、二相混合物を DCM で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を更に精製することなく続けた（収率 100%と仮定）。

10

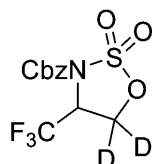
【0408】

中間体 28：ベンジル（トリフルオロメチル）-1，2，3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5，5-d₂ 2，2-ジオキシド

20

【0409】

【化124】



【0410】

中間体 26 の合成について記載したように、ベンジル（4S）-4-（トリフルオロメチル）-1，2，3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5，5-d₂ 2-オキシドの代わりに、ベンジル 4-（トリフルオロメチル）-1，2，3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5，5-d₂ 2-オキシド（中間体 27）を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率 37% で得た。

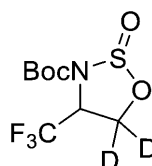
30

【0411】

中間体 29：tert-ブチル 4-（トリフルオロメチル）-1，2，3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5，5-d₂ 2-オキシド

【0412】

【化125】



40

【0413】

工程 A：tert-ブチル（1，1，1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル-3，3-d₂）カルバメート。中間体 25 の合成について記載したように、メチル 2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3，3，3-トリフルオロプロパノエートを 2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）-3，3，3-トリフルオ

50

ロプロパノエートの代わりに使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

【0414】

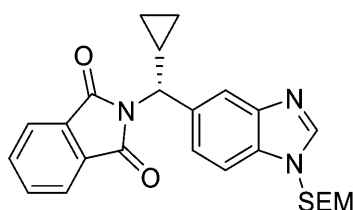
工程B：tert-ブチル4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂ 2-オキシド。中間体27の合成について記載したように、ベンジル4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂ 2-オキシドの代わりに、tert-ブチル(1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル-3,3-d₂)カルバメート(工程A)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率91%で得た。

【0415】

中間体30：(R)-2-(シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【0416】

【化126】



【0417】

工程A：(S-N-((R)-シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。1Lの三口丸底フラスコに、臭化シクロプロピルマグネシウム(118mL、THF中1M)を入れた。次に、THF(64mL)中のTME DA(13.4g、115mmol)の溶液を25℃で5分間かけて滴下添加し、得られた混合物をこの温度で0.5時間攪拌した。次いで、反応混合物を-78℃まで冷却し、THF(320mL)中の(S,E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド(16.0g、42.2mmol、中間体11)の溶液を30分かけて滴下添加し、得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃の飽和NH₄Cl(水溶液、500mL)でクエンチし、層を分離した。有機層を水(2×500mL)及びブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(15:1 CH₂Cl₂/MeOH)によって精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮し、残渣をn-ヘプタン:MTBE(25:1.52V)中で結晶化することにより更に精製して、表題化合物をオフホワイトの固体として収率92%で得た。

【0418】

工程B：(R)-シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタンアミン。EtOAc(20mL)中の(S-N-((R)-シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.0g、4.7mmol、工程A)の溶液に、1,4-ジオキサン中4M HCl(5.0mL、20mmol)を窒素下0℃で添加した。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。反応物に石油エーテル(200mL)を添加し、混合物を濾過した。濾過した固体に飽和NaHCO₃水溶液を添加し、次いで、混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を

収率 86% で黄色油として得た。

【0419】

工程 C: (R)-2-(シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン。(R)-シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタンアミン(13.2 g、37.29 mmol、工程 B) 及び THF (250 mL、50 mmol) を合わせ、窒素下室温で攪拌し、続いてヒューニッヒ塩基(20 mL、116 mmol)を添加した。反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、エチル 1,3-ジオキソイソインドリン-2-カルボキシレート(8.57 g、39.1 mmol)を添加し、還流冷却器を接続し、内容物を2日間加熱還流した。内容物を室温まで冷却し、EtOAc希釈を用いて分液漏斗に移し、次いで脱イオン水で2回洗浄した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(0~100%のEtOAc/ヘキサン)による精製によって、表題化合物を収率79%で得た。

10

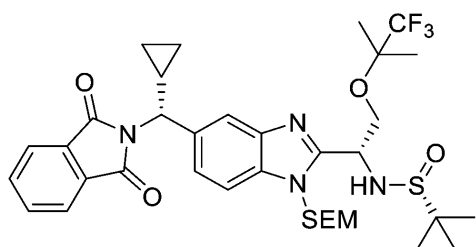
【0420】

中間体 31: (R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

20

【0421】

【化127】



30

【0422】

THF (70 mL) 中の (R)-2-(シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(3190 mg、6.97 mmol、中間体 30) 及び (R,E)-2-メチル-N-(2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(2.86 g、10.5 mmol、中間体 1) の -78°C 溶液に、LDA (11 mL、13 mmol、THF/ヘキサン中 1.2 M) を添加した。反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、次いで AcOH (0.8 mL) でクエンチし、室温まで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL) 及びブライン(50 mL)の混合物に注いだ。混合物を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(0~100%のEtOAc/DCM)による精製によって、表題化合物を収率57%で得た。

40

【0423】

中間体 32: (R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0424】

50

シリル) エトキシ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの完全な消費がLCMS分析によって決定されるまで、約16時間攪拌し、この時点で、反応混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これを分取HPLC(Boston Uni C18 40×150mm、5μm、0.23%ギ酸を含む50~80%CH₃CN/H₂O)によって精製して、表題化合物を収率77%で白色固体として得た。

【0429】

工程B: (R)-N-((R)-1-(5-((R)- ((S)-2-アミノ-3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。ベンジル ((S)-3-((R)-シクロプロピル (2-((R)-1-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) -2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) アミノ) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) カルバメート(1.3g、1.6mmol、工程A)、MeOH(30mL)、及び10%Pd/C(1.3g、10%Pd(水で50%湿潤))を75mL水素化ボトルに添加し、得られた混合物をH₂(45Psi)下で1.5時間攪拌した。次いで、反応混合物を珪藻土(例えば、Cellite(登録商標))を通して濾過し、濾過ケーキをMeOH(30mL)ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮乾固して、生成物を得た。単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ(0~8% MeOH/DCM)によって精製して、表題化合物を収92%率で無色固体として得た。

10

20

30

40

【0430】

工程C: (R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル ((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル) メチル) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。窒素パージした100mL三口丸底フラスコに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)- ((S)-2-アミノ-3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.5g、2.1mmol、工程B)、DCM(30mL)及びDIPEA(1.1mL、6.4mmol)を添加し、その後、0℃まで冷却した。次いで、得られた混合物をトリホスゲン(400mg、1.35mmol)で処理し、この温度で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を水(50mL)で処理し、DCM(2×30mL)で抽出し、合わせた抽出物を減圧下で濃縮して、生成物を得た。単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ(0~8% MeOH/DCM)によって精製して、表題化合物を収率58%で黄色固体として得た。

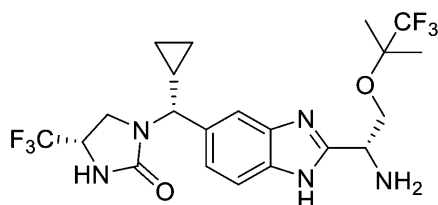
【0431】

中間体34: (S)-1-((R)- (2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) (シクロプロピル) メチル) -4-(トリフルオロメチル) イミダゾリジン-2-オン

【0432】

50

【化 1 3 0】



【0 4 3 3】

丸底フラスコに (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (800 mg、1.10 mmol、中間体 33)、無水 MeOH (10 mL)、及びメタノール性 HCl (4 M、10 mL、40 mmol) を入れ、得られた混合物を 55 °C で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮乾固し、混合物の pH が pH 8 ~ 9 になるまで飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて粗生成物を得た。単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 7 % MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物を収率 41 % で淡黄色固体として得た。

10

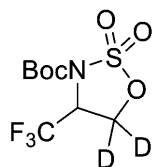
20

【0 4 3 4】

中間体 35 : tert - ブチル 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート - 5, 5 - d₂ 2, 2 - ジオキシド

【0 4 3 5】

【化 1 3 1】



30

【0 4 3 6】

中間体 26 の合成について記載したように、ベンジル (4S) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート - 5, 5 - d₂ 2 - オキシドの代わりに、tert - ブチル 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート - 5, 5 - d₂ 2 - オキシド (中間体 29) を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率 43 % で得た。

【0 4 3 7】

中間体 36 : (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

40

【0 4 3 8】

50

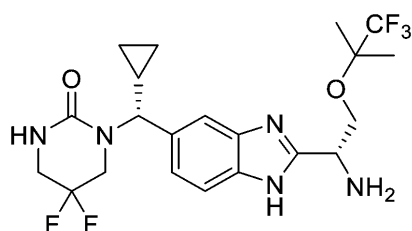
ル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (工程 B からの物質) の攪拌溶液に、C D I (1 5 2 m g 、 0 . 9 4 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。次いで、反応混合物を T H F (2 0 m L) で希釈し、6 0 ° C で更に 3 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1 0 分間攪拌しながら 3 M N a O H 水溶液 (2 m L) で処理し、ブライン (1 0 m L) で希釈し、層を分離した。有機層をブライン (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題化合物が得られ、これを更に精製することなく使用した。

【 0 4 4 2 】

中間体 3 7 : 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 5 , 5 - ジフルオロテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

【 0 4 4 3 】

【 化 1 3 3 】



【 0 4 4 4 】

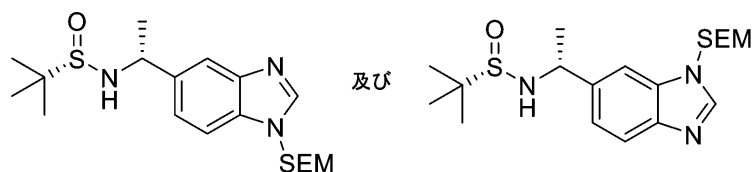
6 5 ° C の 1 , 4 - ジオキサン (3 6 . 6 m L) 及び M e O H (3 . 0 m L) 中の (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (5 , 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0 . 6 2 5 m m o l (仮定) 、 中間体 3 6) の溶液に、H C l (2 . 3 5 m L 、 1 , 4 - ジオキサン中 4 M) を添加した。この温度で 2 . 5 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮乾固し、水 (6 0 m L) で希釈した。水層をヘキサン (2 × 2 0 m L) で洗浄し、水層の p H を飽和 N a H C O ₃ 水溶液及び 3 M N a O H 水溶液で p H 1 1 に調整した。次いで、この混合物をブライン (2 0 m L) で希釈し、E t O A c (4 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄褐色固体として表題化合物を得て、これを更に精製することなく使用した。

【 0 4 4 5 】

中間体 3 8 : (S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド及び (S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド

【 0 4 4 6 】

【 化 1 3 4 】



10

20

30

40

50

【0447】

−70℃のDCM（1.2L）中の（S，E）−2−メチル−N−（（1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−5−イル）メチレン）プロパン−2−スルフィンアミド及び（S，E）−2−メチル−N−（（1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−6−イル）メチレン）プロパン−2−スルフィンアミド（120g、316mmol、中間体16）の混合物に、メチルマグネシウムブロミド（THF中3M、948mL、2.84mol）を添加した。褐色混合物を徐々に20℃まで温め、12時間攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液（1L）の添加によってクエンチした。反応混合物をCH₂Cl₂（2×1000mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（2×1000mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をMTBE（100mL）及び石油エーテル（400mL）の混合物から40℃で30分間研和し、沈殿物を濾過すると表題化合物が白色固体として収率30%で得られた。

10

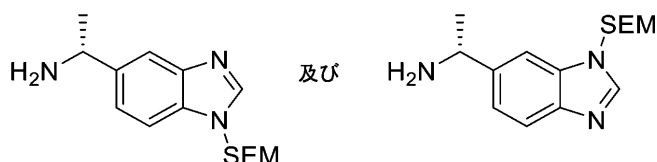
【0448】

中間体39：（R）−1−（1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−6−イル）エタン−1−アミン及び（R）−1−（1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−5−イル）エタン−1−アミン

【0449】

【化135】

20



【0450】

EtOAc（25mL）中の（S）−2−メチル−N−（（R）−1−（1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−6−イル）エチル）プロパン−2−スルフィンアミド及び（S）−2−メチル−N−（（R）−1−（1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−5−イル）エチル）プロパン−2−スルフィンアミド（2.00g、5.06mmol、中間体38）の懸濁液に、HCl（5.1mL、20mmol、1,4−ジオキササン中4M）を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで、H₂O（50mL）で希釈した。得られた溶液をヘキサンで2回洗浄し、これらのヘキサン抽出物を廃棄した。水層のpHを最小量のH₂O中のNaOH（0.81g）でpH10に調整し、次いでEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物の混合物を収率98%で得た。

30

【0451】

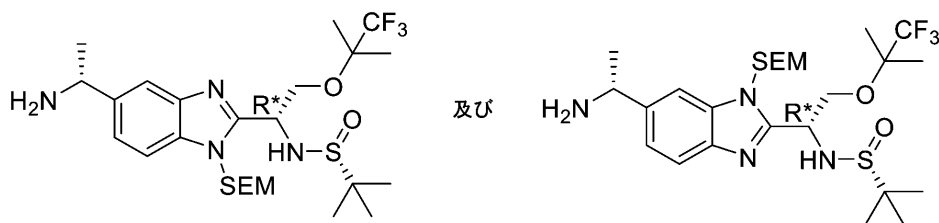
中間体40：（R）−N−（（R*）−1−（6−（（R）−1−アミノエチル）−1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−2−イル）−2−（（1,1,1−トリフルオロ−2−メチルプロパン−2−イル）オキシ）エチル）−2−メチルプロパン−2−スルフィンアミド及び（R）−N−（（R*）−1−（5−（（R）−1−アミノエチル）−1−（（2−（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）−1H−ベンゾ[d]イミダゾール−2−イル）−2−（（1,1,1−トリフルオロ−2−メチルプロパン−2−イル）オキシ）エチル）−2−メチルプロパン−2−スルフィンアミド

40

【0452】

50

【化 1 3 6】



【0 4 5 3】

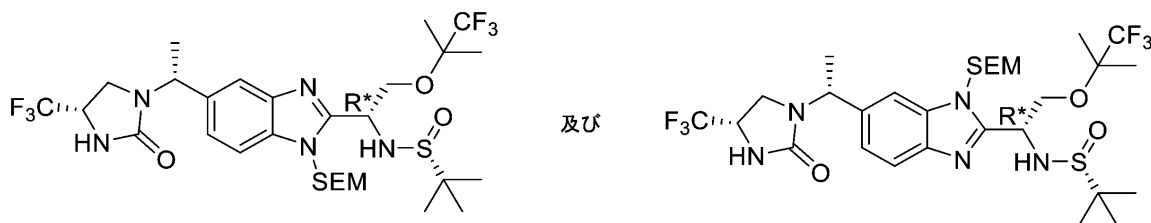
THF (5 mL) 中の (R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) エタン - 1 - アミン及び (R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エタン - 1 - アミン (142 mg、0.488 mmol、中間体 39) の -78℃ 溶液に、n-BuLi (0.37 mL、0.59 mmol、ヘキサン中 1.6 M) を添加した。-78℃ で 30 分間攪拌した後、(R, E) - 2 - メチル - N - ((2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (200 mg、0.732 mmol、中間体 1) を THF (1 mL) 中の溶液として添加した。反応物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次いで EtOH (0.057 mL) でクエンチし、EtOAc で希釈し、室温まで温めた。混合物をブライン上に注ぎ、水層を EtOAc で 2 回抽出した。次いで、合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物の混合物を得、これを更に精製することなく使用した。

【0 4 5 4】

中間体 41: (R) - 2 - メチル - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - 1 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド及び (R) - 2 - メチル - N - ((R*) - 1 - (6 - ((R) - 1 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド

【0 4 5 5】

【化 1 3 7】



【0 4 5 6】

中間体 33 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R*) - 1 - (6 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド及び (R)

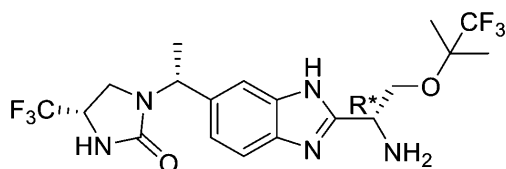
－N－（（R*）－1－（5－（（R）－1－アミノエチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド（中間体40）を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を3工程にわたって収率23%で得た。

【0457】

中間体42：（S）－1－（（R）－1－（2－（（R*）－1－アミノ－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－イル）エチル）－4－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－2－オン

【0458】

【化138】



【0459】

中間体34の合成について記載したように、（R）－N－（（R）－1－（5－（（R）－シクロプロピル（（S）－2－オキソ－4－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－1－イル）メチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミドの代わりに、（R）－2－メチル－N－（（R*）－1－（5－（（R）－1－（（S））－2－オキソ－4－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－1－イル）エチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）プロパン－2－スルフィンアミド及び（R）－2－メチル－N－（（R*）－1－（6－（（R）－1－（（S））－2－オキソ－4－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－1－イル）エチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）プロパン－2－スルフィンアミド（中間体41）を使用して、表題化合物を調製した。生成物を分取HPLC（Phenomenex Gemini-NX 3µm C18 75×30mm、28～58% MeCN／0.05% NH₃＋10mM NH₄HCO₃を含む水）によって精製すると、凍結乾燥後、表題化合物が白色粉末として収率41%で得られた。

【0460】

中間体43：（R）－N－（（R*）－1－（5－（（R）－1－（5，5－ジフルオロ－2－オキソテトラヒドロピリミジン－1（2H）－イル）エチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド及び（R）－N－（（R*）－1－（6－（（R）－1－（5，5－ジフルオロ－2－オキソテトラヒドロピリミジン－1（2H）－イル）エチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド

【0461】

10

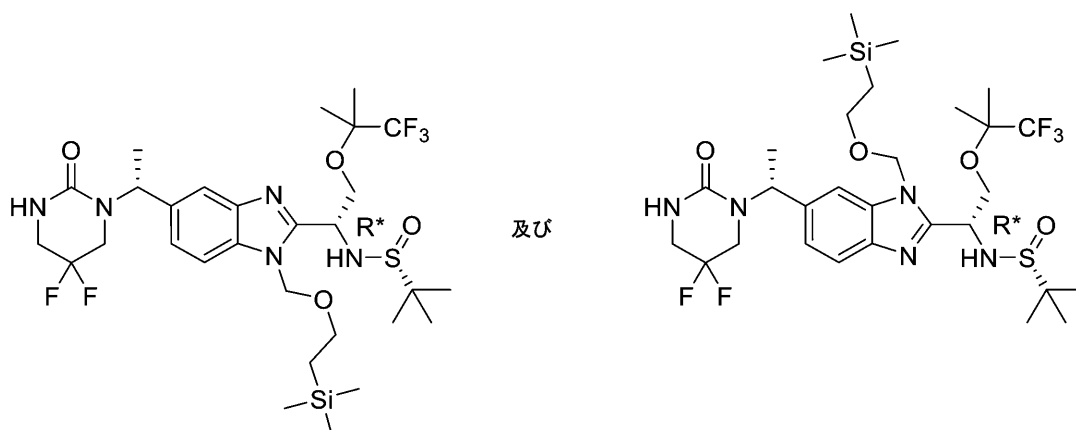
20

30

40

50

【化 1 3 9】



10

【 0 4 6 2】

中間体 36 の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの代わりに、(R)-N-((R*)-1-(6-((R)-1-アミノエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド及び(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-1-アミノエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(中間体 40)を使用して、表題化合物(収率 43%)を調製した。

20

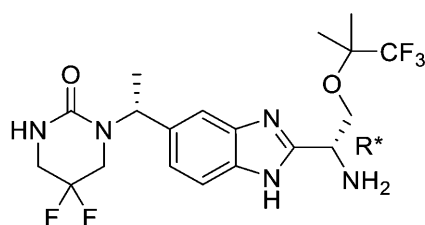
【 0 4 6 3】

中間体 44: 1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

30

【 0 4 6 4】

【化 1 4 0】



40

【 0 4 6 5】

中間体 37 について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの代わりに、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(

50

(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び (R) - N - ((R*) - 1 - (6 - ((R) - 1 - (5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (中間体 43) を使用して、表題化合物を収率 74% で調製した。

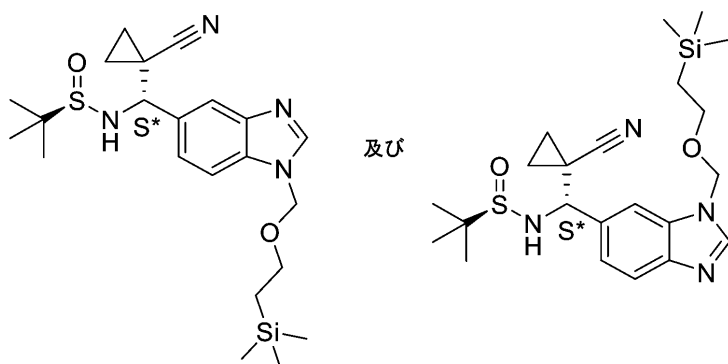
【0466】

中間体 45: (R) - N - ((S*) - (1-シアノシクロプロピル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び (R) - N - ((S*) - (1-シアノシクロプロピル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

10

【0467】

【化141】



20

【0468】

THF (35 mL) 中のシクロプロパンカルボニトリル (1.1 mL、15 mmol) の 0℃ 溶液に、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M、15 mL、15 mmol) を添加した。混合物をこの温度で 40 分間攪拌し、次いで、-15℃ まで冷却し、THF (15 mL) 中の (R, E) - 2-メチル-N - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) メチレン) プロパン-2-スルフィンアミド及び (R, E) - 2-メチル-N - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) メチレン) プロパン-2-スルフィンアミド (2.2 g、5.8 mmol、中間体 17) の溶液を添加した。反応物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加によってクエンチした。混合物を EtOAc で希釈し、次いで、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで順次洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (20~100% (EtOAc 中 10% MeOH) / CH₂Cl₂) による精製によって、表題化合物を収率 47% で得た。

30

40

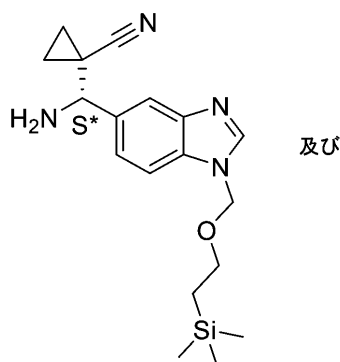
【0469】

中間体 46: (S*) - 1 - (アミノ(1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) メチル) シクロプロパン-1-カルボニトリル及び (S*) - 1 - (アミノ(1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) メチル) シクロプロパン-1-カルボニトリル

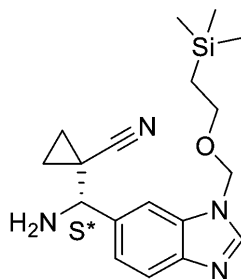
【0470】

50

【化 1 4 2】



及び



10

【0 4 7 1】

中間体 3 9 の合成について記載したように、(R) - N - ((S*) - (1 - シアノシクロプロピル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド及び (R) - N - ((S*) - (1 - シアノシクロプロピル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 4 5) を (S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド及び (S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに使用して、表題化合物を収率 9 6 % で調製した。

20

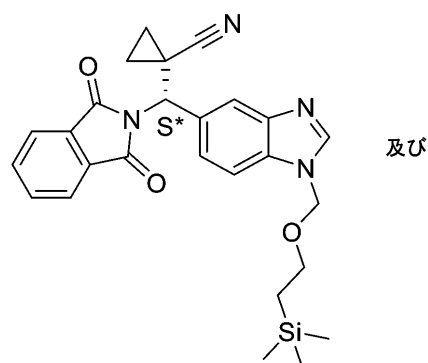
【0 4 7 2】

中間体 4 7 : (S*) - 1 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル及び (S*) - 1 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル

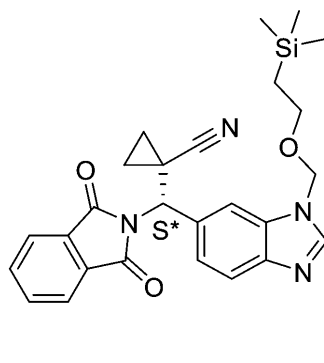
30

【0 4 7 3】

【化 1 4 3】



及び



40

【0 4 7 4】

中間体 3 0 の合成工程 C について記載したように、(R) - シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタンアミンの代わりに、(S*) - 1 - (アミノ (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル及び (S*) - 1 - (アミノ (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル

50

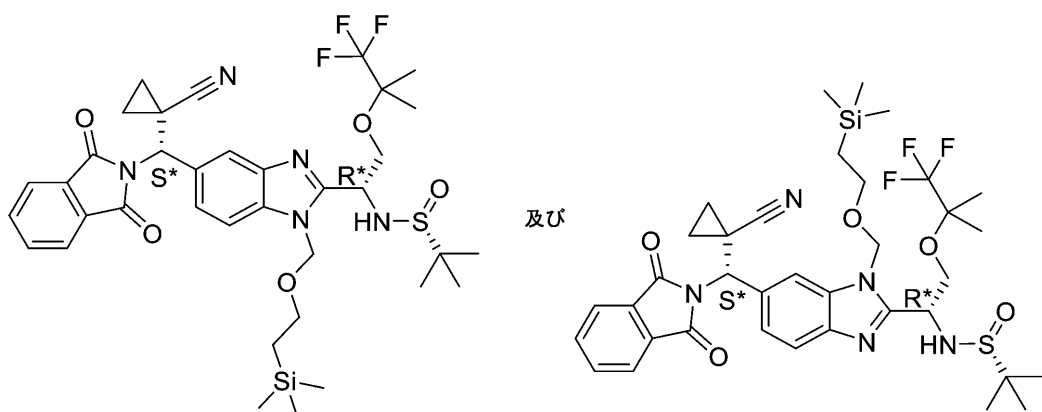
ルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) メチル) シクロプロパン-1-カルボニトリル (中間体 46) を使用して、表題化合物を収率 75% で調製した。

【0475】

中間体 48: (R)-N-((R*) -1-(5-((S*) -(1-シアノシクロプロピル) (1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル) メチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び (R)-N-((R*) -1-(6-((S*) -(1-シアノシクロプロピル) (1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル) メチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0476】

【化144】



【0477】

中間体 31 の合成について記載したように、(R)-2-(シクロプロピル (1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) イソインドリン-1,3-ジオンの代わりに、(S*)-1-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル) (1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) シクロプロパン-1-カルボニトリル及び (S*)-1-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル) (1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) メチル) シクロプロパン-1-カルボニトリル (中間体 47) を使用して、表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ (10~100% (EtOAc 中 10% MeOH) / CH₂Cl₂) による精製によって、表題化合物を収率 68% で得た。

【0478】

中間体 49: (R)-N-((R*) -1-(5-((S*) -アミノ (1-シアノシクロプロピル) メチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び (R)-N-((R*) -1-(6-((S*) -アミノ (1-シアノシクロプロピル) メチル)-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0479】

10

20

30

40

50

10



30

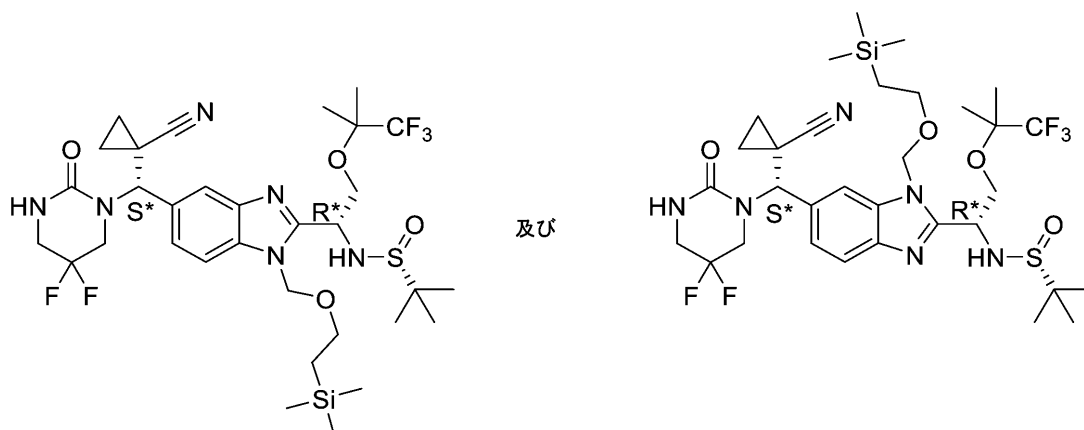
40

50

50

【 0 4 8 2 】

【化 1 4 6】



10

【0 4 8 3】

中間体 3 6 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((S*) - アミノ (1 - シアノシクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド及び (R) - N - ((R*) - 1 - (6 - ((S*) - アミノ (1 - シアノシクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 4 9) を使用して、表題化合物 (収率 3 9 %) を調製した。

20

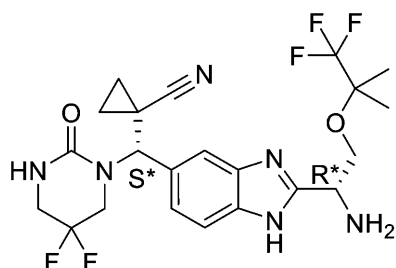
【0 4 8 4】

中間体 5 1 : 1 - ((S*) - (2 - ((R*) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メチル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル

30

【0 4 8 5】

【化 1 4 7】



40

【0 4 8 6】

中間体 3 7 について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((S*) - (1 - シアノシクロプロピル) (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メチル

50

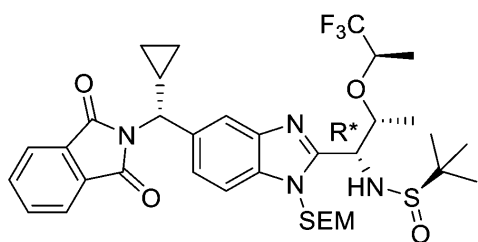
) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び (R) - N - ((R*) - 1 - (6 - ((S*) - (1-シアノシクロプロピル) (5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (中間体 50) を使用して、表題化合物を収率 31% で調製した。

【0487】

中間体 52: (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) プロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0488】

【化148】



【0489】

丸底フラスコに、(R) - 2 - (シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) メチル) イソインドリン-1, 3-ジオン (2.2 g、4.9 mmol、中間体 30) 及び THF (40 mL) を入れ、-78℃まで冷却した。連続して、LDA (11 mL、11 mmol、THF 中 1 M) 及び THF (10 mL) 中の (R, E) - 2-メチル-N - ((R) - 2 - (((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) プロピリデン) プロパン-2-スルフィンアミド (2.10 g、7.72 mmol、中間体 5) の溶液を、各々 -78℃で10分間かけて滴下添加した。得られた混合物をこの温度で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を THF (2% AcOHを含む 20 mL) でクエンチし、溶液を EtOAc (50 mL) 及びブライン (20 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (30 mL × 2)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (1~5% MeOH / DCM)、続いて分取 HPLC (Boston Uni C18 40 × 150 mm × 5 μm、62~92% MeCN / 水 (0.23% FA) によって精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率 48% でオフホワイトの固体として得た。

【0490】

中間体 53: (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) プロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0491】

10

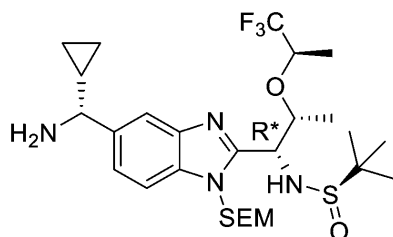
20

30

40

50

【化 1 4 9】



【0 4 9 2】

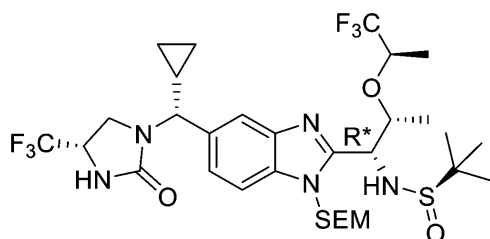
中間体 3 2 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 5 2) を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を得た。

【0 4 9 3】

中間体 5 4 : (R) - N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【0 4 9 4】

【化 1 5 0】



【0 4 9 5】

工程 A : ベンジル ((S) - 3 - ((R) - (2 - ((1 R*, 2 R) - 1 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) カルバメート。丸底フラスコに、(R) - N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (396 mg、0.67 mmol、中間体 5 3)、Cs₂CO₃ (655 mg、2.01 mmol)、(S) - ベンジル 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート 2, 2 - ジオキシド (327 mg、1.0 mmol、中間体 2 4)、及び無水 DMF (6.7 mL) を入れ、得られた混合物を 30 °C まで加熱した。LCMS 分析によって決定されるように、(R) - N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ)

メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドが完全に消費されるまで、反応混合物を約 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル (10 % MeOH を含む)) によって精製して、表題化合物を収率 78 % でオフホワイトの泡状物として得た。

【0496】

工程 B : (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - (((S) - 2 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。ベンジル ((S) - 3 - (((R) - (2 - ((1R*, 2R) - 1 - (((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) カルバメート (430 mg、0.46 mmol、工程 A)、MeOH (18.5 mL)、及び 10 % Pd/C (197 mg、(10 % Pd (水で 50 % 湿潤))) を 75 mL 水素化ボトルに添加し、ボトルを Parr 振盪機に入れ、H₂ (45 Psi) 下で 1.5 時間振盪した。次いで、反応混合物を珪藻土 (例えば、Celite (登録商標)) を通して濾過し、濾過ケーキを MeOH (30 mL) ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮乾固して生成物を得て、これを更に精製することなく収率 100 % と仮定して後続の工程で使用した。

【0497】

工程 C : (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。窒素パージした丸底フラスコに、(R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - (((S) - 2 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (322 mg、0.459 mmol、工程 B) 及び THF (22.9 mL) を添加した。次いで、得られた混合物を CDCl₃ (223 mg、1.38 mmol) で処理し、2 時間攪拌した。2 時間後、追加の CDCl₃ (446 mg、2.75 mmol) を添加し、反応温度を還流まで上昇させた。次いで、16 時間後、反応混合物を NaOH (1 M 水性、50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を 0.05 M HCl 水溶液及びブラインで洗浄し、合わせた有機抽出物を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中 0 ~ 75 % EtOAc (10 % MeOH を含む)) によって精製すると、表題化合物が収率 32 % で得られた。

【0498】

中間体 55 : (S) - 1 - ((R) - (2 - ((1R*, 2R) - 1 - アミノ - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

【0499】

し水溶液（10% w/v）及びブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（0～100% EtOAc（10% MeOHを含む）／ヘキサン）によって精製すると、表題化合物が黄色泡状物として収率96%で得られた。

【0504】

工程B：(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-((2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル-1, 1-d₂)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。500mL水素化フラスコに、ベンジル(3-((R)-2-((1R*, 2R)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル-3, 3-d₂)カルバメート(1.05g、1.25mmol、工程A)、MeOH(50mL)、及び10% Pd/C(0.533g、0.501mmol)を添加した。ボトルをParr振盪機に入れ、H₂(45psi)下で1.5時間振盪した。この時間の後、反応混合物を珪藻土(Celite(登録商標))のパッドで濾過し、濾液を濃縮すると、表題化合物が得られ、これを更に精製することなく収率100%で使用した(仮定)。

10

20

【0505】

工程C：(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。丸底フラスコに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-((2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル-1, 1-d₂)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(879mg、1.25mmol、工程B)、THF(62mL)、及びCDI(607mg、3.74mmol)を入れ、溶液を65℃で2時間加熱した。この時間の後、追加のCDI(1.21g、7.48mmol)を添加し、反応物を65℃で16時間加熱した。溶液を25℃まで冷却し、1M NaOH水溶液に注ぎ、二相混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を0.05M HCl水溶液及びブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（0～75% EtOAc（10% MeOH）／ヘキサン）によって精製すると、表題化合物がオフホワイトの泡状物として収率26%で得られた。

30

40

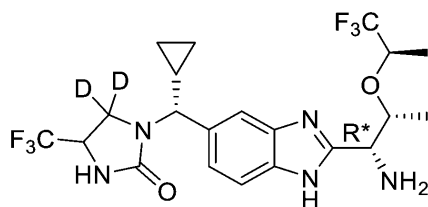
【0506】

中間体57：1-((R)-2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン-5, 5-d₂

【0507】

50

【化 1 5 3】



【0 5 0 8】

丸底フラスコに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(239 mg、0.327 mmol、中間体56)、1, 4-ジオキサン：MeOH(4：1比、3.3 mL)、及び1, 4-ジオキサン中4.0 M HCl(0.817 mL、3.27 mmol)を入れ、得られた混合物を60℃で3時間加熱した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水(10 mL)で希釈し、1：1 EtOAc／ヘキサン(2×15 mL)で洗浄した。有機層を廃棄し、1 N NaOH水溶液の添加によって水層のpHをpH 10に調整した。水層をEtOAc(3×30 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した(収率85%)。

10

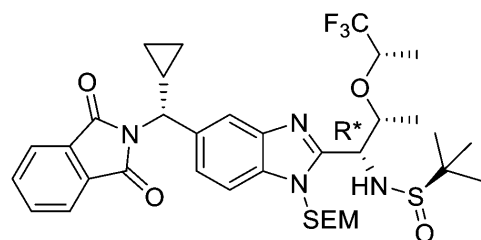
20

【0 5 0 9】

中間体58：(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0 5 1 0】

【化 1 5 4】



30

【0 5 1 1】

表題化合物を中間体52の合成について記載したように、(R, E)-2-メチル-N-((R)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-2-メチル-N-((R, E)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(中間体9)を使用して、調製し、表題化合物を収率57%で得た。

40

【0 5 1 2】

中間体59：(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0 5 1 3】

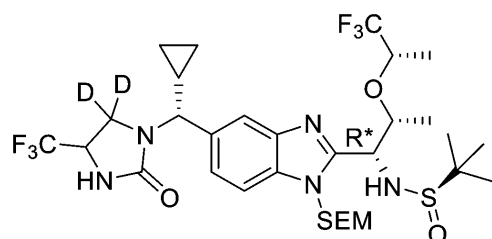
50

Chemical structure of compound 10: A benzimidazole core with a cyclopropylmethyl group at position 6, a trifluoromethoxy group at position 2, and a tert-butylthiosemicarbazide group at position 4. The SEM group is attached to the nitrogen at position 3.

9

中間体 60: (R)-N-(1R*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化 1 5 6】



工程 A: tert-ブチル (3-((R)- (2-((1R*, 2R)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル-3, 3-d₂)カルバメート。中間体 56 の合成について記載したように、(R)-N-((1R*, 2R)-1-((5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-((5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (中間体 59)、及びベンジル(トリフルオロメチル)-1,

2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5, 5-d₂ 2, 2-ジオキシドの代わりに、tert-ブチル4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5, 5-d₂ 2, 2-ジオキシド(中間体35)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率78%で得た。

【0518】

工程B: (R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-((2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル-1, 1-d₂)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。丸底フラスコに、tert-ブチル(3-((R)-2-((1R*, 2R)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル-3, 3-d₂)カルバメート(210mg、0.261mmol、工程A)、DCM(13mL)及びTFA(1.0mL)を入れ、得られた溶液を25℃で1.4時間攪拌した。次いで、溶液を水で希釈し、1:1ヘキサン/EtOAcで抽出した。水層のpHを、1N水性NaOHの添加によってpH10に調整し、次いで、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得て、これを更に精製することなく、収率100%と仮定して使用した。

10

20

【0519】

工程C: (R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体56工程Cの合成について記載したように、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-((2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル-1, 1-d₂)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-((2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル-1, 1-d₂)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程B)を使用して、表題化合物を調製し、これにより、収率100%と仮定される表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した。

30

40

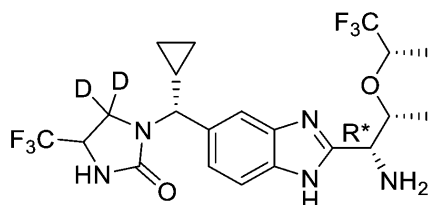
【0520】

中間体61: 1-((R)-2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン-5, 5-d₂

【0521】

50

【化 1 5 7】



【0 5 2 2】

中間体 5 7 の合成について記載したように、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体 6 0)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率 8 5 % で得た。

10

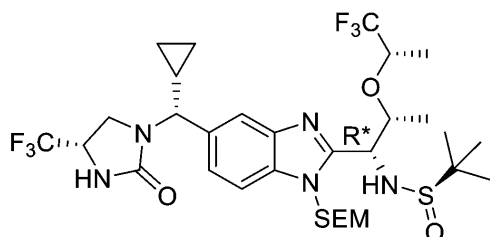
20

【0 5 2 3】

中間体 6 2 : (R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0 5 2 4】

【化 1 5 8】



30

【0 5 2 5】

中間体 5 4 の合成について記載したように、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体 5 9)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を 3 工程にわたって収率 2 1 % で得た。

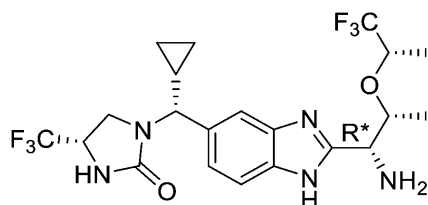
40

【0 5 2 6】

中間体 6 3 : (S)-1-((R)-((2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオ

50

【化 1 5 9】



10

【 0 5 2 8 】

中間体 57 の合成について記載したように、 $(R)-N-((1R^*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)-5-d_2)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、 $(R)-N-((1R^*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体 62)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率 85% で得た。$$

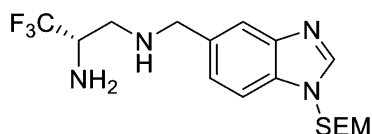
20

【 0 5 2 9 】

中間体 6 4 : (S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - N 1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) プロパン - 1, 2 - ジアミン

【 0 5 3 0 】

【化 1 6 0】



30

【 0 5 3 1 】

丸底フラスコに、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド(2.5g、9.0mmol、中間体10)及びDCM(90mL)を入れた。(S)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジアミンビス-塩化水素(3.6g、18mmol)及びEt₃N(5.5mL、40mmol)を順次添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混濁溶液を40℃まで加熱し、1時間攪拌した。この時間の後、反応物を室温まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.0g、32mmol)、MeOH(8.2mL)、及びAcOH(2.7mL)を順次添加し、反応混合物を30分間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で残渣に濃縮し、残渣をDCMに溶解し、溶液のpHを、激しく攪拌しながら飽和NaHCO₃水溶液でpH7に調整した。二相混合物を分離し、水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した。

40

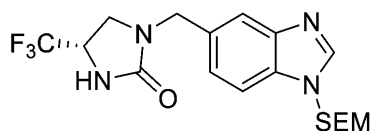
【 0 5 3 2 】

中間体 65 : (S) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) イミダゾリジン - 2 - オン

50

【0533】

【化161】



【0534】

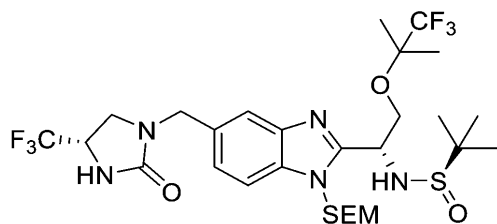
丸底フラスコに、(S)-3,3,3-トリフルオロ-N1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)プロパン-1,2-ジアミン(3.51g、9.05mmol、中間体64)及びTHF(100mL)を入れ、混合物を65℃まで加熱した。次いで、CDI(4.40g、27.1mmol)を少量ずつ添加し、65℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、1M NaOH水溶液(22.6mL、22.6mmol)でクエンチした。二相混合物を1/3体積に濃縮し、その後水及びEtOAcで希釈した。二相混合物を分離し、水層をEtOAcで更に3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~10% MeOH / DCM)によって精製して、表題化合物を収率69%で得た。

【0535】

中間体66：(R)-2-メチル-N-((R)-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド

【0536】

【化162】



【0537】

n-BuLi(3.35mL、5.36mmol、ヘキサン中1.6M)を、THF(3mL)中のジイソプロピルアミン(0.783mL、5.59mmol)の0℃溶液に添加し、この温度で30分間攪拌して、LDAの溶液を形成した。THF(23mL)中の(S)-4-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イミダゾリジン-2-オン(965mg、2.33mmol、中間体65)の別の溶液を-78℃まで冷却し、LDA溶液を滴下添加した。得られた溶液を-78℃で30分間攪拌した。次いで、THF(4mL)中の(R,E)-2-メチル-N-(2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(891mg、3.26mmol、中間体1)の溶液を滴下添加した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いでAcOH(0.4mL)でクエンチし、室温まで温めた。溶液を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(10~80% EtOAc (10% MeOH) / DCM)、続いて分取HPLC((Xbridge Prep C18、5μm、50×100

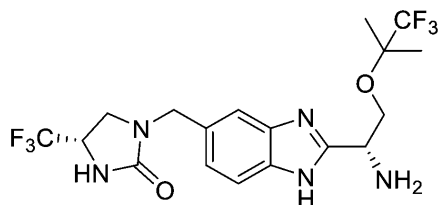
mm)、10～100% MeCN / 20 mM NH₄OH水溶液)により精製して、表題化合物を収率10%で得た。

【0538】

中間体67: (S)-1-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

【0539】

【化163】



10

【0540】

中間体57の合成について記載したように、(R)-N-((1R*,2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの代わりに、(R)-2-メチル-N-((R)-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)プロパン-2-スルフィナムド(中間体66)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率66%で得た。

20

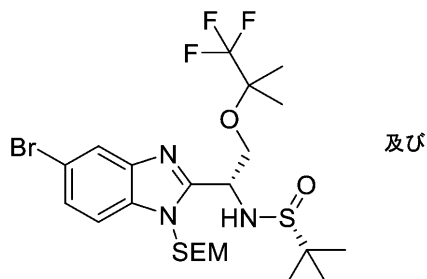
【0541】

中間体68: (R)-N-((R)-1-(5-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド及び(R)-N-((R)-1-(6-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド

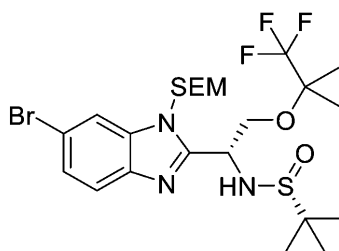
30

【0542】

【化164】



及び



40

【0543】

中間体31の合成について記載したように、(R)-2-(シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの代わりに、5-ブromo-1-((2-

50

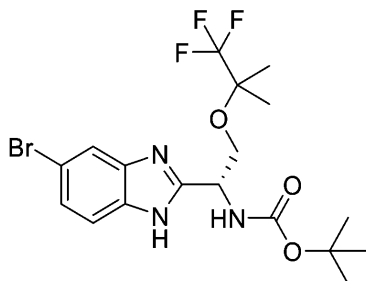
(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール及び 6 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (中間体 13) を使用して、表題化合物 (収率 50%) を調製した。

【0544】

中間体 69: tert-ブチル (R) - (1 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート

【0545】

【化165】



10

【0546】

(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド及び ((R) - N - ((R) - 1 - (6 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.58 g、2.63 mmol、中間体 68) の 1, 4 - ジオキサン: MeOH (比率 4:1、26 mL) 中の溶液を 55℃まで加熱し、HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 M、6.6 mL、26 mmol) を添加した。反応物をこの温度で 16 時間攪拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、水 (75 mL) で希釈し、1:1 の EtOAc / ヘキサン (2 × 25 mL) で洗浄した。有機層を廃棄し、Na₂CO₃ (2.8 g) の添加によって水層の pH を調整した。この混合物に EtOAc (26 mL) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (0.58 g、2.63 mmol) を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。各層を分離し、水層を更に EtOAc で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率 98% で得た。

20

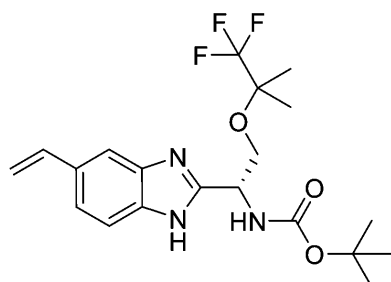
30

【0547】

中間体 70: tert-ブチル (R) - (2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) - 1 - (5 - ビニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エチル) カルバメート

【0548】

【化166】



40

50

【0549】

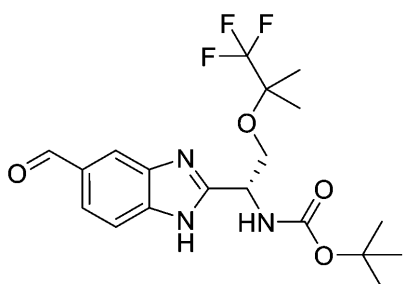
中間体14の合成について記載したように、5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、tert-ブチル(R)-(1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(中間体69)、及び100℃の反応温度でジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体の代わりに、RuPhos Pd G3を使用して、表題化合物を調製した。

