

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7661361号
(P7661361)

(45)発行日 令和7年4月14日(2025.4.14)

(24)登録日 令和7年4月4日(2025.4.4)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 4
A 6 1 K	31/519(2006.01)	C 0 7 D	487/04 C S P
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
請求項の数 37 (全162頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-566012(P2022-566012)	(73)特許権者	397060175
(86)(22)出願日	令和3年4月28日(2021.4.28)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
(65)公表番号	特表2023-523770(P2023-523770		ベー.
	A)		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
(43)公表日	令和5年6月7日(2023.6.7)		トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/053517	(74)代理人	100092783
(87)国際公開番号	WO2021/220183		弁理士 小林 浩
(87)国際公開日	令和3年11月4日(2021.11.4)	(74)代理人	100095360
審査請求日	令和6年4月2日(2024.4.2)		弁理士 片山 英二
(31)優先権主張番号	63/017,679	(74)代理人	100093676
(32)優先日	令和2年4月30日(2020.4.30)		弁理士 小林 純子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74)代理人	100194423
			弁理士 植竹 友紀子
		最終頁に続く	

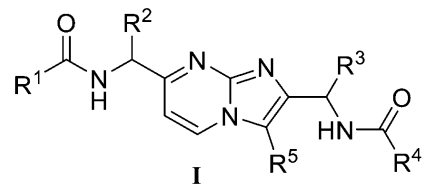
(54)【発明の名称】 I L - 1 7 のモジュレーターとしてのイミダゾピリミジン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



[式中、

R¹は、-C(1~6)アルキル又は-C(0~3)アルキルC(3~6)シクロアルキルであり、

前記-C(1~6)アルキル及び前記-C(0~3)アルキルC(3~6)シクロアルキルは、非置換又は1~6個のフッ素原子で置換されたものであり、

R²は、-C(3~5)シクロアルキルであり、

R³は、-C(0~1)アルキルC(3~6)シクロアルキルであり、前記-C(0~1)アルキルC(3~6)シクロアルキルは、非置換又は1~5個のフッ素原子で置換されたものであり、

R⁴は、-C(3~4)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1~4個の

ヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールであり、

前記 C (3～4) シクロアルキルは、非置換又は 1～3 つの R^{4a} 基で置換されたものであり、

前記 5～6 員ヘテロアリールは、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

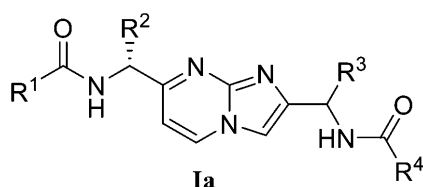
各 R^{4a} 基は、非置換の -C (1～4) アルキル又は 1～6 個のフッ素原子で置換された -C (1～4) アルキルから独立して選択され、

各 R^{4b} 基は、-C (0～2) アルキル C (3～4) シクロアルキル又は -C (1～5) アルキルから独立して選択され、前記 -C (0～2) アルキル C (3～4) シクロアルキル及び -C (1～5) アルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、
R⁵ は、H 又は F であり、

式中、

R⁴ が -C (3～4) シクロアルキルであるとき、式 I の化合物は、式 Ia :

【化 2】



の化合物である] の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R¹ が、-C (1～6) アルキル又は -C (0～3) アルキル C (3～6) シクロアルキルであり、

前記 -C (1～6) アルキル及び前記 -C (0～3) アルキル C (3～6) シクロアルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R² が、-C (3～5) シクロアルキルであり、

R³ が、-C (0～1) アルキル C (3～6) シクロアルキルであり、前記 -C (0～1) アルキル C (3～6) シクロアルキルが、非置換又は 1～5 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R⁴ が、N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールであり、

前記 5～6 員ヘテロアリールが、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

各 R^{4b} 基が、-C (0～2) アルキル C (3～4) シクロアルキル又は -C (1～5) アルキルから独立して選択され、前記 -C (0～2) アルキル C (3～4) シクロアルキル及び -C (1～5) アルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R⁵ が、H 又は F である、

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R⁵ が H である、

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

R¹ が、-C (1～4) アルキルであり、

前記 -C (1～4) アルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R¹ が、C (1～2) アルキル C (3～5) シクロアルキルであり、前記 -C (1～2) アルキル C (3～5) シクロアルキルが、非置換又は 1～3 個のフッ素原子で置換されたもの

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

R^1 が、

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

R^2 が、シクロプロピルである、

 $\mathbb{R}^3$ が、FC1(F)CCCCC1

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

R⁴が、ピリジニルであり、前記ピリジニルが、非置換又はC_(1~2)アルキルで置換されたものであり、前記C_(1~2)アルキルが、非置換又は1~3個のフッ素原子で置換されたものである、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

R⁴が、非置換又は1つ若しくは2つのR^{4b}基で置換されたピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリルであり、

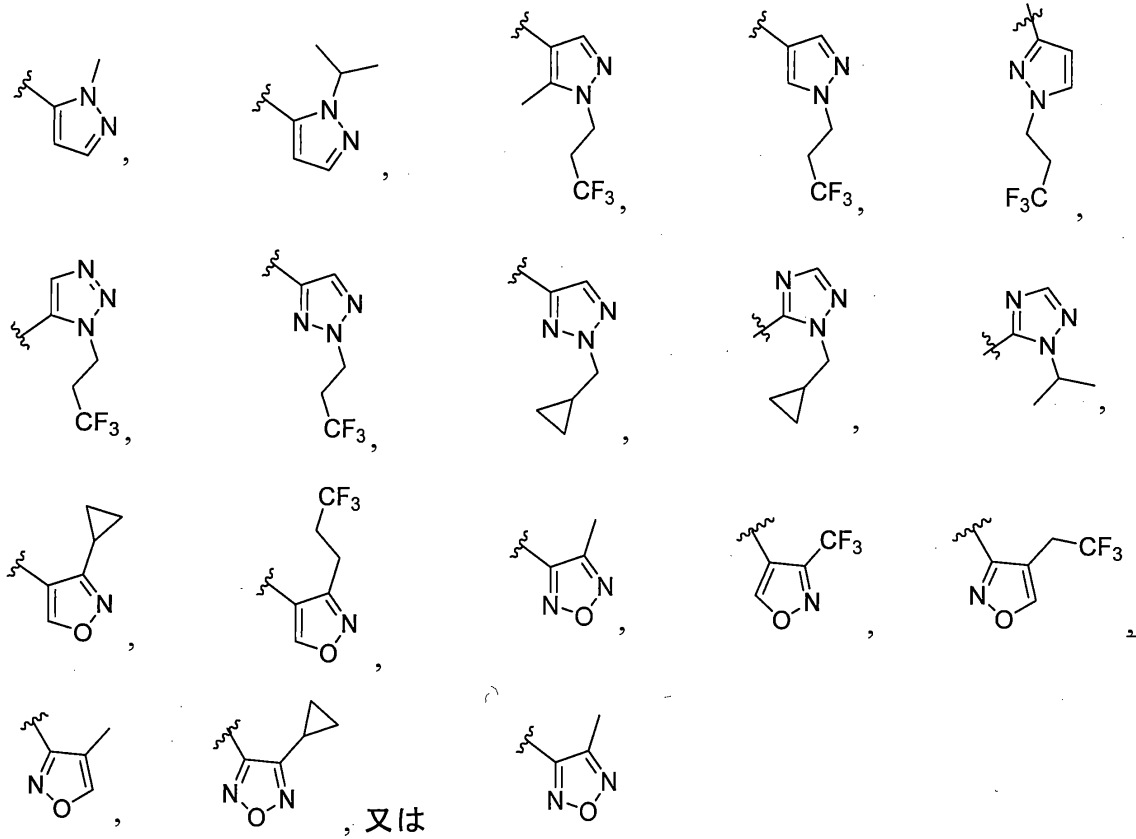
各 R^{4b} 基が、-C_(0~1) アルキル C₍₃₎ シクロアルキル又は -C_(1~3) アルキルから独立して選択され、前記 -C_(0~1) アルキル C₍₃₎ シクロアルキル及び -C_(1~3) アルキルが、非置換又は 1~4 個のフッ素原子で置換されたものである、

R⁴が、非置換又は1つ若しくは2つのR^{4b}基で置換された1H-ピラゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、イソオキサゾール-4-イル、又は1, 2, 5-オキサジアゾリルである、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

40

 $\mathbb{R}^4$ が、

【化 7 A】



10

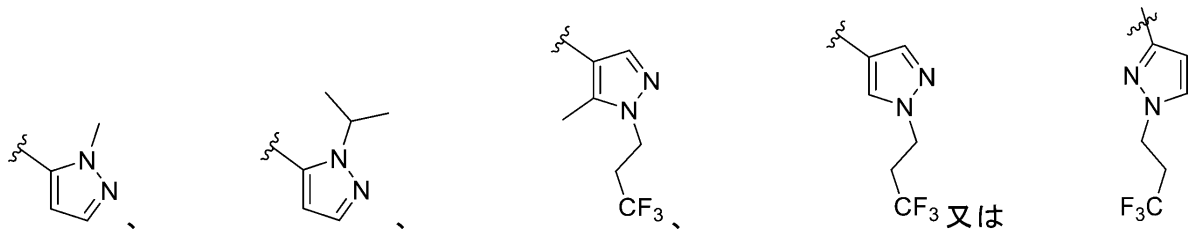
20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R^4 が、

【化 9】



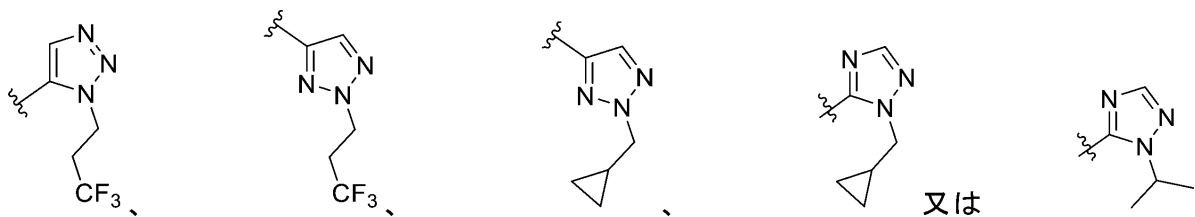
30

である、請求項 1 2 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R^4 が、

【化 1 0】



40

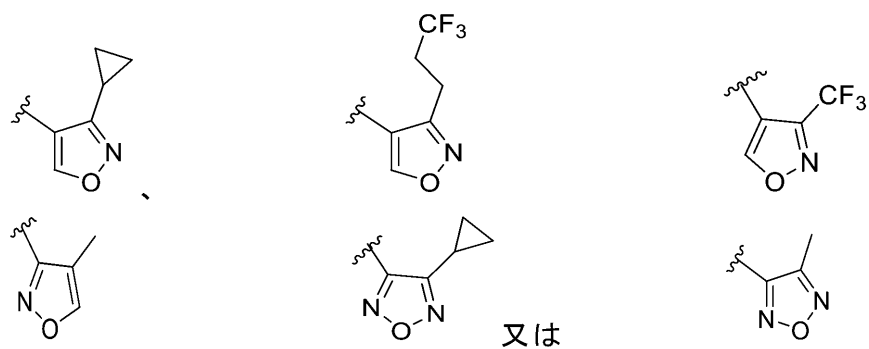
である、請求項 1 2 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R^4 が、

50

【化 1 2】



である、請求項12に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 16】

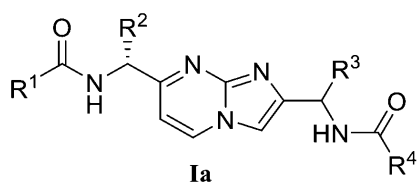
R⁴が、-C₍₃₎シクロアルキルであり、

前記 C (3) シクロアルキルが、非置換又は 1 ~ 3 つの R^{4a} 基で置換されたものであり

各 R^{4a} 基が、非置換の -C_(1~2) アルキル又は 1~3 個のフッ素原子で置換された -C_(1~2) アルキルから独立して選択され、

式 (I) の化合物が、式 (I a) :

【化 1 3】

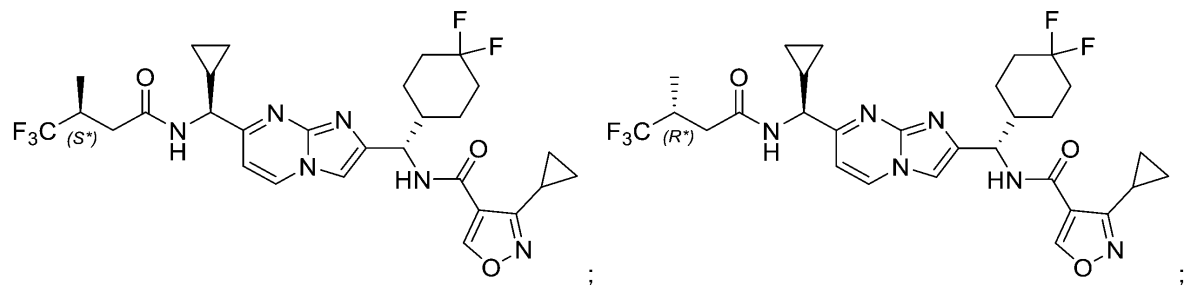
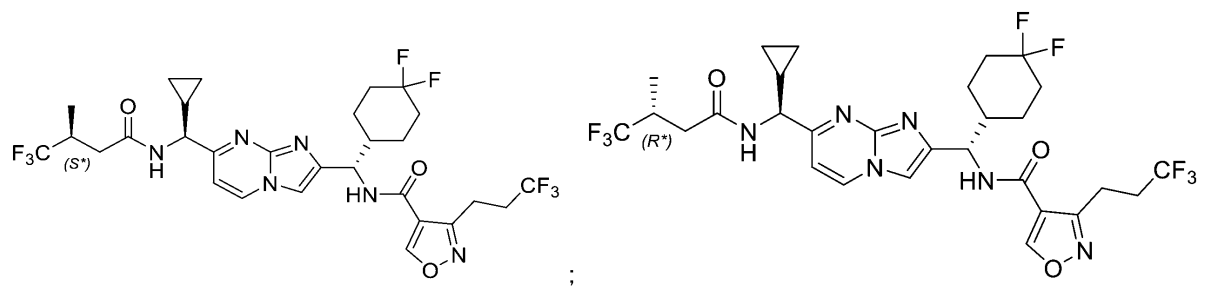
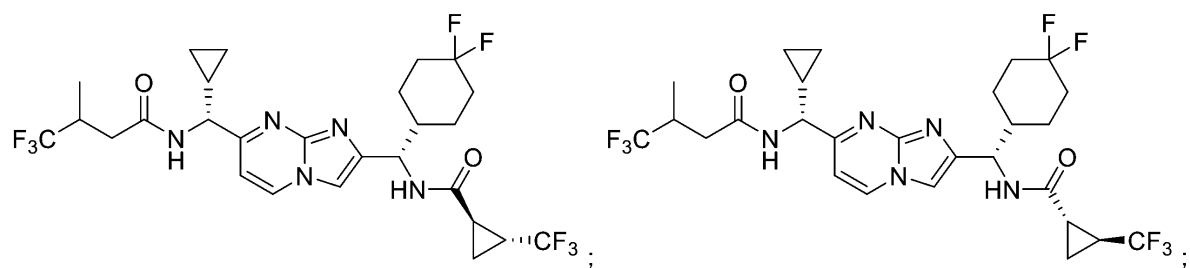
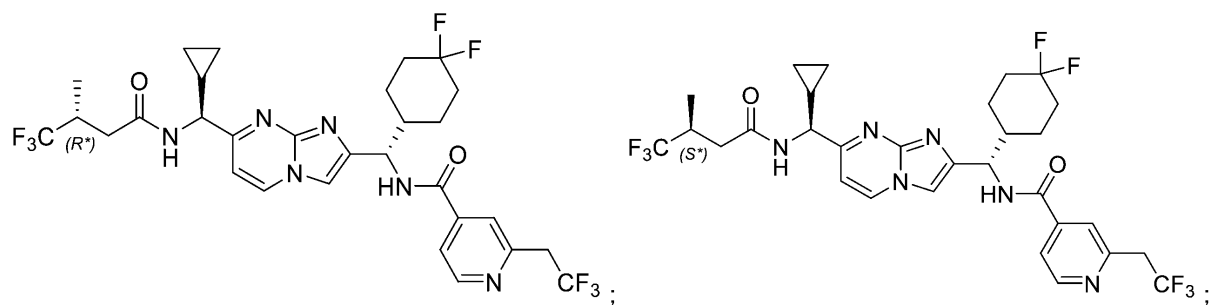
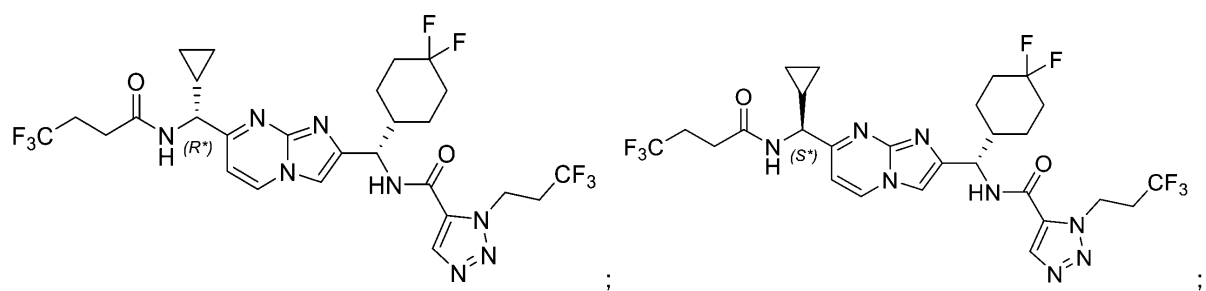


の化合物である、

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 17】

【化 19】



10

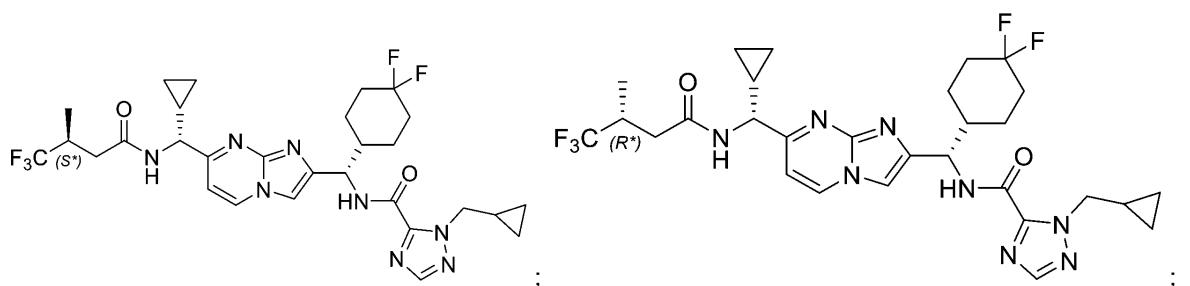
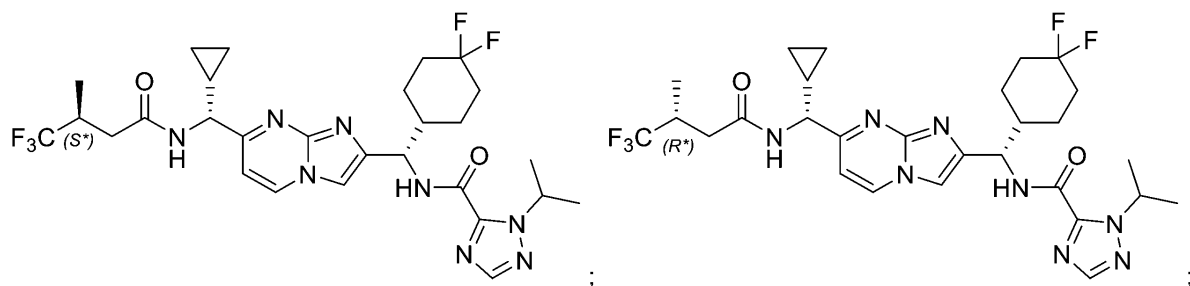
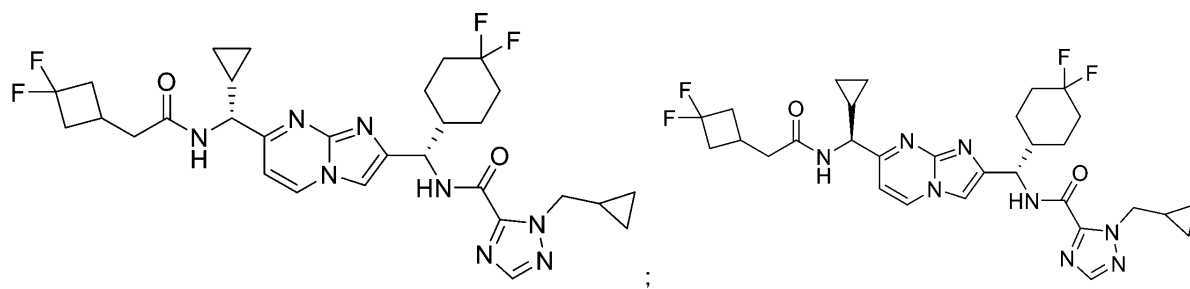
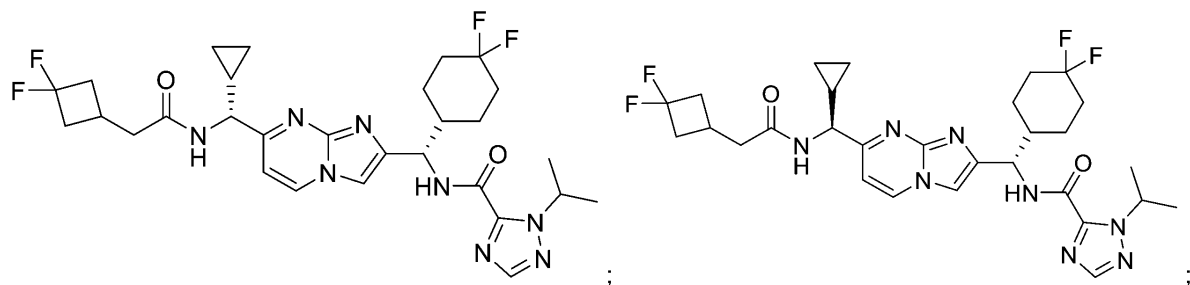
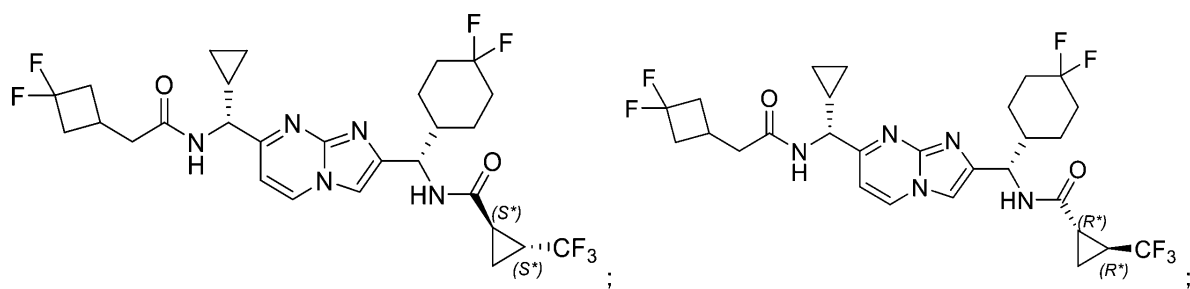
20

30

40

50

【化 20】



10

20

30

40

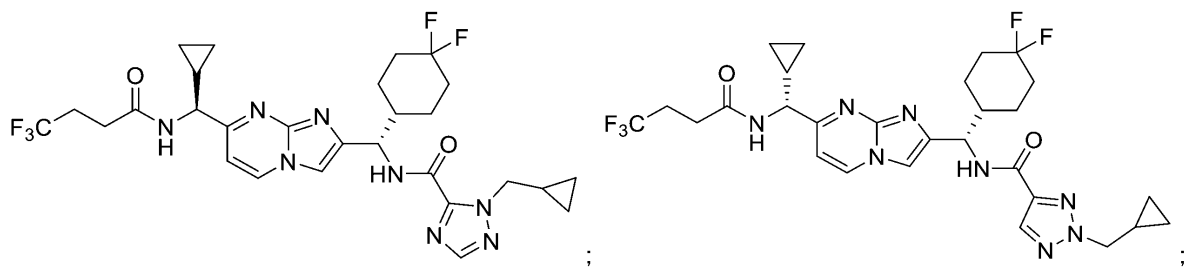
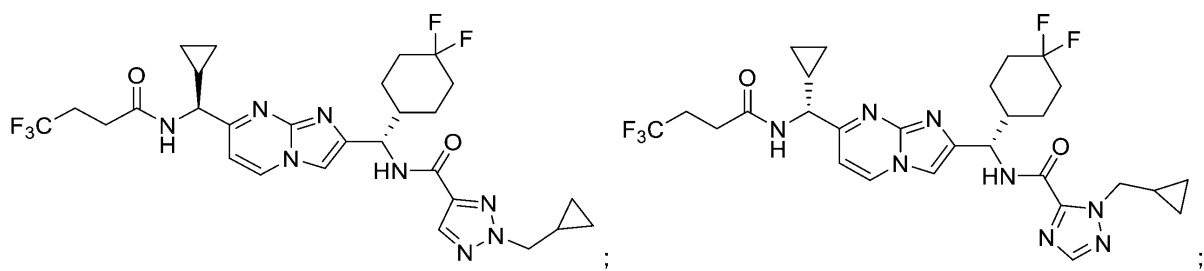
50

Chemical structures 1-10 are shown, representing various derivatives of the compound. The structures are arranged in a 5x2 grid. Each structure features a central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system. Substituents include: a 4,4-difluorocyclohexyl group at position 2; a 1,1,1-trifluorocyclobutyl group at position 4; a 1,2,4-oxadiazol-5-yl group at position 6; and a 1,2,4-oxadiazol-5-yl group at position 8. The structures are labeled 1 through 10, with some having additional substituents like a 2,2,2-trifluoroethyl group or a 2,2,2-trifluoroethyl group.

