

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7604636号
(P7604636)

(45)発行日 令和6年12月23日(2024.12.23)

(24)登録日 令和6年12月13日(2024.12.13)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12 C S P
A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 7 E
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/437
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14
請求項の数 43 (全174頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-521375(P2023-521375)	(73)特許権者	522242018
(86)(22)出願日	令和3年10月6日(2021.10.6)		メルク・シャープ・アンド・ドーム・エ
(65)公表番号	特表2023-545741(P2023-545741		ルエルシー
	A)		アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
(43)公表日	令和5年10月31日(2023.10.31)		0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イ
(86)国際出願番号	PCT/US2021/053680		ースト・リンカーン・アベニュー・1 2
(87)国際公開番号	WO2022/076495		6
(87)国際公開日	令和4年4月14日(2022.4.14)	(74)代理人	100114188
審査請求日	令和5年6月1日(2023.6.1)		弁理士 小野 誠
(31)優先権主張番号	63/089,068	(74)代理人	100119253
(32)優先日	令和2年10月8日(2020.10.8)		弁理士 金山 賢教
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
		(74)代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		最終頁に続く	

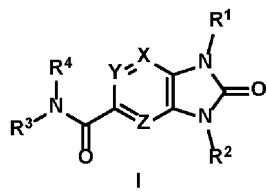
(54)【発明の名称】 新規なジアシルグリセリド - アシルトランスフェラーゼ2阻害剤としてのベンゾイミダゾロン誘導体の製造

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【化1】



10

[式中、
X、Y、及び Z は、独立に N 及び C (R ⁵) から選択され；
R ¹ は、
(1) 置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R ⁶ で置換されているフェニル、
(2) N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリアル [前記ヘテロアリアルは、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R ⁶ で置換されている。]、又は
(3) N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3 個のヘテロ原子を含む 8 ~ 10 員の縮合ヘテロアリアル [前記ヘテロアリアルは、置換されていないか 1、2 若しくは

20

3 個の R^6 で置換されている。]

であり；

R^2 は、

(1) 置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^7 で置換されているフェニル、
(2) N、O 及び S から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリアル [前記ヘテロアリアルは、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^7 で置換されている。]、

(3) 置換されていないかハロゲン、OH、 CF_3 、又は CN でモノ置換若しくはジ置換されていても良い C_{1-6} アルキル、

(4) 置換されていないか C_{1-3} アルキル、ハロゲン、OH、 CF_3 、又は -CN でモノ置換若しくはジ置換されていても良い (C_{3-6}) シクロアルキル、

(5) - (C_{3-6}) アルキル $C(O)NH_2$ 、

(6) N、O 及び S から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環 [前記複素環は、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^7 によって置換されている。]、

(7) 置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^7 によって置換されている - CH_2 - アリアル、

(8) 置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^7 で置換されている - SO_2 (C_{1-6}) アルキル、又は

(9) 置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^7 で置換されている - SO_2 - アリアル

であり；

R^3 は、

(1) N、O 及び S から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員複素環、

(2) N、O、及び S から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリアル、

(3) - (C_{1-6}) アルキル - ヘテロアリアル [前記ヘテロアリアルは、N、O 及び S から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリアルである。]、

(4) - (C_{1-6}) アルキル - アリアル、

(5) - (C_{1-6}) アルキル - 複素環 [前記複素環は、N、O 及び S から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 6 員環である。]、

(6) - (C_{1-6}) アルキル、

(7) - (C_{3-6}) シクロアルキル、

(8) - (C_{1-6}) ヒドロキシアルキル、

(9) - (C_{1-6}) アルキル - $S(O)_2$ - $NR^{8a}R^{8b}$ 、又は

(10) - (C_{1-6}) アルキル - $S(O)_2$ - (C_{1-3}) アルキル

であり、

各アリアル、縮合アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、又は複素環は、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^9 で置換されており、各アルキルは、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^{10} で置換されており；

R^4 は、

(1) 水素、又は

(2) (C_{1-3}) アルキル

であり、

又は R^3 及び R^4 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O 及び S から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む単環式若しくは二環式複素環を形成しており、前記複素環は、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^{11} によって置換されており、

10

20

30

40

50

存在する場合、各 R^5 は、

- (1) 水素、
- (2) (C_{1-6}) アルキル、
- (3) (C_{3-6}) シクロアルキル、
- (4) (C_{1-6}) ハロアルキル、
- (5) シアノ、及び
- (6) ハロゲン

から選択され、

存在する場合、各 R^6 は、独立に

- (1) シアノ、
- (2) ハロゲン、
- (3) - OC_{1-6} アルキル、
- (4) ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル若しくはOHで置換されていても良い(C_{3-6}) シクロアルキル、
- (5) - $C(=O)NH_2$ 、
- (6) - $O(C_{3-6})$ シクロアルキル [前記シクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル若しくはOHで置換されていても良い。]、

- (7) ヒドロキシ、
- (8) $N(R^{11})_2$ 、
- (9) (C_{1-6}) ハロアルキル - 、
- (10) - $O(C_{1-6})$ ハロアルキル - 、
- (11) - $SO_2(C_{1-6})$ アルキル、
- (12) - $SO_2NH(C_{1-6})$ アルキル、
- (14) - SC_{1-6} アルキル、
- (15) $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、
- (16) - SC_{1-6} ハロアルキル、及び
- (17) (C_{1-6}) アルキル

から選択され；

存在する場合、各 R^7 は、独立に

- (1) (C_{1-3}) アルキル、
- (2) ハロゲン、
- (3) (C_{1-6}) アルコキシ - 、
- (4) (C_{1-6}) ハロアルキル - 、及び
- (5) ヒドロキシ

から選択され；

存在する場合、 R^{8a} 及び R^{8b} は、独立に

- (1) 水素、
- (2) (C_{1-3}) アルキル、及び
- (3) (C_{3-7}) シクロアルキル

から選択され；

存在する場合、各 R^9 は、独立に

- (1) (C_{1-3}) アルキル、
- (2) (C_{1-3}) ハロアルキル - 、
- (3) オキソ、
- (4) (C_{3-6}) シクロアルキル、
- (5) $N(R^{11})_2$ 、
- (6) ヒドロキシ、
- (7) (C_{1-3}) アルコキシル - 、
- (8) シアノ、及び
- (9) ハロゲン

から選択され；

存在する場合、 R^{10} は、独立に

- (1) (C_{1-3}) アルコキシ -、
- (2) ヒドロキシ、
- (3) ハロゲン、
- (4) (C_{1-3}) ハロアルキル -、及び
- (5) $N(R^{11})_2$

から選択され；

R^{11} は、存在する場合、独立に

- (1) 水素、又は
- (2) (C_{1-3}) アルキル

である。]

【請求項2】

R^1 が、

(a) 独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} ハロアルキル、 OC_{3-6} シクロアルキル、 $-SC_{1-3}$ アルキル、 $-SC_{1-3}$ ハロアルキル、 $S(O)_2C_{1-3}$ アルキル及び C_{1-6} アルキル-CNから選択される1~3個の置換基で置換されていても良いフェニル [前記シクロアルキルはハロゲン又はOHで置換されていても良い。]；

(b) 独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} ハロアルキル、 $O-C_{3-6}$ シクロアルキル及びCNから選択される1~3個の置換基で置換されていても良い1個若しくは2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリール [前記シクロアルキルがシクロプロピルである場合、そのシクロプロピルはハロゲン又はOHで置換されていても良い。]；

(c) 独立に、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) ハロアルキル -、OH及び OC_{1-3} アルキルから選択される1~2個の置換基で置換されていても良い、1~4個の窒素原子又はN、O及びSから独立に選択されるヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール；又は

(d) N、O及びSから独立に選択される1、2、3個のヘテロ原子を含む8~10員の縮合ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、置換されていないかハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) ハロアルキル -、OH又は OC_{1-3} アルキルで置換されている。]

である、請求項1に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 が、

(a) ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $O-C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、 $NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 NC_{1-3} アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 SC_{1-3} アルキル、 $S(O)_2NHC_{1-3}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-3}$ アルキル、 OC_{1-3} アルキル、又は OC_{1-3} ハロアルキルで置換されていても良いフェニル [前記シクロアルキルはさらに、1~3個のハロゲンで置換されていても良い。]；

(b) 独立に、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル及び OC_{1-3} ハロアルキルから選択される1~3個の置換基で置換されていても良いピリジル；

(c) 独立に、ハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) ハロアルキル -、OH及び OC_{1-3} アルキルから選択される1~2個の置換基で置換されていても良い、N、O及びSから独立に選択される1~4個の窒素原子又はヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール、又は

(d) N、O及びSから独立に選択される1、2、3個のヘテロ原子を含む8~10員の縮合ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、置換されていないかハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) ハロアルキル -、OH又は OC_{1-3} アルキルで置換されている。]

10

20

30

40

50

- 3) アルキル、(C₃ - 6) シクロアルキル、(C₁ - 3) ハロアルキル -、OH 又は O C₁ - 3 アルキルで置換されている。]

である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R¹ が、

(a) 独立に、F、CF₃、CN、N(CH₃)₂、C(O)NH₂、SCH₃、S(O)₂NHCH₃、S(O)₂CH₃、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCHF₂、OCH₂CHF₂、OCF₃、OCF₂CHF₂、NHC(O)CH₃、シクロプロピル及び O - シクロプロピルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いフェニル [前記シクロプロピルはさらに、1 ~ 3 個の F で置換されていても良い。];

10

(b) 独立に、OC(F)₂(CH₃)、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCHF₂、OCH₂CHF₂、OCF₃、OCF₂CHF₂、OCF₂CHF₂ 及びシクロプロピルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いピリジル;

(c) 独立に、ハロゲン、(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 6) シクロアルキル、(C₁ - 3) ハロアルキル -、OH 及び O C₁ - 3 アルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていても良い、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個の窒素原子又はヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリール; 又は

(d) CH₃ で置換されていても良い、N、O 及び S 原子から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 8 ~ 10 員縮合ヘテロアリール

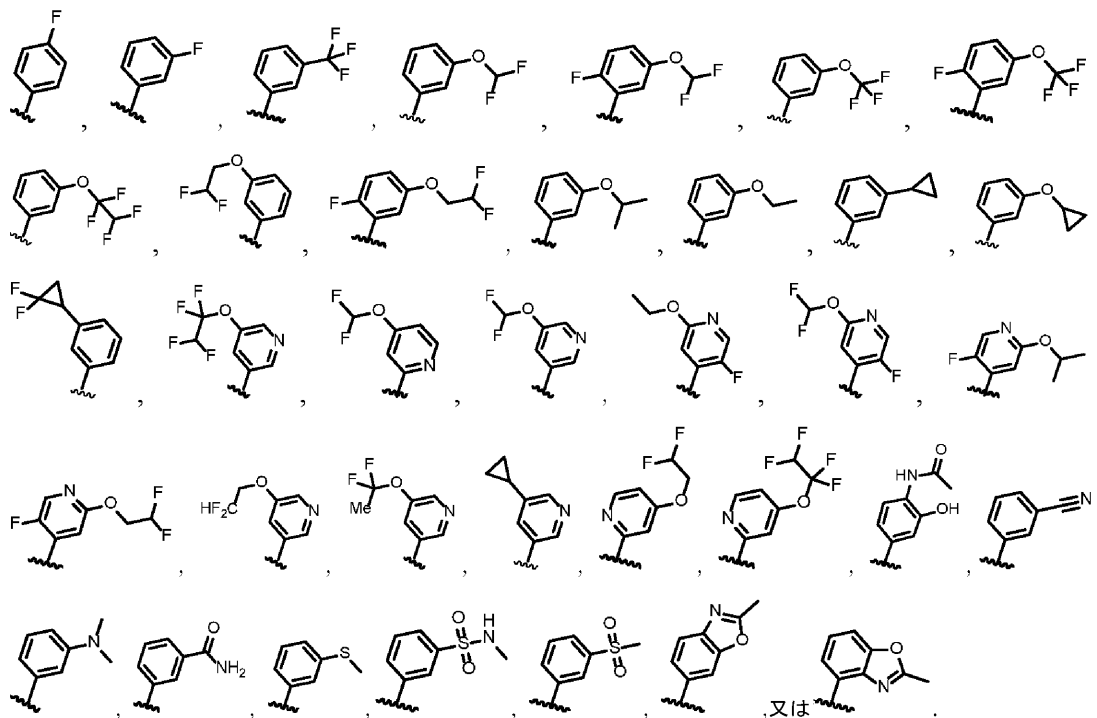
20

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R¹ が、下式の基

【化 2】



30

40

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R¹ が、置換されていないか独立に F、CF₃、CN、N(CH₃)₂、C(O)NH₂、SCH₃、S(O)₂NHCH₃、S(O)₂CH₃、OCHF₂、OCF₃、OCH(

50

CH_3) (CH_3)、 OCF_2CHF_2 、 OCH_2CHF_2 、 OCH_2CH_3 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、シクロプロピル及びO-シクロプロピルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されているフェニルであり、前記シクロプロピルがさらに、1～3個のハロゲン原子で置換されていても良い、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項7】

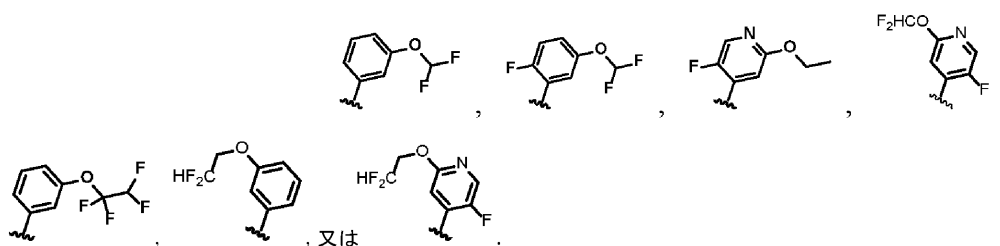
R^1 が1個のNを含む5員若しくは6員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、置換されていないか独立に OCHF_2 、 OCH_2CH_3 、 OCF_2CHF_2 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCH_2CHF_2 、 OCF_2CH_3 、F及びシクロプロピルから選択される1、2若しくは3個の置換基で置換されている、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

10

【請求項8】

R^1 が、下式の基

【化3】



20

である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R^2 が、

(a) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル若しくはOHでモノ置換若しくはジ置換されていても良い、0～1個の酸素原子及び/又は0～2個の窒素原子を含む4～6員ヘテロアリール、

(b) 置換されていないかハロゲン、OH、 CF_3 、 (C_{3-6}) シクロアルキル、フェニル又は $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い C_{1-6} アルキル、

30

(c) C_{1-6} アルキル、ハロゲン、OH若しくは CF_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い C_{3-6} シクロアルキル、

(d) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル若しくはOHでモノ置換若しくはジ置換されていても良い、0～1個の酸素原子及び/又は0～2個の窒素原子を含む4～6員複素環、

(e) C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていても良いフェニル、又は

(f) $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキル又は $\text{S}(\text{O})_2$ -フェニル

である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

40

【請求項10】

R^2 が、

(a) C_{1-3} アルキル又はハロゲンで置換されていても良い、2個のN原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール、

(b) ハロゲンで置換されているフェニル、

(c) C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキル[各アルキル又はシクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、OH、 CF_3 若しくはCNでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]、

(d) OHで置換されていても良い、1個の酸素原子を含む5員飽和複素環、

50

(e) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル若しくは C_{1-3} アルキルでモノ置換若しくはジ置換されていても良い、0 個若しくは 1 個の酸素原子及び 0 個若しくは 1 個の窒素原子を含む 6 員飽和複素環、又は

(f) $S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル又は $S(O)_2$ - フェニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^2 は、

(a) ハロゲンで置換されているフェニル、

(b) C_{1-6} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキル [各アルキル又はシクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、OH 若しくは CF_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]、又は

(c) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル若しくは C_{1-3} アルキルでモノ置換若しくはジ置換されていても良い、0 個若しくは 1 個の酸素原子及び 0 個若しくは 1 個の窒素原子を含む 6 員飽和複素環である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル OH、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-6} 複素環、 C_{3-6} アルキル $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2$ - フェニル又は C_{1-6} アルキル - フェニルであり、前記アルキルが 1 ~ 3 個のハロゲン若しくは CF_3 で置換されていても良く、前記フェニルがハロゲンで置換されていても良い、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

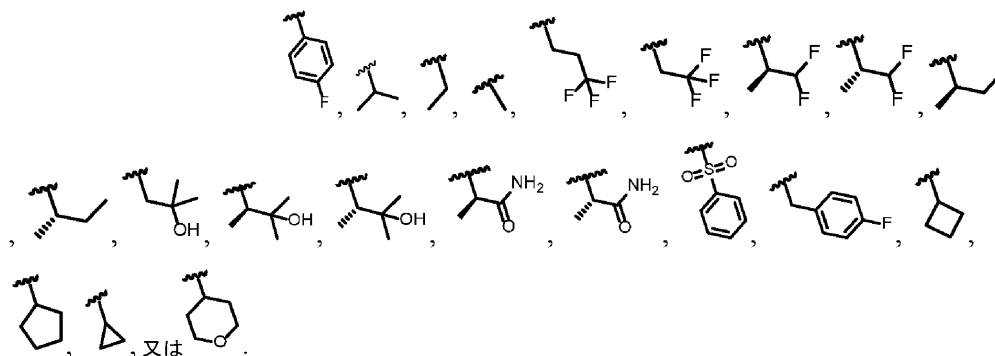
【請求項 13】

R^2 がハロゲンで置換されているフェニル、1 ~ 3 個のハロゲン若しくは OH で置換されていても良い C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル - OH、又は C_{3-6} シクロアルキルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R^2 が、下式の基

【化 4】



である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^2 が、下式の基

10

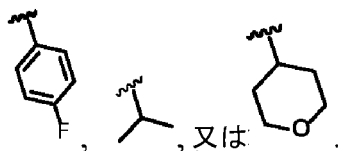
20

30

40

50

【化 5】



である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

10

R^3 が、

(a) 独立に、N、O 及び S から選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員複素環、

(b) 独立に、N、O、及び S から選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリール、

(c) - (C₁₋₆) アルキル - ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、独立に N、O 及び S から選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリールである。]、

(d) - (C₁₋₆) アルキル - アリール、

(e) - (C₁₋₆) アルキル - 複素環 [前記複素環は、独立に N、O 及び S から選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 6 員環である。]、

20

(f) - (C₁₋₆) アルキル、

(g) - (C₃₋₆) シクロアルキル、又は

(h) (C₁₋₆) ヒドロキシアルキル

であり、

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又は複素環が、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^9 で置換されており、各アルキルが、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^{10} で置換されている、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

30

R^3 が、

(a) 独立に N、O 及び S から選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環、

(b) - (C₃₋₆) シクロアルキル、又は

(c) (C₁₋₆) ヒドロキシアルキル

であり、

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又は複素環が、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^9 で置換されており、各アルキルが、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R^{10} で置換されている、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

40

【請求項 18】

R^3 が、

(a) ハロゲン、OH、C₁₋₆ アルキル若しくは C₀₋₆ アルキル (OH) でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い 4 ~ 6 員シクロアルキル、

(b) ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキル (OH) 若しくはオキソでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の硫黄原子又は 1 個の酸素原子を含む 4 ~ 6 員複素環、又は

(c) C₁₋₆ アルキル [前記アルキルは、ハロゲン又は OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]

である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容され

50

る塩。

【請求項 19】

R^3 が、

(1) F 又は OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い 4 ~ 6 員シクロアルキル、

(2) オキソ、 CHF_2 又は CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の硫黄原子を含む 4 ~ 6 員複素環、

(3) CH_3 又は OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の酸素原子を含む 5 員若しくは 6 員複素環、

(4) C_{1-6} アルキル - 複素環 [前記複素環は、OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の酸素原子を含む 5 員複素環である。]、

(5) C_{1-6} アルキル - ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、 CH_3 又は CH_2CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、2 個の窒素原子を含む。]、

(6) CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、2 個の窒素原子及び 1 個の硫黄原子を含む 5 員ヘテロアリール、又は

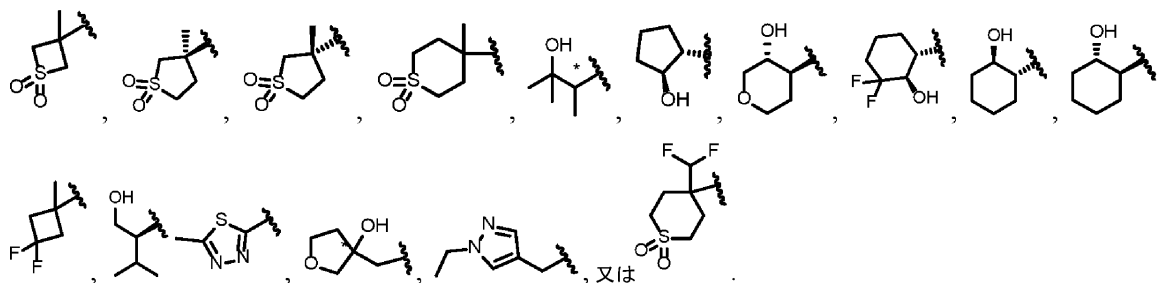
(7) C_{1-6} アルキル [前記アルキルは、ハロゲン又は OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]

である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^3 が、下式の基

【化 6】

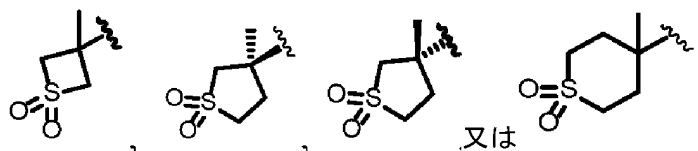


である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^3 が、下式の基

【化 7】



である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^4 が H である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R^5 が H、ハロゲン又は CN である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物又

は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

R⁵ が H、F、Cl 又は CN である、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

R⁶ がハロゲン、ヒドロキシ、CN、C₁-3 アルキル、C₁-3 ハロアルキル、C₃-6 シクロアルキル、OC₁-3 アルキル、OC₁-3 ハロアルキル、OC₃-6 シクロアルキル、S(O)₂C₁-3 アルキル、NHC(O)C₁-3 アルキル、NC₁-6 アルキル、C(O)NH₂、SC₁-6 アルキル又は S(O)₂NHC₁-6 アルキルであり、前記シクロアルキルがハロゲンで置換されていても良い、請求項 1、9 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 6】

R⁶ が C₁-3 アルキル、C₃-6 シクロアルキル、O-C₃-6 シクロアルキル、OC₁-3 アルキル、OC₁-3 ハロアルキル、又は S(O)₂C₁-3 アルキルであり、前記シクロアルキルがさらに 1 ~ 3 個の F で置換されていても良い、請求項 1、9 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

R⁶ が F、CF₃、OCHF₂、OCF₃、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCF₂CHF₂、OCH₂CHF₂、シクロプロピル、○-シクロプロピル、CN、N(CH₃)₂、C(O)NH₂、SCH₃、S(O)₂NHCH₃、NHC(O)CH₃、OH、OCF₂CHF₂ 又は S(O)₂CH₃ であり、前記シクロプロピルがさらに、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていても良い、請求項 1、9 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2 8】

R⁷ が F、CF₃ 又は OH である、請求項 1 ~ 8、16 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

R⁹ が O₂、=O、OH、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル、ハロゲン、又は C₁-6 アルキル OH である、請求項 1 ~ 1 7、2 2 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

30

【請求項 3 0】

R⁹ が、O₂、=O、OH、CH₃、CH₂CH₃、F、CF₃、CHF₂ 又は CH₂OH である、請求項 1 ~ 1 7、2 2 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

R¹⁰ が =O、OH、C₁-6 アルキル、C₁-6 ハロアルキル又は C₁-6 アルキル OH である、請求項 1 ~ 1 7、2 2 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

R¹⁰ が =O、OH、CH₃、CH₂CH₃、F、CF₃、又は CH₂OH である、請求項 1 ~ 1 7、2 2 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

40

【請求項 3 3】

X が N であり、Y が C(R⁵) であり、そして、Z が C(R⁵) である、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

X が C(R⁵) であり、Y が N であり、そして、Z が C(R⁵) である、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

X が C(R⁵) であり、Y が C(R⁵) であり、そして、Z が N である、請求項 1 ~ 3

50

2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

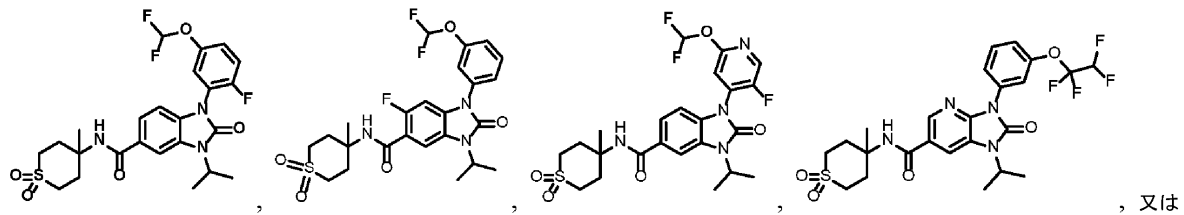
【請求項 3 6】

X、Y 及び Z が C (R ⁵) である、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

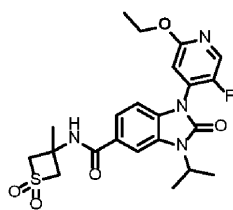
【請求項 3 7】

下記の化合物：

【化 8】



10



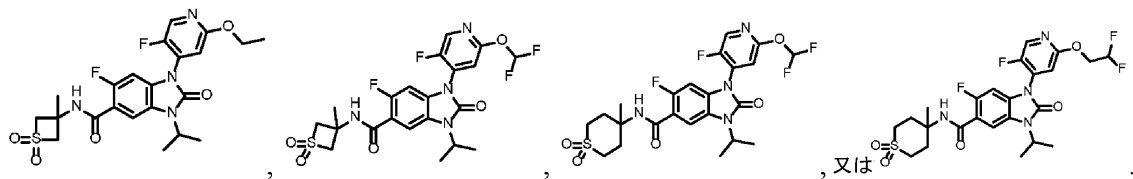
20

である、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

下記の化合物：

【化 9】



30

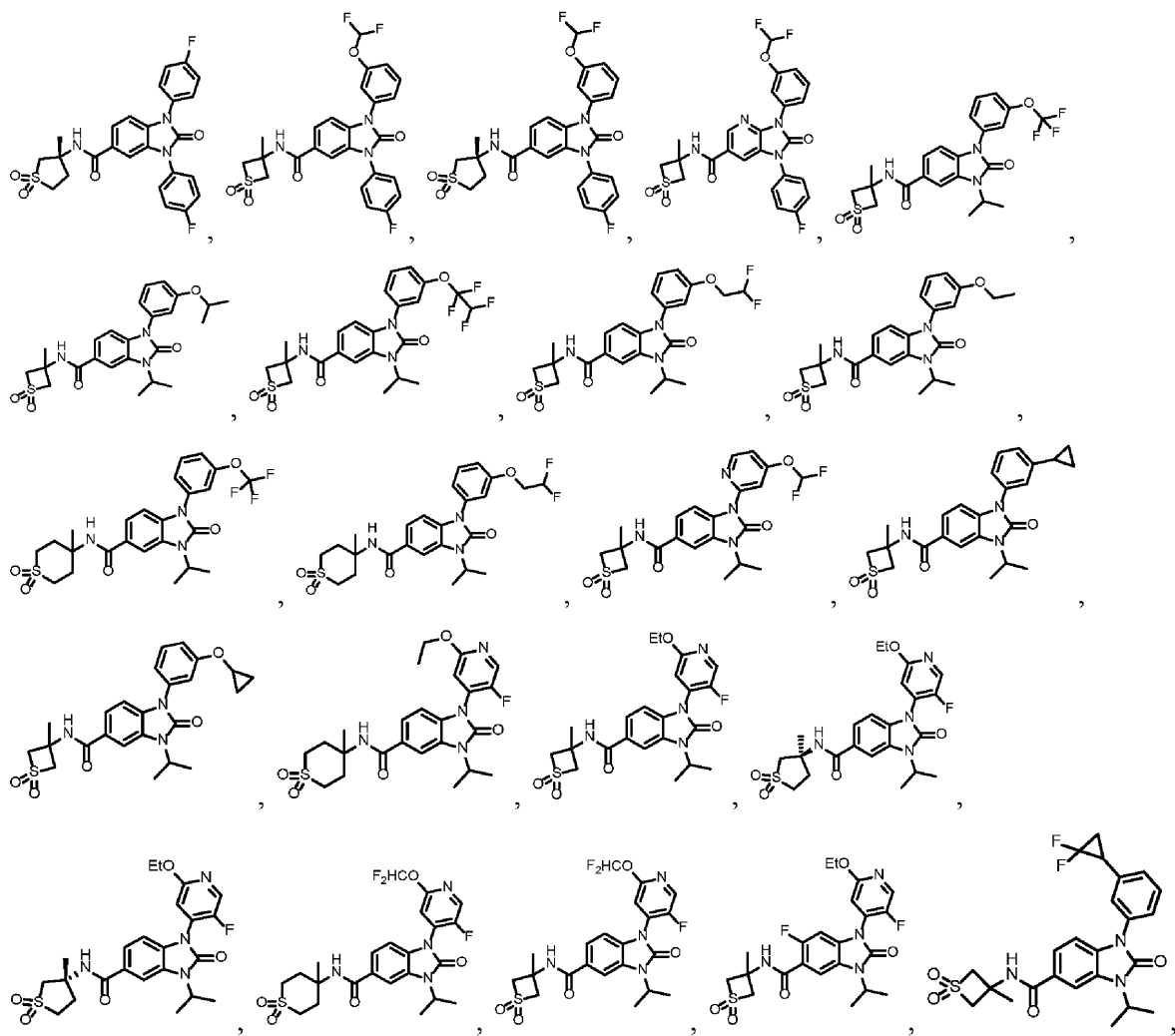
である、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

下記の化合物：

40

【化 10】



10

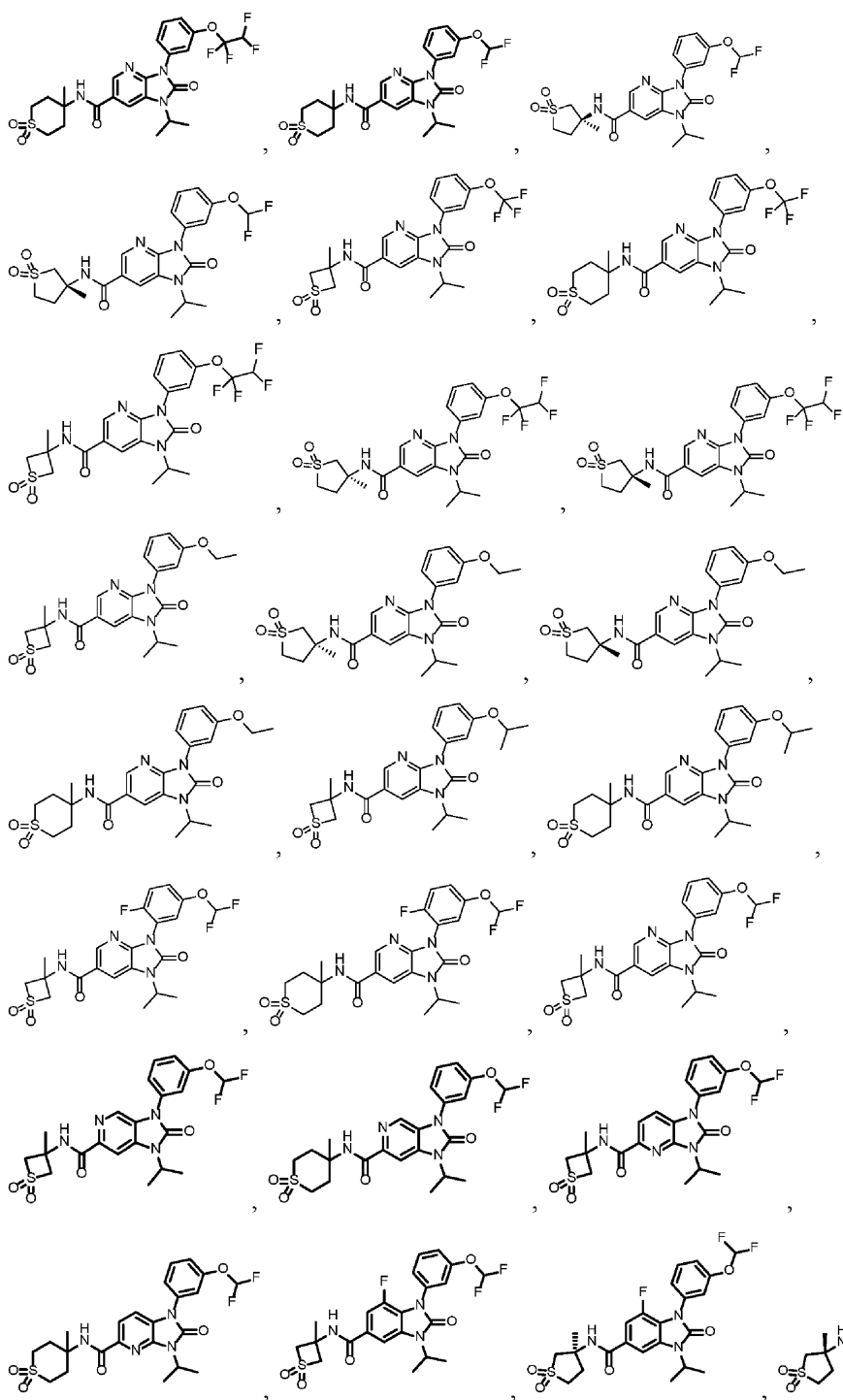
20

30

40

50





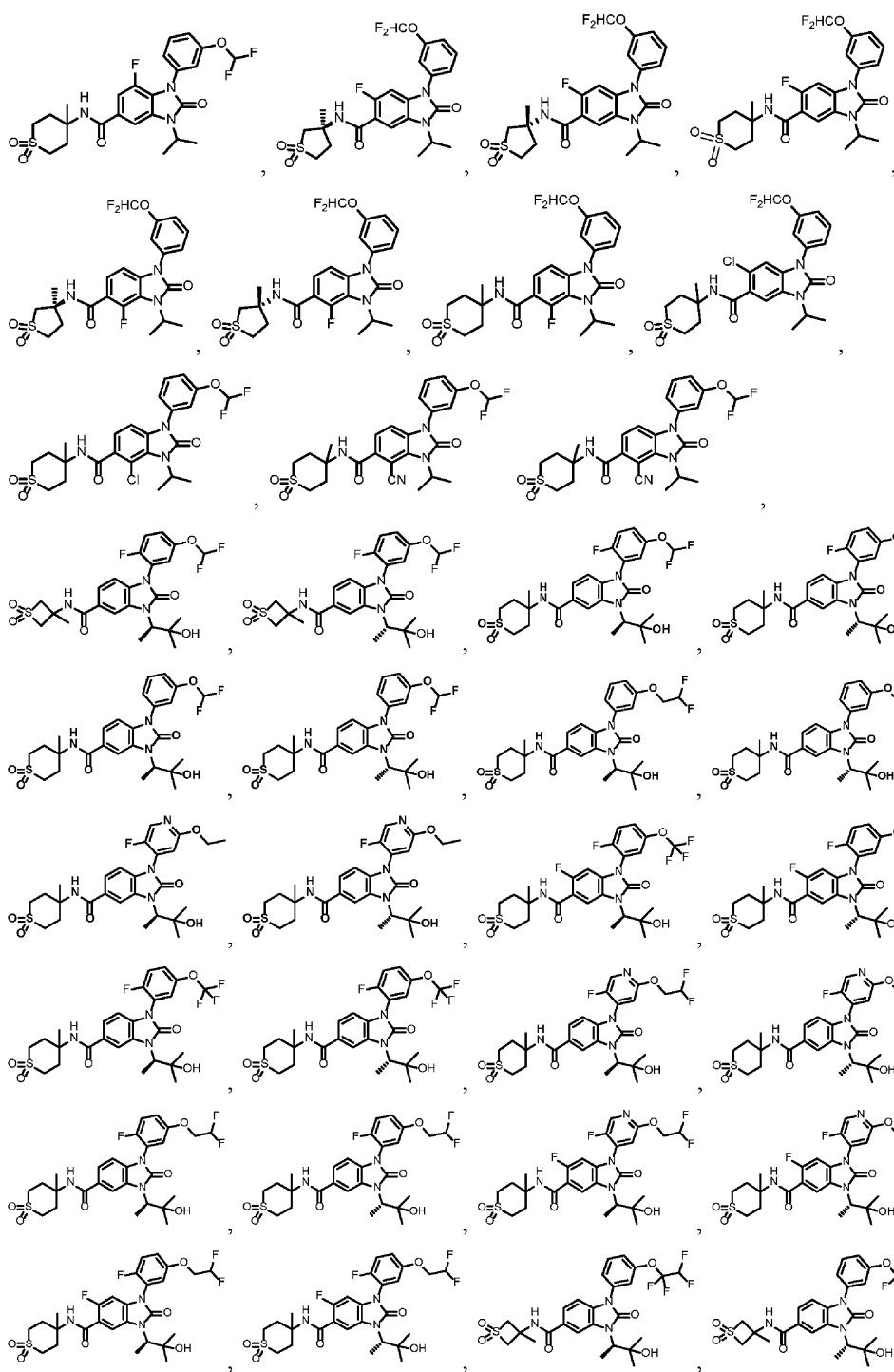
10

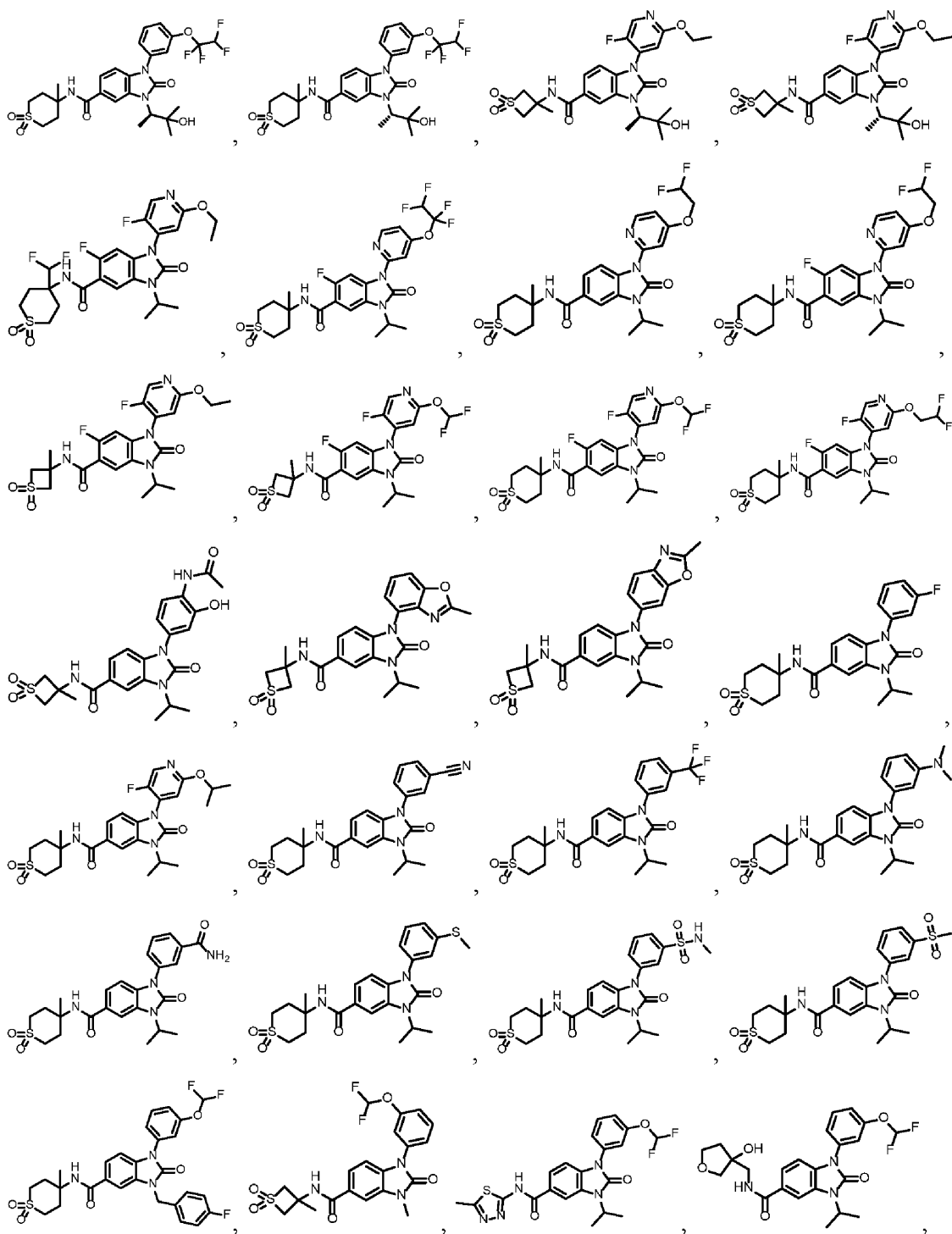
20

30

40

50





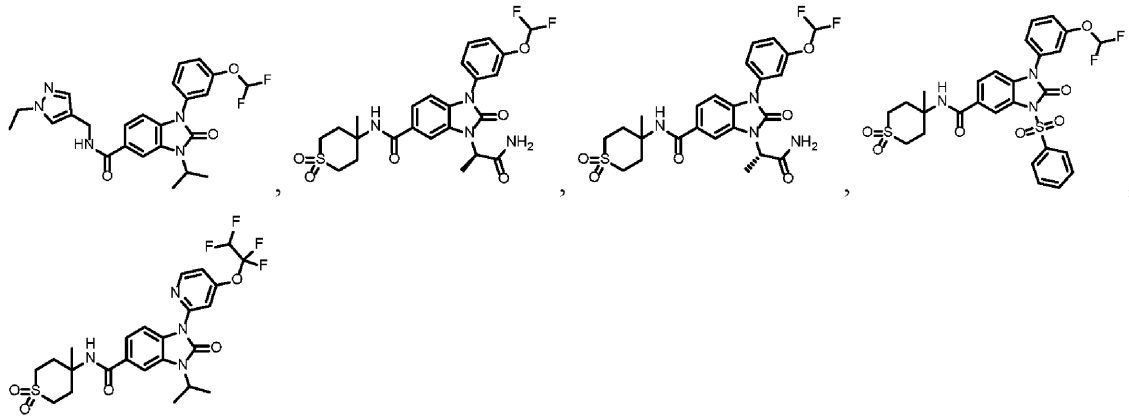
10

20

30

40

50



10

から選択される化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

(R) - 1, 3 - ビス (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

1 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ)フェニル] ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - エトキシフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 4 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

50

1 - (3 - シクロプロピルフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (シクロプロボキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - [(3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキ

10

20

30

40

50

シテトラヒドロピラン - 4 - イル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - [(1 S , 2 R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル] - 1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - [(1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - [(3 S) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - (3 , 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - プロピル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - [(1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 3 - シクロブチル - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 3 - シクロペンチル - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - エチル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - エチル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - シクロプロピル - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (1 , 1 - ジフルオロプロ

50

ロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオ
ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール
- 5 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (1 , 1 - ジフルオロブ
ロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオ
ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール
- 5 - カルボキサミド、

3 - (sec - ブチル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 -
メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

(R) - 3 - (sec - ブチル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N
- (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 3 - (sec - ブチル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N
- (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブ
ロピル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ -
2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N
- (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2
- オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N
- (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒ
ドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロ
ピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2
- オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロ
ピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2
- オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3
- メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ
- 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチ
ル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -
ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 -
オキソ - 3 - [3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル] イミダゾ [4 ,
5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