【0550】

中間体71: tert-ブチル(R)-(1-(5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0551】

【化167】



【0552】

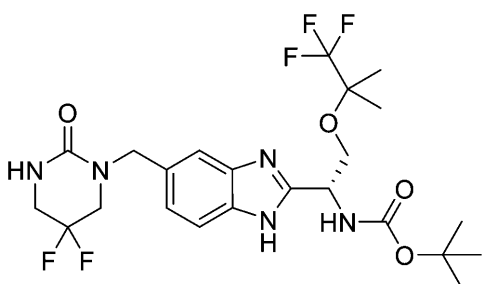
1,4-ジオキサン(50 mL)及びH₂O(50 mL)中のtert-ブチル(R)-(2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)-1-(5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)カルバメート(1.33 g、3.22 mmol、中間体70)の溶液に、K₂OsO₄・2H₂O(200 mg、0.54 mmol)及びNaIO₄(13.9 g、64.8 mmol)を添加した。黄色懸濁液を25℃で1時間攪拌し、次いで、反応混合物をH₂O(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(10~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率97%で得た。

【0553】

中間体72: tert-ブチル(R)-(1-(5-((5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0554】

【化168】



10

20

30

40

50

【0555】

工程A: *tert*-ブチル(R)-(1-(5-(3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート。*tert*-ブチル(R)-(1-(5-ホルミル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(683mg、1.64mmol、中間体71)及び2,2-ジフルオロプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩(602mg、3.29mmol)のCH₂Cl₂(25mL)中の懸濁液に、トリエチルアミン(1.15mL、8.22mmol)を添加した。反応液を40℃で1時間加熱し、室温まで冷却し、MeOH(3.3mL)、AcOH(0.38mL)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(620mg、9.87mmol)を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、飽和水溶液NaHCO₃とCH₂Cl₂との間で分配した。層を分離し、次いで、水層をCH₂Cl₂で更に抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した。

10

【0556】

工程B: *tert*-ブチル(R)-(1-(5-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート。*tert*-ブチル(R)-(1-(5-(3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(837mg、1.64mmol、工程A)をTHF(25mL)に溶解し、次いで反応物を65℃まで加熱し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(800mg、4.93mmol)を添加した。1時間後、反応物を室温まで冷却し、次いでNaOH(H₂O中1M、8.22mL、8.22mmol)をゆっくり添加することによってクエンチした。混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去し、次いで、飽和水溶液NaHCO₃とEtOAcとの間で分配した。層を分離し、次いで、水層をEtOAcで更に抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(10~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン)による精製によって、表題化合物を得た(収率74%)。

20

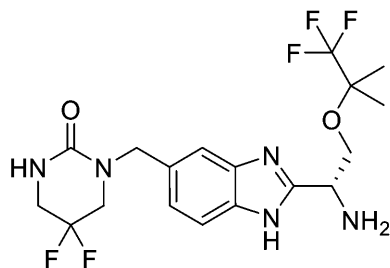
30

【0557】

中間体73: (R)-1-((2-(1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1*H*)-オン

【0558】

【化169】



40

【0559】

丸底フラスコに、*tert*-ブチル(R)-(1-(5-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2

50

－イル) オキシ) エチル) カルバメート (244 mg、0.455 mmol、中間体72)、DCM (2 mL)、及び2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.704 mL、9.10 mmol) を入れた。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで、EtOAc (5 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×10 mL) で洗浄した。水層を4:1のDCM:iPrOH (3×25 mL) で洗浄した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した。

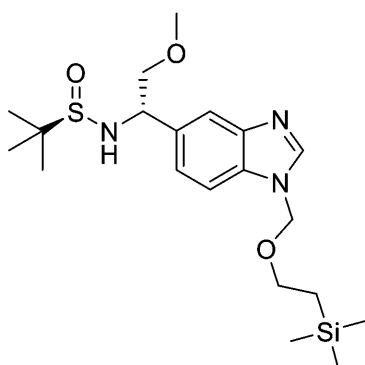
【0560】

中間体74: (R)-N-((S)-2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

10

【0561】

【化170】



20

【0562】

-78℃まで冷却したTHF (200 mL) に溶解したトリブチル(メトキシメチル)スタンナン (12.2 g、36.4 mmol) に、n-BuLi (14.5 mL、ヘキサン中2.5 M、26.2 mmol) を30分かけてゆっくり添加した。この混合物を-78℃で30分間攪拌した。THF (50 mL) 中の(R, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) メチレン) プロパン-2-スルフィンアミド (4.6 g、12.1 mmol、中間体12) の別の溶液を混合物に30分かけて滴下添加し、LCMS分析によって判断して、(R, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) メチレン) プロパン-2-スルフィンアミドが完全に消費されるまで、-78℃で攪拌した。反応物をEtOH (2 mL) でクエンチし、室温まで温め、飽和NaHCO₃水溶液 (200 mL) で希釈した。次いで、混合物をEtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ (0~3% MeOH/DCM) によって精製して、表題化合物 (収率76%) を黄色油として得た。

30

【0563】

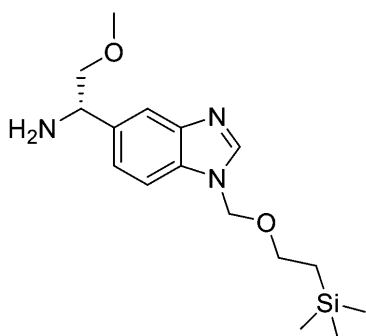
中間体75: (S)-2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) エタン-1-アミン

40

【0564】

50

【化 1 7 1】



10

【0 5 6 5】

EtOAc (43 mL) 中の (R)-N-((S)-2-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)ethyl)-2-methylpropan-2-sulfonamide (3.74 g、8.79 mmol、中間体 74) の溶液に、HCl (4.39 mL、17.6 mmol、1,4-ジオキサン中 4 M) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、1:1 EtOAc/ヘキサン (2×20 mL) で洗浄した。有機層を廃棄し、1 M NaOH 水溶液の添加によって水層の pH を pH 13 に調整した。水層を EtOAc (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、デカントし、減圧下で濃縮して、表題化合物を得、これを更に精製することなく使用した。

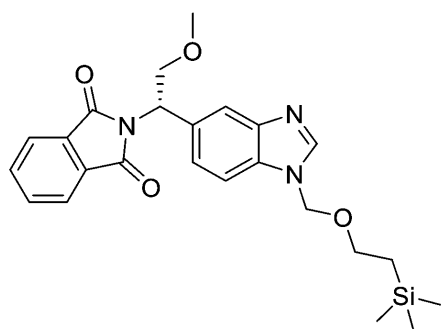
20

【0 5 6 6】

中間体 76: (S)-2-((2-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)ethyl)isoindolin-1,3-dione

【0 5 6 7】

【化 1 7 2】



30

【0 5 6 8】

中間体 30 工程 C の合成について記載したように、(R)-シクロプロピル (1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)metanamine の代わりに、(S)-2-methoxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)ethan-1-amine (中間体 75) を使用して、表題化合物 (収率 71%) を調製した。

40

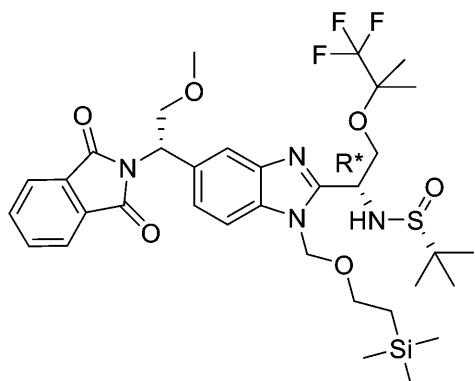
【0 5 6 9】

中間体 77: (R)-N-((R*)-1-(5-((S)-1-((1,3-dioxoisobenzimidazol-2-yl)-2-methoxyethyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-2-((1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)oxy)ethyl)-2-methylpropan-2-sulfonamide

50

【 0 5 7 0 】

【 化 1 7 3 】



10

【 0 5 7 1 】

中間体 3 1 の合成について記載したように、(R) - 2 - (シクロプロピル (1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの代わりに、(S) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 7 6) を使用して、表題化合物 (収率 4 8 %) を調製した。

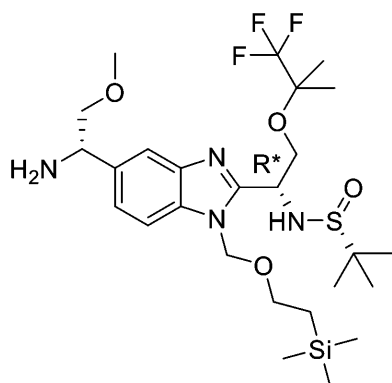
20

【 0 5 7 2 】

中間体 7 8 : (R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【 0 5 7 3 】

【 化 1 7 4 】



30

【 0 5 7 4 】

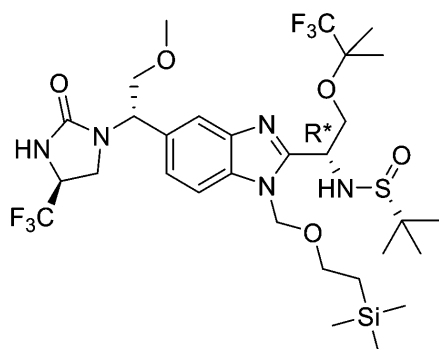
中間体 3 2 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((S) - 1 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 7 7) を使用して、表題化合物 (収率 8 9 %) を調製した。

40

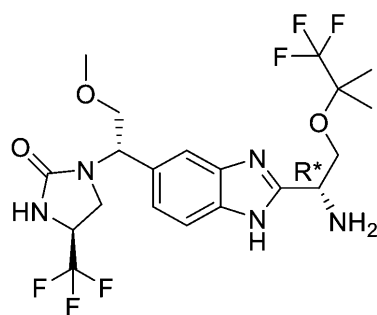
【 0 5 7 5 】

50

【化 1 7 5】



【化 1 7 6】



50

)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(中間体79)を使用して、表題化合物(収率82%)を調製した。

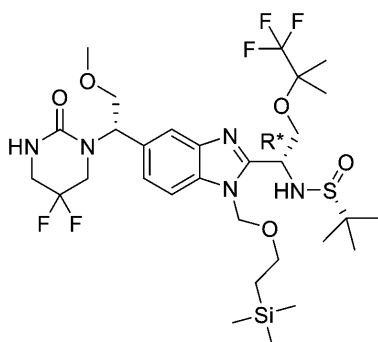
【0581】

中間体81: (R)-N-((R*)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド

10

【0582】

【化177】



20

【0583】

中間体36の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの代わりに、(R)-N-((R*)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(中間体78)を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

30

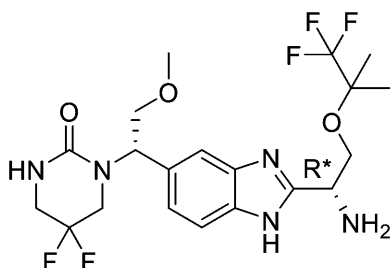
【0584】

中間体82: 1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0585】

【化178】

40



【0586】

中間体57の合成について記載したように、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(

50

5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの代わりに、(R)-N-((R*)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(中間体81)を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

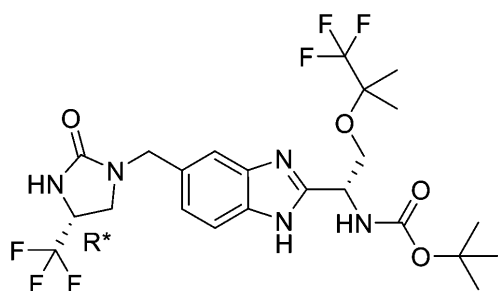
10

【0587】

中間体83: tert-ブチル((R)-1-(5-((R*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0588】

【化179】



20

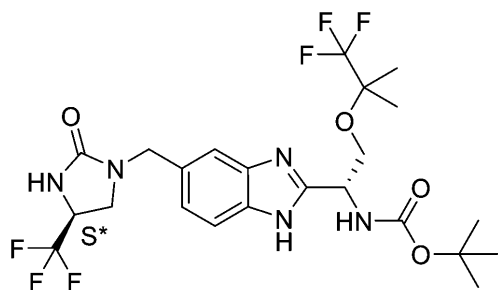
【0589】

中間体84: tert-ブチル((R)-1-(5-((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

30

【0590】

【化180】



40

【0591】

中間体72の合成について記載したように、2,2-ジフルオロプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩の代わりに、3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジアミン二塩酸塩を使用して、表題化合物を調製した。物質を、キラル固定相(固定相: Chiralpak IBN-5, 5 μm 250 × 21 mm、移動相: 10%メタノール、90%CO₂)を使用してSFCによって精製した。中間体83は第1の溶出ピークであり、中間体84は第2の溶出ピークであった(2工程でそれぞれ7%及び収率7%)。

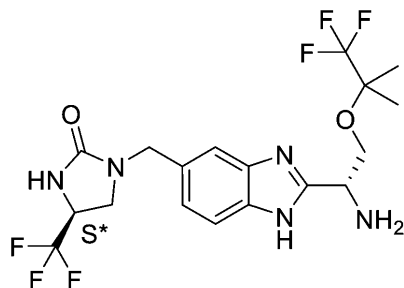
【0592】

50

中間体 85 : (S*) - 1 - ((2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

【0593】

【化181】



10

【0594】

tert-ブチル ((R) - 1 - (5 - ((S*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (50 mg、0.09 mmol、中間体 84) を TFA (0.28 mL、3.6 mmol) で処理した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。水層を EtOAc (2 × 2 mL) で抽出し、次いで、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この物質を更に精製することなく使用した。

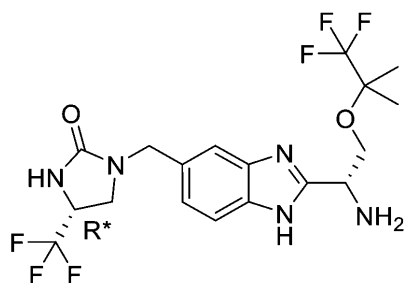
20

【0595】

中間体 86 : (R*) - 1 - ((2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

【0596】

【化182】



30

【0597】

中間体 85 の合成について記載したように、tert-ブチル ((R) - 1 - (5 - ((S*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメートの代わりに、tert-ブチル ((R) - 1 - (5 - ((R*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (中間体 83) を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

40

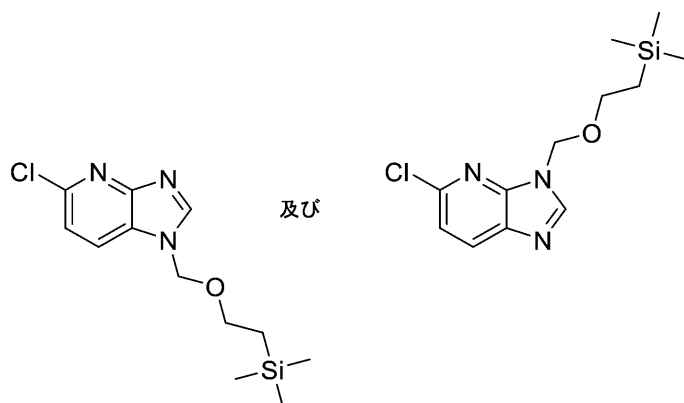
50

【0598】

中間体87：5-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン及び5-クロロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【0599】

【化183】



10

【0600】

中間体13の合成について記載したように、5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、5-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを使用し、溶媒としてTHFの代わりにDMFを使用して、表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン)による精製によって、表題化合物を収率73%で得た。

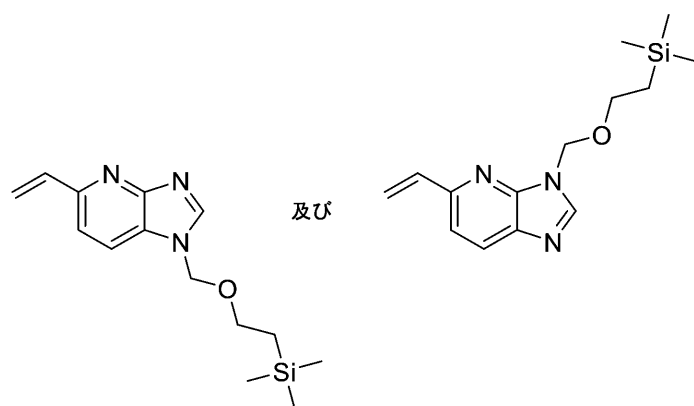
20

【0601】

中間体88：1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン及び3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【0602】

【化184】



30

40

【0603】

中間体14の合成について記載したように、5-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン及び5-クロロ-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(中間体87)を5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに使用して、表題化合物を調製した。物質をシリカゲルクロマトグラフィ(0~80%EtOAc/ヘキサン

50

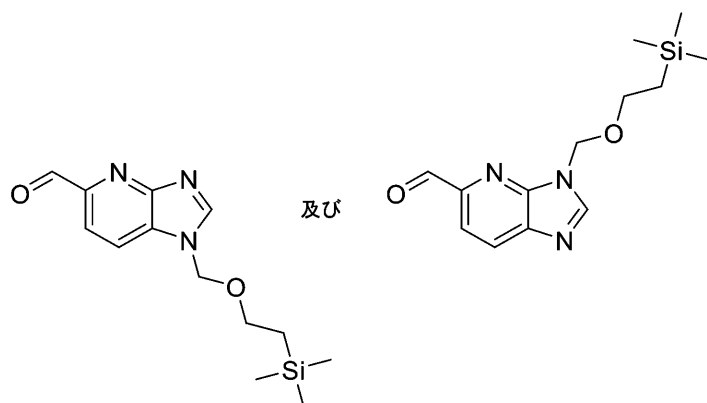
）によって精製して、表題化合物を収率 78% で得た。

【0604】

中間体 89：1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド及び3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

【0605】

【化185】



10

【0606】

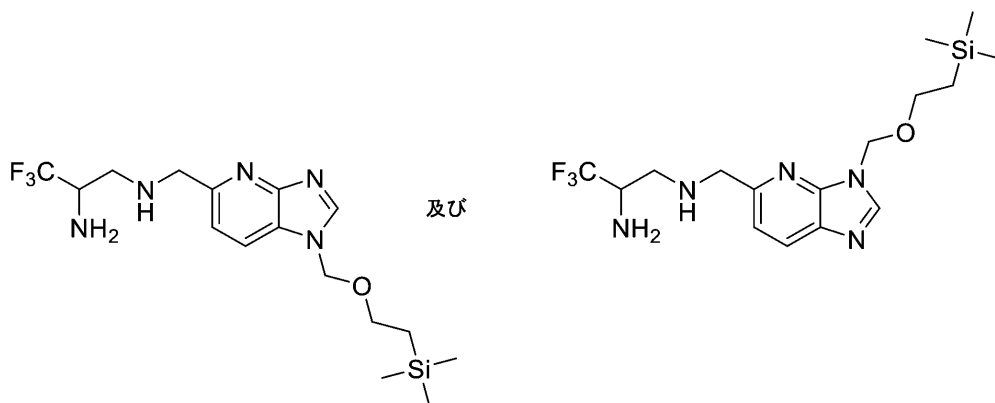
中間体 15 の合成について記載したように、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン及び3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(中間体 88)を1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに使用して、表題化合物を収率 67% で調製した。

【0607】

中間体 90：3,3,3-トリフルオロ-N1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル)プロパン-1,2-ジアミン及び3,3,3-トリフルオロ-N1-((3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル)プロパン-1,2-ジアミン

【0608】

【化186】



40

【0609】

中間体 64 の合成について記載したように、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒドの代わりに、1-

50

((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド及び 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (中間体 89)、及び (S) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1, 2 - ジアミン - ビス - 塩化水素の代わりに、3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1, 2 - ジアミン塩化ビス水素を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

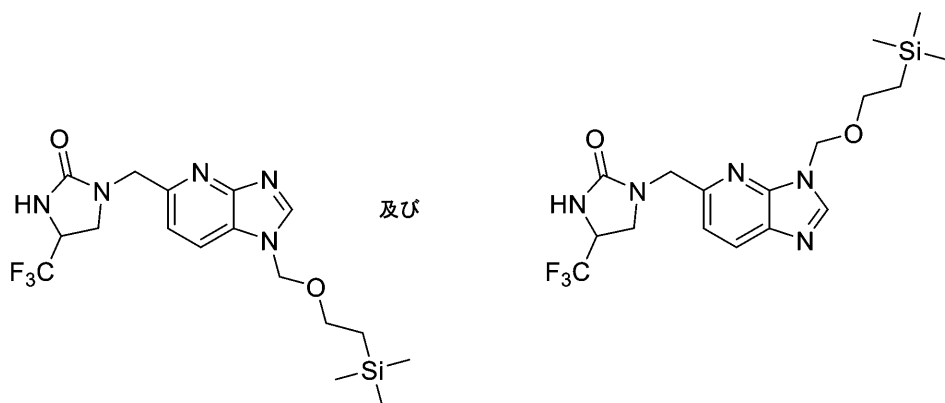
【0610】

中間体 91 : 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) イミダゾリジン - 2 - オン及び 4 - (トリフルオロメチル) - 1 - ((3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) イミダゾリジン - 2 - オン

10

【0611】

【化187】



20

【0612】

中間体 65 の合成について記載したように、

3, 3, 3 - トリフルオロ - N1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) プロパン - 1, 2 - ジアミン及び 3, 3, 3 - トリフルオロ - N1 - ((3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) プロパン - 1, 2 - ジアミン (中間体 90) を、(S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - N1 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) プロパン - 1, 2 - ジアミンの代わりに使用して、表題化合物を収率 78 % で調製した。

30

【0613】

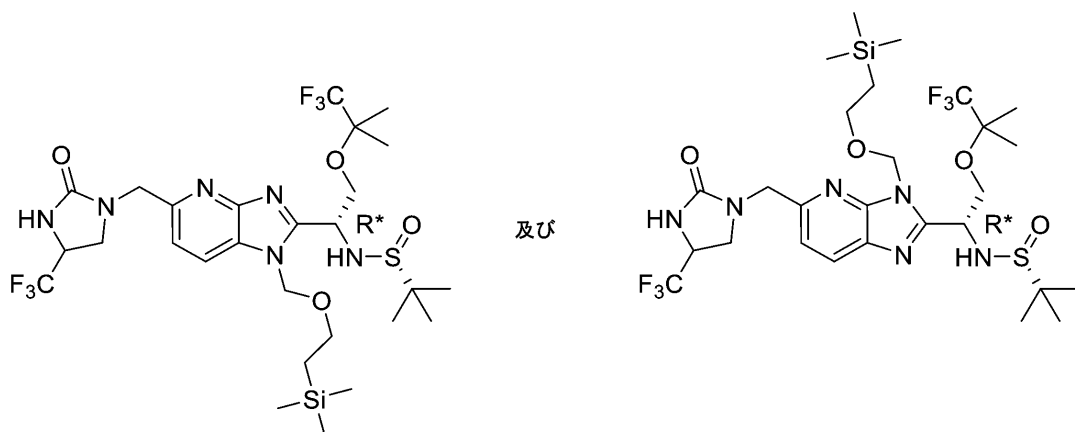
中間体 92 : (R) - 2 - メチル - N - ((1 R*) - 1 - (5 - ((2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド及び (R) - 2 - メチル - N - ((1 R*) - 1 - (5 - ((2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド

40

【0614】

50

【化 1 8 8】



10

【0 6 1 5】

中間体 6 6 の合成について記載したように、(S)-4-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、4-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル)イミダゾリジン-2-オン及び4-(トリフルオロメチル)-1-((3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 9 1)を使用して、表題化合物を収率 3 1 %で調製した。

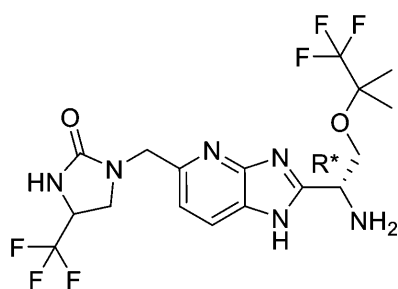
20

【0 6 1 6】

中間体 9 3: 1-((2-((R*)))-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

【0 6 1 7】

【化 1 8 9】



30

【0 6 1 8】

中間体 5 7 について記載したように、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドの代わりに、(R)-2-メチル-N-((1R*)-1-(5-((2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)プロパン-2-スルフィナムイド及び(R)-2-メチル-N-((1R*)-1-(5-((2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)

40

50

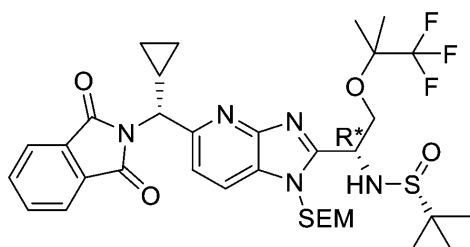
メチル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 9 2) を使用して、表題化合物を収率 9 9 % で調製した。

【 0 6 1 9 】

中間体 9 4 : (R) - N - ((R *) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) 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 [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【 0 6 2 0 】

【 化 1 9 0 】



10

20

【 0 6 2 1 】

工程 A : (R) - シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メタンアミン。中間体 3 9 の合成について記載したように、(S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド及び (S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R) - シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 1 1 5) を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た。この物質を次の工程で直接使用した。

30

【 0 6 2 2 】

工程 B : (R) - 2 - (シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン。中間体 3 0 工程 C について記載したように、(R) - シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタンアミンの代わりに、(R) - シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メタンアミンを使用して、表題化合物を調製した。得られた物質を熱酢酸エチルから再結晶すると、表題化合物が白色固体 (2 工程で収率 8 8 %) として得られた。

40

【 0 6 2 3 】

工程 C : (R) - N - ((R *) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) 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 [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。丸底フラスコに、(R) - 2 - (シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (2 . 2 g 、 4 . 9 m m o l 、工程 B) 、 (R , E) - 2 - メチル - N - (2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メ

50

チルプロパン-2-イル)オキシ)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(2.0 g、7.3 mmol、中間体1)、及びTHF(97 mL)を入れた。懸濁液を均一になるまで約5分間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。新たに調製した冷溶液のLDA(5.4 mL、5.4 mmol、THF中1 M)を、内部温度を-70℃以下に維持しながら滴下添加した。反応混合物を30分間攪拌した。この溶液に酢酸(2.4 mL、24.4 mmol、THF中10 M)を滴下添加し、溶液を室温まで温めた。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、層を分離し、水相を酢酸エチルで更に2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質をジエチルエーテルに懸濁し、1時間放置した。残りの(R)-2-(シクロプロピル(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンは白色沈殿物を形成し、濾過により除去した。濾液を濃縮し、得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%酢酸エチル/DCM)によって精製した。生成物含有画分を濃縮乾固すると、表題化合物が白色固体(収率43%)として得られた。

10

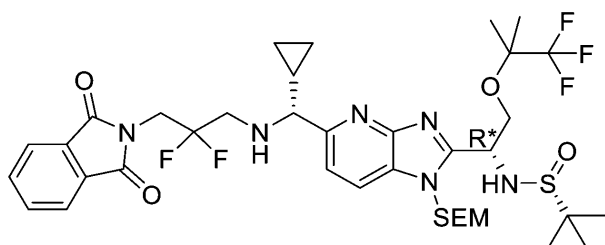
【0624】

中間体95: (R)-N-(R*)-1-(5-(R)-シクロプロピル(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

20

【0625】

【化191】



30

【0626】

工程A: (R)-N-(R*)-1-(5-(R)-アミノ(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体32について記載したように、(R)-N-(R*)-1-(5-(R)-シクロプロピル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

40

中間体94)を、(R)-N-(R*)-1-(5-(R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た(収率96%)。

【0627】

工程B: (R)-N-(R*)-1-(5-(R)-シクロプロピル(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)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[4,

50

5-b] ピリジン-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。フラスコに、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - アミノ(シクロプロピル)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[4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (500 mg、0.85 mmol、工程A)、3 - (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) - 2, 2-ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート (394 mg、1.1 mmol、国際公開第2010/011959号)、MeCN (3 mL)、及びDIPEA (291 μ L、1.7 mmol) を入れた。反応物を1時間攪拌した。反応物を水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水相をエチルアセテートで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ (1~100% 酢酸エチル (10% MeOHを含む) /ヘキサン) によって精製して、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た (収率58%)。

10

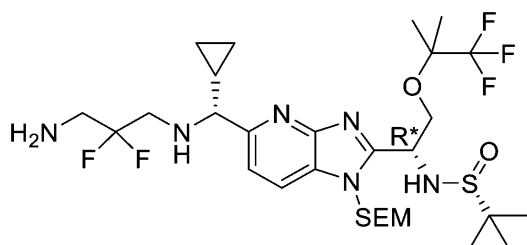
【0628】

中間体96: (R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - ((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ) (シクロプロピル)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[4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

20

【0629】

【化192】



30

【0630】

フラスコに、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル((3 - (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) - 2, 2-ジフルオロプロピル) アミノ)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[4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (385 mg、0.47 mmol、中間体95)、EtOH (2.5 mL) 及びヒドラジン-水和物 (350 μ L、4.7 mmol) を入れた。反応物を室温で2時間攪拌した。その時間の後、反応物を水及び酢酸エチルで希釈し、層を分離し、水相を酢酸エチルで更に2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物をガラス状固体として得た (収率98%)。

40

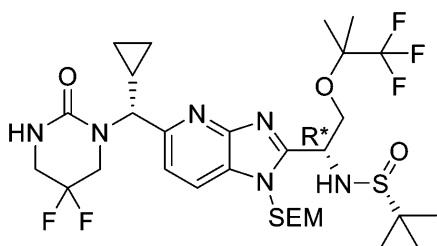
【0631】

中間体97: (R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-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[4, 5-b] ピリジン-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0632】

50

【化 1 9 3】



【0 6 3 3】

フラスコに、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(320mg、0.47mmol、中間体96)、THF(9mL)、DIPEA(242μL、1.4mmol)及びCDI(227mg、1.4mmol)を入れた。反応混合物を60℃まで温め、1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%酢酸エチル(10% MeOHを含む)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物をガラス状固体として得た(収率99%)。

10

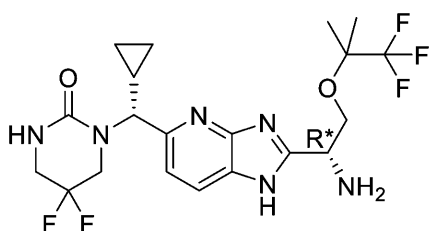
20

【0 6 3 4】

中間体98：1-((R)-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0 6 3 5】

【化 1 9 4】



30

【0 6 3 6】

フラスコに、攪拌棒、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(330mg、0.47mmol、中間体97)、酢酸エチル(11mL)、レゾルシノール(294mg、2.7mmol)、及びHCl(736μL、2.9mmol、1,4-ジオキサン中4M)を入れた。反応物を60℃まで温め、1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した。混合物を濃縮し、残渣を水に溶解させた。水相をヘキサン中30%酢酸エチル溶液で2回洗浄し、洗浄物を廃棄した。残りの水層のpHを、1N NaOH水溶液の添加によってpH6に調整し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この物質を分取HPLC((Xbridge Prep C18、5μm、50×100mm)、10~100% MeCN/

40

50

20 mM NH₄OH 水溶液) によって精製した。生成物含有画分を凍結乾燥させて、白色固体として表題化合物を得た (収率 25%)。

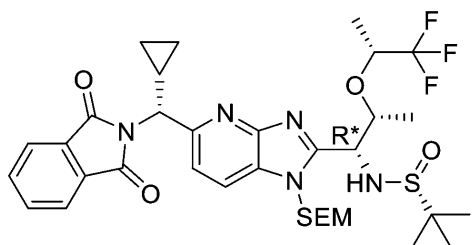
【0637】

中間体 99: (R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-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[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0638】

【化195】

10



【0639】

中間体 94 工程 C について記載したように、(R, E)-2-メチル-N-(2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R, E)-2-メチル-N-((R)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (中間体 5) を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

20

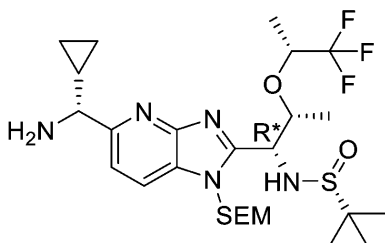
【0640】

中間体 100: (R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)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[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

30

【0641】

【化196】



40

【0642】

中間体 32 について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-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[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (中間体 5) を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

50

)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体99)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た(収率98%)。

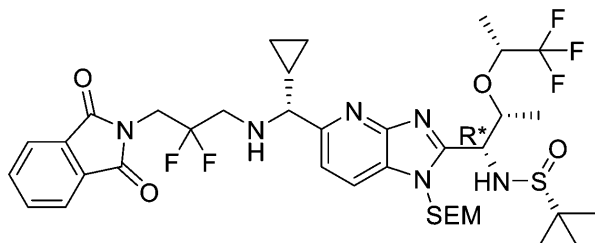
【0643】

中間体101: (R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0644】

【化197】

10



【0645】

中間体95工程Bについて記載したように、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体100)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を白色泡状物として得た(収率100%、仮定)。

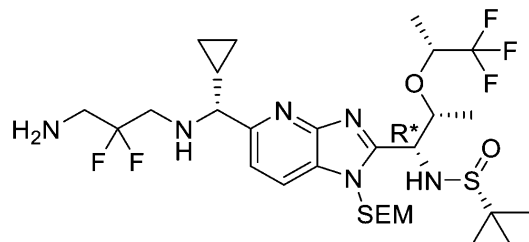
【0646】

中間体102: (R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)- ((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0647】

【化198】

30



【0648】

中間体96について記載したように、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-シクロプロピル((3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体100)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を白色泡状物として得た(収率100%、仮定)。

40

50

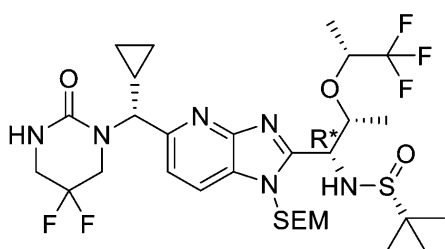
ル) - 1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル((3 - (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) - 2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル) - 2 - ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体101)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た(収率48%)。

【0649】

中間体103: (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-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[4, 5-b]ピリジン-2-イル) - 2 - ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0650】

【化199】



【0651】

中間体97について記載したように、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - ((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)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[4, 5-b]ピリジン-2-イル) - 2 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - ((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)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[4, 5-b]ピリジン-2-イル) - 2 - ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体102)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物をガラス状固体として得た(収率99%)。

【0652】

中間体104: 1 - ((R) - (2 - ((1R*, 2R) - 1-アミノ-2 - ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル) - 1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)(シクロプロピル)メチル) - 5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0653】

10

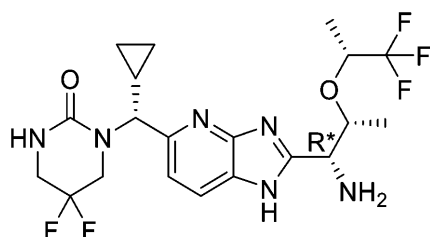
20

30

40

50

【化 2 0 0】



【0 6 5 4】

フラスコに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-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[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(490 mg、0.69 mmol、中間体103)、1, 4-ジオキサン(4 mL)、MeOH(1 mL)、及びHCl(0.69 mL、2.8 mmol、1, 4-ジオキサン中4 M)を入れた。反応物を60℃まで温め、1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を水に溶解し、ヘキサンで2回洗浄した(洗浄液は破棄した)。飽和重炭酸ナトリウム水溶液の慎重な添加によって得られた水溶液のpHをpH>7に調整した。この溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、ガラス状固体に濃縮した(収率91%)。

10

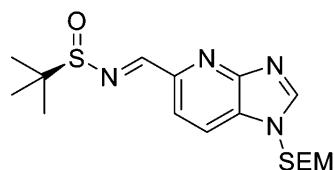
20

【0 6 5 5】

中間体105：(R, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

【0 6 5 6】

【化 2 0 1】



30

【0 6 5 7】

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルバルデヒド及び3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルバルデヒドの混合物(50.0 g、180 mmol、中間体89)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(26.2 g、216 mmol)、Cs₂CO₃(88.1 g、270 mmol)及び無水CH₂Cl₂(400 mL)を、1 L三口丸底フラスコに添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を珪藻土(例えば、Celite(登録商標))のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、生成物(暗色油として70 g)を得た。この物質を、シリカゲルクロマトグラフィ(35~70%酢酸エチル/石油エーテル)による精製のために別の2つのバッチと合わせて、2つの生成物を得た。第1の溶出生成物、(R, E)-2-メチル-N-((3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドを暗橙色油として得た(47 g、26%)。第2の溶出生成物(表題化合物、中間体105)、(R, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミドを黄色固体として得た(13%)。

40

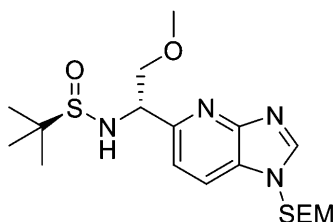
50

【0658】

中間体106：(R)-N-((S)-2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0659】

【化202】



10

【0660】

三口丸底フラスコに、無水THF(150mL)及びトリブチル(メトキシメチル)スタナン(21.1g、63mmol)を入れた。フラスコを-78℃まで冷却し、n-BuLi溶液(ヘキサン中2.5M、25.2mL、63.1mmol)を滴下添加した。混合物を1時間攪拌した後、50mLの無水THF中の(R,E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド(8.00g、21.0mmol、中間体105)の溶液で処理した。反応混合物を2時間攪拌した後、それをEtOH(10mL)でクエンチし、室温まで温め、次いで飽和NaHCO₃水溶液(10mL)及びH₂O(10mL)でクエンチした。合わせた水相をEtOAc(500mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)及び飽和KF水溶液(50mL)で洗浄し、順次、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して黄色油を得た。この油をシリカゲルクロマトグラフィ(0~2%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、生成物を暗橙色油として得て、これを更に、HPLC(YMC-Triart Prep C18カラム、10μm、250×50mm; 35~70%(v/v)H₂O(0.225% HCOOH)/CH₃CN)によって精製した。ジアステレオマーを、キラル固定相(DAICEL CHIRALPAK ASカラム、10μm、250mm×50mm; 30%(v/v)EtOH(0.1%の25%NH₃/CO₂水溶液を含む))を使用してSFCによって分離し、2つの生成物を得た。第1の溶出化合物である中間体106を淡黄色固体として得た(収率61%)。表題化合物の立体化学は、その立体化学が明確に割り当てられた物質と比較することによって決定した。

20

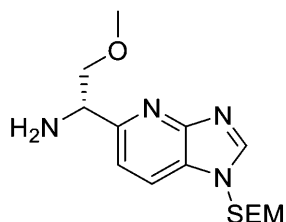
30

【0661】

中間体107：(S)-2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン

【0662】

【化203】



40

【0663】

中間体75について記載したように、(R)-N-((S*)-2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ-

50

ル-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((S)-2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体106)を使用して、表題化合物を調製した。

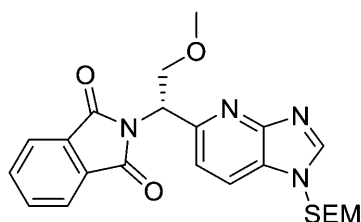
【0664】

中間体108: (S)-2-(2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【0665】

【化204】

10



【0666】

中間体30工程Cの合成について記載したように、(R)-シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタンアミンの代わりに、(S)-2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エタン-1-アミン(中間体107)を使用して、表題化合物を調製した。

20

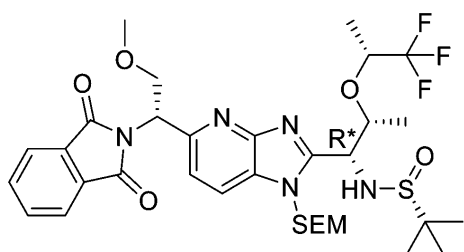
【0667】

中間体109: (R)-N-((1R*,2R)-1-(5-((S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0668】

【化205】

30



【0669】

中間体31の合成について記載したように、(R)-2-(シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンの代わりに、(S)-2-(2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(中間体108)及び(R,E)-2-メチル-N-(2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-2-メチル-N-((R,E)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(中間体5)を使用して、表題化合物を調製した(収率75%)。

40

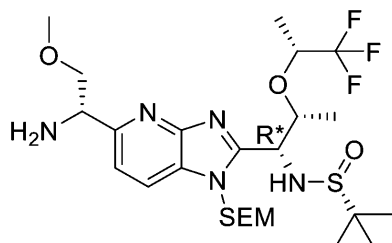
50

【0670】

中間体110：(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

【0671】

【化206】



10

【0672】

中間体32について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((S)-1-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(中間体109)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た(収率99%)。

20

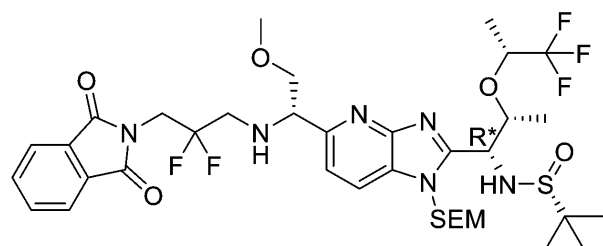
【0673】

中間体111：(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((S)-1-((3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド

30

【0674】

【化207】



40

【0675】

中間体95工程Bについて記載したように、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)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[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの代わりに、(R)-N-((1R*, 2R)-1-(5-((S)-1-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(中間体109)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た(収率99%)。

50

(S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 110) を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を白色泡状物として得た (収率 99%) 。

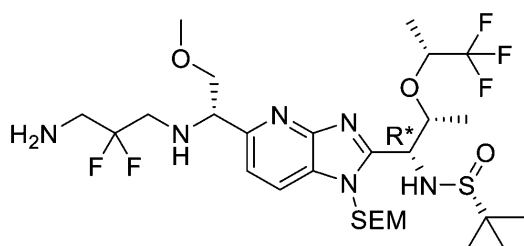
【 0 6 7 6 】

中間体 112 : (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - ((3 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロプロピル) アミノ) - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

10

【 0 6 7 7 】

【 化 2 0 8 】



20

【 0 6 7 8 】

中間体 96 について記載したように、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル) アミノ) 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 [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - ((3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル) アミノ) - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 111) を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た (収率 76%) 。

30

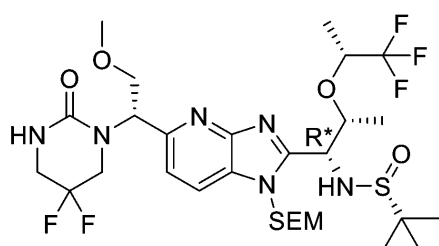
【 0 6 7 9 】

中間体 113 : (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

40

【 0 6 8 0 】

【 化 2 0 9 】



50

【0681】

中間体97について記載したように、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R*,2R)-1-(5-((S)-1-(3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体112)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をガラス状固体として得た(収率60%)。

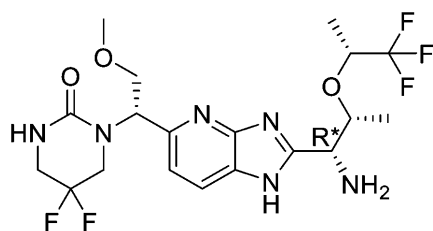
10

【0682】

中間体114: 1-((S)-1-(2-((1R*,2R)-1-アミノ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0683】

【化210】



20

【0684】

中間体104について記載したように、(R)-N-((1R,2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(の代わりに、(R)-N-((1R*,2R)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体113)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をガラス状固体として得た(収率74%)。

30

【0685】

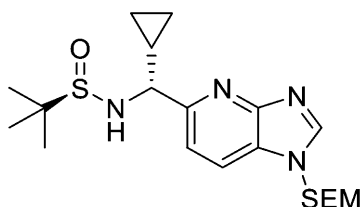
中間体115: (R)-N-((R)-シクロプロピル(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

40

【0686】

50

【化 2 1 1】



【0 6 8 7】

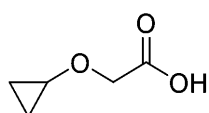
三口丸底フラスコに、(R, E)-2-メチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド(600g、1.57mol、中間体105)及びDCM(6L)を入れた。反応物を-78℃まで冷却し、シクロプロピルマグネシウムブロミド(7.88L、7.88mol、THF中1M)の溶液を攪拌溶液に滴下添加した。反応物を-78℃で更に2時間攪拌した。反応物を0℃まで温め、水(5L)の添加によってクエンチし、得られた混合物をDCM(2×3L)で抽出した。合わせた有機層を水(2×10L)及びブライン(2×10L)で洗浄した。混合物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル(1:3)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製した。ジアステレオマーを、キラル固定相を使用してSFCによって分離した。固定相:CHIRALPAK IG、5×30cm、10μm;移動相A:CO₂、移動相B:MeOH分取;流量:160mL/分;勾配:定組成50%B;カラム温度(℃):35;保持時間(分):4.13により、表題化合物を白色固体として得た(収率30.6%)。

【0 6 8 8】

中間体116:2-シクロプロポキシ酢酸

【0 6 8 9】

【化 2 1 2】



【0 6 9 0】

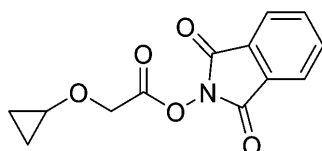
THF(50mL)中のNaH(3.4g、86mmol)の0℃懸濁液に、シクロプロパノール(2.5g、43mmol)を滴下添加した。反応物を0℃で1時間攪拌し、次いでブromo酢酸(5.4g、39mmol)をTHF(10mL)中の溶液として添加した。反応液を室温まで温め、この温度で16時間攪拌した。混合物をH₂O(100mL)で希釈し、次いで、CH₂Cl₂(2×50mL)で洗浄し、有機洗浄液を廃棄した。水層をHCl(43mL、86mmol、H₂O中2M)で酸性化し、次いで、EtOAc(3×75mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物(94%)を得た。

【0 6 9 1】

中間体117:1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル2-シクロプロポキシアセテート

【0 6 9 2】

【化 2 1 3】



【0693】

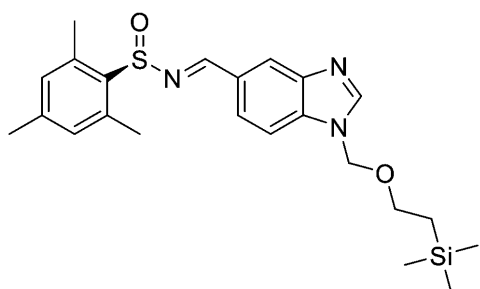
EtOAc (36 mL) 中の2-シクロプロピル酢酸 (5.0 g、43 mmol、中間体116) の溶液に、1-プロパンホスホン酸無水物 (26 mL、43 mmol、EtOAc 中50%) を添加した。反応物を室温で2分間攪拌し、次に2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (5.8 g、36 mmol) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈した。混合物を1M HCl、半飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物 (62%) を得た。

【0694】

中間体118: (R, E)-2,4,6-トリメチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)ベンゼンスルフィンアミド

【0695】

【化214】



【0696】

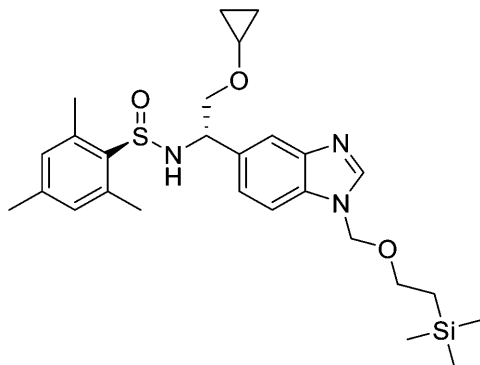
1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド (550 mg、2.0 mmol、中間体10) 及び (R)-2,4,6-トリメチルベンゼンスルフィンアミド (440 mg、2.4 mmol) を含む無水THF (10 mL) の溶液に、チタンイソプロポキシド (1.1 mL、3.6 mmol) を添加した。反応物を室温で20時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液 (0.29 mL) でクエンチし、EtOAcで希釈した。得られた懸濁液をCelite (登録商標) のパッドを通して濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を得て、これを更に精製することなく使用した。

【0697】

中間体119: (R)-N-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)-2,4,6-トリメチルベンゼンスルフィンアミド