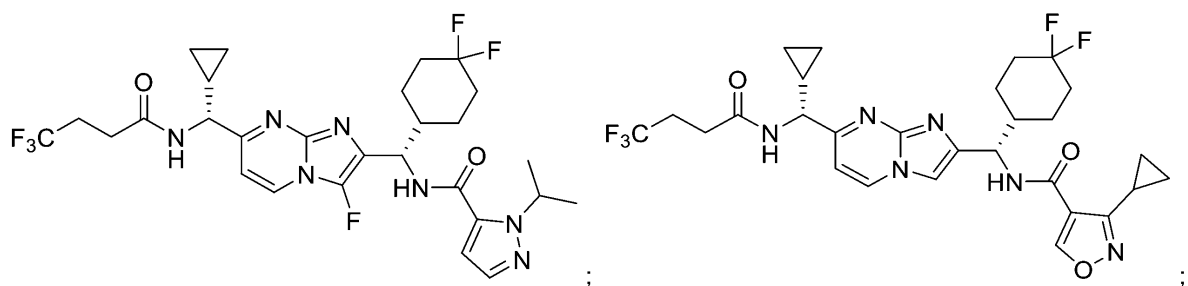
30

40

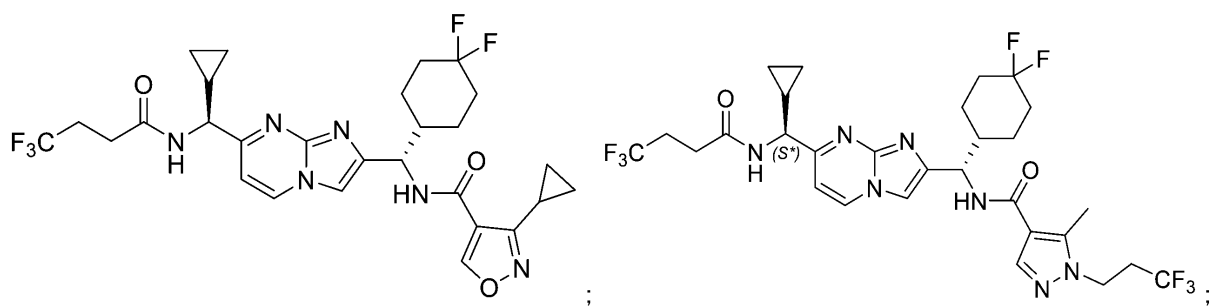
【化 2 2】



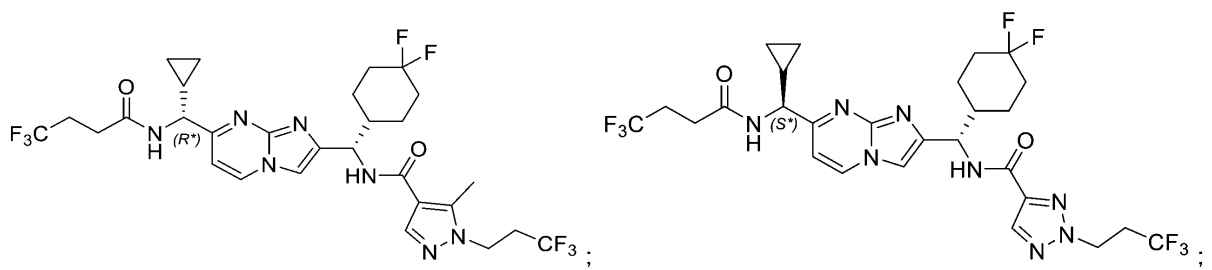
10



20



30



40

CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

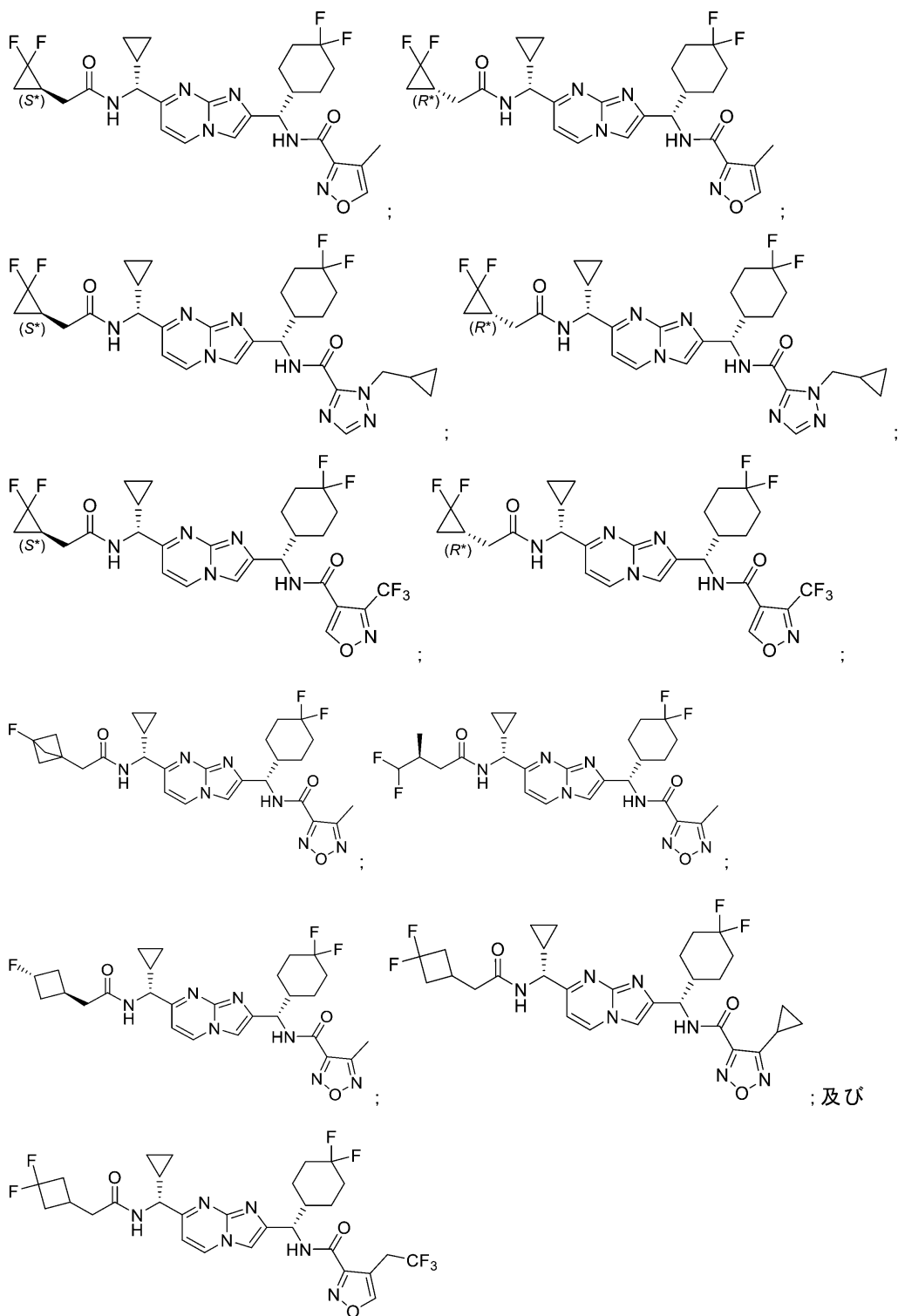
CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

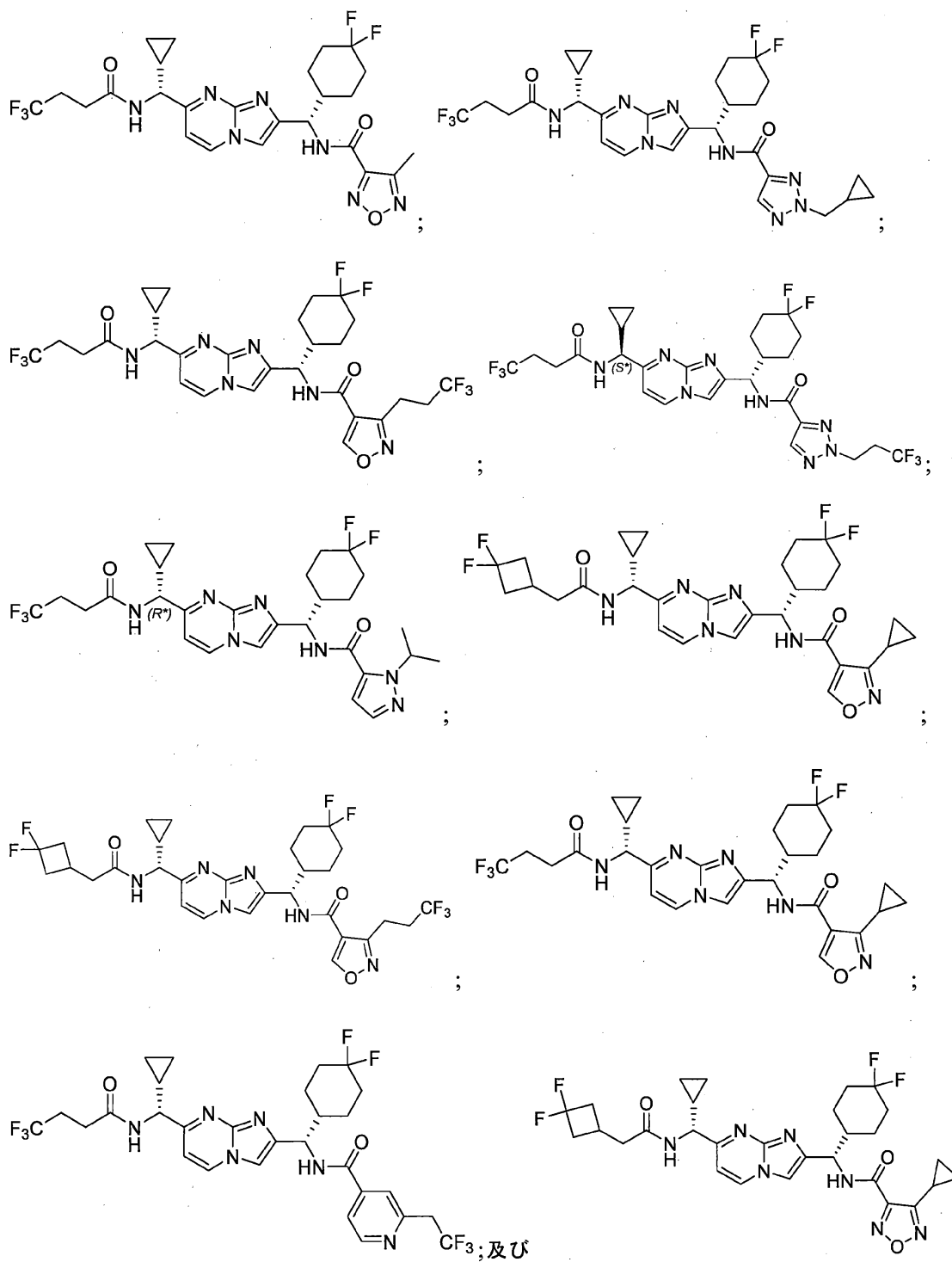
CC(F)(F)FCC(=O)N[C@H](C1CC1)c2nc3nc(NC(=O)c4nn(CCC(F)(F)F)n4)cnc3c2[C@H](C5C(F)FCCF5)c6nc7nc(NC(=O)c8nn(CCC(F)(F)F)n8)cnc7n6

【化 2 4】



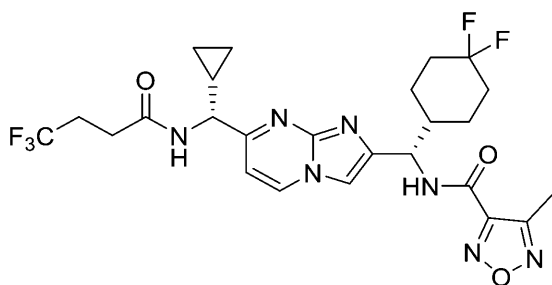
から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項 1 8】

【化 2 5 A】



から選択される、請求項 17 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。
【請求項 19】

【化 2 6】

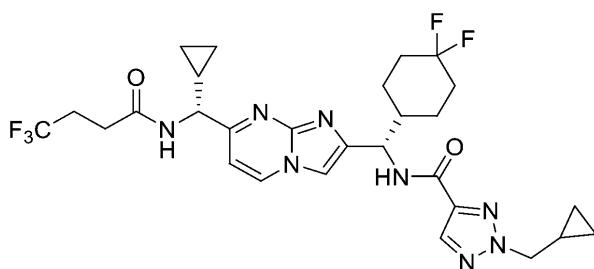


10

である、請求項 1 8 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 0】

【化 2 7】

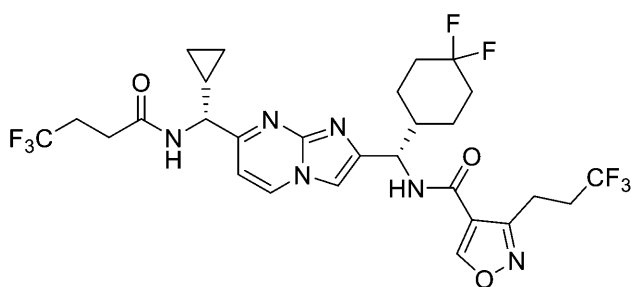


20

である、請求項 1 8 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 1】

【化 2 8】

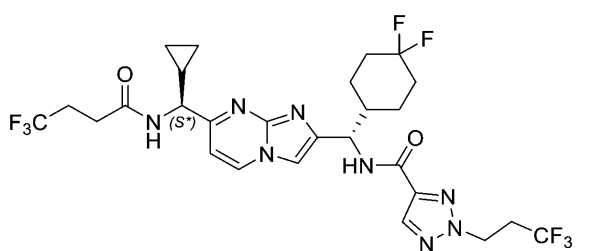


30

である、請求項 1 8 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 2】

【化 2 9】



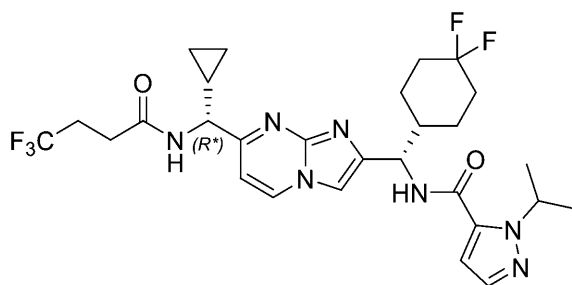
40

である、請求項 1 8 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 3】

50

【化 3 0】



10

である、請求項 1 8 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む、I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療又は改善するための医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 7】

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、乾癬である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、乾癬性関節炎である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、アトピー性皮膚炎である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 0】

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、全身性エリテマトーデスである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記化合物、又はその医薬的に許容される塩が経口投与される、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

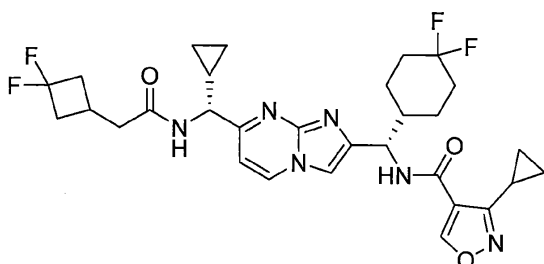
【請求項 3 2】

前記化合物、又はその医薬的に許容される塩が、錠剤又はカプセルとして投与される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 3】

【化 1 0 0】

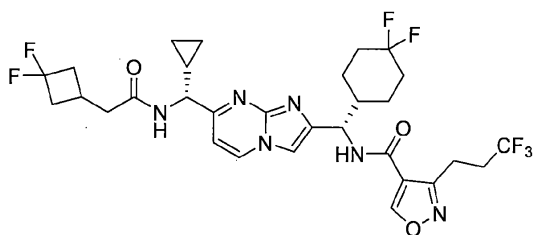


50

である、請求項１８に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 3 4】

【化 1 0 1】

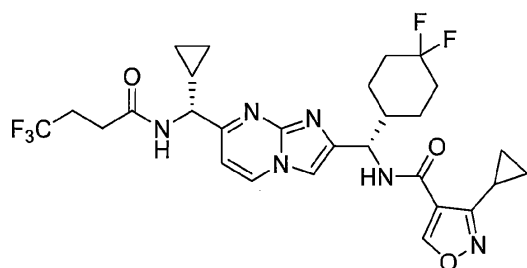


10

である、請求項１８に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 35】

【化 1 0 2】

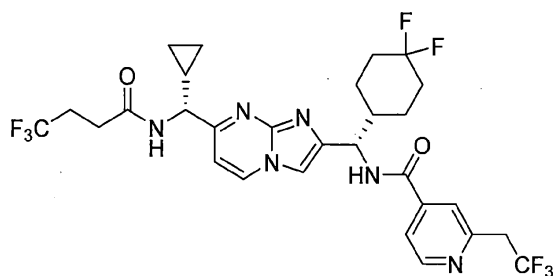


20

である、請求項 18 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 36】

【化 1 0 3】

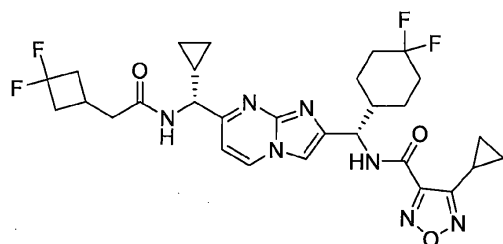


30

である、請求項 18 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 37】

【化 1 0 4】



40

である、請求項 18 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国特許法第119条(e)に基づいて、2020年4月30日に提出された米国仮特許出願第63/017,679号の優先権及び利益を主張し、この開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(電子的に提出された配列表の参照)

本出願は、2020年4月22日付で作成された、「JBI6283WOPCT1SequenceListing4-22-20.txt」というファイル名のASCII形式の配列表としてEFS-Webを介して電子的に提出された、5KBのサイズを有する配列表を含む。EFS-Webを介して提出された配列表は、本明細書の一部であり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

(発明の分野)

本明細書では、インターロイキン-17Aを調節するイミダゾピリミジン化合物、及びその医薬組成物を開示する。本明細書では、例えば、IL-17A媒介炎症症候群、障害、又は疾患の治療及び／又は改善における、そのような化合物の治療的使用も開示される。

【背景技術】

【0004】

IL-17A及びCTLA-8としても知られるインターロイキン-17(「IL-17」)は、主にCD4+Th17細胞によって産生され、CD8+T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、NKT細胞、及び自然リンパ球細胞(ILC)などの他の免疫細胞によっても産生される。IL-17Aはホモ二量体(A/A)又はIL-17Fとのヘテロ二量体(A/F)として存在し、二量体受容体複合体IL-17RA及びIL-17RCへの結合を介してシグナルを伝達する。IL-17RAは造血細胞型によって特に高レベルで普遍的に発現し、IL-17RCは非造血細胞によって優先的に発現する(Gaffen, S. Structure and signaling in the IL-17 receptor family. Nat. Rev. Immunol. 2009, 9, 556-567)。IL-17A/IL-17Rシグナル伝達は、ACT1-TRAF6-TRAF4を介してNF- κ B、C/EBP、及びMAPK経路をトリガーすることにより、de novo遺伝子転写を誘導する。また、ACT1-TRAF2-TRAF5複合体を介して標的mRNA転写物を安定化することもできる(Amatya Net al., Trends in Immunology, 2017, 38, 310-322)。IL-17Aは、IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、及びIL-1 β などの炎症性メディエーターの放出を刺激し、損傷又は炎症の部位にリンパ球を動員して活性化し、炎症誘発性状態を維持する。

【0005】

後述するように、前臨床及び臨床データは、複数の自己免疫疾患及び炎症性疾患におけるIL-17Aの重要な病理学的役割を実証している。

【0006】

乾癬の場合：IL-17AmRNA及び／又はタンパク質レベルは、乾癬患者の病変皮膚及び血液中で上昇し、疾患の重症度と相関している。IL-17Aは、他のサイトカイン(TNF α 、IFN γ 、IL-22など)との相乗効果でケラチノサイトに直接作用し、皮膚の自己増幅型炎症反応を引き起こし、乾癬斑の形成を引き起こす。IL-17A又はIL-23に対する抗体によってIL-17Aを遮断すると、大部分の乾癬患者において分子的及び臨床的な疾患の特徴が完全に回復することから、IL-17A及びIL-17産生T細胞が乾癬の免疫病態において重要な役割を果たすことが明らかになった。(Hawkes et al. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Ther

apies. J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 140 (3) : 645-653)。セクキヌマブ、イクセキズマブ、及びプロダルマブなどのIL-17モノクローナル抗体の開発と承認、及び乾癬に対するそれらの形質転換効果により、乾癬治療の有効な標的としてIL-17Aが実証された。(Blauvelt A. and Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018, 55 (3) : 379-390)

【0007】

乾癬性関節炎(PsA)の場合: IL-17Aは、核因子κBリガンドの受容体活性化因子(RANKL)を含むいくつかのPsA関連遺伝子の転写を引き起こすNFκB活性化を介して、メカニズム的にPsAに関連している。RANKLは、破骨細胞前駆細胞を活性化破骨細胞へと分化させ、骨吸収を引き起こし、その結果、PsAにおける関節の変形を引き起こす(Adamopoulos IE and Mellins ED. Nature reviews Rheumatology 2015; 11: 189-94)。PsA関節はIL-17+CD8+T細胞に富み、このT細胞サブセットのレベルは疾患活動性と相関している(Menon B. et al. Arthritis & Rheumatology 2014; 66: 1272-81)。PsA患者から分離された滑膜線維芽細胞にも、変形性関節症患者と比較して、ex vivoでの上昇したIL-17Rの発現、並びに増加したIL-6、CXCL8、及びMMP3の分泌が含まれる。セクキヌマブとイクセキズマブは、いずれもPsAに対するFDA承認薬である。マッチング調整後の間接比較分析では、セクキヌマブは、抗TNFα抗体よりも活動性PsA患者のACR 20/50/70応答率が高かった(Mease P. et al. Eur. J. Rheumatol. 2019 Jul 1; 6 (3) : 113-121; Strand V. et al. J. Comp. Eff. Res. 2019, 8 (7) : 497-510; Nash P. et al., Rheumatol. Ther. 2018, 5 (1) : 99-122)。最近のヘッド・トゥ・ヘッド試験では、イクセキズマブは、従来の合成疾患修飾性抗リウマチ薬に対する応答が不十分なPsA患者の関節疾患と皮膚疾患の同時改善(ACR50及びPASI100)において、アダリムマブよりも優れていた(Mease, PJ et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 123-131)。同じ標的を攻撃することにより、IL-17A低分子阻害化合物は、一般に低分子が組織浸透性に優れていることを考慮すると、生物学的製剤と同等かそれ以上の効果を発揮し得る。

【0008】

関節リウマチ(RA)の場合: IL-17Aは、関節リウマチの進行に重要であると認識されている。「The recognition of IL-17 as a pro-inflammatory T cell derived cytokine, and its abundance within rheumatoid joints, provides the strongest candidate mechanism to date through which T cells can capture and localize macrophage effector functions in rheumatoid arthritis」Stamp, L. K., M. J. James, et al. Immunol. Cell Biol. 2004, 82 (1) : 1-9。更に、関節リウマチでは、IL-17Aが滑膜細胞と骨芽細胞に局所的に作用し、滑膜炎や関節破壊に寄与している。Robert及びMiossecは、滑膜生検及び/又はバイオマーカーを使用して、IL-17A阻害に応答する患者を正確に特定することを提案している。彼らの研究は、IL-17阻害剤は、現在、RAにおける精密医療の開発において考慮する必要があると結論づけている。(Robert M and Miossec P, Front. Med., 2019, 5: 364)

【0009】

強直性脊椎炎（AS）の場合：様々な試験により、AS血液サンプル中のIL-17A及びTh17の上昇や、IL-17を産生する他の細胞が報告されている（Wendling D. et al. Joint Bone Spine. 2007; 74: 304-305; Shen H. et al. Arthritis Rheum. 2009; 60 (6): 1647-56; Zhang L. et al. PLoS One. 2012; 7 (4): e31000、Jansen DT et al. Rheumatology (Oxford). 2015 Apr; 54 (4): 728-735）。AS脊椎のin situ分析により、面（関節突起間）関節の骨でIL-17A産生細胞が増加していることが明らかになった（Appel H. et al. Arthritis Res Ther. 2011; 13 (3): R95）。2つの高度なIL-17A中和抗体であるセクキヌマブ（FDAがASに対して承認したもの）とイキシセキズマブは、抗TNFの不十分な応答者においてさえ、プラセボに対する有効性を示している。対照的に、抗IL-23p40及びp19生物学的製剤は、有益な効果を示すことができず（Deodhar A. et al Arthritis Rheumatol. 2019, 71 (2): 258-270; Baeten D. et al. Ann Rheum Dis. 2018, 77 (9): 1295-1302）、ASにおけるIL-23/IL-17経路に沿った異なる下層メカニズムを示し、IL-17A阻害剤の開発継続を支持する強力なエビデンスを提供する。

【0010】

化膿性汗腺炎（HS）の場合：HS患者の皮膚病変部におけるIL-17及びIL-17産生Tヘルパー細胞の増加が報告されており、分子プロテオミクス及び遺伝子発現データから、IL-23/Th17経路がHS病変でアップレギュレートされていることが示された（Schlapbach et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2011; 65 (4): 790; Kelly G. et al. British J. Dermatol. 2015 Dec; 173 (6): 1431-9; Moran et al., J. Invest. Dermatol. 2017; 137 (11): 2389; Thomi et al., JAMA Dermatol. 2018; 154 (5): 592）。中等症から重症のHS患者9例中7例（78%）が、セクキヌマブによる非盲検パイロット試験でHiSCRを達成し（Prussick L. et al. British J. Dermatol. 2019 Sep; 181 (3): 609-611.）、HSにおける抗IL-17 mAbを用いた更に多くの臨床試験が進行中である。

【0011】

水疱性類天疱瘡（BP）の場合：IL-17は、BP患者の水疱液及び病変周囲の皮膚で上昇する。（Le Jan S. et al. J. Invest. Dermatol. 2014; 134 (12): 2908-2917.; Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96: 104-112）。BP患者のエクソーム配列決定により、患者の3分の1で12のIL-17関連遺伝子の変異が明らかになり、IL-17経路とBPの間の遺伝的関連が提供された（Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96: 104-112）。実験マウスBPでは、IL-17A-マウスが保護され、抗IL-17A投与により野生型の皮膚病変が有意に減少した（Chakievska L. J Autoimmun. 2019, 96: 104-112）。治療未経験及び難治性BP患者におけるイキシセキズマブの第2相が進行中である（NCT03099538）。