40

3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - イソプロピル - N - (4 - メチル
- 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジ
ン - 6 - カルボキサミド、

3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - イソプロピル - N - [(3 S) -
3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5
- b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - イソプロピル - N - [(3 R) -
3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5
- b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2

50

- オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 3 - [3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル] イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

1 - イソプロピル - N - [(3 S) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 3 - [3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル] イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

1 - イソプロピル - N - [(3 R) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - 3 - [3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル] イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - イソプロピル - N - [(3 S) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - イソプロピル - N - [(3 R) - 3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - [5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロ - フェニル] - 1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - [5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロ - フェニル] - 1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

(R) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベン

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

カルボキサミド、

N - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (4 - アセトアミド - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

1 - (5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

50

1 - (3 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - カルバモイルフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルチオ) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - メチル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - ((3 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 3 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 3 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、又は

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (フェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドである、請求項 1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩、及び医薬担体を含む、肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、線維症、2 型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認知低下、慢性腎疾患及び心不全から選択される状態を治療するための組成物。

【請求項 4 2】

薬学的に許容される担体及び請求項 1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩を含む組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 43】

肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、線維症、2型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認識低下、認知症、慢性腎疾患及び心不全から選択される状態の治療のための医薬の製造における、請求項1～39のいずれか1項に記載の化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジアシルグリセリドO-アシルトランスフェラーゼ2（「DGAT2」）を阻害し、肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、線維症、2型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認識低下、認知症、心腎臓疾患（例えば慢性腎疾患及び心不全）、及び関連する疾患及び状態を予防し、治療し、又は克服剤として作用する上で有用であり得る新規な医薬化合物、並びにそのような化合物の製造方法及びそのような化合物及び医薬担体を含む医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

トリアシルグリセロール類（「TG」）は、生命体におけるいくつかの機能に貢献している。TG類のそのような機能の一つは、エネルギー貯蔵におけるものである。TG類は、膜脂質合成においても役割を有する。細胞におけるTG合成は、過剰の脂肪酸（「FA」）の可能な毒性効果からその細胞を保護することができる。腸細胞及び肝細胞において、TG類は、組織間にFAを輸送するリポタンパク質の集合及び分泌のために合成される。TG類は、皮膚表面水バリアにおいて役割を有しており、脂肪組織におけるTG類は生命のための絶縁を提供する。

【0003】

グリセロールリン酸経路及びモノアシルグリセロール経路が、TG生合成の主要経路である。しかしながら、TG合成における最終段階には、脂肪酸アシル-CoA及びジアシルグリセロール（「DG」）の反応によるTGの形成が関与している。その反応は、アシル-CoA：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ（「DGAT」）酵素によって触媒される。これまで、二つのDGAT酵素、DGAT1及びDGAT2が確認されている。DGAT1及びDGAT2は同一の反応を触媒するが、それらは、DNA及びタンパク質配列のレベルで大きく異なる。DGAT2は、イン・ビトロアッセイで内因性脂肪酸を利用してTGを合成することができるが、DGAT1は外因性脂肪酸により依存しているように思われる（Yen et al., J. Lipid Research, 2008, 49, 2283）。DGAT2の不活性化は細胞質脂質滴の成長を損なったが、DGAT1の不活性化は反対の効果を発揮する（Li et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015, 35, 1080）。

【0004】

DGAT2は胞体の内在性膜タンパク質であり、脂肪組織及び肝臓で強力に発現される。DGAT2は、イン・ビボでTG恒常性を制御する支配的DGAT酵素であると思われる。DGAT2欠乏マウスは、誕生からわずか数時間しか生存しない。他方、DGAT1欠乏マウスは生存可能である（Yen et al., J. Lipid Research, 2008, 49, 2283）。

【0005】

この周産期致死性表現型にもかかわらず、DGAT2の代謝的役割が、ほとんどの場合で、齧歯類におけるアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を利用しようとして理解されてきた。この状況で、DGAT2遺伝子特異的ASOによるob/obマウスにおけるDGAT2ノックダウンにより、超低密度リポタンパク質（「VLDL」）における用量依存性低下並びに血漿TG、総コレステロール及びApoBにおける低下を生じた（Liu, et al., Biochim. Biophys. Acta 2008, 1781, 97）。同じ研究で、ob/obマウスのDGAT2アンチセンスオリゴヌクレオチド処

理が、体重増加、脂肪重量及び肝臓TG含有量の低下を示した(同上)。別の研究で、ob/obマウスのアンチセンス処理によって、肝脂肪変性及び高脂血症が改善した(Yu, et al., Hepatology, 2005, 42, 362)。別の研究で、ラットにおけるDGAT2のノックダウンによって、食餌性肝脂肪変性及びインスリン耐性が改善されることが示された。DGAT1に対するASOは同様の有益な効果をもたらさなかったため、これらの効果はDGAT2の阻害に特有のものであると思われる。これらの所見の背後にある分子メカニズムはまだわかっていないが、収集されたデータは、DGAT2の抑制が脂質合成遺伝子(SREBP1c、ACC1、SCD1、及びmtGPAT)の発現の減少及び酸化/発熱遺伝子(CPT1、UCP2)の発現の増加に関連していることを示唆している(CPT1、UCP2)(Choi et al., J. Bio. Chem., 2007, 282, 22678)。

10

【0006】

上記を考慮すると、DGAT2の阻害薬は、肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、線維症、2型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認知低下、認知症、心腎臓疾患(例えば、慢性腎疾患及び心不全)及び関連する疾患及び状態などの代謝症候群のスペクトルに関連する疾患を治療する上で有用である。

【0007】

DGAT2阻害剤化合物は、WO2021064590、WO2016036633、WO2016036636、WO2016036638、WO2018093696、WO2018093698、WO2013150416、US20150259323、WO2015077299、WO2017011276、WO2018033832、US201801628、WO2003053363に記載されている。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【文献】Yen et al., J. Lipid Research, 2008, 49, 283

【文献】Li et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2015, 35, 1080

30

【文献】Liu, et al., Biochim. Biophys Acta 2008, 1781, 97

【文献】Yu, et al., Hepatology, 2005, 42, 362

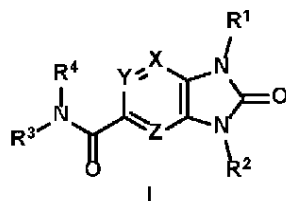
【文献】Choi et al., J. Bio. Chem., 2007, 282, 22678

【発明の概要】

【0009】

本発明は、DGAT2阻害薬である、式Iによって表される化合物：

【化1】



40

【0010】

並びにその薬学的に許容される塩、エステル、及びプロドラッグに関するものである。式Iの化合物の製造方法、式Iの化合物を含む医薬組成物、及び肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、線維症、2型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認知低下、認知症、心腎臓疾患(例えば慢性腎疾患及び

50

心不全) 及び関連する疾患及び状態を治療するためのこれら化合物の使用方法であって、処置を必要とする患者に対して式 I の化合物を投与することを含む方法も提供される。

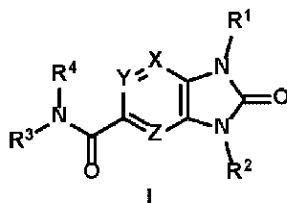
【発明を実施するための形態】

【0011】

式 I

本開示は、下記構造式 I を有する化合物又はその薬学的に許容される塩に関するものである。

【化2】



10

【0012】

式中、

X、Y、及びZは、独立にN又はC (R⁵) から選択され；

R¹は、

(1) 置換されていないか1、2若しくは3個のR⁶で置換されているフェニル、又は

20

(2) N、O、及びSから独立に選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員のヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、置換されていないか1、2若しくは3個のR⁶で置換されている。]、又は

(3) N、O、及びSから独立に選択される1、2、3個のヘテロ原子を含む8～10員の縮合ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、置換されていないか1、2若しくは3個のR⁶で置換されている。]

であり；

R²は、

(1) 置換されていないか1、2若しくは3個のR⁷で置換されているフェニル、

(2) N、O及びSから独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員のヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、置換されていないか1、2若しくは3個のR⁷で置換されている。]、

30

(3) 置換されていないかハロゲン、OH、CF₃、又は-CNでモノ置換若しくはジ置換されていても良いC₁₋₆アルキル、

(4) 置換されていないかC₁₋₃アルキル、ハロゲン、OH、CF₃、又はCNでモノ置換若しくはジ置換されていても良い(C₃₋₆)シクロアルキル、

(5) -(C₃₋₆)アルキルC(O)NH₂、

(6) N、O及びSから独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環 [前記複素環は、置換されていないか1、2若しくは3個のR⁷によって置換されている。]、

40

(7) 置換されていないか1、2若しくは3個のR⁷によって置換されている-CH₂-アリール、

(8) 置換されていないか1、2若しくは3個のR⁷で置換されている-SO₂(C₁₋₆)アルキル、又は

(9) 置換されていないか1、2若しくは3個のR⁷で置換されている-SO₂-アリール

であり；

R³は、

(1) N、O及びSから独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む4～7員複素環、

50

(2) N、O、及びSから独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員のヘテロアリール、

(3) - (C₁₋₆) アルキル - ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、N、O及びSから独立に選択される1、2若しくは3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員のヘテロアリールである。]、

(4) - (C₁₋₆) アルキル - アリール、

(5) - (C₁₋₆) アルキル - 複素環 [前記複素環は、N、O及びSから独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む3～6員環である。]、

(6) - (C₁₋₆) アルキル、

(7) - (C₃₋₆) シクロアルキル、

(8) - (C₁₋₆) ヒドロキシアルキル、

(9) - (C₁₋₆) アルキル - S(O)₂ - NR^{8a}R^{8b}、又は

(10) - (C₁₋₆) アルキル - S(O)₂ - (C₁₋₃) アルキル

であり、

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又は複素環は置換されていないか1、2若しくは3個のR⁹で置換されており、各アルキルは置換されていないか1、2若しくは3個のR¹⁰で置換されており；

R⁴は、

(1) 水素、又は

(2) (C₁₋₃) アルキル

であり、

又はR³及びR⁴が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O及びSから独立に選択される1個若しくは2個のヘテロ原子を含む単環式若しくは二環式複素環を形成しており、前記複素環は置換されていないか1、2若しくは3個のR¹¹によって置換されており、

存在する場合、各R⁵は、

(1) 水素、

(2) (C₁₋₆) アルキル、

(3) (C₃₋₆) シクロアルキル、

(4) (C₁₋₆) ハロアルキル、

(5) シアノ、又は

(6) ハロゲン

から選択され、

存在する場合、各R⁶は、独立に

(1) シアノ、

(2) ハロゲン、

(3) - O C₁₋₆ アルキル、

(4) ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル若しくはOHで置換されていても良い(C₃₋₆) シクロアルキル、

(5) - C(=O)NH₂、

(6) - O(C₃₋₆) シクロアルキル [前記シクロアルキルは、ハロゲン、C₁₋₃ アルキル若しくはOHで置換されていても良い。]、

(7) ヒドロキシ、

(8) N(R¹¹)₂、

(9) (C₁₋₆) ハロアルキル - 、

(10) - O(C₁₋₆) ハロアルキル、

(11) - SO₂(C₁₋₆) アルキル、

(12) - SO₂NH(C₁₋₆) アルキル、

(13) - SC₁₋₆ アルキル、

(14) N(R¹¹)C(O)R¹¹、

(1 5) - S C _{1 - 6} ハロアルキル、又は
 (1 6) (C _{1 - 6}) アルキル
 から選択され；
 存在する場合、各 R ⁷ は、独立に
 (1) (C _{1 - 3}) アルキル、
 (2) ハロゲン、
 (3) (C _{1 - 6}) アルコキシ - 、
 (4) (C _{1 - 6}) ハロアルキル - 、又は
 (5) ヒドロキシ

から選択され；

10

存在する場合、R ^{8 a} 及び R ^{8 b} は、独立に
 (1) 水素、
 (2) (C _{1 - 3}) アルキル、又は
 (3) (C _{3 - 7}) シクロアルキル

から選択され；

存在する場合、各 R ⁹ は、独立に
 (1) (C _{1 - 3}) アルキル、
 (2) (C _{1 - 3}) ハロアルキル - 、
 (3) オキソ、
 (4) (C _{3 - 6}) シクロアルキル、
 (5) N (R ^{1 1}) ₂、
 (6) ヒドロキシ、
 (7) (C _{1 - 3}) アルコキシル - 、
 (8) シアノ、又は
 (9) ハロゲン

20

から選択され；

存在する場合、R ^{1 0} は、独立に
 (1) (C _{1 - 3}) アルコキシ - 、
 (2) ヒドロキシ、
 (3) ハロゲン、
 (4) (C _{1 - 3}) ハロアルキル - 、又は
 (5) N (R ^{1 1}) ₂

30

から選択され；

R ^{1 1} は、存在する場合、独立に
 (1) 水素、又は
 (2) (C _{1 - 3}) アルキル

である。

【 0 0 1 3 】

本開示の実施形態 1 では、R ¹ が、

a) 独立にハロゲン、ヒドロキシ、C N、C _{1 - 3} アルキル、C _{1 - 3} ハロアルキル、
 C _{3 - 6} シクロアルキル、O C _{1 - 3} アルキル、O C _{1 - 3} ハロアルキル、O C _{3 - 6} シクロ
 アルキル、- S C _{1 - 3} アルキル、- S C _{1 - 3} ハロアルキル、S (O) ₂ C _{1 - 3} アルキ
 ルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いフェニル [前記シクロアルキ
 ルはハロゲン又は O H で置換されていても良い。] ；

40

b) 独立にハロゲン、ヒドロキシ、C _{1 - 6} アルキル、C _{1 - 6} ハロアルキル、C _{3 - 6}
 シクロアルキル、O C _{1 - 3} アルキル、O C _{1 - 3} ハロアルキル、O - C _{3 - 6} シクロアル
 キル又は C N から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置かれていても良い 1 個若しくは 2 個の
 窒素原子を含む 6 員ヘテロアリール [前記シクロアルキルがシクロプロピルである場合、
 そのシクロプロピルはハロゲン又は O H で置換されていても良い。] ；

c) 独立にハロゲン、(C _{1 - 3}) アルキル、(C _{3 - 6}) シクロアルキル、(C _{1 - 3}

50

）ハロアルキル -、OH 若しくは OC_{1-3} アルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていても良い、1 ~ 4 個の窒素原子又は N、O 及び S から独立に選択されるヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリアル；又は

d) N、O 及び S から独立に選択される 1、2、3 個のヘテロ原子を含む 8 ~ 10 員の縮合ヘテロアリアル [前記ヘテロアリアルは、置換されていないかハロゲン、(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、(C_{1-3}) ハロアルキル -、OH 又は OC_{1-3} アルキルで置換されている、]

である、式 I の化合物又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0014】

本開示の実施形態 2 では、 R^1 がアルキルではない、式 I の化合物、又は実施形態 1 の化合物又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0015】

本開示の実施形態 3 a では、 R^1 が、

a) ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $O-C_{3-6}$ シクロアルキル、CN、 $NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 NC_{1-3} アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 SC_{1-3} アルキル、 $S(O)_2NHC_{1-3}$ アルキル、 $S(O)_2C_{1-3}$ アルキル、 OC_{1-3} アルキル、又は OC_{1-3} ハロアルキルで置換されていても良いフェニル [前記シクロアルキルはさらに、ハロゲンで置換されていても良い。] ;

b) 独立にハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、又は OC_{1-3} ハロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いピリジル；

c) 独立にハロゲン、(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、(C_{1-3}) ハロアルキル -、OH 又は OC_{1-3} アルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていても良い、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個の窒素原子又はヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリアル、又は

d) N、O 及び S から独立に選択される 1、2、3 個のヘテロ原子を含む 8 ~ 10 員の縮合ヘテロアリアル [前記ヘテロアリアルは、置換されていないかハロゲン、(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、(C_{1-3}) ハロアルキル -、OH 又は OC_{1-3} アルキルで置換されている。]

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 2 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0016】

本開示の実施形態 3 b では、 R^1 が、

e) ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、又は OC_{1-3} ハロアルキルで置換されていても良いフェニル [前記シクロアルキルはさらに、ハロゲンで置換されていても良い。] ;

f) 独立にハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、又は OC_{1-3} ハロアルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良いピリジル；

g) 独立にハロゲン、(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、(C_{1-3}) ハロアルキル -、OH 又は OC_{1-3} アルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていても良い、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個の窒素原子又はヘテロ原子を含む 5 員ヘテロアリアル、又は

h) N、O 及び S から独立に選択される 1、2、3 個のヘテロ原子を含む 8 ~ 10 員の縮合ヘテロアリアル [前記ヘテロアリアルは、置換されていないかハロゲン、(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、(C_{1-3}) ハロアルキル -、OH 又は OC_{1-3} アルキルで置換されている。]

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 2 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

10

20

30

40

50

【0017】

本開示の実施形態4aでは、 R^1 が、

a) 独立にF、 CF_3 、CN、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 SCH_3 、 $S(O)_2NHCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CHF_2 、 OCF_3 、 OCF_2CHF_2 、 $NHC(O)CH_3$ 、シクロプロピル、O-シクロプロピルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いフェニル[前記シクロプロピルはさらに、1～3個のFで置換されていても良い。]；

b) 独立に $OC(F)_2(CH_3)$ 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CHF_2 、 OCF_3 、 OCF_2CHF_2 、又はシクロプロピルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いピリジル；

c) 独立にハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) ハロアルキル-、OH又は OC_{1-3} アルキルから選択される1～2個の置換基で置換されていても良い、N、O及びSから独立に選択される1～4個の窒素原子又はヘテロ原子を含む5員ヘテロアリアル；又は

d) CH_3 で置換されていても良い、N、O若しくはS原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む8～10員縮合ヘテロアリアルである、式Iの化合物、又は実施形態1～3のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0018】

本開示の実施形態4bでは、 R^1 が、

a) 独立にF、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CHF_2 、 OCF_3 、 OCF_2CHF_2 、シクロプロピル、O-シクロプロピルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いフェニル[前記シクロプロピルはさらに、1～3個のFで置換されていても良い。]；

b) 独立に $OC(F)_2(CH_3)$ 、 OCH_2CH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CHF_2 、 OCF_3 、 OCF_2CHF_2 、又はシクロプロピルから選択される1～3個の置換基で置換されていても良いピリジル；

c) 独立にハロゲン、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、 (C_{1-3}) ハロアルキル-、OH又は OC_{1-3} アルキルから選択される1～2個の置換基で独立に置換されていても良い、N、O及びSから選択される1～4個の窒素原子又はヘテロ原子を含む5員ヘテロアリアル；又は

d) N、O若しくはS原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む8～10員縮合ヘテロアリアルである、式Iの化合物、又は実施形態1～3のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0019】

本開示の実施形態5aでは、 R^1 が

10

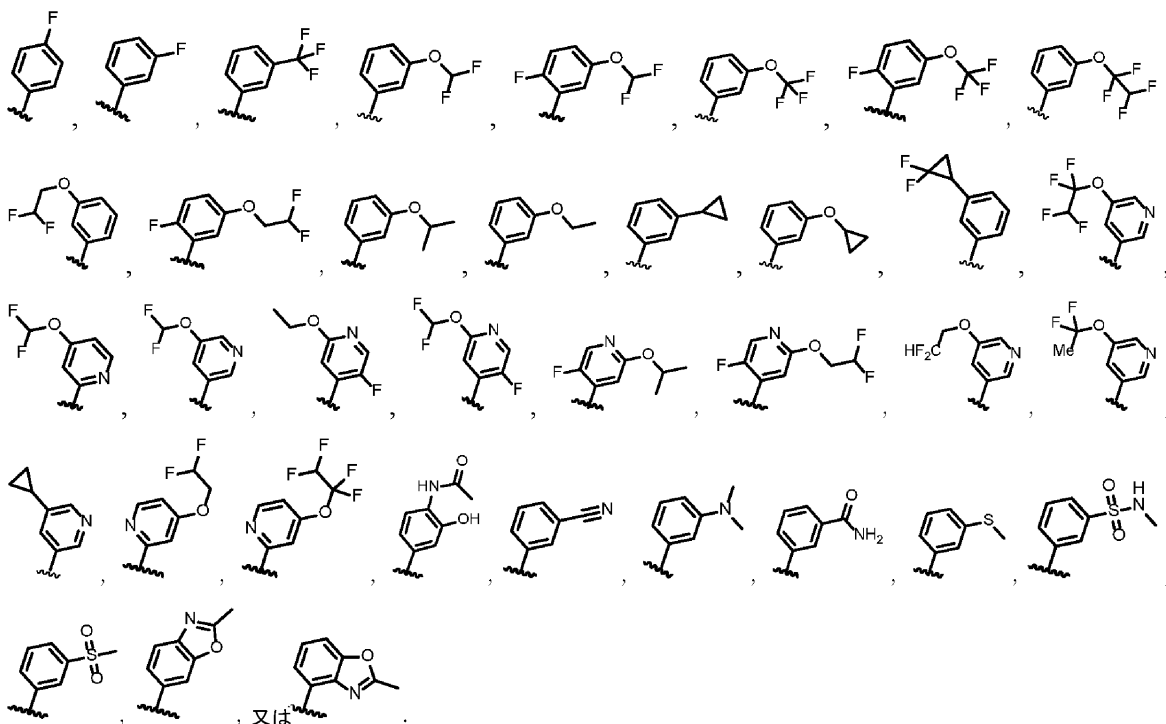
20

30

40

50

【化 3】



10

20

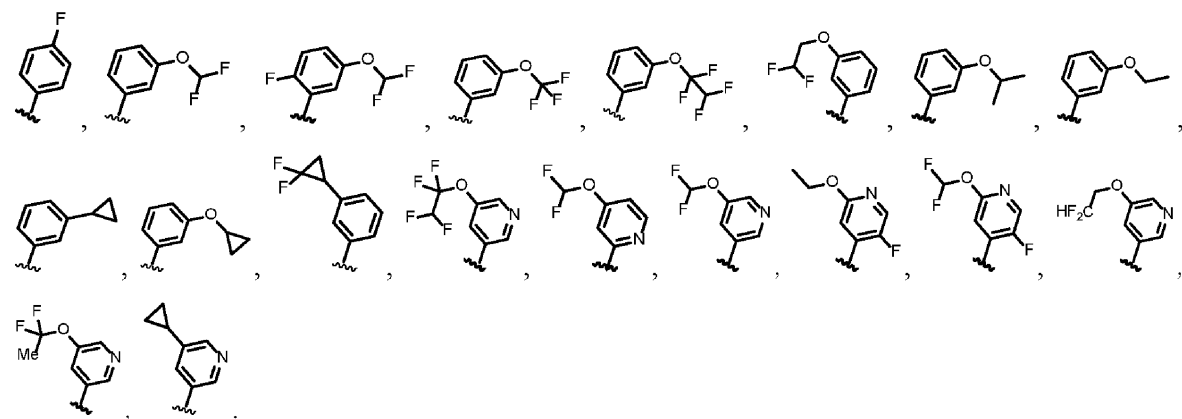
【0020】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0021】

本開示の実施形態 5 b では、 R^1 が、

【化 4】



30

【0022】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0023】

本開示の実施形態 6 a では、 R^1 が、置換されていないか独立に F、 CF_3 、CN、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 SCH_3 、 $S(O)_2NHCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $OCH(CH_3)(CH_3)$ 、 OCF_2CHF_2 、 OCH_2CHF_2 、 OCH_2CH_3 、 $NHC(O)CH_3$ 、シクロプロピル、又は O-シクロプロピルから選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換されているフェニルであり、前記シクロプロピルはさらに、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていても良い、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

40

50

【 0 0 2 4 】

本開示の実施形態 6 b では、 R^1 が、置換されていないか独立に F 、 OCH_2F 、 OCF_3 、 $OCH(CH_3)(CH_3)$ 、 OCF_2CHF_2 、 OCH_2CHF_2 、 OCH_2CH_3 、シクロプロピル、又は O -シクロプロピルから選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換されているフェニルであり、前記シクロプロピルがさらに、1～3 個のハロゲン原子で置換されていても良い、式 I の化合物、又は実施形態 1～4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【 0 0 2 5 】

本開示の実施形態 7 a では、 R^1 が 1 個の N を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが置換されていないか独立に OCH_2F 、 OCH_2CH_3 、 OCF_2CHF_2 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCH_2CHF_2 、 OCF_2CH_3 、 F 、又はシクロプロピルから選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換されている、式 I の化合物、又は実施形態 1～4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

10

【 0 0 2 6 】

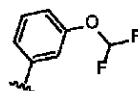
本開示の実施形態 7 b では、 R^1 が 1 個の N を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが置換されていないか独立に OCH_2F 、 OCH_2CH_3 、 F 、又はシクロプロピルから選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基で置換されている、式 I の化合物、又は実施形態 1～4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

20

【 0 0 2 7 】

本開示の実施形態 8 では、 R^1 が

【 化 5 】



【 0 0 2 8 】

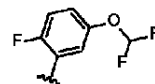
である、前記のいずれかの式 I の化合物、又は実施形態 1～4 のいずれか一つの化合物、又は薬学的に許容される塩である。

30

【 0 0 2 9 】

本開示の実施形態 9 では、 R^1 が

【 化 6 】



【 0 0 3 0 】

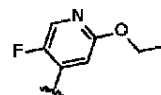
である、式 I の化合物、又は実施形態 1～4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

40

【 0 0 3 1 】

本開示の実施形態 10 では、 R^1 が

【 化 7 】



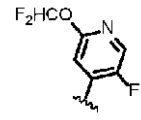
【 0 0 3 2 】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1～4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

50

【 0 0 3 3 】

本開示の実施形態 1 1 では、 R^1 が
【化 8 】



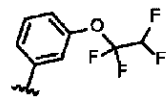
【 0 0 3 4 】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

10

【 0 0 3 5 】

本開示の実施形態 1 2 では、 R^1 が
【化 9 】



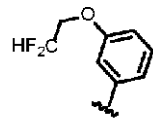
【 0 0 3 6 】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

20

【 0 0 3 7 】

本開示の実施形態 1 3 では、 R^1 が
【化 1 0 】



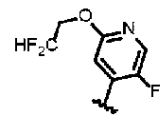
【 0 0 3 8 】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

30

【 0 0 3 9 】

本開示の実施形態 1 4 では、 R^1 が
【化 1 1 】



40

【 0 0 4 0 】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 4 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【 0 0 4 1 】

本開示の実施形態 1 5 a では、 R^2 が

(1) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル、又は OH でモノ置換若しくはジ置換されていても良い 0 ~ 1 個の酸素原子及び / 又は 0 ~ 2 個の窒素原子を含む 4 ~ 6 員ヘテロアリアル、

(2) 置換されていないかハロゲン、OH、 CF_3 、又は (C_{3-6}) シクロアルキル、フェニル、 $C(O)NH_2$ でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い C_{1-}

50

⁶ アルキル、

(3) C_{1-6} アルキル、ハロゲン、OH、又は CF_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い C_{3-6} シクロアルキル、

(4) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル、又はOHでモノ置換若しくはジ置換されていても良い0～1個の酸素原子及び/又は0～2個の窒素原子を含む4～6員複素環、

(5) C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていても良いフェニル、又は、

(6) $S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル、又は $S(O)_2$ - フェニル

である、式Iの化合物、又は実施形態1～14、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0042】

本開示の実施形態15bでは、 R^2 が、

(1) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル、又はOHでモノ置換若しくはジ置換されていても良い0～1個の酸素原子及び/又は0～2個の窒素原子を含む4～6員ヘテロアリアル、

(2) 置換されていないかハロゲン、OH、 CF_3 、又は(C_{3-6})シクロアルキルでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い C_{1-6} アルキル、

(3) C_{1-6} アルキル、ハロゲン、OH、又は CF_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い C_{3-6} シクロアルキル、

(4) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルキル、又はOHでモノ置換若しくはジ置換されていても良い0～1個の酸素原子及び/又は0～2個の窒素原子を含む4～6員複素環、

(5) C_{1-6} アルキル又はハロゲンで置換されていても良いフェニル、又は

(6) $S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル

である、式Iの化合物、又は実施形態1～14、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0043】

本開示の実施形態16aでは、 R^2 が、

(1) C_{1-3} アルキル又はハロゲンで置換されていても良い、2個のN原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアル、

(2) ハロゲンで置換されているフェニル、

(3) C_{1-6} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキル [各アルキル又はシクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $C(O)NH_2$ 、OH、 CF_3 、又はCNでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]、

(4) OHで置換されていても良い、1個の酸素原子を含む5員飽和複素環、

(5) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、又は C_{1-3} アルキルでモノ置換若しくはジ置換されていても良い、0個若しくは1個の酸素原子及び0個若しくは1個の窒素原子を含む6員飽和複素環、又は

(6) $S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル又は $S(O)_2$ - フェニル

である、式Iの化合物、又は実施形態1～15のいずれか一つ又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0044】

本開示の実施形態16bでは、 R^2 が、

(1) C_{1-3} アルキル又はハロゲンで置換されていても良い、2個のN原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアル、

(2) ハロゲンで置換されているフェニル、

(3) C_{1-6} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキル [各アルキル又はシクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、OH、 CF_3 、又はCNでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]、

(4) OHで置換されていても良い、1個の酸素原子を含む5員飽和複素環、

10

20

30

40

50

(5) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、又は C_{1-3} アルキルでモノ置換若しくはジ置換されていても良い、0 個若しくは 1 個の酸素原子及び 0 個若しくは 1 個の窒素原子を含む 6 員飽和複素環、又は

(6) $S(O)_2C_{1-6}$ アルキル

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 15 のいずれか一つ又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0045】

本開示の実施形態 17 では、 R^2 が、

(1) ハロゲンで置換されているフェニル、

(2) C_{1-6} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキル [各アルキル又はシクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、OH、 CF_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]、又は

10

(3) ハロゲン、 C_{1-3} ハロアルキル、又は C_{1-3} アルキルでモノ置換若しくはジ置換されていても良い、0 個若しくは 1 個の酸素原子及び 0 個若しくは 1 個の窒素原子を含む 6 員飽和複素環である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0046】

本開示の実施形態 18 a では、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル OH、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-6} 複素環、 C_{3-6} アルキル $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2$ -フェニル、 C_{1-6} アルキル-フェニルであり、前記アルキルが 1 ~ 3 個のハロゲン又は CF_3 で置換されていても良く、前記フェニルがハロゲンで置換されていても良い、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

20

【0047】

本開示の実施形態 18 b では、 R^2 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル OH、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-6} 複素環であり、前記アルキルが 1 ~ 3 個のハロゲン又は CF_3 で置換されていても良く、前記フェニルがハロゲンで置換されていても良い、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0048】

30

本開示の実施形態 19 では、 R^2 がハロゲンで置換されているフェニルである、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0049】

本開示の実施形態 20 では、 R^2 が C_{1-6} アルキルである、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0050】

本開示の実施形態 21 では、 R^2 が 1 ~ 3 個のハロゲン又は OH で置換されていても良い C_{1-6} アルキルである、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

40

【0051】

本開示の実施形態 22 では、 R^2 が C_{1-6} ハロアルキルである、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0052】

本開示の実施形態 23 では、 R^2 が C_{1-6} アルキル-OH である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0053】

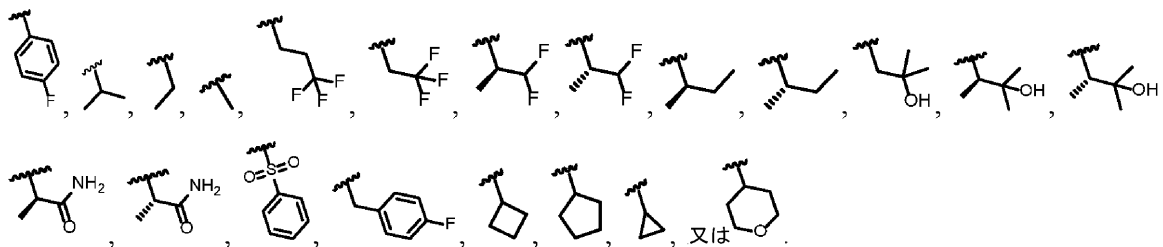
50

本開示の実施形態 24 では、 R^2 が $C_3 - 6$ シクロアルキルである、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0054】

本開示の実施形態 25 では、 R^2 が

【化 12】



10

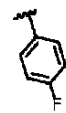
【0055】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0056】

本開示の実施形態 26 では、 R^2 が

【化 13】



20

【0057】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0058】

本開示の実施形態 27 では、 R^2 が

【化 14】



30

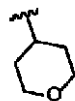
【0059】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 若しくはその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0060】

本開示の実施形態 28 では、 R^2 が

【化 15】



40

【0061】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 16 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0062】

本開示の実施形態 29 では、 R^3 が、

(1) N、O 及び S から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 4

50

～ 7 員複素環、

(2) 独立に N、O 及び S から選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリール、

(3) - (C₁₋₆) アルキル - ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、N、O 及び S から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員のヘテロアリールである。]、

(4) - (C₁₋₆) アルキル - アリール、

(5) - (C₁₋₆) アルキル - 複素環 [前記複素環は、N、O 及び S から独立に選択される 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員環である。]、

(6) - (C₁₋₆) アルキル、

(7) - (C₃₋₆) シクロアルキル、又は

(8) (C₁₋₆) ヒドロキシアルキル

であり、

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又は複素環が、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R⁹ で置換されており、各アルキルが置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R¹⁰ で置換されている、式 I の化合物、又は実施形態 1 ～ 25 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0063】

本開示の実施形態 30 では、R³ が、

(1) N、O 及び S から独立に選択される 1、2 若しくは 3 個のヘテロ原子を含む 4 ～ 6 員複素環、

(2) - (C₃₋₆) シクロアルキル、

(3) (C₁₋₆) ヒドロキシアルキル

であり、又は

各アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又は複素環が、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R⁹ で置換されており、各アルキルが、置換されていないか 1、2 若しくは 3 個の R¹⁰ で置換されている、式 I の化合物、又は実施形態 1 ～ 26 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0064】

本開示の実施形態 31 では、R³ が、

(1) ハロゲン、OH、C₁₋₆ アルキル、又は C₀₋₆ アルキル (OH) でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い 4 ～ 6 員シクロアルキル、

(2) ハロゲン、C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルキル (OH) 又はオキソでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の硫黄原子又は 1 個の酸素原子を含む 4 ～ 6 員複素環、又は

(3) C₁₋₆ アルキル [前記アルキルはハロゲン又は OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ～ 27 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0065】

本開示の実施形態 32 では、R³ が、

(1) F 又は OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い 4 ～ 6 員シクロアルキル、

(2) オキソ、CHF₂ 又は CH₃ でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の硫黄原子を含む 4 ～ 6 員複素環、

(3) CH₃ 又は OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の酸素原子を含む 5 員若しくは 6 員複素環、

(4) C₁₋₆ アルキル - 複素環 [前記複素環は、OH でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1 個の酸素原子を含む 5 員複素環である。]、

(5) C₁₋₆ アルキル - ヘテロアリール [前記ヘテロアリールは、2 個の窒素原子を

10

20

30

40

50

含み、 CH_2CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]、

(6) CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、2個の窒素原子及び1個の硫黄原子を含む5員ヘテロアリール、又は

(7) C_{1-6} アルキル[前記アルキルは、ハロゲン又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]

である、式Iの化合物、又は実施形態1～28のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0066】

本開示の実施形態33では、 R^3 が、

(1) F又はOHで置換されていても良い4～6員シクロアルキル、

10

(2) オキソ又は CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1個の硫黄原子を含む4～6員複素環、

(3) CH_3 又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1個の酸素原子を含む5員若しくは6員複素環、又は

(4) C_{1-6} アルキル[前記アルキルは、ハロゲン又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]

である、式Iの化合物、又は実施形態1～28のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0067】

本開示の実施形態34aでは、 R^3 が、

20

(1) F又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い4～6員シクロアルキル、

(2) オキソ、 CHF_2 又は CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1個の硫黄原子を含む4～6員複素環、

(3) CH_3 又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1個の酸素原子を含む5員若しくは6員複素環、

(4) OHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1個の酸素原子を含む C_{1-6} アルキル-複素環、

(5) C_{0-6} アルキル-ヘテロアリール[前記ヘテロアリールは2個の窒素原子及び0～1個の硫黄原子を含み、 CH_3 、 CH_2CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]、又は

30

(6) C_{1-6} アルキル[前記アルキルは、ハロゲン又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]

である、式Iの化合物、又は実施形態1～29のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0068】

本開示の実施形態34bでは、 R^3 が、

(1) F又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い4～6員シクロアルキル、

(2) オキソ又は CH_3 でモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1個の硫黄原子を含む4～6員複素環、

40

(3) CH_3 又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い、1個の酸素原子を含む5員若しくは6員複素環、又は

(4) C_{1-6} アルキル[前記アルキルは、ハロゲン又はOHでモノ置換、ジ置換若しくはトリ置換されていても良い。]

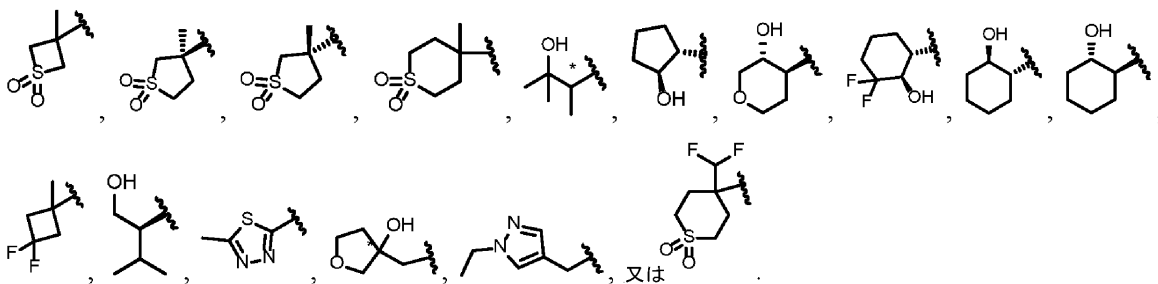
である、式Iの化合物、又は実施形態1～29のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0069】

本開示の実施形態35aでは、 R^3 が

50

【化 1 6】



10

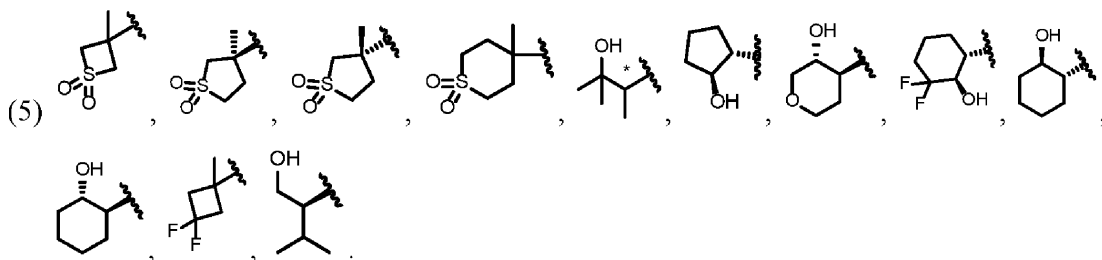
【0 0 7 0】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 2 9 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0 0 7 1】

本開示の実施形態 3 5 b では、 R^3 が、

【化 1 7】



20

【0 0 7 2】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 2 9 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0 0 7 3】

本開示の実施形態 3 6 では、 R^3 が

【化 1 8】



30

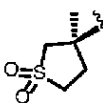
【0 0 7 4】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 2 9 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0 0 7 5】

本開示の実施形態 3 7 では、 R^3 が

【化 1 9】



40

【0 0 7 6】

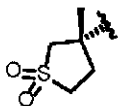
である式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 2 9 のいずれか一つ、又は、前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0 0 7 7】

本開示の実施形態 3 8 では、 R^3 が

50

【化 20】



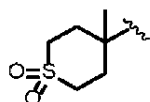
【0078】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 29 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0079】

本開示の実施形態 39 では、 R^3 が

【化 21】



【0080】

である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 29 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0081】

本開示の実施形態 40 では、 R^4 が H である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 37、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0082】

本開示の実施形態 41 では、 R^5 が H、ハロゲン又は CN である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 38、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0083】

本開示の実施形態 42 では、 R^5 が H、F、Cl 又は CN である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 38、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0084】

本開示の実施形態 43 では、 R^6 が

- (1) シアノ、
- (2) ハロゲン、
- (3) $-OC_{1-6}$ アルキル、
- (4) ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル又は OH で置換されていても良い (C_{3-6}) シクロアルキル、
- (5) $-C(=O)NH_2$ 、
- (6) $-O(C_{3-6})$ シクロアルキル [前記シクロアルキルはハロゲン、 C_{1-3} アルキル又は OH で置換されていても良い。]、
- (7) ヒドロキシ、
- (8) $N(R^{11})_2$ 、
- (9) (C_{1-6}) ハロアルキル - 、
- (10) $-O(C_{1-6})$ ハロアルキル - 、
- (11) $-SO_2(C_{1-6})$ アルキル、
- (12) $-SO_2NH(C_{1-6})$ アルキル、
- (13) $-SC_{1-6}$ アルキル、
- (14) $-SC_{1-6}$ ハロアルキル、又は
- (15) (C_{1-6}) アルキル

である、式 I の化合物、又は実施形態 16 ~ 42、又はその一つのクラス、又は前記の

10

20

30

40

50

いずれかの薬学的に許容される塩である。

【0085】

本開示の実施形態44aでは、 R^6 がハロゲン、ヒドロキシ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} ハロアルキル、 OC_{3-6} シクロアルキル、 $S(O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $NHC(O)C_{1-3}$ アルキル、 NC_{1-6} アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 SC_{1-6} アルキル、 $S(O)_2NHC_{1-6}$ アルキルであり、前記シクロアルキルがハロゲンで置換されていても良い、式Iの化合物、又は実施形態15～42、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0086】

本開示の実施形態44bでは、 R^6 がハロゲン、ヒドロキシ、CN、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} ハロアルキル、 OC_{3-6} シクロアルキル、 $S(O)_2C_{1-3}$ アルキルであり、前記シクロアルキルがハロゲンで置換されていても良い、式Iの化合物、又は実施形態15～42、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0087】

本開示の実施形態45では、 R^6 が C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 OC_{1-3} アルキル、 OC_{1-3} ハロアルキル、又は $S(O)_2C_{1-3}$ アルキルであり、前記シクロアルキルがさらに1～3個のFで置換されていても良い、式Iの化合物、又は実施形態15～42、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0088】

本開示の実施形態46aでは、 R^6 がF、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_2CHF_2 、 OCH_2CHF_2 、シクロプロピル、又はO-シクロプロピル、CN、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 SCH_3 、 $S(O)_2NHCCH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、OH、 OCF_2CHF_2 、 $S(O)_2CH_3$ であり、前記シクロプロピルがさらに、1～3個のハロゲン原子で置換されていても良い、式Iの化合物、又は実施形態15～42、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0089】

本開示の実施形態46bでは、 R^6 がF、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCF_2CHF_2 、 OCH_2CHF_2 、シクロプロピル、又はO-シクロプロピルであり、前記シクロプロピルがさらに1～3個のハロゲン原子で置換されていても良い、式Iの化合物、又は実施形態15～42、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0090】

本開示の実施形態47では、 R^7 がハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、又はOHである、式Iの化合物、又は実施形態1～15及び29～46、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0091】

本開示の実施形態48では、 R^7 がF、 CF_3 、又はOHである、式Iの化合物、又は実施形態1～15及び29～46、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0092】

本開示の実施形態49では、 R^{8a} がHである、式Iの化合物、又は実施形態1～45、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0093】

本開示の実施形態50では、 R^{8b} がHである、式Iの化合物、又は実施形態1～46、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0094】