【0698】

【化215】



【0699】

DMSO (10 mL) 中の (R, E) - 2, 4, 6 - トリメチル - N - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチレン) ベンゼンスルフィンアミド (442 mg、1.00 mmol、中間体 118)、1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル 2 - シクロプロポキシアセテート (522 mg、2.00 mmol、中間体 117)、及びジエチル 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 3, 5 - ピリジンカルボキシレート (507 mg、2.00 mmol) の混合物を、N₂ をスパージすることによって脱気した。DIPEA (0.345 mL、2.00 mmol) を添加し、次いで反応物を Penn Optical Coatings M1 光反応器中、25% LED 強度で 6 時間照射した。この時点で、1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル 2 - シクロプロポキシアセテート (261 mg、1.00 mmol、中間体 117) 及びジエチル 1, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ジメチル - 3, 5 - ピリジンカルボキシレート (254 mg、1.00 mmol) を添加し、反応物を上記に列挙した条件下で更に 4 時間照射した。混合物を 5% LiCl 水溶液で希釈し、次いで EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を 5% LiCl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣を CH₂Cl₂ 中で研和し、次いで、濾過し、濃縮乾固した。シリカゲルクロマトグラフィ (10 ~ 100% EtOAc : ヘキサン) により精製して、表題化合物 (収率 56%) を得た。

10

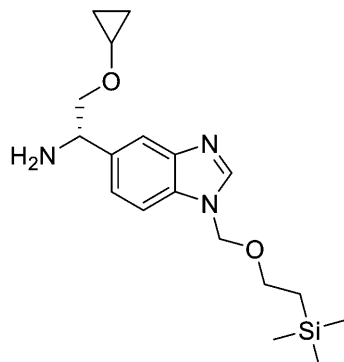
【0700】

中間体 120 : (S) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エタン - 1 - アミン

20

【0701】

【化 216】



30

【0702】

中間体 39 の合成について記載したように、(S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド及び (S) - 2 - メチル - N - ((R) - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((S) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) - 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルフィンアミド (中間体 119) を使用して、表題化合物を収率 82% で調製した。

40

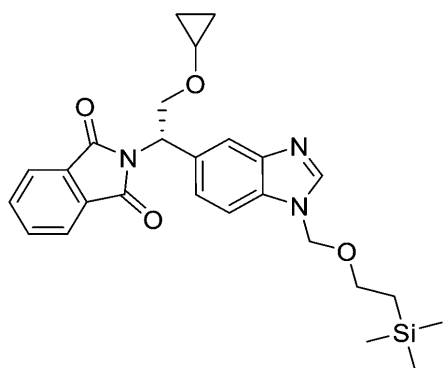
【0703】

中間体 121 : (S) - 2 - (2 - シクロプロポキシ - 1 - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

【0704】

50

【化 2 1 7】



10

【0 7 0 5】

中間体 3 0 工程 C の合成について記載したように、(R) - シクロプロピル (1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタンアミンの代わりに、(S) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エタン - 1 - アミン (中間体 1 2 0) を使用して、表題化合物を収率 7 1 % で調製した。

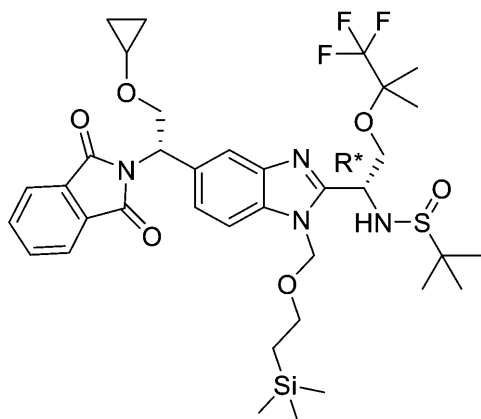
【0 7 0 6】

中間体 1 2 2 : N - ((R*) - 1 - (5 - ((S) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エチル) - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

20

【0 7 0 7】

【化 2 1 8】



30

【0 7 0 8】

中間体 3 1 の合成について記載したように、(R) - 2 - (シクロプロピル (1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの代わりに、(S) - 2 - (2 - シクロプロポキシ - 1 - (1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (中間体 1 2 1) を使用して、表題化合物を収率 5 7 % で調製した。

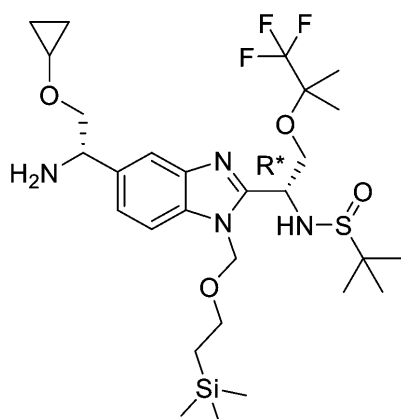
40

【0 7 0 9】

中間体 1 2 3 : N - ((R*) - 1 - (5 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロポキシエチル) - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

50

【化 2 1 9】



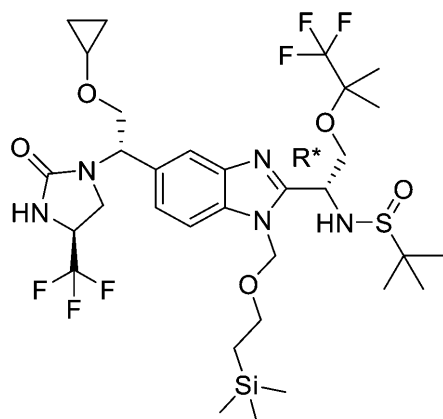
20

中間体 3 2 の合成について記載したように、 $(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - \text{シクロプロピル}(1, 3 - \text{ジオキソイソインドリン} - 2 - \text{イル}) \text{メチル}) - 1 - ((2 - (\text{トリメチルシリル}) \text{エトキシ}) \text{メチル}) - 1 \text{H} - \text{ベンゾ}[d] \text{イミダゾール} - 2 - \text{イル}) - 2 - ((1, 1, 1 - \text{トリフルオロ} - 2 - \text{メチルプロパン} - 2 - \text{イル}) \text{オキシ}) \text{エチル}) - 2 - \text{メチルプロパン} - 2 - \text{スルフィンアミド}$ の代わりに、 $N - ((R^*) - 1 - (5 - ((S) - 2 - \text{シクロプロポキシ} - 1 - (1, 3 - \text{ジオキソイソインドリン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}) - 1 - ((2 - (\text{トリメチルシリル}) \text{エトキシ}) \text{メチル}) - 1 \text{H} - \text{ベンゾ}[d] \text{イミダゾール} - 2 - \text{イル}) - 2 - ((1, 1, 1 - \text{トリフルオロ} - 2 - \text{メチルプロパン} - 2 - \text{イル}) \text{オキシ}) \text{エチル}) - 2 - \text{メチルプロパン} - 2 - \text{スルフィンアミド}$ (中間体 1 2 2) を使用して、表題化合物を調製した。

中間体 1 2 4 : N - ((R *) - 1 - (5 - ((S) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

30

【化 2 2 0】



40

中間体 33 の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-

50

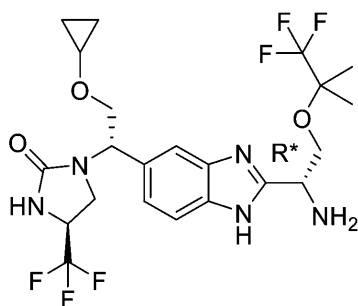
スルフィンアミドの代わりに、N-((R*)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体123)を使用して、表題化合物を収率39%で調製した。

【0715】

中間体125: (S)-1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

【0716】

【化221】



10

20

【0717】

中間体34の合成に類似の様式で、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、N-((R*)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体124)を使用して、表題を調製した。

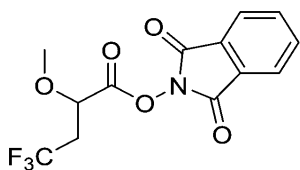
30

【0718】

中間体126: 1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシブタノエート

【0719】

【化222】



40

【0720】

工程A: ジメチル2-メトキシ-2-((2,2,2-トリフルオロエチル)マロネート。THF(150mL)中のジメチル2-メトキシマロネート(7.5g、46mmol)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド(6.2g、56mmol)を入れた。反応物を60℃で2時間攪拌し、次いで、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(12g、51mmol)を添加し、2日間加熱還流した。次いで、反応

50

物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（0～30%のEtOAc／石油エーテル）によって精製して、表題化合物を収率48%で得た。

【0721】

工程B：4, 4, 4-トリフルオロ-2-メトキシブタン酸。ジメチル2-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)マロネート（12g、49mmol、工程A）を濃HCl（25mL）中に溶解し、100℃で5時間加熱した。次いで、反応混合物を水（30mL）で希釈し、EtOAc（50mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（0～30% EtOAc／石油エーテル）で精製し、表題化合物を収率70%で得た。

10

【0722】

工程C：1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル4, 4, 4-トリフルオロ-2-メトキシブタノエート。丸底フラスコに、4, 4, 4-トリフルオロ-2-メトキシブタン酸（1.0g、5.8mmol、工程B）を入れ、EtOAc（5mL）で希釈し、DIPEA（1.2mL、6.8mmol）及びT₃P（3.5mL、5.8mmol、THF中50%溶液）を添加し、室温で2分間攪拌した。次いで、2-ヒドロキシイソインドリン-1, 3-ジオン（0.79g、4.8mmol）を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、溶液をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、水及びブラインで順次洗浄した。次いで、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率85%で得た。

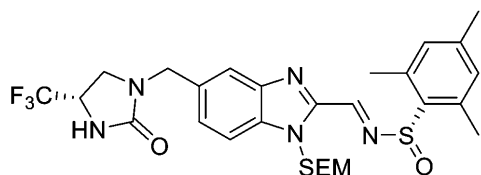
20

【0723】

中間体127：(S)-2, 4, 6-トリメチル-N-((E)-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチレン)ベンゼンスルフィンアミド

【0724】

【化223】



30

【0725】

工程A：(S)-5-((2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルバルデヒド。(S)-4-(トリフルオロメチル)-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イミダゾリジン-2-オン（1.5g、3.6mmol、中間体65）をTHF（50mL）に溶解し、-40℃まで冷却した。次に、n-BuLi（4.3mL、11mmol、ヘキサン中2.5M）を5分間かけて滴下添加し、-40℃で1時間攪拌した。次いで、DMF（1.4mL、18mmol）を滴下添加し、得られた混合物を室温まで1時間温めた。反応をMeOHでクエンチし、水で希釈し、EtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（0～100%のEtOAc／石油エーテル）によって精製して、表題化合物を収率62%で得た。

40

【0726】

工程B：(S)-2, 4, 6-トリメチル-N-((E)-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-

50

(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチレン)ベンゼンスルフィンアミド。バイアルに、(S)-5-((2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルバルデヒド(1.0g、2.3mmol、工程A)、(S)-2,4,6-トリメチルベンゼンスルフィンアミド(500mg、2.7mmol)、Cs₂CO₃(884mg、2.7mmol)、及びDCM(10mL)を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この時間の後、反応物をDCMで希釈し、水及びブラインで順次洗浄した。次いで、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~70% EtOAc/石油エーテル)で精製し、表題化合物を収率44%で得た。

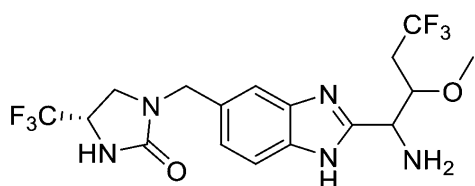
10

【0727】

中間体128：(4S)-1-((2-(1-アミノ-4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

【0728】

【化224】



20

【0729】

工程A：(S)-2,4,6-トリメチル-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシ-1-((5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)ベンゼンスルフィンアミド。バイアルに、DMSO(12mL)中の(S)-2,4,6-トリメチル-N-((E)-5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチレン)ベンゼンスルフィンアミド(600mg、0.99mmol、中間体127)、1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシブタノエート(940mg、3.0mmol、中間体126)、ジエチル2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボキシレート(750mg、3.0mmol)、及びDIPEA(0.34mL、2.0mmol)を入れた。溶液をArで10分間スパージし、密封し、青色LED(450nm、40%強度)で2時間照射した。この時間の後、反応物を水で希釈し、EtOAc(50mL×4)で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで順次洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/石油エーテル)で精製し、表題化合物を収率55%で得た。

30

40

【0730】

工程B：(4S)-1-((2-(1-アミノ-4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン。(S)-2,4,6-トリメチル-N-(4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシ-1-((5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)ベンゼンスルフィンアミド(400mg、0.54mmol、工程A)をDCM(3mL)に溶解させた。TFA(3mL)を一度に添加し、反応物を40℃で3時間加熱した。この時

50

間の後、反応物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、DCMで抽出した。水層は NH_4OH で $\text{pH} > 10$ に塩基性化した。塩基性化した水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を MeOH (2 mL) 及び DIPEA (2 mL) に溶解し、 80°C まで加熱し、3時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をDCMで希釈し、1 Nの HCl 水溶液で洗浄した。水性洗浄液を NH_4OH で $\text{pH} > 10$ に塩基性化し、次いでDCMで抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率29%で得た。

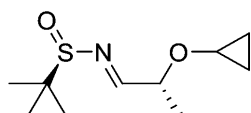
【0731】

中間体129: (R)-N-((R, E)-2-シクロプロポキシプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

10

【0732】

【化225】



【0733】

工程A: (R)-2-シクロプロポキシ-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド。中間体3の合成について記載したように、(R)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパン酸の代わりに、(R)-2-シクロプロポキシプロパン酸を使用して、表題化合物を収率43%で調製した。

20

【0734】

工程B: (R)-2-シクロプロポキシプロパナール。中間体4の合成について記載したように、(R)-N-メトキシ-N-メチル-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパンアミドの代わりに、(R)-2-シクロプロポキシ-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(工程A)を使用して、表題化合物を収率100%で調製した。

【0735】

工程C: (R)-N-((R, E)-2-シクロプロポキシプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド中間体5の合成について記載したように、(R)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパナールの代わりに、(R)-2-シクロプロポキシプロパナール(工程B)を使用して、表題化合物を収率47%で調製した。

30

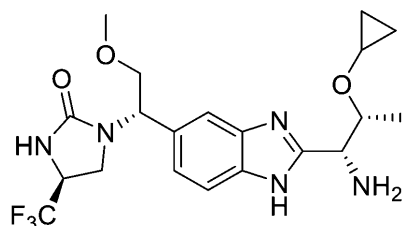
【0736】

中間体130: (S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

【0737】

【化226】

40



【0738】

工程A: (R)-N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-1-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-

50

(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(S)-2-(2-メトキシ-1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(1.55g、3.42mmol、中間体76)及びTHF(80mL)を合わせ、窒素雰囲気下で-78℃まで冷却した。次いで、LDA(5.2mL、5.2mmol、THF/ヘキサン中1M)を滴下添加し、内容物を-78℃で10分間攪拌した。次いで、THF(3mL)中の(R)-N-(R,E)-2-シクロプロポキシプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.32g、6.07mmol、中間体129)を添加し、内容物を-78℃で30分間攪拌した。次いで、追加のLDA(1.7mL、1.7mmol、THF/ヘキサン中1M)を30分間隔で3回添加し、LDAの最終添加後に-78℃で15分間攪拌した。次いで、反応物を、THF(10mL)中の酢酸(2mL)の添加により-78℃でクエンチした。反応溶液を-78℃で2分間攪拌し、次いで内容物を室温まで温めた。次いで、反応溶液を酢酸エチルと共に分液漏斗に移し、脱イオン水で2回抽出した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を分取HPLC(XBridge Phenyl Prep 5µm C18 50×250mm、0.05%TFAを含む40~100%MeCN/0.05%TFAを含む水)によってバッチで精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率13%で得た。

10

【0739】

工程B:(R)-N-(1R,2R)-1-(5-(S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-シクロプロポキシプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体32の合成について記載したように、(R)-N-(R)-1-(5-(R)-シクロプロピル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-(1R,2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-(S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程A)を使用して、表題化合物を収率95%で調製した。

20

30

【0740】

工程C:(R)-N-(1R,2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-(S)-2-メトキシ-1-(S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体33の合成について記載したように、ベンジル((S)-3-(R)-2-(R)-1-(R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメートの代わりに、(R)-N-(1R,2R)-1-(5-(S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-シクロプロポキシプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程B)を使用して、表題化合物を3工程にわたって収率39%で調製した。

40

【0741】

工程D:(S)-1-(S)-1-(2-(1R,2R)-1-アミノ-2-シク

50

ロプロボキシプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン。中間体 34 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1 R, 2 R) - 2 - シクロプロボキシ - 1 - (5 - ((S) - 2 - メトキシ - 1 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (工程 C) を使用して、表題化合物を収率 53 % で調製した。

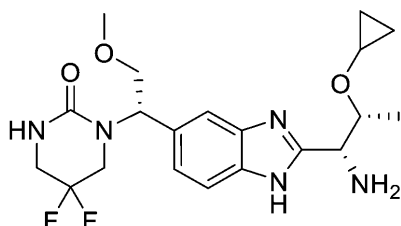
10

【0742】

中間体 131 : 1 - ((S) - 1 - (2 - ((1 R, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロボキシプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 5, 5 - ジフルオロテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

【0743】

【化227】



20

【0744】

工程 A : (R) - N - ((1 R, 2 R) - 2 - シクロプロボキシ - 1 - (5 - ((S) - 1 - (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 36 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロプロピル) アミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1 R, 2 R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - シクロプロボキシプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 130 工程 B) を使用して、表題化合物を 3 工程にわたって収率 70 % で調製した。

30

40

【0745】

工程 B . 1 - ((S) - 1 - (2 - ((1 R, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロボキシプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 5, 5 - ジフルオロテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン。中間体 37 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1 R, 2 R) - 2 - シクロプロボキシ - 1 - (5 - ((S) - 1 - (5, 5 - ジ

50

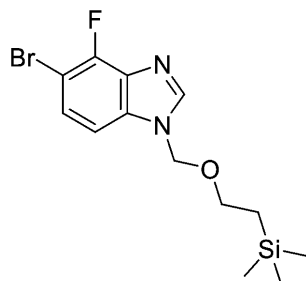
フルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程A)を使用して、表題化合物を収率68%で調製した。

【0746】

中間体132: 5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0747】

【化228】



10

【0748】

THF(20mL)中の5-ブロモ-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(1.00g、4.65mmol)の溶液を0℃まで冷却し、次いでNaH(179mg、7.44mmol、鉱油中60%分散液)を20分間にわたって少しずつ添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(0.99mL、5.6mmol)を5分間にわたって添加した。得られた混合物を室温まで温め、室温で2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(40mL)及び水(60mL)でクエンチした。次いで、混合物をEtOAc(2×30mL)で抽出し、有機層を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~50%のEtOAc/石油エーテル)によって精製して、黒色油として表題化合物を得た(収率88%)。

20

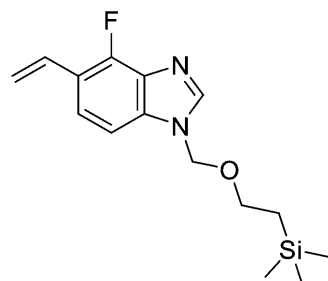
30

【0749】

中間体133: 4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0750】

【化229】



40

【0751】

5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(7.00g、20.3mmol、中間体132)、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(5.43g、40.5mmol)、K₃PO₄(12.9g、60.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(828mg、1.01mmol)、1,4-ジオキサン(70mL)及びH₂O(20mL)を三口

50

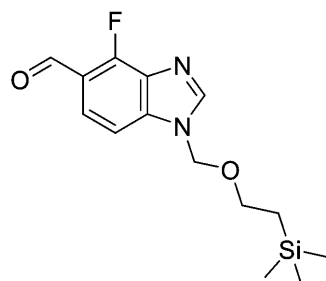
丸底フラスコに添加した。反応混合物を N_2 で3回パージし、次いで、 $95^{\circ}C$ で16時間加熱した。混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(100 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた抽出物を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、褐色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ(0~30%のEtOAc/石油エーテル)に供して、表題化合物を黄色油として得た。この化合物を更に精製することなく使用した。

【0752】

中間体134：4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド

【0753】

【化230】



10

【0754】

4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(17.8 g、60.9 mmol、中間体133)、オスmium酸カリウム(VI)二水和物(1.12 g、3.04 mmol)、THF(200 mL)及び H_2O (50 mL)を三丸底フラスコに添加し、その後 $0^{\circ}C$ まで冷却した。混合物を $0^{\circ}C$ で30分間攪拌し、次いで過ヨウ素酸ナトリウム(39.1 g、183 mmol)を $0^{\circ}C$ で2分間かけて少量ずつ添加した。混合物を $0^{\circ}C$ で30分間攪拌し、次いで、反応容器を冷却浴から取り出し、室温で16時間攪拌した。混合物を珪藻土(例えば、Celite(登録商標))を通して濾過し、 H_2O (150 mL)を濾液に添加した。混合物をEtOAc(150 mL $\times$ 2)で抽出し、有機層を合わせ、ブライン(150 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、表題化合物を黒色油として得た。この化合物を更に精製することなく使用した。

20

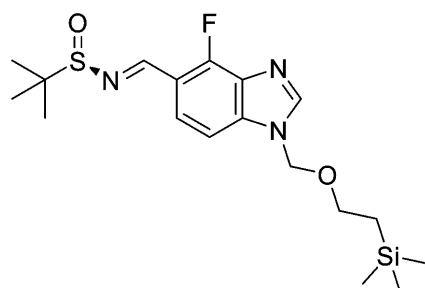
30

【0755】

中間体135：(R,E)-N-((4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0756】

【化231】



40

【0757】

4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド(17.8 g、60.5 mmol、中間体134)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(11.0 g、90.7 mmol)

50

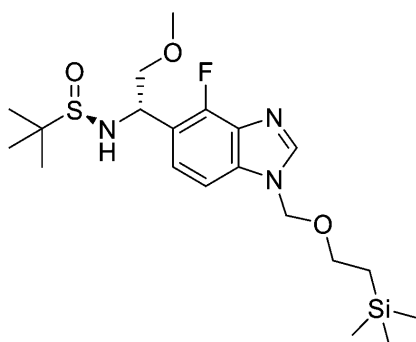
ol)、 Cs_2CO_3 (39.4 g、121 mmol) 及び DCM (250 mL) を三口丸底フラスコに添加した。得られた混合物を 40 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を濾過し、 H_2O (200 mL) で希釈した。混合物を CH_2Cl_2 (150 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (150 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、黒色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 50 % の EtOAc / 石油エーテル) に供して、表題化合物を収率 61 % で得た。

【0758】

中間体 136 : (R) - N - ((S) - 1 - (4 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【0759】

【化232】



【0760】

トリブチル (メトキシメチル) スタンナン (4.21 g、12.6 mmol) 及び THF (40 mL) を、オープン乾燥及び窒素パージした三口丸底フラスコに添加し、その後これを -65 °C (ドライアイス / EtOH) まで冷却した。次に、*n*-BuLi (12.6 mmol) を 30 分かけて滴下添加した。得られた混合物を -65 °C で 1 時間攪拌した。次いで、THF (10 mL) 中の (R, E) - N - ((4 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.00 g、2.52 mmol、中間体 135) の溶液を 40 分かけて滴下添加した。得られた混合物を -65 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) で処理し、次いで、EtOAc (30 mL) で希釈した。混合物を H_2O (30 mL $\times$ 2) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、黄色油を得た。次いで、油をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 30 % MeOH / DCM) に供して、表題化合物を黄色油として得た (収率 68 %)。

【0761】

中間体 137 : (S) - 1 - (4 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシエタナミン

【0762】

10

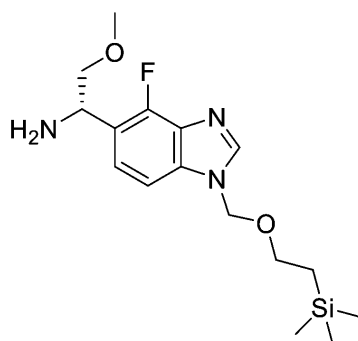
20

30

40

50

【化 2 3 3】



10

【0 7 6 3】

EtOAc (5 mL) 中の (R)-N-((S)-1-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (588 mg、1.33 mmol、中間体 136) の溶液に、1,4-ジオキサン中 4 M HCl (1.04 mL、4.15 mmol) を 1 分間かけて滴下添加した。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応物を H₂O (10 mL) で希釈し、水相を EtOAc (10 mL × 3) で洗浄した。合わせた有機相を 2 M HCl 水溶液 (5 mL × 2) で抽出し、合わせた水相の pH を飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加によって pH 8 に調整した。混合物を EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を黄色油として得て (収率 79%)、これを更に精製することなく使用した。

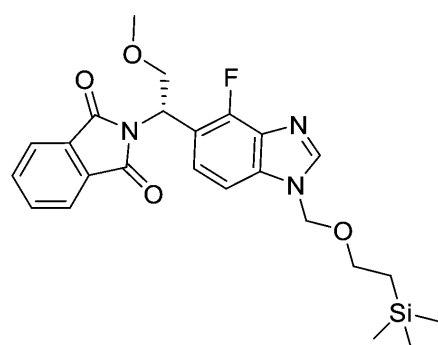
20

【0 7 6 4】

中間体 138: (S)-2-(1-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【0 7 6 5】

【化 2 3 4】



30

【0 7 6 6】

THF (7 mL) 中の (S)-1-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエタンアミン (408 mg、1.20 mmol、中間体 137)、エチル 1,3-ジオキソイソインドリン-2-カルボキシレート (294 mg、1.34 mmol) 及び DIPEA (0.70 mL、4.0 mmol) の混合物を、75 °C で 48 時間加熱した。次いで、反応混合物を H₂O (50 mL) で処理し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて黄色油を得た。次いで、油をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 50 % の EtOAc / 石油エーテル) に供して、黄色油として表題化合物を得た (収率 80%)。

40

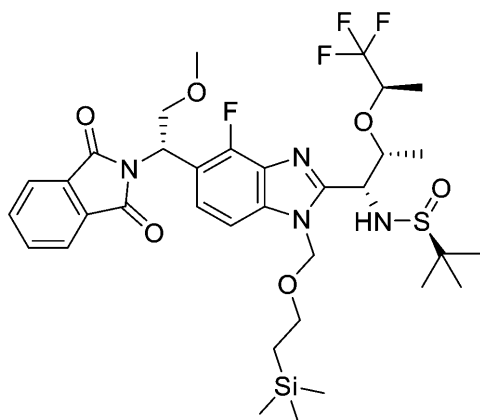
50

【0767】

中間体139：(S)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0768】

【化235】



10

20

【0769】

(S)-2-(1-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)イソインドリン-1, 3-ジオン (500 mg、1.07 mmol、中間体138)、(R, E)-2-メチル-N-((R)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (466 mg、1.70 mmol、中間体5)、及び乾燥THF (35 mL)を、オーブン乾燥及び窒素パージした三口丸底フラスコに添加し、これをその後-70℃まで冷却した。次いで、LDA (3.2 mL、3.2 mmol、THF中1.0 M)を25分間にわたって滴下添加した。得られた混合物を-70℃で1時間攪拌し、次いで、HOAc/THFの溶液 (3 mL; 25 mLのTHF中の0.5 mLの酢酸の溶液)の添加によりクエンチした。混合物を-78℃で2分間攪拌し、次いで氷浴を除去し、内容物を室温まで温めた。反応混合物をH₂O (50 mL)で希釈し、EtOAc (100 mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (100 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾燥させて黄色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~0.5% MeOH/DCM)に供して、表題化合物を黄色油として得た (収率27%)。

30

【0770】

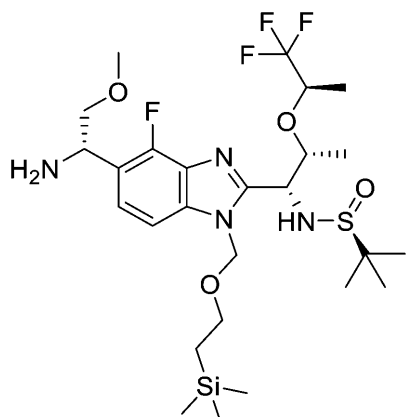
中間体140：(S)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

40

【0771】

50

【化 2 3 6】



10

【0 7 7 2】

(S)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (244 mg, 0.328 mmol, 中間体 139)、EtOH (2 mL) 及び $N_2H_4 \cdot H_2O$ (194 mg, 3.28 mmol) を合わせ、室温で 4 時間攪拌した。次いで、EtOAc (20 mL) を添加し、混合物を H_2O (20 mL $\times$ 2) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、表題化合物を淡黄色油として得て、それを更に精製することなく使用した。

20

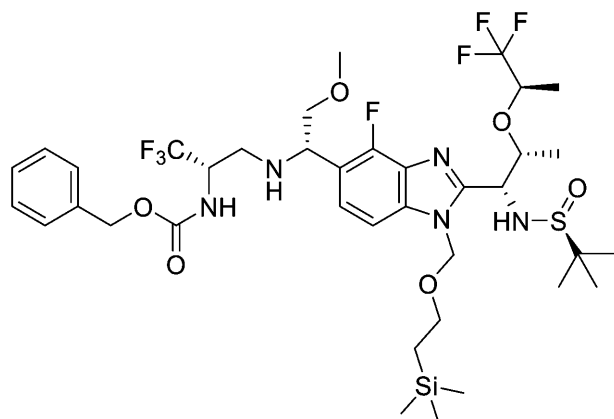
【0 7 7 3】

中間体 141: ベンジル((S)-3-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-((S)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメート

30

【0 7 7 4】

【化 2 3 7】



40

【0 7 7 5】

(S)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (6

50

20 mg、1.01 mmol、中間体140)、 Na_2CO_3 (322 mg、3.04 mmol)、(S)-ベンジル4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド (987 mg、3.04 mmol、中間体24) 及び THF/MeCN (1:1、10 mL) をバイアルに添加した。反応混合物を35℃で16時間加熱した。反応物をEtOAc (50 mL) で希釈し、 H_2O (50 mL $\times$ 2) 及びブライン (70 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、淡黄色油を得た。次いで、油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~10% MeOH/DCM) に供して、表題化合物を無色油として得た (収率80%)。

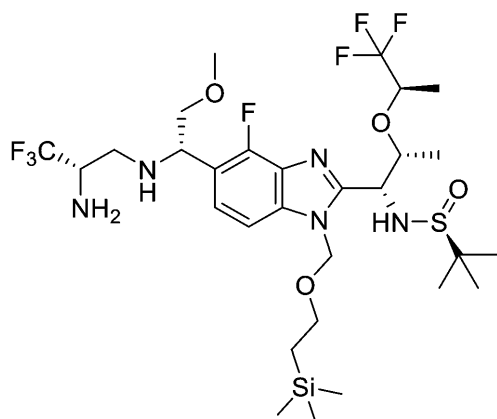
【0776】

中間体142: (S)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-((S)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

10

【0777】

【化238】



20

【0778】

ベンジル((S)-3-((S)-1-(2-((1R,2R)-1-((S)-tert-butylsulfinyl)amino)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)アミノ)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメート (820 mg、0.956 mmol、中間体141)、MeOH (10 mL) 及び10%湿Pd/C (820 mg、10% Pd及び50%水) を水素化ボトルに添加した。得られた混合物を H_2 (45 psi) 下、25℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH (20 mL) で洗浄した。この濾液を濃縮乾固させて、表題化合物を白色固体として得、これを更に精製することなく使用した。

30

【0779】

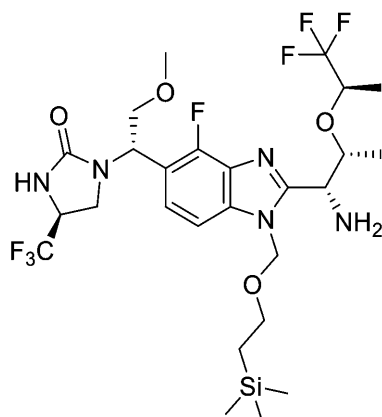
中間体143: (S)-1-((S)-1-(2-((1R,2R)-1-アミノ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

40

【0780】

50

【化 2 3 9】



10

【0 7 8 1】

(S)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-((S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (740 mg、1.02 mmol、中間体142)、DIPEA (0.7 mL、4 mmol) 及び DCM (12 mL) を 0℃ まで冷却したバイアルに添加した。次に、ビス(トリクロロメチル)カーボネート (160 mg、0.539 mmol) を一度に添加し、得られた混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、黄色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~10% MeOH / DCM) に供して、表題化合物及び脱シリル化生成物、((S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン) の混合物を淡黄色油として得て、これを更に精製することなく使用した。

20

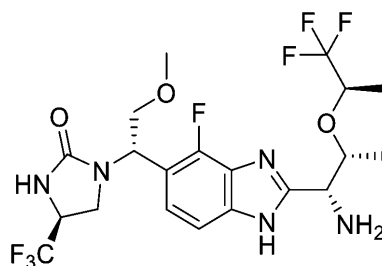
30

【0 7 8 2】

中間体144：(S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

【0 7 8 3】

【化 2 4 0】



40

【0 7 8 4】

1, 4-ジオキササン (1.5 mL) 中の (S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (740 mg、1.02 mmol、中間体142)、DIPEA (0.7 mL、4 mmol) 及び DCM (12 mL) を 0℃ まで冷却したバイアルに添加した。次に、ビス(トリクロロメチル)カーボネート (160 mg、0.539 mmol) を一度に添加し、得られた混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、黄色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~10% MeOH / DCM) に供して、表題化合物及び脱シリル化生成物、((S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-7-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン) の混合物を淡黄色油として得て、これを更に精製することなく使用した。

50

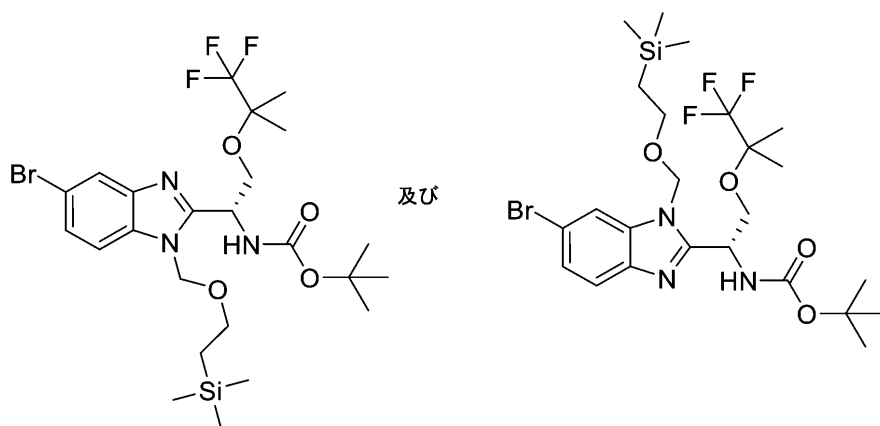
ル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) - 2-メトキシエチル) - 4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(250mg、0.387mmol、中間体143)の溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中4M、3.0mL、12mmol)を1分間かけて滴下添加した。得られた混合物を55℃で1時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、H₂O(20mL)に溶解し、DCM(20mL×2)で洗浄し、合わせた有機相を2M HCl水溶液(20mL×2)で抽出した。合わせた水相のpHを、飽和NaHCO₃水溶液の添加によってpH7~8に調整した。得られた混合物をEtOAc(25mL×3)で抽出し、EtOAc抽出物を合わせ、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、部分的及び完全に脱保護された生成物の混合物を黄色固体として得た。この混合物に、DIPEA(1.0mL、5.7mmol)及びMeOH(1.0mL)を添加した。得られた混合物を80℃で2時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、DCM(5mL)に溶解し、H₂O(10mL)で洗浄した。有機相を2M HCl水溶液(10mL×2)で抽出し、次いで、合わせた水相のpHを飽和NaHCO₃水溶液でpH7~8に調整した。次いで、得られた混合物をEtOAc(15mL×3)で抽出し、合わせたEtOAc層をブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を淡黄色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。

【0785】

中間体145: tert-ブチル(R)-(1-(5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート及びtert-ブチル(R)-(1-(6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0786】

【化241】



【0787】

(R)-N-((R)-1-(5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド及び(R)-N-((R)-1-(6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド(6.95g、11.6mmol、中間体68)のTHF:H₂O(比率4:1、192mL)中の溶液に、ヨウ素(587mg、2.32mmol)を添加し、得られた混合物を50℃で2時間加熱した。この時間の後、追加のヨウ素(587mg、2.32mmol)を添加し、混合物を50℃で更に3

． 5 時間 攪拌 した。次いで、反応混合物を室温まで冷却させ、チオ硫酸ナトリウム五水和物（25.4 mL、5.07 mmol）でクエンチし、EtOAc（3×60 mL）で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。この物質をDCM（58 mL）に溶解した。Et₃N（3.54 mL、25.5 mmol）を添加し、続いてジ-tert-ブチルジカーボネート（3.06 g、14.0 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を飽和NH₄Cl水溶液で希釈し、EtOAc（3×60 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（0～60% EtOAc／ヘキサン）によって精製して、表題化合物の混合物を収率92%で得た。

10

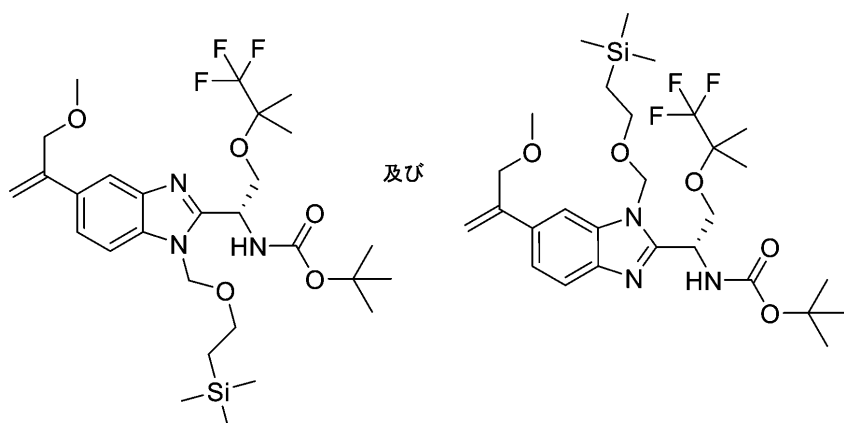
【0788】

中間体146：tert-ブチル（R）-（1-（5-（3-メトキシプロパ-1-エン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート及びtert-ブチル（R）-（1-（6-（3-メトキシプロパ-1-エン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート

【0789】

【化242】

20



30

【0790】

1,4-ジオキサン（15 mL）中のtert-ブチル（R）-（1-（5-ブromo-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート及びtert-ブチル（R）-（1-（6-ブromo-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート（905 mg、1.52 mmol、中間体145）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（404 mg、1.59 mmol）及び酢酸カリウム（449 mg、4.58 mmol）の懸濁液に、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）（114 mg、0.145 mmol）を添加した。混合物をN₂で10分間パージし、マイクロ波反応器中、100℃で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで2-ブromo-3-メトキシプロパ-1-エン（0.33 mL、3.04 mmol）、K₃PO₄（1.02 g、4.55 mmol）、メシレート[（ジ（1-アダマンチル）-n-ブチルホスフィン）-2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）（79.3 mg、0.107 mmol）、及びH₂O（1.5 mL）を添

40

50

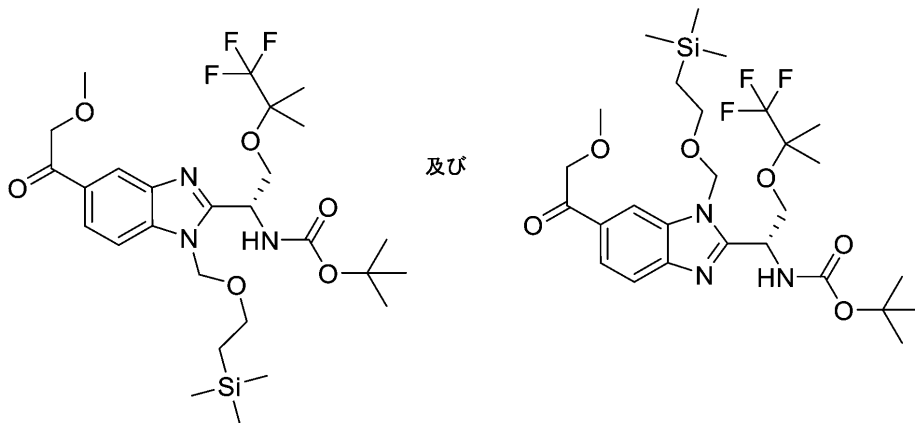
加した。得られた混合物を攪拌し、 N_2 で10分間パージした。加熱ブロックを使用して、反応混合物を100℃で18時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、珪藻土（例えば、Cellite（登録商標））を通して濾過し、濾液を H_2O （10mL）で希釈し、EtOAc（3×15mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。シリカゲルクロマトグラフィ（0～100% EtOAc（10% MeOH）／ヘキサン）により精製して、表題化合物の混合物を収率49%で得た。

【0791】

中間体147：tert-ブチル（R）-（1-（5-（2-メトキシアセチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート及びtert-ブチル（R）-（1-（6-（2-メトキシアセチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート

【0792】

【化243】



【0793】

1，4-ジオキサン（1mL）中tert-ブチル（R）-（1-（5-（3-メトキシプロパ-1-エン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート及びtert-ブチル（R）-（1-（6-（3-メトキシプロパ-1-エン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート（439mg、0.747mmol、中間体146）にメタ過ヨウ素酸ナトリウム（959mg、4.48mmol）の H_2O （1mL）中懸濁液を添加した。混合物を激しく攪拌し、次にオスmium酸カリウム（VI）二水和物（11mg、0.030mmol）を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、反応物を H_2O （5mL）及びEtOAc（5mL）で希釈し、EtOAc（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。シリカゲルクロマトグラフィ（10～100% EtOAc／ヘキサン）により精製して、表題化合物の混合物を収率37%で得た。

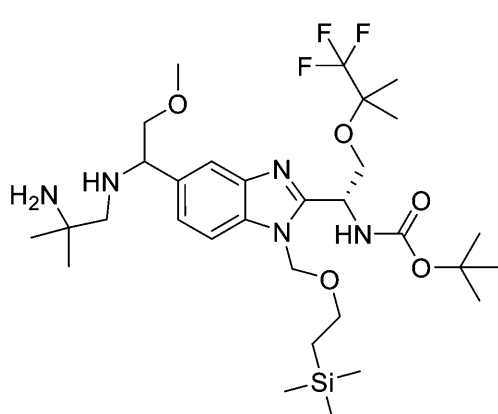
【0794】

中間体148：tert-ブチル（（1R）-1-（5-（1-（（2-アミノ-2-メチルプロピル）アミノ）-2-メトキシエチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）カルバメート及び

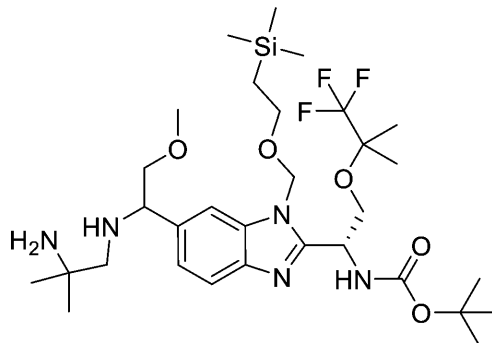
tert-ブチル((1R)-1-(6-(1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0795】

【化244】



及び



10

【0796】

DCM(3.3mL)中のtert-ブチル(R)-(1-(5-(2-メトキシアセチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート及びtert-ブチル(R)-(1-(6-(2-メトキシアセチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(200mg、0.339mmol、中間体147)に、2-メチルプロパン-1,2-ジアミン(0.092mL、0.848mmol)及びTEA(0.19mL、1.36mmol)を添加し、得られた混合物を室温で45分間攪拌した。次いで、酢酸(0.116mL、2.04mmol)及びMeOH(1.2mL)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(74.6mg、1.19mmol)を添加し、混合物を室温で45時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCM(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物の混合物を得て、これを更に精製することなく使用した。

20

30

【0797】

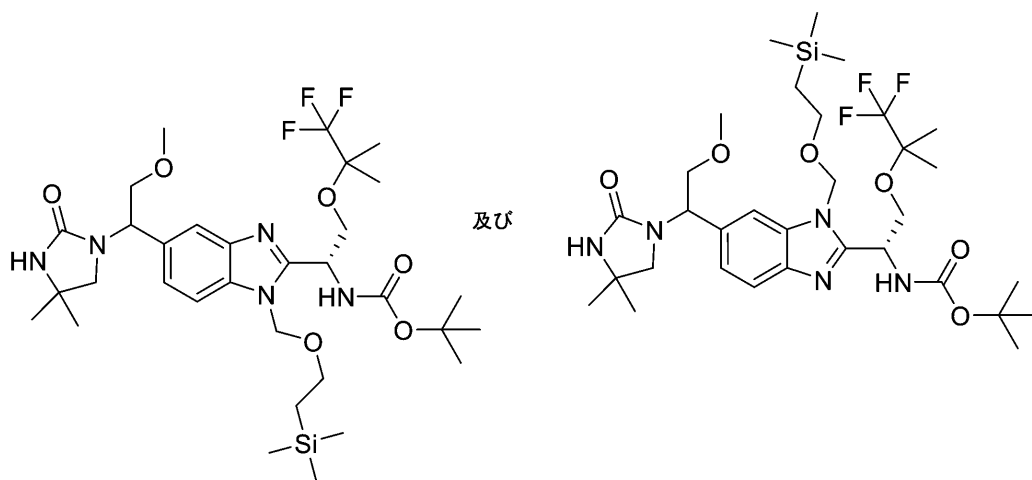
中間体149: tert-ブチル((1R)-1-(5-(1-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート及びtert-ブチル((1R)-1-(6-(1-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

40

【0798】

50

【化 2 4 5】



10

【0 7 9 9】

DCM (1.8 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*R*)-1-(5-(1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート及び *tert*-ブチル ((1*R*)-1-(6-(1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート (120 mg、0.18 mmol、中間体 148) 及び DIPEA (96 mL、0.55 mmol) の溶液を N₂ 下で 0℃ まで冷却した。得られた混合物をトリホスゲン (18 mg、0.060 mmol) で処理し、0℃ で 20 分間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (2 mL) で処理し、DCM (2×5 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を濃縮乾固した。単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ (5~100% EtOAc (10% MeOH) / DCM) によって精製して、表題化合物の混合物を収率 33% で透明な油として得た。

20

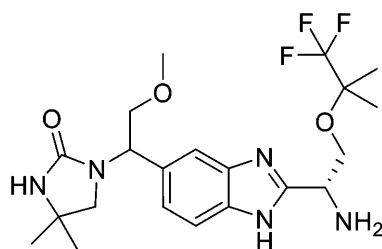
30

【0 8 0 0】

中間体 150: 1-(1-(2-((*R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4,4-ジメチルイミダゾリジン-2-オン

【0 8 0 1】

【化 2 4 6】



40

【0 8 0 2】

中間体 37 の合成について記載したように、(*R*)-N-((*R*)-1-(5-((*R*)-シクロプロピル (5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル)メチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチル

50

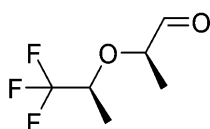
ルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、tert-ブチル((1R)-1-(5-(1-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(中間体149)を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく次の工程で直接使用した。

【0803】

中間体151: (R)-2-(((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパナール

【0804】

【化247】



【0805】

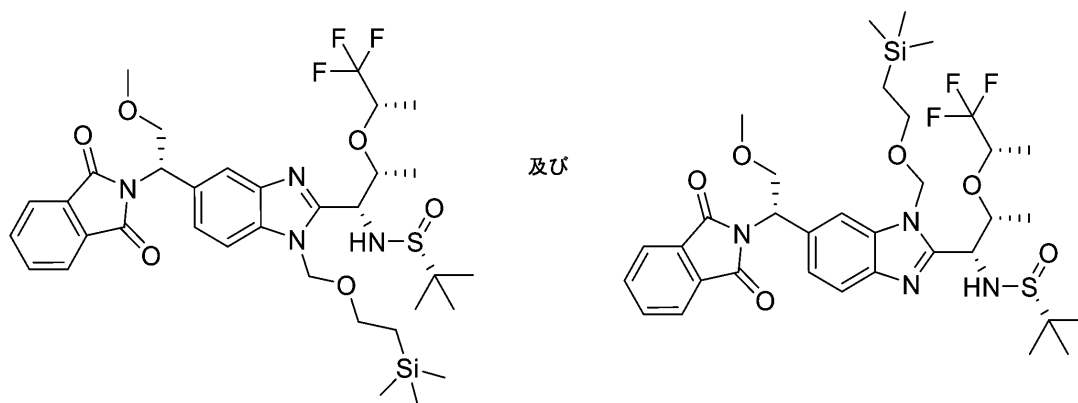
中間体4に記載したように、(R)-N-メトキシ-N-メチル-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパンアミドの代わりに、(R)-N-メトキシ-N-メチル-2-(((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパンアミド(中間体7)を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した(収率98%)。