【0012】

アトピー性皮膚炎（AD）の場合：IL-17は、AD患者の末梢血及び病変部で上昇し、Th17細胞は慢性病変よりも急性病変でより顕著に浸潤することが判明し、ADの急性期における役割が示唆された（Koga C. et al. Journal of Investigative Dermatology 2008, 128, 2625-2630）。ウステキヌマブ第II相の分子プロファイル解析は、ADにおけるIL-23/Th17/IL-17経路の寄与の可能性を示唆する（Khatttri S. et al. Exp. Dermatol. 2017 Jan; 26 (1): 28-35）。

【0013】

白斑の場合：白斑患者を対象とした多くの試験により、循環と病変の両方でTh17細胞の頻度が増加し、IL-17のレベルが高く、疾患の期間、程度及び活性と正に相関することが実証されている（Singh RK et al. Autoimm. Rev. 2016, Apr; 15 (4) : 397-404）。マウスの試験では、色素脱失がIL-17の発現／分泌の増加と相関し、白斑の発生を調節することが実証された（Eby JM et al. Pigment Cell Melanoma Res. 2014, Nov; 27 (6) : 1075-85）。

【0014】

多発性硬化症（MS）の場合：IL-17の発現は、PBMC、脳脊髄液（CSF）、並びにMS患者の脳病変及び細胞で増加する（Lock, CG et al., Nat. Med. 2002, 8 : 500-508; Matusevicius, D et al. Mult. Scler. 1999, 5 : 101-104; Tzartos, JS et al. Am. J. Pathol. 2008, 172 : 146-155）。IL-17産生T細胞は、活動性MS病変に富んでいる（Tzartos, JS et al. Am. J. Pathol. 2008, 172 : 146-155; Willing A. et al. J. Immunol. 2018, 200 (3) : 974-982）。IL-17Aレベルは、再発寛解型MS（RRMS）患者のCSFで上昇し、血液脳関門（BBB）機能障害の指標であるCSF／血清アルブミン指数と相関しており、IL-17AをIL-6と併用することで、タイトジャンクション関連遺伝子の発現が減少し、BBB細胞株の単層の完全性が損なわれるというin vitroデータと相まって、RRMSにおけるBBBの完全性を維持する上でIL-17Aを標的とするものの潜在的な重要性が強調されている（Setiadi AF et al. J. Neuroimmunol. 2019, 332 : 147-154）。セクキヌマブは、MS患者における概念実証試験で有望な最初の結果をもたらした（Havrdova, EA et al. J. Neurol. 2016, 263 : 1287-1295）。

【0015】

喘息の場合：喘息患者の肺、喀痰、気管支肺泡洗浄液、及び血清でIL-17発現が増加し、気道過敏性の重症度はIL-17発現レベルと正の相関がある。（Chakir J. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 111 (6) : 1293-8）。IL-17は喘息の気道で増加し、ヒト気管支線維芽細胞を誘導してサイトカインを産生させることが報告されている（Molet S. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108 (3) : 430-8）。抗IL-17抗体は、慢性マウス喘息モデルにおいて、気道反応性、炎症、組織リモデリング、及び酸化ストレスを調節する（Camargo LDN et al. Front Immunol. 2018; 8 : 1835; dos Santos TM et al. Front Physiol. 2018, 9 : 1183）。

【0016】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）の場合：COPDでない現在の喫煙者や健常者と比較して、COPD患者ではTh17細胞の増加が観察され、Th17細胞と肺機能の間には逆相関が見られた（Vargas-Rojas et al., Respir. Med. 2011 Nov; 105 (11) : 1648-54）。最近の3つのヒトCOPD試験では、気管支上皮における遺伝子発現プロファイルから、より高いIL-17シグネチャー発現が吸入コルチコステロイドに反応しないことと関連していることが示され、IL-17阻害剤療法のベネフィットを受ける可能性のあるCOPDサブグループが存在することを示唆している（Christenson SA et al., J. Clin. Invest. 2019; 129 (1) : 169-181）。

【0017】

ぶどう膜炎の場合：IL-17は、網膜色素上皮細胞株からの炎症性メディエーターの放出を促進し、網膜色素上皮のバリア機能を破壊する（Chen Y. et al., PL

10

20

30

40

50

o S One. 2011; 6: e18139)。IL-17レベルは、ぶどう膜炎患者の血清又は房水で上昇した (El-Asrar AMA et al., Clin. Immunol. 2011; 139 (2): 177-84; Jawad S et al. Ocul. Immunol. Inflamm. 2013; 21 (6): 434-9; Kuiper JJW. Am. J. Ophthalmol. 2011; 152 (2): 177-182.)。抗IL-17抗体は、ラットにおける眼炎症の発症を遅らせ、実験的自己免疫性ぶどう膜炎の発症を著しく阻害した (Zhang R. et al. Curr. Eye Res. 2009 Apr; 34 (4): 297-303)。ぶどう膜炎におけるセクキヌマブ皮下投与 (sc) 第3相試験からの二次有効性データの解析により、併用免疫抑制薬の使用を減らすことにおけるセクキヌマブの有益な効果が示唆された (Dick AD et al. Ophthalmology. 2013; 120 (4): 777-87)。ぶどう膜炎におけるセクキヌマブに関するその後の静脈内投与試験では、sc投与よりも優れた有効性が実証され、有効性を得るには最適な曝露が必要であることが示唆され、IL-17A阻害の治療上の可能性が確認された (Letko E. et al. Ophthalmology 2015, 122 (5), 939-948)。IL-23/IL-17経路を遮断するウステキヌマブは、重度の乾癬とPsAを併発し、従来の免疫抑制剤に応答しなかった非感染性ぶどう膜炎患者の治療に成功したことも報告されている (Mugheddu C. et al. Dermatol. Ther. 2017 Sep; 30 (5); e12527.)。

【0018】

多発性骨髄腫 (MM) の場合：IL-17Aの血清レベルは、健常者と比較して、MM患者及び進行期の患者で有意に高かった (Lemancewicz D. et al., Med. Sci. Monit. 2012; 18 (1): BR54-BR59)。ヒト骨髄腫のSCIDhuモデルに、マウスで腫瘍が最初に検出されてから4週間にわたって週1回セクキヌマブを投与すると、アイソタイプ対照マウスと比較して、腫瘍成長が有意に抑制され、骨の損傷が減少した (Prabhala R. et al., Leukemia. 2016 February; 30 (2): 379-389)。

【0019】

全身性エリテマトーデス (SLE) の場合：IL-17の血清又は血漿レベルの増加、末梢血でのIL-17産生T細胞の増殖、及び腎臓などの標的器官でのTh17細胞の浸潤がSLE患者で観察された (Wong CK et al. Lupus. 2000; 9 (8): 589-593; Wong CK et al. Clinical Immunology. 2008; 127 (3): 385-393; Zhao XF et al. Mol. Biol. Rep. 2010 Jan; 37 (1): 81-5; Chen XQ et al. J. Clin. Immunol. 2010 Mar; 30 (2): 221-5; Xing Q. et al. Rheumatol. Int. 2012 Apr; 32 (4): 949-58)。Th17細胞と制御性T (Treg) 細胞との間の不均衡は、静止期を含むSLE患者において観察されている (Ma J. et al. Clinical Rheumatology. 2010; 29 (11): 1251-1258; Dolf S. et al. Clinical Immunology 2011, 141 (2): 197-204)。アデノウイルスを使用したIL-17Aの過剰発現は、狼瘡腎炎の重症度を高めるが、中和抗体を使用したIL-17Aの遮断は、狼瘡腎炎の重症度の低下をもたらした (Wen, Z. et al. PLoS One. 2013, 8: e58161)。第2相試験では、IL-23/IL-17経路を遮断する抗IL-12/23p40モノクローナル抗体であるウステキヌマブが、SLE患者における有効性を実証した (van Vollenhoven RF et al. Lancet 2018; 392: 1330-39)。ヒト発現試験、動物モデル、及び臨床試験は、IL-17遮断がSLEの有望な治療戦略になる可能性があることを示している (Koga T. et al., Expert Rev. Clin. Immunol. 2019, 15 (6) 629-637)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

要約すると、動物及びヒトの試験は、IL-17Aが上記の複数の疾患及び／又は病状の病因において重要な役割を果たしていることを示している。IL-17Aを標的とすることの重要性は、患者におけるIL-17A中和抗体の形質転換効果によって実証されている。経口低分子IL-17A阻害剤はまだ後期臨床試験に進行していないが、それらの開発が生物学的製剤にアクセスできない多くの患者の治療選択肢を広げる可能性があるため、それらは発見のための魅力的な領域にある。更に、安全で有効な低分子IL-17A阻害剤は、便利な投与レジメンやコスト削減など、患者に大きなベネフィットをもたらす可能性があり、結果として効果的な長期疾患管理を提供する可能性がある。したがって、新しい低分子IL-17Aモジュレーター（例えば、阻害剤）が必要とされている。

10

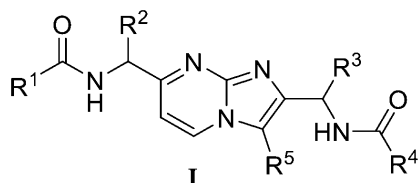
【課題を解決するための手段】

【0021】

本出願は、式I：

【0022】

【化1】



20

【式中、

R¹は、-C(1~6)アルキル又は-C(0~3)アルキルC(3~6)シクロアルキルであり、

-C(1~6)アルキル及び-C(0~3)アルキルC(3~6)シクロアルキルは、非置換又は1~6個のフッ素原子で置換されたものであり、

R²は、-C(3~5)シクロアルキルであり、

R³は、-C(0~1)アルキルC(3~6)シクロアルキルであり、-C(0~1)アルキルC(3~6)シクロアルキルは、非置換又は1~5個のフッ素原子で置換されたものであり、

30

R⁴は、-C(3~4)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリールであり、

C(3~4)シクロアルキルは、非置換又は1~3つのR^{4a}基で置換されたものであり、

5~6員ヘテロアリールは、非置換又は1つ若しくは2つのR^{4b}基で置換されたものであり、

各R^{4a}基は、非置換の-C(1~4)アルキル又は1~6個のフッ素原子で置換された-C(1~4)アルキルから独立して選択され、

各R^{4b}基は、-C(0~2)アルキルC(3~4)シクロアルキル又は-C(1~5)アルキルから独立して選択され、-C(0~2)アルキルC(3~4)シクロアルキル及び-C(1~5)アルキルは、非置換又は1~6個のフッ素原子で置換されたものであり、

40

R⁵は、H又はFであり、

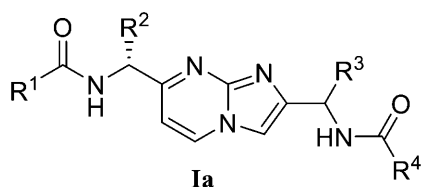
式中、

R⁴が-C(3~4)シクロアルキルであるとき、式Iの化合物は、式Ia：

【0023】

50

【化 2】



の化合物である】の化合物、又はその医薬的に許容される塩を開示する。

【0024】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

10

【0025】

また、本明細書に記載されるのは、IL-17A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患（例えば、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎など）を治療及び／又は改善するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法である。

【0026】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、IL-17A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患（例えば、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎など）を治療及び／又は改善するための治療有効量の式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩の使用である。

20

【0027】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示されるのは、IL-17A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患（例えば、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎など）を治療及び／又は改善するための医薬品の製造における式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩の使用である。

【0028】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩を調製するために有用な、本明細書に開示される方法及び中間体である。

【0029】

本開示は、本明細書に記載の化合物又は方法も提供する。

30

【発明を実施するための形態】

【0030】

定義

背景技術において、また、本明細書全体を通じて各種刊行物、論文及び特許を引用又は記載し、これら参考文献の各々はその全容が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に含まれる文書、操作、材料、デバイス、物品などの考察は、本発明のコンテキストを与えるためのものである。かかる考察は、これらの事物のいずれか又は全てが、開示又は特許請求されるいずれかの発明に対する先行技術の一部を構成することを容認するものではない。

40

【0031】

特に規定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。そうでない場合、本明細書で使用される特定の用語は、本明細書に記載される意味を有するものである。本明細書に引用する全ての特許、公開された特許出願及び刊行物は、参照によってあたかもその全体が本明細書に記載されているように組み込まれる。

【0032】

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

50

【0033】

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

【0034】

本発明の方法に関して用語「投与」は、式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を使用することにより、本明細書に記載のような症候群、障害又は疾患を、治療学的又は予防学的に予防する、処置する又は寛解させるための方法を意味する。そのような方法は、治療有効量の式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を、治療過程中的異なる時点で、又は併用療法として同時に若しくは連続的に投与することを含む。

【0035】

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

【0036】

用語「治療有効量」又は「有効量」は、研究者、獣医、医者、又は他の臨床医が探求している、組織系、動物又はヒトに、生物学的又は医学的反応（治療される症候群、障害又は疾患の症状を予防する、処置する又は寛解させることを含む）を引き出す活性化化合物又は製薬学的薬剤の量を意味する。

【0037】

本明細書で使用する時、「IL-17」又は「IL-17A」は、インターロイキン17Aを指す。また、「IL-17」又は「IL-17A」は、IL17、CTLA8、CTLA-8とも呼ばれる。インターロイキン17Aは、炎症誘発性サイトカインである。このサイトカインは、免疫細胞の一群がその刺激に応答して産生する。ヒトIL-17の例示的なアミノ酸配列は、GenBankアクセッション番号NP_002181.1に示されており、これは、GenBankアクセッション番号NM_002190.3のような核酸配列によってコードすることができる。

【0038】

本明細書で使用する時、「モジュレーター」という用語は、低分子化合物を含む、IL-17に結合することができる任意の薬剤又は分子を指す。

【0039】

本明細書で使用する時、「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びに、直接的又は間接的に特定の成分の特定の量の組み合わせから生じる任意の生成物を包含するものとする。

【0040】

本明細書で使用する時、任意の疾患、病状、症候群、又は障害を「治療する（treat）」、「治療すること（treating）」、又は「治療（treatment）」という用語は、一実施形態では、当該疾患、病状、症候群、又は障害を改善すること（すなわち、当該疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を減速又は阻止又は低減すること）を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、患者が認識できない場合があるものを含む、疾患、病状、症候群、又は障害に関連する又は原因となる少なくとも1つの生理学的又は生化学的パラメータを軽減又は改善することを指す。更なる

10

20

30

40

50

実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、身体的（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）、又はこれらの両方において、疾患、病状、症候群、又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、疾患、病状、症候群、又は障害の発現又は発症又は進行を予防する又は遅延させることを指す。

【0041】

本明細書で使用する時、用語「QD」は、1日1回を意味する。

【0042】

本明細書で使用する時、用語「BID」は、1日2回を意味する。

【0043】

用語「アルキル」は、直鎖状又は分岐状飽和炭化水素である。例えば、アルキル基は、1～12個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル）又は1～6個の炭素原子（すなわち、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル）を有し得る。アルキル基の例としては、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、イソプロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、tert-ブチル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、ヘプチル（ $-(CH_2)_6CH_3$ ）、オクチル（ $-(CH_2)_7CH_3$ ）、2,2,4-トリメチルペンチル（ $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、ノニル（ $-(CH_2)_8CH_3$ ）、デシル（ $-(CH_2)_9CH_3$ ）、ウンデシル（ $-(CH_2)_{10}CH_3$ ）、及びドデシル（ $-(CH_2)_{11}CH_3$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。任意のアルキル基は、非置換であっても置換されていてもよい。

【0044】

用語「 $C_{(a \sim b)}$ 」（a及びbは炭素原子の指定された数を示す整数である）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ又はシクロアルキルラジカルを指すか、又はアルキルがa～b個の炭素原子を包括的に有する接頭語根として示されるラジカル部分のアルキル部分を指す。例えば、 $C_{(1 \sim 4)}$ は1、2、3又は4個の炭素原子を有するラジカルを表す。

【0045】

「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、環内に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の飽和又は部分不飽和環を指し、原子は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される。例示的な複素環としては、オキセタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、及びチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

「シクロアルキル」という用語は、3～8個の炭素原子（すなわち $C_{(3 \sim 8)}$ シクロアルキル）、好ましくは3～6個の炭素原子（すなわち $C_{(3 \sim 6)}$ シクロアルキル）を有する飽和又は部分不飽和の全炭素環系を指し、シクロアルキル環系は、単環又はスピロ環式若しくは二環式の複数の環を有する。例示的なシクロアルキルとしては、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。本明細書において特に断りのない限り、シクロアルキル基は非置換であっても置換されていてもよい。一部のシクロアルキル基は、スピロシクロアルキルとして存在する場合があります、2つのシクロアルキル環が、1つの炭素原子を介して縮合され、例えば、限定するものではないが、スピロペンチル基の例は、

【0047】

10

20

30

40

50

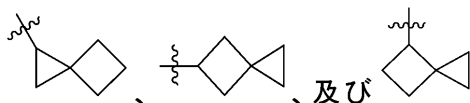
【化 3】



であり、例えば、限定するものではないが、スピロヘキシル基の例としては、

【0048】

【化 4】



10

が挙げられ、例えば、限定するものではないが、シクロヘプチル基の例としては、

【0049】

【化 5】

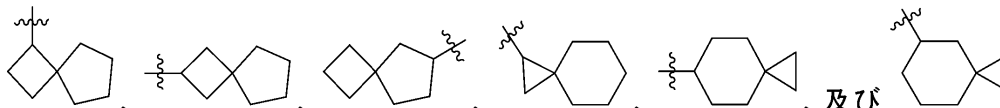


が挙げられ、例えば、限定するものではないが、シクロオクチル基の例としては、

【0050】

20

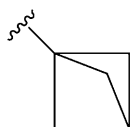
【化 6】



が挙げられる。本明細書において特に断りのない限り、シプロシクロアルキル基は非置換であっても置換されていてもよい。二環式シクロアルキル環系には、

【0051】

【化 7】



30

も含まれる。

【0052】

「ヘテロアリアル」という用語は、環内に炭素以外の少なくとも1つの原子を有する単一の芳香環を指し、原子は酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される。「ヘテロアリアル」という用語は、1～6個の炭素原子と、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子との単一の芳香環を含む。例示的なヘテロアリアル環系としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、又はフリルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0053】

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

【0054】

本明細書に開示される式Iの化合物が少なくとも1つの立体中心を有する場合、結果としてそれらはエナンチオマー又はジアステレオマーとして存在し得る。かかる異性体及び

50

その混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。

【0055】

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

【0056】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体である。「ラセミ」混合物は、一对のエナンチオマーの1：1混合物である。エナンチオマーの「スカレミック」混合物は、1：1以外の比でのエナンチオマーの混合物である。

【0057】

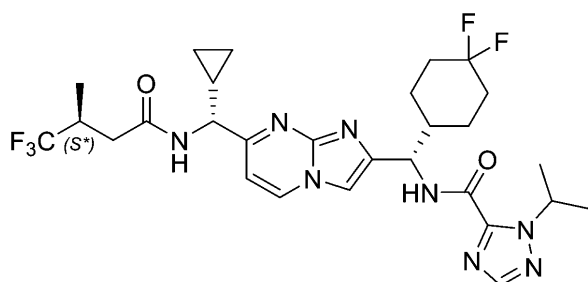
本発明による化合物の調製プロセスにより立体異性体の混合物が生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの従来法により分離することができる。化合物は、ラセミ体、スカレミック混合物で調製されてもよく、又は個々のエナンチオマーをエナンチオ選択的合成若しくは分解のいずれかにより調製することもできる。化合物は、例えば(−)-ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸及び／又は(+)-ジ-*p*-トルオイル-L-酒石酸のような光学的に活性な酸との塩形成によるジアステレオマー対の形成、それに続く分別結晶化及び遊離塩基の再生などの標準的方法により、その成分であるエナンチオマーに分解することができる。化合物はまた、ジアステレオマーのエステル又はアミドを形成した後、クロマトグラフィー分離を行い、キラル補助基を除去することにより、分解することもできる。あるいは、キラルカラムバイアルHPLC又はSFCを使用して、化合物を分解してよい。場合によっては、¹H NMRスペクトルにおいて、複雑なマルチプレット及びピークの一体化をもたらす、¹H NMRにより観察可能な、化合物の回轉異性体が存在し得る。

【0058】

絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従って指定される。絶対配置が既知であるキラル中心は、標準的な配列規則操作により割り当てられる接頭辞R及びSにより標識され、必要に応じて適切なロカントにより優先される(Pure & Appl. Chem. 45, 1976, 11-30)。特定の例は、(R*)又は(S*)と表記又は標識される化学構造を含有する。(R*)又は(S*)が化合物の名称又は化合物の化学的表現で使用される場合、化合物がその立体中心で純粋な単一異性体であることを伝えることが意図される。しかしながら、その立体中心の絶対構成は確立されていない。したがって、(R*)として示される化合物は、(R)又は(S)のいずれかの絶対構成を有するその立体中心で純粋な単一異性体である化合物を指し、(S*)として示される化合物は、(R)又は(S)のいずれかの絶対構成を有するその立体中心で純粋な単一異性体である化合物を指す。例えば、N-((S)- (7-((R)-シクロプロピル((S*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0059】

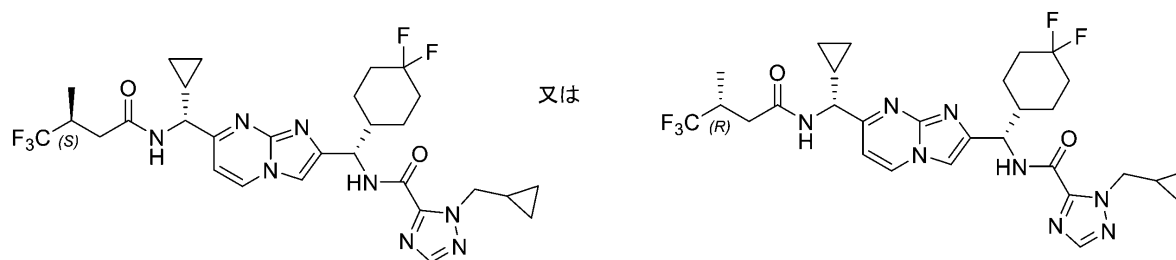
【化8】



は、

【0060】

【化 9】



である化合物を指す。

10

【0061】

擬似不斉のステレオジェニック中心は、キラル中心と同じ方法で処理されるが、小文字記号 *r* 又は *s* が与えられる (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 567-583)。

【0062】

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

20

【0063】

更に、本発明の範囲内で、いずれかの元素、特に、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩に関して述べる時のいずれかの元素は、天然に存在する、又は合成生産された、天然の存在度を有する、又は同位体濃縮形態での、かかる元素の全ての同位体及び同位体混合物を含むものとするを意図している。例えば、水素への言及は、その範囲内に ^1H 、 ^2H (すなわち、重水素又は D)、及び ^3H (すなわち、トリチウム又は T) を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 ^2H (すなわち、重水素) 同位体を含む。例として、 $-\text{C}(1\sim6)$ アルキルで表される基には、 $-\text{CH}_3$ だけでなく CD_3 、 CH_2CH_3 だけでなく CD_2CD_3 なども含まれる。同様に、炭素及び酸素への言及は、それぞれ ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C 及び ^{15}O 及び ^{16}O 及び ^{17}O 及び ^{18}O をそれらの範囲内に含む。かかる同位体は、放射性同位体であってもよく、又は非放射性同位体であってもよい。式 I の放射性標識化合物は、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及び ^{82}Br を含む群から選択される放射性同位体を含み得る。好ましくは、放射性同位体は、 ^3H 、 ^{11}C 及び ^{18}F の群から選択される。

30

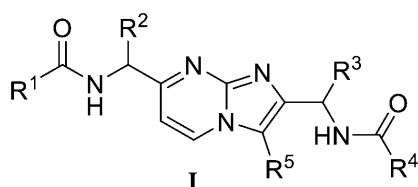
【0064】

式 I の化合物

本出願は、式 I :

【0065】

【化 10】



40

50

[式中、

R^1 は、 $-C(1\sim6)$ アルキル又は $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、

$-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^2 は、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、

R^3 は、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～5 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^4 は、 $-C(3\sim4)$ シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールであり、

$C(3\sim4)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～3 つの R^{4a} 基で置換されたものであり、

5～6 員ヘテロアリールは、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

各 R^{4a} 基は、非置換の $-C(1\sim4)$ アルキル又は 1～6 個のフッ素原子で置換された $-C(1\sim4)$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{4b} 基は、 $-C(0\sim2)$ アルキル $C(3\sim4)$ シクロアルキル又は $-C(1\sim5)$ アルキルから独立して選択され、 $-C(0\sim2)$ アルキル $C(3\sim4)$ シクロアルキル及び $-C(1\sim5)$ アルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

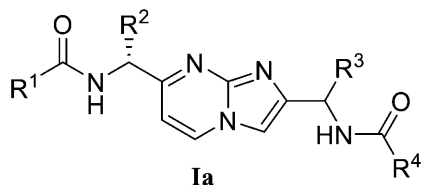
R^5 は、H 又は F であり、

式中、

R^4 が $-C(3\sim4)$ シクロアルキルであるとき、式 I の化合物は、式 I a：

【0066】

【化11】



の化合物である] の化合物、又はその医薬的に許容される塩を開示する。

【0067】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R^1 は、 $-C(1\sim6)$ アルキル又は $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、

$-C(1\sim6)$ アルキル及び $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^2 は、 $-C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、

R^3 は、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルであり、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3\sim6)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～5 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^4 は、N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールであり、

5～6 員ヘテロアリールは、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

各 R^{4b} 基は、 $-C(0\sim2)$ アルキル $C(3\sim4)$ シクロアルキル又は $-C(1\sim5)$ アルキルから独立して選択され、 $-C(0\sim2)$ アルキル $C(3\sim4)$ シクロアルキル及び $-C(1\sim5)$ アルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^5 は、H 又は F である] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0068】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、
 R^5 は H である] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0069】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、
 R^1 は、 $-C(1\sim4)$ アルキル又は $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim5)$ シクロアルキル
 であり、

$-C(1\sim4)$ アルキル及び $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、
 R^1 は、 $-C(1\sim3)$ アルキル又は $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim5)$ シクロアルキル
 であり、