10

20

30

40

50

本開示の実施形態 5 1 では、 R^9 が $=O$ 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、又は C_{1-6} アルキル OH である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 3 0、4 0 ~ 5 0、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0095】

本開示の実施形態 5 2 では、 R^9 が O_2 、 $=O$ 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキル OH である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 3 0、4 0 ~ 5 0、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0096】

本開示の実施形態 5 3 a では、 R^9 が O_2 、 $=O$ 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 F 、 CF_3 、 CHF_2 、又は CH_2OH である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 3 0、4 0 ~ 5 0、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

10

【0097】

本開示の実施形態 5 3 b では、 R^9 が $=O$ 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 F 、 CF_3 、又は CH_2OH である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 3 0、4 0 ~ 5 0、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0098】

本開示の実施形態 5 4 では、 R^{10} が $=O$ 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル又は C_{1-6} アルキル OH である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 3 0、4 0 ~ 5 3、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

20

【0099】

本開示の実施形態 5 5 では、 R^{10} が $=O$ 、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 F 、 CF_3 、又は CH_2OH である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 3 0、4 0 ~ 5 3、又はその一つのクラス、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0100】

本開示の実施形態 5 6 では、 X が N であり、 Y が $C(R^5)$ であり、 Z が $C(R^5)$ である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0101】

本開示の実施形態 5 7 では、 X が $C(R^5)$ であり、 Y が N であり、 Z が $C(R^5)$ である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

30

【0102】

本開示の実施形態 5 8 では、 X が $C(R^5)$ であり、 Y が $C(R^5)$ であり、 Z が N である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0103】

本開示の実施形態 5 9 では、 X 、 Y 及び Z が $C(R^5)$ である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0104】

本開示の実施形態 6 0 では、 X が N であり、 Y が N であり、 Z が $C(R^5)$ である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

40

【0105】

本開示の実施形態 6 1 では、 X が N であり、 Y が $C(R^5)$ であり、 Z が N である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0106】

本開示の実施形態 6 2 では、 X が $C(R^5)$ であり、 Y が N であり、 Z が N である、式 I の化合物、又は実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか一つ、又は前記のいずれかの薬学的に許容

50

される塩である。

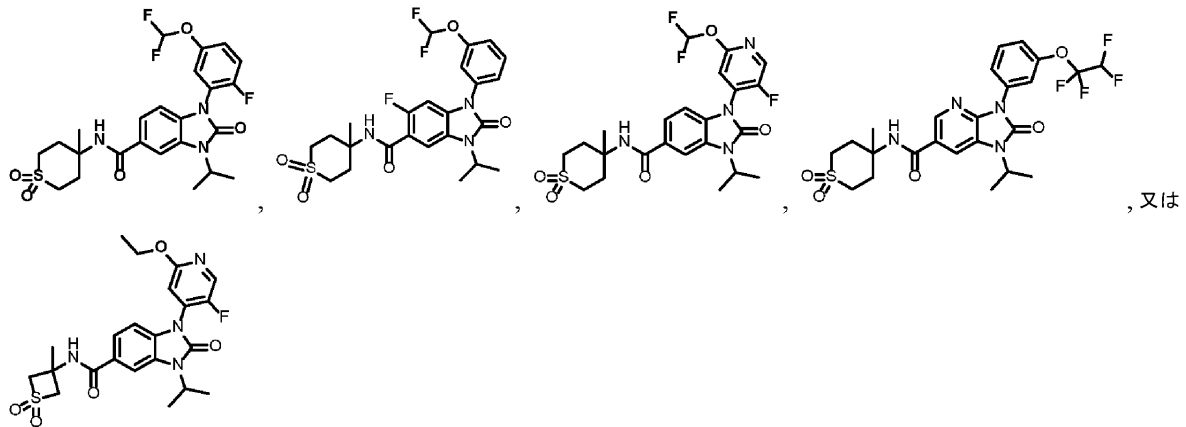
【 0 1 0 7 】

実施形態 6 3 では、本発明は、下記の実施例 1 ~ 1 2 9 のいずれか一つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 1 0 8 】

実施形態 6 4 では、本発明は、

【 化 2 2 】



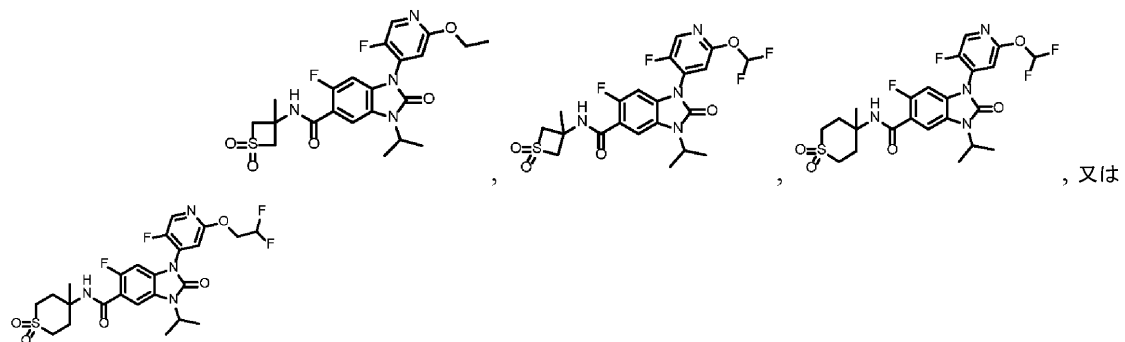
【 0 1 0 9 】

である、化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 1 0 】

実施形態 6 5 では、本発明は、

【 化 2 3 】



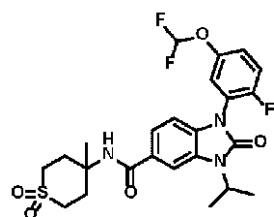
【 0 1 1 1 】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 1 2 】

実施形態 6 6 では、本発明は、

【 化 2 4 】



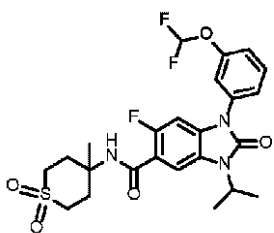
【 0 1 1 3 】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 1 4 】

50

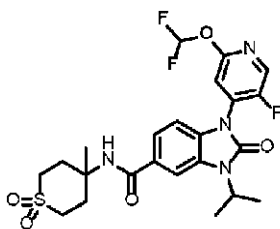
実施形態 67 では、本発明は、
【化 25】



10

【0115】

実施形態 68 では、本発明は、
【化 26】



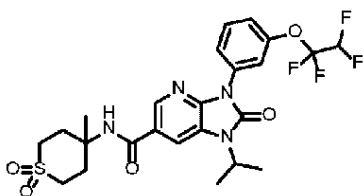
20

【0116】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0117】

実施形態 69 では、本発明は、
【化 27】



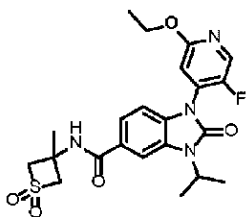
30

【0118】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0119】

実施形態 70 では、本発明は、
【化 28】



40

【0120】

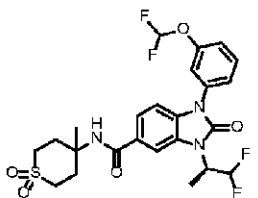
である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0121】

実施形態 71 では、本発明は、

50

【化 2 9】



【 0 1 2 2】

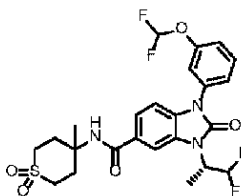
である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

10

【 0 1 2 3】

実施形態 7 2 では、本発明は、

【化 3 0】



20

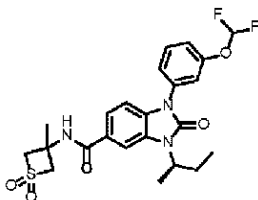
【 0 1 2 4】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 5】

実施形態 7 3 では、本発明は、

【化 3 1】



30

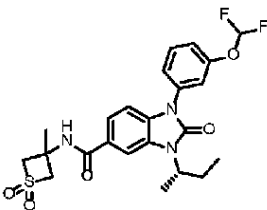
【 0 1 2 6】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 7】

実施形態 7 4 では、本発明は、

【化 3 2】



40

【 0 1 2 8】

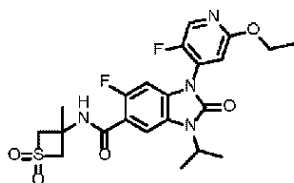
である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 9】

実施形態 7 5 では、本発明は、

50

【化 3 3】



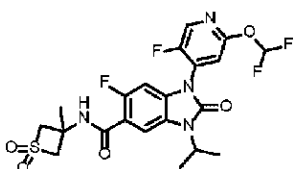
【 0 1 3 0】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 1】

実施形態 76 では、本発明は、

【化 3 4】



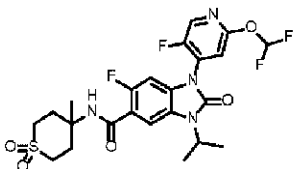
【 0 1 3 2】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 3】

実施形態 77 では、本発明は、

【化 3 5】



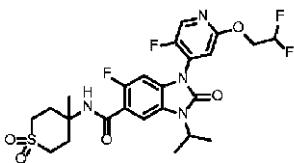
【 0 1 3 4】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 5】

実施形態 78 では、本発明は、

【化 3 6】



【 0 1 3 6】

である化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 7】

本発明の実施形態 79 では、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、

10

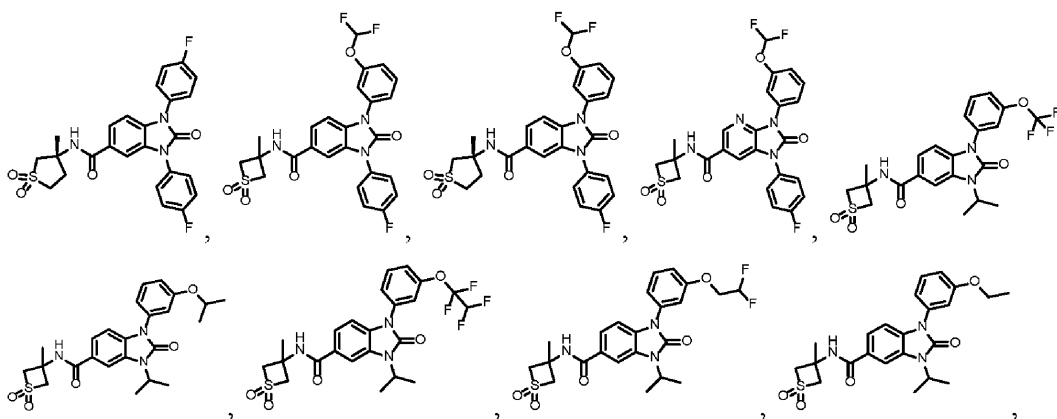
20

30

40

50

【化 3 7】



10

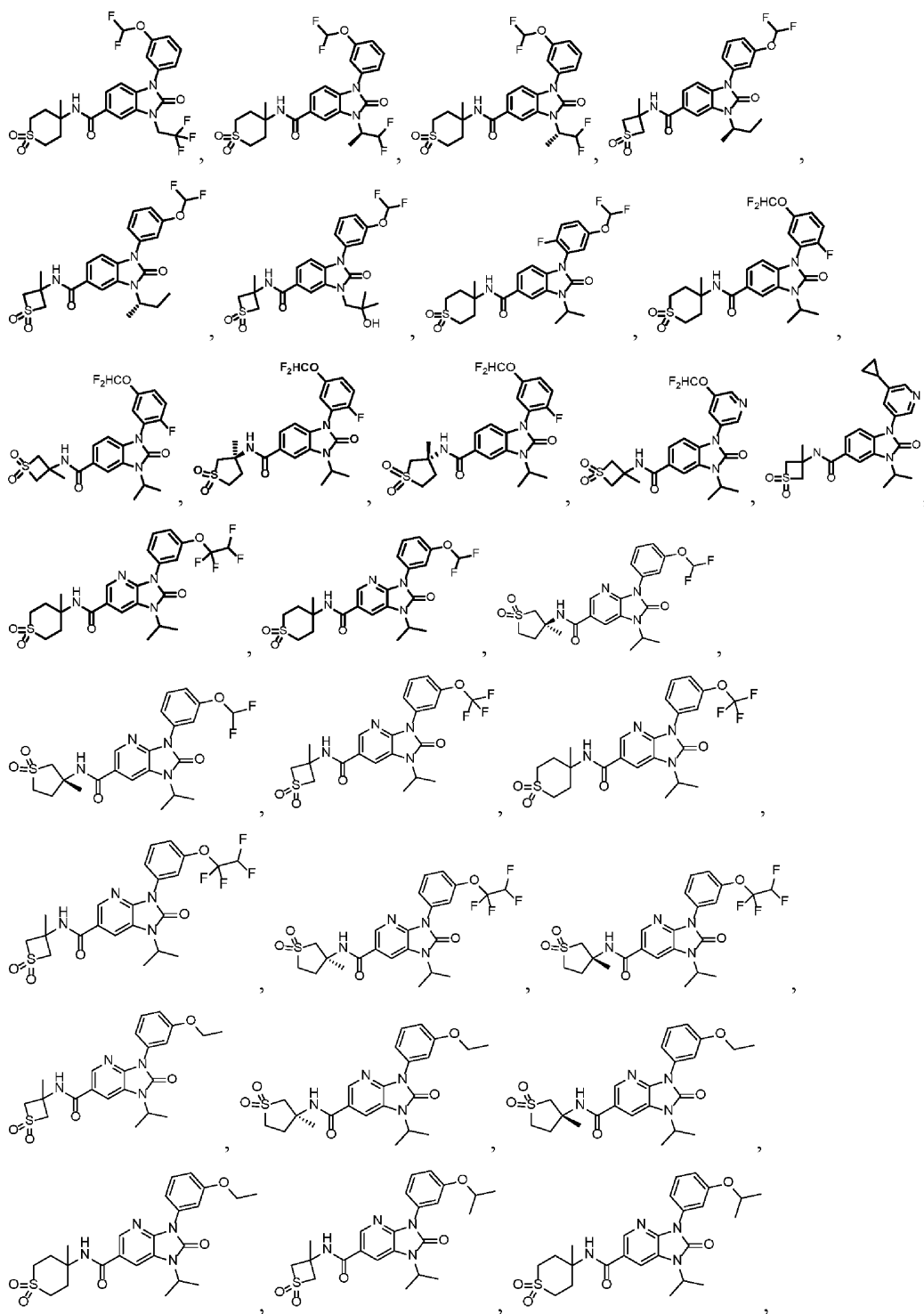
20

30

40

50





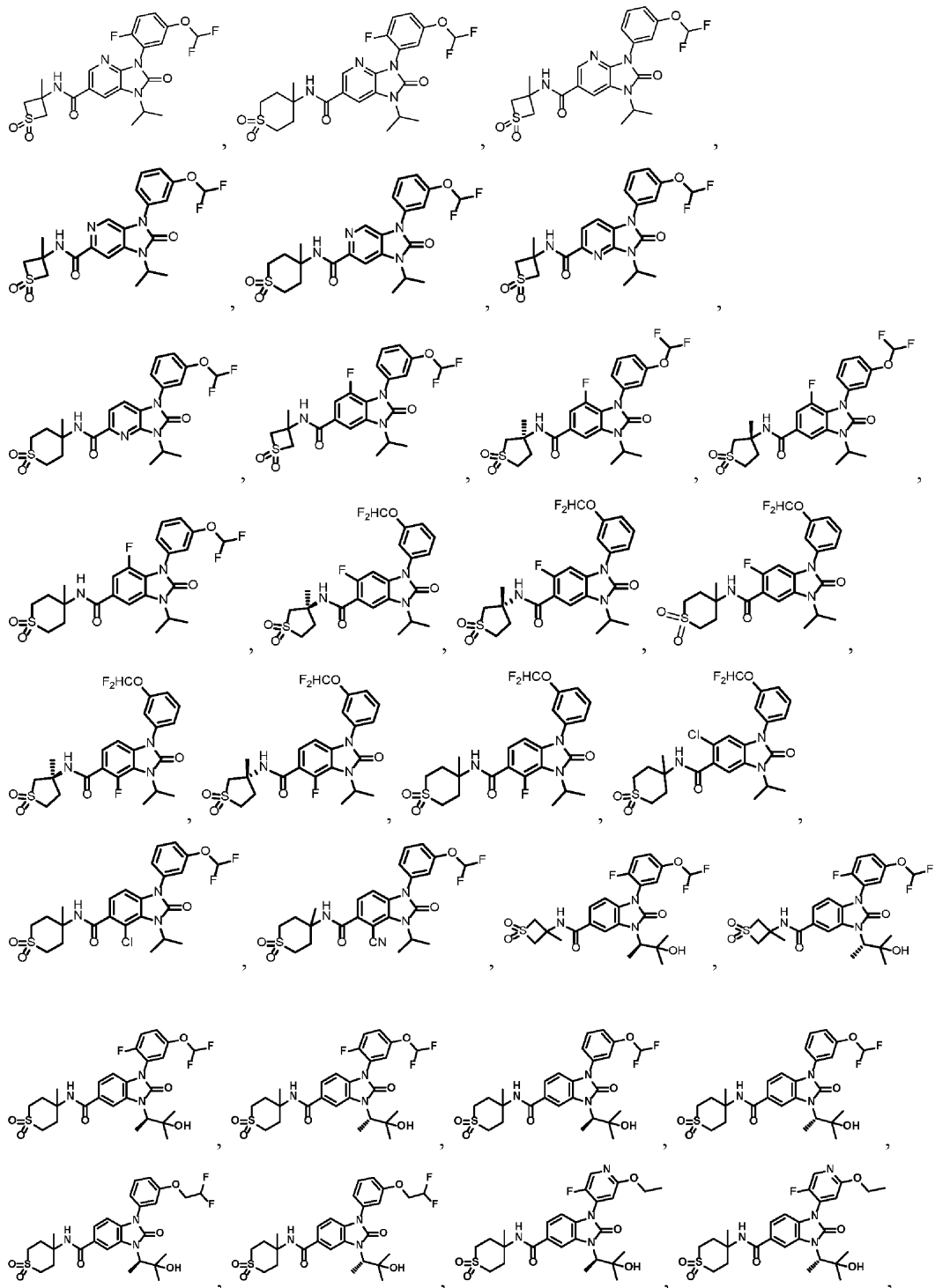
10

20

30

40

50



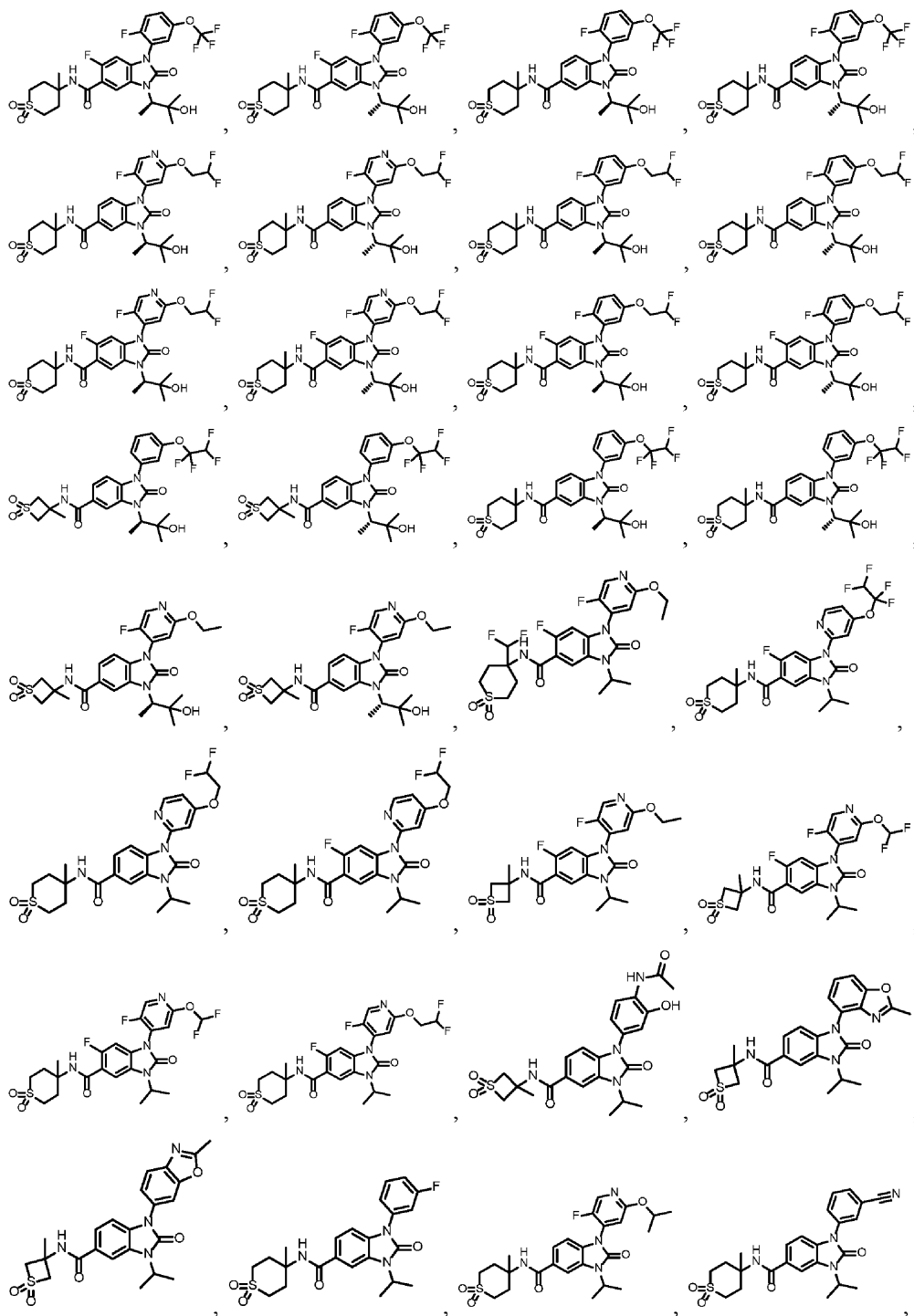
10

20

30

40

50



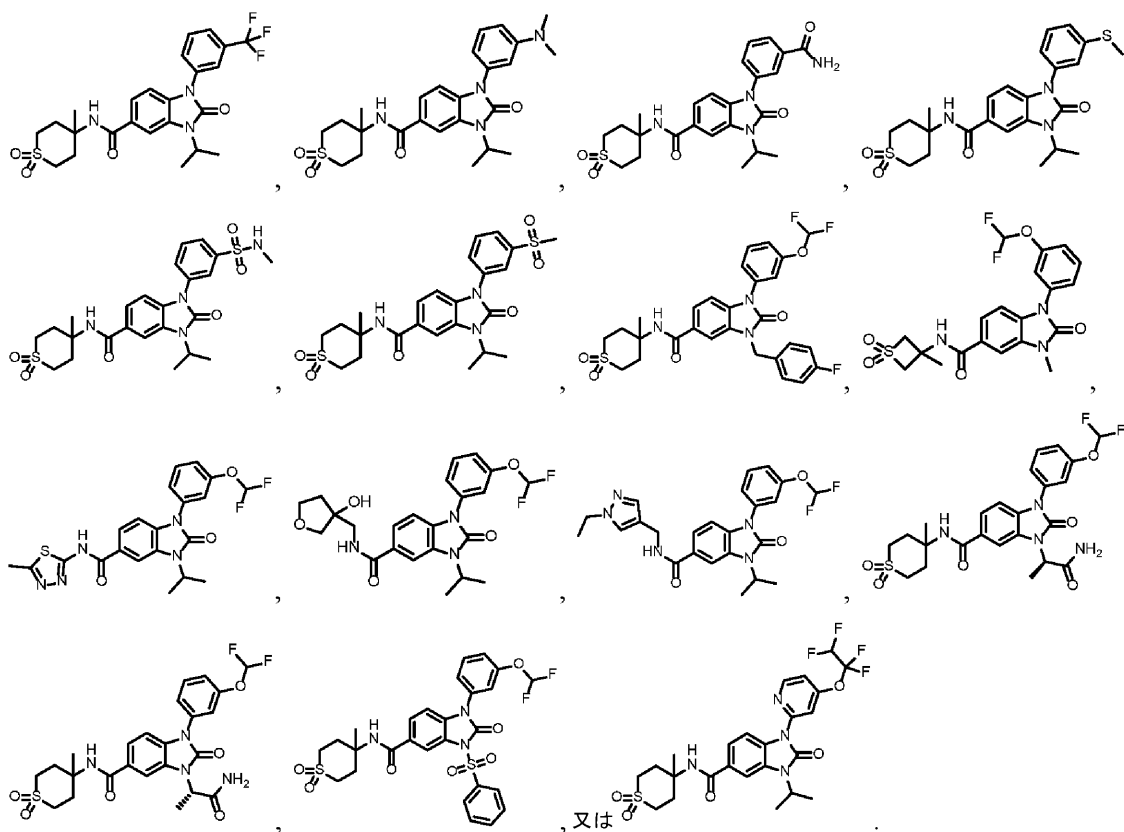
10

20

30

40

50



10

20

である。

【 0 1 3 8 】

本発明の実施形態 8 0 では、前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩は、

(R) - 1 , 3 - ビス (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシ
シドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベン
ゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N -
(3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒド
ロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル)
- N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 -
オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - N -
(3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒド
ロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2
- オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ベンゾイミダゾール - 5 - カ
ルボキサミド、

40

1 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1
- ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサ
ミド、

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2
- オキソ - 1 - [3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル] ベンゾイ
ミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (3
- メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール

50

- 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - エトキシフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、
3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - ピリジル] - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - シクロプロピルフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (シクロプロポキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル

10

20

30

40

50

- 1, 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - N - (2 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジメチル - プロピル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - N - [(3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロピラン - 4 - イル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

N - [(1 S, 2 R) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル] - 1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - N - [(1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 3 - イソプロピル - N - [(3 S) - 3 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チオラン - 3 - イル] - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - N - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロブチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - N - [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - プロピル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - N - [(1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル] - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 3 - シクロブチル - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 3 - シクロペンチル - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - エチル - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - エチル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - シクロプロピル - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

50

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

(R) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (1 , 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (1 , 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - (sec - ブチル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

(R) - 3 - (sec - ブチル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 3 - (sec - ブチル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

(R) - 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 -

50

10

20

30

40

50

4 - シアノ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N -
(4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 -

50

(R) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (3 -

50

(R) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H

50

- ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

N - (4 - (ジフルオロメチル) - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

1 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

1 - (2 - エトキシ - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

1 - (2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (4 - アセトアミド - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

50

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 1
 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ
 - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 1
 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ
 - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオ
 キシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ -
 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシビリジン - 4 - イル) - 3 - イソプロピル -
 N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) -
 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

10

1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキ
 シドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオ
 ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 ,
 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1
 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 -
 ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

20

1 - (3 - カルバモイルフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 -
 ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオ
 ピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルチオ) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒ
 ドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオ
 ピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) - 2 - オキソ
 - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

30

3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオ
 ピラン - 4 - イル) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3
 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) - N -
 (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 -
 オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - メチル - N - (3 - メチル - 1 ,
 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ
 [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (5 - メチル
 - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベ
 ンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

40

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - ((3 - ヒドロキシテトラヒドロ
 フラン - 3 - イル) メチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H
 - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾー
 ル - 4 - イル) メチル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベ
 ンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(R) - 3 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 - (ジフルオ
 ロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H -

50

チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、

(S) - 3 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド、又は

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (フェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

である。

10

【 0 1 3 9 】

本発明は、本明細書で定義の化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【 0 1 4 0 】

1 実施形態において、本発明は、治療上有効量の少なくとも一つの式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物である。

【 0 1 4 1 】

本発明はまた、治療上有効量の少なくとも一つの式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 4 2 】

本発明はまた、治療上有効量の少なくとも一つの式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び治療上有効量の少なくとも一つの他の医薬有効成分（例えば、化学療法剤）を含む医薬組成物を提供する。

20

【 0 1 4 3 】

本発明はまた、治療上有効量の少なくとも一つの式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び治療上有効量の少なくとも一つの他の医薬有効成分（例えば、化学療法剤）、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 4 4 】

1 実施形態において、本発明は、許容される担体及び式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎（ N A S H ）、線維症、2 型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認知低下、認知症、慢性腎疾患若しくは心不全などの心腎臓疾患を治療するための組成物を提供する。

30

【 0 1 4 5 】

1 実施形態において、本発明は、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎（ N A S H ）、線維症、2 型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認知低下、認知症、慢性腎疾患若しくは心不全などの心腎臓疾患を治療するための組成物を提供する。

【 0 1 4 6 】

1 実施形態において、本発明は、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎（ N A S H ）、線維症、2 型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認知低下、認知症、慢性腎疾患若しくは心不全などの心腎臓疾患を治療するための組成物を提供する。

40

【 0 1 4 7 】

1 実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者における肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎（ N A S H ）、線維症、2 型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認知低下、認知症、慢性腎疾患若しくは心不全などの心腎臓疾患を治療する方法であって、前記対象者に対して、治療上有効量の少なくとも一つの式 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を含む方法を提供する。

50

【 0 1 4 8 】

1 実施形態において、本発明は、処置を必要とする対象者における肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、線維症、2型糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、認識低下、認知症、慢性腎疾患若しくは心不全などの心腎臓疾患を治療する方法であって、治療上有効量の少なくとも一つの式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 4 9 】

前記本発明の方法は、少なくとも一つの本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む。

10

【 0 1 5 0 】

別の実施形態において、本発明は、NASH及び/又は線維症の治療方法であって、処置を必要とする患者に対して、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含む。

【 0 1 5 1 】

別の実施形態において、本発明は、NASH及び/又は線維症の治療方法であって、処置を必要とする患者に対して、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を投与することを含む方法を含む。

【 0 1 5 2 】

別の実施形態において、本発明は、NASH及び/又は線維症の治療方法であって、処置を必要とする患者に対して、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与することを含む方法を含む。

20

【 0 1 5 3 】

別の実施形態において、本発明は、NASH及び/又は線維症の治療方法であって、処置を必要とする患者に対して、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することを含む方法を含む。

【 0 1 5 4 】

別の実施形態において、本発明は、NASH及び/又は線維症を治療するための医薬の製造における、式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 1 5 5 】

別の実施形態において、本発明は、NASH及び/又は線維症を治療するための医薬の製造のための式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を含む。

30

【 0 1 5 6 】

「アルキル」は、記されている場合は特定数の炭素原子を有する分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。数が特定されていない場合、直鎖アルキル基の場合は1～6個の炭素原子が意図され、分岐アルキル基の場合は及び3～7個の炭素原子が意図される。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、*sec*-及び*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニルなどがある。例えば、「C₁₋₆アルキル」という用語は、以下のように定義される「C₁₋₄アルキル」のすべてに加えて、5若しくは6個の炭素原子を有する、すべての可能な異性体を含む、直鎖若しくは分岐アルキル基を含む。「C₁₋₆アルキル」は、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有する、全ての可能な異性体を含む直鎖若しくは分岐アルキル基を意味し、ヘキシル及びペンチル異性体のそれぞれを含むC₁₋₆アルキルに包含されるアルキル基のそれぞれ並びに*n*-、*iso*-、*sec*-及び*tert*-ブチル（ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、総称して「C₄アルキル」；Bu＝ブチル）、*n*-及び*i*-プロピル（プロピル、*i*-プロピル、総称して「C₃アルキル」；Pr＝プロピル）、エチル（Et）及びメチル（Me）を含む。アルキル基に一般的に使用される略称を本明細書を通じて使用し、例えば、メチルは「Me」又はCH₃又は例えば

40

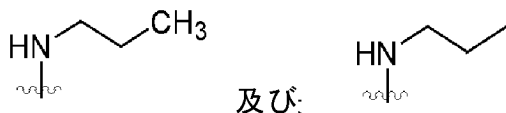
【化 3 8】



【0 1 5 7】

のような末端基として延長された結合である記号によって表すことができ、エチルは、「Et」又は CH_2CH_3 によって表すことができ、プロピルは、「Pr」又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表すことができ、ブチルは「Bu」又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表すことができる等である。例えば、下記構造：

【化 3 9】



10

【0 1 5 8】

は、等価な意味を有する。 C_{1-6} アルキルは、*n*-、イソ-、*sec*-及び*t*-ブチル、*n*-及びイソプロピル、エチル及びメチルを含む。数が特定されていない場合、直鎖若しくは分岐アルキル基については1～6個の炭素原子が意図される。

【0 1 5 9】

「アルコキシ」は、酸素に連結したアルキル基を指す。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどがある。

20

【0 1 6 0】

「アリール」は、6～14個の環炭素原子を含む芳香族単環式又は多環式環部分を指す。1実施形態において、アリール基は、約6～10個の環炭素原子を含む。単環式アリール環にはフェニルなどがあるが、これに限定されるものではない。多環式環には、ナフチル及びフェニルが C_{5-7} シクロアルキル環又は C_{5-7} シクロアルケニル環と縮合している二環式環などがあるが、これらに限定されるものではない。アリール基は、本明細書で定義される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい。結合は、任意の環の炭素原子のいずれかを介してであることができる。

30

【0 1 6 1】

「縮合アリール」は、複素環又はシクロアルキルと縮合したアリール環を指す。

【0 1 6 2】

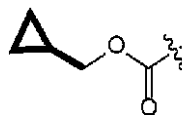
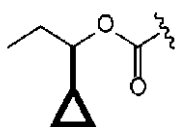
「ハロゲン」又は「ハロ」には、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などがある。

【0 1 6 3】

「シクロアルキル」は、約3～10個の環炭素原子を含む非芳香族単環式又は多環式環系を指す。原子数が指定されていない場合、3～10個の炭素原子が意図される。シクロアルキルは縮合して、1～3個の炭素環を形成することもできる。単環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルなどがある。シクロアルキル基は、置換されていないか、同一若しくは異なっているもよく、本明細書で定義された通りである1以上の環系置換基で置換されている。「 C_{3-6} シクロアルキル」という用語は、3～6個の環炭素原子を有するシクロアルキル基を指す。したがって、例えば、「 C_{3-6} シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルのそれぞれが含まれる。シクロアルキルがアルキル基上の置換基である場合、そのシクロアルキル置換基は、アルキル基における任意の利用可能な炭素に結合していることができる。下記のもの、置換基が太字のシクロプロピルである、アルキル基上の -C_{3-6} シクロアルキル置換基を示したものである。

40

【化 40】



【0164】

「ハロアルキル」は、アルキル基の水素原子の1以上がハロゲンで置き換わっている、本明細書で定義のアルキル基を指す。1実施形態において、ハロアルキル基は、1～6個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の非限定的な例には、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 、 CF_2CF_3 、 CF_2CHF_2 、 CH_2Cl 及び CCl_3 などがある。「 C_{1-6} ハロアルキル」又は「ハロ C_{1-6} アルキル」という用語は、1～6個の炭素を有するハロアルキル基を指す。

10

【0165】

「ハロアルコキシ」、「ハロアルキル-O」及び「ハロ(C_{1-6})アルコキシ」などの誘導体は互換的に使用され、酸素原子を介して連結されたハロ置換されたアルキル基を指す。

【0166】

ハロアルコキシには、モノ置換された及び複数ハロ置換されたアルコキシ基などがある。例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、及びブロメトキシには OCH_2CF_3 、 OCH_2CHF_2 、 OCF_2CF_3 、及び OCF_2CHF_2 も含まれる。

20

【0167】

「複素環(heterocyclyl)」、「複素環(heterocycle)」又は「複素環式(heterocyclic)」は、環中の1以上の原子、ヘテロ原子が炭素以外の元素である単環式環構造を指す。

【0168】

ヘテロ原子は、代表的には、O、S、又はN原子である。複数のヘテロ原子を含む複素環は、異なるヘテロ原子を含み得る。二環式環部分には、縮合、スピロ環式及び架橋二環式環などがあり、環のいずれでも1以上のヘテロ原子を含むことができる。分子の残りの部分に結合した環は、ヘテロ原子を含んでも含まなくてもよい。二環式複素環のいずれの環も、飽和、部分不飽和、又は不飽和であることができる。複素環は、環炭素原子、環酸素原子又は環窒素原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。複素環基の例としては、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、アゼチジン、オキシラン、又はアジリジンなどがある。

30

【0169】

「二環式複素環(bicyclic heterocyclyl)」、「二環式複素環(bicyclic heterocycle)」又は「二環式複素環(bicyclic heterocyclic)」は、別の環系に縮合した複素環を指す。縮合は架橋されていても架橋されていなくてもよい。

【0170】

断りのない限り、本明細書で使用される「ヘテロアリアル」という用語は、各環に最大10個の原子の安定な単環式、二環式又は三環式環を表し、少なくとも1つの環は芳香族であり、O、N及びSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む。この定義の範囲内のヘテロアリアル基には、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリ

40

50

ニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキノリニル、メチレンジオキシベンゼン、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル及びテトラヒドロキノリンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0171】

「縮合ヘテロアリール」は、アリール又はヘテロアリールと縮合したヘテロアリールである。

【0172】

「オキソ」は、二重結合によって原子に連結された酸素を意味する。オキソ基の例は、ケトン、スルホキシド、スルホン及びサルフェートにおける二重結合酸素である。

【0173】

「ヒドロキシアルキル」又は「ヒドロキシ(C₁₋₃)アルキル」は、ヒドロキシル(-OH)基によって置き換わった1以上の水素原子を有するアルキル基を意味する。

【0174】

「シアノアルキル」は、シアノ(-CN)基によって置き換わった1以上の水素原子を有するアルキル基を意味する。

【0175】

「ヒドロキシハロアルキル」は、ヒドロキシル(-OH)基によって置き換わった1以上の水素原子、及びハロゲンによって置き換えられた1以上の水素原子を有するアルキル基を意味する。

【0176】

「ヒドロキシシクロアルキル」は、ヒドロキシル(-OH)基によって置き換わった1以上の水素原子を有する環状アルキル基を意味する。

【0177】

「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む製造品、並びに特定の成分を特定の量で組み合わせることから直接又は間接に生じる任意の製造物を包含することを意図している。

【0178】

「少なくとも一つ」という用語は、1以上を意味する。本発明の化合物の数に関する「少なくとも一つ」の意味は、化学療法剤の数に関する意味とは無関係である。

【0179】

「化学療法剤」という用語は、がんを治療するための薬剤(医薬品又は医薬有効成分)(すなわち、抗腫瘍剤)を意味する。

【0180】

「有効量」という用語は、「治療上有効量」を意味する。「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医師、医師又は他の臨床関係者によって求められている、組織、系、動物又はヒトにおいて生理的応答又は医学的応答を誘発する活性化合物又は医薬の量を意味する。

【0181】

「がんを治療する」又は「がんの治療」という用語は、がん状態に苦しむ哺乳動物への投与を指し、がん細胞を死滅させることによってがん状態を緩和する効果を指し、またがんの増殖及び/又は転移の阻害をもたらす効果も指す。

【0182】

本明細書で言及されている場合を除き、本明細書で使用される「炭素環」という用語(及び「炭素環」又は「カルボシクリル」などのその変形)は、別段の断りがない限り、C₃からC₆の単環式環、例えばC₃₋₆単環式炭素環を指す。炭素環は、安定な化合物をもたらす任意の炭素原子で分子の残りの部分に結合することができる。飽和炭素環には、例えば「シクロアルキル」環、例えばシクロプロピル、シクロブチルなどが含まれる。不飽

10

20

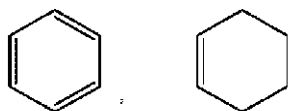
30

40

50

和炭素環には、例えば下記のものなどがある。

【化 4 1】



【0183】

断りのない限り、「飽和複素環」という用語は、安定な 4 ～ 7 員の単環式ヘテロ原子含有環系を指し、これは、炭素原子と、N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子とからなり、窒素及び硫黄ヘテロ原子は酸化されていても良く、窒素ヘテロ原子は四級化されていても良い。特に有用なものは、1 個若しくは 2 個の窒素原子と組み合わせた 1 個の酸素若しくは硫黄、1 ～ 4 個の窒素原子、又は 1 個の酸素若しくは硫黄を含む環である。複素環は、安定な構造の作成をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子に結合していることができる。代表的な例には、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペリジン、オキサン、チアン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、トリチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン及びホモピペラジンなどがある。例えば、「飽和 6 員複素環」は、安定な 6 員単環式ヘテロ原子含有環系である。飽和 6 員複素環の 1 例はピペリジンである。同様に、限定するものではないが、「飽和 4 員複素環」は、安定な 4 員単環式ヘテロ原子含有環系である。

【0184】

本明細書で断りが無い限り、「不飽和複素環」という用語は、指定数の原子環員（例えば、5 員）、例えば指定数のヘテロ原子（例えば、N、O 又は S から独立に選択される 1、2、3 若しくは 4 個のヘテロ原子）を有する単環式不飽和複素環、例えば、1 個の窒素（ピロール）、1 個の酸素（フラン）又は 1 個の硫黄（チオフエン）原子を含む 5 員環、1 個の窒素と 1 個の硫黄原子を含む 5 員環（チアゾール）、1 個の窒素と 1 個の酸素原子を含む 5 員環（オキサゾール又はイソオキサゾール）、2 個の窒素原子を含む 5 員環（イミダゾール又はピラゾール）、3 個の窒素原子を含む 5 員芳香環（トリアゾール）、1 個の酸素、1 個の窒素若しくは 1 個の硫黄原子を含む 5 員芳香環、酸素、窒素及び硫黄から独立に選択される 2 個のヘテロ原子を含む 5 員芳香環（例えば、オキサゾール）を指す。さらなる例は、チオフエン、イミダゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、及びイソキサゾールである。例えば、「不飽和 6 員複素環」は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 6 個の原子環員を含む 6 員環である。同様に、「不飽和 5 員複素環」は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 個の原子環員を含む 5 員環である。

【0185】

「安定な」化合物は、調製及び単離することができ、その構造及び特性が、本明細書に記載の目的（例えば、対象者への治療的又は予防的投与）のためにその化合物の使用が十分可能な期間にわたり本質的に変化しないである又は変化しないようにすることができる化合物である。

【0186】

本開示の化合物は、式 I 及びその実施形態によって包含される安定な化合物に限定される。例えば、式 I で定義される特定の部分は、置換されていなくても置換されていてもよく、後者は、その部分について化学的に可能であり、安定な化合物をもたらす置換パターン（すなわち、置換基の数及び種類）を包含することを意図している。

【0187】

「置換されている」という用語は、指定された原子上の 1 以上の水素が、指定された群から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、ただし、存在する環境下での指定された原子の通常の価数を超えてはならず、その置換によって安定な化合物となる

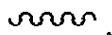
ものである。複数の置換基部分が開示又は特許請求される場合、その置換された化合物は、開示又は特許請求される置換基部分の 1 以上によって、1 回又は複数回独立に置換され得る。独立して置換されるとは、(2 以上の) 置換基が同一であっても異なってもよいことを意味する。置換基及び / 又は可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基自体が複数の基で置換されている場合、安定な構造が得られる限り、これらの複数の基は同一炭素上にあっても異なる炭素上にあってもよいことが理解される。置換されていても良いとは、指定された任意の置換基を含む化合物、並びにその任意の置換基を含まない化合物を意味する。

【 0 1 8 8 】

本明細書で使用される場合、波線：

10

【 化 4 2 】



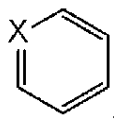
【 0 1 8 9 】

は、化合物の残りの部分への結合箇所を示す。

【 0 1 9 0 】

環原子が、例えば

【 化 4 3 】



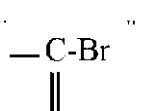
20

【 0 1 9 1 】

のように「 X 」などの可変要素によって表される場合、その可変要素は、その原子に関連する環結合を描くことなく、可変要素の環位置に位置する原子を示すことによって定義される。たとえば、上記の環における X が窒素である場合、その定義は「 N 」を示し、それに関連する結合は表示されない。たとえば、「 = N - 」は表示しない。同様に、X が臭化物で置換された炭素原子である場合、その定義は「 C - Br 」を示し、それに関連する結合を描かない。例えば、