【0806】

中間体152: (R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び(R)-N-((1R,2R)-1-(6-((S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0807】

【化248】



【0808】

中間体31の合成について記載したように、(R)-シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)

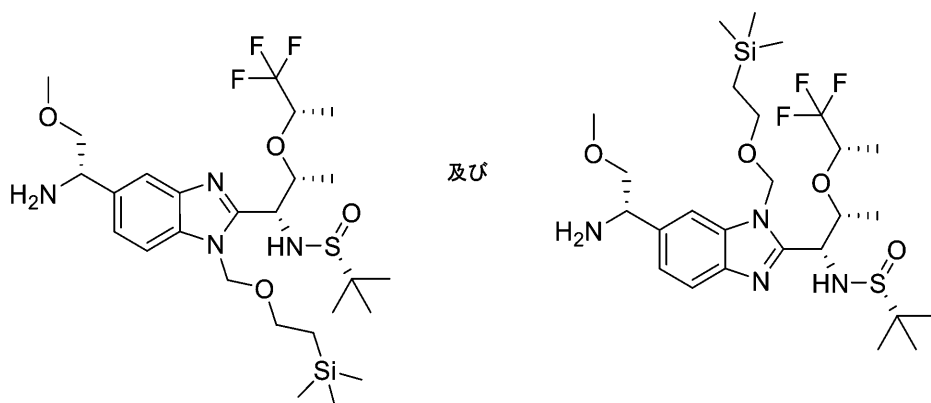
メタンアミンの代わりに、(S)-2-(2-メトキシ-1-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(中間体76)及び(R,E)-2-メチル-N-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-2-メチル-N-((R,E)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(中間体9)を使用して、表題化合物(収率27%)を調製した。

【0809】

中間体153: (R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び(R)-N-((1R,2R)-1-(6-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0810】

【化249】



【0811】

中間体32の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、((R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び(R)-N-((1R,2R)-1-(6-((S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体152)を使用して、表題化合物(収率98%)を調製した。

【0812】

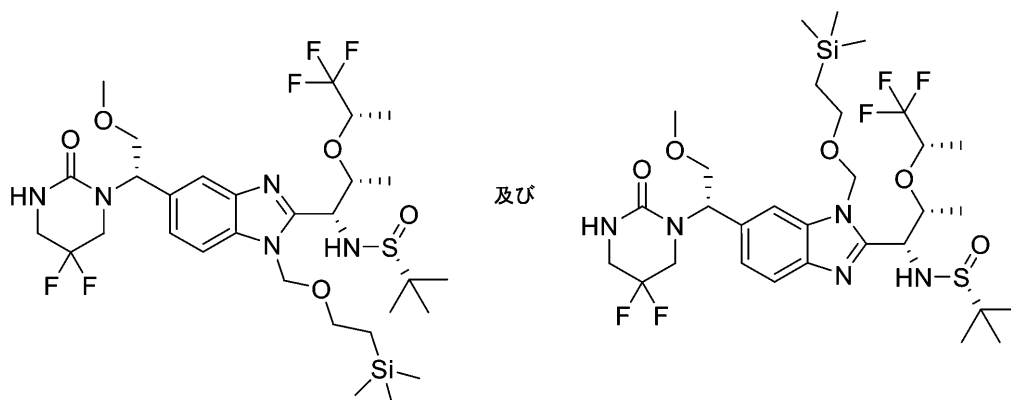
中間体154: (R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-2-メトキシエチル)-

1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド及び (R) - N - ((1 R, 2 R) - 1 - (6 - ((S) - 1 - (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【 0 8 1 3 】

【 化 2 5 0 】

10



20

【 0 8 1 4 】

中間体 3 6 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((1 R, 2 R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド及び (R) - N - ((1 R, 2 R) - 1 - (6 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 1 5 3) を使用して、表題化合物 (収率 7 8 %) を調製した。

30

【 0 8 1 5 】

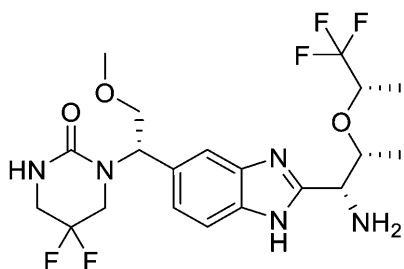
中間体 1 5 5 : 1 - ((S) - 1 - (2 - ((1 R *, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 5, 5 - ジフルオロテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

40

【 0 8 1 6 】

50

【化 2 5 1】



【0 8 1 7】

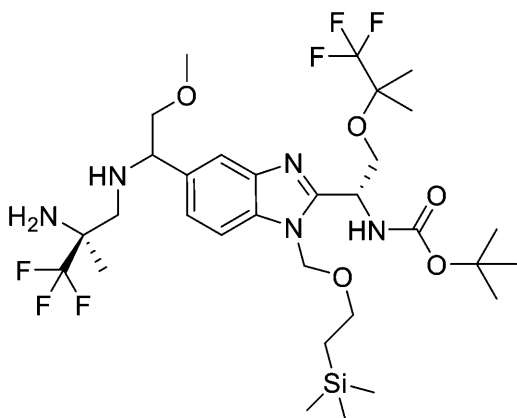
中間体 3 7 に記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-(R)-シクロ
ロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)
メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]
イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-
2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、
(R)-N-((1R,2R)-1-(5-(S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-
オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1-((
2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-
イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロ
ピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド及び(R)-N-((1R,2R)
-1-(6-(S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン
-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エト
キシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,
1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-
2-スルフィンアミド(中間体 1 5 4)を使用して、表題化合物を調製し、更に精製する
ことなく使用した(理論収率を仮定)。

【0 8 1 8】

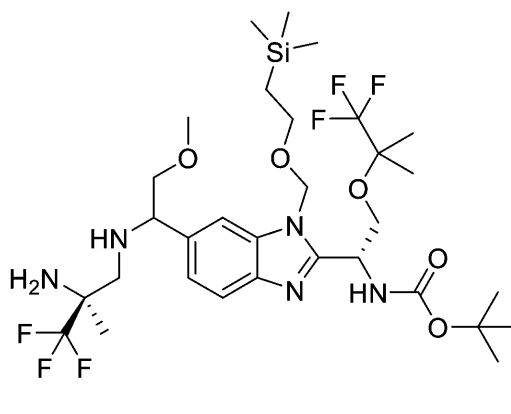
中間体 1 5 6: tert-ブチル((1R)-1-(5-(1-((S)-2-アミ
ノ-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メトキシエチル)
-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ
ール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)
オキシ)エチル)カルバメート及びtert-ブチル((1R)-1-(6-(1-((
(S)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-
メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベ
ンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチル
プロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0 8 1 9】

【化 2 5 2】



及び



10

20

30

40

50

【0820】

tert-ブチル (R) - (1 - (5 - (2 - メトキシアセチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート及び *tert*-ブチル (R) - (1 - (6 - (2 - メトキシアセチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (150 mg、0.254 mmol、中間体147) 及び (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 1, 2 - ジアミンニ塩酸塩 (65.6 mg、0.305 mmol) に、DCE (2.5 mL)、Et₃N (0.106 mL、0.763 mmol) 及びテトライソプロポキシチタン (0.149 mL、0.509 mmol) を添加した。得られた混合物をN₂下、50℃で4.5時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、AcOH (0.073 mL、1.27 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (48.0 mg、0.763 mmol) 及びMeOH (0.29 mL、7.05 mmol) を添加し、得られた混合物を50℃で18時間加熱した。反応物を飽和水性NaHCO₃ (5 mL) 及びEtOAc (5 mL) で希釈し、珪藻土 (例えば、Celite (登録商標)) を通して濾過した。濾液層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物の混合物を得て、これを更に精製することなく使用した。

10

【0821】

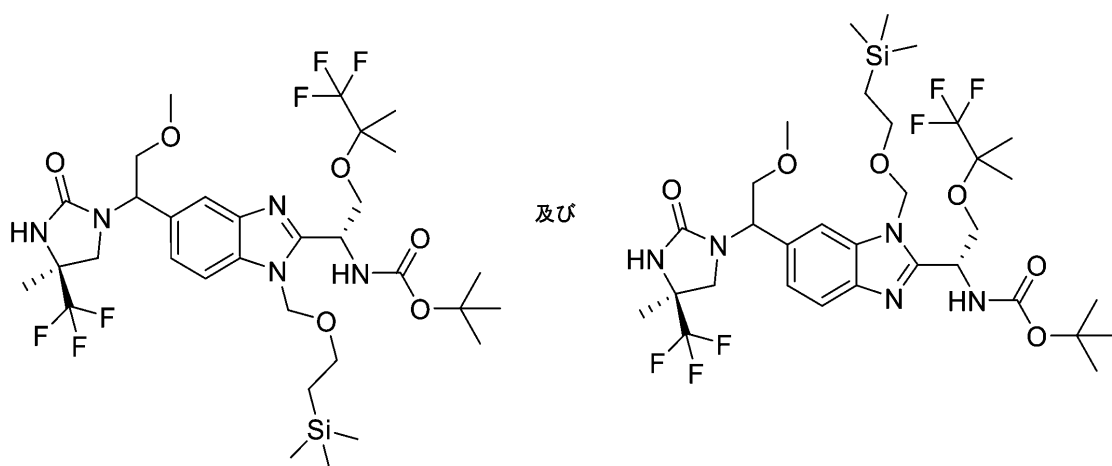
中間体157: *tert*-ブチル ((1R) - 1 - (5 - (2 - メトキシー - 1 - ((S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート及び *tert*-ブチル ((1R) - 1 - (6 - (2 - メトキシー - 1 - ((S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート

20

【0822】

【化253】

30



40

【0823】

N₂下、DCM (2.5 mL) 中の *tert*-ブチル ((1R) - 1 - (5 - (1 - ((S) - 2 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 2 - メトキシアセチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート及び *tert*-ブチル ((1R) -

50

1- (6- (1- ((S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロピル) アミノ)-2-メトキシエチル)-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) カルバメート (182 mg、0.254 mmol、中間体156) 及び DIPEA (0.135 mL、0.775 mmol) の溶液を0℃まで冷却した。混合物に、DCM (0.5 mL) 中のビス (トリクロロメチル) カーボネート (30.2 mg、0.102 mmol) の溶液を滴下添加した。0℃で20分間攪拌した後、反応物を MeOH (2 mL) でクエンチし、混合物を濃縮乾固した。シリカゲルクロマトグラフィ (10~100% EtOAc (10% MeOH) / DCM) により精製して、表題化合物の混合物を収率24%で得た。

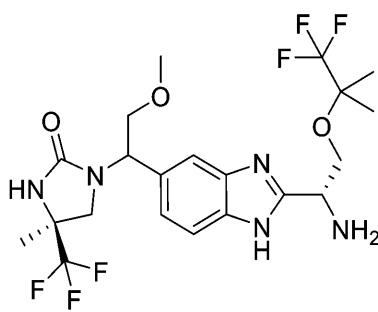
10

【0824】

中間体158: (4S)-1- (1- (2- ((R)-1-アミノ-2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-メチル-4- (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-2-オン

【0825】

【化254】



20

【0826】

中間体37に記載したように、(R)-N- ((R)-1- (5- ((R)-シクロロピル (5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H)-イル) メチル)-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、tert-ブチル ((1R)-1- (5- (2-メトキシ-1- ((S)-4-メチル-2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル) エチル)-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) カルバメート及び tert-ブチル ((1R)-1- (6- (2-メトキシ-1- ((S)-4-メチル-2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル) エチル)-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) カルバメート (中間体157) を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した (収率97%) 。

30

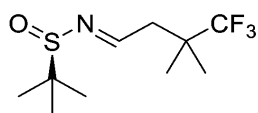
40

【0827】

中間体159: (R, E)-2-メチル-N- (4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチリデン) プロパン-2-スルフィンアミド

【0828】

【化255】



50

【0829】

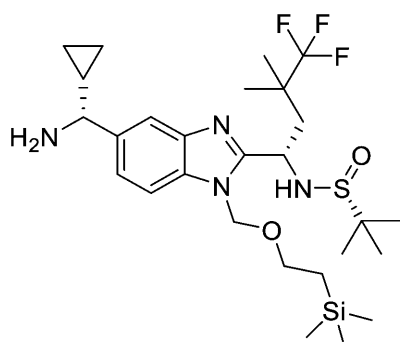
DCM (1500 mL) 中の 3, 3, 3-トリフルオロプロパナール (140.0 g、908.3 mmol) の溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (132.1 g、1.09 mol)、PPTS (23.1 g、91.7 mmol) 及び CuSO₄ (430 g、2.74 mol) を添加し、得られた混合物を 30℃ で 12 時間加熱した。反応物を珪藻土 (例えば、Celite (登録商標)) を通して濾過し、次いで濾液を濃縮して、黄色油を得た。物質をシリカゲルクロマトグラフィ (0~10% の EtOAc / 石油エーテル) によって精製して、黄色油として表題化合物を得た。

【0830】

中間体 160: (R)-N-((S)-1-(5-(R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0831】

【化256】



【0832】

工程 A: N-((S)-1-(5-(R)-シクロプロピル(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。THF (150 mL) 中の (R)-2-(シクロプロピル(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)イソインドリン-1, 3-ジオン (10.7 g、23.34 mmol、中間体 30) 及び (R, E)-2-メチル-N-(4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (10.09 g、35.29 mmol、中間体 159) の溶液を窒素雰囲気下で -78℃ まで冷却した。次に、LDA (48 mL、ヘキサン中 1 M、48 mmol) を 10 分間かけて滴下添加した。得られた混合物を -78℃ で約 1 時間攪拌した。次いで、反応物を -78℃ で THF (50 mL、617.14 mmol) 中の AcOH (4 mL、69.94 mmol) の溶液でクエンチし、次いで、窒素下で徐々に室温まで温めた。次いで、内容物を酢酸エチルと共に分液漏斗に移し、脱イオン水で 2 回抽出した。次いで、有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、オフホワイトの泡状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィ (25~40% DCM / EtOAc) によって精製を達成して、表題化合物を得た (収率 50%)。

【0833】

工程 B: (R)-N-((S)-1-(5-(R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。EtOH (10 mL) に溶解した N-((S)-1-(5-(R)-シクロプロピル(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イ

ミダゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.18g、1.68mmol、工程A)の溶液に、ヒドラジン-水和物(0.8mL、16.5mmol)を添加して、無色透明な溶液を生成した。反応物を室温で30時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、沈殿物を濾過により除去し、次いで、濾液を濃縮して表題化合物を得た(収率99%)。

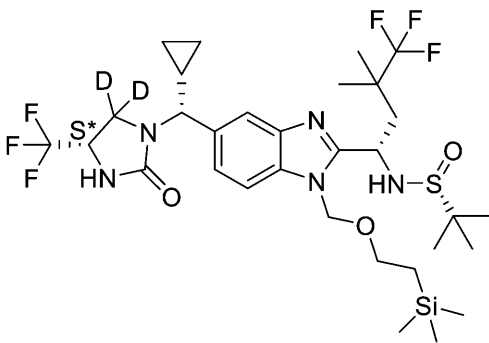
【0834】

中間体161: (R)-N-((S)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

10

【0835】

【化257】



20

【0836】

中間体33の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((S)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体160)、及び(S)-ベンジル4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシドの代わりに、ベンジル(S*)-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂2,2-ジオキシド(中間体26)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を3工程で得た(収率26%)。

30

【0837】

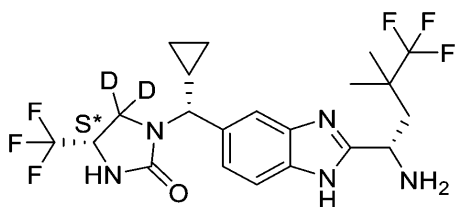
中間体162: (S)-1-((R)-((S*)-1-アミノ-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン-5,5-d₂

40

【0838】

50

【化 2 5 8】



【0 8 3 9】

中間体 3 4 の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((S)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体 1 6 1)を使用して、表題化合物(収率 2 6 %)を調製した。

10

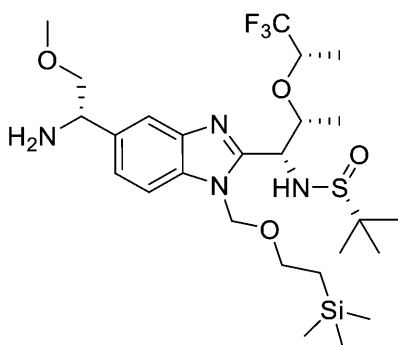
20

【0 8 4 0】

中間体 1 6 3 : (R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0 8 4 1】

【化 2 5 9】



30

【0 8 4 2】

工程 A : (R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(S)-2-(2-メトキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(1.45 g、3.21 mmol、中間体 7 6)及び THF (70 mL)を合わせ、窒素下で -78℃まで冷却した。次いで、LDA (5 mL、THF 中 1 M、5 mmol)を添加し、反応物を -78℃でおよそ 5 分間攪拌し、続いて、THF (4 mL)中の (R)-2-メチル-N-((R,E)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(1.38 g、5.03 mmol、中間体 9)を添加した。反応物を

40

50

30分間攪拌し、次いで、追加のLDA（1.6mL、THF中1M、1.6mmol）を添加し、内容物を-78℃で更に30分間攪拌した。次いで、反応物を酢酸溶液（THF（10mL）中2mL）で-78℃にてクエンチし、反応溶液をおよそ2分間攪拌し、次いで、冷浴を除去し、内容物を室温まで温めた。次いで、反応溶液を酢酸エチルと共に分液漏斗に移し、脱イオン水で2回抽出した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を分取HPLC（XBridge Phenyl Prep 5μm C18 50×250mm、0.05% TFAを含む0~100% MeCN / 0.05% TFAを含む水）によってバッチで精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率27%で得た。

【0843】

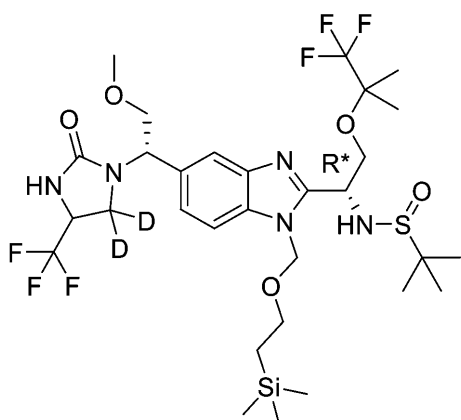
工程B：（R）-N-（（1R，2R）-1-（5-（（S）-1-アミノ-2-メトキシエチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（（S）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。（R）-N-（（1R，2R）-1-（5-（（S）-1-（1，3-ジオキソイソインドリン-2-イル）-2-メトキシエチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（（S）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（715mg、0.85mmol、工程A）、ヒドラジン-水和物（650μL、8.69mmol）及びEtOH（8mL）を合わせ、室温で一晩攪拌した。反応混合物を脱イオン水及び酢酸エチルと共に分液漏斗に移した。有機相を分離し、水層を塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を定量的収率で得た。

【0844】

中間体164：N-（（1R*）-1-（5-（（1S）-2-メトキシ-1-（2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル-5，5-d₂）エチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0845】

【化260】



【0846】

中間体33の合成について記載したように、工程Aにおいて、（R）-N-（（R）-1-（5-（（R）-アミノ（シクロプロピル）メチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、（R）-N-（（R*）-1-（5-（（S）-1-アミノ-2-メトキシエチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ

シ) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (中間体 78)、及び (S)-ベンジル 4- (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシドの代わりに、ベンジル (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5, 5-d₂ 2, 2-ジオキシド (中間体 28) を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を収率 28% で得た。

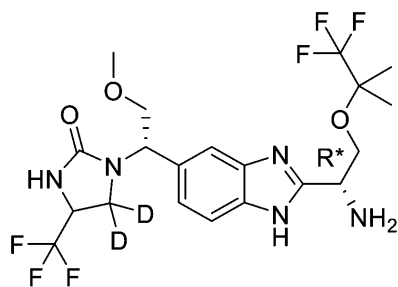
【0847】

中間体 165: 1- ((S)-1- (2- ((R*) -1-アミノ-2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) -2-メトキシエチル) -4- (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-2-オン-5, 5-d₂

10

【0848】

【化261】



20

【0849】

中間体 34 の合成について記載したように、(R)-N- ((R)-1- (5- ((R)-シクロプロピル ((S)-2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル) メチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、N- ((1R*) -1- (5- ((1S)-2-メトキシ-1- (2-オキソ-4- (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂) エチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (中間体 166) を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を得て、これを更に精製することなく使用した。

30

【0850】

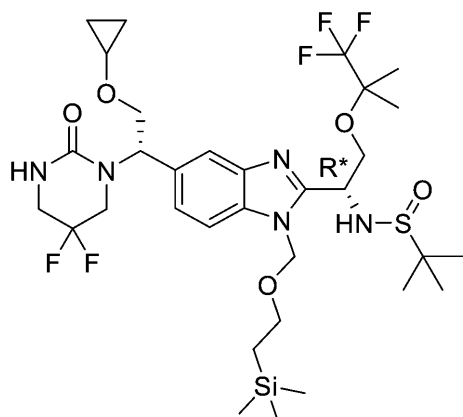
中間体 166: N- ((R*) -1- (5- ((S)-2-シクロプロポキシ-1- (5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1 (2H) -イル) エチル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -2- ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

40

【0851】

50

【化 2 6 2】



10

【0 8 5 2】

中間体 3 6 の合成について記載したように、工程 A において、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、N-((R*)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体 1 2 3)を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

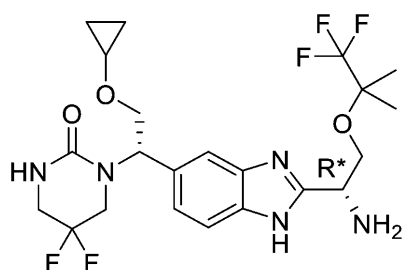
20

【0 8 5 3】

中間体 1 6 7 : 1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-5,5-ジフルオロトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0 8 5 4】

【化 2 6 3】



30

【0 8 5 5】

中間体 3 7 の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、N-((R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体 1 6 6)を使用して

40

50

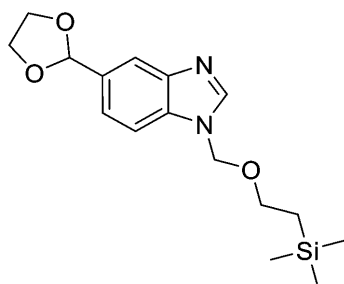
、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

【0856】

中間体168：5-（1，3-ジオキサラン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0857】

【化264】



10

【0858】

トルエン（10mL）中の1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド（1.1g、3.9mmol、中間体10）、エチレングリコール（0.28mL、5.0mmol）、及びp-トルエンスルホン酸一水和物（37mg、0.19mmol）の混合物を、Dean-Stark装置を利用して120℃で16時間加熱した。反応物を加熱から外し、エチレングリコール（0.15mL、2.7mmol）を添加した。混合物を150torrの真空下、60℃で3時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（20～100%のEtOAc／ヘキサン）による精製によって、収率75%で表題化合物を得た。

20

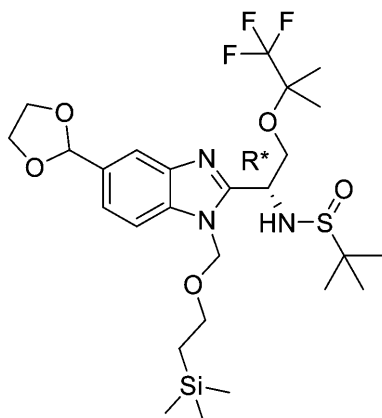
【0859】

中間体169：N-（（R*）-1-（5-（1，3-ジオキサラン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

30

【0860】

【化265】



40

【0861】

中間体31の合成について記載したように、（R）-2-（シクロプロピル（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）メチル）イソインドリン-1，3-ジオンの代わりに、5-（1，3-ジオキサラン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（中間体168）を使用して、表題化合物を収率56%で調製した。

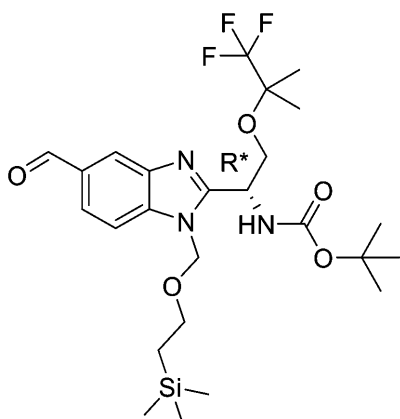
50

【0862】

中間体170: *tert*-ブチル(R*)-(1-(5-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0863】

【化266】



10

【0864】

THF (76 mL) 及び H₂O (19 mL) 中の N-((R*)-1-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.4 g、5.7 mmol、中間体169) の溶液に、I₂ (0.58 g、2.2 mmol) を添加し、反応物を 50℃ で 6 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、次いで、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (11 mL) でクエンチし、H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、次いでトリエチルアミン (1.7 mL、13 mmol) 及び *tert*-ブチルジカーボネート (1.7 g、8.0 mmol) を添加し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (20~80% の EtOAc / ヘキサン) による精製によって、収率 65% で表題化合物を得た。

20

30

【0865】

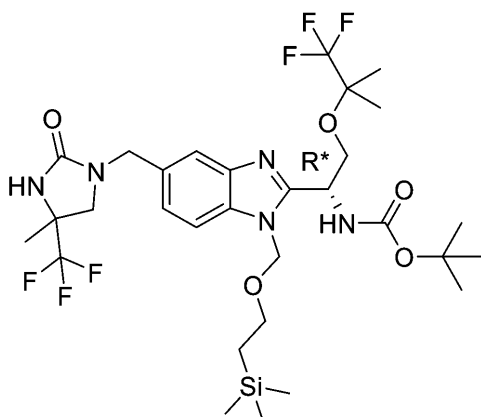
中間体171: *tert*-ブチル((1R*)-1-(5-((4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0866】

40

50

【化 2 6 7】



10

【0 8 6 7】

工程 A : tert-ブチル ((1 R*) - 1 - (5 - (((2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) アミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート。中間体 6 4 の合成について記載したように、1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルバルデヒドの代わりに、tert-ブチル (R*) - (1 - (5 - ホルミル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (中間体 1 7 0) を使用して、表題化合物を調製し、それを更に精製することなく使用した。

20

【0 8 6 8】

工程 B : tert-ブチル ((1 R*) - 1 - (5 - ((4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート。中間体 3 3 工程 C の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - (((S) - 2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニアミドの代わりに、tert-ブチル ((1 R*) - 1 - (5 - (((2 - アミノ - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) アミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (工程 A) を使用して、表題化合物を収率 5 5 % で調製した。

30

【0 8 6 9】

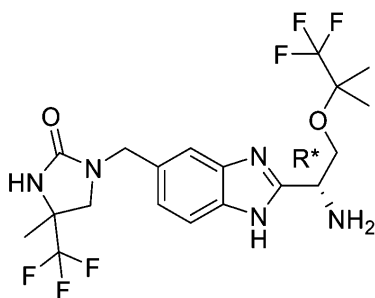
中間体 1 7 2 : 1 - ((2 - ((R*) - 1 - アミノ - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン

40

【0 8 7 0】

50

【化 2 6 8】



10

【0 8 7 1】

中間体 3 7 の合成について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、tert - ブチル ((1 R*) - 1 - (5 - ((4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (中間体 1 7 1) を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

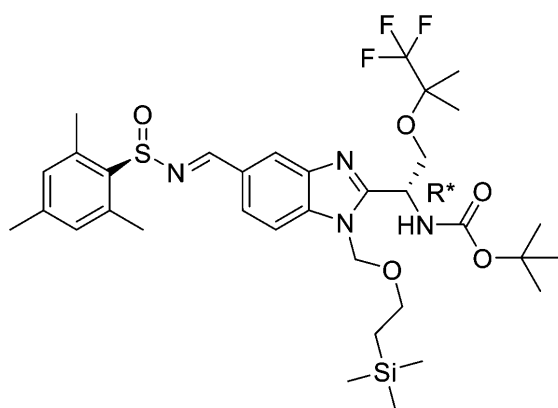
20

【0 8 7 2】

中間体 1 7 3 : tert - ブチル ((R*) - 1 - (5 - ((E) - ((R) - メシチルスルフィニル) イミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート

【0 8 7 3】

【化 2 6 9】



30

【0 8 7 4】

中間体 1 1 8 の合成について記載したように、1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルバルデヒドの代わりに、tert - ブチル (R*) - (1 - (5 - ホルミル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (中間体 1 7 0) を使用して、表題化合物を収率 9 1 % で調製した。

【0 8 7 5】

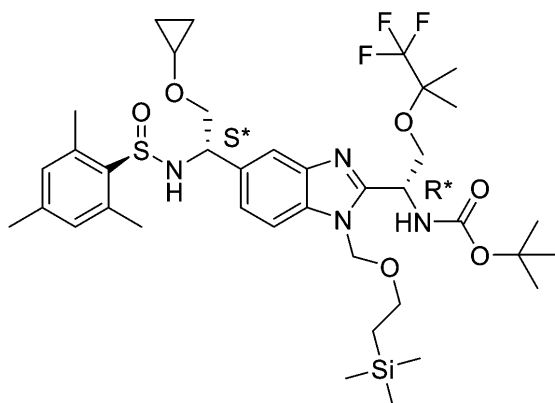
中間体 1 7 4 : tert - ブチル ((R*) - 1 - (5 - ((S*) - 2 - シクロプロ

50

ポキシ-1-((R)-メシチルスルフィニル)アミノ)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

【0876】

【化270】



10

【0877】

中間体119の合成について記載したように、(R,E)-2,4,6-トリメチル-N-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチレン)ベンゼンスルフィンアミドの代わりに、tert-ブチル((R*)-1-(5-((E)-((R)-メシチルスルフィニル)イミノ)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(中間体173)を使用して、表題化合物を収率48%で調製した。

20

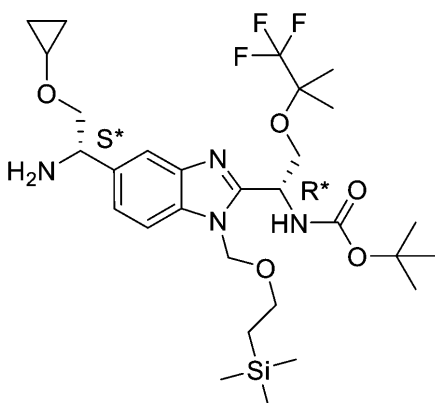
【0878】

中間体175: tert-ブチル((R*)-1-(5-((S*)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

30

【0879】

【化271】



40

【0880】

中間体120の合成について記載したように、(R)-N-((S*)-2-シクロプロポキシ-1-((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)-2,4,6-トリメチルベンゼンスルフィン

50

アミドの代わりに、tert-ブチル((R*)-1-(5-((S*)-2-シクロプロポキシ-1-((R)-メシチルスルフィニル)アミノ)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(中間体174)を使用して、表題化合物を収率80%で調製した。

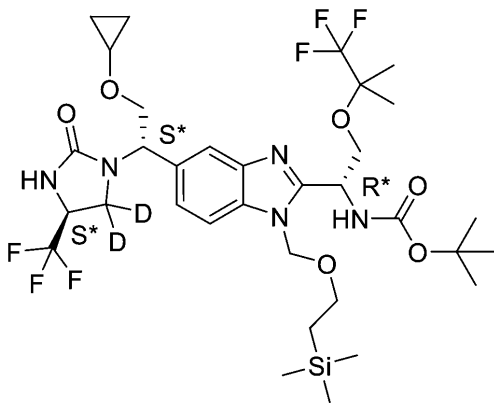
【0881】

中間体176: tert-ブチル((R*)-1-(5-((S*)-2-シクロプロポキシ-1-((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート

10

【0882】

【化272】



20

【0883】

中間体33の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムの代わりに、tert-ブチル((R*)-1-(5-((S*)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(中間体175)、及び(S)-ベンジル4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシドの代わりに、ベンジル(S*)-4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-5,5-d₂2,2-ジオキシド(中間体26)を使用して、表題化合物を調製した。

30

【0884】

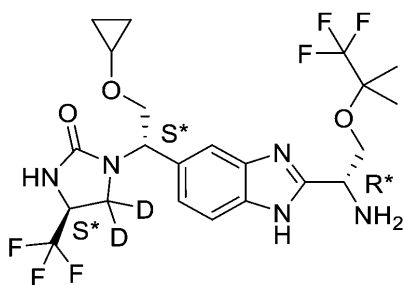
中間体177: (S*)-1-((S*)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン-5,5-d₂

40

【0885】

50

【化 2 7 3】



10

【0 8 8 6】

中間体 3 7 の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、tert-ブチル((R*)-1-(5-((S*)-2-シクロプロポキシ-1-((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)カルバメート(中間体 1 7 6)を使用して、表題化合物を調製し、更に精製することなく使用した。

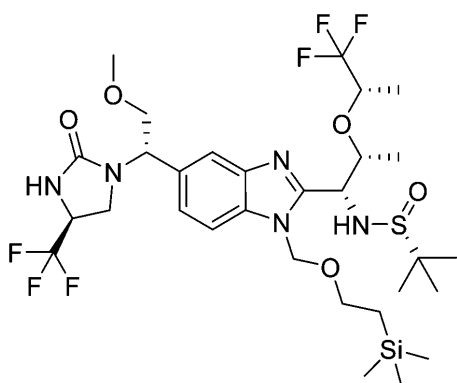
20

【0 8 8 7】

中間体 1 7 8: (R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-メトキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0 8 8 8】

【化 2 7 4】



30

40

【0 8 8 9】

中間体 3 3 の合成について記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-メトキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィ

50

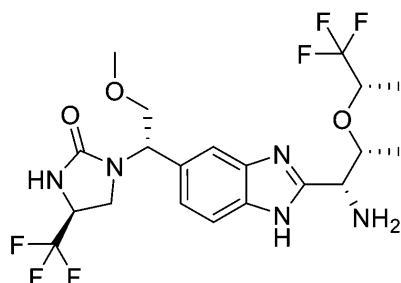
ンアミド（中間体 163）を使用して、表題化合物を収率 55% で調製した。

【0890】

中間体 179：（S）-1-（（S）-1-（2-（（1R, 2R）-1-アミノ-2-（（（S）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-2-メトキシエチル）-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-2-オン

【0891】

【化275】



10

【0892】

中間体 37 の合成について記載したように、（R）-N-（（R）-1-（5-（（R）-シクロプロピル（5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1（2H）-イル）メチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドの代わりに、（R）-N-（（1R, 2R）-1-（5-（（S）-2-メトキシ-1-（（S）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル）エチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（（S）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド（中間体 178）を使用して、表題化合物を収率 54% で調製した。

20

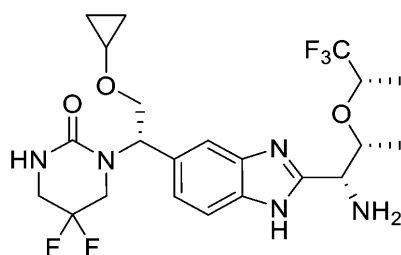
【0893】

中間体 180：1-（（S）-1-（2-（（1R*, 2R）-1-アミノ-2-（（（S）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-2-シクロプロポキシエチル）-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2（1H）-オン

30

【0894】

【化276】



40

【0895】

工程 A：（R）-N-（（1R, 2R）-1-（5-（（S）-2-シクロプロポキシ-1-（1, 3-ジオキサソインドリン-2-イル）エチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（（S）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド。（S）-2-（2-シクロプロポキシ-1-（

50

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(310mg、0.65mmol、中間体121)、(R)-2-メチル-N-((R,E)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド(273mg、0.998mmol、中間体9)及びTHF(8mL)を合わせ、窒素下で-78℃まで冷却した。次いで、LDA(1mL、THF中1M、1mmol)を添加し、反応物を-78℃でおよそ45分間攪拌した。次いで、追加のLDA(0.4mL、THF中1M、0.4mmol)を添加し、内容物を-78℃で更に45分間攪拌した。次いで、反応物を酢酸溶液(THF(3mL)中0.5mL)で-78℃にてクエンチし、反応溶液をおよそ2分間攪拌し、次いで、冷浴を除去し、内容物を室温まで温めた。次いで、反応溶液を酢酸エチルと共に分液漏斗に移し、脱イオン水で2回抽出した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率84%で得た。

10

【0896】

工程B: (R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(407mg、0.54mmol、工程A)、ヒドラジン-水和物(500μL、6.69mmol)及びEtOH(5mL)を合わせ、室温で一晩攪拌した。反応混合物を脱イオン水及び酢酸エチルと共に分液漏斗に移した。有機相を分離し、水層を塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を収率98%で得た。

20

【0897】

工程C: (R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(R)-N-((1R,2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(329mg、0.53mmol、工程B)、アセトニトリル(10mL)、DIPEA(200μL、1.16mmol)及び3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート(262mg、0.70mmol)を合わせ、窒素雰囲気下、55℃で一晩加熱した。追加の3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート(60.6mg、0.16mmol)を添加し、混合物を55℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc及び脱イオン水と共に分液漏斗に移した。層を分離し、次いで水相を塩化ナトリウムで塩処理し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率76%で得た。

30

40

50

【0898】

工程D：(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((3-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(340mg、0.40mmol、工程C)及びEtOH(6mL)を合わせ、続いてヒドラジン-水和物(350μL、4.68mmol)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を脱イオン水及び酢酸エチルと共に分液漏斗に移した。有機相を分離し、水層を塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を収率98%で得た。

10

【0899】

工程E：(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-((3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロピル)アミノ)-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(283mg、0.40mmol、工程D)、THF(15mL)、DIPEA(250μL、1.45mmol)及びカルボニルジイミダゾール(198mg、1.22mmol)を合わせ、次いで反応混合物を窒素下60℃で1時間加熱した。次いで、反応溶液をEtOAc及び脱イオン水と共に分液漏斗に移した。層を分離し、水相を塩化ナトリウムで塩処理し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン、続いて0~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン)によって2回精製して、表題化合物を収率43%で得た。

20

30

【0900】

工程F：1-((S)-1-(2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン。(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(115mg、0.16mmol、工程E)、1, 4-ジオキサン/MeOHの溶液(2mL、4:1)及びHCl(350μL、ジオキサン中4M、1.4mmol)を合わせ、密封バイアル中、60℃でおよそ4.5時間加熱した。反応溶液を減圧下で濃縮し、次いで脱イオン水に溶解し、ヘキサンで抽出した。ヘキサン洗浄物を廃棄した。水相のpHを、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によっておよそpH8に調整し、次いで、酢酸エチルで3回抽出した。合わせたEtOAc層をブラインで洗浄し、無水

40

50

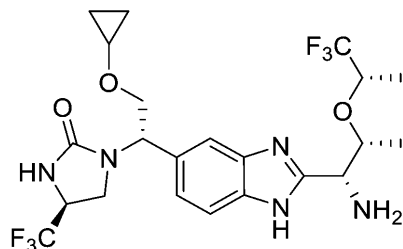
硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率 65% で得た。

【0901】

中間体 181: (S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

【0902】

【化277】



10

【0903】

工程 A: ベンジル((S)-3-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-((R)-tert-butylsulfonil)アミノ)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメート。(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (272 mg、0.44 mmol、中間体 180 工程 B)、DMF (4 mL)、炭酸セシウム (453 mg、1.39 mmol) 及びベンジル(S)-4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート 2, 2-ジオキシド (223.4 mg、0.69 mmol、中間体 24) を合わせ、室温で一晩攪拌した。次いで、反応溶液を 5% LiCl (水溶液) で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。次いで、合わせた有機層を 5% LiCl (水溶液) 及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (0~100% (EtOAc 中 10% MeOH) / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を収率 27% で得た。

20

30

【0904】

工程 B: (R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-((S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。ベンジル((S)-3-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-((R)-tert-butylsulfonil)アミノ)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメート (103 mg、0.12 mmol、工程 A) 及び MeOH (4 mL) を大きいシンチレーションバイアル中で合わせ、続いて 10% パラジウム炭素 (55.6 mg、0.052 mmol、湿潤) を添加した。次いで、バイアルを Parr 振盪器ボトルに入れ、水素 (3 atm) 下に置き、およそ 2.5 時

40

50

間振盪した。反応物を珪藻土（例えば、C e l i t e（登録商標））で濾過し、M e O Hですすぎ、次いで、減圧下で濃縮して、表題化合物を定量的収率で得た。

【0905】

工程C：(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-((S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(103mg、0.14mmol、工程B)、DCM(1.5mL)及びDIPEA(75μL、0.43mmol)を合わせ、窒素下で0℃まで冷却した。別のフラスコで、トリホスゲン(19mg、0.064mmol)及びDCM(1.5mL)を合わせ、窒素下で0℃まで冷却した。次いで、トリホスゲン溶液を主反応溶液に滴下添加し、得られた混合物を0℃でおよそ45分間攪拌した。次いで、追加のDCM(1mL)中のトリホスゲン(8.8mg、0.03mmol)を主反応溶液に滴下添加し、混合物を0℃でおよそ30分間攪拌した。次いで、反応物をメタノールの添加によってクエンチし、室温まで温め、次いで、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率51%で得た。

10

20

【0906】

工程D：(S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン。(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(54mg、0.071mmol、工程C)、1, 4-ジオキサン/MeOHの溶液(1.5mL、4:1)及びHCl(150μL、1, 4-ジオキサン中4M、0.60mmol)を合わせ、密封バイアル中60℃でおよそ4.5時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、ヘキサンで洗浄し、ヘキサン洗浄液を廃棄した。水相のpHを飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりおよそpH8に調整し、次いで塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率86%で得た。

30

【0907】

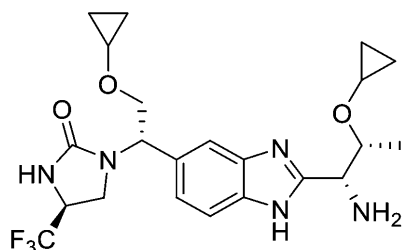
中間体182：(S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

40

【0908】

50

【化 2 7 8】



【0909】

工程 A：(R)-N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド。(S)-2-((2-シクロプロポキシ-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1, 3-ジオン(412mg、0.86mmol、中間体121)、(R)-N-((R, E)-2-シクロプロポキシプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド(370mg、1.7mmol、中間体129)及びTHF(11mL)を合わせ、窒素下で-78℃まで冷却した。次いで、LDA(1mL、ヘキサン/THF中1M、1mmol)を滴下添加し、混合物を-78℃でおよそ30分間攪拌した。次いで、追加のLDA(0.25mL、ヘキサン/THF中1M、0.25mmol)を添加し、混合物を-78℃でおよそ25分間攪拌した。次いで、追加のLDA(0.25mL、ヘキサン/THF中1M、0.25mmol)を添加し、混合物を-78℃でおよそ20分間攪拌した。次いで、反応物を、THF(3mL)中の酢酸(0.8mL)の添加によってクエンチした。内容物を-78℃でおよそ5分間攪拌し、次いで、冷浴を除去し、反応溶液を室温まで温めた。次いで、内容物を酢酸エチルと共に分液漏斗に移し、脱イオン水で2回抽出した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率98%で得た。

【0910】

工程 B：(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-シクロプロポキシプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド。(R)-N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド(584mg、0.84mmol、工程A)、EtOH(10mL)及びヒドラジン-水和物(700μL、9.36mmol)を合わせ、室温で一晩攪拌した。反応混合物を脱イオン水及び酢酸エチルと共に分液漏斗に移した。有機相を分離し、水層を塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を定量的収率で得た。

【0911】

工程 C：ベンジル((S)-3-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-シクロプロポキシプロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメート。(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-アミノ-2-シクロプロポキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エト

キシ)メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-シクロプロポキシプロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (527mg、0.93mmol、工程B)、DMF (10mL)、炭酸セシウム (1.01g、3.09mmol) 及びベンジル (S) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシド (489mg、1.5mmol、中間体24) を合わせ、窒素下、室温で一晩攪拌した。次いで、反応溶液を5% LiCl (水溶液) で希釈し、EtOAcで2回抽出した。次いで、合わせた有機層を5% LiCl (水溶液) 及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (0~100% (EtOAc中10% MeOH) /ヘキサン) によって精製して、表題化合物を収率58%で得た。

10

【0912】

工程D: (R) - N - ((1R, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) - 2-シクロプロポキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-シクロプロポキシプロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。ベンジル ((S) - 3 - ((S) - 1 - (2 - ((1R, 2R) - 1 - ((R) - tert-ブチルスルフィニル) アミノ) - 2-シクロプロポキシプロピル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) - 2-シクロプロポキシエチル) アミノ) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) カルバメート (438mg、0.54mmol、工程C) 及びMeOH (15mL) をParr反応管中で合わせ、続いてパラジウム炭素 (252mg、0.24mmol、10%湿潤) を添加した。次いで、バイアルをParr振盪器ボトルに入れ、水素 (3atm) 下に置き、およそ2.5時間振盪した。反応物を珪藻土 (例えば、Celite (登録商標)) で濾過し、パッドをMeOHですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を定量的収率で得た。

20

【0913】

工程E: (R) - N - ((1R, 2R) - 2-シクロプロポキシ-1 - (5 - ((S) - 2-シクロプロポキシ-1 - ((S) - 2-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) プロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。(R) - N - ((1R, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - ((S) - 2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) - 2-シクロプロポキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-シクロプロポキシプロピル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (372mg、0.55mmol、工程D) 及びDCM (10mL) を合わせ、窒素下で0℃まで冷却し、続いて窒素下でDIPEA (300μL、1.72mmol) を添加した。別のフラスコで、トリホスゲン (77.2mg、0.26mmol) 及びDCM (3mL) を合わせ、窒素下で0℃まで冷却した。次いで、トリホスゲン溶液を主反応溶液に滴下添加し、0℃で45分間攪拌し続けた。次いで、追加のDCM (3mL) 中のトリホスゲン (18.5mg、0.062mmol) を添加し、反応物を0℃で45分間攪拌し続けた。次いで、反応物をメタノールの添加によりクエンチし、室温まで温め、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (0~100% (EtOAc中10% MeOH) /ヘキサン) によって精製して、表題化合物を収率65%で得た。

30

40

【0914】

工程F: (S) - 1 - ((S) - 1 - (2 - ((1R, 2R) - 1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) - 2-シクロプロポキシエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-2-オン。(R) - N - ((1R, 2R) - 2-シクロプロポキシ-1 - (5 - ((S) - 2-シクロプロポキシ-1 - ((S) - 2-オキソ-4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル

50

）エチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）プロピル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２５３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、工程Ｅ）、１，４－ジオキサン／ＭｅＯＨの溶液（５ｍＬ、４：１）及びＨＣｌ（７５０μＬ、１，４－ジオキサン中４Ｍ、３ｍｍｏｌ）を合わせ、密封バイアル中６０℃でおよそ４．５時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、脱イオン水に溶解し、ヘキサンで洗浄し、次いでヘキサン洗浄液を廃棄した。水相のｐＨを、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によっておよそｐＨ８に調整した。次いで、水層を塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率８１％で得た。

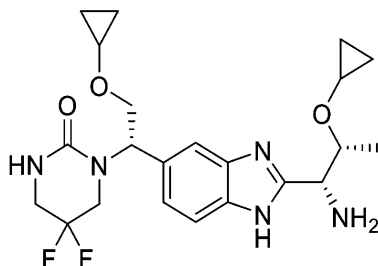
10

【０９１５】

中間体１８３：１－（（Ｓ）－１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－２－シクロプロポキシプロピル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）－２－シクロプロポキシエチル）－５，５－ジフルオロテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【０９１６】

【化２７９】



20

【０９１７】

工程Ａ：（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－シクロプロポキシ－１－（５－（（Ｓ）－２－シクロプロポキシ－１－（（３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）アミノ）エチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）プロピル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－（５－（（Ｓ）－１－アミノ－２－シクロプロポキシエチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－２－シクロプロポキシプロピル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．１９ｇ、２．１１ｍｍｏｌ、中間体１８２工程Ｂ）、ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）、ＤＩＰＥＡ（０．８ｍＬ、４．６４ｍｍｏｌ）及び３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（１．２２ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）を合わせ、窒素下、５５℃で週末にかけて加熱した。内容物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ及び脱イオン水と共に分液漏斗に移した。層を分離し、水相を塩化ナトリウムで塩処理し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０～１００％（ＥｔＯＡｃ中１０％ ＭｅＯＨ）／ヘキサン）によって精製して、表題化合物を収率およそ２５％で得た。