$-C(1\sim3)$ アルキル及び $-C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0071】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、
 R^1 は、 $-C(1\sim3)$ アルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換又は 1～3 個
 のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、
 R^1 は、 $C(0\sim3)$ アルキル $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(0\sim3)$ アルキル
 $C(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0073】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、
 R^1 は、 $C(1\sim2)$ アルキル $C(3\sim5)$ シクロアルキルであり、 $-C(1\sim2)$ アルキル
 $C(3\sim5)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～3 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

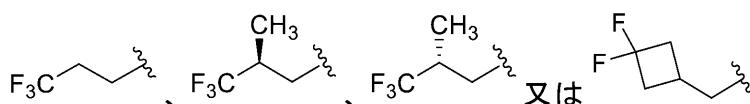
30

【0074】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^1 は、

【0075】

【化 12】



である] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

40

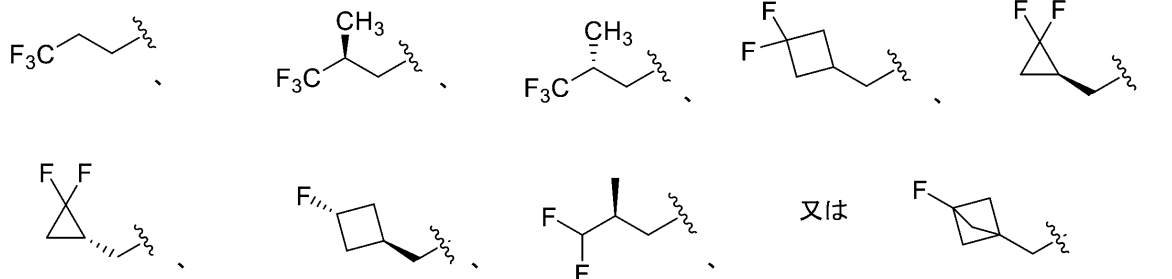
【0076】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^1 は、以下のものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0077】

50

【化 1 3】



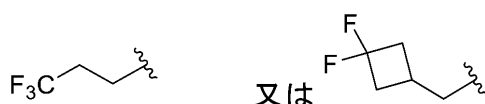
10

【0 0 7 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^1 は、以下のものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0 0 7 9】

【化 1 4】



【0 0 8 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^2 は $-C(3 \sim 4)$ シクロアルキルである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0 0 8 1】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^2 はシクロプロピルである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0 0 8 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^3 は、 $-C(0)$ アルキル $C(5 \sim 6)$ シクロアルキルであり、 $-C(0)$ アルキル $C(5 \sim 6)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～5 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

30

【0 0 8 3】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^3 は、 $-C(0)$ アルキル $C(5 \sim 6)$ シクロアルキルであり、 $-C(0)$ アルキル $C(5 \sim 6)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～3 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0 0 8 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^3 は、 $-C(0)$ アルキル $C(6)$ シクロアルキルであり、 $-C(0)$ アルキル $C(6)$ シクロアルキルは、非置換又は 1～2 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

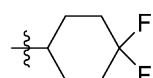
40

【0 0 8 5】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、 R^3 は、

【0 0 8 6】

【化 1 5】



である] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

50

【0087】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R^4 は、N 及び O から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリアルであり、

5～6 員ヘテロアリアルは、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

各 R^{4b} 基は、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3)$ シクロアルキル又は $-C(1\sim3)$ アルキルから独立して選択され、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3)$ シクロアルキル及び $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換又は 1～4 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R^4 は、ピリジニルであり、ピリジニルは、非置換又は $C(1\sim2)$ アルキルで置換されたものであり、 $C(1\sim2)$ アルキルは、非置換又は 1～3 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0089】

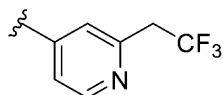
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R^4 は、

【0090】

【化 16】

20



である] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0091】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R^4 は、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリルであり、

各 R^{4b} 基は、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3)$ シクロアルキル又は $-C(1\sim3)$ アルキルから独立して選択され、 $-C(0\sim1)$ アルキル $C(3)$ シクロアルキル及び $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換又は 1～4 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R^4 は、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリルであり、

各 R^{4b} 基は、 $-C(1)$ アルキル $C(3)$ シクロアルキル又は $-C(1\sim3)$ アルキルから独立して選択され、 $-C(1)$ アルキル $C(3)$ シクロアルキル及び $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換又は 1～3 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

40

【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R^4 は、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリルであり、

各 R^{4b} は、独立して $-C(1\sim3)$ アルキルであり、 $-C(1\sim3)$ アルキルは、非置換又は 1～3 個のフッ素原子で置換されたものである] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

50

R^4 は、非置換又は1つ若しくは2つの R^{4b} 基で置換された1H-ピラゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、イソオキサゾール-4-イル、又は1, 2, 5-オキサジアゾリルである]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式I [式中、

R^4 は、非置換又は1つ若しくは2つの R^{4b} 基で置換された1H-ピラゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-3-イル、又は1, 2, 5-オキサジアゾリルである]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

10

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式I [式中、

R^4 は、非置換又は1つ若しくは2つの R^{4b} 基で置換された1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、イソオキサゾール-4-イル、又は1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イルである]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式I [式中、

R^4 は、非置換又は1つ若しくは2つの R^{4b} で置換された1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-3-イル又は1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イルである]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

20

【0098】

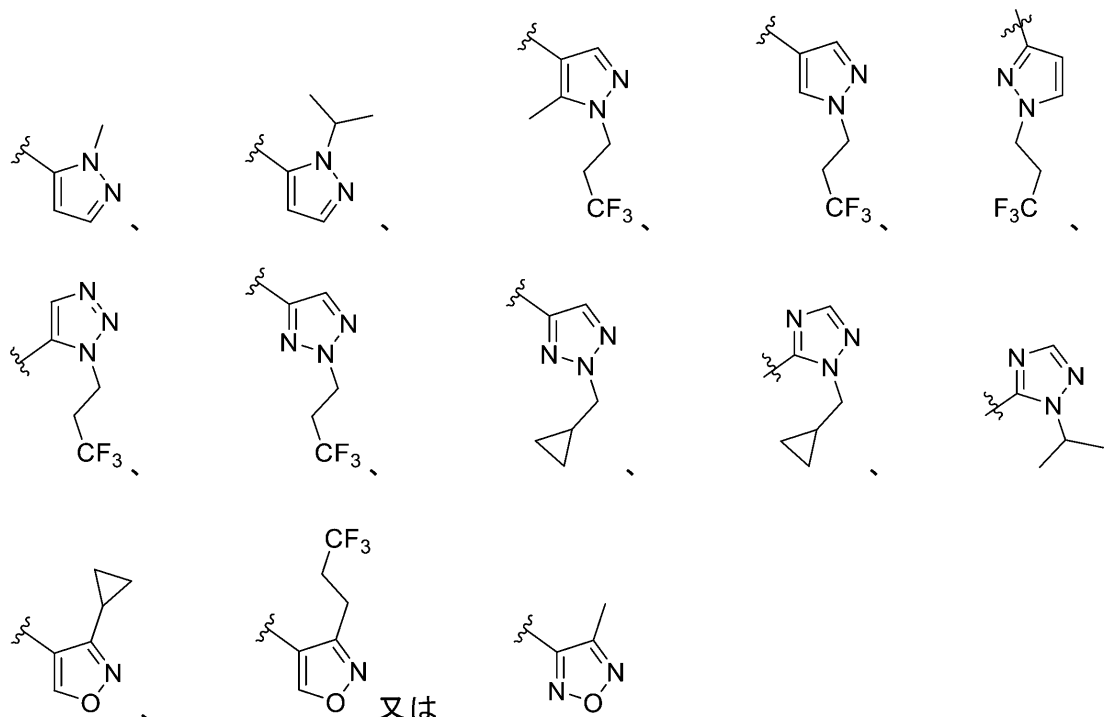
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式I [式中、

R^4 は、

【0099】

【化17】

30



40

50

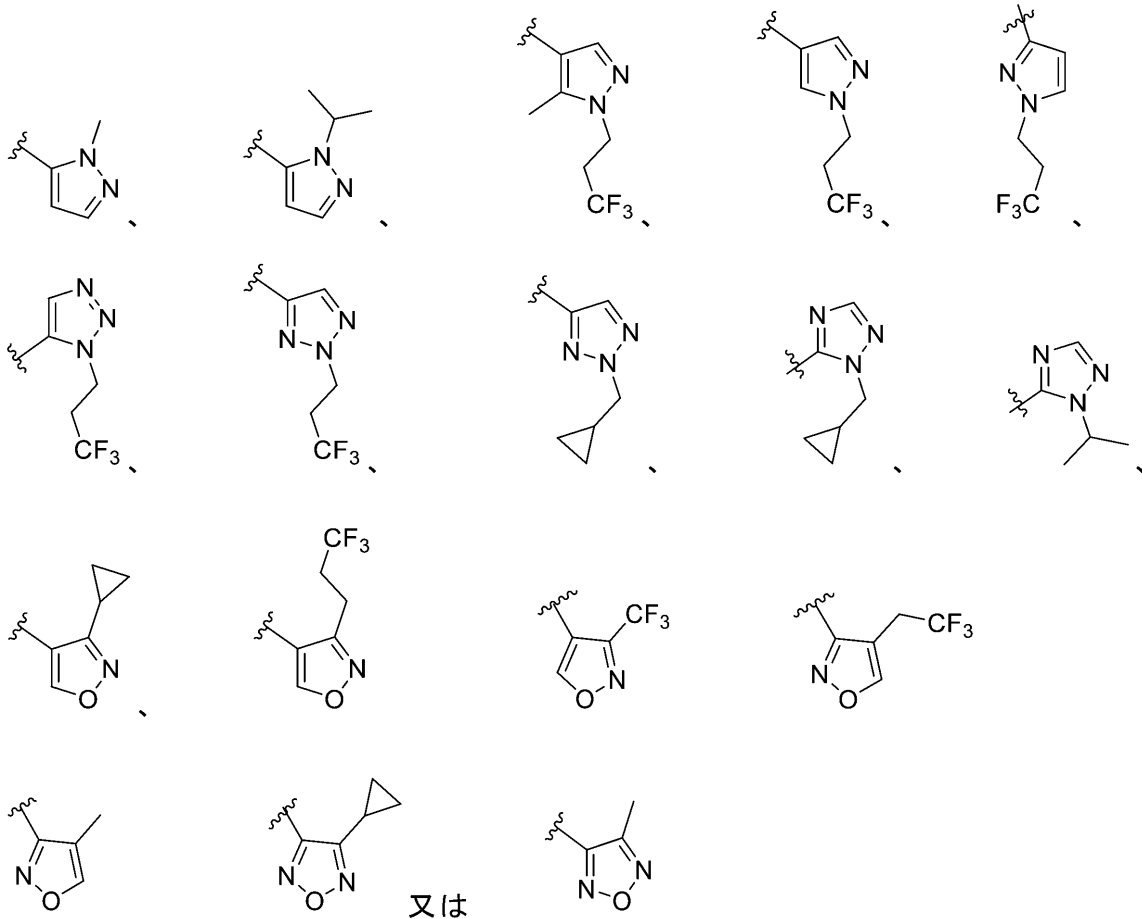
である]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0100】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式I [式中、
R⁴は、

【0101】

【化18】



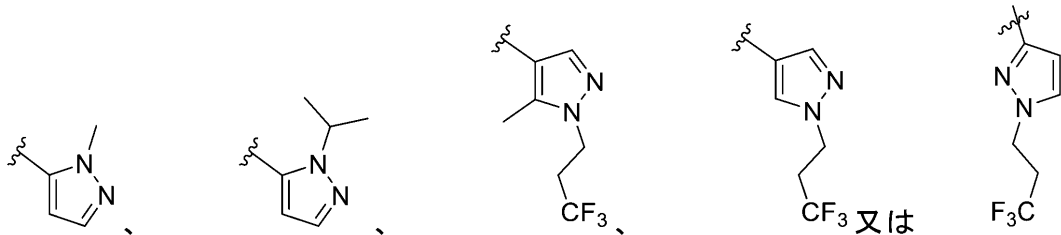
である]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式I [式中、
R⁴は、

【0103】

【化19】



である]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0104】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式I [式中、
R⁴は、

【0105】

10

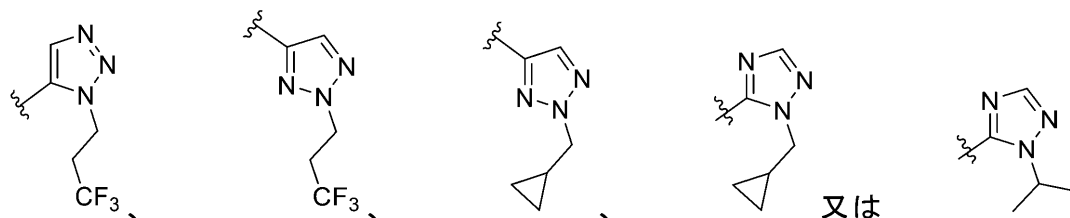
20

30

40

50

【化 20】



である】の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0106】

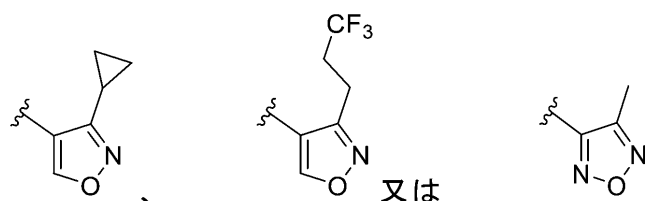
10

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I 【式中、

R^4 は、

【0107】

【化 21】



20

である】の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

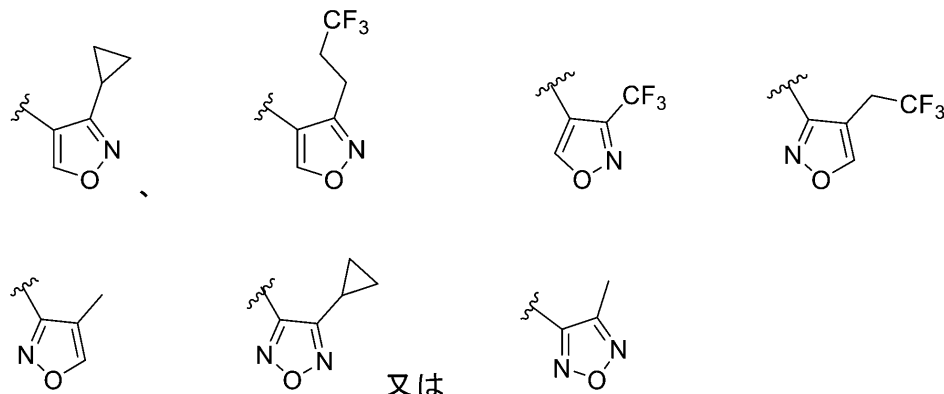
【0108】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I 【式中、

R^4 は、

【0109】

【化 22】



30

である】の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0110】

40

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I 【式中、

R^4 は、 $-C(3)$ シクロアルキルであり、

$C(3)$ シクロアルキルは、非置換又は 1~3 つの R^{4a} 基で置換されたものであり、

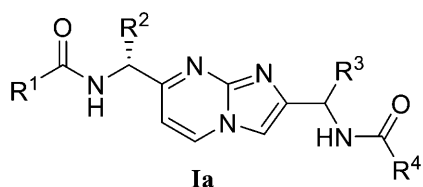
各 R^{4a} 基は、非置換の $-C(1\sim2)$ アルキル又は 1~3 個のフッ素原子で置換された $-C(1\sim2)$ アルキルから独立して選択され、

式 I の化合物は、式 I a :

【0111】

50

【化 2 3】



の化合物である] の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【0112】

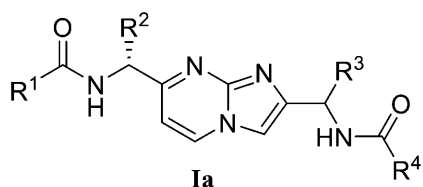
いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、：

R⁴ は、非置換又は 1 つの -CF₃ で置換された -C(3) シクロアルキルであり、

式 I の化合物は、式 Ia :

【0113】

【化 2 4】



の化合物である] の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

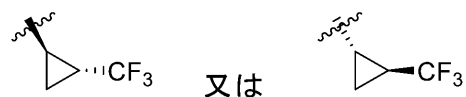
【0114】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、

R⁴ は、

【0115】

【化 2 5】

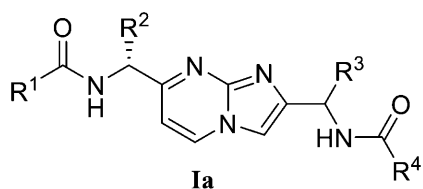


であり、

式 I の化合物は、式 Ia :

【0116】

【化 2 6】



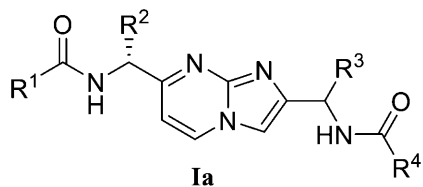
の化合物である] の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

【0117】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、式 Ia :

【0118】

【化 2 7】



の化合物である、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

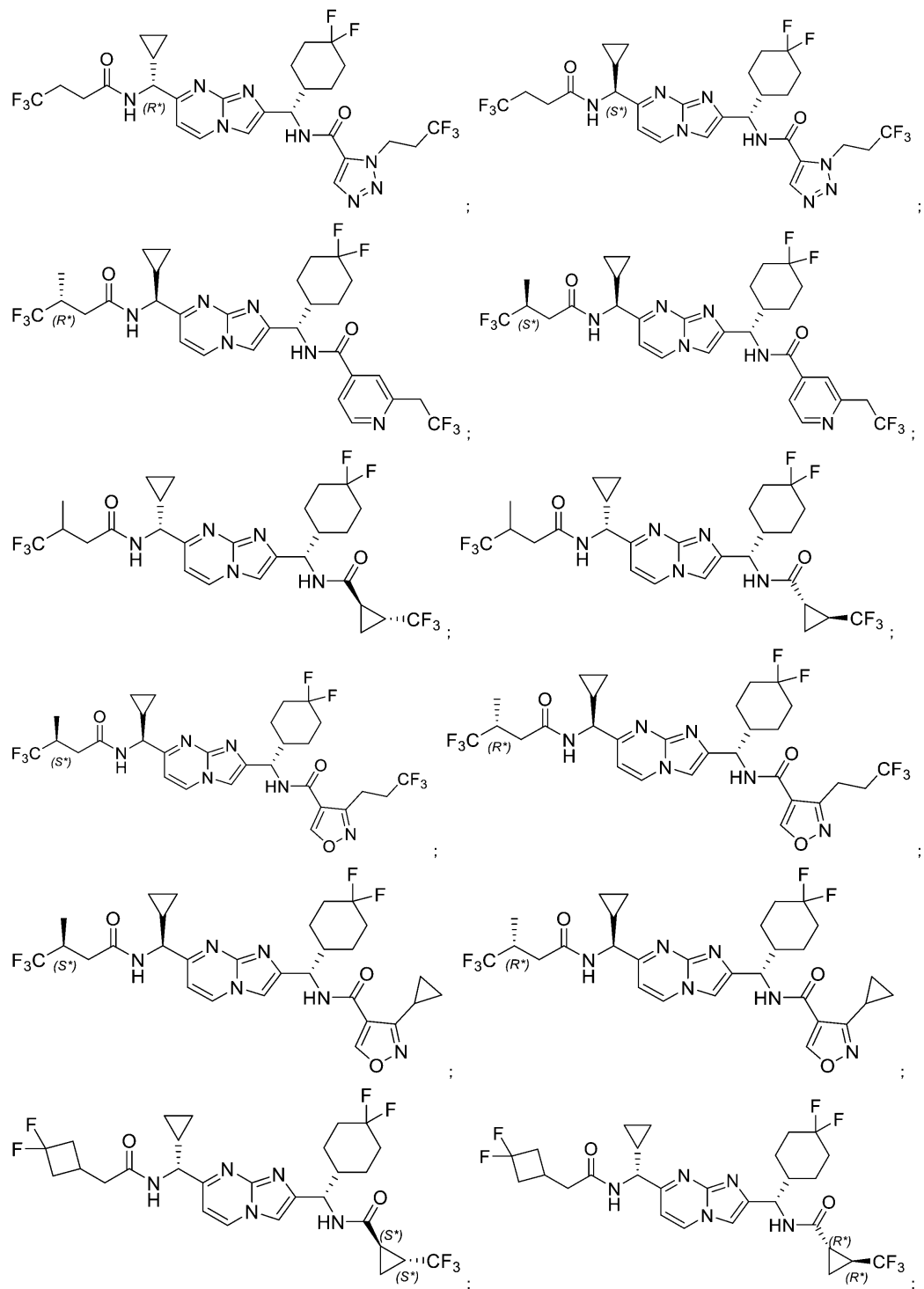
【 0 1 1 9 】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩であり、化合物が以下の表 1 A の化合物から選択されるものである。

【 0 1 2 0 】

【表 1 - 1】

表 1 A



【 0 1 2 1 】

10

20

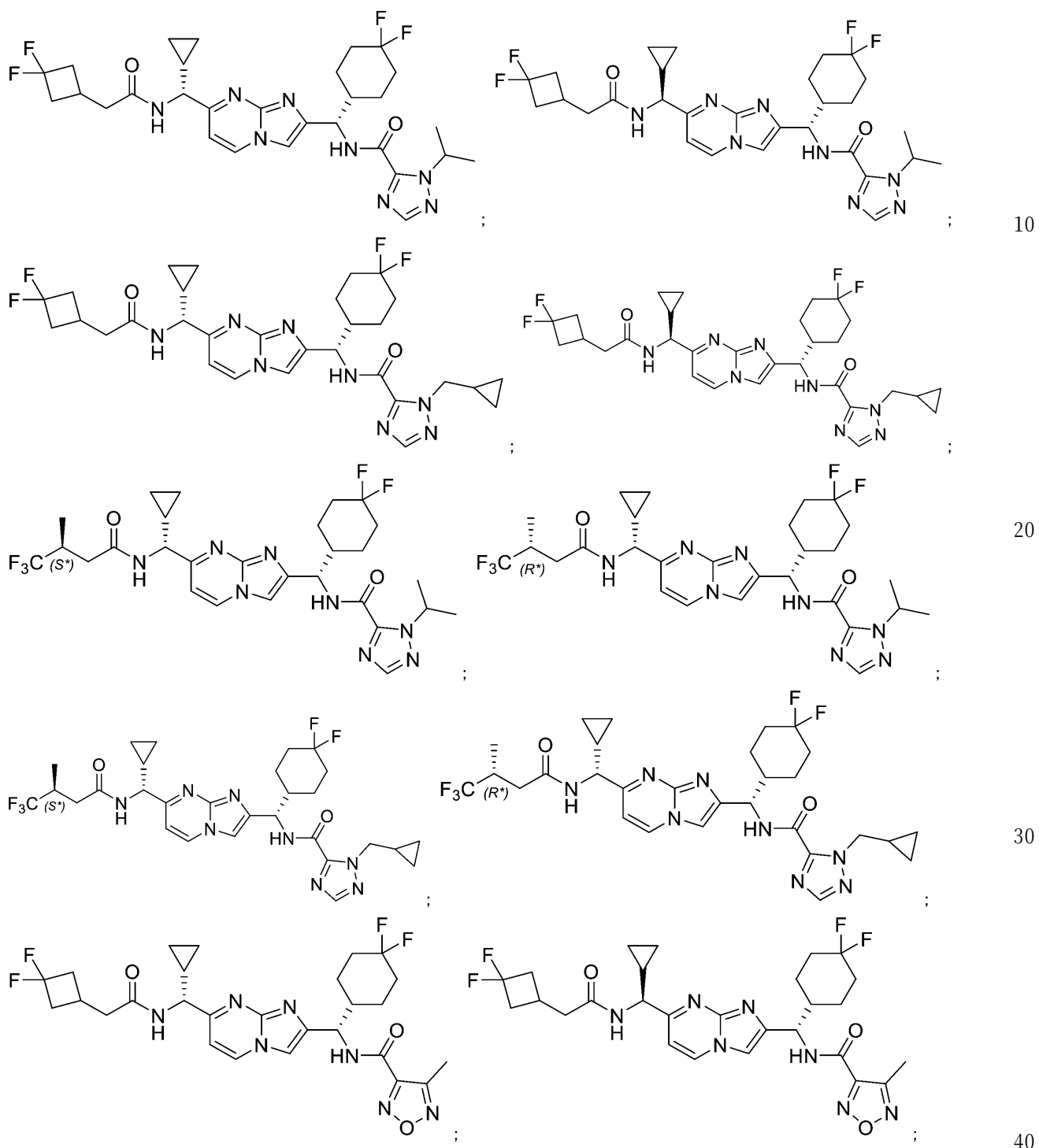
30

40

50

【表 1 - 2】

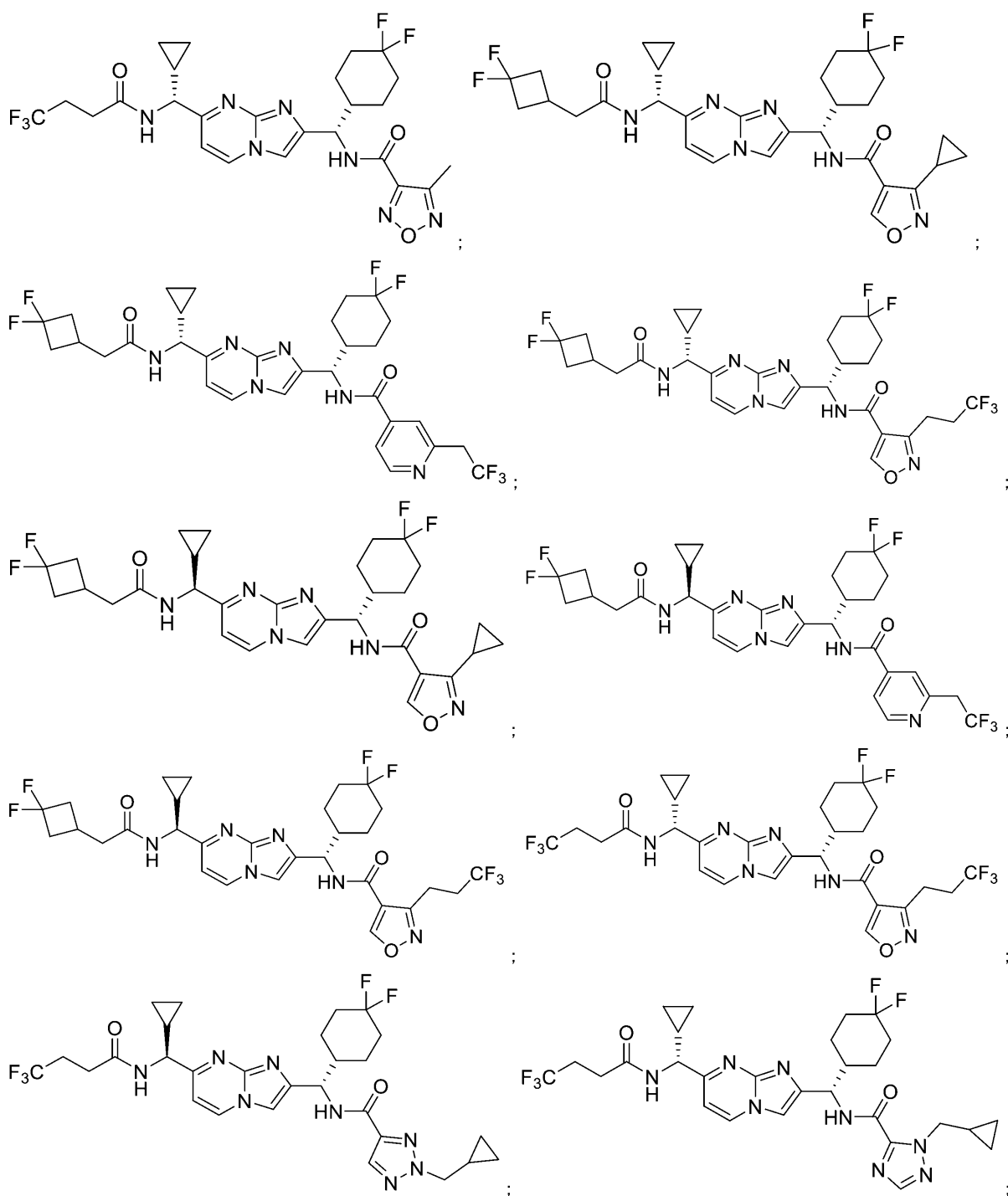
(表 1 A の続き)