30

【 化 4 4 】



は描かない。

【 0 1 9 2 】

本発明は、プロドラッグ及び溶媒和物として作用する式 I の化合物の誘導体も含む。本発明の範囲内の化合物へのイン・ビボでの変換をもたらす本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ修飾もまた、本発明の範囲内である。プロドラッグは、患者への投与後、通常の代謝プロセス又は化学プロセスによって、血液中での加水分解などによって体内で式 I の化合物に変換される。そのようなプロドラッグには、高いバイオアベイラビリティ、組織特異性及び / 又は細胞送達を示して、I の化合物の薬剤吸収を改善するものなどがある。そのようなプロドラッグの効果は、親油性、分子量、電荷、及び薬物の透過特性を決定する他の物理化学特性などの物理化学特性の改変によって生じ得るものである。

40

【 0 1 9 3 】

例えば、エステルは、任意に、利用可能なカルボン酸基のエステル化によって、又は化合物中の利用可能なヒドロキシル基でのエステルの形成によって作ることができる。同様に、不安定なアミドを作ることができる。本発明の化合物の薬学的に許容されるエステル又はアミドは、特にイン・ビボで加水分解されて酸 (又は変換が起こる流体又は組織の p

50

Hに応じて - C O O -) 又はヒドロキシ形態に戻ることができるプロドラッグとして作用するように調製することができることから、本発明の範囲内に包含される。徐放製剤又はプロドラッグ製剤として使用するための溶解度又は加水分解特性を改変するための当技術分野で知られているエステル及びアシル基が含まれる。薬学的に許容されるプロドラッグ修飾の例には、 - C₁ - 6 アルキルエステル及びフェニルエステルで置換された - C₁ - 6 アルキルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0194】

「セライト (Celite) (登録商標)」 (Fluka) 珪藻土は珪藻土であり、「セライト (celite)」と称することができる。可変要素 (例えば、R¹ など) がいずれかの構成要素又は式 I 若しくは本明細書における他の一般式において複数個ある場合、各場合でのその定義は、他の全ての場合でのその定義から独立している。置換基及び / 又は可変要素の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物が得られる場合に限り許容される。本発明の化合物を選ぶに当たり、各種置換基、すなわち R¹ などを、化学構造の連結性及び安定性についての公知の原則に一致するように選択すべきであることは当業者であれば認識しているであろう。逆の内容が明瞭に記載されていない限り、命名された置換基による置換は、環中の任意の原子上で許容されるが (例えば、アリール、ヘテロアリール環、又は飽和複素環)、ただし、そのような環置換は化学的に許容され、安定な化合物となるものとする。

10

【0195】

留意すべき点として、化学名と構造の間に矛盾がある場合は、構造が優先すると理解される。

20

【0196】

構造式 I の化合物は、1 以上の不斉中心を含み得ることから、ラセミ体及びラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物、及び個々のジアステレオマーとして生じ得る。式 I の化合物に存在する不斉中心は全て、互いに独立に、S 配置又は R 配置を有することができる。キラル炭素への結合が本発明の構造式において直線として描かれている場合、そのキラル炭素の (R) 及び (S) 配置の両方、したがってエナンチオマー及びその混合物の両方が当該式に包含されることが理解される。同様に、化合物名がキラル炭素のキラル指定なしに記載されている場合、そのキラル炭素の (R) 及び (S) 配置の両方、したがって個々のエナンチオマー及びその混合物がその名称に包含されることが理解される。特定の立体異性体又はその混合物の製造は、そのような立体異性体又は混合物が得られた実施例において特定することができるが、これは決して、すべての立体異性体及びその混合物が本発明の範囲内にあることを包含することを制限するものではない。

30

【0197】

本発明の化合物は、全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマー並びにあらゆる比率での 2 以上の立体異性体の混合物、例えばエナンチオマー及び / 又はジアステレオマーの混合物を含むものである。従って、エナンチオマーは、ラセミ体の形態の、及び二つのエナンチオマーのあらゆる比率での混合物の形態の、左旋性及び右旋性化学鏡像体双方としての、エナンチオマー的に純粋な形態の本発明の対象である。シス / トランス異性の場合には、本発明は、シス型及びトランス型の両方、並びにこれらの形態のあらゆる比率での混合物を含む。本発明は、構造式 I の化合物のそのような全ての立体異性体型を包含するものである。

40

【0198】

構造式 I の化合物は、例えば、好適な溶媒、例えば、MeOH 若しくは EtOAc 又はその混合物からの分別結晶化によって、又は光学的に活性な固定相を用いるキラルクロマトグラフィーを介して、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。任意に、立体異性体の分離の前に誘導体化を行うことができる。立体異性体の混合物の分離は、式 I の化合物の合成時に中間段階で行うことができるか、最終ラセミ生成物について行うことができる。絶対立体化学は、必要であれば、既知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化された結晶性生成物又は結晶性中間体の X 線結晶学によって決定して

50

もよい。別法として、式 I の化合物のいずれかの立体異性体又は異性体は、光学的に純粋な出発物質又は既知の絶対立体配置の試薬を用いて立体特異的合成によって得ることができる。本発明は、全てのそのような異性体、並びにそのようなラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び互変異体及びそれらの混合物の塩、溶媒和物（水和物など）及び溶媒和塩を含む。

【0199】

所望に応じて、化合物のラセミ混合物を、個々のエナンチオマーが単離されるように分離することができる。分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物とカップリングしてジアステレオマー混合物を形成し、引き続いて分別結晶又はクロマトグラフィーのような標準的な方法により個々のジアステレオマーに分離するような、当該分野で公知の方法によって行うことができる。カップリング反応は多くの場合、エナンチオマー的に純粋な酸又は塩基を用いる塩の形成である。次いで、ジアステレオマー誘導体を、付加されたキラル残基の開裂によって純粋なエナンチオマーに変換することができる。化合物のラセミ混合物は、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー法によって直接分離することもでき、その方法は当該分野でよく知られている。

10

【0200】

オレフィン性二重結合を含む本明細書に記載された式 I の化合物については、別段の記載がない限り、E 及び Z 幾何異性体の両方を含むものである。

【0201】

本明細書に記載の化合物の一部は、1 以上の二重結合の移動を伴う水素の異なる結合点を有する互変異体として存在することができる。例えば、ケトン及びそれらのエノール形態はケト - エノール互変異体である。個々の互変異体並びにその混合物は、本発明の式 I の化合物に含まれる。

20

【0202】

構造式 I の化合物において、原子はそれらの天然同位体の豊富度を呈することができ、又は原子の 1 以上は、同一の原子番号を有するが天然で支配的に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する特定の同位体で人工的に豊富化することができる。本明細書に記載及び特許請求される本発明は、構造式 I の化合物並びにそれらの実施形態の全ての好適な同位体バリエーションを含むものである。例えば、水素（H）の異なる同位体型はプロチウム（ ^1H ）及び重水素（本明細書では D とも示される ^2H ）を含む。プロチウムは、天然で見られる支配的な水素同位体である。重水素についての豊富化が、イン・ビボ半減期の増大、又は用量要件の低下のようなある種の治療的利点を提供することができる。構造式 I 内の同位体的に豊富化された化合物は、当業者によく知られた従来の技術によって、又は適切な同位体的に豊富化された試薬及び / 又は中間体を用いて、本明細書における図式及び実施例に記載のものに類似のプロセスによって、不要な実験を行うことなく製造することができる。

30

【0203】

構造式 I の化合物が、薬学的に許容される塩として、又は遊離化合物若しくはその薬学的に許容される塩への前駆体として使用される場合、又は他の合成操作では薬学的に許容されるものではない塩として製造され得ることは理解されよう。実施例の化合物などの本発明の化合物は、生理的適合性が低いために医薬での使用には直接適さないが、例えば化学反应用又は生理的に許容される塩の製造用の中間体として使用可能である式 I の化合物の全ての塩も含み得る。

40

【0204】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。「薬学的に許容される塩」という用語は、無機若しくは有機塩基及び無機若しくは有機酸などの薬学的に許容される無毒性塩基又は酸から製造される塩を指す。

【0205】

「医薬として許容される塩」という用語に包含される塩基性化合物の塩は、遊離塩基を

50

好適な有機もしくは無機酸と反応させることで通常は製造される本発明の化合物の無毒性塩を指す。本発明の塩基性化合物の代表的な塩には、次のもの：酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、2塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート (e s t o l a t e)、エシレート (e s y l a t e)、フマル酸塩、グルセプテート (g l u c e p t a t e)、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 (g l y c o l l y l a r s a n i l a t e)、ヘキシルレゾルシン酸塩、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、イソチオン酸塩 (i s o t h i o n a t e)、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロミド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (エンボネート)、パルミチン酸塩、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、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、吉草酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、好適なその医薬として許容される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの無機塩基から誘導される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態において、酸性化合物の塩には、次のもの：アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、及びナトリウム塩である。

10

20

【0206】

式Iの化合物は、水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、アルコキシド及びアンモニア、有機塩基若しくは別の形で塩基性アミノ酸などの塩基性試薬と、安定なアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又は任意に置換されたアンモニウム塩を形成する。

【0207】

医薬として許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級及び3級アミン類、環状アミン類、ジシクロヘキシルアミン類及び塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩などがある。また、塩基性窒素含有基が、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチルなどの低級アルキルハライド；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルなどの硫酸ジアルキル；塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルなどの長鎖ハライド、臭化ベンジル及びフェネチルなどのアラルキルハライド及びその他などの薬剤で四級化されていても良い。

30

40

【0208】

立体異性体を含む、塩形成することができる式Iの化合物からの薬理的に許容される塩の調製は、例えば、本発明の化合物を当量及び所望の酸、塩基などを含む溶液と混合し、次に塩の濾過又は溶媒留去によって所望の塩を回収することによる等の公知の方法で実施される。本発明の化合物及びその塩は、水、エタノール又はグリセロールなどの溶媒と溶媒和物を形成することができる。本発明の化合物は、側鎖の置換基の種類に応じて、酸付加塩及び塩基との塩を同時に形成することができる。

【0209】

式Iの化合物が同時に分子中に酸性基と塩基性基を同時に含む場合、本発明は、言及された塩型に加えて、内部塩又はベタイン (両性イオン) も含む。当業者には公知である一

50

般的方法によって、例えば溶媒若しくは分散媒中での有機若しくは無機の酸若しくは塩基との組み合わせによって、又は他の塩からの陰イオン交換又は陽イオン交換によって式Ⅰの化合物から塩を得ることができる。

【0210】

本発明は、構造式Ⅰの化合物、並びにその塩、特にはそのような化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物及びその溶媒和塩形態を含み、そのような形態は別断の断りがない限り可能である。

【0211】

さらに、本発明の化合物は、非晶質型及び／又は1以上の結晶型で存在し得るものであり、従って、式Ⅰの化合物の全ての非晶質型及び結晶型並びにそれらの混合物が本発明の範囲に包含されるものとする。さらに、本発明の化合物の一部は、水と（即ち水和物）、又はEtOAcなど（これに限定されるものではない）の一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成することができる。本発明の化合物のそのような溶媒和物及び水和物、特に薬学的に許容される溶媒和物及び水和物は同様に、非溶媒和型及び無水型とともに本発明の範囲に包含される。

10

【0212】

従って、前記一般構造式に包含される化合物、実施例に記載され本明細書で特許請求される実施形態及び具体的な化合物は、塩類、全ての可能な立体異性体及び互変異体、物理形態（例えば、非晶質及び結晶型）、それらの溶媒和物及び水和物型及びこれらの形態のいずれかの組み合わせ、並びにそれらの塩、プロドラッグ型、及びそれらのプロドラッグ型の塩（そのような型は、別段の断りがない限り可能である。）を包含する。

20

【0213】

本発明はまた、薬学的に許容されるビヒクル、担体、添加剤及び／又は他の活性物質及び補助剤とともに、少なくとも一つの式Ⅰの化合物及び／又は式Ⅰの化合物の薬学的に許容される塩及び／又は式Ⅰの化合物の任意の立体異性体形態又は式Ⅰの化合物の立体異性体形態の薬学的に許容される塩を含む医薬に関するものでもある。

【0214】

本発明による医薬は、経口、吸入、直腸又は経皮投与によって、又は皮下、関節内、腹腔内又は静脈注射によって投与することができる。経口投与が好ましい。式Ⅰの化合物によるステント及び体内の血液と接触する他の表面のコーティングが可能である。

30

【0215】

本発明はまた、少なくとも一つの式Ⅰの化合物を、薬学的に許容される担体及び任意にさらなる適切な活性物質、添加剤又は補助剤を使用して適切な投与形態にすることを含む、医薬の製造方法に関するものでもある。

【0216】

本発明は、下記に記載の、そして本発明の化合物を得ることができる式Ⅰの化合物の製造方法に関するものでもある。

【0217】

「治療上有効（又は効果的）量」という用語及び「治療に効果的な量」のような同様な記載は、動物若しくはヒトでの処置される障害、状態若しくは疾患（即ち、DGAT2活性に関連する障害、状態若しくは疾患）を軽減するであろう医薬の量を意味するものである。「予防上有効（又は効果的な）量」という用語及び「予防に効果的な量」のような同様な記載は、動物若しくはヒトでの処置される障害、状態若しくは疾患（即ち、DGAT2活性に関連する障害、状態若しくは疾患）の症状又は発生を予防又は低下させる医薬の量を意味するものである。例として、患者に投与される用量は、所望の血圧低下を達成するように選択することができ；患者に投与される用量は、目標とする血圧に達成するように経時的に量を決定してもよい。本発明の化合物を利用する投与計画は、患者のタイプ、生物種、年齢、体重、性別及び医学的状态；治療すべき状態の重度；投与するのに選択される化合物の効力；投与経路；及び患者の腎臓及び肝臓の機能などの各種因子に従って選択される。これらの因子を考慮することは、状態の進行を予防し、対抗し、又は阻止す

40

50

るのに必要な治療上有効な又は予防上有効な用量を決定する目的で、十分に、通常の技術を有する臨床家の権限内にある。具体的な1日用量は、同時に、例えば、肝脂肪変性、糖尿病、肥満、高脂血症、高コレステロール血症の治療のための治療上有効量、及び例えば、NASHの治療のための予防上有効量の両方であり得ることは明らかである。

【0218】

式Iの化合物を用いることによってDAGT2を阻害することで治療又は予防可能な障害、状態及び疾患は、例えば、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、線維症、高脂血症、I型糖尿病、II型糖尿病、認識低下、認知症、冠動脈性心疾患、虚血性脳卒中、再狭窄、末梢血管疾患、間欠性跛行、心筋梗塞、異脂肪血症、食後脂質異常症、肥満、骨粗鬆症、高血圧、鬱血心不全、左心室肥大、末梢動脈疾患、糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、系球体硬化症、慢性腎不全、糖尿病性神経障害、メタボリック・シンドローム、X症候群、冠動脈性心疾患、狭心症、血栓症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、卒中、高血糖、高インシュリン血症、高トリグリセリド血症、高トリグリセリド血症、インシュリン耐性、耐糖能異常、勃起不全、皮膚及び結合組織障害、高アポBリポタンパク質血症、非アルコール性脂肪性肝疾患、心腎臓疾患、例えば慢性腎疾患及び心不全などの疾患、並びに関連する疾患及び状態である。

10

【0219】

式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩は、それ自体、互いとの混合物で、又は医薬製剤の形態で医薬として、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに投与することができる。「患者」という用語には、医療疾患の予防又は治療のために本発明の活性剤を用いる動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトを含む。薬物の患者への投与は、自己投与、及び他人による患者への投与の双方を含む。患者は既存の疾患又は医学的状态の治療を必要とする又はそれを望むものであってもよく、又はその疾患や医学的状态の発生のリスクを予防し、又は低下させるための予防的処置を必要とする、又はそれを望むものであってもよい。本明細書で用いられる場合、既存の状態の治療又は予防的処置を「必要とする」患者には、医学専門家による必要性の決定、並びにそのような処置についての患者の希望の両方を含む。

20

【0220】

さらに、本発明の主題は、活性成分として、治療上有効用量の少なくとも一つの式Iの化合物及び/又はその薬学的に許容される塩、及び慣用的な薬学的に許容される担体、即ち、1以上の薬学的に許容される担体物質及び/又は添加剤を含む医薬製剤(又は医薬組成物)である。

30

【0221】

従って、本発明の主題は、例えば、医薬として用いるための前記化合物及びその薬学的に許容される塩、治療上有効用量の該化合物及び/又はその薬学的に許容される塩、及び慣用的な薬学的に許容される担体を含む医薬製剤、及び前記した症候群の治療又は予防における該化合物及び/又はその薬学的に許容される塩の使用、並びにこれらの目的のための医薬を製造するためのそれらの使用である。

【0222】

本発明による医薬は、例えば、丸薬、錠剤、ラッカー処理錠剤、糖衣錠、粒剤、硬及び軟ゼラチンカプセル、水系、アルコール系又は油系液剤、シロップ、乳濁液若しくは懸濁液の形態で経口投与することができ、又は例えば、坐剤の形態で直腸投与することができる。投与は、非経口、例えば、皮下、筋肉又は静脈内で注射液剤又は注入液剤の形態で行うこともできる。他の好適な投与形態は、例えば、軟膏、チンキ剤、噴霧剤又は経皮治療システムの形態での経皮又は局所投与、鼻噴霧剤又はエアロゾル混合物での吸入投与、又は、例えば、マイクロカプセル、インプラント又はロッドである。好ましい投与形態は、例えば、治療対象の疾患及びその重度によって決まる。

40

【0223】

丸薬、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルを製造するためには、例えば、乳糖、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、又はデンプン誘導体、タルク、ステアリン酸又は

50

その塩等を用いることが可能である。軟ゼラチンカプセル及び坐剤用の担体は、例えば、脂肪、ロウ、半固体及び液体ポリオール、天然又は硬化油等である。液剤、例えば、注射用液剤、又は乳濁液又はシロップの調製のための好適な担体は、例えば、水、生理塩化ナトリウム溶液、エタノール、グリセリン、多価アルコールのようなアルコール、ショ糖、転化糖、グルコース、マンニトール、植物油等である。また、式Ⅰの化合物及びその薬学的に許容される塩を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を、例えば、注射又は注入用の製剤を調製するために用いることも可能である。マイクロカプセル、インプラント又はロッドのための好適な担体は、例えば、グリコール酸及び乳酸のコポリマーである。

【0224】

好適な固体又は生薬製剤には、例えば粒剤、粉剤、コーティング錠、錠剤、（マイクロ）カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、乳濁液、滴剤又は注射液及び活性物質の長期放出を行う製剤があり、それらの調製において、媒体、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨張剤、推進剤及び潤滑剤、香味剤、甘味剤及び可溶化剤などの一般的な賦形剤を用いる。挙げることができる頻繁に使用される補助剤は、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、乳糖、マンニトール及び他の糖類、タルク、乳糖、ゼラチン、デンプン、セルロース及びその誘導体、タラ肝油、ヒマワリ油、落花生油若しくはゴマ油などの動物性及び植物性油、ポリエチレングリコール並びに例えば無菌水及びグリセリンなどのモノ若しくは多価アルコールのような溶媒がある。

【0225】

活性な化合物及び担体以外に、医薬製剤は慣用的な添加剤、例えば、充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿展剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香味剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、可溶化剤、デボ効果を達成するための薬剤、浸透圧を変化させるための塩、コーティング剤又は抗酸化剤を含有することもできる。

【0226】

投与される式Ⅰの活性化合物及び／又はその薬学的に許容される塩の用量は個々の場合によって決まり、一般に行われるように、個々の環境に適合させて、至適な効果を達成する。従って、それは、治療される障害、状態若しくは疾患の性質及び重度、及び治療されるヒト又は動物の性別、年齢、体重及び個々の応答性、用いる化合物の作用の効力及び持続性、療法が急性であるか慢性であるか予防的であるか否か、又は式Ⅰの化合物に加えて他の活性化合物を投与するか否かによって決まる。

【0227】

併用剤

本発明の化合物は、治療される状態に応じて、単独で、又は本明細書に開示される１以上の追加の治療剤又は他の適切な薬剤と組み合わせて投与することができる。したがって、一部の実施形態において、１以上の本発明の化合物は、上記の他の薬剤と同時投与される。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第２の薬剤と同時に又は別個に投与される。この併用投与には、同じ剤形での二つの薬剤の同時投与、別個の剤形での同時投与、及び別個の投与などがあり得る。すなわち、式（Ⅰ）の化合物及び上記の薬剤のいずれかを一緒に同じ剤形に製剤し、同時に投与することができる。或いは、別個の製剤中に存在する式（Ⅰ）の化合物及び上記の薬剤のいずれかを同時に投与することができる。別の代替法では、式（Ⅰ）の化合物を投与した直後に上記の薬剤のいずれかを投与することができ、又はその逆も可能である。別個の投与プロトコールの一部の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物及び上記の薬剤のいずれかを、数分間隔、又は数時間間隔、又は数日間隔で投与する。

【0228】

本発明の１態様は、別々に投与することができる医薬活性化合物の組み合わせによる疾患／状態の治療を想定することから、本発明はさらに、キット形態で別々の医薬組成物を組み合わせることに関するものである。そのキットは、式（Ⅰ）の化合物及び第２の医薬化合物という二つの別個の医薬組成物を含む。そのキットは、分割された瓶又は分割されたホイルパッケージなどの別個の組成物を入れるための容器を含む。容器の別の例には、注

10

20

30

40

50

射器、箱及び袋などがある。一部の実施形態において、キットは、別個の成分の使用についての説明書を含む。キット形態は、別個の成分が好ましくは異なる剤形（例えば、経口、非経口、IV、経皮及び皮下）で投与される場合、異なる投与間隔で投与される場合、又は処方する医療専門家により、組み合わせの個々の成分の力価測定が望まれる場合に特に有利である。

【0229】

1以上のさらなる薬理活性剤を式Iの化合物と組み合わせて投与してもよい。さらなる活性剤（又は複数剤）は、投与の後に医薬活性形態に変換されるプロドラッグなど、式Iの化合物とは異なる、体内で活性な医薬活性剤（又は複数剤）を意味するものであり、前記さらなる活性剤の遊離酸、遊離塩基及び薬学的に許容される塩も含む。一般に、抗高血圧剤、脂質修飾化合物のような抗肥満、抗炎症、抗線維症及び抗アテローム性動脈硬化症剤、抗糖尿病薬及び/又は抗肥満薬など（これらに限定されるものではない）の任意の好適なさらなる活性剤（又は複数活性剤）を、単一製剤（固定用量薬物組合せ）中で式Iの化合物との任意の組合せで用いることができ、又は活性剤の同時又は順次投与を可能とする1以上の別個の製剤で患者に投与しても良い（別個の薬剤の同時投与）。

【0230】

使用することができるさらなる活性剤の例には、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、シピラプリル、テモカプリル、又はトランドラプリル）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（例えば、ロサルタン、即ち、COZAAR（登録商標）、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、テルメサルタン、並びにHYZAAR（登録商標）のようなヒドロクロロチアジドと組み合わせて用いるこれらのいずれかの薬剤）；中性エンドペプチダーゼ阻害剤（例えば、チオルファン及びホスホルアミドン）、アルドステロン拮抗薬、アルドステロンシンターゼ阻害剤、レニン阻害剤（例えば、ジ-及びトリ-ペプチドの尿素誘導体、アミノ酸及び誘導体、非ペプチド結合によって連結されたアミノ酸鎖、ジ-及びトリ-ペプチド誘導体、ペプチジルアミノジオール及びペプチジルベータ-アミノアシルアミノジオールカルバメート）；さらに、小分子レニン阻害剤（ジオールスルホンアミド類及びN-モルホリノ誘導体、N-複素環アルコール及びピロルイミダゾロン類など）；さらにはペプスタチン誘導体及びスタトン含有ペプチドのフルオロ-及びクロロ-誘導体、エナルクレイン、RO 42-5892、A 65317、CP 80794、ES 1005、ES 8891、SQ 34017、アリスキレン（2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-N-(2-カルバモイル-2-メチルプロピル)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2, 7-ジイソプロピル-8-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロボキシ)-フェニル]-オクタナミドヘミフマレート）SPP600、SPP630及びSPP635）、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害剤（例えば、シルデナフィル、タダフィル及びバルデナフィル）、血管拡張剤、カルシウムチャネル遮断薬（例えば、アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ガロバミル、ニルジピン、ニモジピン、ニカルジピン）、カリウムチャネル活性化剤（例えば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アブリカリム、ロブラゾラム）、利尿剤（例えば、ヒドロクロロチアジド）、交感神経遮断薬、β-アドレナリン作動性遮断薬（例えば、プロプラノロール、アテノロール、ピソプロロール、カルベジロール、メトプロロール、又はメトプロロール酒石酸）、α-アドレナリン作動性遮断薬（例えば、ドキサゾシン、プラゾシン又はアルファメチルドパ）、中枢α-アドレナリン作動性作動薬、末梢血管拡張剤（例えば、ヒドララジン）；脂質降下剤、例えば、ラクトンプロドラッグ形態でありかつ投与後に阻害剤として機能する、ZOCOR（登録商標）及びMEVACOR（登録商標）として市販されるシンバスタチン及びロバスタチンのようなHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、及びアトルバスタチン（特に、LIPITOR（登録商標）として販売されるカルシウム塩）、ロスバスタチン（特に、CRESTOR（登録商標）として販売される

10

20

30

40

50

カルシウム塩)、プラバスタチン(特に、P R A V A C H O L (登録商標)として販売されるナトリウム塩)、フルバスタチン(特に、L E S C O L (登録商標)として販売されるナトリウム塩)、セリバスタチン及びピタバスタチンのようなジヒドロキシ開環酸H M G - C o Aレダクターゼ阻害剤の薬学的に許容される塩;エゼチミブ(Z E T I A (登録商標))のようなコレステロール吸収阻害剤、及び前記したH M G - C o Aレダクターゼ阻害剤のようないずれかの他の脂質降下剤、特にシンバスタチン(V Y T O R I N (登録商標))又はアトルバスタチンカルシウムと組み合わせたエゼチミブ;即時放出又は徐放形態のナイアシン、及び/又はH M G - C o Aレダクターゼ阻害剤とのナイアシン;アシピモックス及びアシフランのようなナイアシン受容体作動薬、並びにナイアシン受容体部分作動薬; P C S K 9 阻害薬(アリロクマブ、エボロクマブ)、N e x l e t o l (商標名)(ベンペド酸、A C L 阻害剤)、及びV a s c e p a (登録商標)(イコサペント酸エチル)などの抗コレステロール剤;インスリン及びインスリン模倣薬(例えば、インスリンデグルデク、インスリングラルギン、インスリンリスプロ)、ジペプチジルペプチダーゼ- I V (D P P - 4) 阻害剤(例えば、シタグリプチン、アログリプチン、オマリグリプチン、リナグリプチン、ビルダグリプチン);インスリン増感剤、例えば(i) β -クロトール/ F G F R 1 活性化モノクローナル抗体(例えばM K - 3 6 5 5)、パンF G F R 1 - 4 / K L B 調整剤、F G F 1 9 類縁体(例えばアルダフェルミン)(i i) P P A R γ 作動薬、例えばグリタゾン類(例えば、ピオグリタゾン、A M G 1 3 1、C H S 1 3 1、M B X 2 0 4 4、ミトグリタゾン、ロベグリタゾン、I D R - 1 0 5、ロシグリタゾン及びバラグリタゾン)、及び他のP P A R リガンド、例えば(1) P P A R α / γ 二元作動薬(例: Z Y H 2、Z Y H 1、G F T 5 0 5、チグリタザール、ムラグリタザール、アレグリタザール、ソデルグリタザール及びナベグリタザール);(2) P P A R α 作動薬、例えばフェノフィブリン酸誘導体(例: ゲムフィブロジル、クロフィブラート、シプロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート)、(3) 選択的P P A R γ モジュレーター(S P P A R γ M 類)、(例、W O 0 2 / 0 6 0 3 8 8、W O 0 2 / 0 8 1 8 8、W O 2 0 0 4 / 0 1 9 8 6 9、W O 2 0 0 4 / 0 2 0 4 0 9、W O 2 0 0 4 / 0 2 0 4 0 8、及びW O 2 0 0 4 / 0 6 6 9 6 3 に開示のものなど);(4) P P A R γ 部分作動薬;(5) P P A R α / δ デュアル作動薬(例えば、エラフィブラノール);(i i i) メトホルミン及びその薬学的に許容される塩、特にメトホルミン塩酸塩などのビグアニド類、並びにグルメツァ(商標名)、フォルタメット(商標名)及びグルコファージX R (商標名)などの徐放剤;及び(i v) タンパク質チロシンホスファターゼ- 1 B (P T P - 1 B) 阻害薬(例: I S I S - 1 1 3 7 1 5 及びT T P 8 1 4);インスリン又はインスリン類縁体(例: インスリンデテミル、インスリングルリジン、インスリンデグルデク、インスリングラルギン、インスリンリスプロ、それぞれの吸入剤);レプチン及びレプチン誘導体及び作動薬;アミリン及びアミリン類縁体(例: プラムリンチド);スルホニル尿素系及び非スルホニル尿素系インスリン分泌促進剤(例: トルブタミド、グリブリド、グリピジド、グリメピリド、ミチグリニド、メグリチニド類、ナテグリニド及びレバグリニド); α -グルコシダーゼ阻害薬(例: アカルボース、ボグリボース及びミグリトール);グルカゴン受容体拮抗薬(例: M K - 3 5 7 7、M K - 0 8 9 3、L Y - 2 4 0 9 0 2 1 及びK T 6 - 9 7 1);G L P - 1、G L P - 1 類縁体、誘導体及び模倣物質などのインクレチン模倣物質;並びにG L P - 1 受容体作動薬(例えば、経鼻投与剤、経皮剤、及び1週間1回剤を含むデュラグルチド、セマグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、タスポグルチド、C J C - 1 1 3 1、及びB I M - 5 1 0 7 7)、胆汁酸金属イオン捕捉剤(例: コレスチラン、コレスチミド、コレセバラム(c o l e s e v a l a m) 塩酸塩、コレスチポール、コレスチラミン及び架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、アシルC o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤(例えばアバシミベ);抗肥満化合物;アスピリン、非ステロイド系抗炎症薬又はN S A I D、グルココルチコイド及び選択的シクロオキシゲナーゼ- 2 又はC O X - 2 阻害剤などの炎症状態での使用を意図された薬剤;グルコキナーゼ活性化剤(G K A)(例: A Z D 6 3 7 0);1 β -ヒドロキシステロ

10

20

30

40

50

イド脱水素酵素 1 型阻害剤（例：米国特許第 6, 730, 690 号において開示されているもの及び L Y - 2523199）；CETP 阻害薬（例：アナセトラピブ、トルセトラピブ及びエバセトラピブ（evacetrapib））；フルクトース 1, 6 - ビスホスファターゼ阻害剤（例：米国特許第 6, 054, 587 号；同 6, 110, 903 号；同 6, 284, 748 号；同 6, 399, 782 号；及び同 6, 489, 476 号に開示のものなど）；アセチル CoA カルボキシラーゼ - 1 又は 2 阻害剤（ACC1 又は ACC2）；AMP 活性化タンパク質キナーゼ（AMPK）活性化剤；他の G タンパク質共役受容体作動薬：（i）GPR - 109、（ii）GPR - 119（例：MBX2982、及び PSN821）、及び（iii）GPR - 40（例えば、TAK875）；SSTR3 拮抗薬（例：WO2009/001836 に開示のものなど）；ニューロメジン U 受容体作動薬（例：WO2009/042053 に開示のものなど、例えばニューロメジン S（MS）など（これに限定されるものではない））；SCD 調節剤（例えば、アラムコール）；GPR - 105 拮抗薬（例：WO2009/000087 に開示のものなど）；SGLT 阻害薬（例：ASP1941、SGLT - 3、SGLT - 2、例えばエンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン及びエルツグリフロジン、BI - 10773、レモグリフロジン、TS - 071、トホグリフロジン、イブラグリフロジン及び LX - 4211）；アシル補酵素 A の阻害薬（ACC、MK - 4074）；ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 及び 2（DGAT - 1 及び DGAT - 2）の阻害薬；脂肪酸合成酵素阻害剤；アシル補酵素 A：モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 及び 2（MGAT - 1 及び MGAT - 2）阻害剤；TGR5 受容体（GPBAR1、BG37、GPCR19、GPR131 及び M - BAR と称される）作動薬；回腸胆汁酸トランスポーター阻害剤；胆汁酸調節剤、PACAP、PACAP 模倣物質、及び PACAP 受容体 3 作動薬；IL - 1b 抗体（例：XOMA052 及びカナキヌマブ）；抗線維症剤及び／又は抗炎症剤（CCR2 / CCR5 デュアル受容体拮抗薬（例えば、セニクリピロック）；ガレクチン 3 阻害剤（例えば、ベラペクチン、GB - 1107、GB - 1211）、HSP47 に対する siRNA（例えば、BMS - 986263）；ピルフェニドン由来の NSAID（例えば、ヒドロニドン）、A3AR 作動薬（例えば、ナモデノソン、FM101）；TGFTX4（例えば、ニタゾキサニド）；5 - リポキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ティペルカスト）、二官能性尿酸阻害剤（例えば、ACQT1127）、アジポネクチン受容体作動薬（例えば、ALY688）、TNF 受容体拮抗薬（例えば、アトロシマブ）、オートタキシン阻害剤（例えば、BLD - 0409、TJC0265、TJC0316）、CCL24 遮断モノクローナル抗体（例えば、CM101）、IL - 11 阻害剤（例えば、ENx108A）、LPA1 受容体拮抗薬（例えば、EPGN696）、デュアル JAK1 / 2 阻害剤（例えば、EX76545）、GPR 拮抗薬（例えば、GPR91 拮抗薬）、インテグリン av01、av03 及び av06 阻害剤（例えば、IDL2965）、NLRP3 拮抗薬（例えば、IFM - 514）、インフラマソーム阻害薬（例えば、JT194、JT349）、細胞膜浸透性阻害剤（例えば、ララゾチド）、CCR5 拮抗薬（例えば、レロンリマブ）、TNF 阻害剤（例えば、LIVNate）、インテグリン avβ6 阻害剤（例えば、MORFβ6）、NLRP インフラマソーム拮抗薬、siRNA（例えば、OLX701）、デュアル TFGp / ヘッジホッグ阻害剤（例えば、Oxy200）、GPR40 作動薬 / GPR84 拮抗薬（例えば、PBI - 4547）、好中球エラスターゼ阻害剤（例えば、PHP - 303）、インテグリン阻害剤（例えば、PLN - 1474）、TGFB1 調節剤（例えば、PRM - 151）、CCCK 受容体拮抗薬（例えば、プログルミド）、LOXL2 阻害剤（例えば、PXS - 5338K、PXS - 5382A）、IL - 11 阻害薬、MPYS タンパク質阻害剤（例えば、cGAS / STING 拮抗薬）、キナーゼ阻害 RNAse、膜タンパク質 mAbs、腫瘍壊死因子阻害剤、NRF2 活性化剤（例えば、SCO116）、SSAO 阻害剤（例えば、TERN201）、TRAIL2 作動薬（例えば、TLY012）、IL - 6 受容体拮抗薬（例えば、TZLS501）、AOC3 阻害剤（例えば、UD - 014）、SSAO / VAP - 1 阻害剤、TREM2）；抗酸化剤（例えば、ビタミン E）；抗炎症剤（例えば、

10

20

30

40

50

ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、セフトリアキソン)；凝固調整剤(例えば、抗凝固剤、抗血小板剤、ペントキシフィリン、ビタミンK、DDAVP)；デュアルGLP-1及びGLP-1受容体作動薬(例えば、チルゼパチド)；デュアルGLP-1/GRα(例えば、コタデュチド、ALT-801、DD01、G49、PB-718)；デュアルGLP-1(例えば、CT868)；GLP-1/GRα/GIPトリプル作動薬(例えば、HM15211)；GRP120刺激剤/インフラマソーム調整剤/PPARγデュアル作動薬(例えば、KDT501)；GLP-1/FGF21(例えば、YH25724)；GLP-1作動薬(例えば、オゼンピック(セマグルチドsc)、XW003)；選択的甲状腺ホルモン受容体-β作動薬(例えば、レスメチロム)；アポトーシス調整剤(JNK-1阻害剤(例えば、CC-90001)、ペルオキシダーゼ阻害剤(例えば、AZM198)、ASK-1阻害剤(例えば、CS-17919、SRT015))；エリスロポエチン刺激剤(エリスロポエチン受容体作動薬(例えば、シビネチド))；グルコース経路調整剤(SGLT-2阻害剤(例えば、フィシーガ、ファルキシガ(ダパグリフロジン))；デュアルSGLT-1/2阻害剤(例えば、リコグリフロジン)、グルコース-6-P脱水素酵素阻害剤(例えば、フルアステロン)LAPSグルカゴンコンボ(例えば、HM14320)、SGLT-1阻害剤(例えば、SGL5213))；免疫調整剤(TLR4阻害剤(例えば、GBK-233)、免疫調節ポリクローナル抗体(例えば、IMM-124E)、TLR4拮抗薬(例えば、JKB-122)、CD3モノクローナル抗体(例えば、フォラルマブ)、TLR4拮抗薬(例えば、JKB133)、TLR4阻害剤(例えば、モセジビモド)、CD206ターゲティングを介したマクロファージ阻害剤(例えば、MT2002)、TLR2/4拮抗薬(例えば、VB-201、VB-703)、免疫調節ポリクローナル抗体(例えば、IMM-124E))；インクレチンに基づく療法(GLP-1作動薬(例えば、オゼンピック(セマグルチドsc)、XW003)、GLP-1/グルカゴンデュアル受容体作動薬(例えば、HM12525A)、食事前インシュリン(例えば、ORMD0801))；脂質調整剤(AMPK活性化剤/グルタチオントランスフェラーゼ(例えば、オルティプラズ)、THR-β作動薬(例えば、レスメチロム、VK2809、MGL-3745、ALG-009、ASC41、CNPT-101101、TERN501)、IBAT阻害剤(例えば、エロキシビバット、CJ14199)、オメガ-6-脂肪酸(例えば、エベリユートン)、FASN阻害剤(例えば、TVB2640、FT4101、FT8225)、ANGPTL3阻害剤(例えば、プパノルセン)、PNPLA3阻害剤(例えば、AZD2693)、RASドメインキナーゼ阻害剤(例えば、BioE1115)、NTCP阻害剤(例えば、ブレビルチド)、P2Y13受容体作動薬(例えば、CER-209)、オメガ-3脂肪酸、HSD17β13阻害剤；代謝調整剤(FXR作動薬(例えば、オキヤリバ(オベチコール酸)、IOT022)、FGF19の組換えバリエーション(例えば、アルダフェルミン)、二重特異性FGFR1/KLB抗体(例えば、BFKB8488A)、mTOT調整剤(例えば、MSDC-0602K)、FGF21のペグ化類縁体(例えば、ペグベルフェルミン、BMS-986171)、非胆汁酸系FXR作動薬(例えば、シロフェキソール、EDP-305、EYP001、トロピフェクサー、MET409、AGN-242256、AGN-242266、EDP297、HPG1860、MET642、RDX023、TERN101)、ACC阻害剤(例えば、フィルソコスタット、PF-05221304)、ケトヘキソキナーゼ阻害剤(例えば、PF-06835919)、AMPK活性化剤(例えば、PXL770、MSTM101、0304)、胆汁酸調整剤(例えば、アルビエロ(Albiero))、FGF21類縁体(例えば、BI089-100)、MOTS-c類縁体(例えば、CB4211)、シクロフィリン阻害剤(例えば、CRV431)、FGF19(例えば、DEL30)、ミトコンドリア脱共役剤(例えば、GEN3026)、FXR/GPCRデュアル作動薬(例えば、INT-767)、システアミン誘導体(例えば、KB-GE-001)、デュアルアミリン及びカルシトニン受容体作動薬(例えば、KBP-089)、一時的FXR作動薬(例えば、M1217)、抗β-クロトー(KLB)-FGFR1c受容体複合体mAb(例えば、MK3655)、GDF

10

20

30

40

50

15 類縁体（例えば、NGM395）、シクロフィリン阻害剤（例えば、NV556）、LXR調整剤（例えば、PX329、PX655、PX788）、LXR逆作動薬（例えば、PX016）、重水素化オベチコール酸（例えば、ZG5216）；PPAR調整剤（デュアルPPAR α/γ 作動薬（例えば、エラフィブラノル）、PPAR α 作動薬（例えば、ラニフィブラノール）、PPAR α 作動薬（例えば、パルモディア）、PPAR γ 作動薬（例えば、CHS131）、MPC阻害剤（例えば、PXL065）、PPAR δ/γ 作動薬（例えば、T3D959））；RAASmIM調整剤（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（例えば、アパラレノン、エブレレノン、スピロノラクトン）、アンジオテンシン受容体遮断薬（例えば、ロサルタンカリウム））；神経伝達物質調整剤（カンナビノイド受容体調整剤、CB1受容体拮抗薬（例えば、CRB-4001、IM-102、ニマキマブ）、TPH1阻害剤（例えば、CU02）、GPR120作動薬（例えば、KBR2001）、カンナビノイドと植物性抗炎症化合物の組み合わせ（例えば、SCN002））；PDE調整剤（PDE4阻害剤（例えば、ART648））；CYP2E1阻害剤（例えば、SNP-610）；細胞療法（例えば、HepaStem）；及びメシル酸プロモクリプチン及びその急速放出製剤を含めた代謝改変剤、或いは、化学的に可能な場合は、前記活性剤の遊離酸、遊離塩基及び薬学的に許容される塩形態を含めた、前記病気の予防又は治療に有用な他の薬物（ニトロプルシド及びジアゾキシドを含む）との組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0231】

本発明は、全ての構造式、実施形態及び本明細書で定義のクラスの薬学的に許容される塩を含む、本明細書で定義の化合物の薬学的に許容される塩を含む。

20

【0232】

式(I)の化合物の投与量

治療サイクルの完了後、患者が応答しているか、安定している場合、熟練した臨床医の判断に従って治療サイクルを繰り返すことができる。治療サイクルが完了すると、患者は、治療プロトコルで投与されたのと同じ用量で本発明の化合物を継続することができる。この維持用量は、患者が進行するか、又はもはやその用量を耐受できなくなるまで続けることができる（その場合、用量を減らすことができ、患者は減量した用量を続けることができる。）。

【0233】

当業者は、本発明の方法で使用される投与のための実際の投与量及びプロトコルが、熟練した臨床医の判断に従って変え得ることを認識するであろう。使用される実際の投与量は、患者の要求及び治療される状態の重度に応じて変わり得る。特定の状況における適切な投薬量の決定は、当業界の技術の範囲内である。熟練した臨床医が、患者の年齢、状態及び体格、並びに治療される状態の重度及び治療に対する患者の反応などの要素を考慮した後に、投与量及び投与プロトコルを変更する決定を下すことができる。

30

【0234】

本発明の化合物を利用する投与法は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び病状；治療する状態の重度；投与するために選択された化合物の効力；投与経路；及び患者の腎機能及び肝機能などの各種要素に従って選択される。これらの要素を考慮することは、状態を予防、対抗、又は進行阻止するために必要な治療上有効又は予防上有効な投与量を決定する目的で、通常の技術を有する医師の範囲内にある。特定の1日用量は、同時に、例えば腫瘍状態の治療のための治療上有効量と、例えば腫瘍状態の予防のための予防上有効量の両方であり得ることが理解される。