30

40

【０９１８】

工程Ｂ：（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－（５－（（Ｓ）－１－（（３－アミノ－２，２－ジフルオロプロピル）アミノ）－２－シクロプロポキシエチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－２－シクロプロポキシプロピル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－シクロプロポキシ－１－（５－（（Ｓ）－２－シクロプロポキシ－１－（（３－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）アミノ）エチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メ

50

チル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (417 mg、0.53 mmol、工程 A)、EtOH (10 mL) 及びヒドラジン - 水和物 (500 μ L、6.69 mmol) を合わせ、窒素下、室温で一晩攪拌した。反応混合物を脱イオン水及び酢酸エチルと共に分液漏斗に移した。有機相を分離し、水層を塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を収率90%で得た。

【0919】

工程 C: (R) - N - ((1R, 2R) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (5 - ((S) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。 (R) - N - ((1R, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - ((3 - アミノ - 2, 2 - ジフルオロプロピル) アミノ) - 2 - シクロプロポキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - シクロプロポキシプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (314 mg、0.48 mmol、工程 B)、THF (30 mL)、DIPEA (300 μ L、1.74 mmol) 及びカルボニルジイミダゾール (240.3 mg、1.48 mmol) を合わせ、次いで窒素下60℃で2日間加熱した。内容物をEtOAc及び脱イオン水と共に分液漏斗に移した。層を分離し、水相を塩化ナトリウムで塩処理し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (0~100% (EtOAc 中10% MeOH) / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を定量的収率で得た。

【0920】

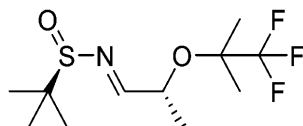
工程 D: 1 - ((S) - 1 - (2 - ((1R, 2R) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロポキシプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロポキシエチル) - 5, 5 - ジフルオロテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン。 (R) - N - ((1R, 2R) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (5 - ((S) - 2 - シクロプロポキシ - 1 - (5, 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (408 mg、0.48 mmol、工程 C)、1, 4 - ジオキサン / MeOH の溶液 (10 mL、4:1) 及び HCl (1 mL、1, 4 - ジオキサン中4M、4 mmol) を合わせ、密封バイアル中、60℃でおよそ4.5時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮し、脱イオン水に溶解し、ヘキサンで洗浄し、次いでヘキサン洗浄液を廃棄した。水相のpHを、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によっておよそpH8に調整した。次いで、水層を塩化ナトリウムで塩処理し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を収率81%で得た。

【0921】

中間体 184: (R) - 2 - メチル - N - ((R, E) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド

【0922】

【化280】



10

20

30

40

50

【0923】

工程A：(R)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)プロパン酸。中間体1工程Aに類似の様式で、臭化アリルの代わりに(S)-2-ブロモプロパン酸を使用して、表題化合物を合成した(収率20%)。

【0924】

工程B：(R)-N-メトキシ-N-メチル-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)プロパンアミド。中間体3に類似の様式で、(R)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパン酸の代わりに、(R)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)プロパン酸(工程A)を使用して、表題化合物を合成した(収率26%)。

10

【0925】

工程C：(R)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)プロパナール。中間体4に類似の様式で、(R)-N-メトキシ-N-メチル-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパンアミドの代わりに、(R)-N-メトキシ-N-メチル-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)プロパンアミド(工程B)を使用して、表題化合物を定量的収率で合成した。

【0926】

工程D：(R)-2-メチル-N-((R,E)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド。中間体5に類似の様式で、(R)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパナールの代わりに、(R)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)プロパナール(工程C)を使用して、表題化合物を合成した(収率60%)。

20

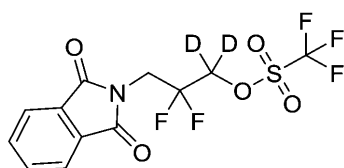
【0927】

中間体185：3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル-1,1-d₂トリフルオロメタンスルホネート

【0928】

【化281】

30



【0929】

工程A：メチル3-(ベンジルアミノ)-2,2-ジフルオロ-3-オキソプロパノエート。ジメチルジフルオロマロネート(14g、83.3mmol)のMeOH(555mL)溶液を氷浴中で0℃まで冷却し、次いで、ベンジルアミン(7.31mL、66.6mmol)を滴下添加し、得られた混合物を一晩室温まで温めた。混合物を濃縮乾固し、得られた物質をシリカゲルクロマトグラフィ(2~25%EtOAc/トルエン)によって精製して、表題化合物を得た(収率46%)。

40

【0930】

工程B：N-ベンジル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3,3-ジジユウテロプロパンアミド。メチル3-(ベンジルアミノ)-2,2-ジフルオロ-3-オキソプロパノエート(7.7g、31.7mmol、工程A)及びMeOH(158mL)の溶液を0℃まで冷却し、次いで、ホウ素重水素化ナトリウム(3.31g、79.2mmol)を少しずつ添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで、反応物を水(15mL)の滴下添加によってクエンチし、濃縮乾固した。残渣を水とEtOAcとの間

50

で分配し、水相を更に E t O A c で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（収率 98 %）。

【0931】

工程 C：3-（ベンジルアミノ）-2，2-ジフルオロプロパン-1，1-d₂-1-オール。N-ベンジル-2，2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3，3-ジジウテロプロパンアミド（250 mg、1.15 mmol、工程 B）、水素化ホウ素ナトリウム（96 mg、2.5 mmol）及び THF（7.5 mL）の混合物に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート（0.61 mL、2.3 mmol）を滴下添加した。得られた混合物を還流で1時間加熱し、次いで室温まで冷却した。次いで、MeOHを添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を濃縮乾固させると、表題化合物が得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

10

【0932】

工程 D：3-アミノ-2，2-ジフルオロプロパン-1，1-d₂-1-オール。3-（ベンジルアミノ）-2，2-ジフルオロプロパン-1，1-d₂-1-オール（234 mg、1.15 mmol、工程 C）、10% Pd/C（123 mg、0.12 mmol）、ギ酸アンモニウム（726 mg、11.5 mmol）及び MeOH（23 mL）の混合物を60℃で1時間加熱した。その時間の後、混合物を珪藻土（例えば、Celite（登録商標））を通して濾過し、濾過ケーキを E t O A c（30 mL）ですすぎ、濾液を濃縮乾固して、表題化合物を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

20

【0933】

工程 E：2-（2，2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル-3，3-d₂）イソインドリン-1，3-ジオン。3-アミノ-2，2-ジフルオロプロパン-1，1-d₂-1-オール（3.28 g、29 mmol、工程 D）、N-カルベトキシフタルイミド（7.32 g、33.4 mmol）、DIPEA（20 mL、116 mmol）及び THF（73 mL）の混合物を65℃で一晩加熱した。次いで、混合物を濃縮乾固し、残渣を水（250 mL）に溶解し、30分間攪拌した。形成された沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固体（収率）66%として得、これを更に精製することなく次の工程において使用した。

30

【0934】

工程 F：3-（1，3-ジオキソイソインドリン-2-イル）-2，2-ジフルオロプロピル-1，1-d₂トリフルオロメタンスルホネート。2-（2，2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル-3，3-d₂）イソインドリン-1，3-ジオン（1 g、4.1 mmol、工程 E）、ピリジン（0.36 mL、4.5 mmol）及び DCM（13.7 mL）の混合物に、無水トリフルオロメタンスルホン酸（0.73 mL、4.3 mmol）を滴下添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、水と DCM との間で分配した。層を分離し、水相を DCM で更に抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。橙色の残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（0~100%の E t O A c /ヘキサン）によって精製して、オフホワイトの固体として表題化合物を得た。

40

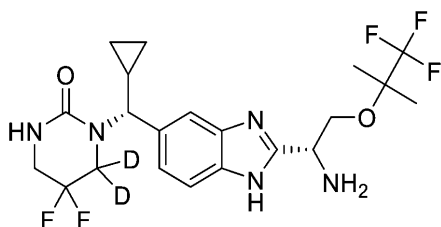
【0935】

中間体 186：1-（（R）-（2-（（R）-1-アミノ-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）（シクロプロピル）メチル）-5，5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2（1H）-オン-6，6-d₂

【0936】

50

【化 2 8 2】



【0 9 3 7】

工程 A : (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル - 1 , 1 - d₂) アミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 9 5 工程 B の合成について記載したように、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) 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 [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 3 2) 、及び 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに、3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル - 1 , 1 - d₂ トリフルオロメタンスルホネート (中間体 1 8 5) を使用して、混合物を室温で 1 時間の代わりに 5 0 °C で一晩攪拌し、表題化合物を調製した。

【0 9 3 8】

工程 B : (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - ((3 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロプロピル - 1 , 1 - d₂) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 9 6 の合成について記載したように、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル) アミノ) 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 [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル - 1 , 1 - d₂) アミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (工程 A) を使用して、表題化合物を調製した。

【0 9 3 9】

工程 C : (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (5 , 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル - 6 , 6 - d₂) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 9 7 の合成

について記載したように、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)-1,1-d₂)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程B)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物をガラス状固体として得た(収率60%)。

10

【0940】

工程D: 1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-6,6-d₂。中間体57の合成について記載したように、(R)-N-((1R*,2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル-6,6-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程C)を使用して、混合物を3時間の代わりに1時間60℃で攪拌し、表題化合物を調製した。

20

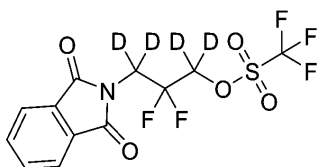
【0941】

中間体187: 3-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル)-1,1,3,3-d₄トリフルオロメタンスルホネート

30

【0942】

【化283】



【0943】

中間体185について記載したように、工程Cにおいて、水素化ホウ素ナトリウムの代わりに重水素化ホウ素ナトリウムを使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を白色泡状物として得た。

40

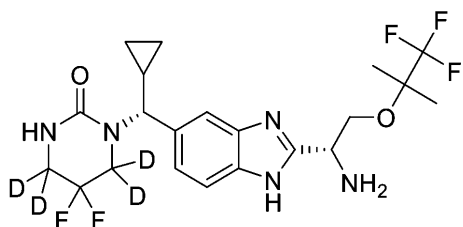
【0944】

中間体188: 1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-4,4,6,6-d₄

【0945】

50

【化 2 8 4】



【0 9 4 6】

工程 A : (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル - 1 , 1 , 3 , 3 - d₄) アミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 9 5 工程 B の合成について記載したように、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) 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 [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 3 2) 、及び 3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに、3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル - 1 , 1 , 3 , 3 - d₄ トリフルオロメタンスルホネート (中間体 1 8 7) を使用して、表題化合物を調製した。

【0 9 4 7】

工程 B : (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - ((3 - アミノ - 2 , 2 - ジフルオロプロピル - 1 , 1 , 3 , 3 - d₄) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 9 6 の合成について記載したように、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル) アミノ) 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 [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジフルオロプロピル 1 , 1 , 3 , 3 - d₄) アミノ) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (工程 A) を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を得た (収率 8 5 %) 。

【0 9 4 8】

工程 C : (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (5 , 5 - ジフルオロ - 2 - オキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル - 4 , 4 , 6 , 6 - d₄) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 9

7の合成について記載したように、(R)-N-((R*)-1-(5-((R)-((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)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[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-((3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル-1,1,3,3-d₄)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程B)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物をガラス状固体として得た(収率83%)。

10

【0949】

工程D: 1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-4,4,6,6-d₄。中間体57の合成について記載したように、(R)-N-((1R*,2R)-1-(5-((1R)-シクロプロピル(2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル-4,4,6,6-d₄)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程C)を使用して、混合物を3時間の代わりに1時間60℃で攪拌し、表題化合物を調製した。

20

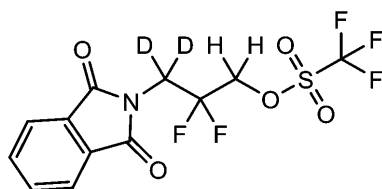
【0950】

中間体189: 3-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2,2-ジフルオロプロピル-3,3-d₂トリフルオロメタンスルホネート

30

【0951】

【化285】



【0952】

中間体185について記載したように、工程Bにおいて、重水素化ホウ素ナトリウムの代わりに水素化ホウ素ナトリウムを使用し、0℃の代わりに室温で1時間攪拌し、工程Cにおいて、水素化ホウ素ナトリウムの代わりに重水素化ホウ素ナトリウムを使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を得た(収率84%)。

40

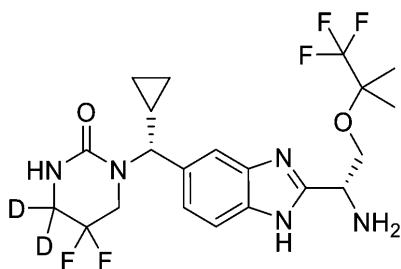
【0953】

中間体190: 1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-4,4-d₂

【0954】

50

【化 2 8 6】



【0 9 5 5】

10

中間体 1 8 8 について記載したように、工程 A において、3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロプロピル - 1, 1, 3, 3 - d₄トリフルオロメタンスルホネートの代わりに、3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2, 2 - ジフルオロプロピル - 3, 3 - d₂トリフルオロメタンスルホネート (中間体 1 8 9) を使用して、表題化合物を調製した。

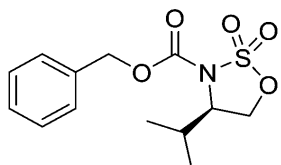
【0 9 5 6】

中間体 1 9 1: ベンジル (R) - 4 - イソプロピル - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート 2, 2 - ジオキシド

【0 9 5 7】

【化 2 8 7】

20



【0 9 5 8】

中間体 2 4 について記載したように、工程 A において、(S) - 2 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール塩酸塩の代わりに、(R) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタン - 1 - オールを使用して、表題化合物を調製した。

30

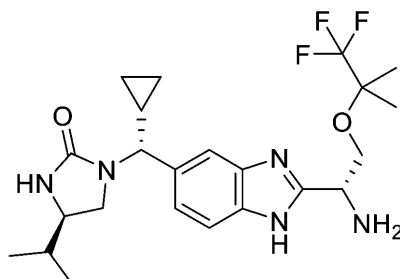
【0 9 5 9】

中間体 1 9 2: (R) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - イソプロピルイミダゾリジン - 2 - オン

【0 9 6 0】

【化 2 8 8】

40



【0 9 6 1】

工程 A: ベンジル ((R) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - ((R) - t e r t - ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ)

50

メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル) カルバメート。A C N (7 m L) 中の (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - アミノ (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (370 mg、0.63 mmol、中間体 32) 及びベンジル (R) - 4 - イソプロピル - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート 2, 2 - ジオキシド (375 mg、1.25 mmol、中間体 191) の混合物を、密閉管中、60℃で一晩加熱した。得られた懸濁液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (10 ~ 20% MeOH / DCM) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (収率 99%)。

10

【0962】

工程 B: (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - ((R) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 33 工程 B について記載したように、ベンジル ((S) - 3 - ((R) - シクロプロピル (2 - ((R) - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) カルバメートの代わりに、ベンジル ((R) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) - 3 - メチルブタン - 2 - イル) カルバメート (工程 A) を使用して、表題化合物 (収率 93%) を調製した。

20

【0963】

工程 C: (R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((R) - 4 - イソプロピル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 33 工程 C について記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - ((S) - 2 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - ((R) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (工程 B) を使用して、表題化合物 (収率 98%) を調製した。

30

40

【0964】

工程 D: (R) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - イソプロピルイミダゾリジン - 2 - オン。中間体 34 に記載したように、(R) - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H -

50

ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((R)-4-イソプロピル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程C)を使用して、表題化合物を調製した。濃縮乾固した後、表題化合物を更に精製することなく使用した(収率79%)。

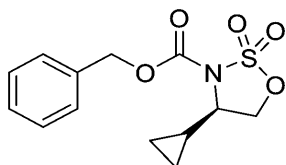
【0965】

中間体193: ベンジル(R)-4-シクロプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシド

10

【0966】

【化289】



【0967】

中間体24について記載したように、工程Aにおいて、(S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩の代わりに、(R)-2-アミノ-2-シクロプロピルエタノール塩酸塩を使用して、表題化合物を調製した。工程Aにおいて、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~50% EtOAc/石油エーテル)によって精製した。

20

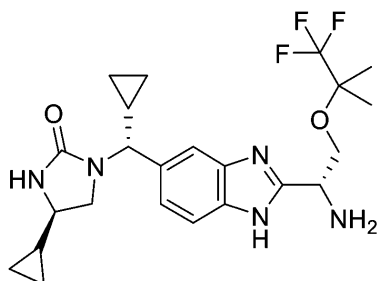
【0968】

中間体194: (R)-1-((R)- (2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-シクロプロピルイミダゾリジン-2-オン

30

【0969】

【化290】



40

【0970】

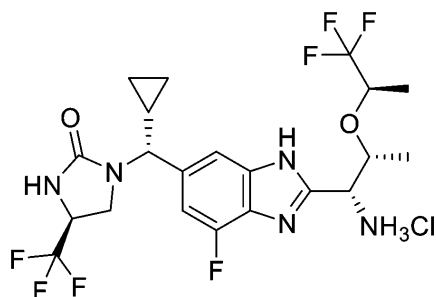
中間体192に記載したように、工程Aにおいて、ベンジル(R)-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシドの代わりに、ベンジル(R)-4-シクロプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシド(中間体193)を使用して、表題化合物を調製した。工程Dにおいて、黄色油である残渣(収率94%)を更に精製することなく使用した。

【0971】

中間体195: (S)-1-((R)- (2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フ

50

ルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン塩酸塩
【0972】
【化291】



10

【0973】
工程A：5-ブロモ-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール。中間体13に記載したように、5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、5-ブロモ-7-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、THFの代わりにDMFを使用して、室温で4時間の代わりに0.5時間攪拌し、表題化合物を調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(50% EtOAc/石油エーテル、定組成)によって精製して、表題化合物を褐色油として得た(収率71%)。

20

【0974】
工程B：7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール。中間体14に記載したように、5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール及び6-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、5-ブロモ-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(工程A)を使用して、85℃で3時間の代わりに100℃で16時間攪拌し、表題化合物を調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~70% EtOAc/石油エーテル)によって精製して、表題化合物を黄色油として得た(収率84%)。

30

【0975】
工程C：7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド。7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(4.65g、15.9mmol、工程B)、NaIO₄(11.0g、51.4mol)、K₂OsO₄·2H₂O(235mg、0.638mmol)、1,4-ジオキサン(50mL)及び水(50mL)の溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を飽和Na₂SO₃水溶液(50mL)の添加によりクエンチし、得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキをEtOAc(80mL)で洗浄し、次いで濾液を水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×80mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を褐色油として得て(収率99%)、これを更に精製することなく使用した。

40

【0976】
工程D：(S, E)-N-((7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド。中間体105について記載したように、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルバルデヒドの代わりに、7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド(工程C)、及び

50

(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド及び (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを使用して、表題化合物を調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 2 % の MeOH / DCM) によって精製して、黄色固体として表題化合物を得た (収率 84 %) 。

【 0977 】

工程 E : (S - N - ((R) - シクロプロピル (7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 30 工程 A に記載したように、(S, E) - 2 - メチル - N - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(S, E) - N - ((7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (工程 D) を使用して、表題化合物を調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 5 % の MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物を黄色ゴムとして得た (収率 72 %) 。

10

【 0978 】

工程 F : (R) - シクロプロピル (7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタンアミン。中間体 30 工程 B に記載したように、(S) - N - ((R) - シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(S) - N - ((R) - シクロプロピル (7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (工程 E) を使用して、表題化合物 (収率 63 %、黄色油) を調製し、混合物を室温で 16 時間の代わりに 2 時間攪拌した。

20

【 0979 】

工程 G : (R) - 2 - (シクロプロピル (7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン。中間体 30 工程 C に記載したように、(R) - シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタンアミンの代わりに、(R) - シクロプロピル (7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メタンアミン (工程 F) を使用して、表題化合物 (収率 82 %、淡黄色ゴム) を調製した。

30

【 0980 】

工程 H : (R) - N - ((1 R , 2 R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) メチル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 31 に記載したように、(R) - 2 - (シクロプロピル (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの代わりに、(R) - 2 - (シクロプロピル (7 - フルオロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (工程 G)、及び (R, E) - 2 - メチル - N - (2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R, E) - 2 - メチル - N - ((R) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 5) を使用して、表題化合物を調製した。残渣をシリカゲ

40

50

ルクロマトグラフィ（0～80% EtOAc／石油エーテル、引き続いて0～2% MeOH／DCM）によって2回精製して、表題化合物を無色油として得た（収率40%）。

【0981】

工程I：(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-(R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。フラスコに、(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-(R)-シクロプロピル(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(450mg、0.61mmol、工程H)、EtOH(6mL)及びヒドラジン-水和物(0.32mL、6.2mmol)を入れた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その間に白色固体が形成された。その時間の後、混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣をDCM(20mL)に溶解し、水(10mL)、引き続いてブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、無色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ(0～6%のMeOH／DCM)によって精製して、無色のゴムとして表題化合物を得た（収率66%）。

10

【0982】

工程J：ベンジル((S)-3-((R)-((2-((1R, 2R)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメート。THF／MeCN(1：1、8mL)中の、(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-(R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(244mg、0.401mmol、工程I)、(S)-ベンジル4-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2, 2-ジオキシド(263mg、0.809mmol、中間体24)及びCs₂CO₃(393mg、1.21mmol)の混合物を60℃で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して淡黄色油を得た。油をEtOAc(50mL)に溶解し、水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0～5% MeOH／DCM)、続いて分取HPLC(Xtimate C18カラム10mm、40×150mm、NH₄OHを含む35～65% CH₃CN／H₂O)によって精製して、表題化合物を黄色固体として得た（収率48%）。

20

30

【0983】

工程K：(R)-N-((1R, 2R)-1-(5-(R)-((S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体33工程Bに記載したように、ベンジル((S)-3-((R)-シクロプロピル(2-((R)-1-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメートの代わりに

40

50

、ベンジル（（S）-3-（（（R）-（2-（（1R，2R）-1-（（（R）-tert-ブチルスルフィニル）アミノ）-2-（（（R）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-7-フルオロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）（シクロプロピル）メチル）アミノ）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）カルバメート（工程J）を使用して、45 psi H₂で1.5時間の代わりに2時間攪拌して、表題化合物（収率100%、白色固体）を調製した。表題化合物を精製せずに次の工程で直接使用した。

【0984】

工程L：（R）-N-（（1R，2R）-1-（5-（（R）-シクロプロピル（（S）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル）メチル）-7-フルオロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（（R）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体33工程Cに記載したように、（R）-N-（（R）-1-（5-（（R）-（（（S）-2-アミノ-3，3，3-トリフルオロプロピル）アミノ）（シクロプロピル）メチル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、（R）-N-（（1R，2R）-1-（5-（（R）-（（（S）-2-アミノ-3，3，3-トリフルオロプロピル）アミノ）（シクロプロピル）メチル）-7-フルオロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（（R）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（工程K）を使用して、表題化合物を調製した。単離した物質をシリカゲルクロマトグラフィ（0~6% MeOH/DCM）、引き続きSFC（DAICEL CHIRALPAK ASカラム、10 μm、250 mm×30 mm）；15%（v/v）EtOH（0.1%の25%水性NH₃/CO₂を含む）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（収率37%）。

【0985】

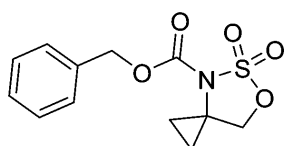
工程M：（S）-1-（（R）-（2-（（1R，2R）-1-アミノ-2-（（（R）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）（シクロプロピル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-2-オン塩酸塩。（R）-N-（（1R，2R）-1-（5-（（R）-シクロプロピル（（S）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル）メチル）-7-フルオロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（（R）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）オキシ）プロピル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（80 mg、0.11 mmol、工程L）、MeOH（3 mL）及びHCl（2 mL、8 mmol、1，4-ジオキサン中4 M）の混合物を55℃で3時間加熱した。次いで、混合物を濃縮乾固して、表題化合物を淡黄色固体として得（収率100%）、これを更に精製することなく使用した。

【0986】

中間体196：ベンジル 6-オキサ-5-チア-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-カルボキシレート5，5-ジオキシド。

【0987】

【化292】



10

20

30

40

50

【0988】

中間体24について記載したように、工程Aにおいて、(S)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩の代わりに、(1-アミノシクロプロピル)メタノールを使用して、表題化合物を調製した。工程Aにおいて、反応混合物を30℃で16時間の代わりに室温で一晩攪拌し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~80% EtOAc / 石油エーテル)によって精製した。工程Bにおいて、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc / 石油エーテル)によって精製した。工程Cにおいて、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~40% EtOAc / 石油エーテル)によって精製した後、n-ヘキサンで研和して、表題化合物を灰色がかった白色固体として得た。

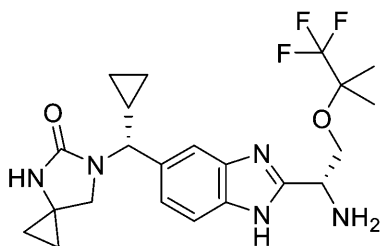
10

【0989】

中間体197: 6-((R)- (2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) (シクロプロピル) メチル) -4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5-オン

【0990】

【化293】



20

【0991】

中間体192に記載したように、工程Aにおいて、ベンジル 6-オキサ-5-チア-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-カルボキシレート5,5-ジオキシド(中間体196)をベンジル(R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシドの代わりに使用して、工程Aにおいて一晩の代わりに60℃で2時間攪拌し、表題化合物を調製した。工程Dにおいて、残渣である黄色油を分取HPLC(Phenomenex C18 3 μm、75×30mm、28~58% MeCN / 水(0.05% NH₄OH + 10mM NH₄HCO₃含有))により精製した。

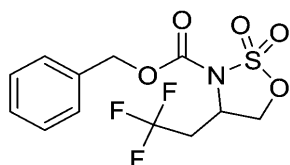
30

【0992】

中間体198: ベンジル 4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド

【0993】

【化294】



40

【0994】

中間体24について記載したように、工程Aにおいて、(S)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩の代わりに、2-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オールを使用して、表題化合物を調製した。工程Aにおいて、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~25% EtOAc / 石油エーテル)によって精製した。工程Bにおいて、混合物を2時間の代わりに-30℃で3時間攪拌し、オキサチア

50

ゾリジンオキシド立体異性体をシリカゲルクロマトグラフィ（0～30% EtOAc／石油エーテル）によって分離した。工程 C において、ベンジル（2R*）－4－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，2，3－オキサチアゾリジン－3－カルボキシレート 2－オキシド異性体を利用し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（0～13% EtOAc／石油エーテル）によって精製して、表題化合物を白色固体として得た。

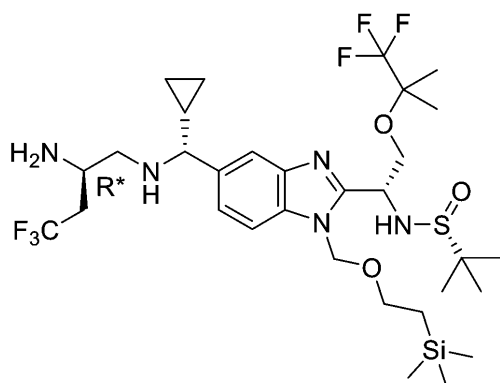
【0995】

中間体 199：（R）－N－（（R）－1－（5－（（R）－（（R*）－2－アミノ－4，4，4－トリフルオロブチル）アミノ）（シクロプロピル）メチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド

10

【0996】

【化295】



20

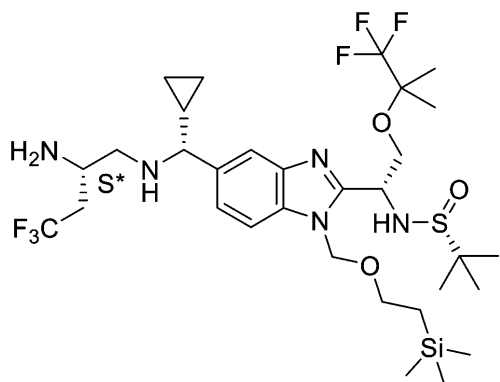
【0997】

中間体 200：（R）－N－（（R）－1－（5－（（R）－（（S*）－2－アミノ－4，4，4－トリフルオロブチル）アミノ）（シクロプロピル）メチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド

30

【0998】

【化296】



40

【0999】

工程 A：ベンジル（1－（（R）－（2－（（R）－1－（（R）－tert-ブチルスルフィニル）アミノ）－2－（（1，1，1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）オキシ）エチル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－イル）（シクロプロピル）メチル）アミノ）－4，4，4－トリフルオロブタン－2－イル）カルバメート。中間体 195 工程 J に記載したように、（R）－N－（（1R，2R）－1－（5－（（R）－アミノ（シクロプロ

50

ピル)メチル)-7-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体32)、及び(S)-ベンジル4-(トリフルオロメチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシドの代わりに、ベンジル4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド(中間体198)を使用して、表題化合物を調製した。混合物を一晩の代わりに60℃で2時間加熱し、物質をシリカゲルクロマトグラフィ(20~23% MeOH/DCM)によって精製して、表題化合物を黄色油として得た。

10

【1000】

工程B: (R)-N-((1R)-1-(5-((1R)- (2-アミノ-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体54工程Bに記載したように、ベンジル((S)-3-(((R)- (2-((1R*,2R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバメートの代わりに、ベンジル(1-(((R)- (2-((R)-1-(((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロブタン-2-イル)カルバメート(工程A)を使用して、表題化合物を調製した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(10~12% MeOH/DCM)によって精製して、ラセミ表題化合物を黄色油として得た。

20

30

【1001】

ラセミ混合物をSFC((s,s)Whelek-O1 5mm、250×30mm、定組成溶離:0.1% NH₃H₂O/IPA)により精製して、凍結乾燥後に2つのジアステレオマーを得た。R* (中間体199)と命名した第1の溶出異性体を白色固体として単離した。S* (中間体200)と命名した第2の溶出異性体を白色固体として単離した。

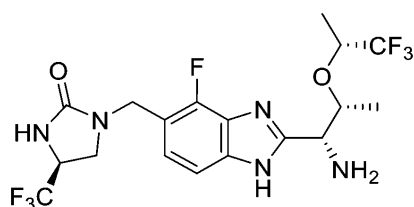
【1002】

中間体201: (S)-1-((2-((1R,2R)-1-アミノ-2-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン

40

【1003】

【化297】



50

【1004】

工程A：(S)-N-((1R, 2R)-1-(5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。THF (40 mL) 中の5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (2.00 g、5.79 mmol、中間体132) 及び(R, E)-2-メチル-N-((R)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピリデン)プロパン-2-スルフィンアミド (2.53 g、9.26 mmol、中間体5) の溶液を-65℃まで冷却した。次に、LDA (15.1 mL、15.1 mmol、THF 中1 M) を20分かけて滴下添加し、得られた混合物を-65℃で1時間攪拌した。反応物を1:50のAcOH/THF混合物 (20 mL) でクエンチし、次いでEtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、黄色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~0.6%のMeOH/DCM) によって精製して、表題化合物を淡黄色油として得た (収率75%)。

10

【1005】

工程B：(1R, 2R)-1-(5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミン。(S)-N-((1R, 2R)-1-(5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (500 mg、0.808 mmol、工程A)、ヨウ素 (102 mg、0.404 mmol)、水 (5 mL) 及びTHF (15 mL) の混合物を60℃で1.5時間加熱した。次に、水 (20 mL) 及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を添加し、混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、表題化合物を黄色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。

20

30

【1006】

工程C：tert-ブチル((1R, 2R)-1-(5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート。DCM (5 mL) 中の(1R, 2R)-1-(5-ブロモ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロパン-1-アミン (400 mg、0.778 mmol、工程B)、Boc₂O (254 mg、1.17 mmol)、DMAP (9.5 mg、0.078 mmol) 及びDIPEA (0.406 mL、2.33 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。次に、水 (10 mL) を添加し、混合物をDCM (3×30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、黄色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~30%のEtOAc/石油エーテル) によって精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た (収率65%)。

40

【1007】

工程D：tert-ブチル((1R, 2R)-1-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート。中間体133の合成について記載したように、5-ブロモ-4

50

ーフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、tert-ブチル((1R, 2R)-1-(5-フルオロ-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート(工程C)を使用して、表題化合物(収率60%)を調製した。

【1008】

工程E: tert-ブチル((1R, 2R)-1-(4-フルオロ-5-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート。中間体134の合成について記載したように、4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、tert-ブチル((1R, 2R)-1-(4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート(工程D)を使用して、表題化合物を調製した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~30%のEtOAc/石油エーテル)によって精製して、表題化合物を白色固体として得た(収率61%)。

10

【1009】

工程F: tert-ブチル((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート。中間体64の合成について記載したように、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒドの代わりに、tert-ブチル((1R, 2R)-1-(4-フルオロ-5-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート(工程E)を使用して、表題化合物(収率99%)を調製した。

20

【1010】

工程G: tert-ブチル((1R, 2R)-1-(4-フルオロ-5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート。THF(8.2mL)中のtert-ブチル((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)メチル)-4-フルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)カルバメート(500mg、0.74mmol、工程F)及びCDI(360mg、2.22mmol)の混合物を65℃で1時間加熱した。次に、1M NaOH水溶液(2mL)及び水(10mL)を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(0~30%のEtOAc/石油エーテル)によって精製して、表題化合物を白色固体として得た(収率50%)。

30

40

【1011】

工程H: (S)-1-((2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン。密閉管中のtert-ブチル((1R, 2R)-1-(4-フルオロ-5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル

50

メチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) カルバメート (2 0 0 m g 、 0 . 2 8 5 m m o l 、 工程 G) 及び H C l (3 . 6 6 m L 、 1 4 . 6 m m o l 、 1 , 4 - ジオキサン中 4 M) の混合物を 5 5 ° C で 2 時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、残渣を水 (1 0 m L) と M T B E (1 5 m L) との間で分配した。層を分離し、水層を M T B E (1 5 m L) で更に抽出した。N H ₄ O H (0 . 5 m L) の添加によって水層の p H を p H > 1 0 に調整し、次いで、D C M (4 × 1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、黄色油を得た (1 6 0 m g) 。黄色油 (1 6 0 m g) に、D I P E A (2 m L 、 1 1 . 5 m m o l) 及び M e O H (2 m L) を添加し、得られた混合物を 8 0 ° C

10

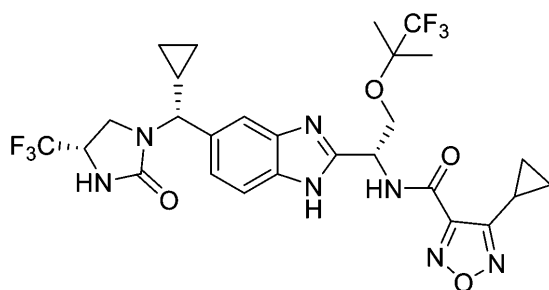
【 1 0 1 2 】

実施例 1 : 4 - シクロプロピル - N - ((R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 0 1 3 】

【 化 2 9 8 】

20



【 1 0 1 4 】

30

丸底フラスコに、4 - シクロプロピル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸 (1 9 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 T ₃ P (E t O A c 中 5 0 %) (0 . 1 5 m L 、 0 . 2 4 m m o l) 、 D I P E A (0 . 0 6 m L 、 0 . 3 7 m m o l) 、 及び無水 T H F (2 m L) を入れた。次いで、(S) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン (6 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 中間体 3 4) を反応混合物に添加し、得られた混合物を 3 0 ° C で 1 6 時間加熱した。この時間の後、反応混合物を水 (2 0 m L) に注ぎ入れ、E t O A c (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (2 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させて残渣を得た。この残渣を分取 H P L C (W e l c h X t i m a t e C 1 8 5 μ m 、 1 5 0 × 3 0 m m (4 5 ~ 7 5 % C H ₃ C N / H ₂ O (0 . 0 5 % N H ₃ + 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ 含有)) により精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率 4 0 % で無色固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 2 . 4 6 (b r s , 1 H) , 9 . 6 3 (b r s , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 3 5 (m , 3 H) , 7 . 1 7 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 5 . 4 7 (b r s , 1 H) , 4 . 5 5 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 2 2 (d d , J = 4 . 4 , 9 . 6 H z , 1 H) , 4 . 1 5 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 8 4 (m , 1 H) , 3 . 1 0 (d d , J = 3 . 6 , 9 . 6 H z , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 7 (m , 1 H) , 1 . 5 5 - 1 . 4 5 (m , 1 H) , 1 . 3 5 (d , J = 3 . 6 H z , 6 H) , 1 . 2 1 - 1 . 1 2 (

40

50

m, 2 H), 1.06–0.98 (m, 2 H), 0.82–0.70 (m, 1 H), 0.63–0.54 (m, 1 H), 0.47–0.31 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z : [M+H]⁺ 実測値 630.1。

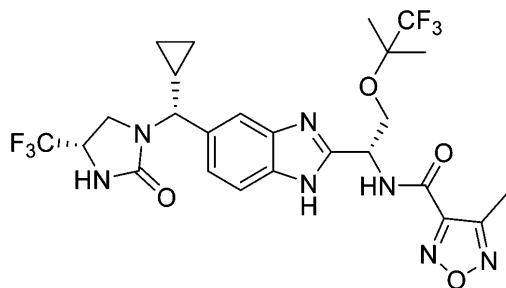
【1015】

実施例 2 : N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1016】

10

【化299】



20

【1017】

アセトニトリル (1.4 mL) 中の (S)-1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (34 mg、0.069 mmol、中間体 34) の溶液を、DIPEA (15 μL、0.090 mmol) 及び 2,5-ジオキサピロリジン-1-イル 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (582 mg、0.26 mmol、中間体 19) で処理し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。その時間の後、反応物を水でクエンチし、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (0~100% EtOAc (10% MeOH) / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を収率 69% で得て、これを凍結乾燥してオフホワイトの固体にした。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 9.54 (dd, J=8.4, 4.7 Hz, 1 H), 7.71–7.51 (m, 1 H), 7.51–7.41 (m, 2 H), 7.21–7.09 (m, 1 H), 5.49–5.38 (m, 1 H), 4.53–4.35 (m, 1 H), 4.21 (dd, J=9.7, 4.7 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J=10.2, 4.1 Hz, 1 H), 4.04 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 3.87–3.80 (m, 1 H), 3.14–3.06 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.55–1.45 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 0.79–0.72 (m, 1 H), 0.63–0.56 (m, 1 H), 0.45–0.33 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z : [M+H]⁺ 実測値 604.3。

30

40

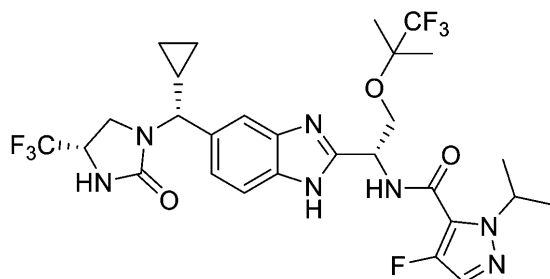
【1018】

実施例 3 : N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【1019】

50

【化 3 0 0】



10

【1 0 2 0】

室温で、4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (33.5 mg、0.195 mmol) 及び1-プロパンホスホン酸無水物 (0.116 mL、0.195 mmol、EtOAc 中 50%) の EtOAc (0.6 mL) 中の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (67.8 μ L、0.389 mmol) を添加した。3 分後、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (60.0 mg、0.122 mmol、中間体 34) 及び DCM (0.6 mL) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水 (5 mL) 及び EtOAc (5 mL) で希釈した。水性部分を EtOAc で抽出した (3 $\times$ 5 mL)。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を得た。この生成物を最初に、Waters XBridge BEH C18、5 μ m、19 $\times$ 100 mm、40 ~ 70% MeCN / 水 (24 mM NH₄OH 含有) を使用して分取 HPLC によって精製した。得られた生成物を、Waters XSelect CSH C18、5 μ m、19 $\times$ 100 mm、25 ~ 50% MeCN (0.16% TFA) / 水 (0.16% TFA) を使用して分取 HPLC によって更に精製した。生成物含有画分を濃縮して MeCN を除去し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH を pH 7 に調整し、EtOAc で 3 回抽出し、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物を収率 34% で白色粉末として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.52–8.41 (m, 1H), 7.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.59–7.38 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.53–5.35 (m, 1H), 5.24–5.12 (m, 1H), 4.50–4.39 (m, 1H), 4.18–4.08 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 9.5, 7.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 2.48–2.46 (m, 1H), 1.55–1.44 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 6.6, 4.3 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 9.7 Hz, 6H), 0.82–0.70 (m, 1H), 0.63–0.53 (m, 1H), 0.48–0.31 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 648.2。

20

30

40

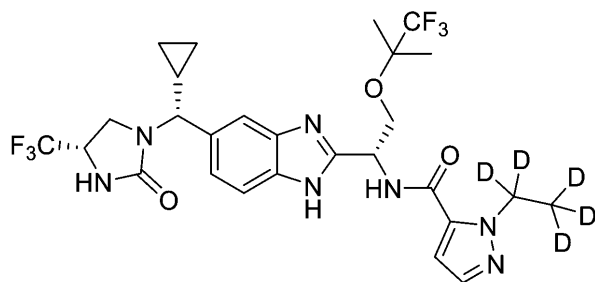
【1 0 2 1】

実施例 4: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-(エチル-d₅)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【1 0 2 2】

50

【化 3 0 1】



10

【1 0 2 3】

実施例 3 の合成について記載したように、4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに、エチル 1-(エチル-d₅)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (中間体 21) を使用して、表題化合物を調製した。この生成物を分取 HPLC (Waters XBridge BEH C18、5 μm、19×100 mm、35~65% MeCN/水 (24 mM NH₄OH 含有)) により精製して、表題化合物を凍結乾燥後に収率 44% で白色粉末として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.90 (dd, J=8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.96 (t, J=2.2 Hz, 1H), 5.43 (td, J=8.5, 5.0 Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.20 (dd, J=9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=10.2, 3.7 Hz, 1H), 4.00 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.84 (td, J=10.0, 3.4 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.34 (d, J=2.5 Hz, 6H), 0.76 (tt, J=8.4, 4.6 Hz, 1H), 0.66-0.54 (m, 1H), 0.47-0.31 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 621.3。

20

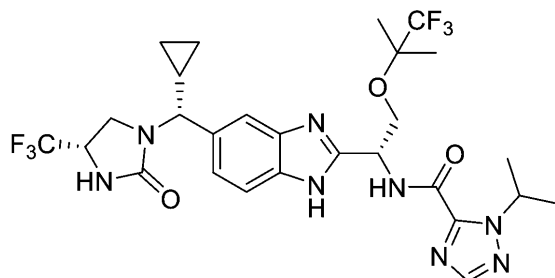
【1 0 2 4】

実施例 5: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

30

【1 0 2 5】

【化 3 0 2】



40

【1 0 2 6】

室温で、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸 (37.7 mg、0.243 mmol) 及び 1-プロパンホスホン酸無水物 (0.145 mL、0.243 mmol、EtOAc 中 50%) の EtOAc (0.76 mL) 中の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (84.7 μL、0.486 mmol) を添加した。3 分後、(S)-1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,

50

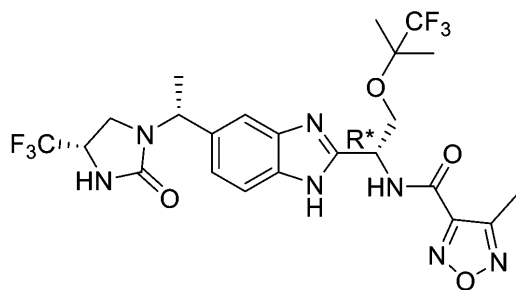
1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(75.0mg、0.152mmol、中間体34)及びDCM(0.76mL)を添加した。室温で20分間攪拌した後、追加の1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸(37.7mg、0.243mmol)、1-プロパンホスホン酸無水物(0.145mL、0.243mmol、EtOAc中50%)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(84.7μL、0.486mmol)を順次添加した。室温で2時間後、反応混合物を水(5mL)及びEtOAc(5mL)で希釈した。水性部分をEtOAcで抽出した(3×5mL)。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液で2回及びブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を得た。この生成物を分取HPLC(Waters X-Bridge BEH C18、5μm、19×100mm、35~65% MeCN/水(24mM NH₄OH含有))により精製し、生成物含有画分を凍結乾燥して、表題化合物を収率28%で白色粉末として得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 12.38(d, J=6.5Hz, 1H), 9.02(d, J=8.5Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.71-7.53(m, 1H), 7.51-7.39(m, 2H), 7.15(dd, J=19.5, 8.4Hz, 1H), 5.62(hept, J=6.7Hz, 1H), 5.46-5.39(m, 1H), 4.50-4.38(m, 1H), 4.20-4.11(m, 2H), 4.09(t, J=8.7Hz, 1H), 3.83(t, J=10.0Hz, 1H), 3.14-3.01(m, 1H), 1.58-1.45(m, 1H), 1.42(dd, J=6.6, 4.0Hz, 6H), 1.31(d, J=15.5Hz, 6H), 0.80-0.69(m, 1H), 0.63-0.54(m, 1H), 0.46-0.29(m, 2H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値631.2。

【1027】

実施例6: 4-メチル-N-((R*)-1-(5-((R)-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1028】

【化303】



【1029】

丸底フラスコに、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(100mg、0.186mmol、中間体42)、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸(35.7mg、0.278mmol)、MeCN(5mL)、HOBT(37.6mg、0.278mmol)、及びDIPEA(92.0μL、0.557mmol)を入れ、混合物を45℃で5分間攪拌した。次いで、EDCI(53.4mg、0.278mmol)を添加し、反応混合物を50℃で更

に2時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応物を飽和NaHCO₃水溶液(1mL)、水(10mL)及びEtOAc(5mL)で処理した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(10mL×2)。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~0.8%MeOH/DCM)、続いてSFC(DAICEL CHIRALPAK AD、10μm、250×30mm、EtOH中75%CO₂(25%NH₃水溶液の0.1%))により精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率49%で白色粉末として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.43-12.41(m, 1H), 9.59-9.56(m, 1H), 7.59-7.51(m, 1H), 7.49-7.34(m, 2H), 7.11-7.09(m, 1H), 5.47-5.42(m, 1H), 5.16-5.10(m, 1H), 4.40-4.35(m, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 4.06-4.01(m, 1H), 3.73-3.64(m, 1H), 2.93-2.87(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.52-1.50(m, 3H), 1.37-1.32(m, 6H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 578.3。

10

20

30

40

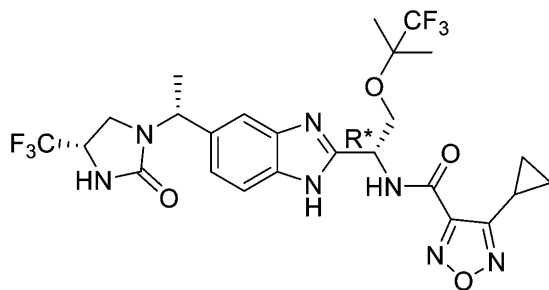
50

【1030】

実施例7: 4-シクロプロピル-N-(R*)-1-(5-(R)-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1031】

【化304】



【1032】

実施例2の合成について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体42)、及び2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの代わりに、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体23)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を収率88%で得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 12.43(d, J=12.9Hz, 1H), 9.64-9.53(m, 1H), 7.60-7.31(m, 3H), 7.16-7.06(m, 1H), 5.52-5.42(m, 1H), 5.19-5.07(m, 1H), 4.44-4.29(m, 1H), 4.26-4.16(m, 1H), 4.04(t, J=9.2Hz, 1H), 3.74-3.62(m, 1H), 2.95-2.87(m, 1H), 2.43-2.38(m, 1H), 1.51(d, J=7.2Hz, 3H), 1.34(d, J=

4.9 Hz, 6H), 1.19–1.13 (m, 2H), 1.05–0.98 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 604.2。

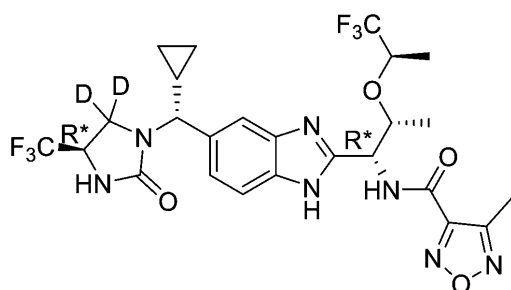
【1033】

実施例8：N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((R*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1034】