【 0 1 2 2 】

【表 1 - 3】

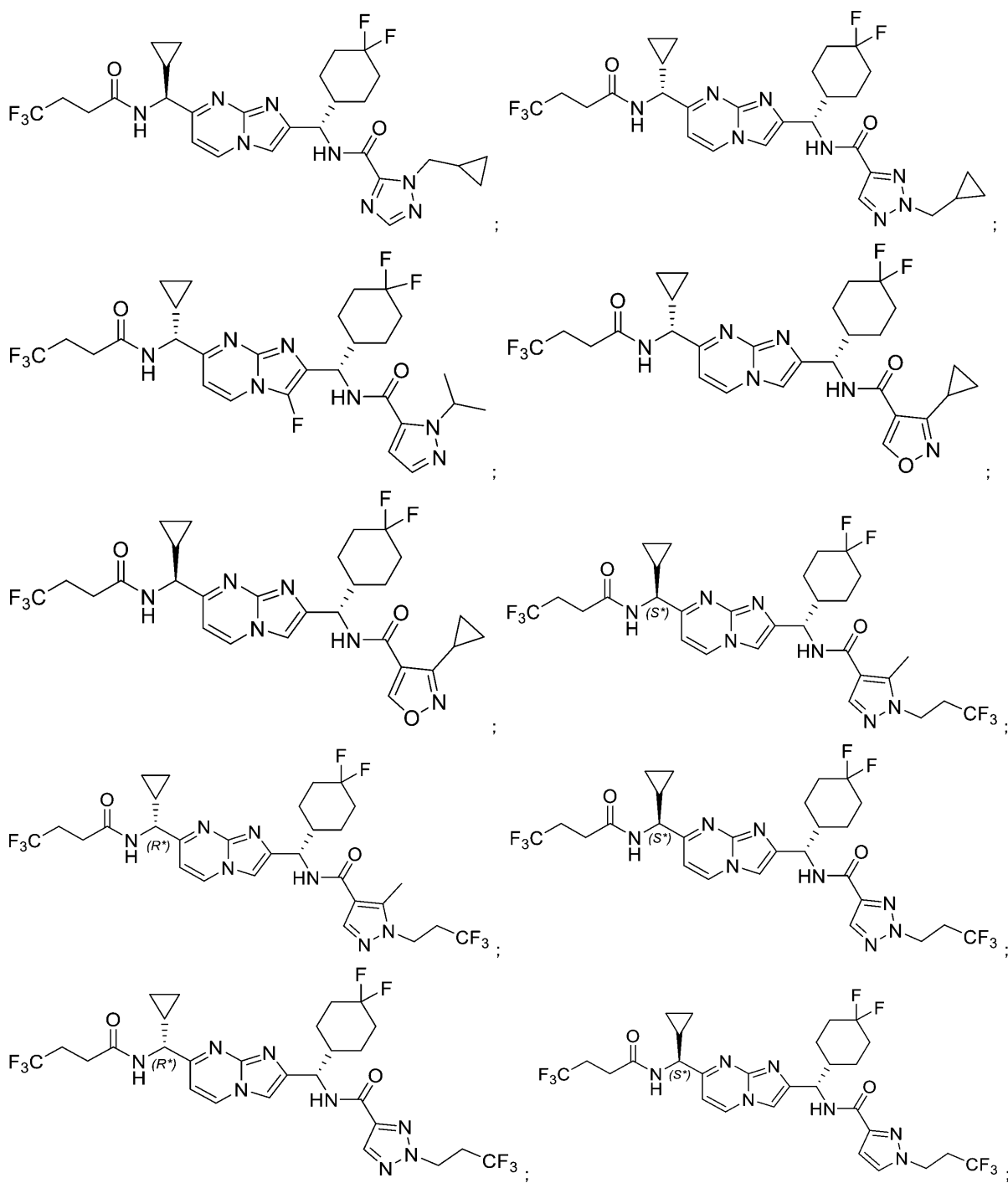
(表 1 A の続き)



【 0 1 2 3 】

【表 1 - 4】

(表 1 A の続き)



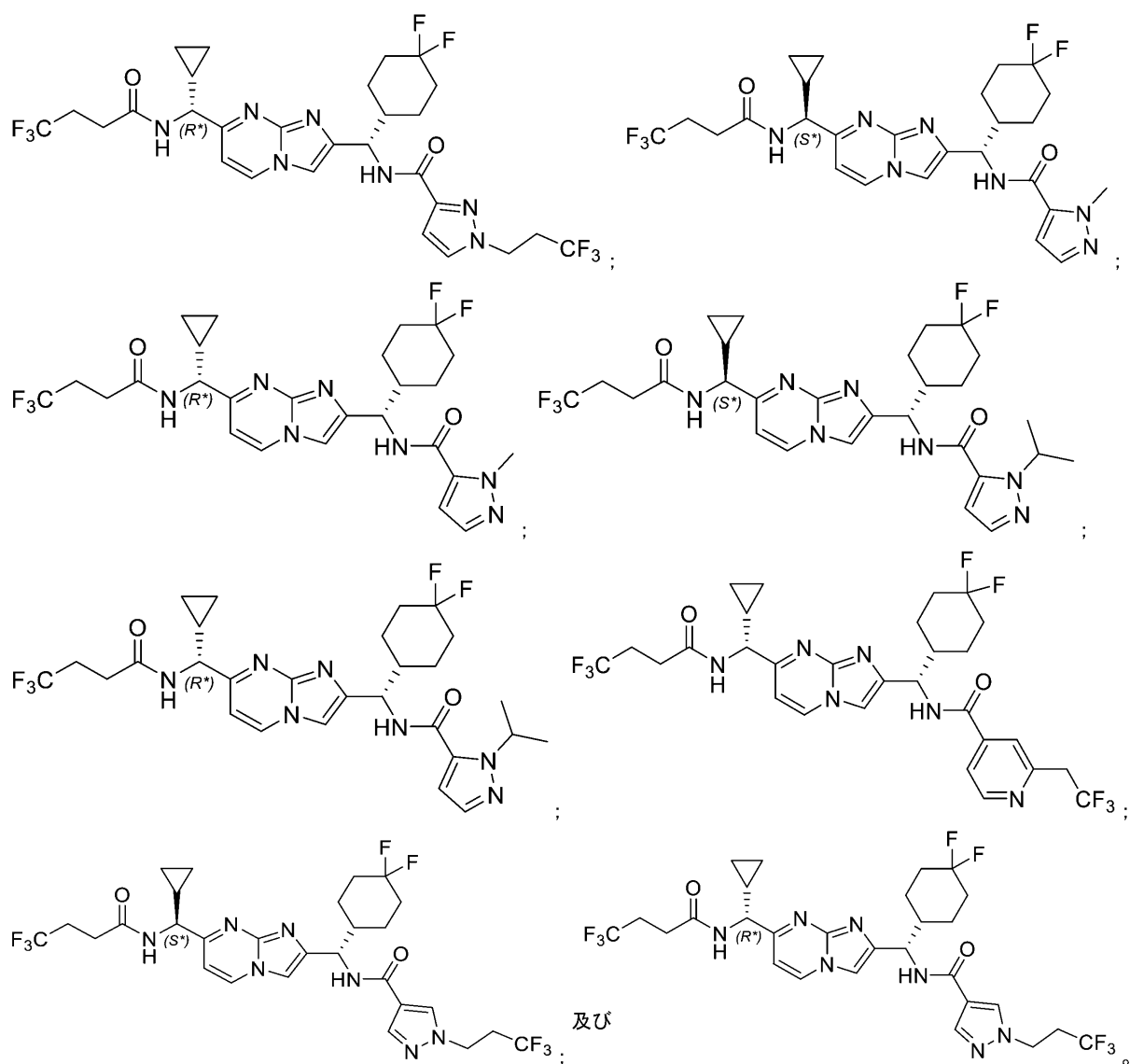
【 0 1 2 4 】

40

50

【表 1 - 5】

(表 1 A の続き)



【0125】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩であり、化合物が以下の表 1 A A の化合物から選択されるものである。

【0126】

10

20

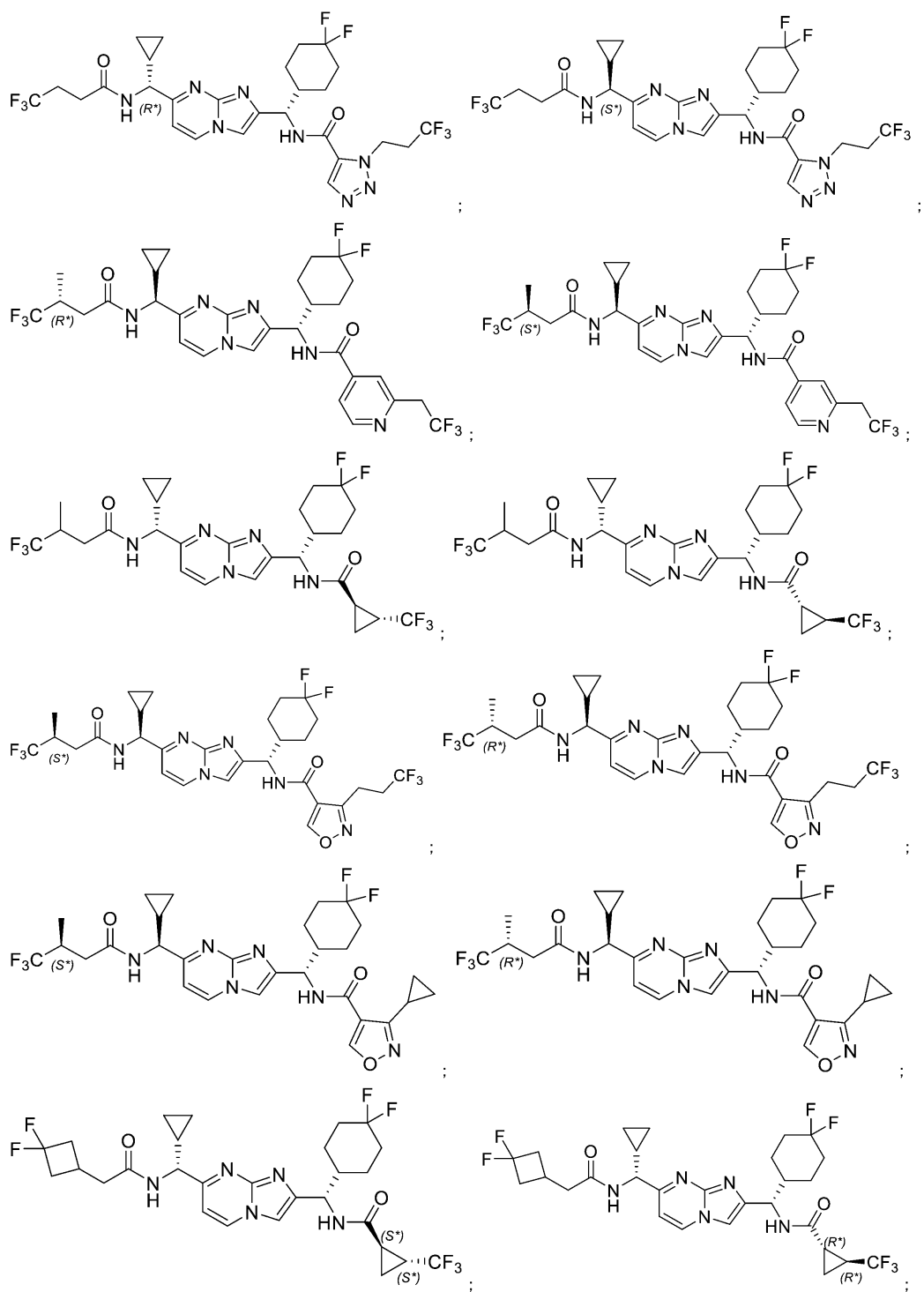
30

40

50

【表 2 - 1】

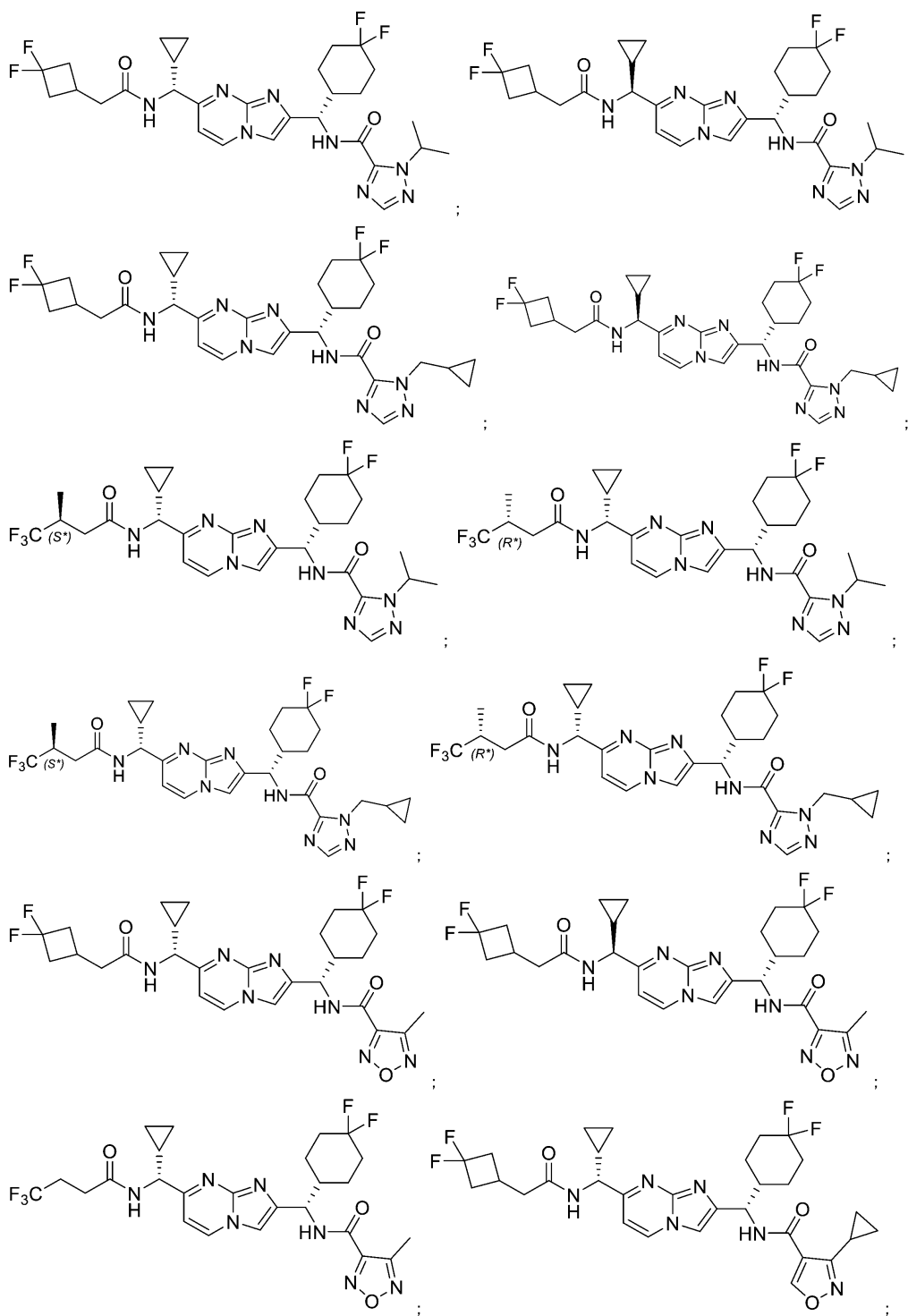
表 1 A A



【 0 1 2 7】

【表 2 - 2】

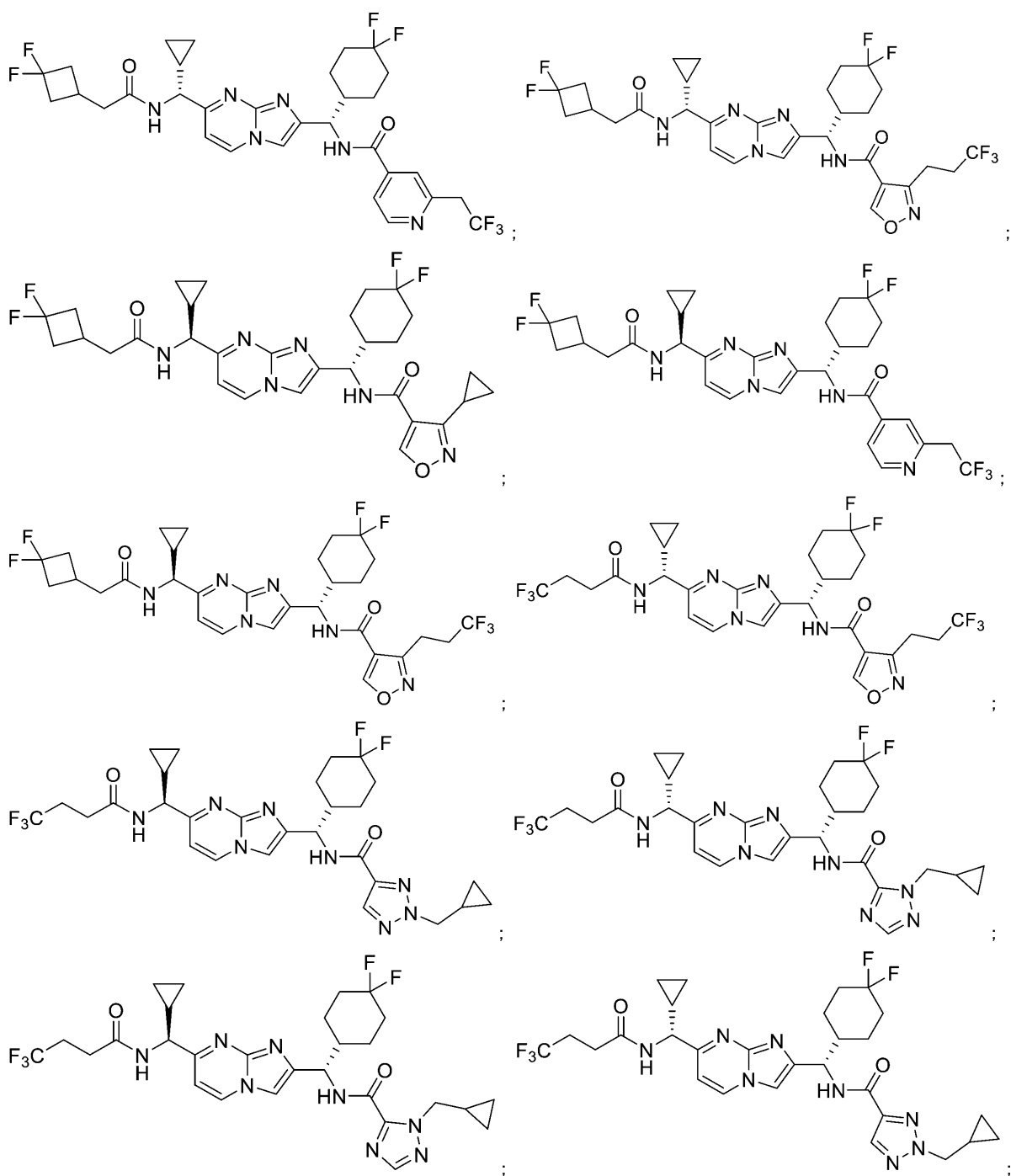
(表 1 A A の続き)



【 0 1 2 8 】

【表 2 - 3】

(表 1 A A の続き)

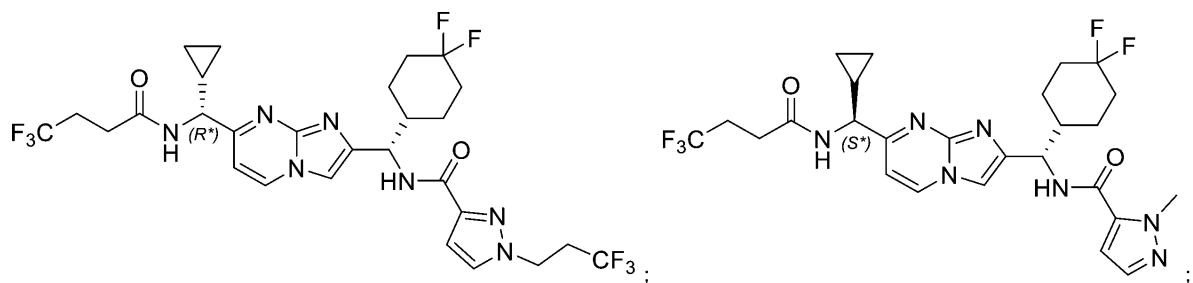
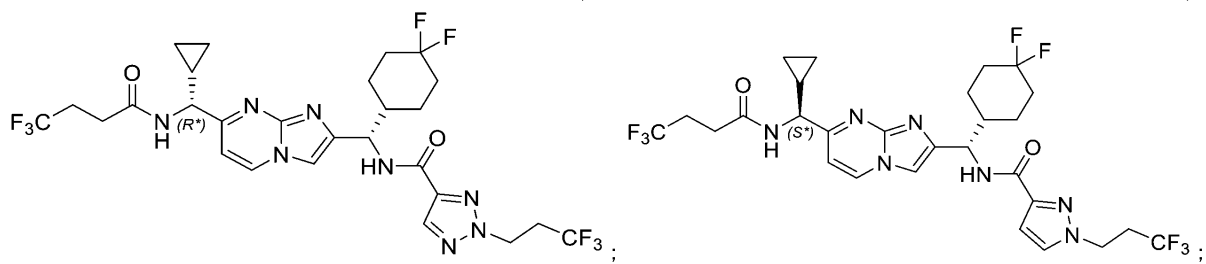
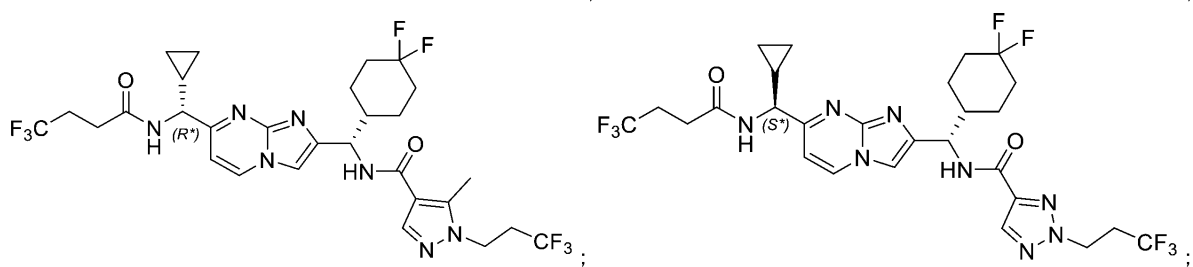
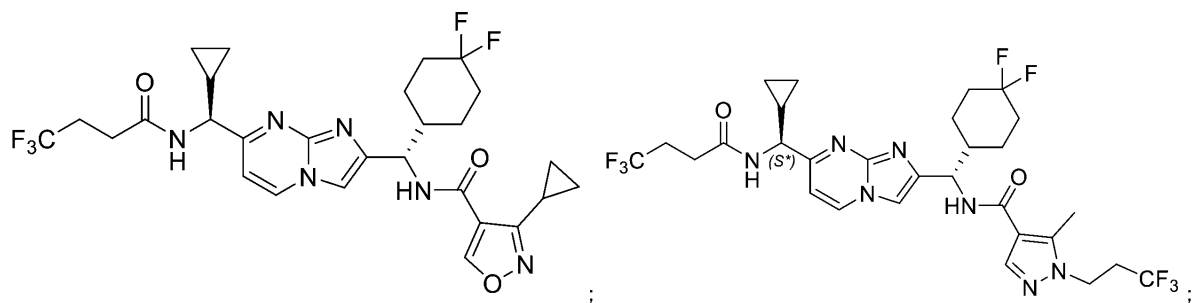
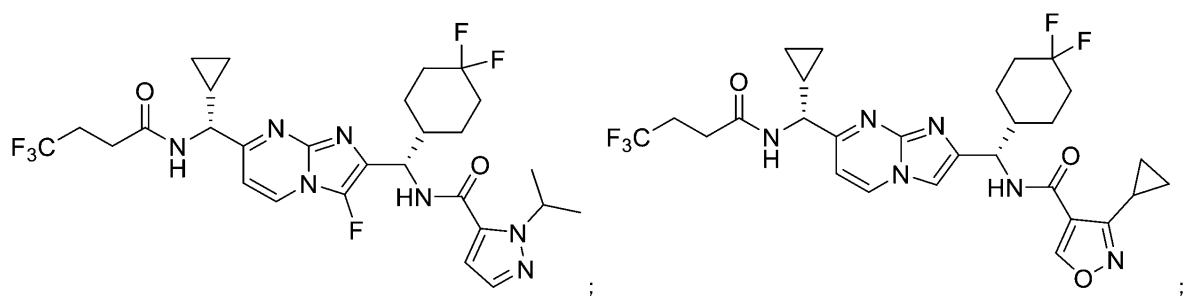