40

【0235】

個々のニーズは異なるが、本発明の化合物の有効量の最適範囲の決定は当業界の技術の範囲内である。本明細書で特定された状態及び障害の治癒的又は予防的処置においてヒトに投与する場合、例えば、本発明の化合物の代表的な投与量は、約0.05mg/kg/日～約50mg/kg/日、例えば少なくとも0.05mg/kg、少なくとも0.08mg/kg、少なくとも0.1mg/kg、少なくとも0.2mg/kg、少なくとも0

50

、 3 mg / kg 、少なくとも 0.4 mg / kg 、又は少なくとも 0.5 mg / kg 、及び好ましくは 50 mg / kg 以下、 40 mg / kg 以下、 30 mg / kg 以下、 20 mg / kg 以下、又は 10 mg / kg 以下であることができ、それは例えば約 2.5 mg / 日 ($0.5\text{ mg / kg} \times 5\text{ kg}$) ~ 約 5000 mg / 日 ($50\text{ mg / kg} \times 100\text{ kg}$) であることができる。例えば、当該化合物の投与量は、約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 50 mg / kg / 日 、約 0.05 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日 、約 0.05 mg / kg / 日 ~ 約 5 mg / kg / 日 、約 0.05 mg / kg / 日 ~ 約 3 mg / kg / 日 、約 0.07 mg / kg / 日 ~ 約 3 mg / kg / 日 、約 0.09 mg / kg / 日 ~ 約 3 mg / kg / 日 、約 0.05 mg / kg / 日 ~ 約 0.1 mg / kg / 日 、約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 1 mg / kg / 日 、約 1 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日 、約 1 mg / kg / 日 ~ 約 5 mg / kg / 日 、約 1 mg / kg / 日 ~ 約 3 mg / kg / 日 、約 3 mg / 日 ~ 約 500 mg / 日 、約 5 mg / 日 ~ 約 250 mg / 日 、約 10 mg / 日 ~ 約 100 mg / 日 、約 3 mg / 日 ~ 約 10 mg / 日 、又は約 100 mg / 日 ~ 約 250 mg / 日 であることができる。そのような用量は、単一容量で投与することができるか、複数容量に分割することができる。

10

【0236】

医薬組成物

式Ⅰの化合物及びその薬学的に許容される塩は、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに、それ自体を医薬品として、互いに混合して、又は医薬品組成物の形態で投与することができる。「対象者」又は「患者」という用語は、病状の予防又は治療のために本活性剤を使用する動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトを含む。

20

【0237】

対象者への式Ⅰの化合物の投与は、自己投与及び別の人による患者への投与の両方を含む。対象者は、既存の疾患又は病状の治療を必要とする又は希望する場合があり、又は前記疾患又は病状の発生のリスクを予防又は低減するための予防的処置を必要とする又は希望する場合がある。本明細書で使用される場合、既存の状態の治療又は予防的処置を「必要とする」対象者は、医療専門家による必要性の決定、及びそのような治療に対する患者の希望の両方を包含する。

【0238】

これら薬剤のほとんどの安全かつ効果的な投与方法は当業者には知られている。加えて、それらの投与は標準的な文献に説明されている。

30

【0239】

治療周期が完了した後に患者が応答しているか安定している場合、その治療周期は熟練した臨床関係者の判断に従って繰り返すことができる。治療周期が完了したら、患者には、治療プロトコルで投与されたものと同じ用量で本発明の化合物での治療を続けることができる。この維持用量は、患者に改善があるか、それ以上その用量に耐容できなくなるまで続けることができる（その場合、用量を減らすことができ、患者は減らした用量で続けることができる。）。

【0240】

本発明の方法で使用される実際の用量及び投与プロトコルは、熟練した臨床関係者の判断に従って変えることができることは、当業者には明らかであろう。使用される実際の用量は、患者の必要条件及び治療する状態の重度に応じて変わり得る。特定の状況についての適切な用量の決定は、当業界の技術の範囲内である。用量及び投与プロトコルを変える決断は、当業者が患者の年齢、状態及び大きさ、並びに治療される状態の重度及び治療に対する患者の応答などの要素を考慮して行うことができる。

40

【0241】

式Ⅰの化合物及び追加の薬剤の量及び投与回数は、患者の年齢、状態及び大きさ並びに治療される状態の重度などの因子を考慮して、担当の臨床関係者（医師）の判断に従って調節される。

【0242】

50

本発明の化合物は、N A S H 及び線維症の治療に有用な医薬の調製にも有用である。

【 0 2 4 3 】

本化合物はまた、肝細胞癌の治療のための治療剤、化学療法剤及び抗がん剤と組み合わせて有用である。現在開示されている化合物と治療剤、化学療法剤及び抗がん剤との組み合わせは、本発明の範囲内である。このような薬剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 9th edition (May 16, 2011), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに記載されている。当業者であれば、薬剤の特定の特性及び関与するがんに基づいて、どの薬剤の組み合わせが有用であるかを識別することができるものと考えられる。このような薬剤には、エストロゲン受容体調整剤、プログラム細胞死タンパク質1 (PD - 1) 阻害剤、プログラム死リガンド1 (PD - L1) 阻害剤、アンドロゲン受容体調整剤、レチノイド受容体調整剤、細胞傷害/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤及び他の血管新生阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、細胞増殖及び生存シグナル伝達の阻害剤、ビスフォスフォネート、アロマトラーゼ阻害剤、siRNA治療薬、 γ - セクレターゼ阻害剤、受容体チロシンキナーゼ (RTK) を妨害する薬剤及び細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤などがある。

10

【 0 2 4 4 】

化学療法剤は、当業界で公知の治療プロトコールに従って投与することができる。化学療法剤の投与が治療されるがん及びその疾患に対する化学療法剤の既知の効果に応じて変わり得ることは、当業者には明らかであろう。さらに、熟練した臨床関係者の知識に従い、患者に投与される治療剤で認められる効果を考慮し、投与される治療剤に対するがんの認められる応答を考慮して、治療プロトコール (例えば、投与量及び投与回数) を変えることができる。化学療法剤の特定の選択は、担当医の診断及び患者の状態についての担当医の判断及び適切な治療プロトコールに応じて変わるものである。

20

【 0 2 4 5 】

最初の投与は当業界で公知の確立されたプロトコールに従って行い、次に、観察される効果に基づいて、投与形態及び投与回数を熟練した臨床関係者が変えることができる。

【 0 2 4 6 】

治療プロトコール中の化学療法剤の投与順及び投与の繰り返し回数の決定は、治療される状態及び患者の状態の評価後の熟練の医師の知識の範囲内である。

30

【 0 2 4 7 】

従って、経験及び知識に従って、治療の進行に連れて、個々の患者のニーズに応じて化学療法剤投与の各プロトコールを開業医が変えることができる。そのような変更はいずれも、本発明の範囲内である。

【 0 2 4 8 】

薬剤は、当業界で公知の治療プロトコールにしたがって投与することができる。抗がん剤の投与が、治療されるがん及びその疾患に対するその抗がん剤の既知の効果に応じて変わり得ることは、当業者には明らかであろう。

40

【 0 2 4 9 】

最初の投与は当業界で公知の確立されたプロトコールに従って行い、次に、観察される効果に基づいて、投与形態及び投与回数を熟練した臨床関係者が変えることができる。

【 0 2 5 0 】

薬剤の特定の選択は、担当医の診断及び患者の状態についての担当医の判断及び適切な治療プロトコールに応じて変わるものである。

【 0 2 5 1 】

治療プロトコール中の薬剤の投与順及び投与の繰り返し回数の決定は、治療されるがん及び患者の状態の評価後の熟練の医師の知識の範囲内である。

【 0 2 5 2 】

50

従って、経験及び知識に従って、治療の進行に連れて、個々の患者のニーズに応じて抗がん剤投与の各プロトコルを開業医が変えることができる。そのような変更はいずれも、本発明の範囲内である。

【0253】

主治医は、投与される用量で治療が有効であるか否かを判断する上で、患者の全般的健康並びにがん関連の症状（例えば、疼痛）の軽減、腫瘍増殖の阻害、腫瘍の実際の縮小又は転移の阻害などのより確定的な徴候を考慮する。腫瘍の大きさは、放射線学的試験、例えばC A T若しくはM R I走査などの標準的な方法によって測定することができ。連続測定データを用いて、腫瘍の増殖が遅れていたり後退しているか否かを判断することができる。疼痛などの疾患関連の症状の軽減及び全体的な状態における改善も、治療の有効性を判断する上で役立ち得る。

10

【0254】

本明細書で提供される化合物、組成物及び方法は、がんの治療において有用である。本明細書で開示の化合物、組成物及び方法によって治療可能ながんには、肝臓：肝細胞腫（肝臓癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0255】

P D - 1 阻害剤には、ペンブロリズマブ（ランブロリズマブ）、ニボルマブ及びM P D L 3 2 8 0 A などがある。P D L - 1 阻害剤には、アテゾリズマブ、アベルマブ、及びデュルバルマブなどがある。

20

【0256】

本発明はさらに、本発明の化合物（すなわち、式Iの化合物）及びP D - 1 拮抗薬を患者に投与することを含む、ヒト患者における肝細胞癌の治療方法に関する。本発明の化合物及びP D - 1 拮抗薬は、同時に又は順次で投与することができる。

【0257】

特定の実施形態では、P D - 1 拮抗薬は、抗P D - 1 抗体又はその抗原結合性断片である。別の実施形態において、P D - 1 拮抗薬は、抗P D - L 1 抗体又はその抗原結合性断片である。一部の実施形態において、P D - 1 拮抗薬はペンブロリズマブ（KEYTRUDA（商標名）、Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA）、ニボルマブ（OPDIVO（商標名）、Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA）、セミプリマブ（LIBTAYO（商標名）Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA）、アテゾリズマブ（TECENTRIQ（商標名）、Genentech, San Francisco, CA, USA）、デュルバルマブ（IMFINZI（商標名）、AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE）、及びアベルマブ（BAVENCIO（商標名）、Merck KGaA, Darmstadt, Germany）である。

30

【0258】

一部の実施形態において、P D - 1 拮抗薬はペンブロリズマブである。特定の下位実施形態では、当方法は、約3週間ごとにペンブロリズマブ200mgを患者に投与することを含む。他の下位実施形態では、当方法は、約6週間ごとにペンブロリズマブ400mgを患者に投与することを含む。

40

【0259】

さらなる下位実施形態では、当方法は、約3週間ごとに2mg/kgのペンブロリズマブを患者に投与することを含む。特定の下位実施形態では、患者は小児患者である。

【0260】

一部の実施形態において、P D - 1 拮抗薬はニボルマブである。特定の下位実施形態では、当方法は、約2週間ごとにニボルマブ240mgを患者に投与することを含む。他の下位実施形態では、当方法は、約4週間ごとにニボルマブ480mgを患者に投与するこ

50

とを含む。

【0261】

一部の実施形態において、PD-1拮抗薬はセンプリマブである。特定の実施形態では、当方法は、約3週間ごとにセンプリマブ350mgを患者に投与することを含む。

【0262】

一部の実施形態において、PD-1拮抗薬はアテゾリズマブである。特定の低位実施形態では、当方法は、約3週間ごとにアテゾリズマブ1200mgを患者に投与することを含む。

【0263】

一部の実施形態において、PD-1拮抗薬はデュルバルマブである。特定の低位実施形態では、当方法は、約2週間ごとに10mg/kgのデュルバルマブを患者に投与することを含む。

10

【0264】

一部の実施形態において、PD-1拮抗薬はアベルマブである。特定の低位実施形態では、当方法は、約2週間ごとにアベルマブ800mgを患者に投与することを含む。

【0265】

本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、以下の治療薬：ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、アバレリクス；（Plenaxisデポー（登録商標））；アルデスロイキン（Prokine（登録商標））；アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））；アレムツズマブ（Campath（登録商標））；アリトレチノイン（Panretin（登録商標））；アロプリノール（Zyloprim（登録商標））；アルトレタミン（Hexalen（登録商標））；アミフォスチン（Ethyol（登録商標））；アナストロゾール（Arimidex（登録商標））；三酸化ヒ素（Trisenox（登録商標））；アスパラギナーゼ（Elspar（登録商標））；アザシチジン（Vidaza（登録商標））；ベバクジマブ（bevacuzimab）（Avastin（登録商標））；ベキサロテンカプセル（Targretin（登録商標））；ベキサロテングル（Targretin（登録商標））；ブレオマイシン（Blenoxane（登録商標））；ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））；ブスルファン静脈注射（Busulfex（登録商標））；ブスルファン経口（Myleran（登録商標））；カルステロン（Methosarb（登録商標））；カペシタビン（Xeloda（登録商標））；カルボプラチン（Paraplatin（登録商標））；カルムスチン（BCNU（登録商標）、BiCNU（登録商標））；カルムスチン（Gliadel（登録商標））；カルムスチン+Polifeprosan 20インプラント（Gliadelウェハ（登録商標））；セレコキシブ（Celebrex（登録商標））；セツキシマブ（Erbix（登録商標））；クロラムブシル（Leukeran（登録商標））；シスプラチン（Platinol（登録商標））；クラドリピン（Leustatin（登録商標）、2-CdA（登録商標））；クロファラビン（Clofar（登録商標））；シクロホスファミド（Cytosan（登録商標）、Neosar（登録商標））；シクロホスファミド（Cytosan注射（登録商標））；シクロホスファミドシ（Cytosan錠（登録商標））；シタラビン（Cytosar-U（登録商標））；シタラビン・リボソーム（DepoCyt（登録商標））；ダカルバジン（DTIC-Dome（登録商標））；ダクチノマイシン、アクチノマイシンD（Cosmegen（登録商標））；ダルベポエチンアルファ（Aranesp（登録商標））；ダウノルビシン・リボソーム（Danuoxome（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（Daunorubicin（登録商標））；ダウノルビシン、ダウノマイシン（Cerubidine（登録商標））；デニロイキンジフチトクス（Ontak（登録商標））；デクスラゾキサ（Zinecard（登録商標））；ドセタキセル（Taxotere（登録商標））；ドキソルビシン（AdriamycinPFS（登録商標））；ドキソルビシン（Adriamycin（登録商標）、Rubex（登録商標））；ドキソルビシン（Adriamycin PFS注射（登録商標））；ドキソルビシン

20

30

40

50

・リボソーム (Doxil (登録商標)) ; プロピオン酸ドロモスタノロン (Dromostanolone (登録商標)) ; プロピオン酸ドロモスタノロン (Masterone 注射 (登録商標)) ; エリオットB溶液 (エリオットB溶液 (登録商標)) ; エピルビシン (Ellence (登録商標)) ; エポエチンアルファ (epogen (登録商標)) ; エルロチニブ (Tarceva (登録商標)) ; エストラムスチン (Emcyt (登録商標)) ; エトポシドリン酸 (Etopophos (登録商標)) ; エトポシド、VP-16 (Vepesid (登録商標)) ; エキセメスタン (Aromasin (登録商標)) ; フィルグラスチム (Neupogen (登録商標)) ; フロキスリジン (動脈投与) (FUDR (登録商標)) ; フルダラビン (Fludara (登録商標)) ; フルオロウラシル、5-FU (Adrucil (登録商標)) ; フルベストラント (Faslodex (登録商標)) ; ゲフィチニブ (Iressa (登録商標)) ; ゲムシタラビン (Gemzar (登録商標)) ; ゲムツズマブオゾガミシン (Mylotarg (登録商標)) ; ゴセレリン酢酸 (Zoladexインプラント (登録商標)) ; ゴセレリン酢酸 (Zoladex (登録商標)) ; ヒストレリン酢酸 (Histrelinインプラント (登録商標)) ; ヒドロキシ尿素 (Hydrea (登録商標)) ; イブリツモマブチウキセタン (Zevalin (登録商標)) ; イダルビシン (Idamycin (登録商標)) ; イフォスファミド (IFEX (登録商標)) ; イマチニブメシレート (Gleevec (登録商標)) ; インターフェロン α -2a (RoferonA (登録商標)) ; インターフェロン α -2b (IntronA (登録商標)) ; イリノテカン (Camptosar (登録商標)) ; レナリドマイド (Revlimid (登録商標)) ; レトロゾール (Femara (登録商標)) ; ロイコボリン (Wellcovorin (登録商標)、Leucovorin (登録商標)) ; ロイプロリド酢酸 (Eligard (登録商標)) ; レバミゾール (Ergamisol (登録商標)) ; ロムスチン、CCNU (CeeBU (登録商標)) ; メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード窒素 (Mustargen (登録商標)) ; メゲストロール酢酸 (Megace (登録商標)) ; メルファラン、L-PAM (Alkeran (登録商標)) ; メルカプトプリン、6-MP (Purine thiol (登録商標)) ; メスナ (Mesnex (登録商標)) ; メスナ (Mesnextabs (登録商標)) ; メトトレキセート (Methotrexate (登録商標)) ; メトキサレン (Uvadex (登録商標)) ; マイトマイシンC (Mutamycin (登録商標)) ; マイトタン (Lysodren (登録商標)) ; マイトキサントロン (Novantrone (登録商標)) ; ナンドロロンフェンプロピオン酸 (Durabolin-50 (登録商標)) ; ネララビン (Arranon (登録商標)) ; ノフェツマブ (Verluma (登録商標)) ; オブレルベキン (Neumega (登録商標)) ; オキサリプラチン (Eloxatin (登録商標)) ; パクリタキセル (Paxene (登録商標)) ; パクリタキセル (Taxol (登録商標)) ; パクリタキセルタンパク質結合粒子 (Abraxane (登録商標)) ; パリフェルミン (Kepivance (登録商標)) ; パミドロナト (Aredia (登録商標)) ; ペガデマラーゼ (Adagen (Pegademase Bovine) (登録商標)) ; ペガスパルガーゼ (Oncaspar (登録商標)) ; ペグフィルグラスチム (Neulasta (登録商標)) ; ペメトレキセド二ナトリウム (Alimta (登録商標)) ; ペントスタチン (Nipent (登録商標)) ; ピボプロマン (Vercyte (登録商標)) ; プリカマイシン、ミタラマイシン (Mithracin (登録商標)) ; ポルフィメールナトリウム (Photofrin (登録商標)) ; プロカルバジン (Matulane (登録商標)) ; キナクリン (Ataブライン (登録商標)) ; ラスブリカーゼ (Elitek (登録商標)) ; リツキシマブ (Rituxan (登録商標)) ; リダフォロリムス；サルグラモスチン (Leukine (登録商標)) ; サルグラモスチン (Prokine (登録商標)) ; ソラフェニブ (Nexavar (登録商標)) ; ストレプトゾシン (Zanosar (登録商標)) ; スニチニブマレイン酸 (Sutent (登録商標)) ; タルク (Sclerosol (登録商標)) ; タモキシフェン (Nolvadex (登録商標)) ; テモゾロマイド (Temodar (登録商標)) ; テニポシド、VM-26 (Vumon (登録商標)) ;

10

20

30

40

50

録商標)) ; テストラクトン (T e s l a c (登録商標)) ; チオグアニン、6 - T G (T h i o g u a n i n e (登録商標)) ; チオテパ (T h i o p l e x (登録商標)) ; トボテカン (H y c a m t i n (登録商標)) ; トレミフェン (F a r e s t o n (登録商標)) ; トシツモマブ (B e x x a r (登録商標)) ; トシツモマブ / I - 131 トシツモマブ (B e x x a r (登録商標)) ; トラスツズマブ (H e r c e p t i n (登録商標)) ; トレチノイン、A T R A (V e s a n o i d (登録商標)) ; ウラシルマスタード (U r a c i l M u s t a r d カプセル (登録商標)) ; バルルビシン (V a l s t a r (登録商標)) ; ビンブラスチン (V e l b a n (登録商標)) ; ビンクリスチン (O n c o v i n (登録商標)) ; ビノレルビン (N a v e l b i n e (登録商標)) ; ポリノスタット (Z o l i n z a (登録商標)) 及びゾレドロネート (Z o m e t a (登録商標))、又はその薬学的に許容される塩と組み合わせてがんを治療するのにも有用であり得る。

10

【0266】

本発明の化合物の製造方法

以下の実施例は、本発明がより完全に理解されるように提供される。別断の断りがない限り、出発物は市販品である。それらは、いかなる形でも本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【0267】

本発明の化合物を製造するいくつかの方法を、以下の図式及び実施例に記載する。出発物及び中間体は、購入するか、公知の手順で作るか、又は別途の形で示される。式 I の化合物へのいくつかの頻繁に適用される経路もまた、以下の図式によって説明される。場合によっては、反応を促進するため、又は望ましくない反応生成物を回避するために、反応図式の段階を実行する順序を変えても良い。立体異性体の場合、エナンチオマー A は、分離の時点でより速く / より早く溶出するエナンチオマーを指し、エナンチオマー B は、より低速で / より遅く溶出するエナンチオマーを指し、この命名法は、その後の中間体及び最終化合物が同じ溶出順又は逆の溶出順を有し得る可能性に関係なく、所与のエナンチオマーシリーズの合成手順の残りの部分を通じて維持される。

20

【0268】

合成図式及び実施例を通して、略語及び頭字語は、別段の断りがない限り、以下の意味で使用され得る。

30

【0269】

A C N = アセトニトリル

B P O = 過酸化ベンゾイル

B r e t t p h o s P d G 3

C D I = 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール

C u (O A c) ₂ = 酢酸銅

D M F = ジメチルホルムアミド

D M S = 硫化ジメチル

D C M = ジクロロメタン

D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン

40

D P P A = ジフェニルホスホリルアジド

d p p f = 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

E t = エチル

酢酸エチル = 酢酸エチル

E D C = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩

D C E = 1 , 2 - ジクロロエタン

R P H P L C = 逆相高圧液体クロマトグラフィー

h 又は h r s = 時間

H A T U = 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシド - ヘキサフルオロホスフェート

50

H e x = ヘキサン
 H O B T = ヒドロキシベンゾトリアゾール
 I P A = イソプロパノール
 M e = メチル
 m C P B A = メタクロロ過安息香酸
 M g S O ₄ = 硫酸マグネシウム
 M P - シアノ水素化ホウ素 = マクロ多孔性ポリマーに担持されたシアノ水素化ホウ素
 r t 又は R T = 室温
 n B u ₄ L i = ヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム
 N B S = N - ブロモコハク酸イミド
 N C S = N - クロロコハク酸イミド
 N I S = N - ヨードコハク酸イミド
 P d C l ₂ (d p p f) = 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 (I I)
 S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー
 S M = 出発物
 t B u B r e t t P h o s = 2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) - 2 ' , 4 ' ,
 6 ' - トリイソプロピル - 3 , 6 - ジメトキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル
 T H F = テトラヒドロフラン
 T C M S = メチルトリクロロシラン
 T F A = トリフルオロ酢酸
 X p h o s = 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
 ビフェニル
 X P h o s P d G 2 = 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 (I I) 。

10

20

【 0 2 7 0 】

また、a q . は水性であり、T L C は薄層クロマトグラフィーであり；T s はトシルで
 あり；U V は紫外線であり；W はワットであり；w t . % は重量パーセントであり；x g
 は重力倍であり；[D] は 5 8 9 n m の偏光の比旋光度であり；は摂氏であり；% w /
 v は、後者の薬剤の体積に対する前者の薬剤の重量パーセントである。

30

【 0 2 7 1 】

L C M S 条件：カラム：S U P E L C O A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8
 3 × 1 0 0 m m 、 2 . 7 μ m 。溶媒系：A - 0 . 0 5 % T F A / 水及び B - 0 . 0 5 % T
 F A / アセトニトリル。

【 0 2 7 2 】

勾配条件：3 . 5 分で 1 0 % から 9 9 % B 。

【 0 2 7 3 】

一般的合成図式

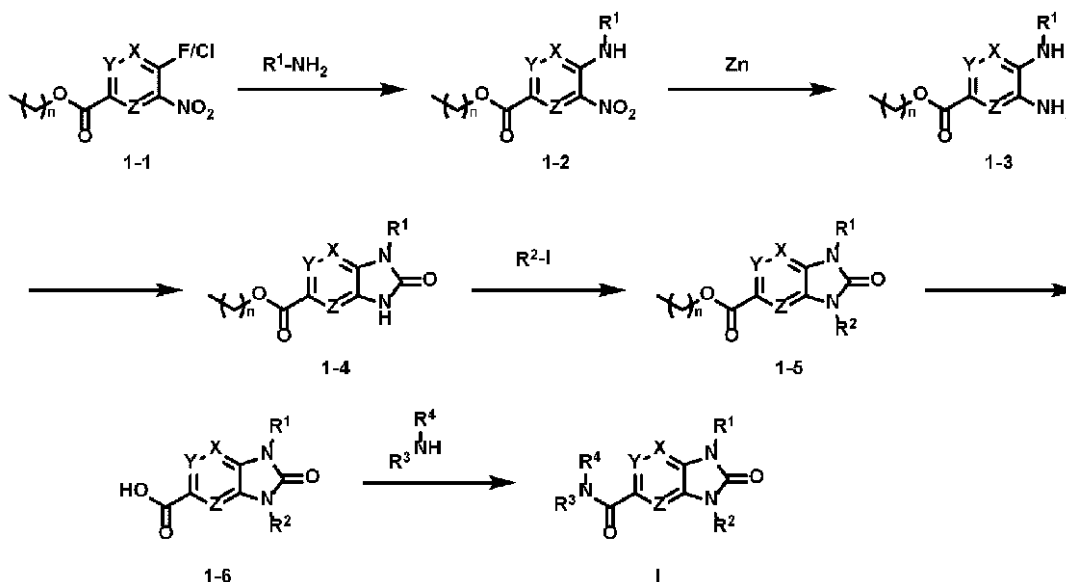
本発明について、上記の特定の例に関連して説明してきたが、当業者には、その多くの
 代替、修正及び変形は明らかであろう。場合によっては、反応を促進するため、又は望ま
 しくない反応生成物を回避するために、反応図式の段階を実行する順序を変更することが
 できる。全てのそのような代替、修正、及び変形は、本発明の精神及び範囲内にあること
 が意図される。

40

【 0 2 7 4 】

[一般図式 1]

【化 4 5】



10

【 0 2 7 5】

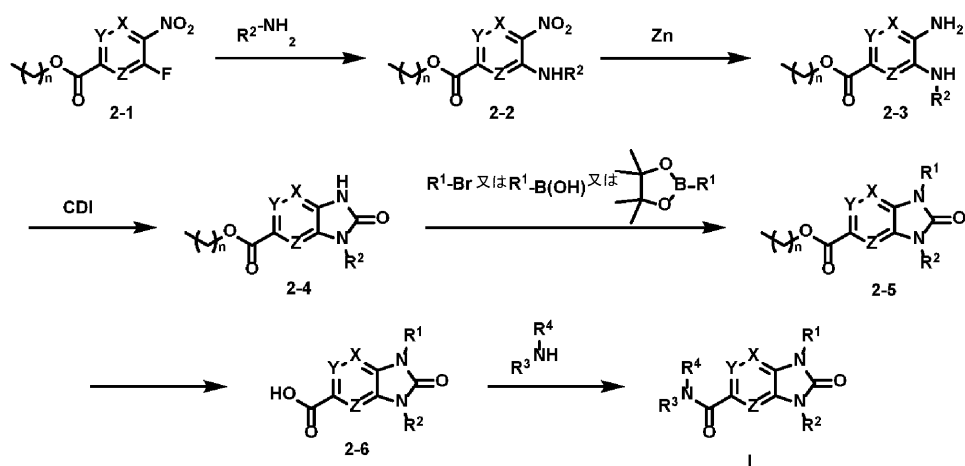
式 I の化合物は、 S_NAr を介して R^1-NH_2 により 1 - 1 から調製し、続いてニトロ基をアミノ基に還元して 1 - 3 を得た。カルボニルジイミダゾールによる環化により 1 - 4 を得て、続いて R^2-I による S_N2 により 1 - 5 を得た。1 - 5 のけん化により、相当するカルボン酸 (1 - 5) を得て、続いて、一般図式によって記載の方法に従って、適切なアミンとのアミドカップリングにより、式 (I) の化合物を得た。いくつかの例についての段階の順序は、合成を容易にするために変更することができる。

20

【 0 2 7 6】

[一般図式 2]

【化 4 6】



30

40

【 0 2 7 7】

式 I の化合物は、 S_NAr を介して R^2-NH_2 により 2 - 1 から調製し、続いてニトロ基を還元してアミノ基とすることで 2 - 3 を得た。カルボジイミダゾール (CDI) との反応により環化生成物 2 - 4 が形成され、相当する R^1 - 臭化物、 R^1 - ボロン酸、又は R^1 - ボロン酸エステル種との C - C カップリングにより 2 - 5 を得た。2 - 5 におけるエステルを加水分解してカルボン酸とすることで 2 - 6 を得て、次いで、一般図式によって記載の方法に従って、これを必要なアミンにカップリングさせて、式 (I) の化合物を形成した。いくつかの例についての段階の順序は、合成を容易にするために変更することが

50

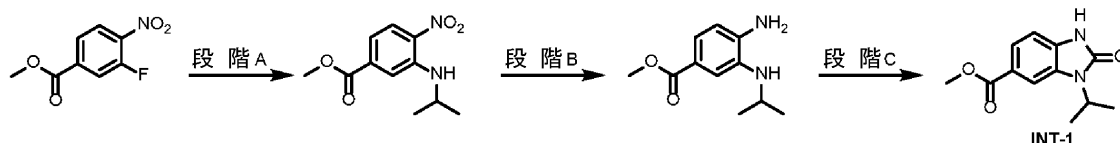
できる。

【0278】

中間体

中間体 - 1 : メチル 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ
[d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

【化47】



10

【0279】

段階A : メチル 3 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート

メチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (4 g、20.09 mmol) の DMSO (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それにプロパン - 2 - アミン (1.140 g、19.28 mmol) 及び DIPEA (7.02 mL、40.2 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 12 時間攪拌し、水及び EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、5 % EtOAc / PE で溶離を行うフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 239.2 [M + 1]。

20

【0280】

段階B : 4 - アミノ - 3 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート

メチル 3 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート (4.4 g、18.47 mmol) の MeOH (60 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに Pd / C (0.983 g、9.23 mmol) を加えた。反応混合物を 1 気圧の水素下に 25 で 12 時間攪拌し、濾過し、DCM / MeOH (V / V = 10 : 1) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 209.3 [M + 1]。

【0281】

段階C : メチル 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

30

メチル 4 - アミノ - 3 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート (3.9 g、18.73 mmol) の THF (50 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに Et₃N (7.83 mL、56.2 mmol) 及び CDI (21.26 g、131 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に 25 で 12 時間攪拌し、水及び EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出液を減圧下に濃縮した。残留物を水で希釈した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、濾過し、フィルターケーキを減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 10.09 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 4.76 (7 重線, J = 7.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC / MS = 235.2 [M + 1]。

40

【実施例】

【0282】

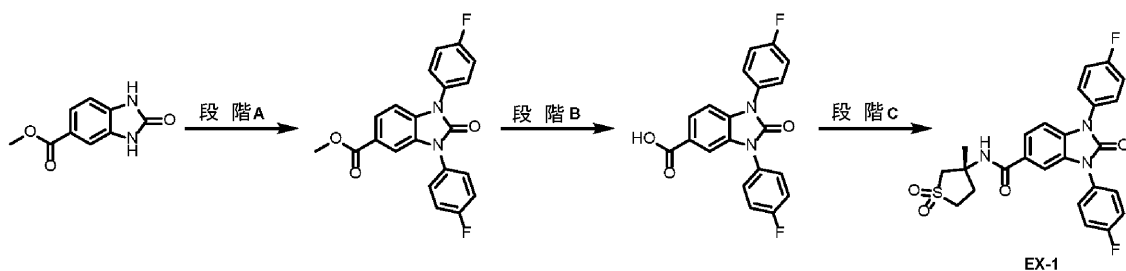
以下の実験手順は、本開示の具体的な実施例の製造について詳述するものである。これらの実施例は、例示のみを目的としており、いかなる形でも本開示の範囲を限定することを意図していない。

【0283】

実施例 1 : (R) - 1 , 3 - ビス (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

50

【化 4 8】



10

【0284】

段階A：メチル1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

メチル2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(470mg、2.446mmol)及び(4-フルオロフェニル)ボロン酸(5133mg、36.7mmol)のDMF(20mL)中溶液を攪拌しながら、それに15でCu(OAc)₂(533mg、2.93mmol)及びピリジン(2mL、2.446mmol)を加えた。添加終了後、反応混合物を15で16時間攪拌し、次にH₂Oに投入し、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー(0%から100%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS=381[M+1]。

20

【0285】

段階B：1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

メチル1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(60mg、0.158mmol)のMeOH(1mL)、THF(3mL)及び水(1mL)中溶液を攪拌しながら、それに15で水酸化リチウム水和物(10mg、0.238mmol)を加えた。添加終了後、反応混合物を50で2時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。残留物をH₂Oに溶かし、1NHClを加えて、溶液をpH=4に調節した。混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC/MS=367[M+1]。

30

【0286】

段階C：(A)-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

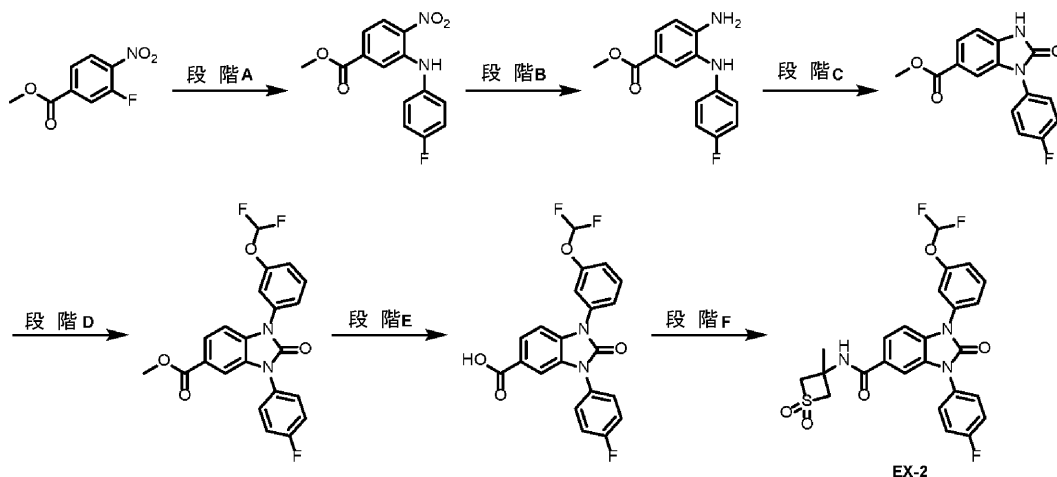
1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(50mg、0.136mmol)及び(R)-3-アミノ-3-メチルテトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド(25mg、0.168mmol)のDMF(1.5mL)中溶液を攪拌しながら、それに15でN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(53mg、0.410mmol)及び2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(78mg、0.205mmol)を加えた。添加終了後、反応混合物を15で16時間攪拌した。粗取得物を、質量トリガー逆相HPLC(ACN/水+0.1%TFA調整剤)によって直接精製して、標題化合物を得た。LC/MS=498[M+1]. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.31(s, 1H), 7.68(dt, J=5.0, 8.5Hz, 5H), 7.51-7.41(m, 5H), 7.11(d, J=8.0Hz, 1H), 3.90(m, 1H), 3.27(br d, J=9.0Hz, 2H), 3.16(m, 1H), 2.80-2.60(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.53(s, 3H). ヒトDGAT2 IC₅₀=573nM

40

50

実施例 2 : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 4 9】



10

【 0 2 8 7 】

段階 A : メチル 3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ニトロベンゾエート

20

メチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (4 . 8 g , 2 4 . 1 0 m m o l) の D M S O (1 5 0 m L) 中溶液を攪拌しながら、それに 1 5 で 4 - フルオロアニリン (2 . 6 8 g , 2 4 . 1 0 m m o l) 及び D I E A (8 . 4 2 m L , 4 8 . 2 m m o l) を加えた。添加終了後、反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を H₂O に投入し、濾過した。フィルターケーキを酢酸エチルに溶かし、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 2 9 1 [M + 1]。

【 0 2 8 8 】

段階 B : メチル 4 - アミノ - 3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) ベンゾエート

30

Pd - C (6 0 0 m g , 5 . 6 4 m m o l) の MeOH (1 5 0 m L) 中溶液に、1 5 でメチル 3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ニトロベンゾエート (5 . 4 g , 1 8 . 6 0 m m o l) を加えた。混合物を H₂ でパージし、1 気圧の H₂ 下に 1 5 で 1 6 時間攪拌し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 2 6 1 [M + 1]。

【 0 2 8 9 】

段階 C : メチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

40

メチル 4 - アミノ - 3 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) ベンゾエート (2 g , 7 . 6 8 m m o l) の THF (8 0 m L) 中溶液を攪拌しながら、それに 1 5 で CDI (4 . 9 8 g , 3 0 . 7 m m o l) を加えた。添加終了後、反応混合物を 1 5 で 1 6 時間攪拌し、H₂O に投入し、DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (1 . 3 7 g) 。LC / MS = 2 8 7 [M + 1]。

【 0 2 9 0 】

段階 D : メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

メチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (4 0 0 m g , 1 . 3 9 7 m m o l) 及び 2

50

- (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (4 g、14.81 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 15 で Cu(OAc)₂ (305 mg、1.677 mmol) 及びピリジン (3 mL、37.2 mmol) を加えた。添加終了後、反応混合物を 75 で 48 時間攪拌し、次に H₂O に投入し、DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (200 mg)。LC / MS = 429 [M + 1]。

【0291】

段階 E : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキシレート (200 mg、0.467 mmol) の THF (6 mL) 及び水 (2 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 15 で水酸化リチウム水和物 (78 mg、1.868 mmol) を加えた。反応混合物を 15 で 16 時間攪拌し、次に減圧下に濃縮し、H₂O に溶かした。pH = 4 となるまで HCl (1 N 水溶液) を混合物に加えた。混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 415 [M + 1]。

【0292】

段階 F : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボン酸 (35 mg、0.084 mmol) 及び 2 - (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (64 mg、0.168 mmol) の DMF (1.5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 15 で N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.070 mL、0.422 mmol) を加えた。混合物を 15 分間攪拌した後、3 - アミノ - 3 - メチルチエタン 1, 1 - ジオキシド (14 mg、0.104 mmol) を混合物に加えた。添加終了後、反応混合物を 15 で 2 時間攪拌した。粗混合物を質量トリガー逆相 HPLC (ACN / 水 + 0.1% TFA 調整剤) によって精製して、標題化合物を得た。

【0293】

LC/MS = 532 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 7.60-7.53 (m, 4H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 6.76 - 6.49 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 1.25 (br d, J = 3.5 Hz, 3H). ヒト DGAT2 IC₅₀ = 1.8 nM

適切なアミン及び (ヘテロ) アリールハライド試薬を用いて、実施例 2 に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC / MS によって特性決定した。

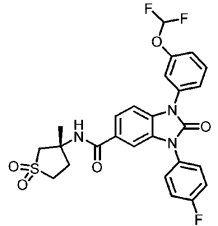
10

20

30

40

【表 1】

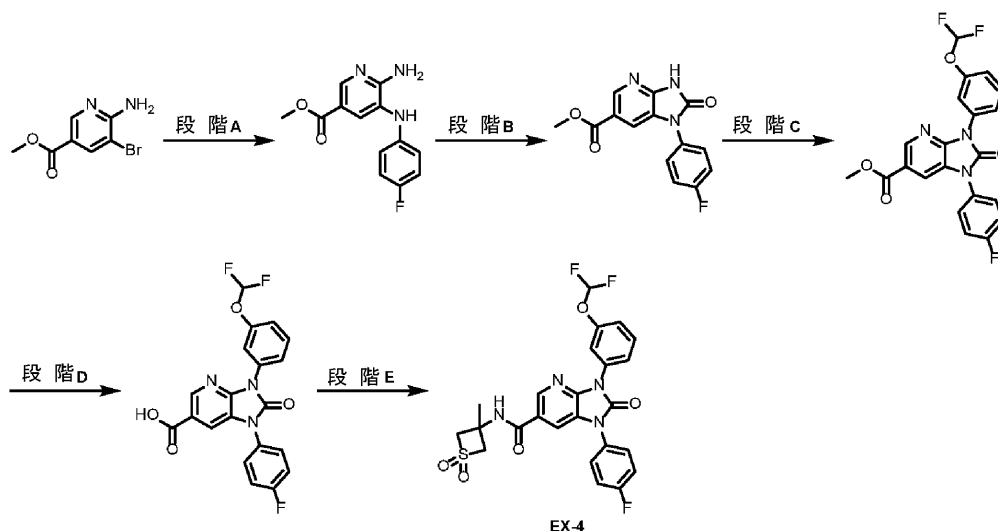
実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	ヒト DGAT2 IC ₅₀ (nM)
3		(R)-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	546	2.4

10

【0294】

実施例 4 : 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド

【化 50】



20

30

【0295】

段階 A : メチル 6 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) ニコチネート

グローブボックス中、25 で、メチル 6 - アミノ - 5 - プロモニコチネート (300 mg、1.298 mmol) の THF (8 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 4 - フルオロアニリン (1443 mg、12.98 mmol)、Cs₂CO₃ (1269 mg、3.90 mmol) 及び Brettphos Pd G3 (118 mg、0.130 mmol) を加えた。反応混合物を 70 で 16 時間攪拌し、次に H₂O に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 262 [M + 1]。

40

【0296】

段階 B : メチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート

メチル 6 - アミノ - 5 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) ニコチネート (822 mg、3.15 mmol) の THF (30 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 25 で CDI (2041 mg、12.59 mmol) を加えた。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し、次に H₂O に投入し、DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグ

50

ラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝２８８〔Ｍ＋１〕。

【０２９７】

段階Ｃ：メチル３－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－カルボキシレート

メチル１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－カルボキシレート（７２０ｍｇ、２．５０７ｍｍｏｌ）及び２－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５４１６ｍｇ、２０．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中溶液を攪拌しながら、それに２５℃でＣｕ（ＯＡｃ）_２（６８３ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）及びピリジン（４．０４ｍＬ、５０．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間攪拌し（乾燥管で空気に開放）、Ｈ_２Oに投入し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ_２ＳＯ_４で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝４３０〔Ｍ＋１〕。

【０２９８】

段階Ｄ：３－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－カルボン酸

メチル３－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液を攪拌しながら、それに２５℃で水酸化リチウム水和物（３０ｍｇ、０．７１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で０．５時間攪拌し、次に減圧下に濃縮し、Ｈ_２Oに溶かした。ＨＣｌ（１Ｎ水溶液）を、ｐＨ＝４となるまで混合物に加えた。次に、混合物をＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ_２ＳＯ_４で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝４１６〔Ｍ＋１〕。

【０２９９】

段階Ｅ：３－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－メチル－１，１－ジオキシドチエタン－３－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－カルボキサミド

３－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－６－カルボン酸（９５ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ）及び２－（３Ｈ－〔１，２，３〕トリアゾロ〔４，５－ｂ〕ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ⅴ）（１３０ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を攪拌しながら、それに２５℃でＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１４ｍＬ、０．６８６ｍｍｏｌ）を加えた。添加終了後、反応混合物を２５℃で５分間攪拌し、次に３－アミノ－３－メチルチエタン１，１－ジオキシド（３８ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１．５時間攪拌した。粗混合物を、質量トリガー逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水＋０．１％ＴＦＡ調整剤）によって直接精製して、標題化合物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ／ＭＳ＝５３３〔Ｍ＋１〕。 ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄, ppm) δ = 8.64 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 5H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 6.78 (m, 1H), 4.58 (d, J=14.6 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 1.83 (s, 3H). ヒトDGAT2 IC₅₀ = 8.5 nM

実施例５：１－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－４－イル）－３－イソプロピル－Ｎ－（４－メチル－１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－５－カルボキサミド

10

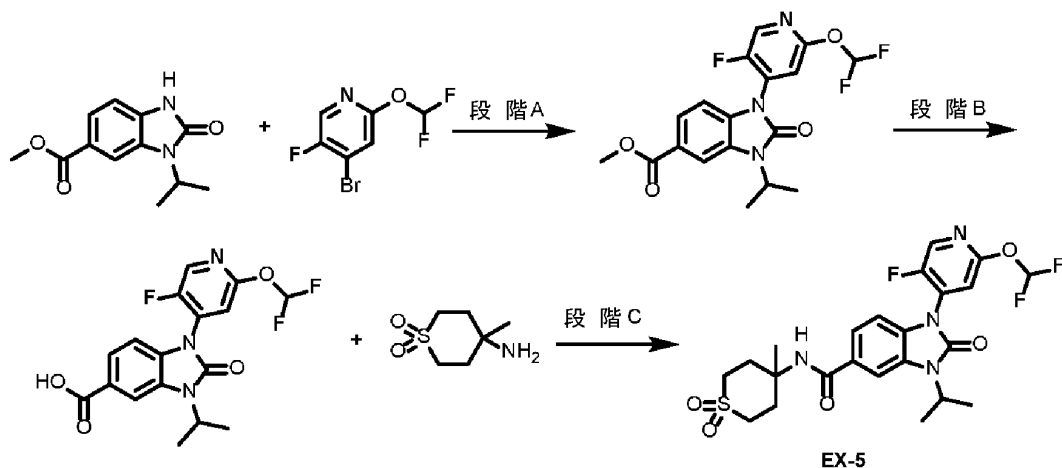
20

30

40

50

【化 5 1】



10

【0300】

段階A：メチル1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

20 で、20 mL バイアルに4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロピリジン(279 mg、1.15 mmol)、メチル3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(150 mg、0.640 mmol)、ヨウ化銅(I)(122 mg、0.640 mmol)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(182 mg、1.28 mmol)、リン酸三カリウム(408 mg、1.92 mmol)、及び1,4-ジオキサン(6.4 mL)を入れた。バイアルの排気及びN₂再充填を3回行い、混合物を100 で7時間攪拌した。次に、揮発分を留去し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(0%から80% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 396 [M+1]。

20

【0301】

段階B：1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

20 で、メチル1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(39 mg、0.099 mmol)のTHF(0.4 mL)及びMeOH(0.1 mL)中混合物を攪拌しながら、それに水酸化リチウム水和物(33.1 mg、0.789 mmol)の水溶液(水0.4 mL)を加え、混合物を50 で1時間攪拌した。次に、HCl(1N水溶液)(0.79 mL、0.79 mmol)を加え、混合物を高攪拌した。揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 382 [M+1]。

40

【0302】

段階C：1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

20 で、1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(19 mg、0.050 mmol)及びHATU(37.9 mg、0.100 mmol)のDMF(1.0 mL)中混合物を攪拌しながら、それにDIPEA(4

50

4 μ L、0.25 mmol)、次に4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン1, 1 - ジオキシド (12 mg、0.075 mmol) を加えた。混合物を20 で2時間攪拌し、次に逆相HPLC (55%から95% MeCN / 水) によって直接精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.71 (7重線, J = 6.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H). LC/MS = 527 [M+1]. ヒトDGAT2 IC₅₀ = 34 nM.