【化305】

10



【1035】

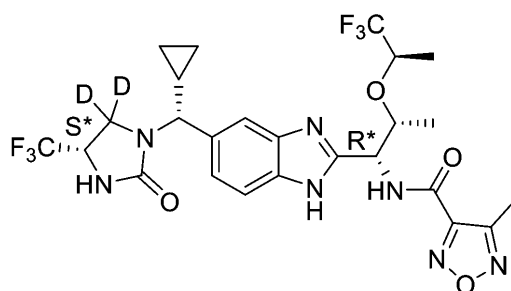
実施例9：N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1036】

【化306】

20

30



【1037】

実施例3の合成について記載したように、N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((R*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例8) 及び N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例9) を、1-((R)-((2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン-5, 5-d₂ (中間体57) を (

40

50

S) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オンの代わりに、及び 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸を 4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに使用して調製した。これらのジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 100 % EtOAc (10 % MeOH) / ヘキサン) によって精製し、次いで、キラル SFC (Chiralpak IB N3 5 μm、250 × 21 mm、MeOH 中 85 % CO₂) によって分離すると、第 1 の溶出異性体として N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((R*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル - 5, 5 - d₂) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 8) が収率 15 % で得られ、第 2 の溶出異性体として N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル - 5, 5 - d₂) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 9) が収率 20 % で得られた。実施例 8 のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 12.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.43 (dd, J = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.37 (m, 3H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 3H), 4.14 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 - 0.63 (m, 1H), 0.62 - 0.51 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 1H), 0.32 - 0.25 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ 実測値 606.3。

10

20

30

40

50

【1038】

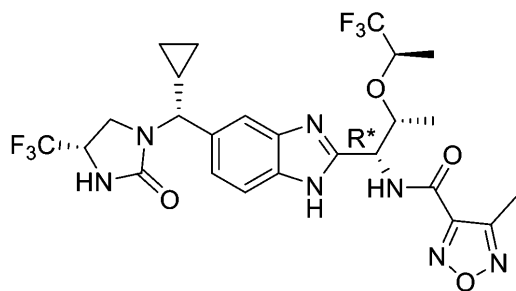
実施例 9 のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 12.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.49 - 9.34 (m, 1H), 7.71 - 7.41 (m, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 1H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.62 - 1.40 (m, 1H), 1.15 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 3H), 1.06 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 3H), 0.82 - 0.70 (m, 1H), 0.64 - 0.52 (m, 1H), 0.49 - 0.28 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M + H]⁺ 実測値 606.3。

【1039】

実施例 10: N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【1040】

【化 3 0 7】



10

【1 0 4 1】

実施例 3 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((R)-2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 55)、及び 4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに、4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc (10% MeOH) / ヘキサン)によって精製すると、表題化合物がオフホワイトの固体として収率 48% で得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64-12.22 (m, 1H), 9.55-9.28 (m, 1H), 7.73-7.37 (m, 3H), 7.30-7.07 (m, 1H), 5.32 (dd, J=9.0, 6.7 Hz, 1H), 4.55-4.37 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.15 (dd, J=10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.97-3.60 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.64-1.36 (m, 1H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.10-1.02 (m, 3H), 0.82-0.68 (m, 1H), 0.64-0.52 (m, 1H), 0.49-0.30 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 604.2。

20

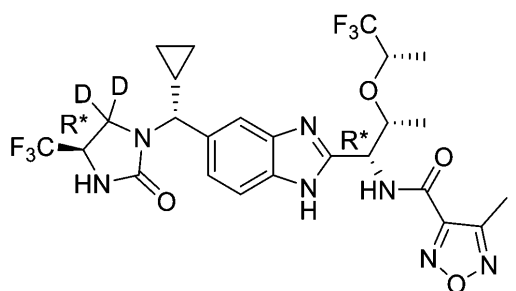
30

【1 0 4 2】

実施例 11: N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((R*)-2-オキシ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5, 5-d₂)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 0 4 3】

【化 3 0 8】



40

【1 0 4 4】

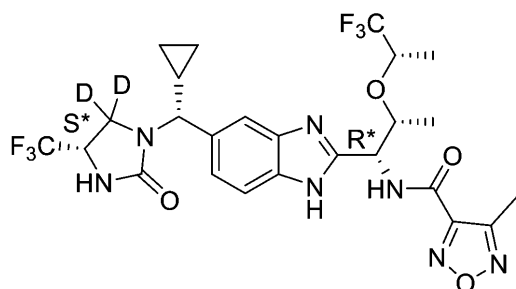
実施例 12: N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S*)

50

) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル - 5, 5 - d₂) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【1045】

【化309】



10

【1046】

実施例3の合成について記載したように、N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((R*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル - 5, 5 - d₂) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例11) 及び N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル - 5, 5 - d₂) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例12) を、1 - ((R) - (2 - ((1 R*, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン - 5, 5 - d₂ (中間体61) を (S) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オンの代わりに、及び 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸を 4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに使用して調製した。これらのジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 100 % EtOAc (10 % MeOH) / ヘキサン) によって精製し、次いで、キラル SFC (Chiralpak IB N3, 5 μm, 250 × 21 mm, MeOH 中 85 % CO₂) によって分離すると、第1の溶出異性体として N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((R*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル - 5, 5 - d₂) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例11) が収率10%で得られ、第2の溶出異性体とし N - ((1 R*, 2 R) - 1 - (5 - ((R) - シクロプロピル ((S*) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル - 5, 5 - d₂) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド (実施例12) が収率12%で得られた。実施例11のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 12.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.31 - 9.15 (m, 1H), 7.73 - 7.33 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5

20

30

40

50

. 32 (dd, $J=8.9, 7.2$ Hz, 1H), 4.46–4.23 (m, 3H), 4.13 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.65–1.50 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.74–0.63 (m, 1H), 0.62–0.52 (m, 1H), 0.37 (s, 1H), 0.33–0.23 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 606.2。実施例 12 のデータ: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53–12.27 (m, 1H), 9.20 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.67–7.40 (m, 3H), 7.30–7.11 (m, 1H), 5.33 (dd, $J=9.0, 6.9$ Hz, 1H), 4.57–4.25 (m, 3H), 4.25–4.04 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.57–1.42 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.83–0.69 (m, 1H), 0.66–0.54 (m, 1H), 0.50–0.30 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 606.2。

10

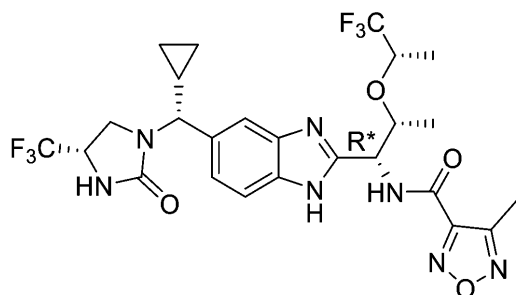
【1047】

実施例 13: N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1048】

【化310】



30

【1049】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン)の代わりに、(S)-1-((R)-((2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 63)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を収率 91% で得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.68–7.40 (m, 3H), 7.23–7.12 (m, 1H), 5.33 (dd, $J=9.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.50–4.39 (m, 1H), 4.38–4.28 (m, 2H), 4.15 (dd, $J=10.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.21–3.05 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.58–1.43 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.18–1.13 (m, 3H), 0.82–0.71 (m, 1H), 0.65–0.54 (m, 1H), 0.49–0.31 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 604.4。

40

【1050】

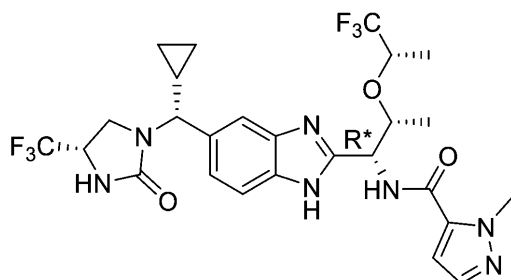
実施例 14: N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-

50

ー２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－２－（（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）プロピル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

【１０５１】

【化３１１】



10

【１０５２】

１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１２．３ｍｇ、９７．３μｍｏｌ）及び１－プロパンホスホン酸無水物（５７．９μＬ、９７．３μｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中５０％）のＥｔＯＡｃ（０．３ｍＬ）中の攪拌溶液に、室温で、ＤＩＰＥＡ（３３．９μＬ、０．１９５ｍｍｏｌ）を添加した。３分後、ＤＣＭ（０．３ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（（Ｒ）－（２－（（１Ｒ＊，２Ｒ）－１－アミノ－２－（（（Ｓ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）プロピル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）（シクロプロピル）メチル）－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－２－オン（３０．０ｍｇ、６０．８μｍｏｌ、中間体６３）の混合物を添加した。室温で１時間攪拌した後、追加の１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１２．３ｍｇ、９７．３μｍｏｌ）、１－プロパンホスホン酸無水物（５７．９μＬ、９７．３μｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中５０％）、及びＤＩＰＥＡ（３３．９μＬ、０．１９５ｍｍｏｌ）を添加した。更に１時間後、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１２．３ｍｇ、９７．３μｍｏｌ）、１－プロパンホスホン酸無水物（５７．９μＬ、９７．３μｍｏｌ、ＥｔＯＡｃ中５０％）、及びＤＩＰＥＡ（３３．９μＬ、０．１９５ｍｍｏｌ）を添加し、２時間攪拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）との間で分配した。水性部分をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＨＣＯ₃水溶液で２回、引き続いてブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎa₂ＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して生成物を得た。この生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０～１００％ＥｔＯＡｃ（１０％ＭeOH）／ヘキサン）、続いて分取ＨＰＬＣ（Ｗaters XSelect CSH C18、５μｍ、１９×１００ｍｍ、１０～４５％ＭeCN（０．１６％ＴFA）／水（０．１６％ＴFA））によって精製し、生成物含有画分を濃縮してＭeCNを除去し、ｐＨを飽和ＮaＨＣＯ₃水溶液でｐＨ７に調整し、ＥｔＯＡｃで３回抽出し、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、表題化合物を収率１９％で得た。¹H NMR（６００ＭHz，ＤMSO-d₆）δ １２．５７－１２．１９（ｍ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈz，１Ｈ），７．６３－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．３４－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈz，１Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈz，３Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈz，３Ｈ），０．８２－０．６７（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．３１（ｍ，３Ｈ）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値 602.3。

20

30

40

【１０５３】

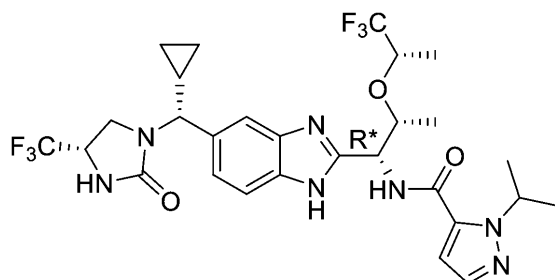
実施例１５：Ｎ－（（１Ｒ＊，２Ｒ）－１－（５－（（Ｒ）－シクロプロピル（（Ｓ）

50

－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－２－（（（S）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）プロピル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

【１０５４】

【化３１２】



10

【１０５５】

実施例３の合成について記載したように、（S）－１－（（R）－（２－（（R）－１－アミノ－２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）（シクロプロピル）メチル）－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－２－オンの代わりに、（S）－１－（（R）－（２－（（1R*, 2R）－１－アミノ－２－（（（S）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）プロピル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）（シクロプロピル）メチル）－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－２－オン（中間体６３）、及び４－フルオロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに、１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、表題化合物を調製した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ（０～１００％ EtOAc（１０％ MeOH）／ヘキサン）によって精製すると、凍結乾燥後に表題化合物がオフホワイトの固体として収率３６％で得られた。¹H NMR（５００MHz，DMSO-d₆）δ 12.49－12.28（m，1H），8.68（d，J＝9.0Hz，1H），7.68－7.37（m，4H），7.23－7.07（m，1H），6.89（d，J＝2.0Hz，1H），5.48－5.35（m，1H），5.35－5.26（m，1H），4.49－4.39（m，1H），4.39－4.25（m，2H），4.15（d，J＝10.2Hz，1H），3.92－3.77（m，1H），3.13（dd，J＝10.0，4.2Hz，1H），1.55－1.43（m，1H），1.34（dd，J＝15.4，6.6Hz，6H），1.26（d，J＝6.5Hz，3H），1.13（d，J＝6.2Hz，3H），0.82－0.70（m，1H），0.64－0.55（m，1H），0.53－0.40（m，1H），0.40－0.27（m，1H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値 630.5。

20

30

【１０５６】

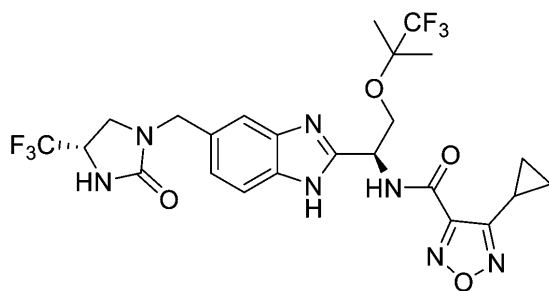
実施例１６：４－シクロプロピル－N－（（S）－１－（５－（（（S）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

【１０５７】

40

50

【化 3 1 3】



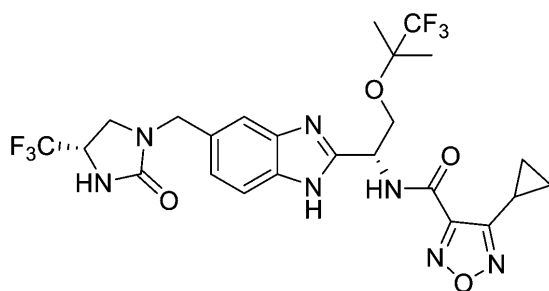
10

【1 0 5 8】

実施例 17：4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 0 5 9】

【化 3 1 4】



20

【1 0 6 0】

実施例 2 の合成について記載したように、4-シクロプロピル-N-((S)-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例 16) 及び 4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例 17) を、(S)-1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (中間体 67) を、(S)-1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、及び 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (中間体 23) を、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して調製した。これらのジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィ (0~100% EtOAc (10% MeOH を含む) / ヘキサン) によって精製し、次いでキラル SFC (Chiralpak IA3, 5 µm, 250 × 21 mm, MeOH 中 80% CO₂) により精製して、4-シクロプロピル-N-((S)-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミ

30

40

50

ダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例 16) を第1の溶出画分として収率3%で、4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル) メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例 17) を第2の溶出画分として収率28%で得た。実施例 16 のデータ: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 9.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60-7.30 (m, 3H), 7.12-7.01 (m, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 3H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.04 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.34 (d, $J=4.9$ Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 590.2。実施例 17 のデータ: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 9.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.61-7.32 (m, 3H), 7.10-7.02 (m, 1H), 5.46 (td, $J=8.5, 4.7$ Hz, 1H), 4.46-4.27 (m, 3H), 4.21 (dd, $J=9.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.34 (d, $J=5.1$ Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 590.2。

10

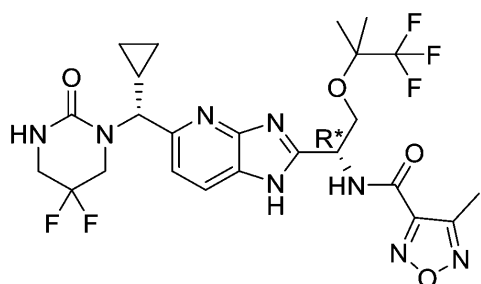
20

【1061】

実施例 18: N-((R*)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1062】

【化315】



30

【1063】

バイアルに、1-((R)- (2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル) (シクロプロピル) メチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H-オン (50 mg、0.10 mmol、中間体 98)、MeCN (3 mL)、DIPEA (24 μ L、0.136 mmol)、及び 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (24 mg、0.11 mmol、中間体 19) を添加した。反応物を室温で15分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィ (0~100%の酢酸エチル (10%の MeOH を含む) /ヘキサン) によって精製した。ジアステレオマー混合物をキラル固定相 (固定相: Chiralpak IA 5 μ m、250 $\times$ 21 mm、移動相: 15%

40

50

メタノール、85% CO₂)を有するSFCによって分離した。第2の溶出ピークにより、表題化合物が白色固体(0.09mmol、収率89%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.11–12.67(m, 1H), 9.70–9.41(m, 1H), 8.05–7.77(m, 1H), 7.21(d, J=8.1Hz, 1H), 6.76–6.60(m, 1H), 5.54–5.41(m, 1H), 4.70(d, J=10.0Hz, 1H), 4.32–4.22(m, 1H), 4.10–4.00(m, 1H), 3.98–3.84(m, 1H), 3.85–3.69(m, 1H), 3.60–3.39(m, 2H), 2.55–2.52(m, 3H), 1.64–1.50(m, 1H), 1.40–1.31(m, 6H), 0.69–0.55(m, 2H), 0.49–0.41(m, 1H), 0.39–0.29(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値587.3。

10

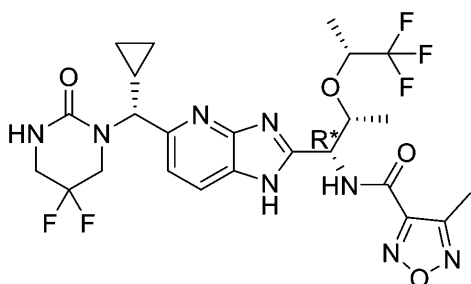
【1064】

実施例19: N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1065】

【化316】

20



【1066】

実施例18の合成について記載したように、1-((R)-((2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体104)を使用して、表題化合物を調製して、生成物をガラス状固体として得た。物質を、キラル固定相(固定相: Chiralpak IH、5 μm、250×21mm、移動相: 10%メタノール、90% CO₂)を使用してSFCによって精製した。第2の溶出成分により、表題化合物である実施例19を白色粉末として得た(収率50%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.29–12.65(m, 1H), 9.65–9.24(m, 1H), 8.08–7.76(m, 1H), 7.31–7.12(m, 1H), 6.83–6.60(m, 1H), 5.40–5.30(m, 1H), 4.69(d, J=10.1Hz, 1H), 4.49–4.39(m, 1H), 4.39–4.26(m, 1H), 3.98–3.68(m, 2H), 3.60–3.40(m, 2H), 3.32(s, 3H), 1.62–1.49(m, 1H), 1.27–1.14(m, 3H), 1.12–1.00(m, 3H), 0.72–0.56(m, 2H), 0.51–0.42(m, 1H), 0.39–0.26(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値587.2。

30

40

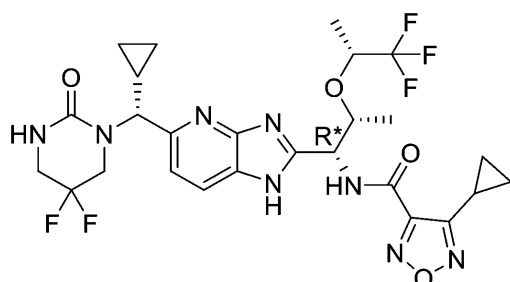
【1067】

50

実施例 20：4-シクロプロピル-N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1068】

【化317】



10

【1069】

実施例 6 について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((R)-1-(2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体 104)、及び 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製して、ジアステレオマーの混合物を得た。これらのジアステレオマーをキラル固定相(固定相: Chiralpak IH、5 μm、250×21 mm、移動相: 10%メタノール、90% CO₂)を有する SFC によって分離した。第 2 の溶出ピークを単離して、表題化合物である、実施例 20 を白色粉末として得た(収率 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.37-12.65 (m, 1H), 9.73-9.26 (m, 1H), 8.09-7.78 (m, 1H), 7.35-7.09 (m, 1H), 6.81-6.61 (m, 1H), 5.43-5.33 (m, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.48-4.28 (m, 2H), 3.99-3.68 (m, 2H), 3.60-3.41 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 3H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.53-0.42 (m, 1H), 0.40-0.28 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 613.2。

20

30

【1070】

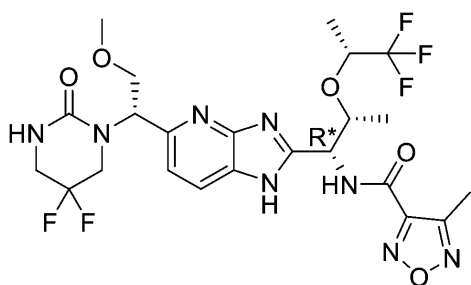
実施例 21：N-((1R*, 2R)-1-(5-((S)-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1071】

40

50

【化 3 1 8】



10

【1 0 7 2】

実施例 18 の合成について記載したように、1-((R)-2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの代わりに、1-((S)-1-((1R*,2R)-1-アミノ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体 114)を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を白色粉末として得た(収率 16%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25-12.64(m, 1H), 9.58-9.19(m, 1H), 8.10-7.82(m, 1H), 7.20(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86-6.76(m, 1H), 5.79-5.71(m, 1H), 5.39-5.30(m, 1H), 4.50-4.39(m, 1H), 4.38-4.27(m, 1H), 3.97-3.87(m, 2H), 3.75-3.38(m, 5H), 2.62-2.59(m, 1H), 2.51(brs, 3H), 1.28-1.13(m, 4H), 1.10-1.00(m, 3H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 591.2。

20

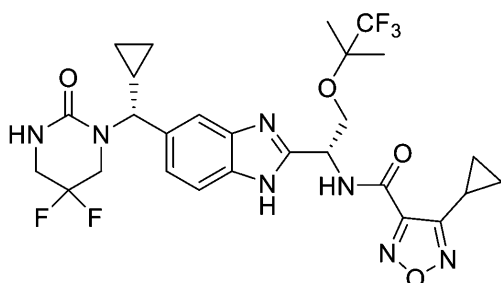
【1 0 7 3】

実施例 22: 4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

30

【1 0 7 4】

【化 3 1 9】



40

【1 0 7 5】

4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸(87.5 mg、0.568 mmol)及び1-プロパンホスホン酸無水物(0.313 mL、0.526 mmol、EtOAc 中 50%)の EtOAc(1.05 mL)中の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.180 mL、1.05 mmol)を添加した。5分後、1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ

50

-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H-オン(100mg、0.21mmol、中間体37)をDCM(2.0mL)中の溶液として添加した。16時間後、反応混合物をHCl水溶液(15mL、0.05M)及びEtOAc(8mL)で希釈した。水層をEtOAc(3×8mL)で抽出した。合わせた有機層を0.1M NaOH水溶液(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをDMSO(3.5mL)に溶解し、分取HPLC(C18、5μm、50×250mm、20~85% MeCN/水(20mM NH₄OH))によって精製して、表題化合物(収率32.5%)を白色固体として得た。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 12.42(d, J=5.7Hz, 1H), 9.59(dd, J=4.6, 8.4Hz, 1H), 7.71-7.41(m, 2H), 7.23-7.17(m, 1H), 6.75(d, J=13.7Hz, 1H), 5.46(dt, J=4.8, 8.4Hz, 1H), 4.72(d, J=10.3Hz, 1H), 4.22(dd, J=4.6, 9.5Hz, 1H), 4.05(t, J=9.2Hz, 1H), 3.79-3.65(m, 1H), 3.61-3.51(m, 1H), 3.51-3.42(m, 1H), 3.26-3.17(m, 1H), 2.43-2.38(m, 1H), 1.54-1.45(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.35(s, 3H), 1.19-1.14(m, 2H), 1.03-1.00(m, 2H), 0.81-0.76(m, 1H), 0.61-0.55(m, 1H), 0.43-0.34(m, 2H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 612.2。

10

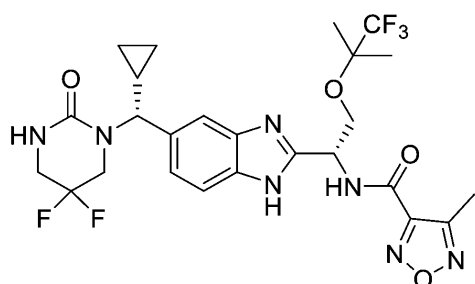
20

【1076】

実施例23: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1077】

【化320】



30

【1078】

実施例22の合成について記載したように、4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を白色固体として得た(収率26.6%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 12.38(d, J=8.2Hz, 1H), 9.54(dd, J=4.2, 8.4Hz, 1H), 7.74-7.39(m, 2H), 7.26-7.16(m, 1H), 6.74(d, J=13.9Hz, 1H), 5.44(dt, J=4.8, 8.4Hz, 1H), 4.71(d, J=10.3Hz, 1H), 4.26-4.17(m, 1H), 4.04(t, J=9.2Hz, 1H), 3.79-3.68(m, 1H), 3.62-3.51(m, 1H), 3.50-3.42(m, 1H), 3.26-3.17(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.54-1.44(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.35(s, 3H), 0.82-0.76(m, 1H), 0.60-0.54(m, 1H), 0.44-0.3

40

50

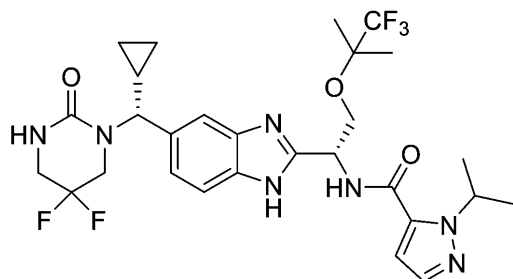
2 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z : [M+H]⁺ 実測値 586.2。

【1079】

実施例 24 : N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【1080】

【化321】



10

【1081】

実施例 22 の合成について記載したように、4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製して、表題化合物を白色固体として得た(収率 26.8%)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, J=7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.71-7.39 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.74 (d, J=14.3 Hz, 1H), 5.53-5.39 (m, 2H), 4.72 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.99 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.38 (dd, J=4.5, 6.6 Hz, 6H), 1.34 (br. s, 3H), 1.34 (br s, 3H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.61-0.54 (m, 1H), 0.44-0.32 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : [M+H]⁺ 実測値 612.2。

20

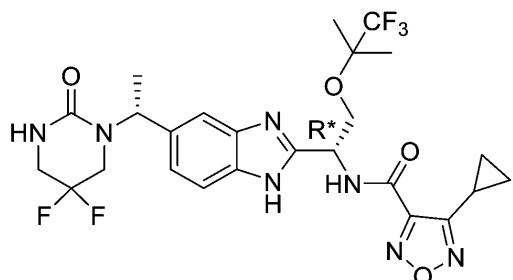
30

【1082】

実施例 25 : 4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((R*)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1083】

【化322】



40

50

【1084】

実施例22の合成について記載したように、1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの代わりに、1-((R)-1-((2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体44)を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を白色固体として得た(収率21.1%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.43(d, J=9.8Hz, 1H), 9.62-9.56(m, 1H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.16-7.10(m, 1H), 6.78-6.72(m, 1H), 5.75-5.68(m, 1H), 5.50-5.43(m, 1H), 4.24-4.18(m, 1H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.61-3.36(m, 3H), 3.05-2.93(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 1.48(d, J=7.1Hz, 3H), 1.35(d, J=4.4Hz, 6H), 1.19-1.14(m, 2H), 1.03-0.99(m, 2H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値586.3。

10

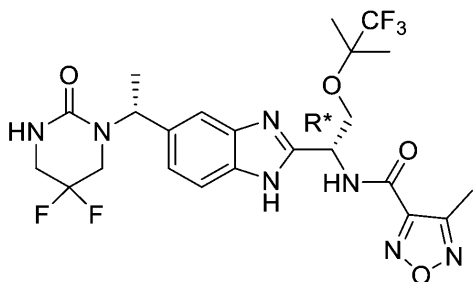
【1085】

実施例26: N-((R)-1-((5-((R*)-1-((5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1086】

【化323】



30

【1087】

実施例22の合成について記載したように、1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの代わりに、1-((R)-1-((2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体44)、及び出発物質として4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を白色固体として得た(収率23%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.39(d, J=11.2Hz, 1H), 9.57-9.52(m, 1H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.16-7.09(m, 1H), 6.79-6.72(m, 1H), 5.75-5.68(m, 1H), 5.47-5.40(m, 1H), 4.24-4.19

40

50

(m, 1H), 4.07–4.00 (m, 1H), 3.60–3.37 (m, 3H), 3.05–2.93 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.35 (d, J=4.3 Hz, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 560.3。

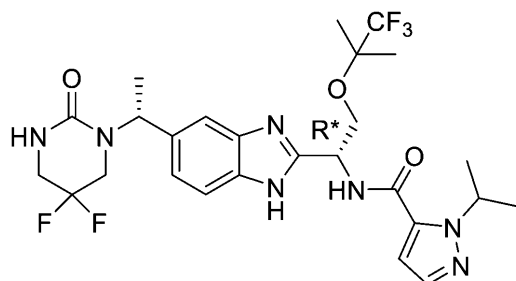
【1088】

実施例 27: N-((R)-1-(5-((R*)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【1089】

【化324】

10



20

【1090】

実施例 22 の合成について記載したように、1-((R)-1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体 44)、及び出発物質として 4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製し、表題化合物を白色固体として得た(収率 15.5%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.92–8.84 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.45–7.36 (m, 1H), 7.16–7.08 (m, 1H), 6.90 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.78–6.71 (m, 1H), 5.75–5.69 (m, 1H), 5.51–5.40 (m, 2H), 4.22–4.15 (m, 1H), 4.03–3.96 (m, 1H), 3.60–3.36 (m, 3H), 3.03–2.91 (m, 1H), 1.48 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.39–1.36 (m, 6H), 1.35–1.33 (m, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 586.3。

30

【1091】

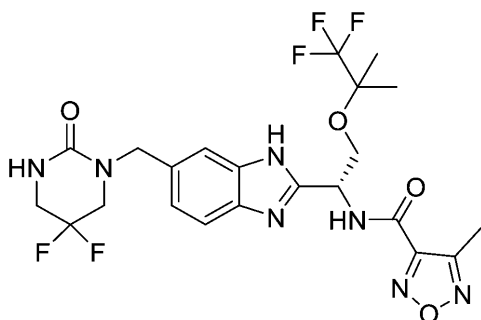
実施例 28: (R)-N-(1-(6-((5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

40

【1092】

50

【化 3 2 5】



10

【1 0 9 3】

実施例 6 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(R)-1-((2-((1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体 73)を使用して、表題化合物(収率 35%)を調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69-12.12(m, 1H), 9.62-9.46(m, 1H), 7.66-7.30(m, 2H), 7.20-7.02(m, 1H), 6.88-6.73(m, 1H), 5.52-5.36(m, 1H), 4.58-4.43(m, 2H), 4.29-4.15(m, 1H), 4.11-3.96(m, 1H), 3.61-3.42(m, 4H), 2.53-2.51(m, 3H), 1.43-1.27(m, 6H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 546.2。

20

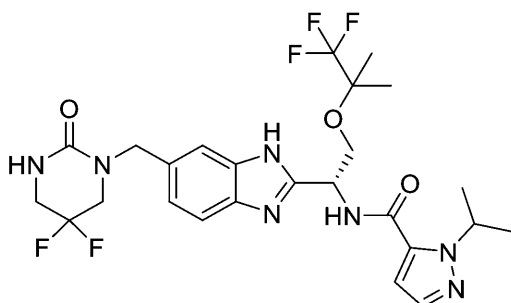
【1 0 9 4】

実施例 29: (R)-N-(1-(6-((5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

30

【1 0 9 5】

【化 3 2 6】



40

【1 0 9 6】

実施例 6 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(R)-1-((2-((1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体 73)、及び 4-メチル-1, 2, 5

50

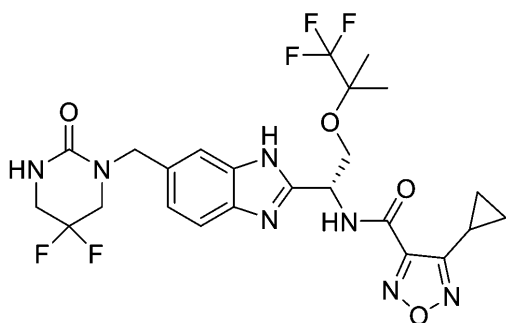
ーオキサジアゾールー3ーカルボン酸の代わりに、1ーイソプロピルー1Hーピラゾールー5ーカルボン酸を使用して、表題化合物（収率30%）を調製した。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆）δ 12.52–12.25（m，1H），8.92–8.84（m，1H），7.60–7.34（m，3H），7.16–7.01（m，1H），6.93–6.86（m，1H），6.83–6.75（m，1H），5.54–5.36（m，2H），4.55–4.47（m，2H），4.23–4.14（m，1H），4.04–3.85（m，1H），3.57–3.44（m，4H），1.41–1.35（m，6H），1.35–1.31（m，6H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値572.2。

【1097】

実施例30：（R）ー4ーシクロプロピルーNー（1ー（6ー（（5，5ージフルオロー2ーオキソテトラヒドロピリミジンー1（2H）ーイル）メチル）ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー2ーイル）ー2ー（（1，1，1ートリフルオロー2ーメチルプロパンー2ーイル）オキシ）エチル）ー1，2，5ーオキサジアゾールー3ーカルボキサミド

【1098】

【化327】



【1099】

実施例6の合成について記載したように、（S）ー1ー（（R）ー1ー（2ー（（R*）ー1ーアミノー2ー（（1，1，1ートリフルオロー2ーメチルプロパンー2ーイル）オキシ）エチル）ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー6ーイル）エチル）ー4ー（トリフルオロメチル）イミダゾリジンー2ーオンの代わりに、（R）ー1ー（（2ー（1ーアミノー2ー（（1，1，1ートリフルオロー2ーメチルプロパンー2ーイル）オキシ）エチル）ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー5ーイル）メチル）ー5，5ージフルオロテトラヒドロピリミジンー2（1H）ーオン（中間体73）、及び4ーメチルー1，2，5ーオキサジアゾールー3ーカルボン酸の代わりに、4ーシクロプロピルー1，2，5ーオキサジアゾールー3ーカルボン酸を使用して、表題化合物（収率31%）を調製した。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆）δ 12.52–12.32（m，1H），9.70–9.46（m，1H），7.62–7.34（m，2H），7.22–7.02（m，1H），6.87–6.73（m，1H），5.53–5.39（m，1H），4.58–4.45（m，2H），4.26–4.17（m，1H），4.04（t，J = 9.1 Hz，1H），3.57–3.44（m，4H），2.45–2.37（m，1H），1.40–1.30（m，6H），1.19–1.13（m，2H），1.06–0.98（m，2H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値572.2。

【1100】

実施例31：Nー（（R*）ー1ー（5ー（（S）ー2ーメトキシー1ー（（S）ー2ーオキソー4ー（トリフルオロメチル）イミダゾリジンー1ーイル）エチル）ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー2ーイル）ー2ー（（1，1，1ートリフルオロー2ーメチルプロパンー2ーイル）オキシ）エチル）ー4ーメチルー1，2，5ーオキサジアゾールー3ーカルボキサミド

【1101】

10

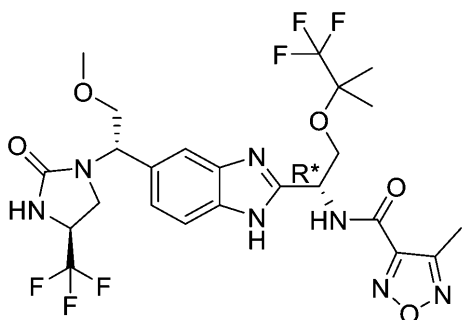
20

30

40

50

10



20

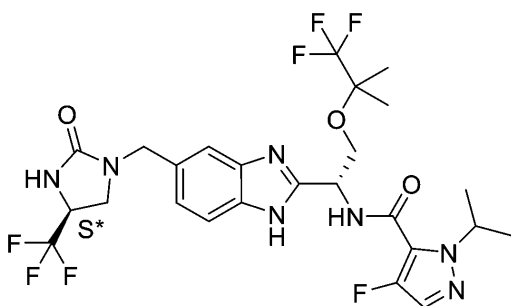
30

40

50

50

50



50

実施例 6 の合成について記載したように、(S) - 1 - ((R) - 1 - (2 - ((R*) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) エチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オンの代わりに、(S*) - 1 - ((2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - (トリ

フルオロメチル) イミダゾリジン-2-オン (中間体 85)、及び 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製した。分取 HPLC (XBridge C18 OBD 50×100mm (5~95% CH₃CN / 20mM NH₄OH を含む H₂O)) により精製して、表題化合物を収率 60% で得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (brs, 1H), 8.60-8.38 (m, 1H), 7.64 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 3H), 7.10-6.99 (m, 1H), 5.51-5.37 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.11 (dd, J=9.5, 4.8Hz, 1H), 4.03 (t, J=8.6Hz, 1H), 3.50 (t, J=10.0Hz, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 6H), 1.34-1.30 (m, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 608.2。

10

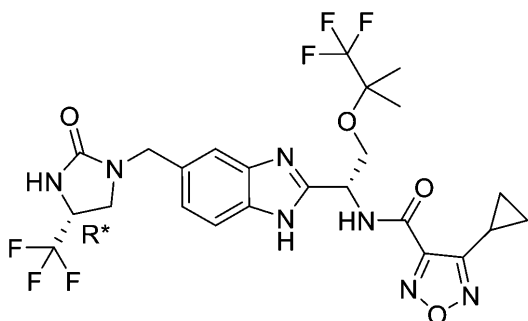
【1106】

実施例 33: 4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((R*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1107】

【化330】

20



【1108】

30

MeCN (0.5mL) 中の (R*)-1-((2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (50mg、0.09mmol、中間体 86)、4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (21mg、0.14mmol)、HOBt (14mg、0.09mmol)、及び DIPEA (0.047mL、0.27mmol) の混合物を 45℃ まで加熱した。EDCI (26mg、0.14mmol) を添加し、反応混合物を 45℃ で 12 時間攪拌し、次いで、H₂O でクエンチし、濾過した。分取 HPLC (XBridge C18 OBD 50×100mm (5~95% CH₃CN / 20mM NH₄OH を含む H₂O)) により精製して、表題化合物を収率 45% で得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.52-12.36 (m, 1H), 9.64-9.54 (m, 1H), 7.59-7.32 (m, 3H), 7.11-7.00 (m, 1H), 5.46 (td, J=8.3, 4.8Hz, 1H), 4.46-4.27 (m, 3H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.04 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.50 (t, J=9.9Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 1.34 (d, J=3.9Hz, 6H), 1.30-1.11 (m, 2H), 1.07-0.93 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 590.1。

40

【1109】

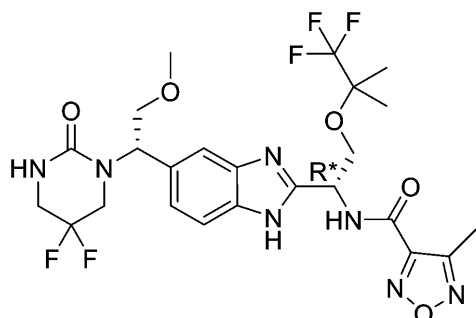
実施例 34: N-((R*)-1-(5-((S)-1-(5, 5-ジフルオロ-2-

50

オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1110】

【化331】



10

【1111】

1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(67mg、0.14mmol、中間体82)及び4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸(27mg、0.21mmol)のCH₂Cl₂(1.4mL)中溶液に、DIPEA(0.072mL、0.42mmol)、続いてT₃P(EtOAc中50%)(0.13mL、0.21mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(10~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン)、続いて分取HPLC(XBridge C18 OBD 50×100mm(5~95% CH₃CN/20mM NH₄OHを含むH₂O))により精製して、表題化合物を収率21%で得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.41(brs, 1H), 9.67-9.42(m, 1H), 7.70-7.32(m, 2H), 7.24-7.03(m, 1H), 6.90-6.63(m, 1H), 5.69(t, J=6.9Hz, 1H), 5.48-5.40(m, 1H), 4.21(dd, J=9.7, 4.7Hz, 1H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.92-3.80(m, 2H), 3.69-3.37(m, 3H), 3.33(s, 3H), 3.27-3.18(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.40-1.30(m, 6H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値590.3。

20

30

【1112】

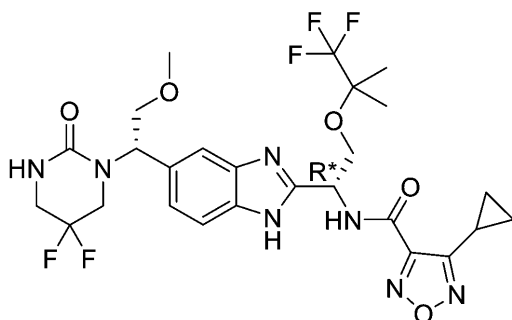
実施例35: 4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

40

【1113】

50

【化 3 3 2】



10

【1 1 1 4】

実施例 3 4 の合成について記載したように、4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製した（収率 9 %）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.44（br s, 1H）, 9.71-9.44（m, 1H）, 7.63-7.34（m, 2H）, 7.18-7.06（m, 1H）, 6.84-6.73（m, 1H）, 5.75-5.63（m, 1H）, 5.53-5.39（m, 1H）, 4.21（dd, J=9.7, 4.7 Hz, 1H）, 4.09-4.00（m, 1H）, 3.92-3.78（m, 2H）, 3.67-3.41（m, 3H）, 3.33-3.33（m, 3H）, 3.26-3.18（m, 1H）, 2.46-2.34（m, 1H）, 1.39-1.30（m, 6H）, 1.20-1.12（m, 2H）, 1.04-0.96（m, 2H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値 616.3。

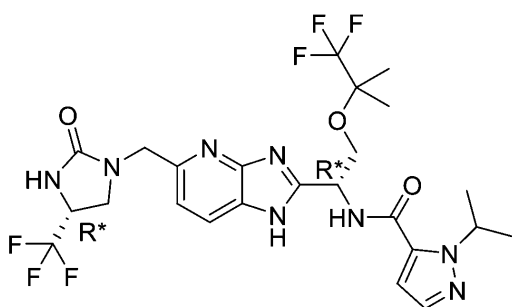
20

【1 1 1 5】

実施例 3 6：1-イソプロピル-N-（（R*）-1-（5-（（（R*）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル）メチル）-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル）-2-（（1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【1 1 1 6】

【化 3 3 3】



30

【1 1 1 7】

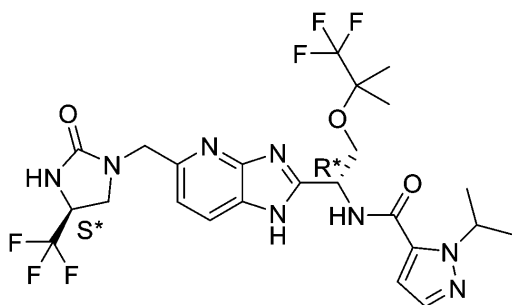
実施例 3 7：1-イソプロピル-N-（（R*）-1-（5-（（（S*）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル）メチル）-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル）-2-（（1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

40

【1 1 1 8】

50

【化 3 3 4】



10

【1 1 1 9】

MeCN (2 mL) 中の 1-((2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (124 mg、0.274 mmol、中間体 93)、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (63.4 mg、0.411 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (65.0 mg、0.411 mmol) の溶液に、DIPEA (0.142 mL、0.822 mmol) を添加した。混合物を 45℃ まで加熱し、次いで EDCI (78.8 mg、0.411 mmol) を添加し、反応物をこの温度で 1 時間撹拌した。この時点で、反応混合物を H₂O (1 mL) で希釈し、濾過し、分取 HPLC (XBridge C₁₈ OBD 50×100 mm (5~95% CH₃CN/20 mM NH₄OH を含む H₂O)) により精製した。この物質を最初にキラル固定相 (固定相: OD-H、2×25 cm、移動相: 20% エタノール、80% CO₂) を使用する SFC によって更に精製し、次にキラル固定相 (固定相: AD-H、2×25 cm、移動相: 20% イソプロパノール、80% CO₂) を使用する SFC によって再び精製して、1-イソプロピル-N-((R*)-1-((5-((R*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (実施例 36、(収率 13%、3.9 分の保持時間で溶出)) 及び 1-イソプロピル-N-((R*)-1-((5-((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (実施例 37、(収率 10%、5.2 分の保持時間で溶出)) を得た。実施例 36 のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.32-12.32 (m, 1H), 8.99-8.80 (m, 1H), 8.02-7.80 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.96-6.84 (m, 1H), 5.50-5.37 (m, 2H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.38 (dd, J=9.9, 4.5 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.34-1.31 (m, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 591.2。実施例 37 のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.29-12.44 (m, 1H), 9.05-8.72 (m, 1H), 8.10-7.77 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 5.52-5.36 (m, 2H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.34-1.32 (m, 6H)。MS (ESI) m/z

20

30

40

50

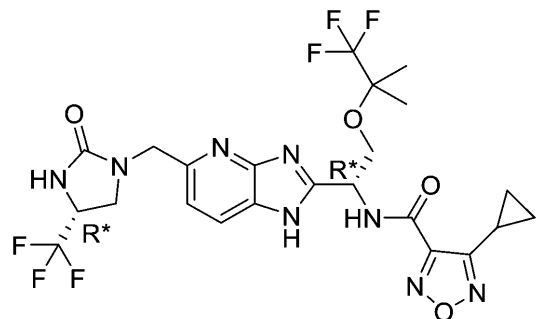
z : [M + H]⁺ 実測値 591.2。

【1120】

実施例 38 : 4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((R*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1121】

【化335】



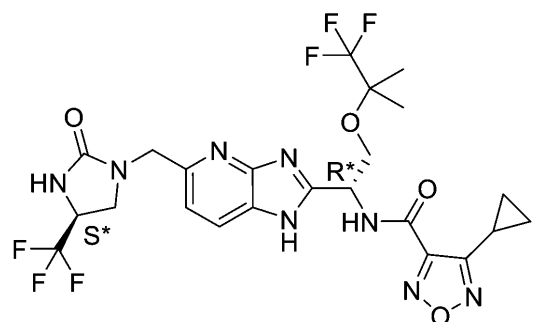
10

【1122】

実施例 39 : 4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1123】

【化336】



30

【1124】

実施例 36 及び実施例 37 の合成について記載したように、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに、4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製した。物質を、キラル固定相（固定相：AD-H、3×25 cm、移動相：20%エタノール、90% CO₂）を使用する SFC によって精製して、2つのジアステレオマーを得た。実施例 38 が第 1 の主要な溶出ピークであり、実施例 39 が第 2 の主要な溶出ピークであり、表題化合物が、それぞれ収率 13% 及び 14% で得られた。以下の分析 HPLC 法を使用：AD-H (25×0.46 cm)、15% イソプロパノール / CO₂、100 バール、3 mL / 分、実施例 38 は 5.53 分の保持時間を示し、実施例 39 は 6.97 分の保持時間を示した。実施例 38 のデータ：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.39–12.42 (m, 1H), 9.83–9.31 (m, 1H), 8.05–7.84 (m, 1H), 7.58–7.49 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.56

40

50

− 5.39 (m, 1H), 4.53−4.45 (m, 1H), 4.44−4.35 (m, 2H), 4.23 (dd, J=9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.09−4.00 (m, 1H), 3.72−3.60 (m, 1H), 3.40−3.34 (m, 1H), 2.44−2.37 (m, 1H), 1.36−1.32 (m, 6H), 1.19−1.13 (m, 2H), 1.05−0.98 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 591.2。実施例 39 のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.35−12.43 (m, 1H), 9.72−9.44 (m, 1H), 8.09−7.80 (m, 1H), 7.60−7.47 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.52−5.43 (m, 1H), 4.52−4.45 (m, 1H), 4.43−4.34 (m, 2H), 4.23 (dd, J=9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.10−3.99 (m, 1H), 3.73−3.60 (m, 1H), 3.41−3.35 (m, 1H), 2.44−2.37 (m, 1H), 1.38−1.31 (m, 6H), 1.19−1.13 (m, 2H), 1.06−0.97 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 591.2。

10

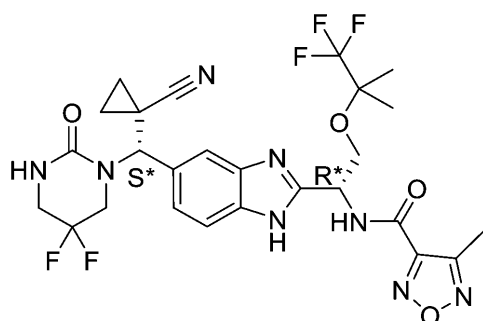
【1125】

実施例 40: N-((R*)-1-(5-((S*)-(1-シアノシクロプロピル)(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1126】