【 0 1 2 9】

40

【表 2 - 4】

(表 1 A A の続き)



【 0 1 3 0 】

10

20

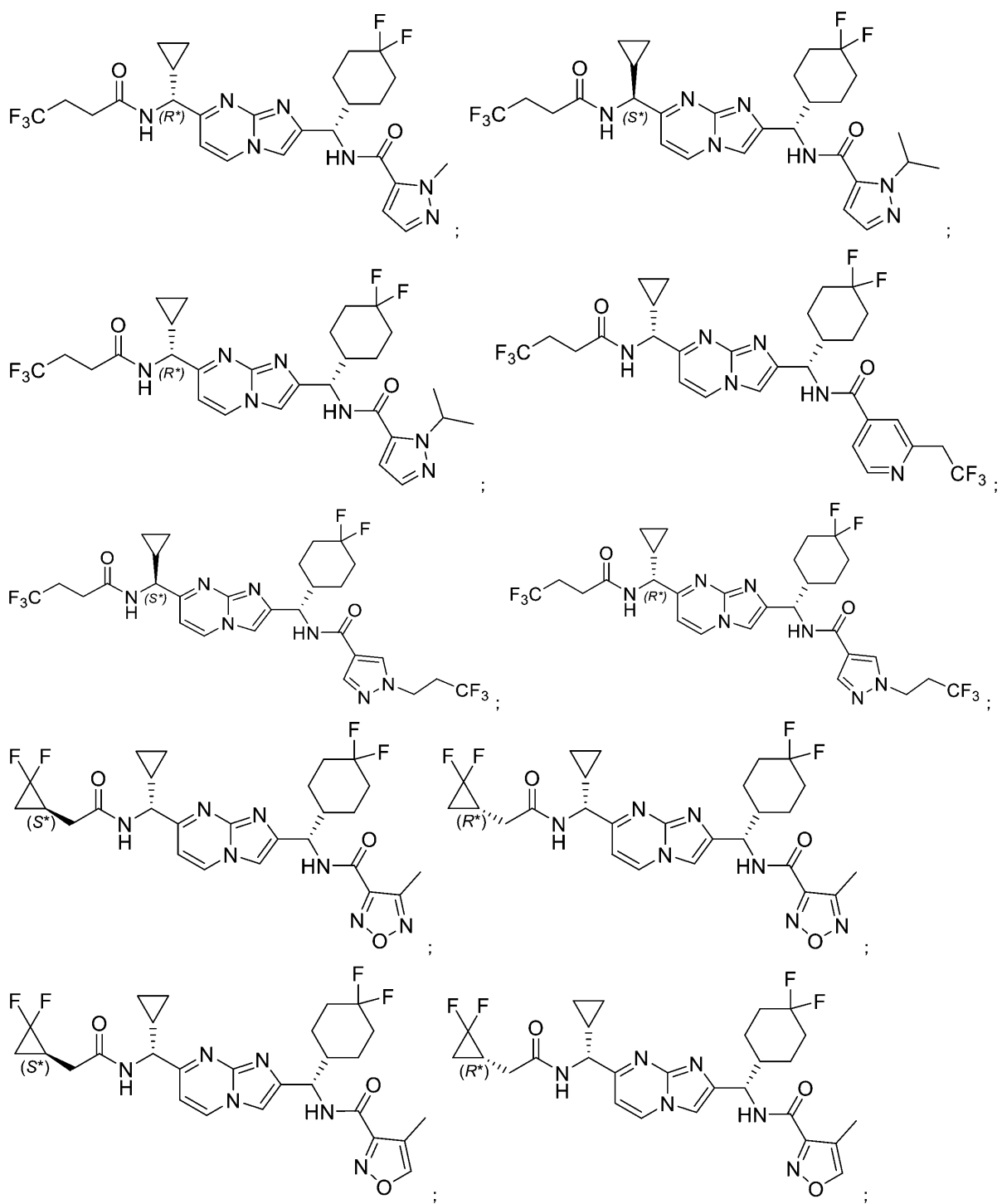
30

40

50

【表 2 - 5】

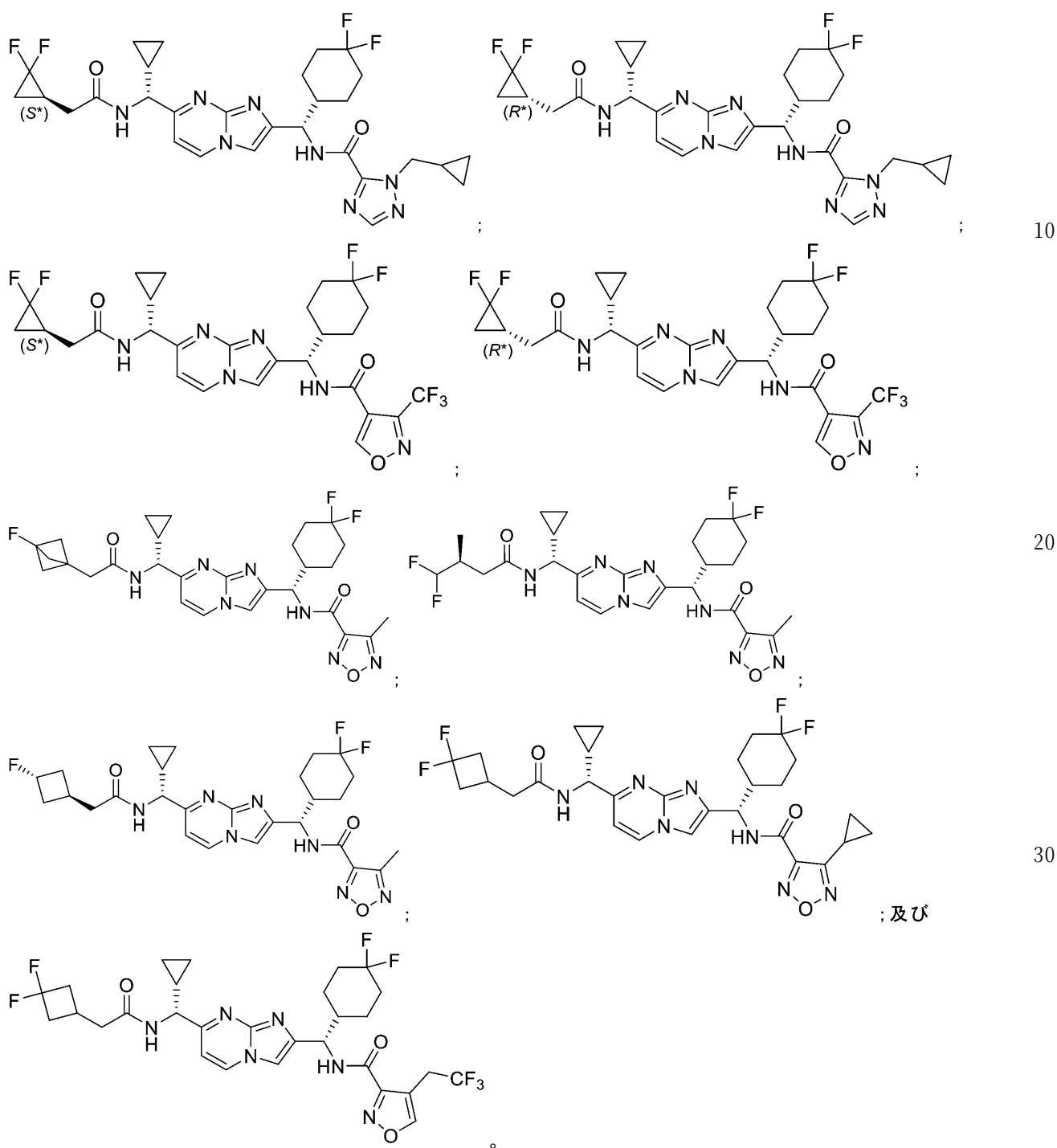
(表 1 A A の続き)



【 0 1 3 1 】

【表 2 - 6】

(表 1 A A の続き)



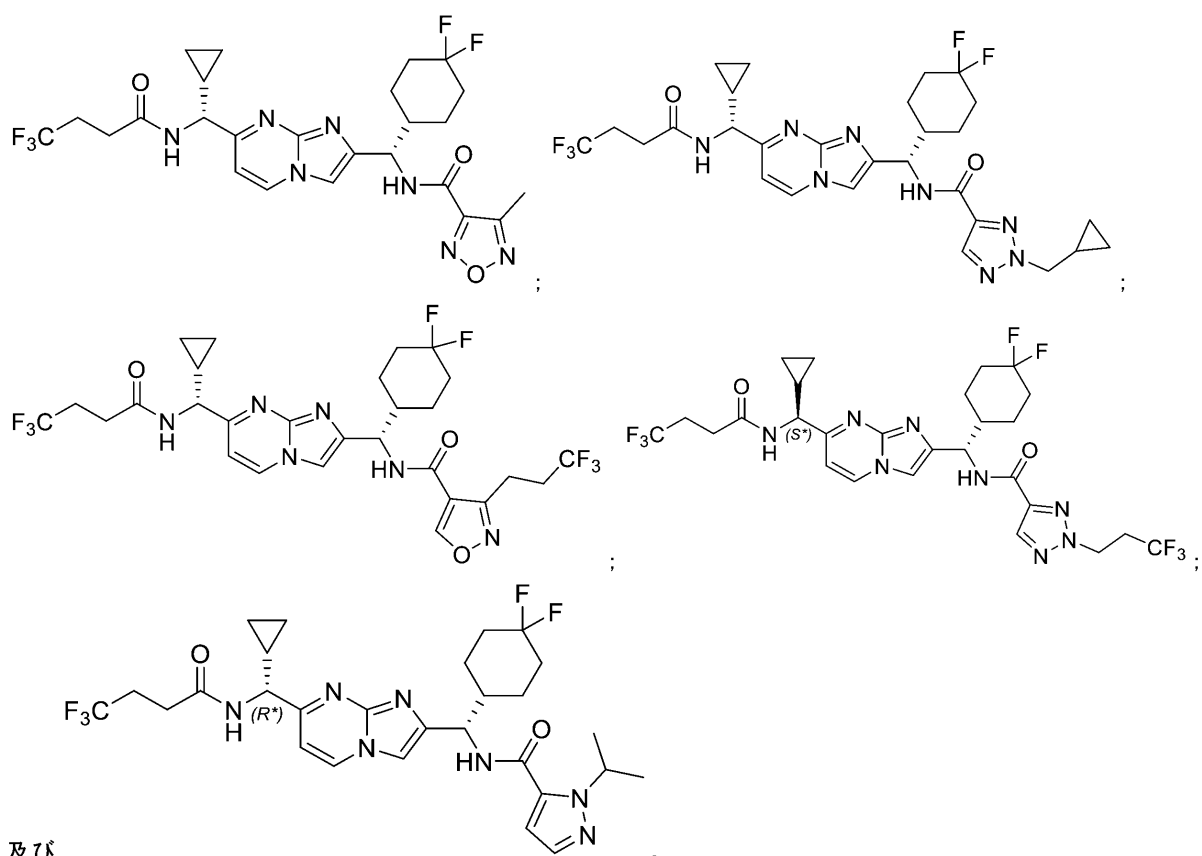
【0132】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、式 I の化合物、又はその医薬的に許容される塩であり、化合物が以下の表 1 B の化合物から選択されるものである。

【0133】

【表 3】

表 1 B

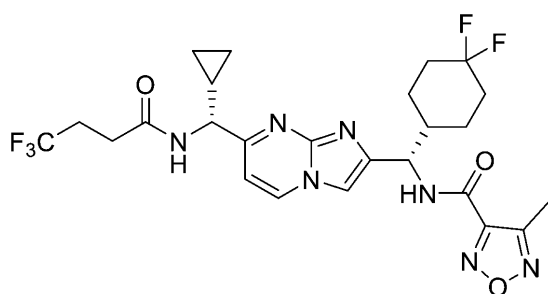


【 0 1 3 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、化合物は、

【 0 1 3 5 】

【化 2 8】



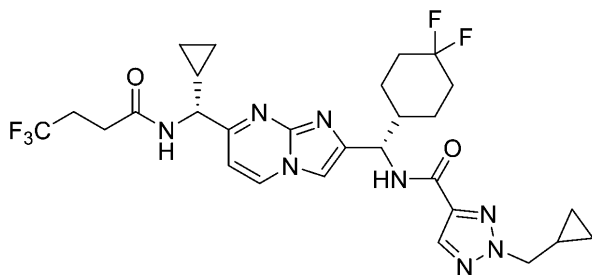
である] の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 3 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I [式中、化合物は、

【 0 1 3 7 】

【化 2 9】



である】の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

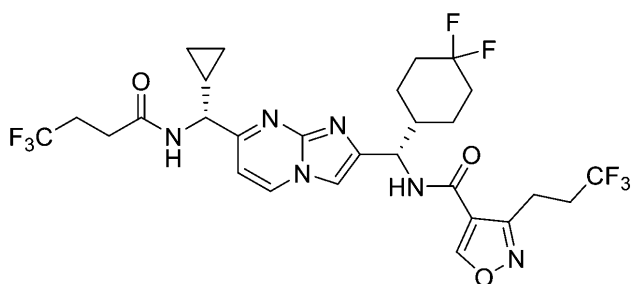
10

【 0 1 3 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I 【式中、化合物は、

【 0 1 3 9】

【化 3 0】



20

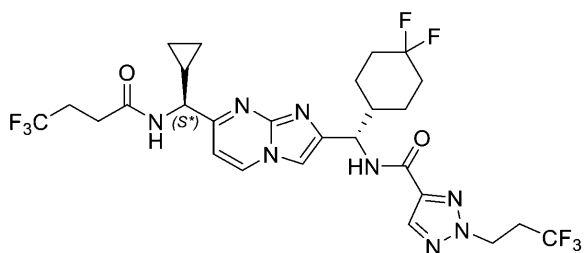
である】の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I 【式中、化合物は、

【 0 1 4 1】

【化 3 1】



30

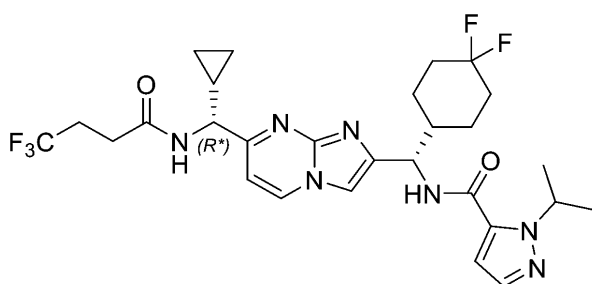
である】の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 4 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式 I 【式中、化合物は、

【 0 1 4 3】

【化 3 2】



50

である]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0144】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与用に製剤化される（例えば、錠剤又はカプセル）。

【0145】

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

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを混合することを含む、医薬組成物を製造するための方法である。

【0147】

ⅡⅡⅡ．治療上の使用

本出願はまた、有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善するための方法に関する。

【0148】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療又は改善するための方法である。

【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、方法である。

【0150】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害又は疾患が乾癬である、方法である。

【0151】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害又は疾患が乾癬性関節炎である、方法である。

【0152】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害又は疾患が関節リウマチである、方法である。

【0153】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅡⅡⅡ 媒介炎症症候群、障害又は疾患が強直性脊椎炎である、方法である。

10

20

30

40

50

【0154】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患が化膿性汗腺炎である、方法である。

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患が水疱性類天疱瘡である、方法である。

10

【0156】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患がアトピー性皮膚炎である、方法である。

【0157】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患が白斑である、方法である。

20

【0158】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患が多発性硬化症である、方法である。

【0159】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患が全身性エリテマトーデスである、方法である。

30

【0160】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患が喘息である、方法である。

【0161】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患がぶどう膜炎である、方法である。

40

【0162】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害又は疾患が慢性閉塞性肺障害である、方法である。

【0163】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、ⅠＬ－１７Ａ媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、ⅠＬ

50

ー 17 A 媒介炎症症候群、障害又は疾患が多発性骨髄腫である、方法である。

【0164】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための方法であって、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害又は疾患が全身性エリテマトーデスである、方法である。

【0165】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩が、（例えば、錠剤又はカプセルとして）経口投与される、方法である。

【0166】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、治療有効量が、約 10 mg ~ 300 mg Q D の投与量である、方法である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約 20 mg ~ 200 mg Q D の投与量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約 50 mg ~ 100 mg Q D の投与量である。

【0167】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善する方法であって、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、治療有効量が、約 20 mg ~ 200 mg B I D の投与量である、方法である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約 50 mg ~ 100 mg B I D の投与量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、約 5 mg ~ 150 mg B I D の投与量である。

【0168】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための、治療有効量の式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用であって、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、使用である。

【0169】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための医薬品の製造における、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用であって、I L - 17 A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性

10

20

30

40

50

類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、使用である。

【0170】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を、それを必要とする対象に投与することを含む、IL-17 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療及び／又は改善するための方法である。

【0171】

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

10

【0172】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、IL-17 媒介炎症症候群、障害又は疾患を治療又は改善する方法であって、症候群、障害又は疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、及び強直性脊椎炎からなる群から選択され、治療有効量の式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

20

【0173】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、治療有効量の式Ⅰの少なくとも1つの化合物又はその医薬的に許容される塩を投与することによって、哺乳動物におけるIL-17 活性を調節する方法である。

【0174】

また、本明細書で開示されるのは、インターロイキン-17の産生を阻害する方法であって、治療有効量の式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。

【0175】

IV. 併用療法

式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩、その組成物、又はその医薬品は、1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて使用することもできる。

【0176】

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

【0177】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療剤は、

(a) 抗TNF α 剤、例えばインフリキシマブ (Remicade (登録商標))、アダリムマブ (Humira (登録商標))、セルトリズマブペゴル (Cimzia (登録商標))、ゴリムマブ (Simpsoni (登録商標))、エタネルセプト (Enbrel (登録商標))、サリドマイド (Immunoprin (登録商標))、レナリドミド (Revlimid (登録商標))、及びポマリドマイド (Pomalyst (登録商標)) / Imnovid (登録商標))、

40

(b) 抗p40抗体剤、例えばウステキヌマブ (Stelara (登録商標))、並びに

(c) 抗p19抗体剤、例えばグセルクマブ (Tremfya (登録商標))、チルドラキズマブ (Ilumya (商標) / Ilumetri)、リサンキズマブ (Skyrizi (商標))、及びミリキズマブ、からなる群から選択される。

【0178】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるのは、IL-17 媒介炎症症候群、障

50

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

【0179】

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

【0180】

V. 投与レジメン

ⅠL-17Aモジュレーターとして使用される場合、本明細書に開示される化合物は、約0.5mg～約1g、好ましくは約0.5mg～約500mgの用量範囲内の有効量で、1日1回又は分割投与で投与され得る。いくつかの実施形態では、投与量は約5mg～400mgである。いくつかの実施形態では、投与量は約10mg～300mgである。いくつかの実施形態では、投与量は、式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を約0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、又は100mgである。いくつかの実施形態では、投与量は、式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を約100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、又は200mgである。いくつかの実施形態では、投与量は、式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を約200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、又は300mgである。いくつかの実施形態では、投与量は、式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を約300、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、又は400mgである。いくつかの実施形態では、投与量は、式Ⅰの化合物、又はその医薬的に許容される塩を約400、405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、455、460、465、470、475、480、485、490、495、又は500mgである。

【0181】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩は、約10mg～300mg QDの投与量範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩は、約20mg～200mg QDの投与量範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩は、約50mg～100mg QDの投与量範囲内の有効量で投与され得る。

【0182】

いくつかの実施形態において、式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩は、約20mg～200mg QDの投与量範囲内の有効量で投与され得る。いくつかの実施形態に

において、式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩は、約50mg～100mg QDの投与量範囲内の有効量で投与され得る。

【0183】

投与量は、投与経路、レシピエントの健康状態、体重及び年齢、治療頻度、並びに並行して行われる無関係な治療の存在等の要因に影響される。

【0184】

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

【0185】

VI. 医薬的に許容される塩

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

【0186】

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

【0187】

VII. 医薬組成物

式Ⅰの化合物又はその医薬的に許容される塩は、任意の既知の医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に製剤化され得る。代表的な担体としては、あらゆる適切な溶媒、分散溶媒、コーティング、抗菌及び抗カビ剤、並びに等張剤が挙げられるが、これらに限定されない。製剤の構成成分ともなり得る代表的な賦形剤としては、充填剤、結合剤、崩壊剤及び潤滑剤が挙げられる。

【0188】

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

10

【0189】

本発明の医薬組成物は、その使用目的を実現する任意の手段によって投与することができる。例としては、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮的、局所、口内又は眼内投与が挙げられる。またその代替として、又はそれと同時に、経口経路により投与してもよい。非経口投与に適する製剤としては、例えば、水溶性の塩、酸性溶液、アルカリ性溶液、デキストロース水溶液、等張炭水化物溶液、及びシクロデキストリン包接錯体などの水溶性形態の活性化合物の水溶液が挙げられる。

【0190】

医薬的に許容される担体と、式Ⅰの化合物のいずれか、又はその医薬的に許容される塩とを混合することを含む、医薬組成物の製造方法も本明細書に開示される。加えて、本出願は、医薬的に許容される担体を本発明の化合物のいずれかと混合することによって製造される医薬組成物を包含する。

20

【実施例】

【0191】

略記

本明細書及び本願を通して、以下の略語が使用され得る。

【0192】

30

40

50

【表 4 - 1】

Ac	アセチル	
ACN	アセトニトリル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
br	ブロード	
Bu	ブチル	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CbzCl	クロロギ酸ベンジル	
cod	シクロオクタジエン	10
δ	標準からの百万分率低磁場におけるNMR化学シフト	
d	ダブルット	
d	日間	
DCM	ジクロロメタン	
DCE	ジクロロエタン	
DEA	ジエチルアミン	
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニツヒ塩基)	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	20
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
FCC	フラッシュカラムクロマトグラフィー	
Fmoc	フルオレニルメチルオキシカルボニル	
g	グラム	
h	時間	
HATU	N-[(ジメチルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロー[4, 5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド	30
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
Hz	ヘルツ	
i	イソ	
IPA	イソプロパノール	
J	結合定数 (NMR分光法)	
L	リットル	

【0193】

40

【表 4 - 2】

(上記表の続き)

LC	液体クロマトグラフィー	
m	ミリ又はマルチプレート	
m/z	質量電荷比	
M ⁺	親分子イオン	
M	モル濃度(モル/L)又はメガ	
Me	メチル	
mCPBA	3-クロロ過安息香酸	10
MeCN	アセトニトリル	
min	分	
μ	マイクロ	
MS	質量分析又はモレキュラーシーブ	
MTBE	tert-ブチルメチルエーテル	
NCS	N-クロロコハク酸イミド	
n	ノーマル	
n	ナノ	
N	規定度(当量濃度)	20
NMR	核磁気共鳴	
Pd/C	炭素上のパラジウム	
PPTS	ピリジニウムp-トルエンスルホネート	
Pr	プロピル	
q	カルテット	
rt	室温	
s	シングレット	
Selectfluor(商標)	1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビスクロ[2, 2, 2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	30
t	tert	
t	トリプレート	
TCFH	クロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート	
Tf	トリフルオロメタンスルホネート(トリフレート)	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMS	トリメチルシリル	
wt%	重量%	

【0194】

40

いくつかの実施形態において、本明細書で提供されるのは、式Iの化合物又はその医薬的に許容される塩を調製するために有用な、本明細書に開示される方法及び中間体である。

【0195】

一般スキーム：

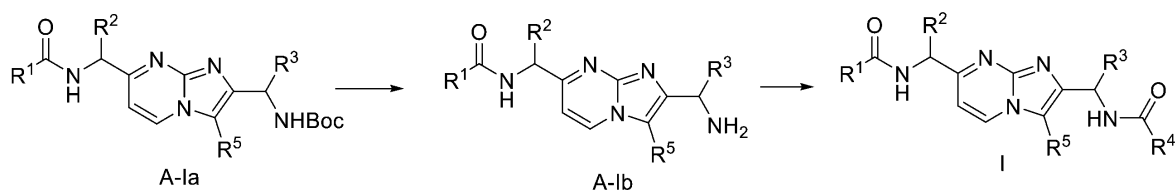
式Iの化合物は、本明細書に記載の合成方法に従って合成されるが、これは単に合成例を表すことを意味し、決して限定を意味するものではない。特に指定がない限り、スキーム1～11の置換基は、式Iに関して上記で定義したとおりである。温度又は温度範囲が記載されていない場合、反応は室温で実行されることを理解されたい。

【0196】

50

【化 3 3】

スキーム 1



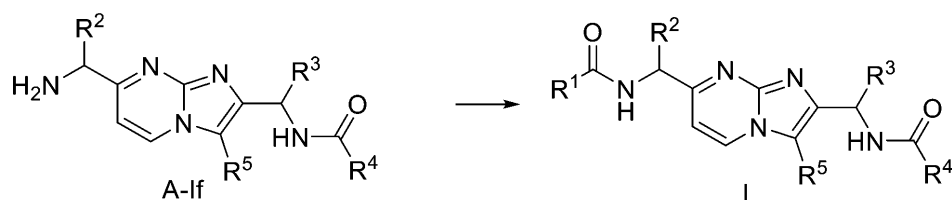
【0197】

式 I の化合物は、スキーム 1 に従って調製することができる。水性塩酸又は T F A（未希釈）又は D C M 中の T F A などの酸性条件下で A - I a の B o c 基を除去すると、対応するアミン A - I b が得られる。上記の B o c 基を除去する条件を「B o c 脱保護条件」と呼ぶ。続いて、アミン A - I b を、アミド結合形成技術を通じてカルボン酸（ $R^4 - CO_2H$ （A - I c））にカップリングさせて、式 I の化合物を得る。アミド結合形成技術の例としては、次の（i）及び（ii）が挙げられる。（i）アミン A - I b とカルボン酸 A - I c との反応であり、この反応では、カルボン酸を、適切な活性化試薬、例えば D C C 又は E D C I などのカルボジイミドで、任意選択で、H O B t 及び／又は D M A P などの触媒；B O P、P y B O P、又は P y B r o P などのハロトリスアミノホスホニウム塩；2-クロロ-1-メチルピリジニウム=クロリドなどの好適なピリジニウム塩；又は H B T U、H A T U、又は 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド（T 3 P（登録商標））などの別の適切なカップリング剤の存在下で、活性化する。これらのカップリング反応を、D C M、T H F、D M F 及びこれらの混合物などの適切な溶媒中で、任意選択で、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、又はトリエチルアミンなどの三級アミンの存在下で行うことにより、式 I の化合物が得られる。（ii）あるいは、アミン A - I b とカルボン酸クロリド（ $R^4 - COCl$ （A - I d））又は酸無水物（ $(R^4 - C(O))_2O$ （A - I e））とを、T H F 又は D C M などの溶媒中、T E A、D I P E A、ピリジン又は N M O などの塩基の存在下で反応させることにより、式 I の化合物が得られる。