適切なアリールブロミド及びアミン試薬を用いて、実施例5に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC/MSによって特性決定した。

10

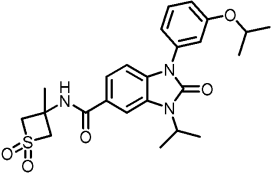
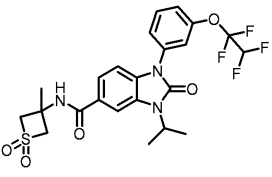
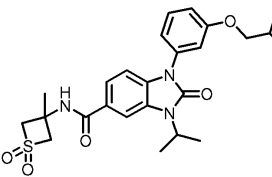
20

30

40

50

【表 2】

実施例	構造	名称	LC/MS [M+1]	ヒト DGAT2 IC ₅₀ (nM)
6		1-(3-イソプロポキシフェニル)- 3-イソプロピル-N-(3-メチル-1, 1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2 -オキソ-ベンゾイミダゾール-5 -カルボキサミド	473	88
7		3-イソプロピル-N-(3-メチル-1, 1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2 -オキソ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフ ルオロエトキシ)フェニル]ベン ゾイミダゾール-5-カルボキサ ミド	531	16
8		1-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ) フェニル]-3-イソプロピル-N-(3 -メチル-1,1-ジオキソ-チエタン -3-イル)-2-オキソ-ベンゾイミ ダゾール-5-カルボキサミド	495	43

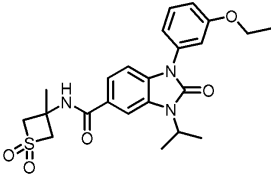
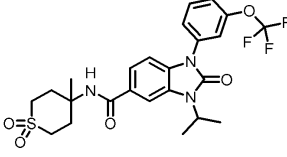
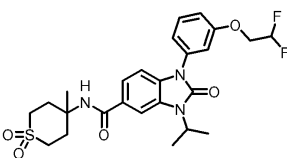
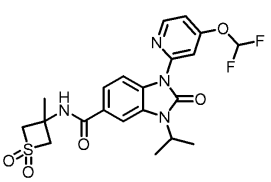
10

20

30

40

50

9		1-(3-エトキシフェニル)-3-イソ プロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオ キソ-チエタン-3-イル)-2-オキ ソ-ベンゾイミダゾール-5-カル ボキサミド	459	4.3
10		3-イソプロピル-N-(4-メチル-1, 1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2- オキソ-1-[3-(トリフルオロメト キシ)フェニル]ベンゾイミダゾ ール-5-カルボキサミド	527	153
11		1-[3-(2,2-ジフルオロエトキシ) フェニル]-3-イソプロピル-N-(4 -メチル-1,1-ジオキソ-チアン-4 イル)-2-オキソ-ベンゾイミダ ゾール-5-カルボキサミド	523	15
12		1-[4(ジフルオロメトキシ)-2- ピリジル]-3-イソプロピル-N-(3 -メチル-1,1-ジオキソ-チエタン -3-イル)-2-オキソ-ベンゾイミ ダゾール-5-カルボキサミド	481	122

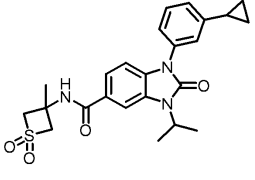
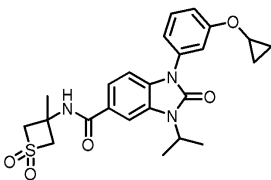
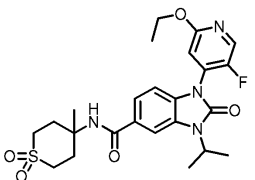
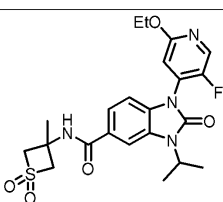
10

20

30

40

50

13		1-(3-シクロプロピルフェニル)- 3-イソプロピル-N-(3-メチル-1, 1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2 -オキソ-ベンゾイミダゾール-5 -カルボキサミド	455	17
14		1-[3-(シクロプロポキシ)フェニ ル]-3-イソプロピル-N-(3-メチ ル-1,1-ジオキソ-チエタン-3-イ ル)-2-オキソ-ベンゾイミダゾ ール-5-カルボキサミド	471	15
15		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリ ジン-4-イル)-3-イソプロピル-N -(4-メチル-1,1-ジオキシドテト ラヒドロ-2H-チオピラン-4-イ ル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- ベンゾ[d]イミダゾール-5-カル ボキサミド	505	6.7
16		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリ ジン-4-イル)-3-イソプロピル-N -(3-メチル-1,1-ジオキシドチエ	477	32

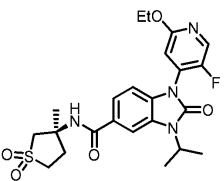
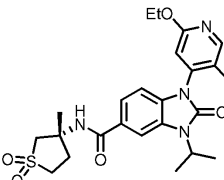
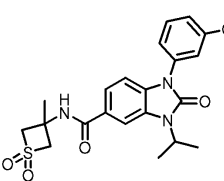
10

20

30

40

50

		タン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド		
17		(<i>S</i>)-1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド	491	122
18		(<i>R</i>)-1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド	491	28
19		3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメ	498	100

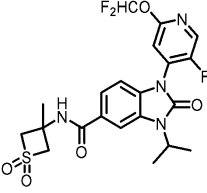
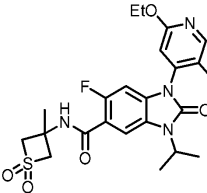
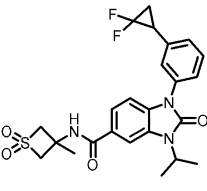
10

20

30

40

50

		トキシ)フェニル]ベンゾイミダ ゾール-5-カルボキサミド		
20		1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5- フルオロピリジン-4-イル)-3-イ ソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジ オキシドチエタン-3-イル)-2-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミ ド	499	76
21		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリ ジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イ ソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジ オキシドチエタン-3-イル)-2-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミ ド	495	31
22		1-(3-(2,2-ジフルオロシクロプ ロピル)フェニル)-3-イソプロ ピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシ ドチエタン-3-イル)-2-オキソ-2,	490	66

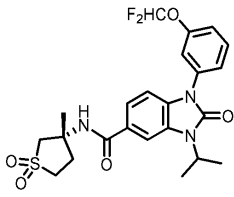
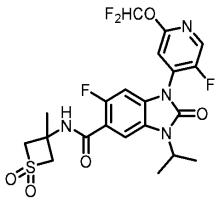
10

20

30

40

50

		3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミ ダゾール-5-カルボキサミド		
23		(<i>R</i>)-1-(3-(ジフルオロメトキシ) フェニル)-3-イソプロピル- <i>N</i> -(3 -メチル-1,1-ジオキシドテトラ ヒドロチオフェン-3-イル)-2-オ キソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミ ド	494	63
24		1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5- フルオロピリジン-4-イル)-6-フ ルオロ-3-イソプロピル- <i>N</i> -(3-メ チル-1,1-ジオキシドチエタン-3 -イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カ ルボキサミド	517	66

【 0 3 0 3 】

実施例 25 : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N -
(4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 -
オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

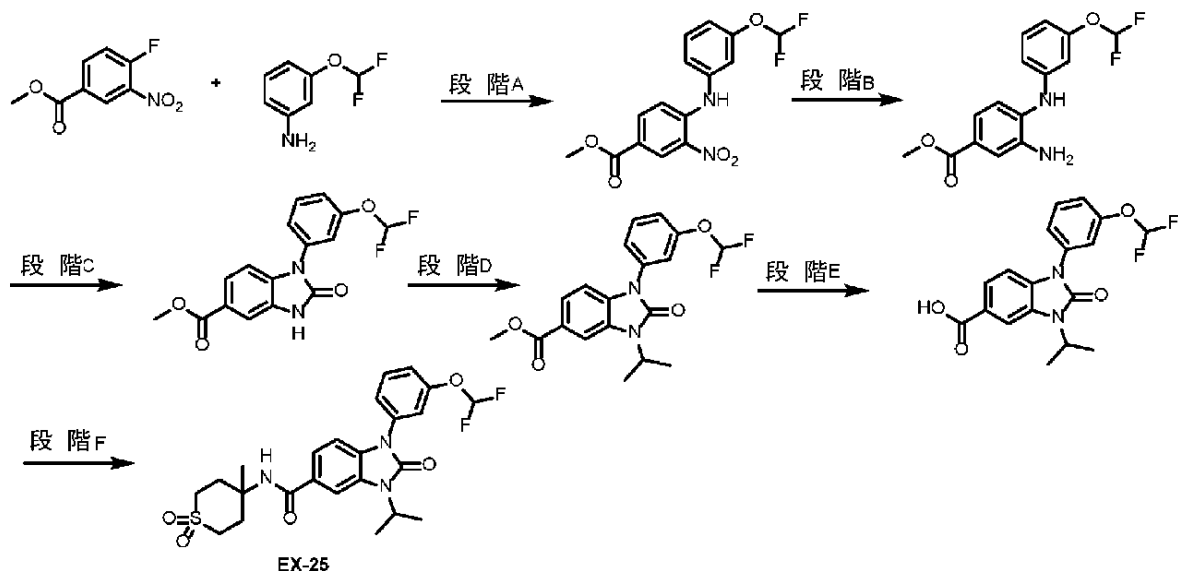
20

30

40

50

【化 5 2】



10

【 0 3 0 4 】

段階 A：メチル 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) - 3 - ニトロベンゾエート

20

メチル 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンゾエート (7 . 0 g、35 . 2 mmol) の DM SO (176 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに室温で 3 - (ジフルオロメトキシ) アニリン (4 . 34 mL、35 . 2 mmol) 及び DIPEA (12 . 28 mL、70 . 3 mmol) を加えた。反応液を加熱して 100 とし、終夜攪拌した。反応液を冷却して室温とした。水を加え、得られた固体を減圧濾過によって回収し、酢酸エチルに溶かした。水系分画を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機分画をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 339 [M + 1]。

【 0 3 0 5 】

段階 B：メチル 3 - アミノ - 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) ベンゾエート

30

室温で、メチル 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) - 3 - ニトロベンゾエート (10 . 8 g、31 . 9 mmol) のメタノール (106 mL)、THF (53 . 2 mL)、及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (53 . 2 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに亜鉛 (10 . 44 g、160 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、セライトで濾過した。セライトをメタノールで洗浄した。混合物を濃縮し、EtOAc を加え、水層を分離した。有機層を Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 309 [M + 1]。

40

【 0 3 0 6 】

段階 C：1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

室温で、メチル 3 - アミノ - 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) ベンゾエート (5 . 90 g、19 . 14 mmol) を THF (191 mL) に溶かした。

【 0 3 0 7 】

CDI (15 . 52 g、96 mmol) を加え、反応液を室温で 16 時間攪拌した。水及び EtOAc を加え、層を分離し、水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精

50

製して、標題化合物を得た。LC / MS = 335 [M + 1]。

【 0308 】

段階D：1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

室温で、メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (0.93 g、2.78 mmol) を DMF (27.8 mL) に溶かし、炭酸セシウム (2.72 g、8.35 mmol) を加えた。2 - ヨードプロパン (0.833 mL、8.35 mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下に攪拌し、加熱して 80 とし、その温度で終夜攪拌した。水及び酢酸エチルを加え、層を分離し、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、MgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 377 [M + 1]。

10

【 0309 】

段階E：1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (937 mg、2.490 mmol) の THF (4.15 mL) 及びメタノール (4.15 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに室温で水酸化リチウム (298 mg、12.45 mmol) の水溶液 (水 4.15 mL) を加えた。反応液を室温で攪拌し、反応混合物を、1 N HCl 水溶液で pH = 1 の酸性とした。EtOAc を加え、層を分離した。水層を EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 363 [M + 1]。

20

【 0310 】

段階F：1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

室温で、- (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (36 mg、0.099 mmol)、HATU (41.6 mg、0.109 mmol)、及び 4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド (17.84 mg、0.109 mmol) の DMF (0.994 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに DIPEA (0.052 mL、0.298 mmol) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。翌朝、LCMS による確認で反応が完結しており、DMF を減圧下に留去した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン、次に 0% から 30% アセトン / DCM) によって精製して、標題化合物を得た。

30

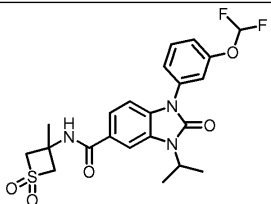
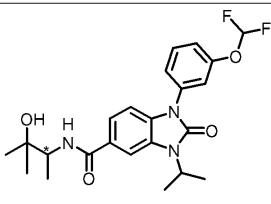
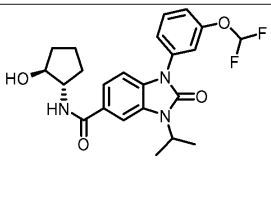
【 0311 】

¹H NMR (500 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.02 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.55 (s, 3H). LC/MS = 508 [M+1]. ヒト DGAT2 IC₅₀ = 23 nM.

40

適切な試薬を用いて、実施例 25 に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC / MS によって特性決定した。

【表 3】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC50 (nM)
26		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド	481	54
27		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-(2-ヒドロキシ-1,2-ジメチルプロピル)-3-イソプロピル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド	448	>10000
28		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-3-イソプロピル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド	446	779

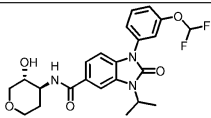
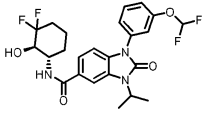
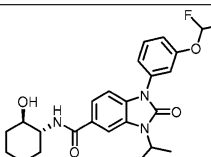
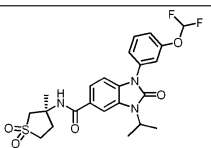
10

20

30

40

50

29		1-[3- (ジフルオロメトキシ)フェニル] -N-[(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3- ヒドロキシテトラヒドロピラン -4-イル]-3-イソプロピル-2- オキソ-ベンゾイミダゾール-5- カルボキサミド	462	1256
30		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3,3-ジフルオロ-2- ヒドロキシ-シクロヘキシル]-1- [3- (ジフルオロメトキシ)フェニル] -3-イソプロピル-2-オキソ- ベンゾイミダゾール-5- カルボキサミド	496	31
31		1-[3- (ジフルオロメトキシ)フェニル] -N-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2- ヒドロキシシクロヘキシル]-3- イソプロピル-2-オキソ- ベンゾイミダゾール-5- カルボキサミド	460	106
32		1-[3- (ジフルオロメトキシ)フェニル] -3-イソプロピル-N-[(3 <i>S</i>)-3- メチル-1,1-ジオキソ-チオラン- 3-イル]-2-オキソ- ベンゾイミダゾール-5- カルボキサミド	494	96

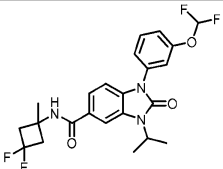
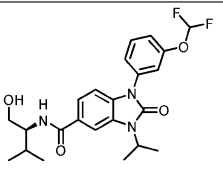
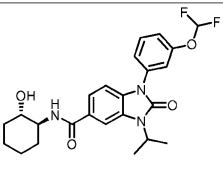
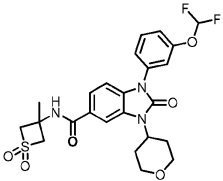
10

20

30

40

50

33		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル] -N-(3,3-ジフルオロ-1-メチル- シクロブチル)-3-イソプロピル- 2-オキソ-ベンゾイミダゾール- 5-カルボキサミド	466	182
34		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル] -N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)- 2-メチル-プロピル]-3- イソプロピル-2-オキソ- ベンゾイミダゾール-5- カルボキサミド	448	62
35		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル] -N-[(1S,2S)-2- ヒドロキシシクロヘキシル]-3- イソプロピル-2-オキソ- ベンゾイミダゾール-5- カルボキサミド	460	71
36		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル) -N-(3-メチル-1,1- ジオキスピロ[3.3]ヘプタン-2- イル)-2- オキソ-3-(テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5- カルボキサミド	522	19.4

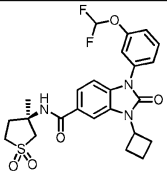
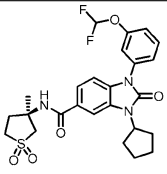
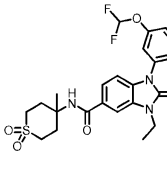
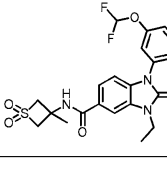
10

20

30

40

50

37		(R)-3-シクロブチル-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	506	64
38		(R)-3-シクロペンチル-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	520	24
39		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-エチル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	494	109
40		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-エチル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	466	194

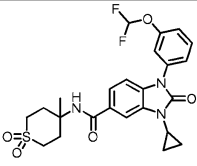
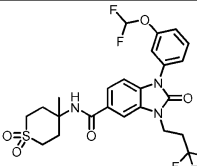
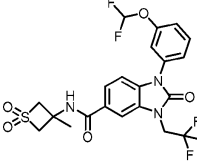
10

20

30

40

50

		ジオキシドチエタン-3-イル)-2- オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド		
41		3-シクロプロピル-1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) - <i>N</i> -(4-メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	506	211.4
42		1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) - <i>N</i> -(4-メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ-3- (3,3,3-トリフルオロプロピル)- 2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	562	404.9
43		1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) - <i>N</i> -(3-メチル-1,1- ジオキシドチエタン-3-イル)-2- オキソ-3-(2,2,2- トリフルオロエチル)-2,3-	520	202

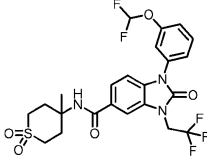
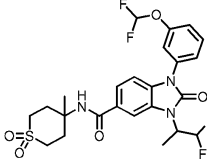
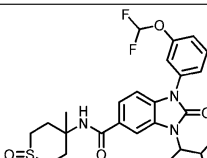
10

20

30

40

50

		ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド		
44		1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) - <i>N</i> -(4-メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ-3- (2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3- ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	548	87
45a		1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) -3-(1,1-ジフルオロプロパン-2- イル)- <i>N</i> -(4-メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド (AD-Hカラム, 15% EtOH/CO ₂ で先に溶出)	544	12
45b		1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) -3-(1,1-ジフルオロプロパン-2- イル)- <i>N</i> -(4-メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -	544	101

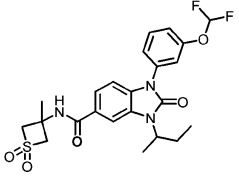
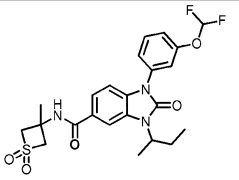
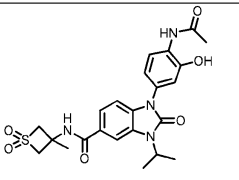
10

20

30

40

50

		チオピラン-4-イル)-2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド (AD-Hカラム, 15% EtOH/CO ₂ で後で溶出)		
46a		3-(sec-ブチル)-1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) - <i>N</i> -(3-メチル-1,1- ジオキシドチエタン-3-イル)-2- オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド (IC-Hカラム, 40%/60% エタノール/CO ₂ で先に溶出)	494	81
46b		3-(sec-ブチル)-1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) - <i>N</i> -(3-メチル-1,1- ジオキシドチエタン-3-イル)-2- オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド (IC-Hカラム, 40%/60% エタノール/CO ₂ で後で溶出)	494	92
47		1-(4-アセトアミド-3- ヒドロキシフェニル)-3- イソプロピル- <i>N</i> -(3-メチル-1,1- ジオキシドチエタン-3-イル)-2-	487	>10000

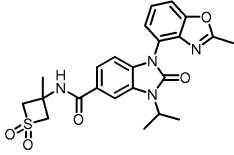
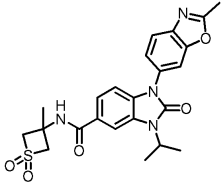
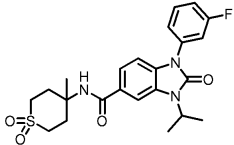
10

20

30

40

50

		オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド		
48		3-イソプロピル- <i>N</i> -(3-メチル- 1,1-ジオキンドチエタン-3- イル)-1-(2- メチルベンゾ[<i>d</i>]オキサゾール- 4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	469	>10000
49		3-イソプロピル- <i>N</i> -(3-メチル- 1,1-ジオキンドチエタン-3- イル)-1-(2- メチルベンゾ[<i>d</i>]オキサゾール- 6-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	469	>10000
50		1-(3-フルオロフェニル)-3- イソプロピル- <i>N</i> -(4-メチル-1,1- ジオキンドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	460	>9990

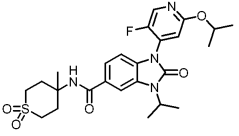
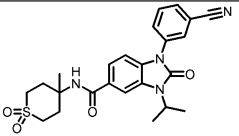
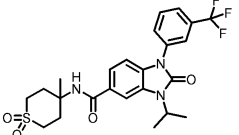
10

20

30

40

50

51		1-(5-フルオロ-2- イソプロポキシピリジン-4- イル)-3-イソプロピル-N-(4- メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2H- チオピラン-4-イル)-2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H- ベンゾ[d]イミダゾール-5- カルボキサミド	519	251
52		1-(3-シアノフェニル)-3- イソプロピル-N-(4-メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2H- チオピラン-4-イル)-2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1H- ベンゾ[d]イミダゾール-5- カルボキサミド	467	>9990
53		3-イソプロピル-N-(4-メチル- 1,1-ジオキシドテトラヒドロ- 2H-チオピラン-4-イル)-2- オキソ-1-(3- (トリフルオロメチル)フェニル)- 2,3-ジヒドロ-1H- ベンゾ[d]イミダゾール-5- カルボキサミド	510	1834

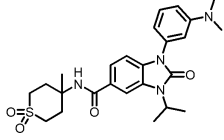
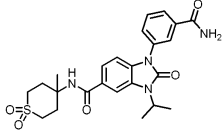
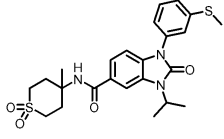
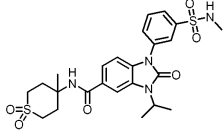
10

20

30

40

50

54		1-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	485	1324
55		1-(3-カルバモイルフェニル)-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	485	>9990
56		3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1-(3-(メチルチオ)フェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	488	367
57		3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニ	535	>9990

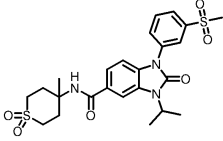
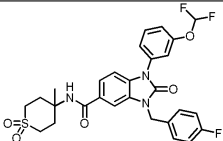
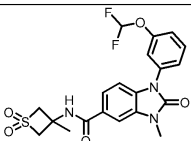
10

20

30

40

50

		ル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド		
58		3-イソプロピル-N-(4-メチル- 1,1-ジオキシドテトラヒドロ- 2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-1-(3- (メチルスルホニル)フェニル)- 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	520	>9990
59		1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) -3-(4-フルオロベンジル)-N-(4- メチル-1,1- ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ- 2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	574	38
60		1-(3- (ジフルオロメトキシ)フェニル) -3-メチル-N-(3-メチル-1,1- ジオキシドチエタン-3-イル)-2- オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> - ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5- カルボキサミド	452	1086

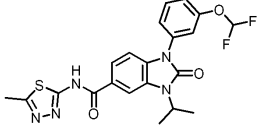
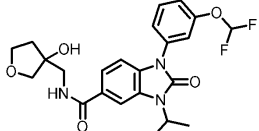
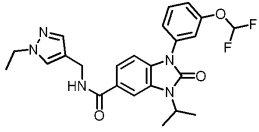
10

20

30

40

50

61		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル) -3-イソプロピル-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	460	>9990
62		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル) -N-((3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	462	>9990
63		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル) -N-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	470	>9990

【 0 3 1 2 】

実施例 64 : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

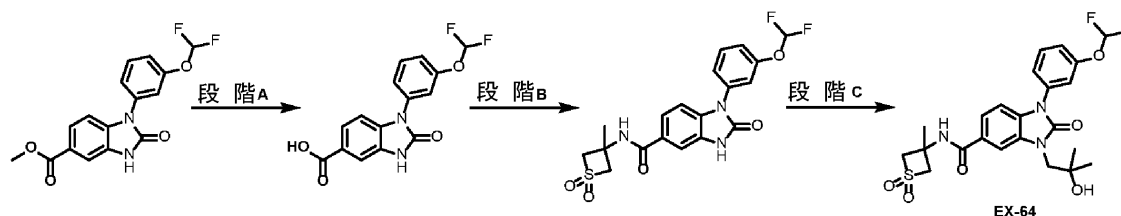
20

30

40

50

【化 5 3】



【 0 3 1 3 】

段階 A : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (211 mg、0.631 mmol) の THF (2 mL)、MeOH (2 mL) 及び水 (2 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 25 で水酸化リチウム水和物 (79 mg、1.894 mmol) を加えた。添加終了後、反応混合物を 50 で 5 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を H₂O に溶かし、pH = 4 となるまで HCl (1 N 水溶液) を混合物に加えた。次に、混合物を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC/MS = 321 [M + 1]。

【 0 3 1 4 】

段階 B : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (179 mg、0.559 mmol) 及び 2 - (3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (319 mg、0.838 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに 25 で N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.278 mL、1.677 mmol) を加えた。添加終了後、反応混合物を 25 で 5 分間攪拌し、3 - アミノ - 3 - メチルチエタン 1 , 1 - ジオキシド (83 mg、0.615 mmol) を加えた。添加終了後、反応混合物を 50 で 2 時間攪拌した。粗混合物を、質量トリガー逆相 HPLC (ACN / 水 + 0.1 % TFA 調整剤) によって直接精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 438 [M + 1]。

【 0 3 1 5 】

段階 C : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

フラスコに、DMF (2 mL) 中の 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (39 mg、0.089 mmol)、1 - クロロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (48.4 mg、0.446 mmol)、及び炭酸セシウム (87 mg、0.267 mmol) を入れた。反応混合物に N₂ 気流を 2 分間吹き込み、N₂ 雰囲気下に 90 で 16 時間攪拌した。粗混合物を質量トリガー逆相 HPLC (ACN / 水 + 0.1 % TFA 調整剤) によって直接精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 510 [M + 1]。 ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 - 6.79 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.37 (s, 6H)。ヒト DGAT2 IC₅₀ = 35.6 nM

10

20

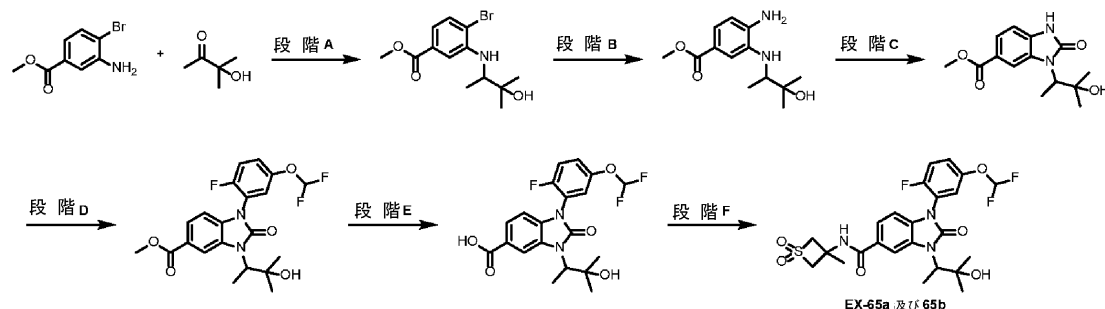
30

40

50

実施例 65 : 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 5 4】



10

【 0 3 1 6】

段階 A : メチル 4 - ブロモ - 3 - ((3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) アミノ) ベンゾエート

メチル 3 - アミノ - 4 - ブロモベンゾエート (1 g、4.35 mmol) の DMF (15 mL) 中混合物に、20 で 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - オン (0.666 g、6.52 mmol) を加えた。得られた混合物の脱気及び N₂ による再充填を行い (3 回)、次に N₂ 下に 0 で TMC S (1.161 mL、13.04 mmol) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム (0.410 g、6.52 mmol) を加えた。得られた混合物を N₂ 下に 20 で 1 時間攪拌し、次に H₂O に投入し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、次に濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 316 [M + 1]。

20

【 0 3 1 7】

段階 B : メチル 4 - アミノ - 3 - ((3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) アミノ) ベンゾエート

グローブボックス中 20 で、8 mL 管に、メチル 4 - ブロモ - 3 - ((3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) アミノ) ベンゾエート (300 mg、0.949 mmol)、アンモニア水 (66.5 mg、1.898 mmol)、K₃PO₄ (242 mg、1.139 mmol)、BPP O (37.2 mg、0.095 mmol)、ヨウ化銅 (I) (18.07 mg、0.095 mmol) 及び DMSO (4 mL) を入れた。次に、反応液を密閉し、90 で 24 時間攪拌した。混合物を H₂O に投入し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 253 [M + 1]。

40

【 0 3 1 8】

段階 C : メチル 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

メチル 4 - アミノ - 3 - ((3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) アミノ) ベンゾエート (110 mg、0.436 mmol) 及びジ (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (353 mg、2.180 mmol) の THF (3 mL) 中混合物を 30 で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O に投入し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘ

50

キサン)によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 279 [M + 1]。

【0319】

段階D: メチル1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

2 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (279 mg, 0.970 mmol) のDMF (5 mL) 中混合物にピリジン (0.521 mL, 6.47 mmol)、メチル3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (90 mg, 0.323 mmol)、酢酸銅 (II) (70.5 mg, 0.388 mmol) を加えた。混合物を乾燥管下で空気に開放して80 で16時間攪拌した。混合物をH₂Oに投入し、EtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%から100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 439 [M + 1]。

10

【0320】

段階E: 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

20

メチル1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (90 mg, 0.205 mmol) のMeOH (3 mL) / 水 (1.00 mL) 中溶液に、水酸化リチウム水和物 (17.23 mg, 0.411 mmol) を加えた。反応混合物を40 で3時間攪拌し、減圧下に濃縮した。濃縮混合物をH₂Oに溶かした。pH = 4となるまでHCl (1 N水溶液) を混合物に加えた。次に、混合物をEtOAc (3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC/MS = 425 [M + 1]。

【0321】

30

段階F: 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

8 mL 管に、25 で1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (60 mg, 0.141 mmol)、DIEA (0.074 mL, 0.424 mmol)、HATU (81 mg, 0.212 mmol)、3 - アミノ - 3 - メチルチエタン1, 1 - ジオキシド (28.7 mg, 0.212 mmol) 及びDMF (1 mL) を入れた。混合物を25 で0.5時間攪拌し、H₂Oに投入し、EtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%から100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 542 [M + 1]。

40

【0322】

二つの立体異性体の混合物をキラルSFC (IC - Hカラム、40% / 60% エタノール / CO₂) によって精製した。EX - 65a (先に溶出): LC/MS = 542 [M+1]. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.99 (br s, 1H), 7.53 (br d, J = 7.48 Hz, 1H), 7.21 - 7.45 (m, 3H), 6.58 - 7.03 (m, 2H), 4.43 - 4.56 (m, 3H), 4.13 (br d, J = 14.95 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (br d, J = 7.02 Hz, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 3H),

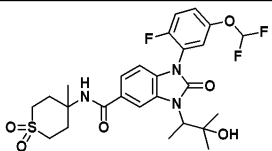
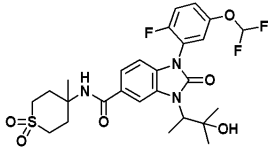
50

1.00 - 1.21 (m, 3H). ヒトDGAT2 IC₅₀ = 53 nM。ヒトDGAT2 IC₅₀ = 53 nM。 E

X - 65b (後で溶出) : LC/MS = 542 [M+1]. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96 (br s, 1H), 7.53 (br d, J = 7.48 Hz, 1H), 7.23 - 7.45 (m, 3H), 6.59 - 6.98 (m, 2H), 4.46 - 4.54 (m, 3H), 4.13 (br d, J = 14.80 Hz, 2H), 1.67 - 1.82 (m, 3H), 1.58 (br d, J = 7.17 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (br s, 3H). ヒトDGAT2 IC₅₀ = 0.7 nM.

適切なアミン試薬を用いて、実施例65に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC/MSによって特性決定した。

【表4】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC ₅₀ (nM)
66a		1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO ₂ で先に溶出)	570	1.1
66b		1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO ₂ で後で溶出)	570	16.9

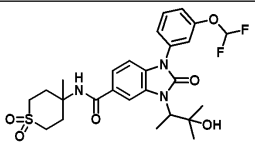
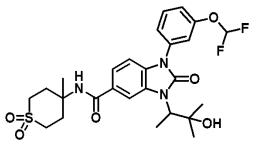
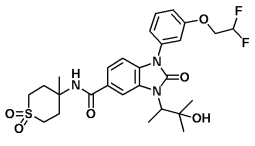
10

20

30

40

50

67a		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak IC-3 カラム, 40% iPrOH/CO ₂ で先に溶出)	552	1.6
67b		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak IC-3 カラムで後で溶出, 40% iPrOH/CO ₂)	552	211
68a		1-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-2-	566	4.1

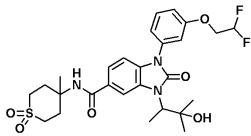
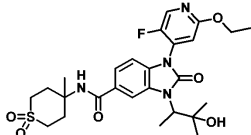
10

20

30

40

50

		オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak IC-3 カラム, 40% EtOH/CO₂ で先に溶出)		
68b		1-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak IC-3 カラム, 40% EtOH/CO₂ で後で溶出)	566	1.8
69a		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO₂ で先に溶出)	549	9.7

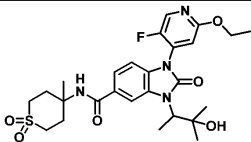
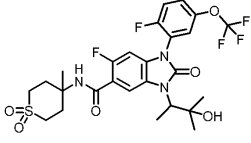
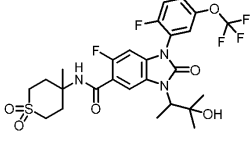
10

20

30

40

50

69b		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4- イル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン -2-イル)-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテ トラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-2- オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イ ミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO ₂ で後で溶出)	549	3.9
70a		6-フルオロ-1-(2-フルオロ-5-(トリフル オロメトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロ キシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メ チル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カ ルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO ₂ で後で溶出)	606	1.0
70b		6-フルオロ-1-(2-フルオロ-5-(トリフル オロメトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロ キシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メ	606	30.4

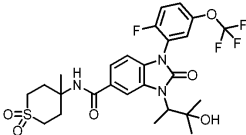
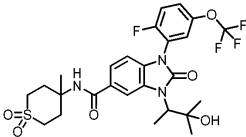
10

20

30

40

50

		チル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO₂ で先に溶出)		
71a		1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド (セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO₂ で後で溶出)	588	71
71b		1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド	588	5.4

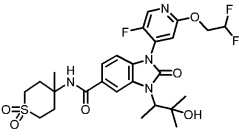
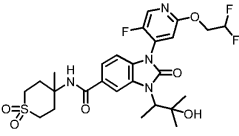
10

20

30

40

50

		(セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO ₂ で先に溶出)		
72a		1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フル オロピリジン-4-イル)-3-(3-ヒドロキシ -3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メチル- 1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオ ピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキ サミド (Chiral Pak IG-3 カラム, 5-40 % MeOH/CO ₂ で先に溶出)	585	6.4
72b		1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フル オロピリジン-4-イル)-3-(3-ヒドロキシ -3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メチル- 1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオ ピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキ サミド (Chiral Pak IG-3 カラム, 5% MeOH/CO ₂ で後で溶出)	585	6.6

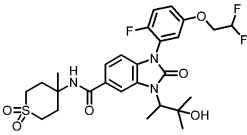
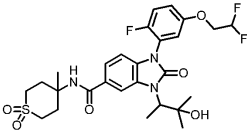
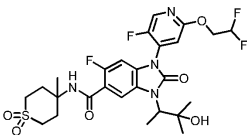
10

20

30

40

50

73a		1-(5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-フル オロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチ ルブタン-2-イル)-N-(4-メチル-1,1-ジオ キシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4 -イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベン ゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak IG-3 カラム, 5-40% EtOH/CO ₂ で先に溶出)	584	2.6
73b		1-(5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-フル オロフェニル)-6-フルオロ-3-(3-ヒドロ キシ-3-メチルブタン-2-イル)-N-(4-メ チル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> - チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-5-カ ルボキサミド (Chiral Pak IG-3 カラム, 5-40% EtOH/CO ₂ で後で溶出)	584	3.3
74a		1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フル オロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-(3 -ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-	603	6.1

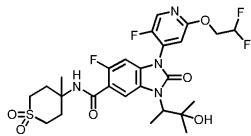
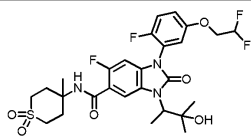
10

20

30

40

50

		<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO₂ で先に溶出)		
74b		1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO₂ で後で溶出)	603	6.5
75a		1-(5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒ	602	1.5

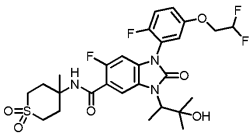
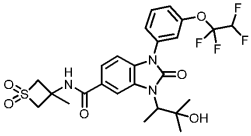
10

20

30

40

50

		ドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO₂ で先に溶出)		
75b		1-(5-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2<i>H</i>-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO₂ で後で溶出)	602	2.4
76a		3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-<i>N</i>-(3-メチル-1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-2-オキソ-1-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 5-40% EtOH/CO₂ で先に溶出)	574	80

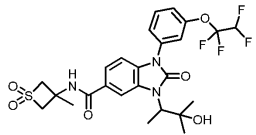
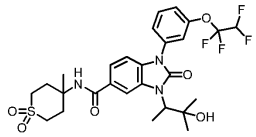
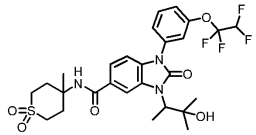
10

20

30

40

50

76b		3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)- <i>N</i> -(3-メチル-1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-2-オキソ-1-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO ₂ で後で溶出)	574	7.9
77a		3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)- <i>N</i> -(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO ₂ で先に溶出)	602	5.6
77b		3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)- <i>N</i> -(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-2-オキソ-1-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ	602	9.8

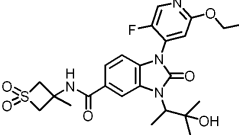
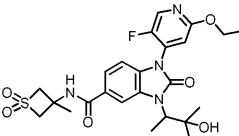
10

20

30

40

50

		シ)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (セルロース 2 カラム, 5-40% EtOH/CO ₂ で後で溶出)		
78a		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4- イル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン -2-イル)- <i>N</i> -(3-メチル-1,1-ジオキシドチ エタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキ サミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO ₂ で先に溶出)	521	123
78b		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4- イル)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタン -2-イル)- <i>N</i> -(3-メチル-1,1-ジオキシドチ エタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ- 1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-カルボキ サミド (Chiral Pak AD-3 カラム, 40% EtOH/CO ₂ で後で溶出)	521	13

【 0 3 2 3 】

実施例 79 : 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソ
プロピル - *N* - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 *H* - チオピラン - 4
- イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 *H* - ベンゾ [*d*] イミダゾール - 5 - カル
ボキサミド

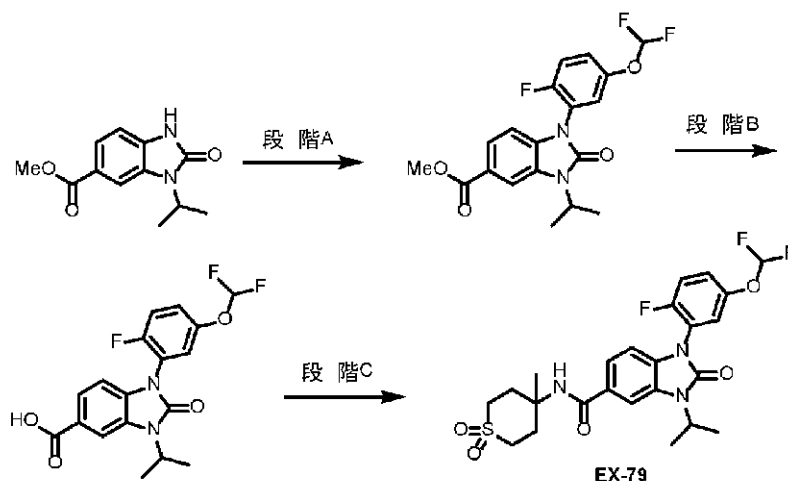
10

20

30

40

【化 5 5】



10

【0324】

段階A：メチル 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

20 で、2 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (2 . 1 5 g 、 7 . 4 7 m m o l) 、メチル 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 7 0 0 g 、 2 . 9 9 m m o l) 、及びジアセトキシ銅 (1 . 0 9 g 、 5 . 9 8 m m o l) の D C E (1 4 . 9 m L) 中混合物を攪拌しながら、それにトリエチルアミン (1 . 6 7 m L 、 1 2 . 0 m m o l) を加え、混合物を 9 5 で 3 2 時間攪拌した。次に、揮発分を留去し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 9 5 [M + 1] 。

20

【0325】

段階B：1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

20 で、メチル 1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (9 9 0 m g 、 2 . 5 1 m m o l) の T H F (5 . 7 1 m L) 及び M e O H (1 . 1 4 m L) 中混合物を攪拌しながら、それに水酸化リチウム水和物 (3 1 6 m g 、 7 . 5 3 m m o l) の水溶液 (水 5 . 7 1 m L) を加え、混合物を 5 0 で 5 時間高攪拌した。次に、混合物を H C l (水溶液、1 2 N) (6 2 8 μ L 、 7 . 5 3 m m o l) で中和して p H 7 とし、揮発分を留去し、水層を抽出し E t O A c 、有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ (固体) で脱水し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 8 1 [M + 1] 。

30

40

【0326】

段階C：1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20 で、1 - (5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (6 9 0 m g 、 1 . 8 1 m m o l) 及び H A T U (1 . 0 0 g 、 2 . 6 3 m m o l) の D M F (5 . 0 0 m L) 及び酢酸エチル (3 . 0 0 m L) 中混合物を攪拌しながら、それに 4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド塩酸塩

50

(6 0 0 m g、 3 . 0 0 m m o l)、次に D I P E A (0 . 9 5 1 m L、 5 . 4 4 m m o l) を加えた。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌し、次に E t O A c と L i O H (水溶液、 1 0 重量 %) との間で分配した。有機層を分離し、L i O H (水溶液、 1 0 重量 %)、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ (固体) で脱水し、揮発分を留去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.71 (7 重線, J = 6.9 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.02 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H). LC/MS = 526 [M+1]. ヒト DGAT2 IC₅₀ = 2.1 nM.