【化337】



30

【1127】

実施例 34 の合成について記載したように、1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの代わりに、1-((S*)-2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチルシクロプロパン-1-カルボニトリル(中間体 51)を使用して、表題化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィ(10~100%(EtOAc 中 10% MeOH)/ヘキサン)による精製、引き続いてキラル固定相(固定相:Whe l k O1 SS 5 μM、250×21mm、移動相:20%メタノール、80%CO₂)を使用する SFC による更なる精製によって、表題化合物が収率 11% で得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63−12.44 (m, 1H), 9.70−9.45 (m, 1H), 7.78−7.61 (m, 1H), 7.61−7.50 (m, 1H), 7.23−7.15 (m, 1H), 7.12−7.03 (m, 1H), 5.51−5.40 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.24 (dd, J=9.6, 4.6 Hz, 1H), 4.12−4.00 (m, 1H), 3.93−3.76 (m, 1H), 3.76−3.62 (m, 1H), 3.60−3.44 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.6

40

50

8-1.55 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 6H), 1.31-1.21 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 611.4。

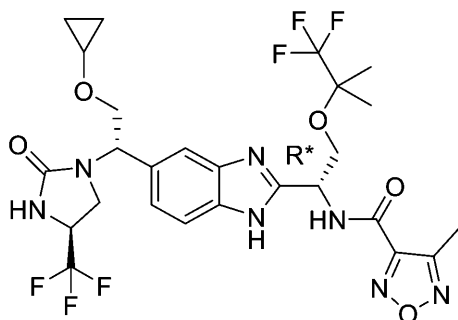
【1128】

実施例 41: N-((R*)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1129】

10

【化338】



20

【1130】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 125)を使用して、表題化合物を収率 24% で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49-12.31 (m, 1H), 9.62-9.47 (m, 1H), 7.61-7.33 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 1H), 5.51-5.37 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 6H), 0.60-0.38 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 634.3。

30

【1131】

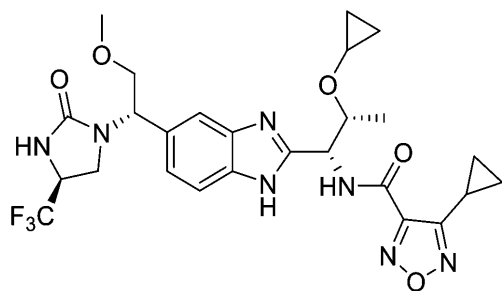
実施例 42: N-((1R,2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-メトキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

40

【1132】

50

【化 3 3 9】



10

【1 1 3 3】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((S)-1-((2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 130)、及び 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの代わりに、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体 23)を使用して、表題化合物を調製した。生成物を分取 HPLC (Sunfire (商標) Prep 5 μ m C18 30 $\times$ 250 mm、0.05% TFA を含む 0~100% MeCN / 0.05% TFA を含む水) によって精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率 43% で得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.67-7.62 (m, 2H), 7.31 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.52 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, J=5.1, 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.27-1.10 (m, 4H), 0.62-0.52 (m, 2H), 0.44-0.37 (m, 1H), 0.34-0.28 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 578.3。

20

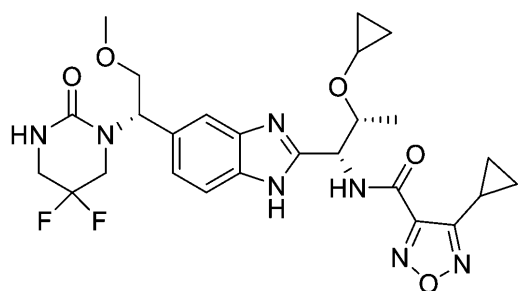
30

【1 1 3 4】

実施例 43: N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 1 3 5】

【化 3 4 0】



40

【1 1 3 6】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-

50

ーアミノー２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）（シクロプロピル）メチル）－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－２－オンの代わりに、１－（（Ｓ）－１－（２－（（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－２－シクロプロポキシプロピル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）－２－メトキシエチル）－５，５－ジフルオロテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（中間体１３１）、及び２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－メチル－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキシレートの代わりに、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－シクロプロピル－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキシレート（中間体２３）を使用して、表題化合物を調製した。生成物を分取ＨＰＬＣ（Sunfire（商標）Prep 5 μm C18 30×250 mm、０．０５％ＴＦＡを含む０～１００％ＭｅＣＮ／０．０５％ＴＦＡを含む水）によって精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率５１％で得た。¹H NMR（４００ MHz，CD₃OD）δ 7.58（s，１H），7.55（d，J＝8.3 Hz，１H），7.27－7.22（m，１H），5.86－5.78（m，１H），5.42（d，J＝4.3 Hz，１H），4.38－4.23（m，１H），4.03－3.89（m，２H），3.70－3.46（m，４H），3.45（s，３H），3.37－3.33（m，１H），2.56－2.35（m，１H），1.33（d，J＝6.3 Hz，３H），1.19－1.01（m，４H），0.55－0.42（m，２H），0.36－0.21（m，２H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値 560.3。

10

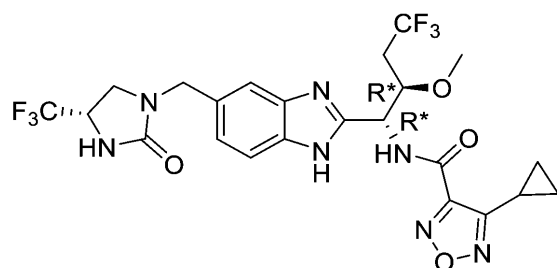
20

【１１３７】

実施例４４：４－シクロプロピル－N－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－４，４，４－トリフルオロ－２－メトキシ－１－（５－（（Ｓ）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－１－イル）メチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）ブチル）－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

【１１３８】

【化３４１】



30

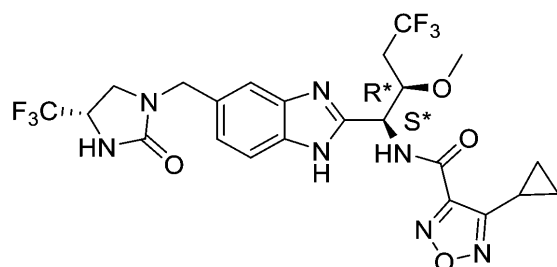
【１１３９】

実施例４５：４－シクロプロピル－N－（（１Ｓ＊，２Ｒ＊）－４，４，４－トリフルオロ－２－メトキシ－１－（５－（（Ｓ）－２－オキソ－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）ブチル）－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

40

【１１４０】

【化３４２】



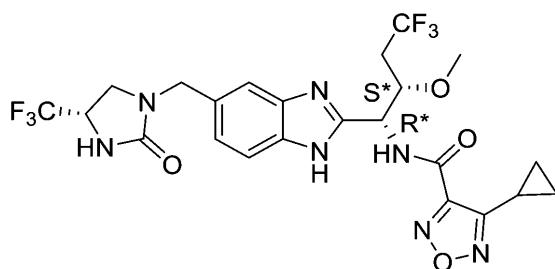
50

【1141】

実施例46：4-シクロプロピル-N-((1R*, 2S*)-4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシ-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1142】

【化343】



10

【1143】

実施例2の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(4S-1-((2-((1-アミノ-4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体128)、及び2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート)の代わりに、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体23)を使用して、表題化合物の混合物を調製した。物質をシリカゲルクロマトグラフィ(0~2% MeOH / DCM)及びキラルSFCを3回(DIACEL CHIRALPAK AD、10 μm、250×30 mm; 20% MeOH (0.1% NH₄OH含有) / CO₂)により精製し、3つの立体異性体を得た。(1R*, 2R*)と命名された第1の溶出異性体を実施例44として収率47%で単離した。(1S*, 2R*)と命名された第2の溶出異性体を実施例45として収率6%で単離した。(1R*, 2S*)と命名された第3の溶出異性体を実施例46として収率65%で単離した。実施例44：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63-12.42 (m, 1H), 9.51 (br s, 1H), 7.70-7.31 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.46-4.21 (m, 4H), 3.52 (t, J=10.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値576.2。実施例45：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 7.64-7.34 (m, 3H), 7.14-7.00 (m, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 4.49-4.26 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値576.2。実施例46：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.05-11.21 (m, 1H), 8.37-8.11 (m, 1H), 7.78-7.41 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.12-5.48 (m, 2H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.61 (t, J=9.6 Hz, 1H)

20

30

40

50

, 3.53-3.33 (m, 4H), 2.72-2.54 (m, 1H), 2.53-2.38 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 576.2。

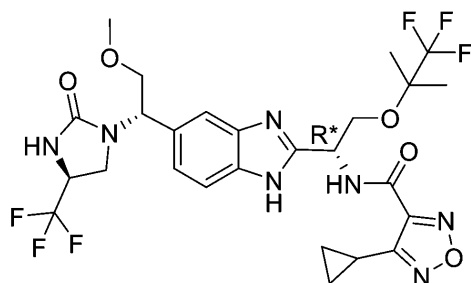
【1144】

実施例 47: 4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((S)-2-メトキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1145】

10

【化344】



20

【1146】

実施例 1 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 80)を使用して、表題化合物(収率 24%)を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56-12.37 (m, 1H), 9.68-9.51 (m, 1H), 7.61-7.33 (m, 3H), 7.17-7.03 (m, 1H), 5.54-5.40 (m, 1H), 5.22-5.06 (m, 1H), 4.53-4.35 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.33 (s, 5H), 1.37-1.32 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 634.3。

30

【1147】

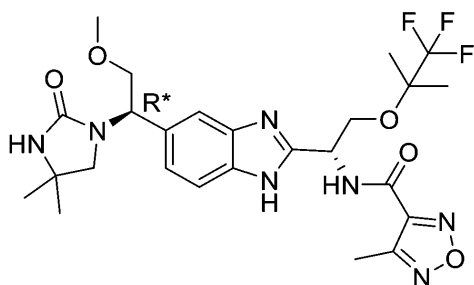
実施例 48: N-((R)-1-(5-((R*)-1-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

40

【1148】

50

【化 3 4 5】



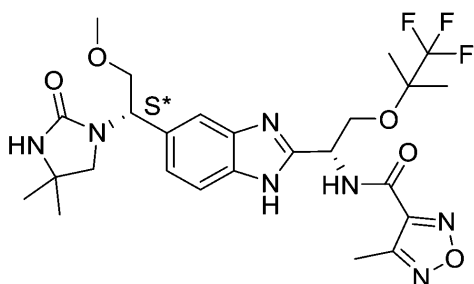
10

【1 1 4 9】

実施例 49：N-((R)-1-(5-((S*)-1-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 1 5 0】

【化 3 4 6】



20

【1 1 5 1】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-(1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4,4-ジメチルイミダゾリジン-2-オン(中間体 150)を使用して、表題化合物を調製した。これらのジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィ(10~100% EtOAc (10% MeOH) / ヘキサン)によって精製し、次いで、キラル SFC (Chiralpak IH3、3 μm、250×21 mm、MeOH 中 85% CO₂)によって分離すると、第1の溶出異性体としてN-((R)-1-(5-((R*)-1-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例 48)が収率 18% で得られ、第2の溶出異性体としてN-((R)-1-(5-((S*)-1-(4,4-ジメチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例 49)が収率 15% で得られた。実施例 48：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37-12.04 (m, 1H), 9.23-8.91 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.19-7.09 (m, 1H), 6.18-5.89 (m, 1

30

40

50

H), 5.56 (br s, 1H), 5.25 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.39 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.14 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 568.2。実施例 49: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47-12.28 (m, 1H), 9.55 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.59-7.33 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 5.48-5.38 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.37-1.32 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 3H), 1.09-1.04 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 568.2。

10

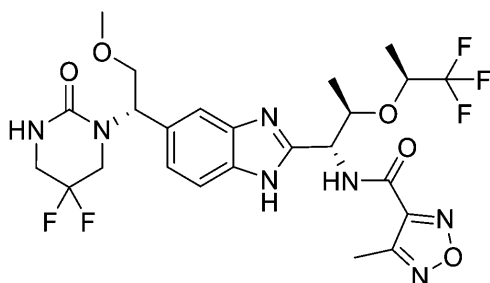
【1152】

実施例 50: N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1153】

【化347】



30

【1154】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体 155)を使用して、表題化合物(収率 67%)を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48-12.34 (m, 1H), 9.27-9.13 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 1H), 6.83-6.73 (m, 1H), 5.74-5.63 (m, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.69-3.38 (m, 3H), 3.34-3.32 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.17-1.13 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 590.2。

40

【1155】

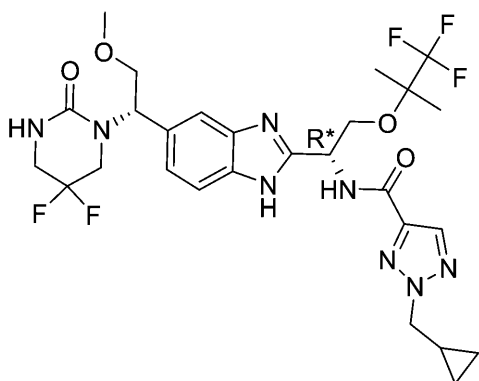
実施例 51: 2-(シクロプロピルメチル)-N-((R*)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-

50

2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【1156】

【化348】



10

【1157】

実施例34の合成について記載したように、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、2-(シクロプロピルメチル)トリアゾール-4-カルボン酸を使用して、表題化合物(収率25%)を調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.37(s, 1H), 8.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.35(m, 2H), 7.12(t, J=7.8Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.78(d, J=8.5Hz, 1H), 5.70(t, J=7.2Hz, 1H), 5.44(td, J=7.7, 5.1Hz, 1H), 4.37(h, J=7.1Hz, 2H), 4.17(dd, J=9.7, 5.1Hz, 1H), 4.10-4.04(m, 1H), 3.94-3.78(m, 2H), 3.51(ddd, J=41.7, 22.7, 12.3Hz, 3H), 3.34(s, 3H), 3.25(d, J=16.8Hz, 1H), 1.43-1.28(m, 7H), 0.62-0.53(m, 2H), 0.49-0.40(m, 2H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値629.3。

20

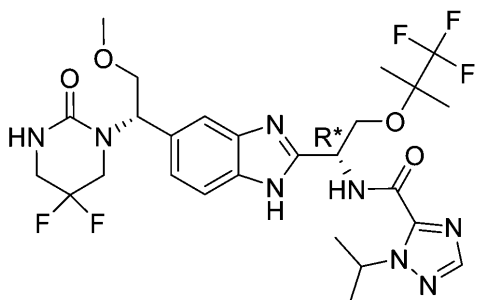
30

【1158】

実施例52: N-((R*)-1-(5-((S)-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【1159】

【化349】



40

【1160】

実施例34の合成について記載したように、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、リチウム1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリア

50

ゾール-5-カルボキシレートを使用して、表題化合物を調製した。生成物を最初にシリカゲルクロマトグラフィ（0～100% EtOAc（10% MeOH）／ヘキサン）によって精製し、次いで、分取HPLC（XBridge C18 BEH 5 μ m、50×100mm（30～60% CH₃CN／24mM NH₄OHを含むH₂O））によって更に精製して、表題化合物を収率8%で得た。¹H NMR（600MHz，DMSO-d₆） δ 12.41（brs，1H），9.04（d，J=8.5Hz，1H），8.15（s，1H），7.73-7.33（m，2H），7.13（d，J=8.3Hz，1H），6.89-6.72（m，1H），5.74-5.67（m，1H），5.67-5.58（m，1H），5.49-5.40（m，1H），4.17（dd，J=9.8，4.7Hz，1H），4.10（dd，J=9.7，7.6Hz，1H），3.91-3.79（m，2H），3.64-3.39（m，3H），3.34（s，3H），3.28-3.20（m，1H），1.44（d，J=4.3Hz，3H），1.43（d，J=4.3Hz，3H），1.33（s，3H），1.31（s，3H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値617.5。

10

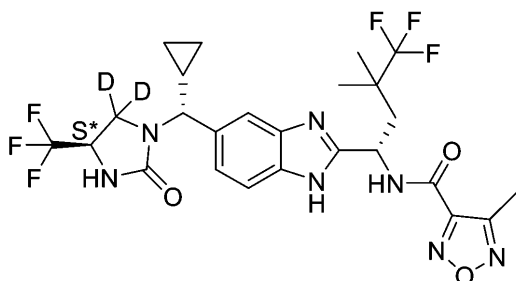
【1161】

実施例53：N-（（S）-1-（5-（（R）-シクロプロピル（（S*）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル-5，5-d₂メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-4，4，4-トリフルオロ-3，3-ジメチルブチル）-4-メチル-1，2，5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1162】

【化350】



30

【1163】

実施例2の合成について記載したように、（S）-1-（（R）-（2-（（R）-1-アミノ-2-（（1，1，1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）オキシ）エチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）（シクロプロピル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-2-オンの代わりに、（S）-1-（（R）-（2-（（S*）-1-アミノ-4，4，4-トリフルオロ-3，3-ジメチルブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）（シクロプロピル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-2-オン-5，5-d₂（中間体162）を使用して、表題化合物（収率81%）を調製した。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄） δ 7.86-7.42（m，2H），7.32（s，1H），5.66（dd，J=9.0，4.3Hz，1H），4.43-4.21（m，2H），2.66（dd，J=14.8，4.3Hz，1H），2.58（s，3H），2.40（dd，J=14.8，9.0Hz，1H），1.51（s，1H），1.28（s，5H），1.25（s，3H），0.96-0.86（m，1H），0.79-0.62（m，1H），0.61-0.33（m，2H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺ 実測値590.3。

40

【1164】

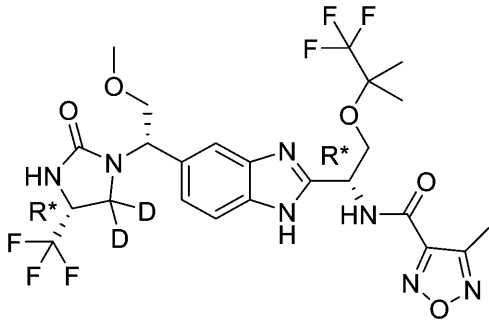
実施例54：N-（（R*）-1-（5-（（S）-2-メトキシ-1-（（R*）-2-オキソ-4-（トリフルオロメチル）イミダゾリジン-1-イル-5，5-d₂）エチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-2-（（1，1，1-トリフル

50

オロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) -4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1165】

【化351】



10

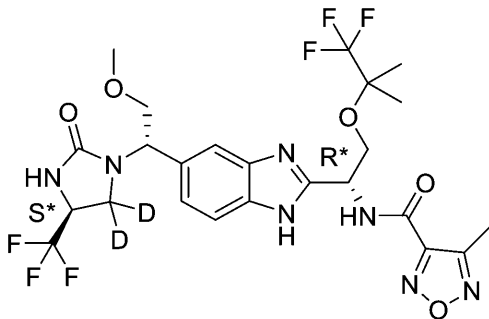
【1166】

実施例55: N-(R*)-1-(5-(S)-2-メトキシ-1-(S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1167】

【化352】



30

【1168】

実施例2の合成について記載したように、(S)-1-(R)-2-(R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-(S)-1-(2-(R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン-5,5-d₂ (中間体165)を使用して、表題化合物を調製した。キラルSFC (Chiralpak IB-N3 5 μm, 250×21 mm, MeOH中85% CO₂)による精製及び分離によって、第1の溶出異性体としてN-(R*)-1-(5-(S)-2-メトキシ-1-(R*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例54) が収率14%で得られ、第2の溶出異性体としてN-(R*)-1-(5-(S)-2-メトキシ-1-(S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル-5,5-d₂)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-

40

50

(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル) - 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例 55) が収率 7 % で得られた。実施例 54 のデータ: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59-12.28 (m, 1H), 9.70-9.45 (m, 1H), 7.64-7.30 (m, 3H), 7.09 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 5.13 (dd, $J=8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 4.21 (dd, $J=9.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.76 (dd, $J=10.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 6H)。MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 610.3。実施例 55 のデータ: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70-12.36 (m, 1H), 9.84-9.47 (m, 1H), 7.75-7.38 (m, 3H), 7.20 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.28-5.11 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.29 (dd, $J=9.7, 4.7$ Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.39 (br s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 6H)。MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 610.3。

10

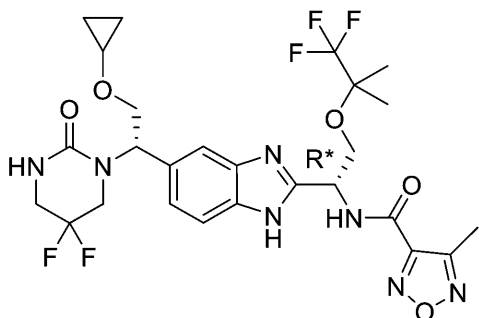
【1169】

実施例 56: N-((R*)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1170】

【化353】



30

【1171】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (中間体 167) を使用して、表題化合物 (収率 51 %) を調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.47-12.32 (m, 1H), 9.55 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64-7.49 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 1H), 6.83-6.71 (m, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.21 (dd, $J=9.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.64-3.36 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2

40

50

． 5 2 (s , 3 H) , 1 . 3 9 - 1 . 3 0 (m , 6 H) , 0 . 5 6 - 0 . 4 0 (m , 4 H) 。 MS (ESI) m / z : [M + H] ⁺ 実測値 6 1 6 . 3 。

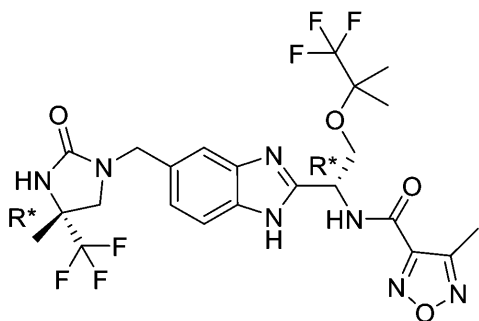
【 1 1 7 2 】

実施例 5 7 : 4 - メチル - N - ((R *) - 1 - (5 - (((R *) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 1 7 3 】

【 化 3 5 4 】

10



20

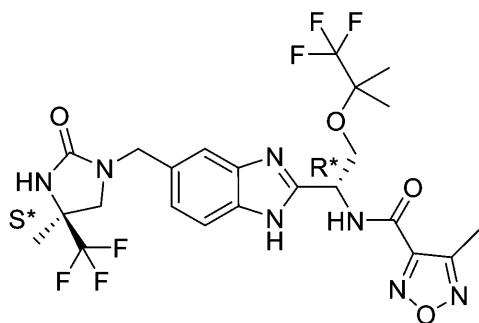
【 1 1 7 4 】

実施例 5 8 : 4 - メチル - N - ((R *) - 1 - (5 - (((S *) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 1 7 5 】

【 化 3 5 5 】

30



【 1 1 7 6 】

実施例 2 の合成について記載したように、 (S) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン の代わりに、 1 - ((2 - ((R *) - 1 - アミノ - 2 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン (中間体 1 7 2) を使用して、表題化合物を調製した。キラル SFC (Chiralpak IB N3 5 μ m 、 2 5 0 × 2 1 mm 、 MeOH 中 8 5 % CO₂) による精製及び分離によって、第 1 の溶出異性体として 4 - メチル - N - ((R *) - 1 - (5 - (((R *) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ベ

40

50

ンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例 57) が収率 19% で得られ、第 2 の溶出異性体として 4-N-((R*)-1-(5-((S*)-4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル) メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (実施例 58) が収率 14% で得られた。実施例 57 のデータ: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 9.62-9.47 (m, 1H), 7.60-7.27 (m, 3H), 7.10-6.98 (m, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=15.1, 6.6$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=14.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.04 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.37-1.31 (m, 9H)。MS (ESI) m/z : [M+H] $^+$ 実測値 578.2。実施例 58 のデータ: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.41 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 9.64-9.48 (m, 1H), 7.62-7.25 (m, 3H), 7.12-6.98 (m, 1H), 5.50-5.37 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=15.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=15.0, 7.8$ Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.03 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.37-1.31 (m, 9H)。MS (ESI) m/z : [M+H] $^+$ 実測値 578.2。

10

20

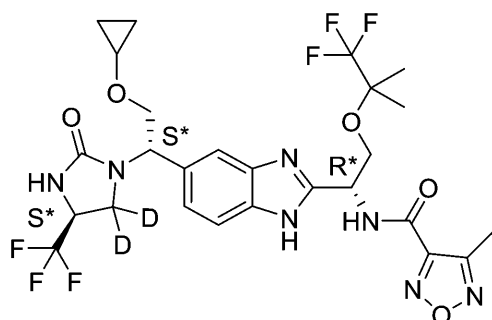
【1177】

実施例 59: N-((R*)-1-(5-((S*)-2-シクロプロポキシ-1-((S*)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル) イミダゾリジン-1-イル-5, 5- d_2) エチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1178】

【化 356】

30



【1179】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)- (2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) (シクロプロピル) メチル)-4-(トリフルオロメチル) イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S*)-1-((S*)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) エチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル) イミダゾリジン-2-オン-5, 5- d_2 (中間体 177) を使用して、表題化合物を調製した。分取 HPLC (Waters XBridge C18, 5 μm , 50 $\times$ 100 mm, 20~95% MeCN/水 (20 mM NH_4OH 含有)) による精製によって、表題化合物が

40

50

収率 10% で得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.47 – 12.36 (m, 1H), 9.64 – 9.45 (m, 1H), 7.59 – 7.32 (m, 3H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 5.48 – 5.41 (m, 1H), 5.12 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.42 – 3.37 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.36 – 1.32 (m, 6H), 0.56 – 0.40 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 実測値 636.3。

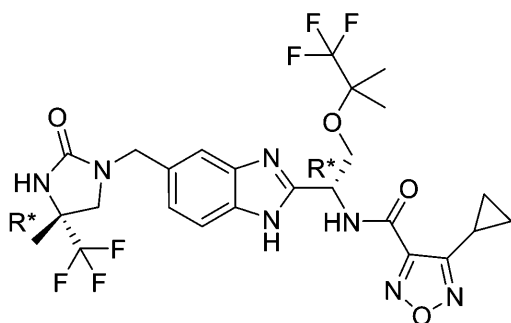
【1180】

実施例 60: 4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((R*)-4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

10

【1181】

【化357】



20

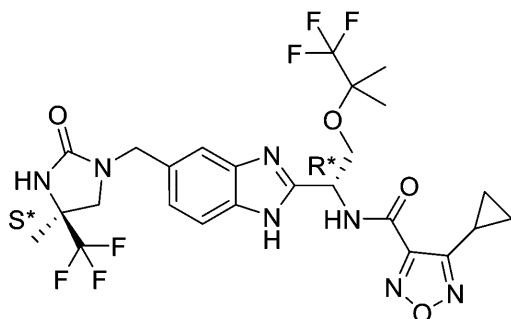
【1182】

実施例 61: 4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((S*)-4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

30

【1183】

【化358】



40

【1184】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-メ

50

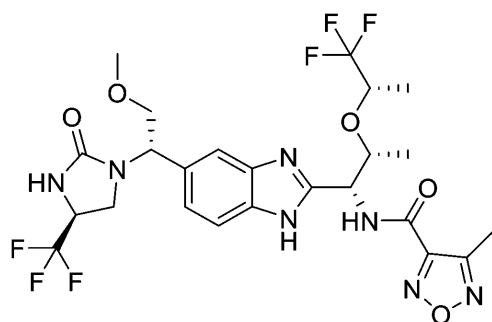
チル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体172)、及び2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの代わりに、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体23)を使用して、表題化合物を調製した。キラルSFC(Chiralpak IB N3 5 μ m、250 $\times$ 21mm、MeOH中90% CO₂)による精製及び分離によって、第1の溶出異性体として4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((R*)-4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例60)が収率8%で得られ、第2の溶出異性体として4-シクロプロピル-N-((R*)-1-(5-((S*)-4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例61)が収率15%で得られた。実施例60のデータ：¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.57-12.33(m, 1H), 9.70-9.51(m, 1H), 7.61-7.26(m, 3H), 7.12-6.98(m, 1H), 5.52-5.41(m, 1H), 4.50-4.39(m, 1H), 4.33-4.24(m, 1H), 4.20(dd, J=9.6, 4.6Hz, 1H), 4.08-3.98(m, 1H), 3.40-3.36(m, 1H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 1.37-1.32(m, 9H), 1.18-1.14(m, 2H), 1.04-0.98(m, 2H)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺実測値604.4。実施例61のデータ：¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.56-12.27(m, 1H), 9.73-9.52(m, 1H), 7.60-7.29(m, 3H), 7.11-7.00(m, 1H), 5.52-5.41(m, 1H), 4.51-4.41(m, 1H), 4.34-4.24(m, 1H), 4.23-4.16(m, 1H), 4.09-4.00(m, 1H), 3.41-3.35(m, 1H), 3.18-3.12(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 1.37-1.31(m, 9H), 1.19-1.14(m, 2H), 1.04-0.98(m, 2H)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺実測値604.4。

【1185】

実施例62：N-((1R,2R)-1-(5-((S)-2-メトキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1186】

【化359】

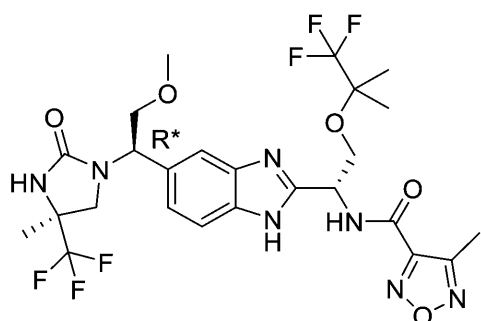


【1187】

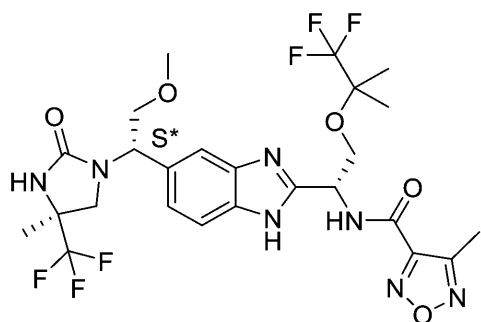
実施例2の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1

-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)
)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)
 -4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((
 S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1, 1, 1-トリフル
 オロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5
 -イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オ
 ン(中間体179)を使用して、表題化合物(収率18%)を調製した。¹H NMR(
 400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48-12.33 (m, 1H), 9.25-9
 .11 (m, 1H), 7.61-7.32 (m, 3H), 7.16-7.03 (m, 1H)
), 5.37-5.27 (m, 1H), 5.19-5.07 (m, 1H), 4.49-4
 .38 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H)
), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26-3.19 (m
 , 1H), 2.48 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.15 (d
 , J=6.1 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 608.3。
 【1188】

実施例63: N-((R)-1-(5-((R*)-2-メトキシ-1-((S)-4
 -メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル
)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ
 -2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサ
 ジアゾール-3-カルボキサミド
 【1189】
 【化360】



【1190】
 実施例64: N-((R)-1-(5-((S*)-2-メトキシ-1-((S)-4
 -メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル
)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ
 -2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサ
 ジアゾール-3-カルボキサミド
 【1191】
 【化361】



【1192】

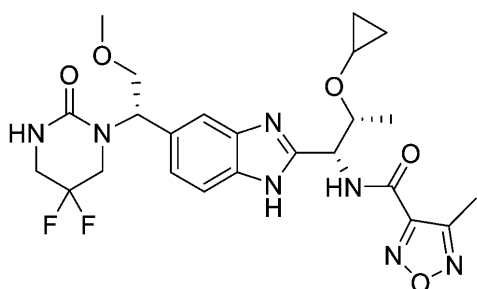
実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(4S)-1-(1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 158)を使用して、表題化合物を調製した。キラル SFC (Chiralpak IB N5 3 μ m、250 $\times$ 21 mm、MeOH 中 85% CO₂) による精製及び分離によって、第 1 の溶出異性体として N-((R)-1-(5-((R*)-2-メトキシ-1-((S)-4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例 63) が収率 19% で得られ、第 2 の溶出異性体として N-((R)-1-(5-((S*)-2-メトキシ-1-((S)-4-メチル-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(実施例 64) が収率 9% で得られた。実施例 63 のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51-12.31 (m, 1H), 9.65-9.45 (m, 1H), 7.59-7.33 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 1H), 5.49-5.39 (m, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.03 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36-1.32 (m, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 622.3。実施例 64 のデータ: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51-12.34 (m, 1H), 9.65-9.47 (m, 1H), 7.62-7.35 (m, 3H), 7.19-7.05 (m, 1H), 5.52-5.38 (m, 1H), 5.19-5.05 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 1.38-1.33 (m, 5H), 1.27 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 622.3。

【1193】

実施例 65: N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシー-1-(5-((S)-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)-2-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1194】

【化 362】



【1195】

実施例2の合成について記載したように、(S)-1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((S)-1-((2-((1R,2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体131)を使用して、表題化合物を調製した。生成物を最初にシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(DCM中10%MeOH)/ヘキサン)によって精製し、次いで再度シリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン)によって更に精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率47%で得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.63-7.49(m, 2H), 7.25(dd, J=1.5, 8.5Hz, 1H), 5.82(t, J=6.6Hz, 1H), 5.41(d, J=4.0Hz, 1H), 4.35-4.26(m, 1H), 4.02-3.89(m, 2H), 3.71-3.47(m, 3H), 3.45(s, 3H), 3.38-3.32(m, 2H), 2.54(s, 3H), 1.33(d, J=6.5Hz, 3H), 0.54-0.39(m, 2H), 0.36-0.20(m, 2H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値534.2。

10

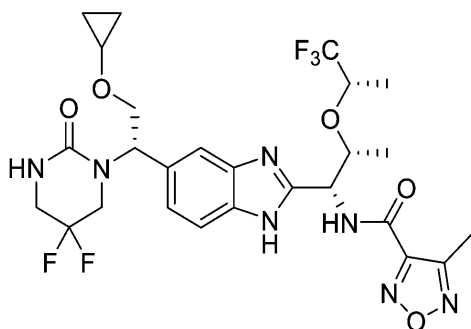
【1196】

実施例66: N-((1R,2R)-1-((5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

20

【1197】

【化363】



30

【1198】

実施例2の合成について記載したように、

1-((S)-1-((2-((1R,2R)-1-アミノ-2-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体180)を(S)-1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに使用して、表題化合物を調製した。生成物をSFC(固定相: Chiralpak IC、5 μm、250×21 mm、移動相: 25%メタノール、75%CO₂)により精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率55%で得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.83-7.65(m, 2H), 7.49-7.38(m, 1H), 5.95-5.82(m, 1H), 5.72-5.53(m, 1H), 4.60-4.44(m, 1H), 4.

40

50

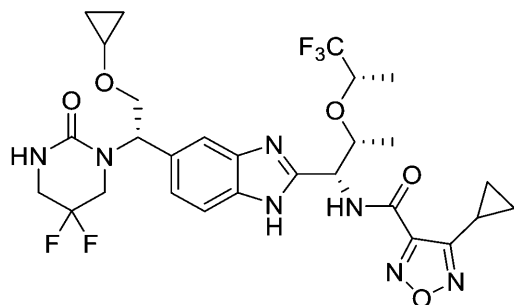
2.2-4.11 (m, 3H), 3.78-3.49 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 1.46-1.37 (m, 6H), 0.72-0.55 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 616.3。

【1199】

実施例 67: N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1200】

【化364】



10

20

【1201】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体 180)、及び 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体 23)の代わりに、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体 23)を使用して、表題化合物を調製した。生成物を SFC(固定相: Chiralpak IC, 5 μ m, 250 $\times$ 21 mm、移動相: 25% メタノール、75% CO₂)により精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率 55% で得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.81-7.67 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 5.92-5.80 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 3.80-3.46 (m, 5H), 2.56-2.46 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 3H), 1.41-1.37 (m, 3H), 1.24-1.08 (m, 4H), 0.70-0.53 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 642.2。

30

40

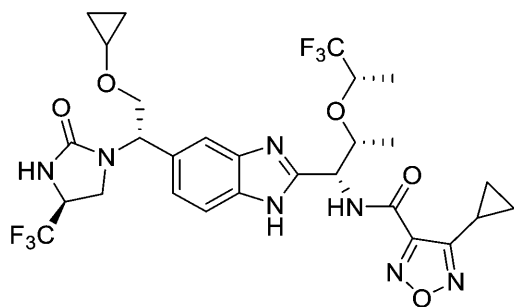
【1202】

実施例 68: N-((1R, 2R)-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1203】

50

【化 3 6 5】



10

【1 2 0 4】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-(2-((1R,2R)-1-amino-2-((S)-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)oxy)ethyl)-1H-benzimidazole-5-yl (シクロプロピル)メチル-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-(2-((1R,2R)-1-amino-2-((S)-1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)oxy)ethyl)-1H-benzimidazole-5-yl (シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (中間体 181)、及び 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (中間体 23) の代わりに、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (中間体 23) を使用して、表題化合物を調製した。生成物を最初に SFC (固定相: 1 G (2 × 25 cm)、移動相: 20% イソプロパノール (0.1% DEA) / 80% CO₂) によって精製し、その後、SFC (固定相: W helk-01 (2 × 25 cm)、移動相: 20% イソプロパノール (0.1% DEA) / 80% CO₂) によって精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率 17% で得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.68–7.54 (m, 1H), 7.54–7.40 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 4.46–4.35 (m, 1H), 4.34–4.25 (m, 1H), 4.13–3.97 (m, 3H), 3.84 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.49–3.41 (m, 1H), 2.53–2.42 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 7H), 1.19–1.01 (m, 4H), 0.63–0.46 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 660.8。

20

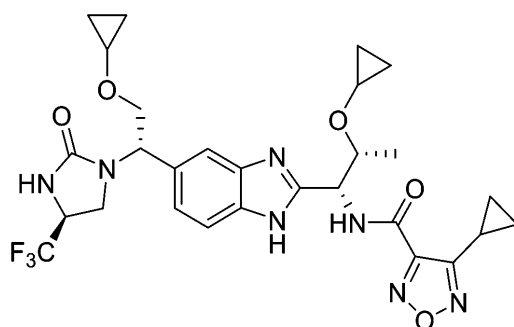
30

【1 2 0 5】

実施例 69: N-((1R,2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 2 0 6】

【化 3 6 6】



50

【 1 2 0 7 】

実施例 2 の合成について記載したように、

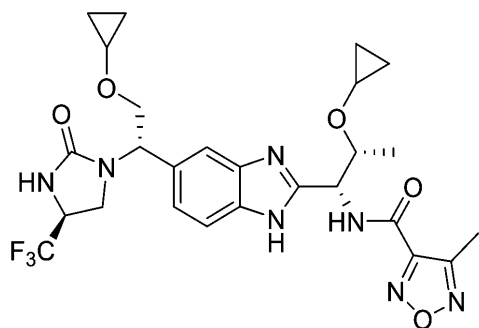
(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((S)-1-(2-((1R,2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体182)及び2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの代わりに、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体23)を使用して、表題化合物を調製した。生成物を最初にシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(DCM中10%MeOH)/ヘキサン)によって精製し、その後、SFC(固定相:Whe l k O1 S S 5 μm、250×21mm、移動相:0.2%イソプロピルアミンを含む20%イソプロパノール、80%CO₂)により精製して、表題化合物を収率16%で得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.70-7.42(m, 2H), 7.22(dd, J=1.5, 8.5Hz, 1H), 5.42(d, J=4.0Hz, 1H), 5.29-5.23(m, 1H), 4.36-4.25(m, 2H), 4.14-4.05(m, 1H), 4.04-3.98(m, 1H), 3.85(t, J=10.1Hz, 1H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.36-3.32(m, 2H), 2.51-2.42(m, 1H), 1.34(d, J=6.3Hz, 3H), 1.19-1.02(m, 4H), 0.63-0.42(m, 6H), 0.34-0.28(m, 1H), 0.24-0.18(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値604.3。

【 1 2 0 8 】

実施例 70: N-(1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【 1 2 0 9 】

【化 3 6 7】



【 1 2 1 0 】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(S)-1-((S)-1-((1R, 2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 182)を使用して、表題化合物を調製した。生成物を、最初にシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(10% 2

M N H₃ / D C M 中 M e O H) / D C M) によって精製し、その後、S F C (固定相: W h e l k O 1 S S 5 μm、250×21mm、移動相: 0.2% イソプロピルアミンを含む20% イソプロパノール、80% C O₂) により精製して、凍結乾燥後、表題化合物を収率19%で得た。¹H N M R (500 M H z, C D₃ O D) δ 7.65–7.44 (m, 2 H), 7.22 (d d, J=1.5, 8.5 H z, 1 H), 5.41 (d, J=4.0 H z, 1 H), 5.29–5.23 (m, 1 H), 4.34–4.26 (m, 2 H), 4.13–4.06 (m, 1 H), 4.04–3.98 (m, 1 H), 3.85 (t, J=10.1 H z, 1 H), 3.48–3.42 (m, 1 H), 3.36–3.32 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.33 (d, J=6.3 H z, 3 H), 0.61–0.42 (m, 6 H), 0.35–0.28 (m, 1 H), 0.25–0.18 (m, 1 H)。M S (E S I) m/z: [M+H]⁺ 実測値578.2。

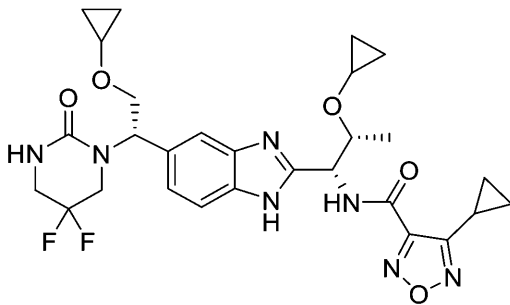
10

【1211】

実施例71: N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1212】

【化368】



20

【1213】

実施例2の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体183)、及び2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体23)の代わりに、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート(中間体23)を使用して、表題化合物を調製した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% (E t O A c 中10% M e O H) / ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率46%で得た。¹H N M R (500 M H z, C D₃ O D) δ 7.64–7.49 (m, 2 H), 7.24 (d d, J=1.3, 8.5 H z, 1 H), 5.84–5.78 (m, 1 H), 5.42 (d, J=4.0 H z, 1 H), 4.34–4.27 (m, 1 H), 4.09–4.04 (m, 2 H), 3.66–3.43 (m, 4 H), 3.37–3.32 (m, 1 H), 3.30–3.23 (m, 1 H), 2.49–2.42 (m, 1 H), 1.33 (d, J=6.3 H z, 3 H), 1.21–1.01 (m, 4 H), 0.64–0.43 (m, 6 H), 0.35–0.21 (m, 2 H)。M S (E S I) m/z: [M+H]⁺ 実測値586.3。

30

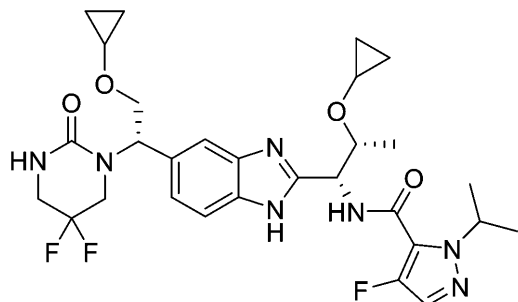
40

【1214】

実施例72: N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-

50

1-(2H-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-
4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
【1215】
【化369】



10

【1216】

1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-シクロプロポキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-シクロプロポキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(57mg、0.13mmol、中間体183)及びアセトニトリル(3mL)を窒素ガス下で混合し、続いて4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(21.2mg、0.12mmol)、1-メチルイミダゾール(60μL、0.75mmol)及びクロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート(43.3mg、0.15mmol)を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応溶液を、酢酸エチル及び脱イオン水を含む分液漏斗に移した。層を分離し、次いで、水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を収率52%で得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.37(m, 3H), 7.13(dd, J=1.4, 8.4Hz, 1H), 5.67(t, J=6.6Hz, 1H), 5.28-5.19(m, 2H), 4.18-4.10(m, 1H), 3.96-3.89(m, 2H), 3.55-3.33(m, 3H), 3.21-3.12(m, 3H), 1.31-1.18(m, 9H), 0.50-0.27(m, 6H), 0.23-0.11(m, 1H), 0.11-0.01(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値604.3。

20

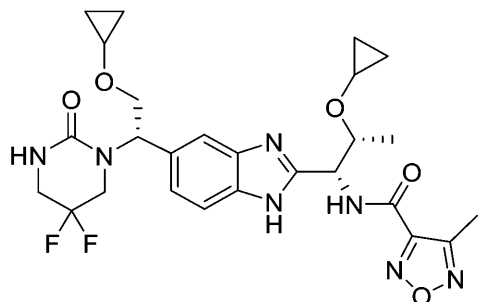
30

【1217】

実施例73: N-((1R, 2R)-2-シクロプロポキシ-1-(5-((S)-2-シクロプロポキシ-1-(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1218】

【化370】



40

【1219】

50

実施例 2 の合成について記載したように、(S) - 1 - ((R) - (2 - ((R) - 1 - アミノ - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) (シクロプロピル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オンの代わりに、1 - ((S) - 1 - (2 - ((1 R, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロポキシプロピル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - シクロプロポキシエチル) - 5, 5 - ジフルオロテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン (中間体 183) を使用して、表題化合物を調製した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 100 % (EtOAc 中 10 % MeOH) / ヘキサン) によって精製して、表題化合物を収率 48 % で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 - 7.48 (m, 2 H), 7.25 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1 H), 5.81 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 5.42 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.39 - 4.22 (m, 1 H), 4.16 - 3.98 (m, 2 H), 3.71 - 3.55 (m, 2 H), 3.53 - 3.41 (m, 2 H), 3.38 - 3.32 (m, 1 H), 3.30 - 3.22 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.64 - 0.42 (m, 6 H), 0.36 - 0.20 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 560.3。

10

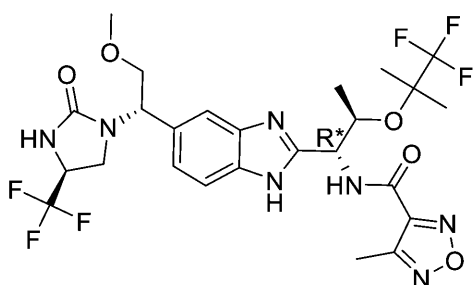
【1220】

実施例 74: N - [(1R*, 2R) - 1 - [5 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - [(4S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル] エチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エトキシ) プロピル] - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1221】

【化 371】



30

【1222】

工程 A: (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 77 に類似の様式で、(R, E) - 2 - メチル - N - (2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) エチリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミドの代わりに、(R) - 2 - メチル - N - ((R, E) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (中間体 184) を使用して、表題化合物 (収率 32 %) を合成した。

40

【1223】

工程 B: (R) - N - ((1R*, 2R) - 1 - (5 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - メトキシエチル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド。中間体 78 に類似の様式で、(R) - N - ((R*) - 1 - (5 - ((S) - 1 - (1, 3

50

ージオキソイソインドリンー２－イル)－２－メトキシエチル)－１－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー２－イル)－２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)エチル)－２－メチルプロパンー２－スルフィンアミドの代わりに、(R)－N－((１R*, ２R)－１－(５－((S)－１－(１, ３-ジオキソイソインドリンー２－イル)－２－メトキシエチル)－１－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー２－イル)－２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)プロピル)－２－メチルプロパンー２－スルフィンアミド(工程A)を使用して、表題化合物を合成し、更に精製することなく使用した(収率１００%)

10

【１２２４】

工程C：(R)－N－((１R*, ２R)－１－(５－((S)－２－メトキシ－１－((S)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)イミダゾリジンー１－イル)エチル)－１－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー２－イル)－２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)プロピル)－２－メチルプロパンー２－スルフィンアミド。中間体79に類似の様式で、(R)－N－((R*)－１－(５－((S)－１－アミノー２－メトキシエチル)－１－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー２－イル)－２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)エチル)－２－メチルプロパンー２－スルフィンアミドの代わりに、(R)－N－((１R*, ２R)－１－(５－((S)－１－アミノー２－メトキシエチル)－１－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー２－イル)－２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)プロピル)－２－メチルプロパンー２－スルフィンアミド(工程B)を使用して、表題化合物(収率１４%)を合成した。

20

【１２２５】

工程D：(S)－１－((S)－１－(２－((１R*, ２R)－１－アミノー２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)プロピル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー５－イル)－２－メトキシエチル)－４－(トリフルオロメチル)イミダゾリジンー２－オン。中間体80に類似の様式で、(R)－N－((R*)－１－(５－((S)－２－メトキシ－１－((S)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)イミダゾリジンー１－イル)エチル)－１－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー２－イル)－２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)エチル)－２－メチルプロパンー２－スルフィンアミドの代わりに、(R)－N－((１R*, ２R)－１－(５－((S)－２－メトキシ－１－((S)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)イミダゾリジンー１－イル)エチル)－１－((２－(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー２－イル)－２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)プロピル)－２－メチルプロパンー２－スルフィンアミド(工程C)を使用して、表題化合物(収率７０%)を合成した。