【0198】

【化 3 4】

スキーム 2



【0199】

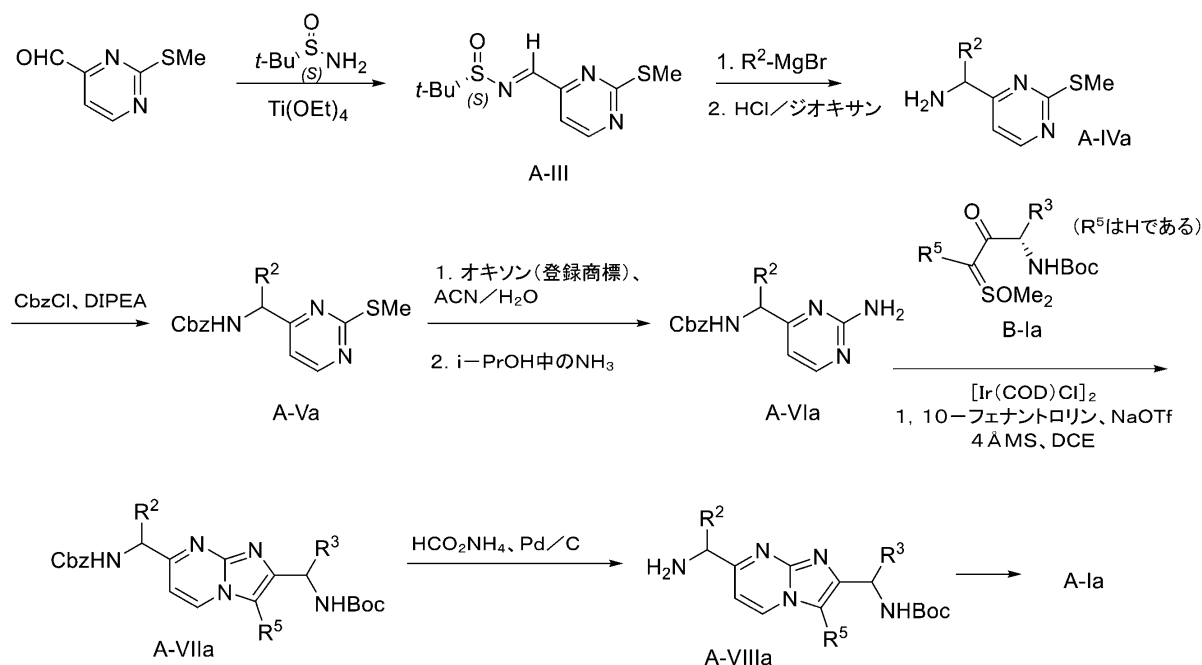
あるいは、式 I の化合物は、スキーム 2 に従って調製することができる。続いて、アミン A - I f を、アミド結合形成技術を通じてカルボン酸（ $R^1 - CO_2H$ （A - I g））にカップリングさせて、式 I の化合物を得る。アミド結合形成技術の例としては、次の（i）及び（ii）が挙げられる。（i）アミン A - I f とカルボン酸 A - I g との反応であり、この反応では、カルボン酸を、適切な活性化試薬、例えば D C C 又は E D C I などのカルボジイミドで、任意選択で、H O B t 及び／又は D M A P などの触媒；B O P、P y B O P、又は P y B r o P などのハロトリスアミノホスホニウム塩；2-クロロ-1-メチルピリジニウムクロリドなどの好適なピリジニウム塩；又は H B T U、H A T U、又は 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド（T 3 P（登録商標））などの別の適切なカップリング剤の存

在下で活性化する。これらのカップリング反応を、DCM、THF、DMF及びこれらの混合物などの適切な溶媒中で、任意選択で、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、又はトリエチルアミンなどの三級アミンの存在下で行うことにより、式Iの化合物が得られる。(ii)あるいは、アミンA-I fとカルボン酸クロリド(R^1-COCl (A-I h))又は酸無水物($(R^1-C(O))_2O$ (A-I i))とを、THF又はDCMなどの溶媒中、TEA、DIPEA、ピリジン又はNMOなどの塩基の存在下で反応させることにより、式Iの化合物が得られる。

【0200】

【化35】

スキーム3



【0201】

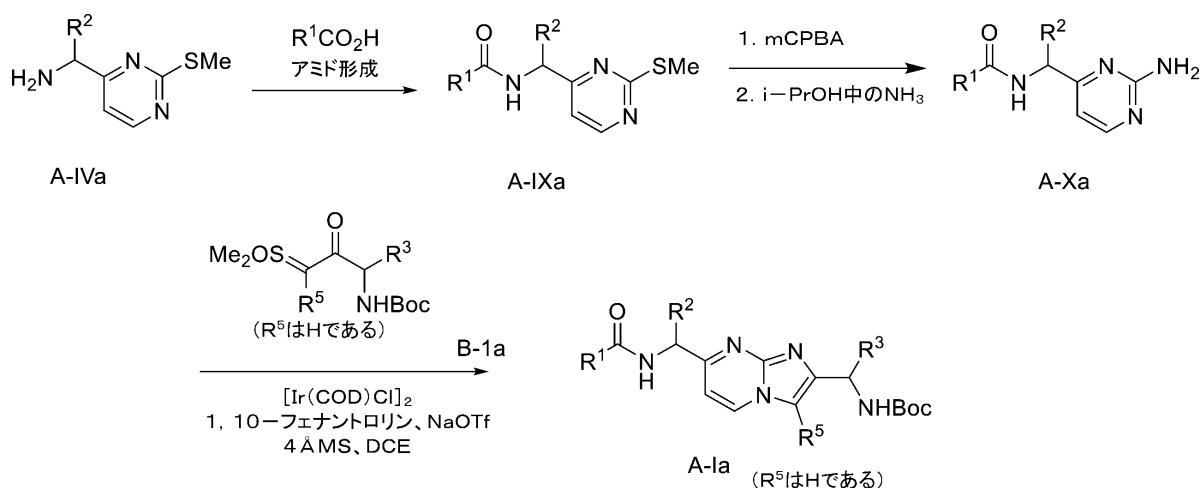
式A-Iaの化合物は、スキーム3に示される順序に従って調製することができる。2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルバルデヒドと(S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミドとの縮合により、対応するスルフィンイミド化合物A-IIIが得られる。アルキルマグネシウムハライド(R^2MgBr)などの求核性炭素含有試薬をスルフィンイミド化合物A-IIIに添加すると、対応するスルフィンアミド(構造は図示せず)が得られ、ジオキサン中の塩酸水溶液などの酸性条件下でスルフィンアミドを加水分解すると、化合物A-IVaが得られる。続いて、DCMなどの溶媒中、DIPEAなどの塩基の存在下でCbzClなどの試薬を用いてA-IVa内のアミンを保護すると、カルバメート化合物A-Vaが得られる。アミンをCbz基として保護するための上記の条件は、「Cbz保護条件」と呼ばれる。アセトニトリル水溶液又はmCPBA水溶液などの溶媒中でOxone (登録商標)などの酸化試薬を使用して、化合物A-Va内の硫化メチルを酸化すると、対応するスルホン(構造は図示せず)が得られ、イソプロパノールなどの溶媒中でアンモニアと処理すると化合物A-VIaが得られる。化合物A-VIaとイリド化合物B-Ia[式中、 R^5 はHである]を、ジ-μ-クロロビス[(1, 2, 5, 6-η)-1, 5-シクロオクタジエン]ジイリジウムなどの触媒の存在下で環化縮合すると、化合物A-VIIaが得られる。水性メタノールなどの溶媒中、パラジウム触媒の存在下、ギ酸アンモニウムなどの試薬を使用してCbz基を脱保護すると、対応するアミンが得られ、SFCを使用してジアステレオマーに分離して、化合物A-VIIIaが得られる。Cbz基を除去するための上記の条件は、「Cbz脱保護条件」と呼ばれる。スキーム2に記載の条件を用いたその後のアミド結合形成により、一般構造A-

I a の化合物が得られる。

【0202】

【化36】

スキーム4



10

【0203】

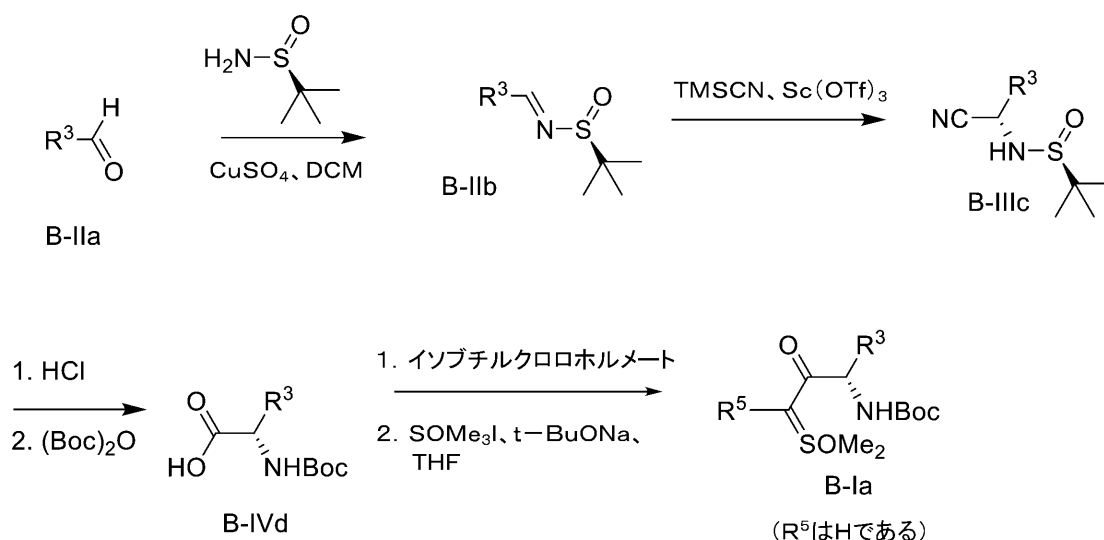
あるいは、化合物A-1aは、スキーム4に示されるように調製することができる。スキーム2に記載のアミド結合カップリング条件を使用して、アミン化合物A-IVaをカルボン酸R¹CO₂H（化合物A-Ig）とカップリングさせて、化合物A-IXaが得られる。mCPBAなどの酸化試薬を使用したメチルスルフィド化合物A-IXaの酸化により、対応するスルホン（構造は図示せず）が得られ、イソプロパノールなどの溶媒中のアンモニアで処理すると、化合物A-Xaが得られる。化合物A-Xaと、イリド化合物B-1a〔式中、R⁵はHである〕とを、ジューククロビス〔（1, 2, 5, 6-η）-1, 5-シクロオクタジエン〕ジイリジウムなどの触媒の存在下で環化縮合すると、化合物A-Iaが得られる。

20

【0204】

【化37】

スキーム5



40

【0205】

化合物B-1aは、スキーム5に示されるように調製することができる。DCMなどの溶媒中、硫酸銅IIなどの脱水試薬の存在下、（S）-（-）-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミドでアルデヒドB-IIaを処理すると、スルフィンイミンB-IIb

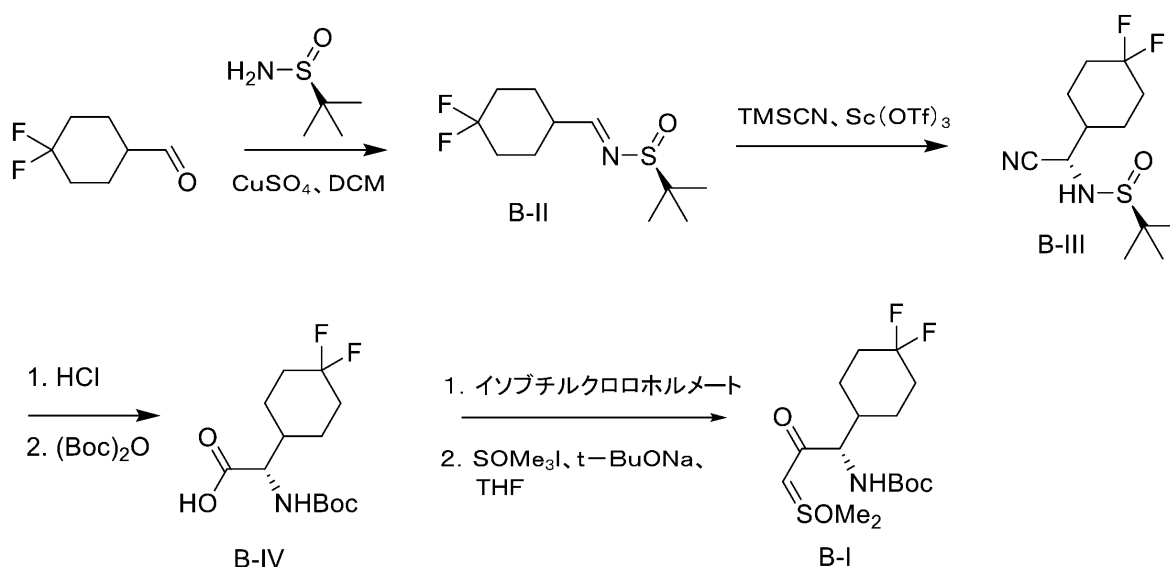
50

が得られる。DCMなどの溶媒中、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ などの触媒の存在下で TMSCN を使用して化合物 B-II をシアノ化すると、ニトリル化合物 B-III が得られる。化合物 B-III のニトリル基とスルフィンアミド基を、塩酸水溶液などの酸性条件下で同時加水分解すると、対応するアミノ酸（構造は図示せず）が得られる。対応するアミノ酸の遊離 NH_2 は、DCM、THF、又はこれらの混合物などの溶媒中でジ-tert-ブチルジカーボネート（ $(\text{Boc})_2\text{O}$ ）と反応させることにより、tert-ブチルカルバメート（Boc基）として保護されて、化合物 B-IV が得られる。THFなどの溶媒中、 Et_3N などの塩基の存在下でイソブチルクロロホルメートで化合物 B-IV を処理すると、対応する混合無水物（構造は図示せず）が得られる。この混合無水物を、トリメチルスルホキソニウムヨードとナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基を混合して*in situ*で作製される（ジメチル（オキソ）- λ^6 -スルファニリデン）メタンで処理して、イリド化合物 B-I が得られる。

【0206】

【化38】

スキーム6



【0207】

イリド化合物 B-I は、スキーム6に示すように調製することができる。DCMなどの溶媒中、硫酸銅 II などの脱水試薬の存在下、4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒドを（S）-（-）-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミドで処理すると、スルフィンイミン B-II が得られる。DCMなどの溶媒中、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ などの触媒の存在下で TMSCN を使用して化合物 B-II をシアノ化すると、ニトリル化合物 B-III が得られる。塩酸水溶液などの酸性条件下で化合物 B-III 内のニトリル基とスルフィンアミド基を同時に加水分解すると、対応するアミノ酸（構造は図示せず）が得られる。対応するアミノ酸の遊離 NH_2 は、DCM、THF又はこれらの混合物などの溶媒中でジ-tert-ブチルジカーボネート（ $(\text{Boc})_2\text{O}$ ）と反応させることにより、tert-ブチルカルバメート（Boc基）として保護され、化合物 B-IV が得られる。THFなどの溶媒中、 Et_3N などの塩基の存在下でイソブチルクロロホルメートで化合物 B-IV を処理すると、対応する混合無水物（構造は図示せず）が得られる。この混合無水物を、トリメチルスルホキソニウムヨードとナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基を混合して*in situ*で作製される（ジメチル（オキソ）- λ^6 -スルファニリデン）メタンで処理し、イリド化合物 B-I が得られる。

【0208】

10

20

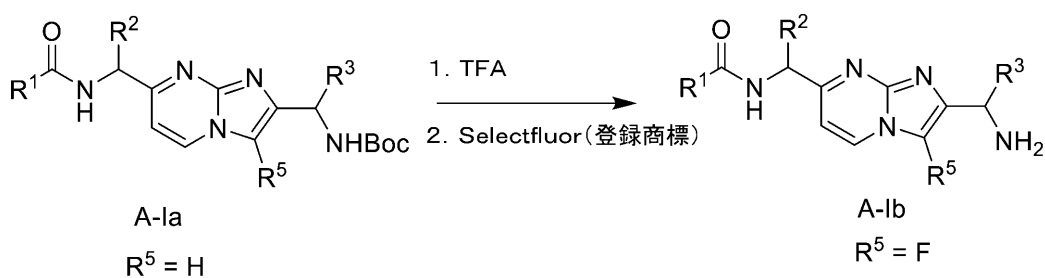
30

40

50

【化 3 9】

スキーム 7



10

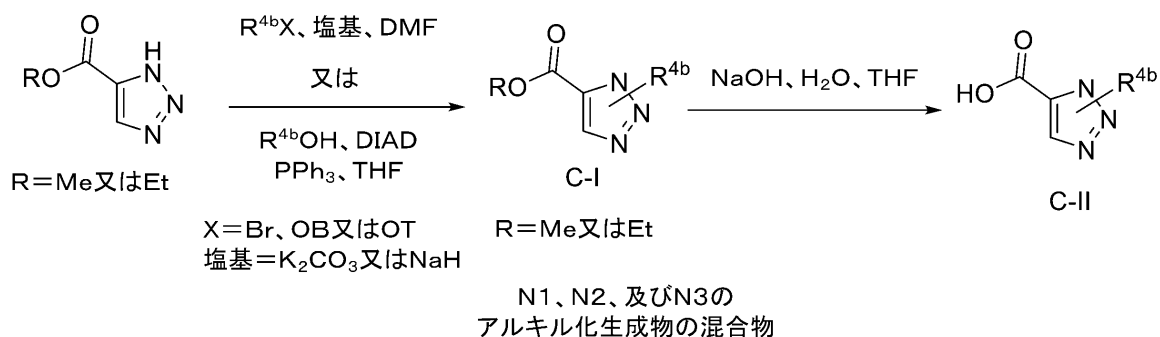
【0209】

式 A-Ib [式中、 R^5 は F である] の化合物は、式 A-Ia [式中、 R^5 は H である] の化合物から調製することができる。Boc 脱保護条件を用いて化合物 A-Ia 内の Boc 保護基を除去し、続いてアセトニトリルなどの溶媒中で Selectfluor (登録商標) などのフッ素化剤で処理すると、化合物 A-Ib が得られる。

【0210】

【化 4 0】

スキーム 8



20

【0211】

置換 1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸化合物 C-II は、スキーム 8 に示すように調製することができる。1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸エステルを、DMF などの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基及び臭化アルキル ($R^{4b}\text{Br}$) などのアルキル化剤で処理することによりアルキル化して、N1、N2 又は N3-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート化合物 C-I の混合物が得られる。これらの N1、N2 又は N3-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート化合物 C-I は、FCC によって分離される。THF などの溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基水溶液でエステルを加水分解すると、カルボン酸 C-II が得られる。

【0212】

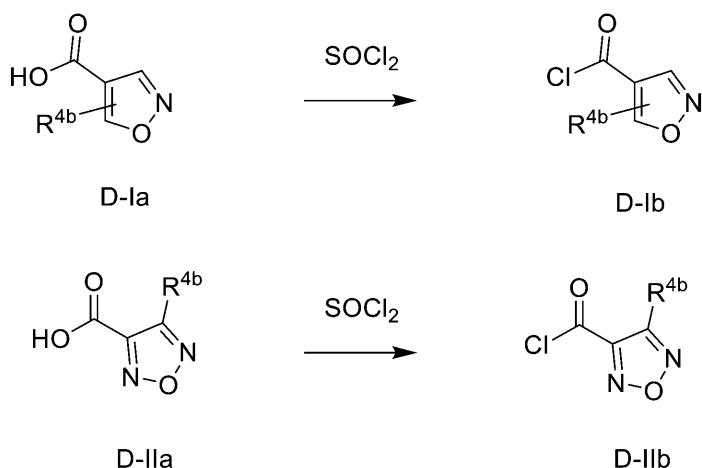
30

40

50

【化 4 1】

スキーム 9



10

【 0 2 1 3】

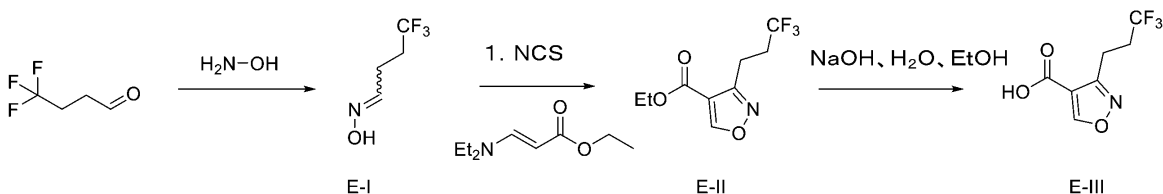
ヘテロ芳香族カルボン酸クロリド、**D-Ib** 及び **D-IIb** は、スキーム 9 に示すように調製することができる。イソオキサゾール-4-カルボン酸 **D-Ia** を過剰の塩化チオニルで処理して、酸塩化物 **D-Ib** が得られる。4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボン酸 **D-IIa** を過剰の塩化チオニルで処理して、酸塩化物 **D-IIb** が得られる。

20

【 0 2 1 4】

【化 4 2】

スキーム 10



30

【 0 2 1 5】

3-置換イソオキサゾール-4-カルボン酸 **E-III** は、スキーム 10 に示すように調製することができる。4, 4, 4-トリフルオロブタナールとヒドロキシシルアミン塩酸塩をエタノールなどの溶媒中で縮合すると、対応するオキシム **E-I** が得られる。続いて NCS で処理し、クロロホルムなどの溶媒中でエチル-3-(ジエチルアミノ)アクリレートと付加環化すると、エステル **E-II** が得られる。エタノール水溶液中の水酸化ナトリウムによるエステルの鹼化により、イソオキサゾール-4-カルボン酸 **E-III** が得られる。

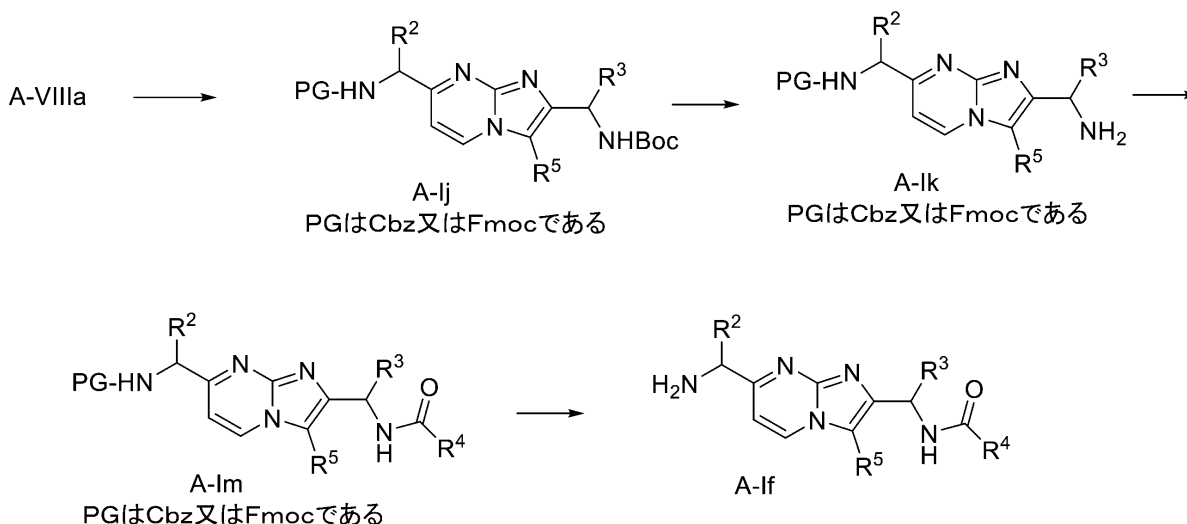
40

【 0 2 1 6】

50

【化 4 3】

スキーム 11



10

【0217】

化合物 A-I f は、スキーム 11 に示すように調製することができる。化合物 A-V I I I a を、ベンジルオキシカルボニル (C b z) などのカルバメートとして、又はフルオレニルメチルオキシカルボニル (F m o c) として保護して、化合物 A-1 j が得られる。A-V I I I a を C b z 保護条件に供することによって、化合物 A-I j [式中、P G は C b z である] を調製する。N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、又はトリエチルアミンなどの塩基の存在下、D C M 又は T H F などの溶媒中、A-V I I I a を F m o c-C l で処理することによって、化合物 A-I j [式中、P G は F m o c である] を調製する。化合物 A-I j を B o c 脱保護条件に供して、化合物 A-I k が得られる。化合物 A-I b からの式 I の化合物の調製においてスキーム 1 に記載されるものなどのアミド結合形成条件に化合物 A-I k を供して、化合物 A-I m が得られる。カルバメート化合物 A-I m が C b z 基である場合、C b z 保護基除去条件を使用して除去すると、A-I f が得られる。カルバメート化合物 A-I m が F m o c 基である場合、D M F などの溶媒中、ピペリジンなどの塩基で処理することにより除去して、A-I f が得られる。

20

30

【0218】

以下の実施例に記述する化合物及び対応する分析データを得る際、特に指示しない限り、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【0219】