10

適切なアミン及び (ヘテロ) アリールハライド試薬を用いて、実施例 7 9 に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、L C / M S によって特性決定した。

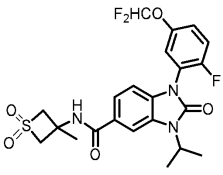
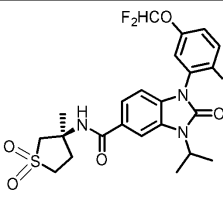
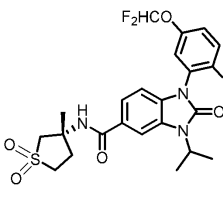
20

30

40

50

【表 5】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	ヒト DGAT2 IC ₅₀ (nM)
80		1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	498	7.7
81		(S)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	512	6.3
82		(R)-1-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフエン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	512	5.7

10

20

30

40

50

83		1-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	481	150
84		1-(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	455	71

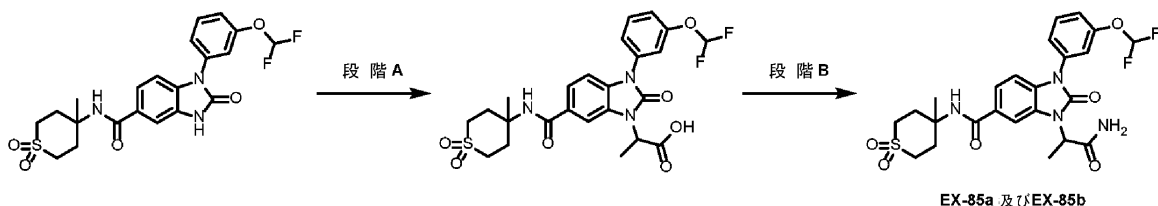
10

20

【 0 3 2 7 】

実施例 85 : 3 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 5 6 】



30

【 0 3 2 8 】

段階 A : 2 - (3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - ((4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) プロパン酸

水素化ナトリウム (20 . 62 mg、0 . 516 mmol) を、0 で N₂ 下に 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (160 mg、0 . 344 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物に加えた。混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。次に、エチル 2 - ブロモプロパノエート (93 mg、0 . 516 mmol) を混合物に加えた。混合物を N₂ 下に 15 で 12 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物が形成されたことを示した。

【 0 3 2 9 】

混合物を NH₄Cl に投入し、混合物を DCM で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た

40

50

。LC/MS = 538 [M+1]。

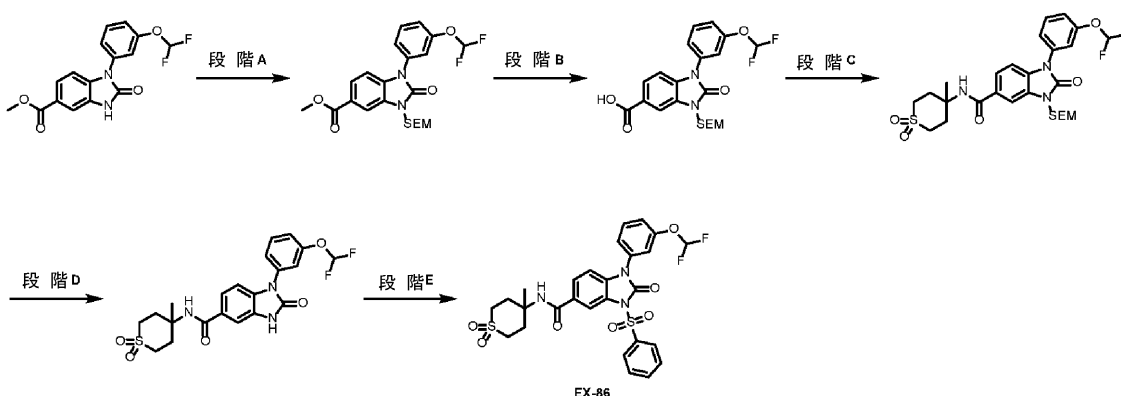
【0330】

段階B：3 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

2 - (3 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 6 - ((4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル)カルバモイル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)プロパン酸 (200 mg、0.372 mmol)、DIEA (0.195 mL、1.116 mmol)、HATU (212 mg、0.558 mmol) のDMF (3 mL) 中溶液にNH₄Cl (25 mg、0.467 mmol) を加えた。混合物を15 で1時間攪拌した。LC/MSは、所望の生成物が形成されたことを示した。混合物をH₂Oに投入し、混合物をDCMで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0% から100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 537 [M+1]。二つの立体異性体の混合物3 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド (100 mg) をキラルSFC (IC - H カラム、40% / 60% エタノール / CCE) によって精製した。異性体EX - 85 a (先に溶出) : LC/MS = 537 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.70 (d, J=1.43 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.41 (t, J=2.03 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.09, 8.29 Hz, 1H), 6.75-7.18 (m, 2H), 5.28 (q, J=7.27 Hz, 1H), 3.19-3.28 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 1.79 (d, J=7.39 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H)。ヒトDGAT2 IC₅₀ = 551 nM。異性体EX - 85 b (後で溶出) : LC/MS = 537 [M+1]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.70 (d, J=1.43 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.99 Hz, 1H), 7.41 (t, J=1.97 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.09, 8.29 Hz, 1H), 6.75-7.18 (m, 2H), 5.28 (q, J=7.39 Hz, 1H), 3.19-3.28 (m, 2H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 1.79 (d, J=7.39 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H)。ヒトDGAT2 IC₅₀ = 1752 nM。

実施例86：1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (フェニルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化57】



【0331】

段階A：メチル1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 3 - ((2

- (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (500 mg、1.496 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に、0 で N₂ 下に NaH (90 mg、2.244 mmol) を加えた。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。次に、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルクロライド (374 mg、2.244 mmol) を混合物に滴下した。混合物を 15 で N₂ 下に 15 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物が形成されたことを示した。混合物を NH₄Cl に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 465 [M + 1]。

10

【 0332 】

段階 B : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (590 mg、1.270 mmol) の MeOH (2 mL)、THF (2 mL) 及び H₂O (1 mL) 中溶液に LiOH · H₂O (107 mg、2.54 mmol) を加えた。混合物を 15 で 12 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物が形成されたことを示した。混合物を減圧下に濃縮し、H₂O に溶かした。pH = 4 となるまで HCl (1 N 水溶液) を混合物に加えた。次に、混合物を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 451 [M + 1]。

20

【 0333 】

段階 C : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

30

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (500 mg、1.110 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (430 mg、3.33 mmol)、2 - (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (633 mg、1.665 mmol) 及び 4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2H - チオピラン 1, 1 - ジオキシド塩酸塩 (266 mg、1.332 mmol) を加えた。反応液を 15 で 1 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物が形成されたことを示した。混合物を H₂O に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 596 [M + 1]。

40

【 0334 】

段階 D : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール -

50

5 - カルボキサミド (790 mg、1.326 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に TBAF (4 mL、4.00 mmol) を加えた。混合物を 65 °C で 15 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物が形成されたことを示した。混合物を H₂O に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 466 [M + 1]。

【0335】

段階 E : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (フェニルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

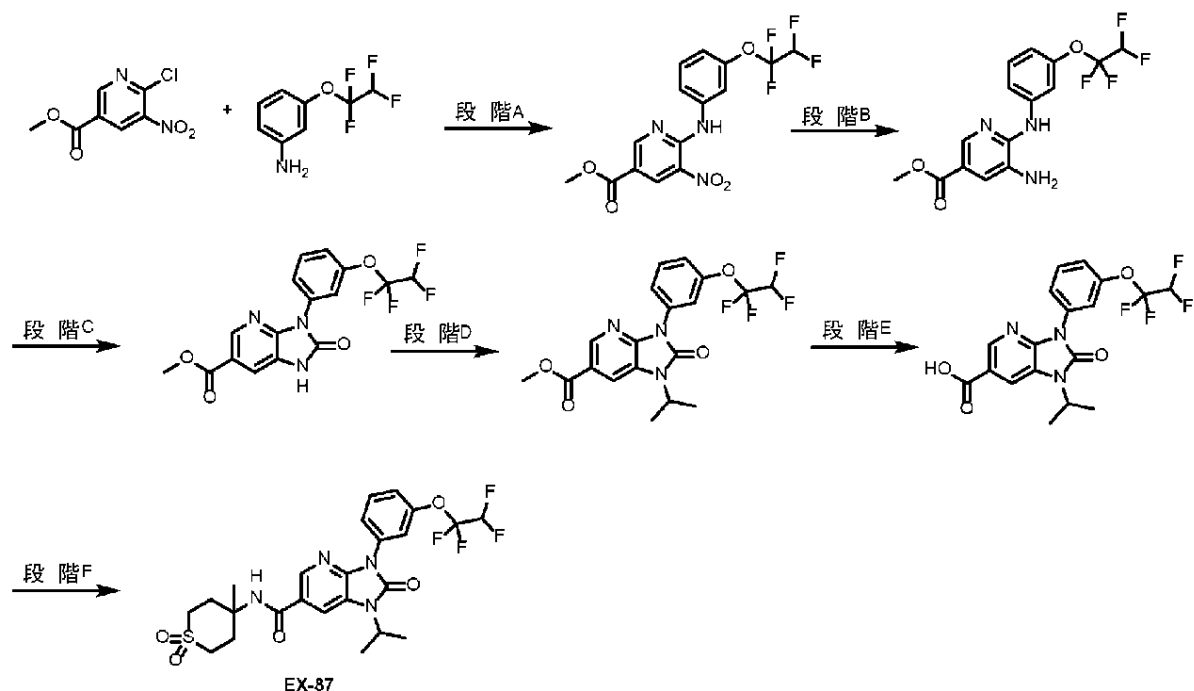
1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド (70 mg、0.150 mmol) の DMF (2 mL) 中混合物に 0 °C で N₂ 下に、水素化ナトリウム (10 mg、0.250 mmol) を加えた。混合物を 0 °C で 0.5 時間攪拌した。次に、ベンゼンスルホニルクロライド (54 mg、0.306 mmol) を混合物に加えた。混合物を N₂ 下に 15 °C で 12 時間攪拌した。LCMS は、所望の生成物が形成されたことを示した。混合物を NH₄Cl に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を質量トリガー逆相 HPLC (ACN / 水 + 0.1% NH₄HCO₃ 調整剤) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 606 [M + 1]. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 8.17-8.21 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 3H), 6.76-7.09 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 2H), 1.56 (s, 3H). ヒト DGAT2 IC₅₀ = 9990 nM.

20

実施例 87 : 1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - [3 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ)フェニル]イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド

【化 58】

30



40

【0336】

50

段階A：メチル5 - ニトロ - 6 - ((3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) アミノ) ニコチネート

室温で、メチル6 - クロロ - 5 - ニトロニコチネート (0 . 2 0 6 g、0 . 9 5 m m o l) をジオキサン (4 . 7 5 m L) に溶かし、3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) アニリン (0 . 2 0 9 g、1 . 0 0 m m o l) 及びD I P E A (0 . 1 9 9 m L、1 . 1 4 0 m m o l) を加えた。反応液を加熱して100℃として1時間経過させた。反応液を冷却して室温とし、ジオキサンを減圧下に除去して、標題化合物を得た。LC / MS = 390 [M + 1]。

【0337】

段階B：メチル5 - アミノ - 6 - ((3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) アミノ) ニコチネート

室温で、メチル5 - ニトロ - 6 - ((3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) アミノ) ニコチネート (370 mg、0 . 9 5 1 m m o l) をTHF (3 . 8 0 m L)、メタノール (1 . 9 0 1 m L)、及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 . 8 0 m L) に溶かした。亜鉛 (311 mg、4 . 7 5 m m o l) を加え、反応液を室温で20分間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、THF及びメタノールを減圧下に留去した。EtOAc及び水を加え、層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 360 [M + 1]。

【0338】

段階C：メチル2 - オキソ - 3 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート

室温で、メチル5 - アミノ - 6 - ((3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) アミノ) ニコチネート (341 mg、0 . 9 5 m m o l) をTHF (9 . 5 0 m L) に溶かし、ジ (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (462 mg、2 . 8 5 m m o l) を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。翌朝、水を加え、THFを減圧下に除去した。酢酸エチルを加え、層を分離した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した。有機分画をMgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、合わせた分画をEtOAcに取り、1 N HCl及びブラインで洗浄し、次にMgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。LC / MS = 386 [M + 1]。

【0339】

段階D：メチル1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート

室温で、メチル2 - オキソ - 3 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート (187 . 5 mg、0 . 4 8 7 m m o l) 及び炭酸セシウム (634 mg、1 . 9 4 7 m m o l) をDMF (2 . 4 3 3 m L) 中で懸濁させた。2 - ヨードプロパン (0 . 0 9 7 m L、0 . 9 7 3 m m o l) を加え、反応液を加熱して80℃とし、1時間攪拌した。次に、反応液を冷却して室温とし、水を加え、次にEtOAcを加えた。層を分離し、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、MgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から10 % EtOAc / DCM) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 428 [M + 1]。

【0340】

段階E：1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6

10

20

30

40

50

- カルボン酸

室温で、メチル 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート (1 4 4 m g 、 0 . 3 3 7 m m o l) を T H F (1 . 4 4 4 m L) 及びメタノール (0 . 4 8 1 m L) に溶かした。水酸化リチウム (4 0 . 3 m g 、 1 . 6 8 5 m m o l) の水溶液 (水 1 . 4 4 4 m L) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した。翌朝、1 N H C l 水溶液を pH 0 に加えた。酢酸エチル及び水を加え、層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。L C / M S = 4 1 4 [M + 1] 。

10

【 0 3 4 1 】

段階 F : 1 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 3 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド

室温で、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 3 - (3 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) フェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 (3 1 . 1 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) 、 4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド (1 3 . 5 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) 、 及び H A T U (3 1 . 5 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) を D M F (0 . 7 5 m L) に溶かした。D I P E A (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 2 6 m m o l) を加え、反応液を室温で 1 6 時間攪拌した。粗残留物を質量トリガー逆相 H P L C (A C N / 水 + 0 . 1 % ギ酸調整剤) によって精製して、標題化合物を得た。1H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 52.6 Hz, 2H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.55 (s, 3H). LC/MS = 559 [M+1]. ヒト DGAT2 IC₅₀ = 20 nM.

20

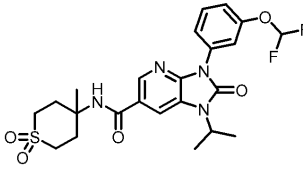
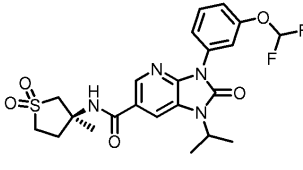
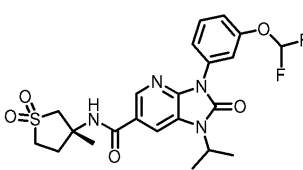
適切な試薬を用いて、実施例 8 7 に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、L C / M S によって特性決定した。

30

40

50

【表 6】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC50 (nM)
88		3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニ ル]-1-イソプロピル-N-(4メチル-1, 1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2-オキ ソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カル ボキサミド	510	62
89		3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニ ル]-1-イソプロピル-N-[(3 <i>S</i>)-3-メチ ル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]- 2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン- 6-カルボキサミド	495	288
90		3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニ ル]-1-イソプロピル-N-[(3 <i>R</i>)-3-メチ ル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]- 2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン- 6-カルボキサミド	495	193

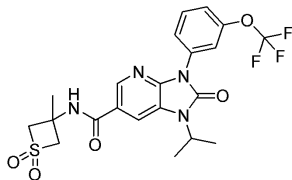
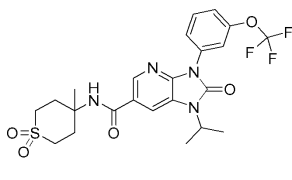
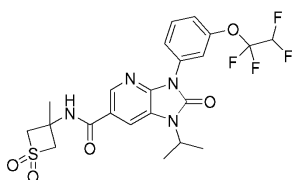
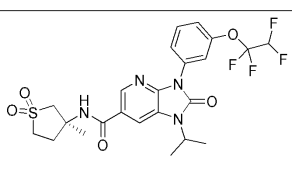
10

20

30

40

50

91		1-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジ オキソ-チエタン-3-イル)-2-オキソ- 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェ ニル]イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カ ルボキサミド	499	355
92		1-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジ オキソ-チアン-4-イル)-2-オキソ-3- [3-(トリフルオロメトキシ)フェニ ル]イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カル ボキサミド	527	236
93		1-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジ オキソ-チエタン-3-イル)-2-オキソ- 3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキ シ)フェニル]イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリ ジン-6-カルボキサミド	531	24
94		1-イソプロピル-N-[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1, 1-ジオキソ-チオラン-3-イル]-2-オ キソ-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロ エトキシ)フェニル]イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	545	108

10

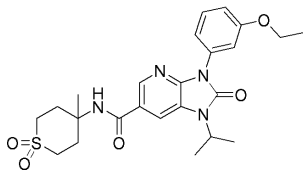
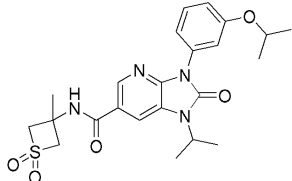
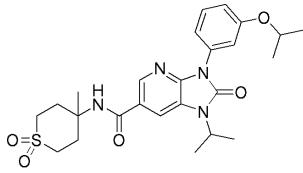
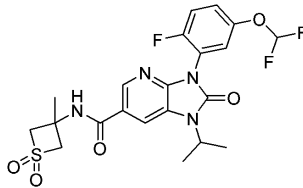
20

30

40

50

95		1-イソプロピル-N-[(3 <i>R</i>)-3-メチル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]-2-オキソ-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	545	23
96		3-(3-エトキシフェニル)-1-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	459	93
97		3-(3-エトキシフェニル)-1-イソプロピル-N-[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	473	154
98		3-(3-エトキシフェニル)-1-イソプロピル-N-[(3 <i>R</i>)-3-メチル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	473	102

99		3-(3-エトキシフェニル)-1-イソプロピル- <i>N</i> -(4-メチル-1,1-ジオキソチアン-4-イル)-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	487	52
100		3-(3-イソプロポキシフェニル)-1-イソプロピル- <i>N</i> -(3-メチル-1,1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	473	692
101		3-(3-イソプロポキシフェニル)-1-イソプロピル- <i>N</i> -(4-メチル-1,1-ジオキソチアン-4-イル)-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	501	506
102		3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-フェニル]-1-イソプロピル- <i>N</i> -(3-メチル-1,1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カルボキサミド	499	148

10

20

30

40

50

103		3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-フル オロ-フェニル]-1-イソプロピル-N- (4-メチル-1,1-ジオキソ-チアン-4- イル)-2-オキソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピ リジン-6-カルボキサミド	528	74
104		3-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニ ル]-1-イソプロピル-N-(3-メチル-1, 1-ジオキソ-チエタン-3-イル)-2-オ キソ-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-カ ルボキサミド	481	94

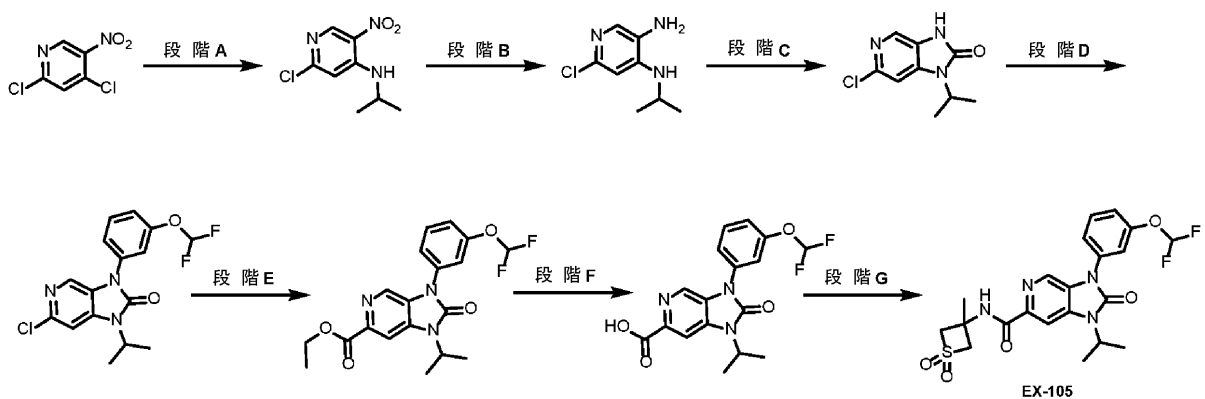
10

20

【 0 3 4 2 】

実施例 105 : 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキサミド

【 化 5 9 】



30

40

【 0 3 4 3 】

段階 A : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン

2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリジン (300 mg 、 1 . 555 mmol) の THF (6 mL) 中溶液に、プロパン - 2 - アミン (110 mg 、 1 . 865 mmol) 及び Et₃N (0 . 433 mL 、 3 . 11 mmol) を加えた。反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl に投入し、DCM で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 216 [M + 1] 。

50

【 0 3 4 4 】

段階 B : 6 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 3 , 4 - ジアミン

2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (3 0 0 m g 、 1 . 3 9 1 m m o l) の M e O H (4 m L) 中溶液に鉄 (1 9 4 m g 、 3 . 4 8 m m o l) 及び塩化アンモニウム (0 . 1 8 6 m L 、 3 . 4 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 6 5 で 1 3 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 1 8 6 [M + 1] 。

【 0 3 4 5 】

段階 C : 6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン

6 - クロロ - N 4 - イソプロピルピリジン - 3 , 4 - ジアミン (2 0 0 m g 、 1 . 0 7 7 m m o l) の T H F (5 m L) 中溶液に E t ₃ N (0 . 4 5 0 m L 、 3 . 2 3 m m o l) 及び C D I (8 7 3 m g 、 5 . 3 9 m m o l) を加えた。反応混合物を N ₂ 風船下に 2 5 で 1 2 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 2 1 2 [M + 1] 。

【 0 3 4 6 】

段階 D : 6 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン

6 - クロロ - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン (1 9 0 m g 、 0 . 8 9 8 m m o l) の D M F (3 m L) 中溶液に、2 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 2 1 2 m g 、 4 . 4 9 m m o l) 、ピリジン (1 . 4 5 2 m L 、 1 7 . 9 5 m m o l) 、4 モレキュラーシーブス (2 0 0 m g) 及び C u (O A c) ₂ (3 2 6 m g 、 1 . 7 9 5 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 で 1 3 時間攪拌し、乾燥管で空気に開放し、飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 5 4 [M + 1] 。

【 0 3 4 7 】

段階 E : エチル 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキシレート

6 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 (3 H) - オン (3 0 0 m g 、 0 . 8 4 8 m m o l) の E t O H (2 0 m L) 中溶液に、酢酸カリウム (0 . 1 5 9 m L 、 2 . 5 4 m m o l) 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 (I I) (1 2 4 m g 、 0 . 1 7 0 m m o l) を加えた。混合物を C O 風船下に 1 0 0 で 1 6 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 9 2 [M + 1] 。

【 0 3 4 8 】

段階 F : 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸

エチル 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキシレート (

10

20

30

40

50

217 mg、0.554 mmol) の MeOH (4 mL) 及び水 (0.4 mL) 中溶液に水酸化リチウム 1 水和物 (46.5 mg、1.109 mmol) を加えた。混合物を 25 で 8 時間攪拌し、減圧下に濃縮し、H₂O に溶かした。pH = 4 となるまで HCl (1 N 水溶液) を混合物に加えた。混合物を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC/MS = 364 [M+1]。

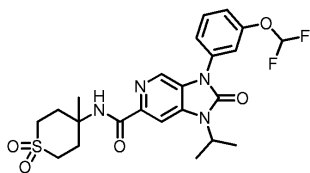
【0349】

段階 G : 3 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボキサミド

3 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 (30 mg、0.083 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に DIEA (0.072 mL、0.413 mmol) 及び HATU (47.1 mg、0.124 mmol) を加えた。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。次に、3 - アミノ - 3 - メチルチエタン 1, 1 - ジオキシド (14.51 mg、0.107 mmol) を混合物に加え、次に 25 で 1 時間攪拌した。粗混合物を、質量トリガー逆相 HPLC (ACN / 水 + 0.1 % TFA 調整剤) によって直接精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。LC/MS = 481 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58-7.71 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.71-7.14 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 4.65 (br d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.18-4.29 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 6H). ヒト DGAT2 IC₅₀ = 1804 nM.

適切な試薬を用いて、実施例 72 に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC/MS によって特性決定した。

【表 7】

実施例	構造	名称	LCMS	ヒト
			[M+1]	DGAT2 IC ₅₀ (nM)
106		3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル) -1-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジ オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラ ン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H -イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキ サミド	509	69.8

【0350】

実施例 107 : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド

10

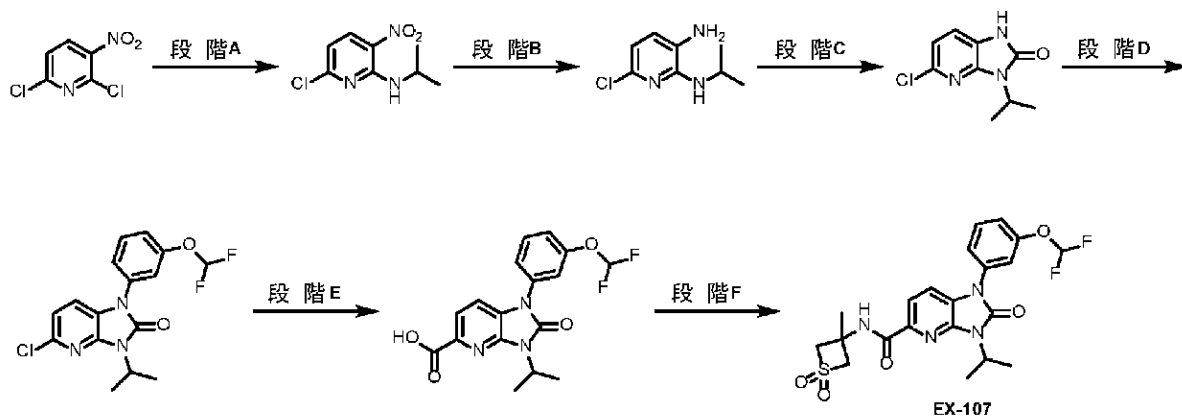
20

30

40

50

【化 6 0】



10

【 0 3 5 1】

段階 A : 6 - クロロ - N - イソプロピル - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (3 g、15.55 mmol) の純粋 EtOH (30 mL) 中溶液にプロパン - 2 - アミン (2.66 mL、31.1 mmol) を加えた。得られた混合物を 15 で 20 分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 217 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.41 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.35 - 4.51 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.26 Hz, 6H).

20

段階 B : 6 - クロロ - N₂ - イソプロピルピリジン - 2, 3 - ジアミン

H₂O (10 mL) 中の NH₄Cl (2.98 g、55.6 mmol) を、6 - クロロ - N - イソプロピル - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (2 g、9.27 mmol) の MeOH (20 mL) 中溶液に加え、次に上記混合溶液に鉄 (2.59 g、46.4 mmol) を加えた。得られた混合物を 75 で 13 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 186 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 6.75 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 4.11 - 4.27 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.36 Hz, 6H).

30

段階 C : 5 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 (3H) - オン

6 - クロロ - N₂ - イソプロピルピリジン - 2, 3 - ジアミン (400 mg、2.155 mmol) 及び CDI (1747 mg、10.77 mmol) の THF (5 mL) 中混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 213 [M+1].

40

【 0 3 5 2】

段階 D : 5 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - イソプロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 (3H) - オン

5 - クロロ - 3 - イソプロピル - 1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 (3H) - オン (280 mg、1.323 mmol) 及び 2 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1787 mg、6.61 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液に、80 でジアセトキシ銅 (288 mg、1.588 mmol) 及びピリジン (2.131 mL、26.5 mmol) を加えた。混合物を 5 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残

50

留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝３５５〔Ｍ＋１〕。

【０３５３】

段階Ｅ：１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボン酸

５０ｍＬフラスコに、２０ で５－クロロ－１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－３－イソプロピル－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－２（３Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）、Ｋ₂ＣＯ₃（７８ｍｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（１９．０４ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジイルビス（ジシクロヘキシルホスホニウム）（６９．２ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）及びＨ₂Ｏ（０．２ｍＬ）を入れた。混合物の脱気及びＣＯ再充填を行い（３回）、ＣＯ下に（圧：約１０３ｋＰａ（１５ｐｓｉ））１１０ で５時間攪拌した。混合物を水に投入し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝３６４〔Ｍ＋１〕。

10

【０３５４】

段階Ｆ：１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－３－イソプロピル－Ｎ－（３－メチル－１，１－ジオキシドチエタン－３－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボキサミド

８ｍＬ管に、２０ で１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．０４３ｍＬ、０．２４８ｍｍｏｌ）、３－アミノ－３－メチルチエタン１，１－ジオキシド（１６．７４ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４７．１ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（０．５ｍＬ）を入れ、０．５時間攪拌した。粗混合物を質量トリガー逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水＋０．１％ＴＦＡ調整剤）によって精製して、標題化合物をＴＦＡ塩として得た。ＬＣ／ＭＳ＝４８１〔Ｍ＋１〕。 ¹H NMR（５００ MHz，メタノール-d₄，ppm）δ 8.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 0.99, 8.01 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 1.75, 8.32 Hz, 1H), 6.80 - 7.15 (m, 1H), 5.14 (d, J = 6.89 Hz, 1H), 4.69 (br d, J = 14.50 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 14.80 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.87 Hz, 6H). ヒトDGAT2 IC50 = 1083 nM

20

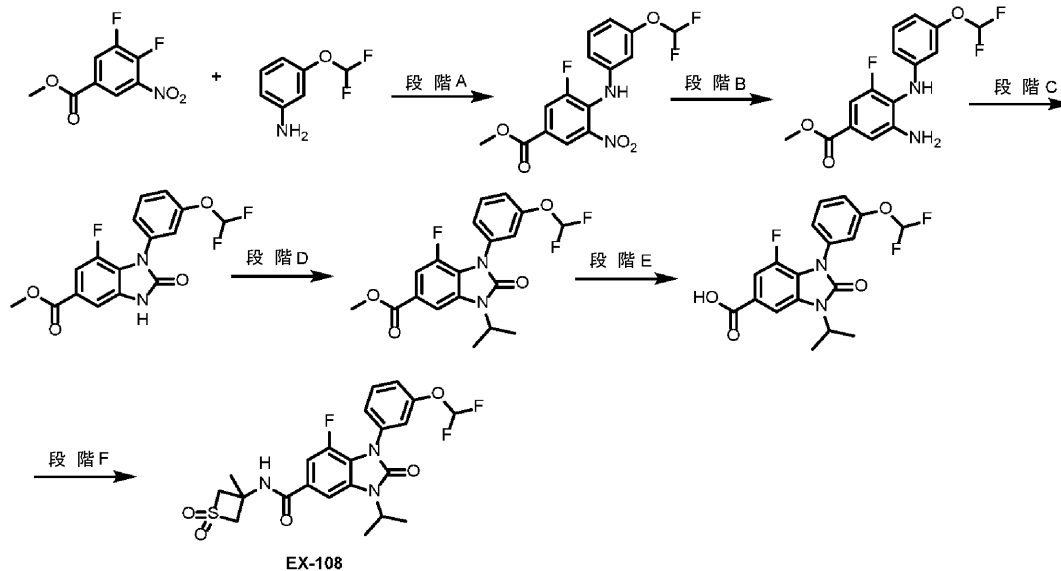
30

実施例１０８：１－〔３－（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－７－フルオロ－３－イソプロピル－Ｎ－（３－メチル－１，１－ジオキソ－チエタン－３－イル）－２－オキソ－ベンゾイミダゾール－５－カルボキサミド

40

50

【化 6 1】



10

【 0 3 5 5 】

段階 A : メチル 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) - 3 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾエート

20

室温で、メチル 3 , 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロベンゾエート (7 6 1 m g 、 3 . 5 0 m m o l) 、 3 - (ジフルオロメトキシ) アニリン (0 . 4 3 2 m L 、 3 . 5 0 m m o l) 、 及び D I P E A (1 . 2 2 4 m L 、 7 . 0 1 m m o l) を D M S O (1 7 . 5 m L) に溶かした。混合物を加熱して 1 0 0 とし、終夜攪拌した。反応液を冷却して室温とし、水を加えた。E t O A c を加え、層を分離した。水層を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 5 7 [M + 1] 。

【 0 3 5 6 】

段階 B : メチル 3 - アミノ - 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾエート

30

室温で、メチル 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) - 3 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾエート (9 1 1 m g 、 2 . 5 6 m m o l) を T H F (5 . 1 1 m L) 、 及びメタノール (2 . 5 6 m L) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 . 1 1 m L) に溶かした。亜鉛 (8 3 6 m g 、 1 2 . 8 m m o l) を加えた。反応液を室温で 3 0 分間攪拌し、セライトで濾過し、セライトを E t O A c で洗浄した。混合物を減圧下に濃縮した。水及び E t O A c を加え、層を分離した。水層を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 2 7 [M + 1] 。

40

【 0 3 5 7 】

段階 C : メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

室温で、メチル 3 - アミノ - 4 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - フルオロベンゾエート (7 7 7 m g 、 2 . 3 8 1 m m o l) を T H F (2 3 . 8 1 m L) に溶かした。ジ (1 H - イミダゾール - 1 - イル) メタノン (1 5 4 5 m g 、 9 . 5 3 m m o l) を加え、反応液を終夜攪拌した。翌日、水を加え、T H F を減圧下に除去した。E t O A c を加え、層を分離し、水層を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 5 0 % E t O A c / D

50

CM) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 353 [M + 1]。

【0358】

段階D: メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

室温で、メチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (176 mg、0.500 mmol) 及び炭酸セシウム (651 mg、1.998 mmol) を DMF (2.5 mL) 中で懸濁させた。2 - ヨードプロパン (100 μ L、0.999 mmol) を加え、反応液を加熱して 80 として 2 日経過させた。反応液を冷却して室温とし、水及び EtOAc を加えた。層を分離し、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、MgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 15 % EtOAc / DCM) によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 395 [M + 1]。

【0359】

段階E: 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

室温で、THF (0.714 mL) 及びメタノール (2.143 mL) に溶かしたメチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (0.198 g、0.500 mmol) の溶液を攪拌しながら、それに、水酸化リチウム (0.060 g、2.500 mmol) の水溶液 (水 2.143 mL) を加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。塩酸水溶液 (1 N、10 mL、10.00 mmol) を pH = 1 となるまで加え、EtOAc を加えた。層を分離し、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、MgSO₄ (固体) で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC/MS = 381 [M + 1]。

【0360】

段階F: 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドチエタン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

室温で、1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (190 mg、0.500 mmol)、3 - アミノ - 3 - メチルチエタン 1 , 1 - ジオキシド塩酸塩 (94 mg、0.550 mmol)、及び HATU (209 mg、0.550 mmol) の DMF (5.00 mL) 中溶液を攪拌しながら、それに DIPEA (0.262 mL、1.499 mmol) を加えた。DIPEA (0.262 mL、1.499 mmol) を加え、反応液を室温で攪拌した。次に、DMF を減圧下に除去した。粗残留物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって 2 回精製して (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン次に 0 % から 30 % アセトン / DCM)、標題化合物を得た。1H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 12.0, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 4.79 (7 重線, J = 6.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 2H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 6H). LC/MS = 498 [M+1]. ヒト DGAT2 IC₅₀ = 12 nM

適切なアミン試薬を用いて、実施例 108 に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC/MS によって特性決定した。

10

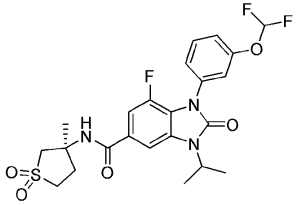
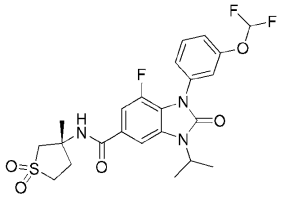
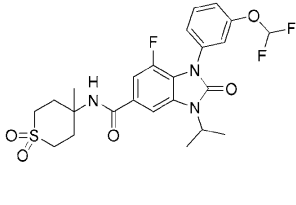
20

30

40

50

【表 8】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC50 (nM)
109		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-フルオロ-3-イソプロピル-N-[(3 <i>S</i>)-3-メチル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド	513	9.0
110		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-フルオロ-3-イソプロピル-N-[(3 <i>R</i>)-3-メチル-1,1-ジオキソ-チオラン-3-イル]-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド	513	7.0
111		1-[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-フルオロ-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド	527	68

【 0 3 6 1 】

実施例 112 : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

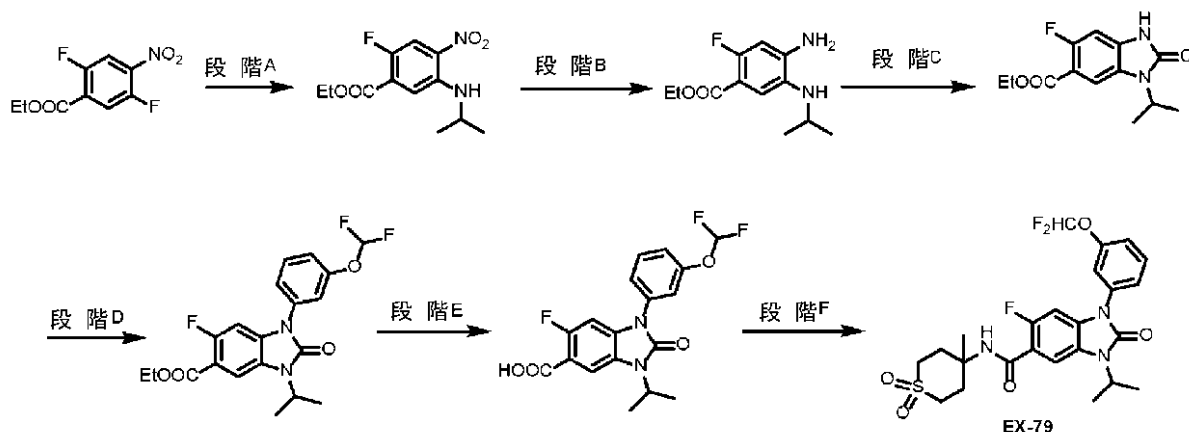
20

30

40

50

【化 6 2】



10

【 0 3 6 2】

段階 A：エチル 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート 20 で、エチル 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (1 . 0 0 g、4 . 3 3 mmol) のアセトニトリル (8 . 6 5 mL) 中混合物を攪拌しながら、それにプロパン - 2 - アミン (1 . 1 1 mL、1 3 . 0 mmol) を加え、混合物を 4 0 で 1 2 時間攪拌した。次に、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC / MS = 2 7 1 [M + 1]。

20

【 0 3 6 3】

段階 B：エチル 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート 0 で、エチル 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート (1 . 1 7 g、4 . 3 3 mmol) の THF (8 . 6 6 mL)、及び MeOH (4 . 3 3 mL) 飽和アンモニア塩酸塩水溶液 (8 . 6 6 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに、亜鉛 (1 . 1 3 g、1 7 . 3 mmol) を加えた。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌し、砂で濾過し、濾液を濃縮した。残留物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC / MS = 2 4 1 [M + 1]。

【 0 3 6 4】

段階 C：エチル 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

2 0 で、エチル 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート (1 0 4 0 mg、4 . 3 3 mmol) の THF (8 . 6 6 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール (2 . 8 1 g、1 7 . 3 mmol) を加えた。混合物を 2 0 で 1 6 時間攪拌し、濾過し、揮発分を除去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 2 6 7 [M + 1]。

【 0 3 6 5】

段階 D：エチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

2 0 で、エチル 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (1 0 0 mg、0 . 3 7 6 mmol)、及び (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (8 5 mg、0 . 4 5 1 mmol) の混合物を攪拌しながら、それに DCE (1 . 2 5 mL) 及び酢酸銅 (II) (8 2 mg、0 . 4 5 1 mmol) を加えた。混合物を 5 0 で 3 日間攪拌した。次に、揮発分を留去し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 % から 7 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 4 0 9 [M + 1]。

40

50

【 0 3 6 6 】

段階 E : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

20 で、エチル 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (58 mg、0.142 mmol) の THF (1.22 mL) 及び MeOH (0.40 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに水酸化リチウム水和物 (23.8 mg、0.568 mmol) の水溶液 (水 1.22 mL) を加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌し、次に 1 N HCl (1 mL、水溶液) を加え、混合物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 381 [M + 1]。

10

【 0 3 6 7 】

段階 F : 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20 で、1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (50 mg、0.13 mmol) 及び HATU (65 mg、0.17 mmol) の DMF (0.9 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに 4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド塩酸塩 (53 mg、0.26 mmol)、次に DIPEA (92 μ L、0.53 mmol) を加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌し、LiCl (10 重量%、水溶液、10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、揮発分を留去した。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、次に凍結乾燥して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.70 (7 重線, J = 7.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H). LC/MS = 526 [M + 1]. ヒト DGAT2 IC₅₀ = 73.8 nM.