30

40

【１２２６】

工程E：N－[(１R*, ２R)－１－[５－[(１S)－２－メトキシ－１－[(４S)－２－オキソ－４－(トリフルオロメチル)イミダゾリジンー１－イル]エチル]－１H-ベンゾイミダゾールー２－イル]－２－(２, ２, ２-トリフルオロー１, １-ジメチルエトキシ)プロピル]－４－メチル－１, ２, ５-オキサジアゾールー３-カルボキサミド。実施例2に類似の様式で、(S)－１－((R)－(２－((R)－１－アミノー２－((１, １, １-トリフルオロー２－メチルプロパンー２－イル)オキシ)エチル)－１H-ベンゾ[d]イミダゾールー５－イル)(シクロプロピル)メチル)－４－(トリフルオロメチル)イミダゾリジンー２－オンの代わりに、(S)－１－((S)－１－(２－((１R*, ２R)－１－アミノー２－((１, １, １-トリフルオロー２

50

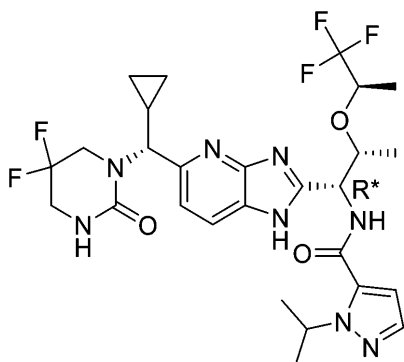
ーメチルプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(工程D)を使用して、表題化合物を合成した。物質をSFC(固定相:Chiralpak IB N3 5 μ m、250 $\times$ 21mm、移動相:0.2%トリエチルアミンを含む20%メタノール、80%CO₂)により精製して、表題化合物を収率21%で得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.39(d, J=13.4Hz, 1H), 9.06(dd, J=9.2, 2.7Hz, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=1.8Hz, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 7.42-7.36(m, 1H), 7.11(ddd, J=10.5, 8.5, 1.7Hz, 1H), 5.33(dd, J=9.1, 6.0Hz, 1H), 5.14(ddd, J=8.7, 5.3, 3.1Hz, 1H), 4.48(p, J=6.3Hz, 1H), 4.45-4.36(m, 1H), 3.90(ddd, J=10.1, 8.7, 4.7Hz, 1H), 3.83-3.69(m, 3H), 3.33(s, 3H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.59(s, 1H), 1.29(s, 3H), 1.15(d, J=2.0Hz, 5H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値622.0。

【1227】

実施例75: N-((1R*, 2R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5, 5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メチル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル)-2-(((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【1228】

【化372】



【1229】

実施例6について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((R)- (2-((1R*, 2R)-1-アミノ-2-(((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(中間体104)、及び4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を使用して、表題化合物を調製した。物質を最初にシリカゲルクロマトグラフィ(0~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン)によって精製し、その後、キラル固定相(固定相:Chiralpak IH、5 μ m、250 $\times$ 21mm、移動相:10%MeOH(0.08%IPAを含む)、90%CO₂)を用いるSFCによって精製した。第2の溶出ピークを分取HPLC(塩基性)によって更に精製して、表題化合物実施例75を得た(収率22%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ベンズイミダゾールNHなし) δ 8.9

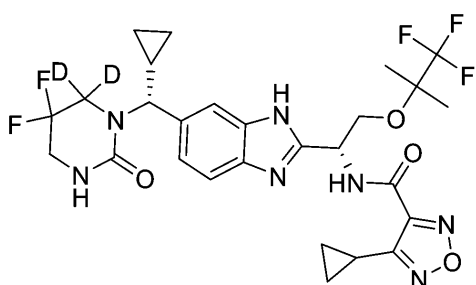
2-8.83 (m, 1H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.76-6.66 (m, 1H), 5.50-5.38 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 3.99-3.75 (m, 2H), 3.59-3.39 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 6H), 0.69-0.57 (m, 2H), 0.52-0.44 (m, 1H), 0.38-0.30 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 613.2。

【1230】

実施例76: 4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル-6,6-d₂)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1231】

【化373】



【1232】

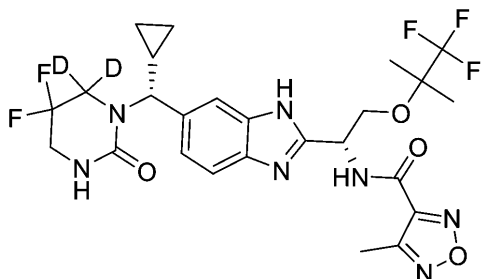
実施例6について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((R)-1-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-6,6-d₂(中間体186)、及び4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、50℃で2時間の代わりに40℃で30分間攪拌し、表題化合物を調製した。残渣を最初にシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc (10% MeOHを含む)/ヘキサン)によって精製し、次いで、分取HPLC(塩基性)によって精製して、表題化合物を白色固体として得た(収率24%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55-12.29 (m, 1H), 9.73-9.46 (m, 1H), 7.77-7.39 (m, 2H), 7.21 (dd, J=1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.66 (m, 1H), 5.55-5.38 (m, 1H), 4.72 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.64-3.40 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.84-0.76 (m, 1H), 0.63-0.54 (m, 1H), 0.44-0.34 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 614.2。

【1233】

実施例 77：N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル-6,6-d₂)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1234】

【化374】



10

【1235】

実施例 2 について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-6,6-d₂(中間体 186)を使用して、表題化合物を調製し、混合物を1時間の代わりに室温で15分間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィから得られたガラス状黄色固体を分取 HPLC (塩基性) によって更に精製すると、表題化合物 (収率 28%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65-12.35 (m, 1H), 9.75-9.56 (m, 1H), 7.80-7.49 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 4.80 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.73-3.49 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 6H), 0.93-0.84 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 1H), 0.52-0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 588.3。

20

30

【1236】

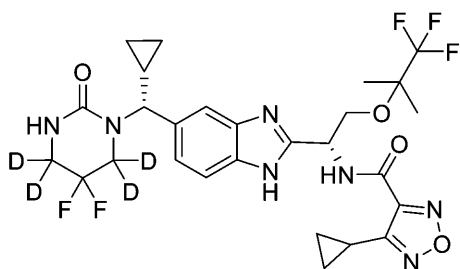
実施例 78：4-シクロプロピル-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル-4,4,6,6-d₄)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

40

【1237】

50

【化 3 7 5】



【1 2 3 8】

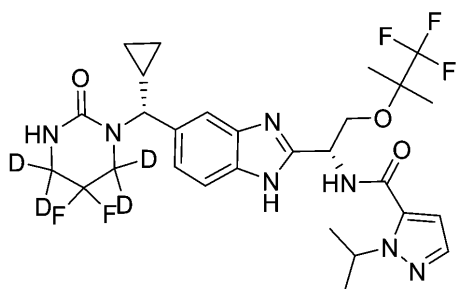
実施例 6 について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-
 アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)
 エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオ
 ロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((R)-1-(2-((R)-1-
 アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)
 エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-
 5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-4,4,6,6-d₄
 (中間体 188)、及び 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の
 代わりに、4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用
 して、50℃で2時間の代わりに40℃で30分間攪拌し、表題化合物を調製した。残渣
 を最初にシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc (10% MeOHを含
 む)/ヘキサン)によって精製し、次いで、その後分取 HPLC (塩基性)によって精製
 して、表題化合物(収率 19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
 δ 12.49-12.37 (m, 1H), 9.70-9.49 (m, 1H), 7.78
 -7.41 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.81-6.67 (m,
 1H), 5.53-5.41 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.26
 -4.19 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 2.46-2.38 (m,
 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.39-1.34 (m, 6H), 1.20
 -1.14 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.84-0.75 (m,
 1H), 0.62-0.54 (m, 1H), 0.44-0.33 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 616.3。

【1 2 3 9】

実施例 79: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5,5-ジフルオ
 ロ-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル-4,4,6,6-d₄)メ
 チル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフル
 オロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1-イソプロピル-1H-ピ
 ラゾール-5-カルボキサミド

【1 2 4 0】

【化 3 7 6】



【1 2 4 1】

実施例 6 について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-

ーアミノー２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－６－イル）エチル）－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－２－オンの代わりに、１－（（Ｒ）－（２－（（Ｒ）－１－アミノー２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）（シクロプロピル）メチル）－５，５－ジフルオロテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン－４，４，６，６－ d_4 （中間体１８８）、及び４－メチル－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボン酸の代わりに、１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を使用して、５０℃で２時間の代わりに４０℃で３０分間攪拌し、表題化合物を調製した。残渣を最初にシリカゲルクロマトグラフィ（０～１００％ $E t O A c$ （１０％ $M e O H$ を含む）／ヘキサン）によって精製し、次いで、その後分取 $H P L C$ （塩基性）によって精製して、表題化合物（収率２９％）を得た。 $^1 H$ NMR（４００ $M H z$ ， $D M S O - d_6$ ） δ １２．５５－１２．３９（ m ，１ H ），９．０３－８．９２（ m ，１ H ），７．７９－７．４８（ m ，３ H ），７．３１－７．２６（ m ，１ H ），７．００（ d ， $J = 2.0 H z$ ，１ H ），６．８５－６．７８（ m ，１ H ），５．６２－５．４６（ m ，２ H ），４．８０（ d ， $J = 10.3 H z$ ，１ H ），４．３２－４．２４（ m ，１ H ），４．１４－４．０３（ m ，１ H ），１．６４－１．５３（ m ，１ H ），１．５０－１．４５（ m ，６ H ），１．４３（ d ， $J = 1.0 H z$ ，６ H ），０．９２－０．８４（ m ，１ H ），０．７１－０．６２（ m ，１ H ），０．５１－０．４３（ m ，２ H ）。 $M S$ （ $E S I$ ） m/z ： $[M + H]^+$ 実測値 ６１６．３。

10

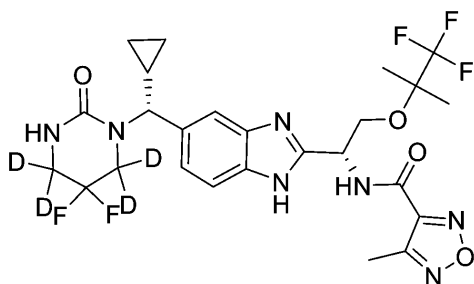
20

【１２４２】

実施例８０： N －（（Ｒ）－１－（５－（（Ｒ）－シクロプロピル（５，５－ジフルオロ－２－オキソテトラヒドロピリミジン－１（２ H ）－イル－４，４，６，６－ d_4 ）メチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－２－イル）－２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－４－メチル－１，２，５－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

【１２４３】

【化３７７】



30

【１２４４】

実施例２について記載したように、（Ｓ）－１－（（Ｒ）－（２－（（Ｒ）－１－アミノー２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）（シクロプロピル）メチル）－４－（トリフルオロメチル）イミダゾリジン－２－オンの代わりに、１－（（Ｒ）－（２－（（Ｒ）－１－アミノー２－（（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）オキシ）エチル）－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－イル）（シクロプロピル）メチル）－５，５－ジフルオロテトラヒドロピリミジン－２（１ H ）－オン－４，４，６，６－ d_4 （中間体１８８）を使用して、表題化合物を調製し、混合物を１時間の代わりに室温で１５分間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィから得られたガラス状黄色固体を分取 $H P L C$ （塩基性）によって更に精製すると、表題化合物（収率２７％）が得られた。 $^1 H$ NMR（４００ $M H z$ ， $D M S O - d_6$ ） δ １２．６５－１２．３３（ m ，１ H ），９．７６－９．４８（ m ，１ H ），７．８１－７．５１（ m ，２ H ），７．３３

40

50

− 7.20 (m, 1H), 6.90−6.71 (m, 1H), 5.60−5.44 (m, 1H), 4.85−4.73 (m, 1H), 4.36−4.27 (m, 1H), 4.18−4.06 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.64−1.53 (m, 1H), 1.44 (d, J=3.6 Hz, 6H), 0.91−0.84 (m, 1H), 0.70−0.62 (m, 1H), 0.52−0.41 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 590.2。

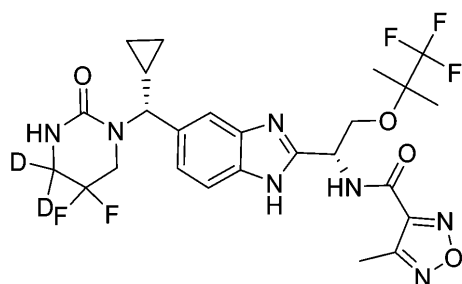
【1245】

実施例 81: N-[(1R)-1-[5-[(R)-シクロプロピル-(4,4-ジジユウテリオ-5,5-ジフルオロ-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエトキシ)エチル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

10

【1246】

【化378】



20

【1247】

実施例 2 について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-4,4-d₂ (中間体 190) を使用して、表題化合物を調製し、混合物を 1 時間の代わりに室温で 15 分間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィから得られたガラス状黄色固体を分取 HPLC (塩基性) によって 2 回更に精製すると、表題化合物 (収率 30%) が白色固体として得られた。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41−12.36 (m, 1H), 9.58−9.53 (m, 1H), 7.73−7.40 (m, 2H), 7.23−7.18 (m, 1H), 6.76−6.70 (m, 1H), 5.49−5.41 (m, 1H), 4.75−4.69 (m, 1H), 4.26−4.19 (m, 1H), 4.08−4.03 (m, 1H), 3.78−3.67 (m, 1H), 3.27−3.18 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.53−1.45 (m, 1H), 1.38−1.34 (m, 6H), 0.82−0.77 (m, 1H), 0.62−0.55 (m, 1H), 0.43−0.36 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 588.2。

30

40

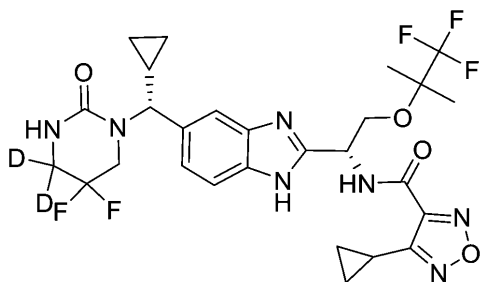
【1248】

実施例 82: 4-シクロプロピル-N-[(1R)-1-[5-[(R)-シクロプロピル-(4,4-ジジユウテリオ-5,5-ジフルオロ-2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエトキシ)エチル]-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1249】

50

【化 3 7 9】



10

【1 2 5 0】

実施例 6 について記載したように、(S)-1-((R)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-5, 5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン-4, 4-d₂(中間体 190)、及び 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸の代わりに、4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸を使用して、50℃で2時間の代わりに40℃で30分間攪拌し、表題化合物を調製した。残渣を最初にシリカゲルクロマトグラフィ(0~100% EtOAc (10% MeOHを含む)/ヘキサン)によって精製し、次いで、その後分取 HPLC (塩基性)によって精製して、表題化合物(収率 29%)を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53-12.47 (m, 1H), 9.70-9.65 (m, 1H), 7.80-7.49 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 5.59-5.51 (m, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H), 0.91-0.85 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.53-0.42 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 614.3。

20

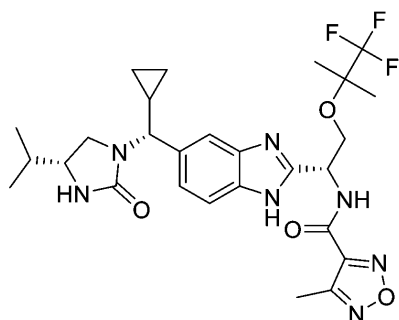
30

【1 2 5 1】

実施例 83: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((R)-4-イソプロピル-2-オクソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 2 5 2】

【化 3 8 0】



40

50

【1253】

実施例34に記載したように、1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの代わりに、(R)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-イソプロピルイミダゾリジン-2-オン(中間体192)を使用して、表題化合物を調製し、混合物を室温で1時間の代わりに12時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、分取HPLC(Phenomenex C18 3 μ m、75 $\times$ 30 mm(40~70% CH₃CN/NH₄OH及びNH₄HCO₃を含むH₂O))によって精製した。集めた物質を凍結乾燥し、表題化合物を白色固体として得た(収率25%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39(d, J=9.6 Hz, 1H), 9.58-9.56(m, 1H), 7.65-7.53(m, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.19-7.11(m, 1H), 6.66-6.56(m, 1H), 5.48-5.41(m, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 4.15-4.10(m, 1H), 4.07-4.01(m, 1H), 3.56-3.48(m, 1H), 3.32-3.27(m, 1H), 2.70-2.62(m, 1H), 2.51-2.50(m, 4H), 1.55-1.44(m, 1H), 1.36-1.34(m, 6H), 0.76-0.67(m, 7H), 0.62-0.56(m, 1H), 0.36-0.31(m, 2H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値578.4。

10

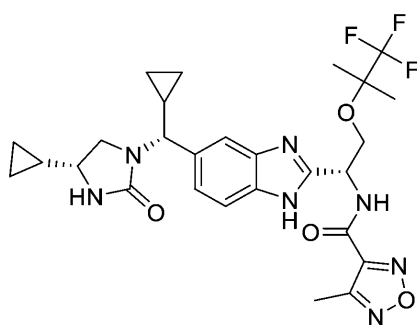
20

【1254】

実施例84: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((R)-4-シクロプロピル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1255】

【化381】



30

【1256】

実施例34に記載したように、1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの代わりに、(R)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-シクロプロピルイミダゾリジン-2-オン(中間体194)を使用して、表題化合物を調製し、混合物を室温で1時間の代わりに3時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、分取HPLC(Phenomenex C18 3 μ m、75 $\times$ 30 mm(40~70% CH₃CN/NH₄OH及びNH₄HCO₃を含むH₂O))によって精製した。集めた物質を凍結乾燥し、表題化合物を白色固体として得た(収率49%)

40

50

)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 9.59–9.56 (m, 1H), 7.66–7.54 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.20–7.17 (m, 1H), 6.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.47–5.42 (m, 1H), 4.24–4.21 (m, 1H), 4.15–4.13 (m, 1H), 4.07–4.02 (m, 1H), 3.64–3.59 (m, 1H), 3.11–3.04 (m, 1H), 2.81–2.73 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.52–1.41 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.76–0.68 (m, 2H), 0.59–0.55 (m, 1H), 0.37–0.26 (m, 4H), 0.17–0.13 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 576.4。

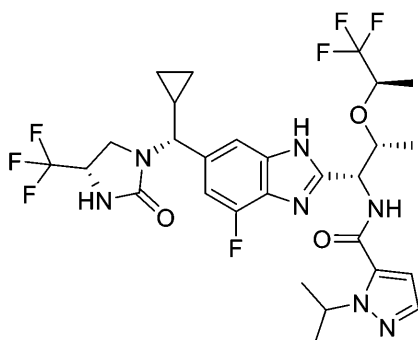
10

【1257】

実施例 85: N-[(1R, 2R)-1-[6-[(R)-シクロプロピル-[(4S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル]メチル]-4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-2-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]プロピル]-2-イソプロピル-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1258】

【化382】



20

【1259】

DCM (5 mL) 中の (S)-1-((R)-((2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン塩酸塩 (59 mg、0.108 mmol、中間体 195)、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (16 mg、0.104 mmol)、HOBT (17 mg、0.126 mmol)、EDCI (40 mg、0.209 mmol) 及び DIPEA (0.1 mL、0.57 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を濃縮乾固して黄色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~2% MeOH/DCM) によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (収率 25%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.02–6.94 (m, 2H), 5.51–5.39 (m, 1H), 5.29 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.53–4.44 (m, 1H), 4.42–4.33 (m, 2H), 4.12 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.24–3.15 (m, 1H), 1.52–1.41 (m, 1H), 1.35 (dd, $J=6.4, 14.8$ Hz, 6H), 1.13–1.08 (m, 6H), 0.81–0.74 (m, 1H), 0.64–0.55 (m, 1H), 0.52–0.44 (m, 1H), 0.39–0.30 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 実測値 648.3。

30

40

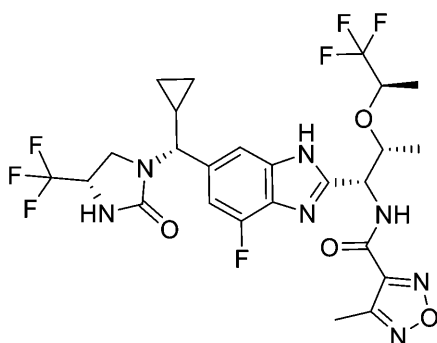
【1260】

50

実施例 86：N-[(1R, 2R)-1-[6-[(R)-シクロプロピル-[(4S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル]メチル]-4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-2-[(1R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]プロピル]-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1261】

【化383】



10

【1262】

丸底フラスコに、4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (14 mg、0.11 mmol)、T₃P (209 mg、0.328 mmol、EtOAc 中 50%)、DIPEA (0.1 mL、0.57 mmol)、及び DCM (5 mL) を入れ、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、(S)-1-((R)-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン塩酸塩 (59 mg、0.11 mmol、中間体 195) を反応混合物に添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この時間の後、反応混合物を濃縮乾固して、黄色油を得た。油をシリカゲルクロマトグラフィ (0~2% MeOH / DCM) によって精製し、凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (収率 28%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.25 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94-0.87 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 622.3。

20

30

【1263】

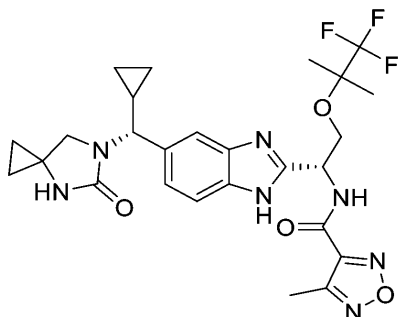
実施例 87：N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(5-オキソ-4, 6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

40

【1264】

50

【化 3 8 4】



10

【1 2 6 5】

丸底フラスコに、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (17 mg、0.13 mmol)、T₃P (73 mg、0.12 mmol、EtOAc 中 50%)、DIPEA (0.046 mL、0.27 mmol)、6-((R)-(2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5-オン (40 mg、0.089 mmol、中間体 197) 及び DCM (1.5 mL) を入れ、得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を濃縮乾固して、黄色油を得た。油を最初に分取 HPLC ((Phenomenex C18 3 μm、75 × 30 mm、40 ~ 70% MeCN / 0.05% NH₄OH + 10 mM NH₄HCO₃ を含む水) によって精製し、次いで、その後シリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 5% MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (収率 26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 9.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47-5.41 (m, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 562.3。

20

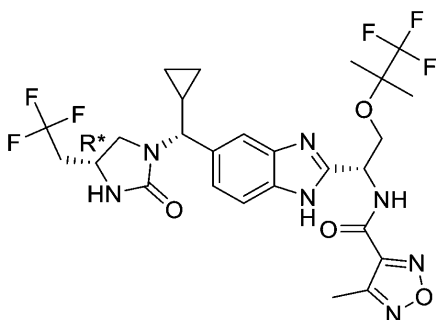
30

【1 2 6 6】

実施例 88: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((R*)-2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 2 6 7】

【化 3 8 5】



50

【1268】

工程A：(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(R*)-2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド。中間体33工程Cについて記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-((S)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-((R*)-2-アミノ-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体199)を使用して、表題化合物(収率97%)を調製した。

10

【1269】

工程B：(R*)-1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-2-オン。中間体34に記載したように、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(R*)-2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(工程A)を使用して、55℃で3時間の代わりに4時間加熱し、表題化合物を調製した。表題化合物(収率70%)を更に精製することなく使用した。

20

30

【1270】

工程C：N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル(R*)-2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド。実施例34について記載したように、1-((S)-1-(2-((R*)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-5,5-ジフルオロテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの代わりに、(R*)-1-((R)-((2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-2-オン(工程B)を使用して、表題化合物を調製し、混合物を室温で1時間の代わりに2時間攪拌した。物質をシリカゲルクロマトグラフィ(10~12% MeOH/DCM)によって精製して、表題化合物(収率20%)を黄色油として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.77-7.61(m, 1H), 7.59-7.45(m, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 5.61-5.57

40

50

(m, 1H), 4.30–4.19 (m, 2H), 4.18–4.11 (m, 1H), 4.08–3.92 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 1H), 2.94–2.87 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42–2.26 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.37–1.33 (m, 6H), 0.87–0.79 (m, 1H), 0.70–0.64 (m, 1H), 0.54–0.37 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 618.3。

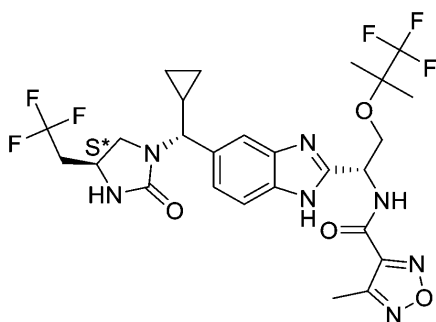
【1271】

実施例 89: N-((R)-1-(5-((R)-シクロプロピル((S*)-2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

10

【1272】

【化386】



20

【1273】

実施例 88に記載したように、工程 Aにおいて、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-((R*)-2-アミノ-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの代わりに、(R)-N-((R)-1-(5-((R)-((S*)-2-アミノ-4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体 200)を使用して、表題化合物(収率 9%)を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79–7.54 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 1H), 5.62–5.51 (m, 1H), 4.29–4.20 (m, 2H), 4.18–4.12 (m, 1H), 3.99–3.91 (m, 1H), 3.44–3.36 (m, 2H), 2.57–2.55 (m, 3H), 2.53–2.44 (m, 2H), 1.53–1.43 (m, 1H), 1.38–1.31 (m, 6H), 0.88–0.81 (m, 1H), 0.72–0.63 (m, 1H), 0.53–0.36 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 618.3。

30

40

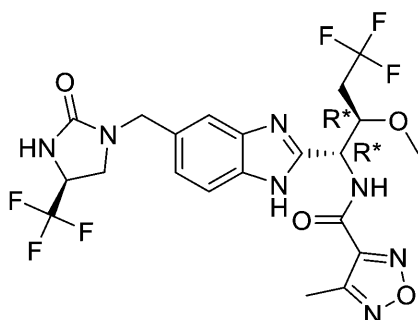
【1274】

実施例 90: 4-メチル-N-((1R*, 2R*)-4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシ-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1275】

50

【化 3 8 7】



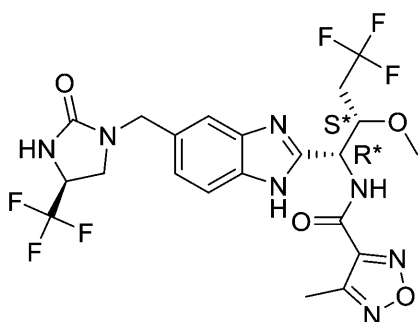
10

【1 2 7 6】

実施例 91：4-メチル-N-((1R*, 2S*)-4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシ-1-(5-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 2 7 7】

【化 3 8 8】



20

【1 2 7 8】

実施例 2 の合成について記載したように、(S)-1-((R)-2-((R)-1-アミノ-2-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オンの代わりに、(4S)-1-((2-((1-アミノ-4,4,4-トリフルオロ-2-メトキシブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン(中間体 128)を、DIPEAの代わりにTEAを及びACNの代わりにDCMを使用して、表題化合物を調製した。混合物を室温で1時間の代わりに一晩攪拌し、シリカゲルクロマトグラフィ(0~1% MeOH/DCM)によって精製すると、黄色ゴムが得られた。ゴムをSFC(DAICEL CHIRALPAK AD、10 μm、250×30 mm、25% (v/v) MeOH (0.1% NH₄OHを含む)/75% CO₂)で2回精製して、2つのジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体を(1R*, 2S*)と命名し、白色固体(収率41%、実施例91)として単離した。第2の溶出異性体を(1R*, 2R*)と命名し、白色固体(収率12%、実施例90)として単離した。実施例90：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35-8.12 (m, 1H), 7.72-7.50 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.75-5.35 (m, 2H), 4.62-4.44 (m, 2H), 4.21-4.02 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.70-2.31 (m, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 550.2。実施例91：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.14 (m, 1H), 7.74-7.44 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.0 Hz,

30

40

50

1 H), 5.83–5.44 (m, 2 H), 4.63–4.40 (m, 2 H), 4.21–4.06 (m, 2 H), 3.68–3.54 (m, 1 H), 3.49–3.34 (m, 4 H), 2.72–2.30 (m, 6 H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 550.2。

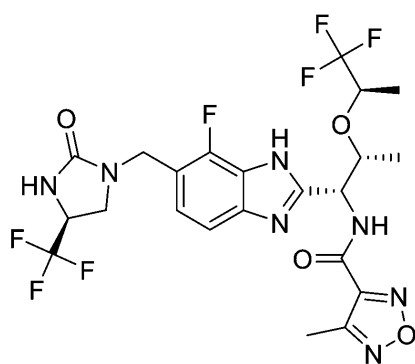
【1279】

実施例 92: N-[(1R, 2R)-1-[7-フルオロ-6-[[(4S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-2-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]プロピル]-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

10

【1280】

【化389】



20

【1281】

DCM (1 mL) 中の (S)-1-((2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (50.0 mg、0.106 mmol、中間体 201) 及び TEA (0.074 mL、0.53 mmol) の混合物を室温で 10 分間攪拌した。次に、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (75.0 mg、0.333 mmol、中間体 19) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、混合物をシリカゲルクロマトグラフィ (0~0.5% MeOH/DCM) によって直接精製し、次いで、その後 SFC (DAICEL CHIRALCEL OD カラム、10 μm、250×30 mm; 20% (v/v) EtOH (0.1% の水性 NH₃ 含有) / 80% CO₂) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (収率 24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.22–12.73 (m, 1 H), 9.64–9.35 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.46–7.31 (m, 1 H), 7.15–7.04 (m, 1 H), 5.47–5.20 (m, 1 H), 4.53–4.26 (m, 5 H), 3.59–3.55 (m, 1 H), 3.26–3.21 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.18–1.11 (m, 3 H), 1.10–1.02 (m, 3 H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 582.2。

30

40

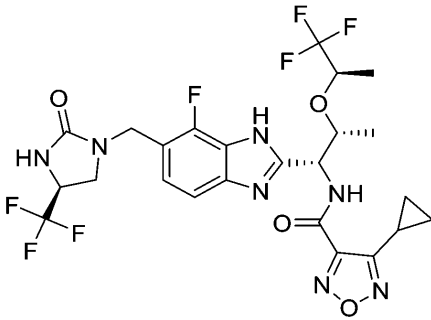
【1282】

実施例 93: 4-シクロプロピル-N-[(1R, 2R)-1-[7-フルオロ-6-[[(4S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-2-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]プロピル]-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1283】

50

【化 3 9 0】



10

【1 2 8 4】

実施例 9 2 の合成について記載したように、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレートの代わりに、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-シクロプロピル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (中間体 2 3) を使用して、表題化合物 (収率 1 5 %) を調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) δ 1 2 . 8 7 (s, 1 H), 9 . 6 2 (s, 1 H), 7 . 6 2 - 7 . 4 8 (m, 1 H), 7 . 4 5 - 7 . 2 7 (m, 1 H), 7 . 1 6 - 7 . 0 4 (m, 1 H), 5 . 3 5 (s, 1 H), 4 . 5 3 - 4 . 4 4 (m, 1 H), 4 . 4 2 - 4 . 2 7 (m, 4 H), 3 . 6 2 - 3 . 5 1 (m, 1 H), 3 . 2 6 - 3 . 2 1 (m, 1 H), 2 . 3 7 - 2 . 2 7 (m, 1 H), 1 . 1 7 - 1 . 1 0 (m, 5 H), 1 . 1 0 - 1 . 0 4 (m, 3 H), 1 . 0 2 - 0 . 9 4 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 6 0 8 . 2。

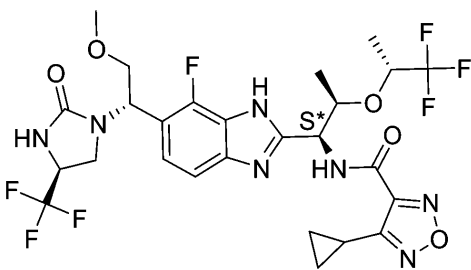
20

【1 2 8 5】

実施例 9 4: 4-シクロプロピル-N-((1S*, 2R)-1-(7-フルオロ-6-((S)-2-メトキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 2 8 6】

【化 3 9 1】



30

【1 2 8 7】

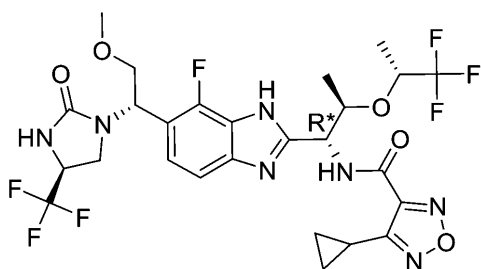
実施例 9 5: 4-シクロプロピル-N-((1R*, 2R)-1-(7-フルオロ-6-((S)-2-メトキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 2 8 8】

40

50

【化 3 9 2】



【1 2 8 9】

DCM (1 mL) 中の (S) - 1 - ((S) - 1 - (2 - ((1R, 2R) - 1 - アミノ - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 2 - メトキシエチル) - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 2 - オン (58 mg、0.092 mmol、中間体 144)、2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - シクロプロピル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキシレート (69 mg、0.28 mmol、中間体 23) 及びトリメチルアミン (0.064 mL、0.46 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、H₂O (10 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、黄色固体を得た。次いで、固体をシリカゲルクロマトグラフィ (0 ~ 5 % MeOH / DCM) に供して、凍結乾燥後、立体異性体の混合物を得た。次いで、この混合物を SFC (DAICEL CHIRALPAK AS カラム、10 μm、250 × 30 mm、20 % (v / v) EtOH (0.1 % NH₃ H₂O 含有) / 80 % CO₂) に供して、2 つの溶出ピークを得た。第 1 の溶出異性体である実施例 94 を白色固体として収率 4 % で単離した。第 2 の溶出異性体である実施例 95 を白色固体として収率 22 % で単離した。実施例 94 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 12.88 (br s, 1H), 9.74 - 9.43 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 5.44 - 5.38 (m, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 3H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 7H), 1.04 - 0.96 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]⁺ 実測値 652.3。実施例 95 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 13.29 - 12.73 (m, 1H), 9.70 - 9.34 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 5.46 - 5.30 (m, 2H), 4.48 - 4.21 (m, 3H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 4H), 1.13 - 1.11 (m, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 3H), 1.02 - 0.95 (m, 1H), 1.02 - 0.94 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : [M + H]⁺ 実測値 652.2。

【1 2 9 0】

実施例 96 : N - ((1S*, 2R) - 1 - (7 - フルオロ - 6 - ((S) - 2 - メトキシ - 1 - ((S) - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) イミダゾリジン - 1 - イル) エチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - (((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【1 2 9 1】

10

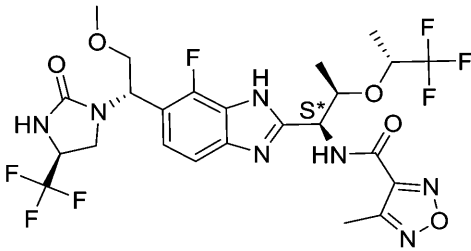
20

30

40

50

【化 3 9 3】

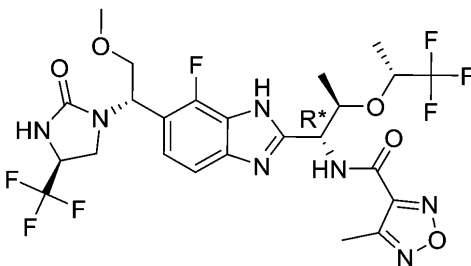


【1 2 9 2】

実施例 97：N-((1R*, 2R)-1-(7-フルオロ-6-((S)-2-メトキシ-1-((S)-2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-1-イル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【1 2 9 3】

【化 3 9 4】



【1 2 9 4】

((S)-1-((S)-1-(2-((1R, 2R)-1-アミノ-2-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)プロピル)-4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メトキシエチル)-4-(トリフルオロメチル)イミダゾリジン-2-オン (58 mg、0.092 mmol、中間体 144)、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル 4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキシレート (62 mg、0.28 mmol、中間体 19)、トリメチルアミン (0.064 mL、0.46 mmol) 及び DCM (1 mL) をバイアルに添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、H₂O (10 mL × 2) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、黄色固体を得た。次いで、固体をシリカゲルクロマトグラフィ (0~5% MeOH / DCM) に供して、凍結乾燥後、立体異性体の混合物を得た。次いで、この混合物を SFC (DAICEL CHIRALPAK AS カラム、10 μm、250 × 30 mm (15% (v/v) EtOH (0.1% NH₃H₂O 含有) / 85% CO₂) に供して、2 つの溶出ピークを得た。第 1 の溶出異性体である実施例 96 を白色固体として収率 3% で単離した。第 2 の溶出異性体である実施例 97 を白色固体として収率 25% で単離した。実施例 96：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.89–9.82 (m, 1H), 8.35–8.15 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 5.68–5.32 (m, 3H), 5.21–4.99 (m, 1H), 4.63–4.55 (m, 1H), 4.19–4.04 (m, 3H), 3.86–3.81 (m, 1H), 3.76–3.71 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.64–2.62 (m, 3H), 1.26 (br s, 3H), 1.22–1.19 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 626.3。実施例 97：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.17–10.33 (m, 1H), 8.42–8.17 (m, 1H), 7.52–7.27 (m, 1H), 7.25–7.11 (m, 1

H), 6.29–6.22 (m, 0.5H), 5.85–5.40 (m, 2H), 5.36–5.27 (m, 0.5H), 4.61–4.33 (m, 1H), 4.22–3.81 (m, 5H), 3.67–3.55 (m, 0.5H), 3.48–3.43 (m, 3H), 3.29–3.25 (m, 0.5H), 2.64–2.51 (m, 3H), 1.30–1.19 (m, 6H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 626.3。

【1295】

インビトロでの生物学的データ

IL-17A (FLAGタグ付き) : IL-17RA (Hisタグ付き) 結合破壊 Eu-HTRFアッセイ

IL-17AのFLAGタグ (配列番号1) に向けた抗体を、HTRFドナー発色団 (Europium-cryptate) で標識する。IL-17Aは、ループースパニング分子内ジスルフィド架橋の形成に起因して、この四級構造に「ロックされた」二量体として存在する。アッセイで使用するIL-17RAの構築物は、受容体の外膜部分を含まず、C末端10xHisタグ (配列番号2) に融合される。IL-17RAキメラのHisタグに向けた抗体を、HTRFアクセプター発色団 (「D2」) で標識する。蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) は、アクセプターに対するドナー発色団の近さに依存し、IL-17AとIL-17RAとの間の結合の中断によって、FRETの低減/喪失が引き起こされる。したがって、このアッセイは、ドナー対アクセプターの蛍光強度を監視することによって、IL-17A及びIL-17RA結合に対する化合物の効果を評価することを可能にする。アッセイは、以下に記載するプロトコル1又はプロトコル2のいずれかを使用して行った。

【1296】

プロトコル1. 合計22個の希釈点について40nlの2倍連続希釈化合物溶液を、1536ウェルの白色で低容量の非結合プレート (Greiner #782904) の各ウェルに添加し、次いで、PBS+0.01%のTriton-X100の溶液中2倍最終濃度 (2.5nM) の、2μlのFLAGタグ付けIL-17Aを各ウェルに添加する。アッセイプレートを短時間遠心分離し、次いで室温で1時間インキュベートする。PBS+0.01%のTriton-X100+200mMのフッ化カリウム (Sigma 60238) 中の、2×5nMの10HISxIL-17RA、2×2.5nMのEu-抗FLAG (CISBIO)、2×5nMのD2-抗HIS (CISBIO) を含有する混合溶液を調製し、2μlの混合物をアッセイプレートの各ウェルに添加する。プレートを短時間遠心分離し、次いで室温で2時間インキュベートする。ドナーの波長 (620nm) 及びアクセプター (665nm) の波長でのHTRF強度は、BMG Pherastarを使用して測定する。2つの波長での強度の比を計算し、化合物濃度に対してプロットし、データを、1部位競合モデル (one-site competition model) に適合させて、化合物のIC₅₀を得る。

【1297】

プロトコル2. 合計22個の希釈点について40nlの2倍連続希釈化合物溶液を、1536ウェルの白色で低容量の非結合プレート (Greiner #782904) の各ウェルに添加し、次いで、PBS+0.01%のTriton-X100の溶液中2倍最終濃度 (1nM) の、2μlのFLAGタグ付けIL-17Aを各ウェルに添加する。アッセイプレートを短時間遠心分離し、次いで室温で1時間インキュベートする。PBS+0.01%のTriton-X100+200mMのフッ化カリウム (Sigma 60238) 中の、2×5nMの10HISxIL-17RA、2×2.5nMのEu-抗FLAG (CISBIO)、2×5nMのD2-抗HIS (CISBIO) を含有する混合溶液を調製し、2μlの混合物をアッセイプレートの各ウェルに添加する。プレートを短時間遠心分離し、次いで室温で2時間インキュベートする。ドナーの波長 (615nm) 及びアクセプター (665nm) の波長でのHTRF強度は、BMG Pherastarを使用して測定する。2つの波長での強度の比を計算し、化合物濃度に対してプロットし、データを、1部位競合モデルに適合させて、化合物のIC₅₀を得る。

【1298】

IL-17Aは、二量体受容体IL-17RA/RCへの結合を通じてケラチノサイトに直接作用し、乾癬病変組織において上昇することが知られている多くの炎症性メディエーターの産生を促進する。IL-17Aを遮断してIL-17Rと相互作用するIL-17A小分子阻害剤は、ケラチノサイトなどのその標的細胞におけるIL-17Aシグナル伝達を阻害するであろう。化合物機能活性は、ヒト正常ケラチノサイト（human normal keratinocyte、NHK）におけるIL-17Aによって誘導されるG-CSF産生に対するその影響について評価する。

【1299】

NHKアッセイ

成人の正常ヒトケラチノサイトを、約90%のコンフルエンスに達するまでフラスコ内のケラチノサイト増殖培地（Lonza）中で培養し、次いで細胞を3000～4000細胞／ウェルの密度で384ウェルプレートに移す。組換えヒトIL-17A（Gibco PHC9174）を、滴定した化合物又はDMSOと共に室温で事前に1時間インキュベートし、次いで細胞培養プレートに添加する。5%のFBSを含有する培養物中の、IL-17Aの最終濃度は、5 ng/mLであり、DMSOは、0.2%である。細胞を、37℃で24時間培養／処理する。上清を収集し、G-CSF産生を、ヒトG-CSFキット（CisBio）を使用するHTRF技術を通じて測定する。G-CSF濃度は、標準曲線から外挿し、IC₅₀は、GraphPad Prismを使用して決定する。細胞生存率はまた、CellTiter-Gloキット（Promega）を使用して評価し、細胞生存率に対する化合物の効果を、DMSO対照と比較する。

【1300】

化合物を2回以上試験した場合、示されるIC₅₀値は、測定値の単純な平均である。

A：IC₅₀ < 0.05 μm； B：0.05 μm ≤ IC₅₀ ≤ 0.1 μm； C：IC₅₀ > 0.1 μm

－該当なし

【1301】

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 2

実施例番号	HTRF IC ₅₀ プロトコル1	HTRF IC ₅₀ プロトコル2	NHK IC ₅₀
1	A	—	A
2	A	—	A
3	A	—	A
4	A	—	A
5	A	—	A
6	A	—	A
7	A	A	A
8	B	—	C
9	A	—	A
10	A	—	A
11	C	—	C
12	A	—	A
13	A	—	A
14	A	—	A
15	A	—	A
16	C	—	C
17	A	A	A
18	A	—	B
19	A	—	B
20	A	—	A
21	A	—	A
22	A	—	A
23	A	—	A
24	A	—	A
25	A	—	A
26	A	—	A
27	A	—	A
28	A	—	A
29	A	—	A
30	A	—	A
31	A	—	A
32	A	A	B
33	B	—	C
34	A	—	A
35	A	—	A
36	A	—	A
37	C	—	C
38	A	—	A
39	C	—	C
40	B	—	C
41	A	—	A
42	—	—	A
43	—	—	A
44	—	—	A
45	—	—	B
46	—	—	A
47	A	—	A
48	A	—	A
49	C	—	C
50	A	—	A
51	A	—	B
52	A	A	A
53	A	—	A
54	A	A	A
55	A	—	A
56	A	—	A

【1 3 0 2】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

(表 2 の続き)

実施例番号	HTRF IC ₅₀ プロトコル 1	HTRF IC ₅₀ プロトコル 2	NHK IC ₅₀
57	A	—	C
58	A	—	A
59	A	—	A
60	A	—	A
61	A	—	A
62	A	—	A
63	—	—	A
64	—	—	C
65	—	—	A
66	—	—	A
67	—	—	A
68	—	—	A
69	—	A	A
70	—	A	A
71	—	A	A
72	—	A	B
73	—	A	A
74	—	A	A
75	C	C	A
76	—	—	A
77	—	—	A
78	—	—	A
79	—	—	A
80	—	—	A
81	—	—	A
82	—	—	A
83	A	A	A
84	A	—	A
85	B	—	A
86	—	—	A
87	A	—	A
88	—	—	A
89	—	—	C
90	—	—	C
91	—	—	A
92	—	—	A
93	—	—	A
94	—	A	A
95	—	A	A
96	—	B	A
97	—	A	A

【1303】

上記の明細書は、説明を目的として与えられる実施例と共に本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施には、以下の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内に含まれる全ての通常の変形例、適合例及び／又は改変例が包含される点が理解されるであろう。

【1304】

引用した全ての文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【1305】

配列番号 1

名称：IL-17A-Flag

MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKGS
SGSLEVLFQGPGITIPRNPGPCPNSEDKNFPR TVMVNLNIH

NRNTNTNPKRSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYP S V I W E A
QCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREP P H C P N S
FRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVQ

【1306】

配列番号2

名称：IL-17RA

MKFLVNVALVFMVVYISYIYALRLLDHRALVCSQPGLNC
TVKNSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQ L H F A H T Q Q G D L
FPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFE
FLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPD
GDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMS S G S L W D P N I T V E
TLEAHQLRVSTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH
HIPAPRPEEFHQRSNVTLT L R N L K G C C R H Q V Q I Q P F F S S C
LNDCLRHSATVSCPEMPDTP E P I P D Y M P L W G S G G H H H H H
HHHH*

【配列表】

2024536868000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/076999

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **C07D403/14 C07D405/14 C07D471/04 A61P29/00 A61K31/437**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/138017 A1 (UCB BIOPHARMA SPRL [BE]) 18 July 2019 (2019-07-18) page 1, line 22 - line 24; claim 1; examples 112,134 -----	1-89
X,P	CN 113 999 234 A (CHENGDU HITGEN PHARMACEUTICAL DEV CO LTD) 1 February 2022 (2022-02-01) paragraph [0280] - paragraph [0287]; claims 1,9; example 20; compound 20 -----	1-89

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2022

Date of mailing of the international search report

22/12/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/076999

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/076999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2019138017	A1	18-07-2019	CA 3088764 A1	18-07-2019
			CN 111601799 A	28-08-2020
			EP 3740478 A1	25-11-2020
			JP 2021510707 A	30-04-2021
			MA 51610 A	21-04-2021
			US 2021053952 A1	25-02-2021
			WO 2019138017 A1	18-07-2019

CN 113999234	A	01-02-2022	NONE	

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	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/4196(2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
C 0 7 K	14/54 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
		C 0 7 K	14/54	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

- (72)発明者 ゴールドバーグ, スティーブン ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 ベーナ, ダグラス シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 ロスコット, スティーブン エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 マクカーバー, ステファン ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 ローラー, ティモティー ビー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 ソン, クリステン ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 バルデス, アレクサンダー イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 ウッズ, クレイグ アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
- (72)発明者 シュウ, シャオフア

(72)発明者 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
シレマン, ブロック ティー.

(72)発明者 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
タニス, ヴァージニア エム.

(72)発明者 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0
ゴードン, ディーン

F ターム (参考) アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サンディエゴ, メリーフィールド ロウ 3 2 1 0

4C076 AA36 AA53 BB01 CC01 CC03 CC04 CC07 CC09 CC10 CC11
 CC14 CC15 CC16 CC18 CC19 CC20 CC27 CC29

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC39 BC42 BC60 BC71 CB05 GA07
 GA09 GA16 MA01 MA04 MA35 MA37 MA52 NA14 ZA02 ZA33 ZA51
 ZA59 ZA89 ZA96 ZB05 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC02

4H045 AA10 AA30 BA10 DA02 EA20