20

30

適切な試薬を用いて、実施例 112 に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC/MS によって特性決定した。

【 表 9 】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC ₅₀ (nM)
113		(R)-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-yl)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	512	78
114		(S)-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	512	80

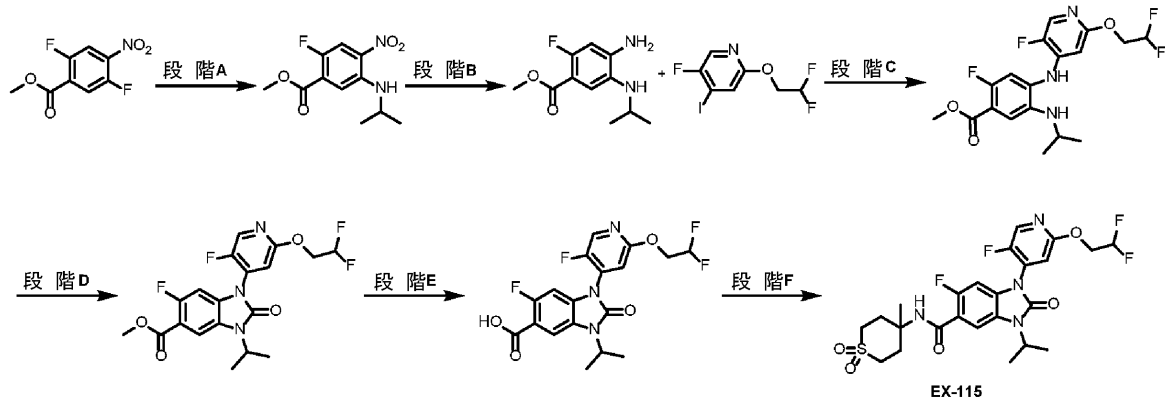
40

50

【 0 3 6 8 】

実施例 1 1 5 : 1 - (2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 6 3 】



10

【 0 3 6 9 】

段階 A : メチル 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート
 メチル 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (2 0 g 、 9 2 m m o l) 、 プロパン - 2 - アミン (7 . 0 8 g 、 1 2 0 m m o l) 、 及び炭酸カリウム (1 2 . 7 3 g 、 9 2 m m o l) の T H F (2 0 0 m L) 中混合物を 4 0 ° で 1 5 時間攪拌した。混合物を H₂O に投入し、E t O A c で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 2 5 7 [M + 1] 。

20

【 0 3 7 0 】

段階 B : メチル 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート
 メチル 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート (1 3 . 8 g 、 5 3 . 9 m m o l) 及び P d / C (2 . 5 g 、 2 . 3 4 9 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中混合物を H₂ 約 1 0 3 k P a (1 5 p s i) 下に 5 0 ° で 2 時間攪拌した。懸濁液をセライト層で濾過し、フィルターケーキを E t O A c (3 0 m L) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 2 2 7 [M + 1] 。

30

【 0 3 7 1 】

段階 C : メチル 4 - ((2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート

メチル 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート (4 . 5 g 、 1 9 . 8 9 m m o l) 、 2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン (7 . 2 3 g 、 2 3 . 8 7 m m o l) の T H F (5 0 m L) 中混合物に、2 0 ° で C s₂ C O₃ (1 9 . 4 4 g 、 5 9 . 7 m m o l) 、 B r e t t P h o s P d G 3 (1 . 5 g 、 1 . 6 5 5 m m o l) を加えた。次に、混合物を N₂ 下に加熱して 8 0 ° として 1 5 時間経過させ、H₂O に投入し、E t O A c で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 4 0 2 [M + 1] 。

40

【 0 3 7 2 】

段階 D : メチル 1 - (2 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4

50

-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

メチル4-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-(イソプロピルアミノ)ベンゾエート(6.42g、16.00mmol)及びCDI(12.97g、80mmol)、DIEA(8.38mL、48.0mmol)のTHF(70mL)中混合物を70℃で40時間攪拌し、次にH₂Oに投入し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー(0%から100%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 428 [M+1]。

10

【0373】

段階E: 1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸

水酸化リチウム水和物(1.304g、31.1mmol)及びメチル1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート(6.64g、15.54mmol)のTHF(15mL)及び水(15mL)中混合物を35℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、得られた濃縮物をH₂Oに溶かし、HCl(1N水溶液)を加えることでpHを4に調節した。次に、混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC/MS = 414 [M+1]。

20

【0374】

段階F: 1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

100mLナス型瓶に、20℃で1-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸(6.62g、16.02mmol)、DIEA(8.39mL、48.0mmol)、HATU(9.13g、24.02mmol)、4-アミノ-4-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド(3.92g、24.02mmol)及びDMF(40mL)を入れ、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。混合物をH₂Oに投入し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー(0%から100%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 559 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.70 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.35, 10.17 Hz, 1H), 5.98 - 6.45 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.13 - 3.27 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.11 - 2.25 (m, 2H), 1.59 (m, 6H), 1.54 (s, 3H). ヒトDGAT2 IC₅₀ = 4.1 nM.

30

40

適切な試薬を用いて、実施例115に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC/MSによって特性決定した。

【表 10】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC ₅₀ (nM)
116		1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	495	93
117		N-(4(ジフルオロメチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1-(2-エトキシ-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	559	27
118		6-フルオロ-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	577	5.5

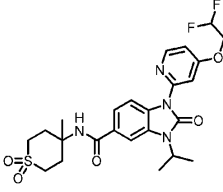
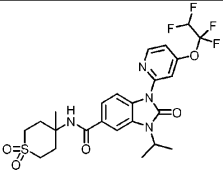
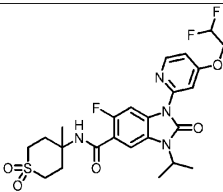
10

20

30

40

50

119		1-(4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	523	51
120		3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-1-(4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	559	3.2
121		1-(4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	541	92

【 0 3 7 5 】

実施例 1 2 2 : 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

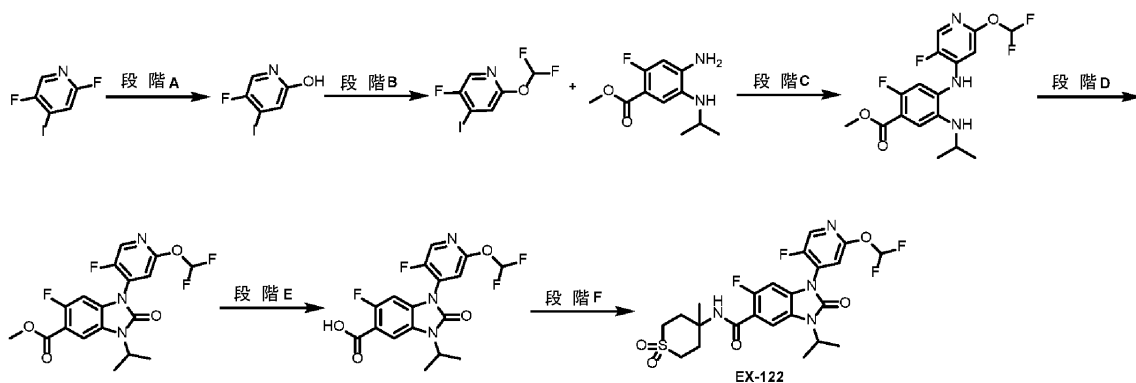
20

30

40

50

【化 6 4】



10

【 0 3 7 6】

段階 A : 5 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン - 2 - オール

2, 5 - ジフルオロ - 4 - ヨードピリジン (2 5 g、1 0 4 m m o l) を、濃 H C l (1 2 N 水溶液) (1 0 0 m L)、ジオキサン (1 0 0 m L) 及び H₂O (1 0 0 m L) に加えた。混合物を加熱して 1 1 0 とし、1 1 0 で 1 6 時間攪拌した。反応液を濃縮乾固させ、標題化合物を得て、それを直接次の段階で用いた。L C / M S = 2 4 0 [M + 1]。

【 0 3 7 7】

段階 B : 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン

クロロジフルオロメタン (4 3 . 4 g、5 0 2 m m o l) を、2 5 で 5 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン - 2 - オール (2 4 g、1 0 0 m m o l) 及び C s₂C O₃ (1 1 0 g、3 3 8 m m o l) の D M F (3 0 0 m L) 中混合物に 2 5 分かけて加え、混合物を 5 0 で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 N H₄C l に投入し、E t O A c で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 3 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 2 9 0 [M + 1]。

【 0 3 7 8】

段階 C : メチル 4 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート

メチル 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート (4 . 5 g、1 9 . 8 9 m m o l)、2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン (6 . 9 g、2 3 . 8 7 m m o l) の T H F (5 0 m L) 中混合物に、2 0 で C s₂C O₃ (1 9 . 4 g、5 9 . 7 m m o l)、B R E T T P H O S P D G 3 (1 . 5 g、1 . 6 5 5 m m o l) を加えた。得られた混合物を N₂ 下に加熱して 8 0 とし、1 5 時間経過させ、次に H₂O に投入し、E t O A c で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 8 8 [M + 1]。

【 0 3 7 9】

段階 D : メチル 1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

メチル 4 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート (6 . 3 5 g、1 6 . 3 9 m m o l) 及び C D I (1 3 . 2 9 g、8 2 m m o l)、D I E A (8 . 6 m L、4 9 . 2 m m o l) の T H F (8 0 m L) 中混合物を 7 0 で 4 0 時間攪拌し、次に H₂O に投入し、E t O A c で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂S O₄ で脱水し、次に濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラ

30

40

50

フィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。
 LC/MS = 414 [M+1]。

【０３８０】

段階Ｅ：１－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－４－イル）－６－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－カルボン酸

メチル１－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－４－イル）－６－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－５－カルボキシレート（６．４ｇ、１５．４８mmol）のTHF（５０mL）／水（５０mL）中溶液に水酸化リチウム１水和物（１．９５ｇ、４６．５mmol）を加えた。反応混合物を４０℃で２時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をH₂Oに溶かし、HCl（１N水溶液）を加えることでpHを４に調節した。次に、混合物をEtOAcで抽出した（３回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。LC/MS = 400 [M+1]。

10

【０３８１】

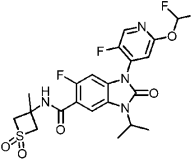
段階Ｆ：１－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－４－イル）－６－フルオロ－３－イソプロピル－N－（４－メチル－１，１－ジオキシドテトラヒドロ－２H－チオピラン－４－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１H－ベンゾ[d]イミダゾール－５－カルボキサミド

管に、２０℃で１－（２－（ジフルオロメトキシ）－５－フルオロピリジン－４－イル）－６－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１H－ベンゾ[d]イミダゾール－５－カルボン酸（６．１５ｇ、１５．４mmol）、DIEA（１３．５mL、７７mmol）、HATU（８．７８ｇ、２３．１０mmol）、４－アミノ－４－メチルテトラヒドロ－２H－チオピラン１，１－ジオキシド（３．０２ｇ、１８．４８mmol）及びDMF（８０mL）を入れた。２０℃で１時間攪拌後、混合物をH₂Oに投入し、EtOAcで抽出した（３回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー（０％から１００％EtOAc／ヘキサン）及び質量トリガー逆相HPLC（ACN／水）によって精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 545 [M+1]。 ¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ 8.57（d，J=1.47Hz，1H），8.08（s，1H），7.68-7.88（m，1H），7.50（dd，J=2.32，5.26Hz，2H），7.17（dd，J=2.08，9.90Hz，1H），4.67-4.71（m，1H），3.07-3.16（m，2H），2.99-3.07（m，2H），2.64-2.75（m，2H），1.96-2.12（m，2H），1.48（d，J=6.85Hz，6H），1.41（s，3H）。ヒトDGAT2 IC₅₀ = 56 nM。

20

適切なアミン試薬を用いて、実施例１２２に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、LC/MSによって特性決定した。

【表１１】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC ₅₀ (nM)
123		1-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロ-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	517	73

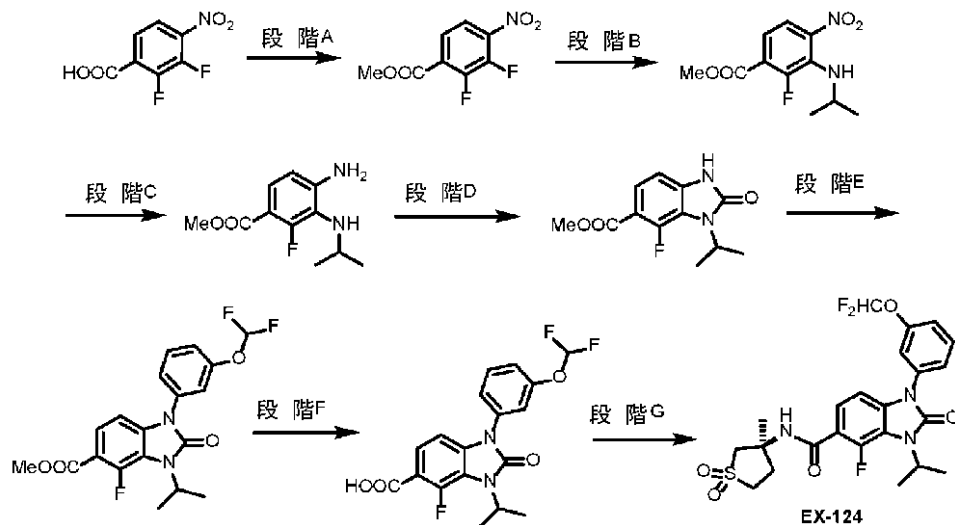
40

【０３８２】

50

実施例 124 : (S) - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - (3 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【化 65】



【0383】

段階 A : メチル 2, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゾエート

20 で、2, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロ安息香酸 (490 mg、2.41 mmol) の MeOH (2.41 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに硫酸 (51.4 μ L、0.965 mmol) を加えた。混合物を 80 で 24 時間攪拌し、冷却して 20 とし、濃縮し、EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 218 [M + 1]。

【0384】

段階 B : メチル 2 - フルオロ - 3 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート

20 で、メチル 2, 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゾエート (0.521 g、2.40 mmol) のアセトニトリル (4.80 mL) 中混合物を攪拌しながら、それにプロパン - 2 - アミン (0.452 mL、5.28 mmol) を加え、混合物を 40 で 12 時間攪拌した。揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 257 [M + 1]。

【0385】

段階 C : メチル 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート

0 で、メチル 2 - フルオロ - 3 - (イソプロピルアミノ) - 4 - ニトロベンゾエート (0.615 g、2.40 mmol) の THF (4.80 mL) 及び MeOH (2.40 mL)、及び飽和アンモニア塩酸塩水溶液 (4.80 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに、亜鉛 (0.471 g、7.20 mmol) を加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌し、砂で濾過し、濾液を濃縮した。残留物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 227 [M + 1]。

【0386】

段階 D : メチル 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - カルボキシレート

20 で、メチル 4 - アミノ - 2 - フルオロ - 3 - (イソプロピルアミノ) ベンゾエート (543 mg、2.40 mmol) の THF (4.80 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (1.17 g、7.20 mmol) を加え、混合物を 20 で 16 時間攪拌した。揮発分を留去した。残留物をフラッシュシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝２５３〔Ｍ＋１〕。

【０３８７】

段階Ｅ：メチル１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－４－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－５－カルボキシレート

２０ で、メチル４－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－５－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）、（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸（１１２ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）の混合物を攪拌しながら、それにＤＣＥ（１．３２ｍＬ）及び酢酸銅（Ⅱ）（１０８ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０ で３日間攪拌し、揮発分を留去し、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（０％から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝３９５〔Ｍ＋１〕。

10

【０３８８】

段階Ｆ：１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－４－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－５－カルボン酸

２０ で、メチル１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－４－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－５－カルボキシレート（７４ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．８０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（０．２７ｍＬ）中混合物を攪拌しながら、それに水酸化リチウム水和物（３１．５ｍｇ、０．７５１ｍｍｏｌ）の水溶液（水０．８０ｍＬ）を加えた。混合物を２０ で１時間攪拌し、次に１Ｎ ＨＣｌ（１ｍＬ、水溶液）を加え、混合物をＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄（固体）で脱水し、濾過し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。ＬＣ／ＭＳ＝３８１〔Ｍ＋１〕。

20

【０３８９】

段階Ｇ：（Ｓ）－１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－４－フルオロ－３－イソプロピル－Ｎ－（３－メチル－１，１－ジオキシドテトラヒドロチオフェン－３－イル）－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－５－カルボキサミド

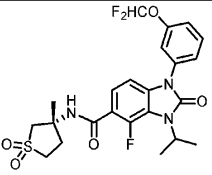
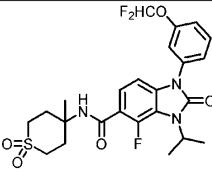
30

２０ で、１－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－４－フルオロ－３－イソプロピル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－５－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３０．０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５３ｍＬ）中混合物を攪拌しながら、それにＤＩＰＥＡ（３６．７μＬ、０．２１０ｍｍｏｌ）、次に（Ｓ）－３－アミノ－３－メチルテトラヒドロチオフェン１，１－ジオキシド塩酸塩（１４．７ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０ で１時間攪拌し、次に質量トリガー逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８、４０％から８０％ＡＣＮ／水、０．１％ＦＡ調整剤）によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (7重線, J = 6.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 13.7, 9.3 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 溶媒又は水ピークとの重なりのため、１個のプロトンの位置決定ができなかった。LC/MS = 512 [M+1]. ヒトDGAT2 IC₅₀ = 191 nM.

40

適切なアミン試薬を用いて、実施例１２４に記載のものと同様の手順を使用することにより、以下の化合物を合成した。これらの化合物は、ＬＣ／ＭＳによって特性決定した。

【表 1 2】

実施例	構造	名称	LCMS [M+1]	DGAT2 IC ₅₀ (nM)
125		(R)-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-フルオロ-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	512	203
126		1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-フルオロ-3-イソプロピル-N-(4-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド	526	257

【0390】

実施例 127: (S)-6-クロロ-1-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-3-イソプロピル-N-(3-メチル-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

10

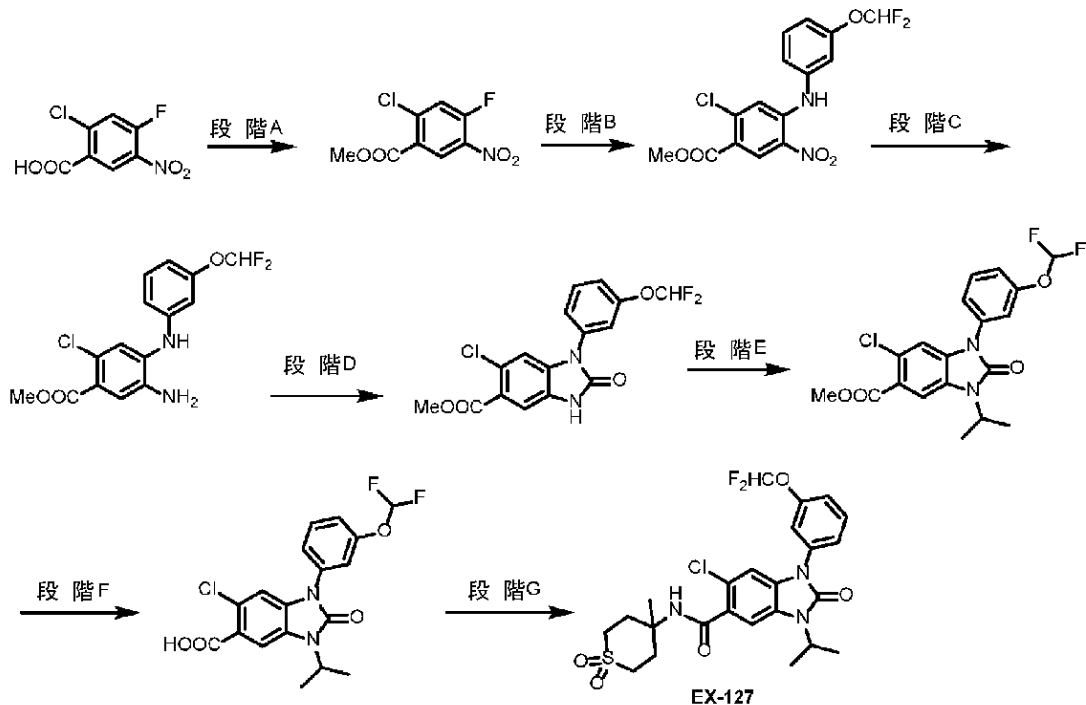
20

30

40

50

【化 6 6】



10

20

【0391】

段階A：メチル2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾエート

20 で、2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸（1.00 g、4.55 mmol）のMeOH（4.55 mL）中混合物を攪拌しながら、それに硫酸（0.097 mL、1.82 mmol）を加えた。混合物を80 で24時間攪拌し、濃縮し、EtOAcと水との間で分配した。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄（固体）で脱水し、濾過した。揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 234 [M + 1]。

【0392】

段階B：メチル2-クロロ-4-（（3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）-5-ニトロベンゾエート

20 で、メチル2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゾエート（1.06 g、4.55 mmol）のアセトニトリル（9.10 mL）中混合物を攪拌しながら、それに3-（ジフルオロメトキシ）アニリン（0.668 mL、5.46 mmol）及びDIEA（0.874 mL、5.01 mmol）を加えた。混合物を80 で16時間攪拌した。次に、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 373 [M + 1]。

30

【0393】

段階C：メチル5-アミノ-2-クロロ-4-（（3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）ベンゾエート

0 で、メチル2-クロロ-4-（（3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）-5-ニトロベンゾエート（1.696 g、4.55 mmol）のTHF（9.10 mL）及びMeOH（4.55 mL）及び飽和アンモニア塩酸塩水溶液（9.10 mL）中混合物を攪拌しながら、それに亜鉛（0.892 g、13.65 mmol）を加えた。混合物を20 で1時間攪拌し、濾過し、EtOAcと水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄（固体）で脱水し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC/MS = 343 [M + 1]。

40

【0394】

段階D：メチル6-クロロ-1-（（3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート

20 で、メチル5-アミノ-2-クロロ-4-（（3-（ジフルオロメトキシ）フェ

50

ニル) アミノ) ベンゾエート (1.56 g、4.55 mmol) の THF (15.0 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (2.21 g、13.7 mmol) を加えた。混合物を 20 で 16 時間攪拌した。次に、揮発分を留去し、残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0% から 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 369 [M + 1]。

【0395】

段階 E : メチル 6 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

20 で、メチル 6 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (93.0 mg、0.252 mmol) の DMF (2.52 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに 2 - ヨードプロパン (49.0 μ L、0.504 mmol) 及び Cs₂CO₃ (247 mg、0.757 mmol) を加えた。混合物を 80 で 2 時間攪拌し、EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、溶媒を留去して、標題化合物を得た。LC / MS = 411 [M + 1]。

【0396】

段階 F : 6 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸

20 で、メチル 6 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (104 mg、0.253 mmol) の THF (1.09 mL) 及び MeOH (0.36 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに水酸化リチウム水和物 (42.5 mg、1.01 mmol) の水溶液 (水 1.09 mL) を加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。次に、1N HCl (1 mL、水溶液) を加え、混合物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ (固体) で脱水し、濾過し、揮発分を留去して、標題化合物を得た。LC / MS = 397 [M + 1]。

【0397】

段階 G : 6 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

20 で、6 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (30 mg、0.076 mmol) 及び HATU (43.1 mg、0.113 mmol) の DMF (0.76 mL) 中混合物を攪拌しながら、それに DIPEA (52.8 μ L、0.302 mmol)、次に (4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2H - チオピラン 1, 1 - ジオキシド) (18.5 mg、0.113 mmol) を加えた。混合物を 20 で 1 時間攪拌し、質量トリガー逆相 HPLC (C18、40% から 70% ACN / 水、0.1% FA 調整剤) によって直接精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.69 (7 重線, J = 6.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 (s, 3H). LC / MS = 542 [M + 1]. ヒト DGAT2 IC₅₀ = 112 nM

実施例 128 : 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

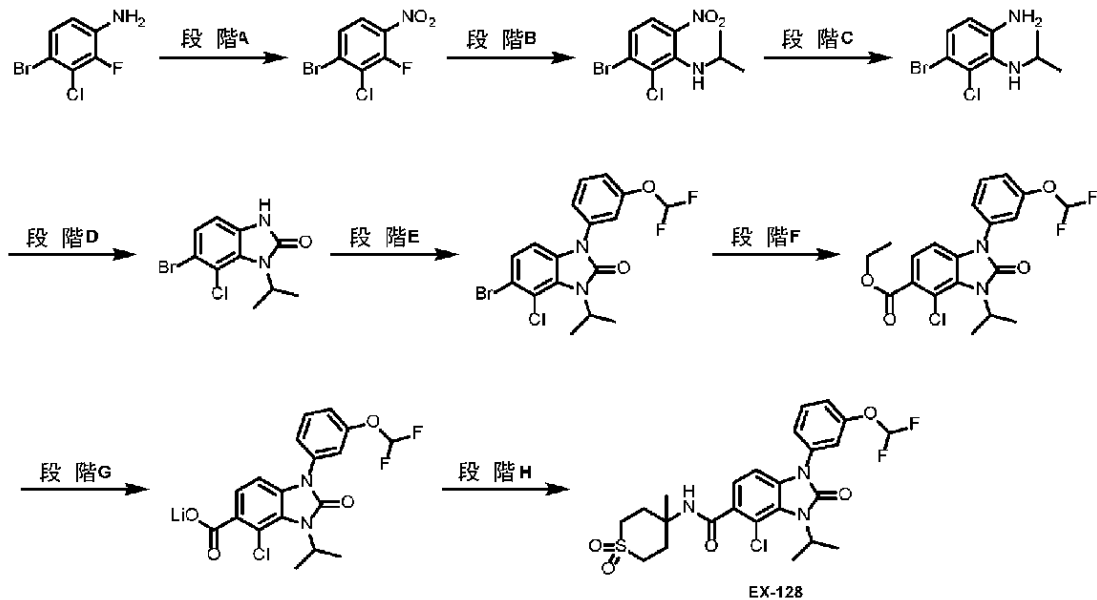
20

30

40

50

【化 6 7】



10

【 0 3 9 8 】

段階 A : 1 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン

20

4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリン (5 g、22.28 mmol) のトルエン (70 mL) 中溶液に、mCPBA (19.22 g、89 mmol) を加えた。混合物を 50 で 12 時間攪拌し、飽和 Na_2SO_3 (80 mL) に投入し、25 で 10 分間攪拌した。HCl (1 N) を加えることで溶液の pH 値を pH = 10 に調節し、混合物を DCM (50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) δ 7.23 - 7.29 (m、1 H)、7.09 - 7.20 (m、1 H)。

【 0 3 9 9 】

段階 B : 3 - ブロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピル - 6 - ニトロアニリン

30

固体 K_2CO_3 (6.52 g、47.2 mmol) を 1 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (6 g、23.58 mmol) 及びプロパン - 2 - アミン (1.951 g、33.0 mmol) の DMF (40 mL) 中混合物に 25 で加えた。混合物を 60 で 3 時間加熱し、次に飽和 NaHCO_3 に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 293 及び 295 [M + 1]。

【 0 4 0 0 】

段階 C : 5 - ブロモ - 6 - クロロ - N - イソプロピルベンゼン - 1, 2 - ジアミン

40

鉄粉 (1.5 g、26.9 mmol) を、塩化アンモニウム (1.676 g、31.3 mmol) 及び 3 - ブロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピル - 6 - ニトロアニリン (2.3 g、7.84 mmol) の THF (10 mL)、水 (10 mL) 及び EtOH (10 mL) 中混合物に加えた。混合物を 60 で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 に投入し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 263 及び 265 [M + 1]。

【 0 4 0 1 】

段階 D : 6 - ブロモ - 7 - クロロ - 1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

50

- 2 (3 H) - オン

5 - ブロモ - 6 - クロロ - N 1 - イソプロピルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 . 2 g 、 4 . 5 5 m m o l) 及び C D I (4 . 4 3 g 、 2 7 . 3 m m o l) の T H F (1 5 m L) 中混合物を 6 0 で 1 2 時間攪拌した。T L C は、出発物が完全に使用され、2 個の新たなスポットが現れたことを示した。混合物を H₂O に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 2 8 9 及び 2 9 1 [M + 1] 。

【 0 4 0 2 】

段階 E : 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン

6 - ブロモ - 7 - クロロ - 1 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (3 0 0 m g 、 1 . 0 3 6 m m o l) の D M F (4 m L) 中溶液に 2 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 g 、 3 . 7 0 m m o l) 、ピリジン (1 . 6 7 6 m L 、 2 0 . 7 2 m m o l) 、4 モレキュラーシーブス (2 0 0 m g) 及びジアセトキシ銅 (3 7 6 m g 、 2 . 0 7 2 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 で 1 3 時間攪拌し、乾燥管で空気に開放した。L C M S は、出発物が完全に消費されたことを示した。混合物を H₂O に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (3 0 0 m g) 。

【 0 4 0 3 】

L C / M S = 4 3 1 及び 4 3 3 [M + 1] 。

【 0 4 0 4 】

段階 F : エチル 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

5 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (3 0 0 m g 、 0 . 6 9 5 m m o l) 及び酢酸カリウム (2 0 5 m g 、 2 . 0 8 5 m m o l) の脱水 E t O H (1 0 m L) 中混合物に、2 5 で C O 下に (約 1 0 3 k P a (1 5 p s i)) P d (d p p f) C l₂ (5 0 . 9 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) を加えた。混合物を、8 0 で C O 下に (約 1 0 3 k P a (1 5 p s i)) 1 5 時間攪拌し、濃縮し、残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 4 2 5 [M + 1] 。

【 0 4 0 5 】

段階 G : リチウム 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

水酸化リチウム 1 水和物 (1 2 m g 、 0 . 2 8 6 m m o l) を、エチル 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (4 0 m g 、 0 . 0 9 4 m m o l) の M e O H (3 m L) 及び水 (0 . 4 m L) 中混合物に加えた。混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌し、凍結乾燥して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 9 7 [M + 1] 。

【 0 4 0 6 】

段階 H : 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

20

30

40

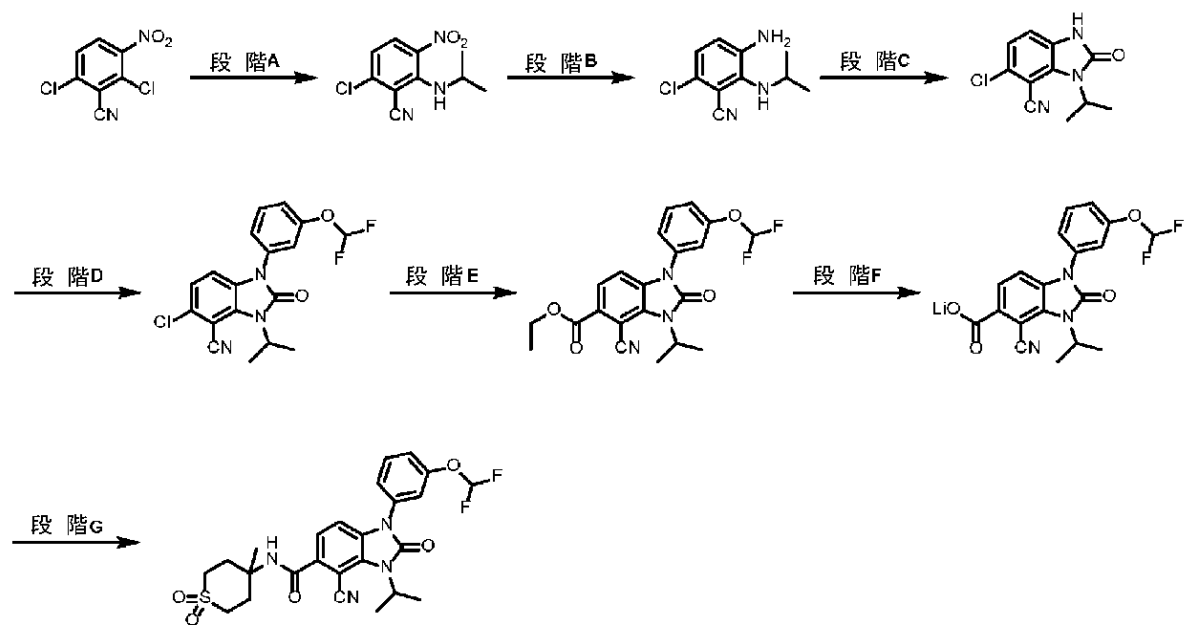
50

4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド (1 0 m g 、 0 . 0 6 1 m m o l) を、リチウム 4 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (3 0 m g 、 0 . 0 7 4 m m o l) 、 H A T U (5 6 . 7 m g 、 0 . 1 4 9 m m o l) 及び D I E A (0 . 0 5 2 m L 、 0 . 2 9 8 m m o l) の D M F (1 m L) 中混合物に加えた。混合物を 2 5 ° で 1 5 分間攪拌し、質量トリガー逆相 H P L C (A C N / 水 + 0 . 1 % T F A 調整剤) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 5 4 2 [M + 1] 。ヒト D G A T 2 I C ₅₀ = 1 3 8 1 n M 。

【 0 4 0 7 】

実施例 1 2 9 : 4 - シアノ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 6 8 】



EX-129

【 0 4 0 8 】

段階 A : 6 - クロロ - 2 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ニトロベンゾニトリル

イソプロピルアミン (1 . 4 2 1 m L 、 1 6 . 5 9 m m o l) を、2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロベンゾニトリル (3 g 、 1 3 . 8 2 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中混合物に加えた。混合物を 0 ° で 2 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 2 4 0 [M + 1] 。

【 0 4 0 9 】

段階 B : 3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (イソプロピルアミノ) ベンゾニトリル

鉄粉 (0 . 9 3 2 g 、 1 6 . 6 9 m m o l) を 6 - クロロ - 2 - (イソプロピルアミノ) - 3 - ニトロベンゾニトリル (1 g 、 4 . 1 7 m m o l) 及び塩化アンモニウム (0 . 3 3 9 m L 、 6 . 3 4 m m o l) の T H F (5 m L) 中混合物に加えた。混合物を 6 0 ° で 5 時間攪拌し、次に飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。LC / MS = 2 1 0 [M + 1] 。

【 0 4 1 0 】

10

20

30

40

50

段階C：5 - クロロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボニトリル

トリエチルアミン (0 . 5 9 8 m L 、 4 . 2 9 m m o l) を、3 - アミノ - 6 - クロロ - 2 - (イソプロピルアミノ) ベンゾニトリル (3 0 0 m g 、 1 . 4 3 1 m m o l) 及び C D I (1 1 6 0 m g 、 7 . 1 5 m m o l) の T H F (3 m L) 中混合物に加えた。混合物を 2 5 で 2 4 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗生成物を飽和 N H ₄ C l に投入し、E t O A c で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。次に、粗生成物を H ₂ O に投入し、2 5 で 3 分間攪拌した (白色固体が生じた。) 。混合物を濾過して、標題化合物を得た。L C / M S = 2 3 6 [M + 1] 。

【 0 4 1 1 】

段階D：5 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボニトリル

ピリジン (0 . 8 2 0 m L 、 1 0 . 1 8 m m o l) を、5 - クロロ - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボニトリル (1 2 0 m g 、 0 . 5 0 9 m m o l) 、 (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (4 7 8 m g 、 2 . 5 5 m m o l) 及びジアセトキシ銅 (1 1 1 m g 、 0 . 6 1 1 m m o l) の D M F (1 5 m L) 中混合物に加えた。混合物を 5 0 で 1 2 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 3 7 8 [M + 1] 。

【 0 4 1 2 】

段階E：エチル 4 - シアノ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

P d (d p p f) C l ₂ (5 8 . 1 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) を、酢酸カリウム (0 . 1 4 9 m L 、 2 . 3 8 2 m m o l) 及び 5 - クロロ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 4 - カルボニトリル (3 0 0 m g 、 0 . 7 9 4 m m o l) の E t O H (2 0 m L) 中混合物に加え、溶液を C O 下に (約 1 0 3 k P a (1 5 p s i) 風船) 1 0 0 で 1 8 時間攪拌した。混合物を飽和 N H ₄ C l に投入し、D C M で抽出した (3 回) 。

【 0 4 1 3 】

合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た。L C / M S = 4 1 6 [M + 1] 。

【 0 4 1 4 】

段階F：リチウム 4 - シアノ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート

エチル 4 - シアノ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキシレート (7 0 m g 、 0 . 1 6 9 m m o l) を、水酸化リチウム水和物 (1 4 . 1 4 m g 、 0 . 3 3 7 m m o l) の M e O H (1 m L) 及び水 (0 . 1 m L) 中混合物に加えた。混合物を 2 5 で 1 時間攪拌し、凍結乾燥させて、標題化合物を得た。L C / M S = 3 8 8 [M + 1] 。

【 0 4 1 5 】

段階G：4 - シアノ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - N - (4 - メチル - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

4 - シアノ - 1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - イソプロピル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボン酸 (17 . 08 mg、0 . 044 mmol) を、4 - アミノ - 4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジオキシド (6 mg、0 . 037 mmol)、H A T U (28 . 0 mg、0 . 074 mmol) 及び D I E A (0 . 026 mL、0 . 147 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物に加え、混合物を 25 ℃ で 1 時間攪拌した。粗混合物を、質量トリガー逆相 H P L C (A C N / 水 + 0 . 1 % T F A 調整剤) によって直接精製して、標題化合物を得た。LC/MS = 533 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄, ppm) δ 8.41 (s, 1H), 7.55-7.71 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.58 Hz, 3H), 6.73-7.14 (m, 1H), 5.39 (td, J = 6.82, 13.51 Hz, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 2.98 (br d, J = 12.96 Hz, 2H), 2.83 (br d, J = 14.67 Hz, 2H), 2.18 (br t, J = 13.45 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.85 Hz, 6H), 1.54 (s, 3H). ヒト DGAT2 IC₅₀ = 248 nM

アッセイ

昆虫細胞発現及び膜調製

振盪器インキュベータ中、27 ℃ で、10 % 加熱失活ウシ胎仔血清、1 % Pluronic F - 68 及び 0 . 14 µg / mL 硫酸カナマイシンを含むグレース (Grace) の昆虫細胞培地中で、Sf - 9 昆虫細胞を維持した。ヒト DGAT2 を発現するタグのないバキュロウィルス (h DGAT2) で感染多重度 (MOI) 3 で 48 時間にわたり感染させた後、細胞を回収した。細胞ペレットを、10 mM Tris - HCl pH 7 . 5、1 mM EDTA、250 mM ショ糖及び完全プロテアーゼ阻害薬カクテル (Sigma Aldrich) を含む緩衝液に懸濁させ、氷上で超音波処理した。2000 × g で 15 分間遠心することで細胞残屑を除去した。膜画分を超遠心 (100 , 000 × g) によって単離し、同じ緩衝液に再懸濁させ、後の用時に向けて冷凍した (- 80 ℃)。タンパク質濃度を、Pierce (商標名) BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific) を用いて求めた。ウサギ抗 DGAT2 抗体 (Abcam、ab102831) 及びロバ抗ウサギ IgG H&L Alexa Fluor (登録商標) 647 (Abcam、ab150075) で免疫ブロットし、Typhoon FLA9000 (GE Healthcare) を用いて検出することで、タンパク質レベルの発現を分析した。

【 0416 】

LC / MS / MS 分析法

LC / MS / MS 分析は、Thermal Fisher の LX4 - TSQ Vantage システムを用いて行った。このシステムは、Agilent バイナリ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) ポンプ及び TSQ Vantage 三連四重極 MS / MS 装置からなる。各サンプルについて、プレート内液 - 液抽出の上層の有機層からのサンプル 2 µL を、Thermo Betabasic C4 カラム (2 . 1 mm × 20 mm、粒径 5 µm) 上に注入した。次に、次の条件 ; 移動相 : イソプロパノール : アセトニトリル / 10 mM ギ酸アンモニウム = 50 / 35 / 15 (体積比)、流量 : 0 . 8 mL / 分、温度 : 25 ℃ を用いて、サンプルを溶離した。データは、加熱式エレクトロスプレーイオン化 (HESI) インターフェースを用いて陽性モードで獲得した。TSQ Vantage MS / MS 装置についての操作パラメータは、スプレー電圧 3000 V、キャピラリー温度 280 ℃、気化器温度 400 ℃、シースガス 45 任意単位、補助ガス 10 任意単位、S - レンズ 165 及び衝突ガス 1 . 0 mTorr であった。¹³C₁₈ - トリオレイン (Q1 : 920 . 8 > Q3 : 621 . 3) 及び内部標準 ¹³C₂₁ - トリオレイン (Q1 : 923 . 8 > Q3 : 617 . 3) の標準基準材料 (SRM) クロマトグラムを 33 秒間収集した。ピーク面積を Xcalibur Quan ソフトウェアによって積分した。反応で生成した ¹³C₁₈ トリオレインと内部標準 ¹³C₂₁ - トリオレインでスパイクしたものの間の比を用いて、阻害パーセント及び IC₅₀ 値を得た。化合物阻害パーセントを、次式 : 阻害 % = 1 - [(化合物応答 - 低対照) / (高対照 - 低対照)] × 100 % によって計算した。強力な化合物を力価測定し、IC₅₀ を 4 パラメータ S 字曲線適合式によって計算した。

【 0 4 1 7 】

D G A T 2 酵素活性アッセイ

上記の膜調製を用い、酵素産物 $^{13}\text{C}_{18}$ -トリオレイン(^{13}C -1, 2, 3-トリ(シス-9-オクタデセノイル)グリセロール)の量を測定することで、D G A T 2 活性を求めた。アッセイは、A B g e n e 3 8 4 - ウェルアッセイプレート中、最終容量25 μL にて、室温で行った。アッセイ混合物は、次のもの：アッセイ緩衝液(100 mM T r i s ⋅ C l、p H 7 . 0、20 mM M g C l₂、5 %エタノール)、25 μM のジオレイン、5 μM の ^{13}C オレオイル - C o A 及び8 ng / μL のD G A T 2 膜を含むものであった。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	235/26 (2006.01)	C 0 7 D	235/26	C
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	31/423(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/433(2006.01)	A 6 1 K	31/433	

- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100172683
弁理士 綾 聡平
- (74)代理人 100219265
弁理士 鈴木 崇大
- (74)代理人 100203208
弁理士 小笠原 洋平
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 イム, ヨンヒ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 8 0、サウスサンフランシスコ、イースト・グランド・
アベニュー・ 2 1 3
- (72)発明者 アシュリー, エリック・アール .
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 8 0、サウスサンフランシスコ、イースト・グランド・
アベニュー・ 2 1 3
- (72)発明者 バオ, ジャンミン
アメリカ合衆国、ニュージャージー・ 0 8 5 4 0、プリンストン、アンドリュース・レーン・ 1 6
- (72)発明者 チェン, チェン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 0 8 0、サウスサンフランシスコ、イースト・グランド・
アベニュー・ 2 1 3

-
- (72)発明者 ローン, ジェームズ・ピー.
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94080、サウスサンフランシスコ、イースト・グランド・
 アベニュー・213
- (72)発明者 サウスゲート, エマ・ヘレン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94080、サウスサンフランシスコ、イースト・グランド・
 アベニュー・213
- 審査官 谷尾 忍
- (56)参考文献 特表2020-502058(JP, A)
 特表2020-500192(JP, A)
 国際公開第2020/083971(WO, A2)
 特表2010-513456(JP, A)
 国際公開第02/060878(WO, A1)
 Sato, Kenjiro et al., Discovery of a Novel Series of N-Phenylindoline-5-sulfonamide Derivati
 ves as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Acyl CoA:Monoacylglycerol Acyltransferase
 -2 Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2015年, 58(9), p.3892-3909
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
 C07D 409/12
 A61K 31/4184
 C07D 471/04
 A61K 31/437
 C07D 409/14
 A61K 31/4439
 C07D 405/12
 C07D 235/26
 C07D 413/14
 C07D 417/12
 C07D 403/12
 A61K 31/423
 A61K 31/433
 Caplus/REGISTRY(STN)