本明細書において別途記載のない限り、反応溶液は N₂ (g) 又は A r (g) 雰囲気下において、室温で攪拌された。溶液が「濃縮乾固」された場合、これらは減圧下でロータリーエバポレーターを使用して濃縮され、溶液を乾燥させた後、典型的に、M g S O₄ 又は N a₂ S O₄ などの乾燥剤を入れて乾燥させている。

40

【0220】

順相フラッシュカラムクロマトグラフィー (F C C) は、特に断りのない限り、M e O H 中酢酸エチル (E t O A c) /ヘキサン、C H₂ C l₂ /M e O H、又は C H₂ C l₂ /10% 2 N の N H₃ を溶離液として使用して、R e d i S e p (登録商標) などのパッケージ済みシリカゲルカラムを使用してシリカゲル上で実施した。

【0221】

薄層クロマトグラフィーは、M e r c k シリカゲル 60 F₂₅₄ (2.5 cm × 7.5 cm、250 μm 又は 5.0 cm × 10.0 cm、250 μm の予めシリカゲルでコーティング済のプレート) を用いて実施された。分取薄層クロマトグラフィーは、20 cm × 4

50

cmの濃縮ゾーンを備えたEM Scienceシリカゲル60 F₂₅₄ 20 cm×20 cm 0.5 mmプレコートプレートを使用して実行された。質量分析は、特に記載のない限り、Agilentシリーズ1100MSDでエレクトロスプレーイオン化(ESI)を用い、ポジティブモードで得た。計算された質量は、正確な質量に対応する。NMRスペクトルは、BrukerモデルDPX400(400 MHz)、DPX500(500 MHz)、DRX600(600 MHz)スペクトロメーターのいずれかで取得された。以下に示す¹H NMRデータのフォーマットは、以下のとおりである：テトラメチルシランを基準物質とした低磁場のケミカルシフト(ppm)(多重度、結合定数J(Hz)、積分値)。

【0222】

収率が百分率として示される場合にはいつでも、そのような収率は、特定の化学量論的条件下で得ることが可能な同一の実体の最大量に対する収率が示される実体の質量を指す。パーセントとして示す試薬濃度は、別途指定のない限り、質量比を指す。

【0223】

概して、化合物名は、ChemDraw Ultra 17.1 (Cambridge Software Corp. (Cambridge, MA))又はOEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye)を使用して生成した。

【0224】

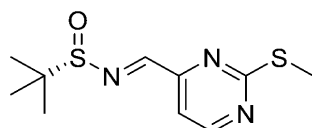
中間体

中間体1

(S, E)-2-メチル-N-((2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド

【0225】

【化44】



【0226】

オーバーヘッドスターラーを備えた500 mLの3つ口フラスコに、2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルバルデヒド(30 g、194.7 mmol)、(S)-tert-BuSONH₂(26.4 g、214 mmol)、Ti(OEt)₄(8.9 g、38.9 mmol)及びTHF(300 mL)を、窒素下20~30℃にて入れた。混合物を真空下で濃縮した。残渣に飽和NaHCO₃水溶液(60 mL)、H₂O(400 mL)及びEtOAc(300 mL)を入れ、15分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、ケーキをEtOAc(60 mL)で洗浄した。相分離後、水相をEtOAc(300 mL)で抽出した。合わせた有機相を真空下で濃縮した。残渣をFCC(10:1石油エーテル/酢酸エチル)により精製して、標題化合物を黄色固体として得た。

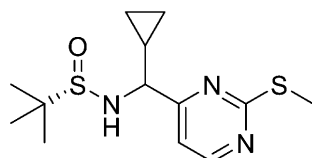
【0227】

中間体2

(S)-N-(シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0228】

【化45】



10

20

30

40

50

【0229】

オーバーヘッドスターラーを備えた2 Lの3つ口フラスコに、(S)-2-メチル-N-((2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド(47.3 g、183.8 mmol、中間体1)及びTHF(710 mL)を、窒素下でそれぞれ入れた。得られた溶液を-78℃に冷却し、シクロプロピルマグネシウムブロミド(341 mL、183.8 mmol、THF中0.6 M)を、-78℃にて30分かけて滴下して加えた。得られた反応混合物を-78℃にて1時間攪拌した。反応終了後、混合物を20重量%クエン酸水溶液(100 mL)でクエンチした。次いで、H₂O(2 L)を加え、混合物をEtOAc(2×1 L)で抽出した。合わせた有機相を真空下で濃縮して、標題化合物を褐色油状物として得た。

10

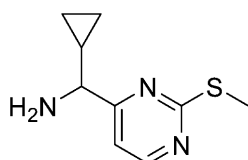
【0230】

中間体3

シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メタンアミン

【0231】

【化46】



20

【0232】

オーバーヘッドスターラーを備えた2 Lの3つ口フラスコに、(S)-N-(シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(115 g、295.7 mmol、中間体2)、及び1,4-ジオキサン(1150 mL)を、窒素下で入れた。15~20℃にて冷却した後、HCl溶液(380 mL、1520 mmol、1,4-ジオキサン中4 M)を、30分かけて滴下して加えた。得られた混合物を15~20℃にて1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をH₂O(1150 mL)に溶解し、次いでMTBE(3×600 mL)で抽出した。相分離後、0.1 NのK₂CO₃水溶液を添加することにより、水相のpHをpH8~9に調整した。得られた溶液をEtOAc(6×600 mL)で抽出した。合わせたEtOAc層を真空下で濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た。

30

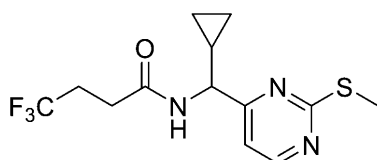
【0233】

中間体4

N-(シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド

【0234】

【化47】



40

【0235】

シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メタンアミン(7.1 g、36.4 mmol、中間体3)、4,4,4-トリフルオロ酪酸(5.86 g、40 mmol)、HOBt(5.16 g、38.2 mmol)及びACN(150 mL)の混合物に、DIPEA(7.52 mL、43.6 mmol)を加え、混合物を10分間攪拌した。次いで、EDCI(7.32 g、38.2 mmol)を加え、得られた混合物を室温で1時間、続いて60℃にて1分間攪拌し、次いで室温まで放冷させた。水(800 mL)を加えて反応をクエンチした。沈殿物が形成され、懸濁液を室温で30分間攪拌した。

50

固体を濾過により回収し、水で洗浄し、凍結乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

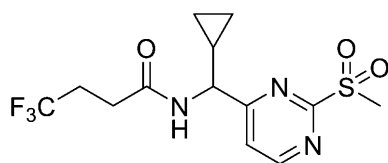
【0236】

中間体5

N-(シクロプロピル(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド

【0237】

【化48】



10

【0238】

DCM(5mL)中のN-(シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(150mg、0.47mmol、中間体4)の混合物を、0℃まで冷却した。次に、mCPBA(243mg、1.41mmol)を加え、得られた混合物を0℃にて1時間攪拌した後、更に1時間かけて室温まで温めた。混合物を飽和炭酸水素塩水溶液とDCMに分液した。層を分離し、有機層を水、続いてブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をFCC(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。

20

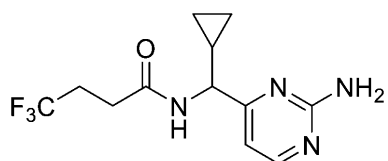
【0239】

中間体6

N-((2-アミノピリミジン-4-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド

【0240】

【化49】



30

【0241】

密閉管に、N-(シクロプロピル(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(600mg、1.71mmol、中間体5)及びアンモニア溶液(10mL、20mmol、2-プロパノール中2M)を加えた。管を密封し、混合物を75℃にて18時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、次いで濃縮乾固した。残渣をFCC(0~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。

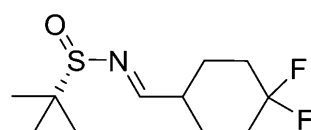
【0242】

中間体7

(S,E)-N-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0243】

【化50】



50

【0244】

4, 4-ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒド (3 mL、21.6 mmol)、(S) - (-) - 2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (2.62 g、21.6 mmol)、硫酸銅 (II) (10.75 g、67.4 mmol) 及び DCM (65 mL) の混合物に、PPTS (574 mg、2.29 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 48 時間攪拌した。その後、Celite (登録商標) を加え、混合物を濾過した。濾過ケーキを EtOAc ですすぎ、合わせた濾液を濃縮した。残渣を FCC (0~40% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標題化合物を無色透明油状物として得た。

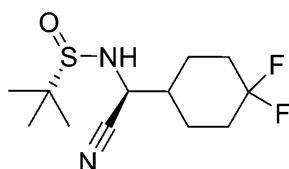
【0245】

中間体 8

(S) - N - ((S) - シアノ (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0246】

【化51】



【0247】

DCM (85 mL) 中の (S, E) - N - ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチレン) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.22 g、12.8 mmol、中間体 7) 及び TMSCN (3.21 mL、25.6 mmol) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (727 mg、1.48 mmol) を加え、得られた懸濁液を室温で 72 時間攪拌した。その後、混合物をシリカゲルのパッドで濾過し、EtOAc ですすぎ、濾液を濃縮乾固した。残渣を FCC (30~80% EtOAc / ヘキサン、続いて 45~70% EtOAc / ヘキサン) により 2 回精製して、標題化合物を無色結晶性固体として得た。

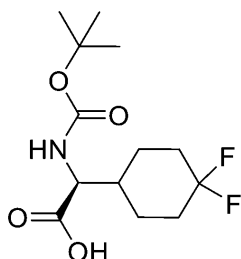
【0248】

中間体 9

(S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) 酢酸

【0249】

【化52】



【0250】

HCl (9 mL、107.5 mmol、水中 37%) 中の (S) - N - ((S) - シアノ (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1 g、3.6 mmol、中間体 8) の混合物を、80℃にて 24 時間攪拌した後、室温に冷却した。次に、水を加えて冷却時に形成された固体を溶解し、混合物を EtOAc で 2 回洗浄し、濃縮乾固した。残渣を 1N の NaOH 水溶液 (10 mL) で希釈し、EtOAc で 2 回洗浄した。次いで、THF (10 mL)、続いてジ-tert-ブチ

10

20

30

40

50

ルジカーボネート（0.8 mL、3.7 mmol）を加え、混合物を室温で45時間撹拌した。その後、混合物をEt₂Oで洗浄し、水層を1 NのHCl水溶液の添加により酸性にした。次いで水層をEtOAcで抽出し、有機物を合わせ、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を無色泡状物として得た。

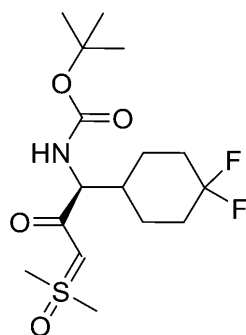
【0251】

中間体10

tert-ブチル（S）-（1-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（ジメチル（オキソ）-λ⁶-スルファンイリデン）-2-オキソプロピル）カルバメート

【0252】

【化53】



10

20

【0253】

トリメチルスルホキソニウムヨージド（2.64 g、12 mmol）を、THF（42 mL）中のカリウムtert-ブトキシド（1.31 g、11.7 mmol）の溶液に加え、得られた混合物を還流下で2時間撹拌した。その後、溶液を0℃まで冷却した。別のフラスコに、（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）酢酸（2.4 g、6.96 mmol、中間体9）、Et₃N（0.96 mL、6.96 mmol）及びTHF（9 mL）を加え、次にその溶液を、THF（21 mL）中のイソブチルクロロホルメート（0.9 mL、6.96 mmol）の0℃溶液に滴下して加えた。得られた混合物を0℃にて30分間撹拌した。次に懸濁液を濾過し、固体を0℃のTHF（2 mL）で洗浄した。洗浄液と濾液を合わせて0℃にて冷却し、次いで、イリド溶液に滴下して加えた。得られた混合物を0℃にて2時間撹拌した。その後、混合物を水とEtOAcに分液した。水溶液をEtOAc（2×）で更に抽出し、次いで有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC（50～100%（EtOAc中10% MeOH）／ヘキサン）によって精製して、標題化合物を無色固体として得た。

30

【0254】

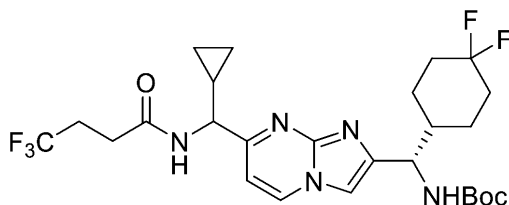
中間体11

tert-ブチル（（1S）-（7-（シクロプロピル（4，4，4-トリフルオロブタンアミド）メチル）イミダゾ[1，2-a]ピリミジン-2-イル）（4，4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）カルバメート

40

【0255】

【化54】



【0256】

50

マグネチックスターラーを備えた50mLの3つ口フラスコに、N-((2-アミノピリミジン-4-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(1.0g、3.47mmol、中間体6)、tert-ブチル((S)-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-(ジメチル(オキソ)- λ^6 -スルファンイリデン)-2-オキソプロピル)カルバメート(1.66g、4.51mmol、中間体10)、[Ir(COD)Cl]₂(47mg、0.07mmol)、1,10-フェナントロリン(40mg、0.14mmol)、NaOTf(40mg、0.14mmol)、4ÅMS(3.0g、300% w/w)及びDCE(15mL)を入れた。得られた混合物を80~85℃まで温め、この温度で20時間保持した。この後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をFCC(50%石油エーテル/EtOAc)によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た。

10

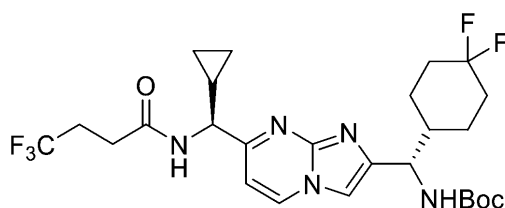
【0257】

中間体12

tert-ブチル((S)-(7-((S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0258】

【化55】



20

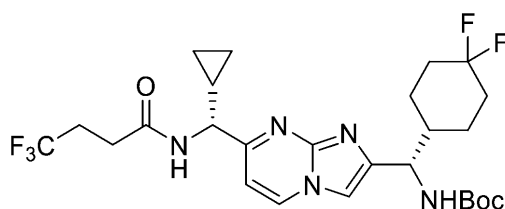
【0259】

中間体13

tert-ブチル((S)-(7-((R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0260】

【化56】



30

【0261】

tert-ブチル((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体11)を、キラル固定相(CHIRALPAK IH、50×250mm; 20% i-PrOH(MeOH中2mMのNH₃)/CO₂)を用いてSFCにより精製して、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は中間体12で、第2の溶出異性体は中間体13であった。

40

【0262】

中間体14

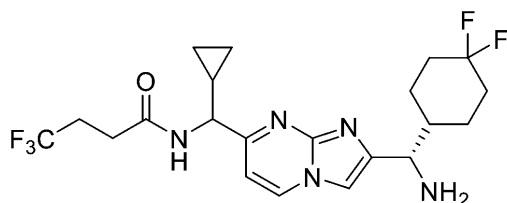
N-((2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリ

50

リフルオロブタンアミド

【0263】

【化57】



10

【0264】

DCM (0.92 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*S*)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート (215 mg、0.38 mmol、中間体11) の溶液に、HCl (0.38 mL、1.54 mmol、1,4-ジオキサン中4M) を加え、得られた懸濁液を室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を水とEtOAcに分液した。水層を更にEtOAcで洗浄した後、有機層を廃棄した。水層を15% NaOH水溶液の添加により塩基性にし、次いでEtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせ、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を黄色膜として得た。

20

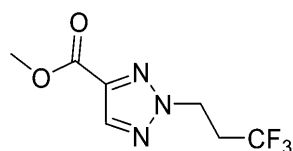
【0265】

中間体15

メチル2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート

【0266】

【化58】



30

【0267】

メチル1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (5 g、38.2 mmol)、K₂CO₃ (5.27 g、38.2 mmol) 及びDMF (49 mL) の混合物に、3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン (4.07 mL、38.2 mmol) を加えた後、得られた混合物を室温で17時間攪拌した。その後、混合物をCelite (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAcですすぎ、濾液を真空下で濃縮した。残渣をEtOAc (50 mL) と水 (50 mL) で分液した。層を分離し、水溶液を更にEtOAc (2×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC (0~75%のEtOAc/ヘキサン; 第2の溶出異性体) で精製して、標題化合物を白色固体として得た。

40

【0268】

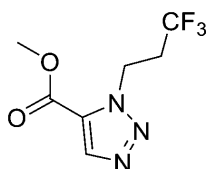
中間体16

メチル1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート

【0269】

50

【化 5 9】



【0 2 7 0】

中間体 15 の合成について記載されたように、標題化合物を調製した。標題化合物は無色油状物として単離された第 1 の溶出異性体であった。

10

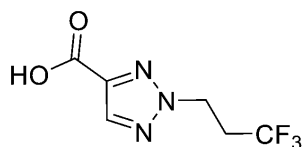
【0 2 7 1】

中間体 17

2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

【0 2 7 2】

【化 6 0】



20

【0 2 7 3】

THF (58 mL) 中のメチル 2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (4.28 g、19.2 mmol、中間体 15) の混合物に、2 M の NaOH 水溶液 (58 mL、115 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。その後、混合物を濃縮して THF を除去し、次いで EtOAc (2×50 mL) で洗浄した。次いで、水層を 1 N の HCl 水溶液の添加により pH 3 に酸性化し、2-MeTHF (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を白色固体として得た。

30

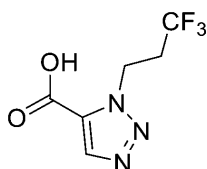
【0 2 7 4】

中間体 18

1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸

【0 2 7 5】

【化 6 1】



40

【0 2 7 6】

メチル 2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル 1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (中間体 16) を用いて、中間体 17 の合成について記載したように標題化合物を調製して、標題化合物を白色固体として得た。

【0 2 7 7】

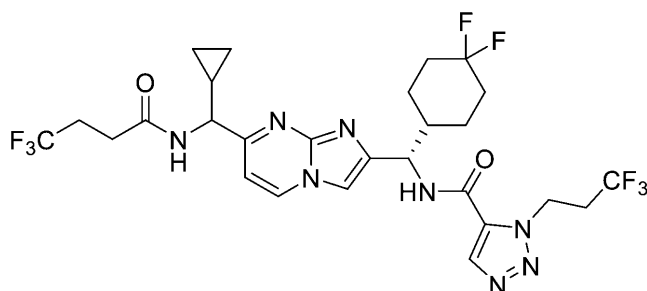
中間体 19

50

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0278】

【化62】



10

【0279】

N-((2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(80mg、0.16mmol、中間体14)、1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(35mg、0.17mmol、中間体18)及びHOBt(23mg、0.17mmol)の混合物を、MeCN(0.75mL)で希釈した。DIPEA(0.069mL、0.4mmol)、次いでEDCI(32.5mg、0.17mmol)を加え、得られた溶液を45℃まで18時間加熱した。この後、溶液を室温に冷却し、水及びEtOAcを加えた。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をFCC(30~100%アセトン/ヘキサン)によって精製して、標題化合物であるジアステレオマー混合物を淡黄色膜として得た。

20

【0280】

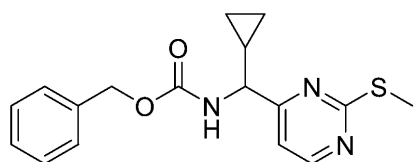
中間体20

ベンジル(シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メチル)カルバメート

30

【0281】

【化63】



【0282】

オーバーヘッドスターラーを備えた1Lの3つ口フラスコに、シクロプロピル(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)メタンアミン(50g、256mmol、中間体3)、DIPEA(49.6g、385mmol)及びDCM(500mL)を入れた。得られた混合物を-5~5℃まで冷却し、CbzCl(48g、282mmol)を30分かけて滴下して加えた。得られた混合物を-5~5℃にて1時間攪拌した。その後、反応物をH₂O(100mL)でクエンチし、相を分離した。有機相を真空下で濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た。

40

【0283】

中間体21

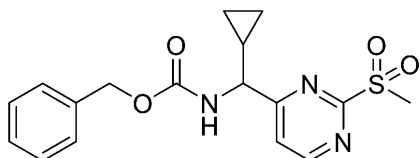
ベンジル(シクロプロピル(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)メチル

50

) カルバメート

【0284】

【化64】



【0285】

オーバーヘッドスターラーを備えた3 Lの3つ口フラスコに、ベンジル（シクロプロピル（2-（メチルチオ）ピリミジン-4-イル）メチル）カルバメート（95 g、231 mmol、中間体20）、ACN（950 mL）、及びH₂O（950 mL）を窒素下で入れた。0～10℃にて冷却した後、Oxone（登録商標）（638 g、1038 mmol）を0～10℃にて一括添加し、得られた混合物を同じ温度で3時間攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc（470 mL）で洗浄した。濾液を回収し、0.1 NのNa₂CO₃水溶液の添加によりpHを約5～6に調整した。相を分離し、有機層を濃縮乾固した。残渣をFCC（15～50% EtOAc／石油エーテル）によって精製して、標題化合物を褐色油状物として得た。

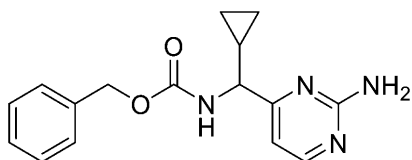
【0286】

中間体22

ベンジル（（2-アミノピリミジン-4-イル）（シクロプロピル）メチル）カルバメート

【0287】

【化65】



【0288】

N-（シクロプロピル（2-（メチルスルホニル）ピリミジン-4-イル）メチル）-4,4,4-トリフルオロブタンアミドの代わりに、ベンジル（シクロプロピル（2-（メチルスルホニル）ピリミジン-4-イル）メチル）カルバメート（中間体21）を用いて、中間体6の合成について記載したように標題化合物を調製した。粗物質をFCC（35% EtOAc／石油エーテル）によって精製して、標題化合物をオフホワイト色固体として得た。

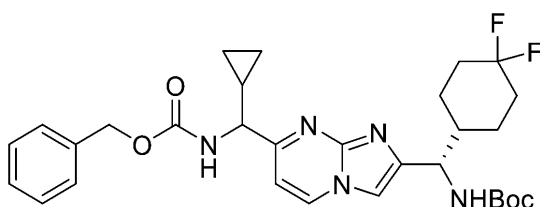
【0289】

中間体23

tert-ブチル（（1S）-（7-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）（シクロプロピル）メチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル）（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）カルバメート

【0290】

【化66】



10

20

30

40

50

【0291】

オーバーヘッドスターラーを備えた500mLの3つ口フラスコに、ベンジル（（2-アミノピリミジン-4-イル）（シクロプロピル）メチル）カルバメート（11.0g、36.9mmol、中間体22）、tert-ブチル（（1-（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）-3-（ジメチル（オキソ）- λ^6 -スルファンイリデン）-2-オキソプロピル）カルバメート（20.0g、55.3mmol、中間体10）、[Ir(COD)Cl]₂（1.37g、1.84mmol）、1,10-フェナントロリン（0.73g、3.69mmol）、NaOTf（0.73g、3.69mmol）、4ÅMS（22.0g、200% w/w）及びトルエン（165mL）を窒素下でそれぞれ入れた。得られた混合物を80～85℃にて40時間攪拌した。その後、反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。残渣をFCC（25～50% EtOAc／石油エーテル）によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た。

10

【0292】

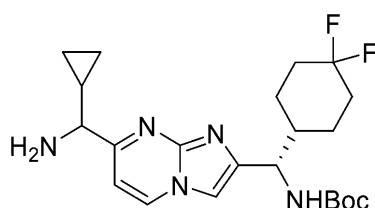
中間体24

tert-ブチル（（1S）-（7-（アミノ（シクロプロピル）メチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル）（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）カルバメート

【0293】

【化67】

20



【0294】

オーバーヘッドスターラーを備えた500mLの3つ口フラスコに、tert-ブチル（（1S）-（7-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）（シクロプロピル）メチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル）（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）カルバメート（11.0g、19.3mmol、中間体23）、Pd/C（2.2g、20% w/w）、HCO₂NH₄（9.7g、154mmol）、MeOH（196mL）及びH₂O（26.5mL）を窒素下でそれぞれ入れた。25～35℃にて3時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮してMeOHを除去した。得られた水溶液を2-MeTHF（2×300mL）で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固して、標題化合物をオフホワイト色固体として得た。

30

【0295】

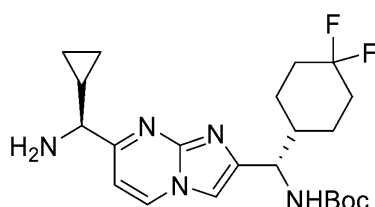
中間体25

tert-ブチル（（S）-（7-（（S）-アミノ（シクロプロピル）メチル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル）（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）メチル）カルバメート

40

【0296】

【化68】



50

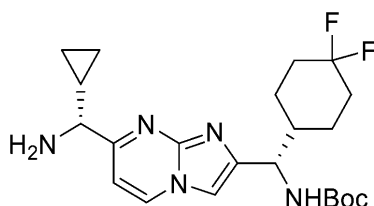
【0297】

中間体26

tert-ブチル((S)-(7-(R-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0298】

【化69】



10

【0299】

tert-ブチル((1S)-(7-(アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体24)を、キラル固定相(CHIRALPAK IH、50×250 mm; 30% MeOH(0.1% i-PrNH₂)/CO₂)を用いてSFCにより精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は中間体25で、第2の溶出異性体は中間体26であった。

20

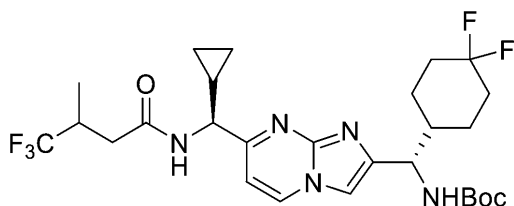
【0300】

中間体27

tert-ブチル((1S)-(7-(1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0301】

【化70】



30

【0302】

tert-ブチル((S)-(7-(S)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(1.0 g、2.3 mmol、中間体25)、3-トリフルオロメチル酪酸(376 mg、2.41 mmol)、DIPEA(0.59 mL、3.44 mmol)及びHOBt(0.33 g、2.41 mmol)の混合物を、MeCN(50 mL)で希釈した。混合物を40℃にて10分間攪拌し、次いでEDCI(0.46 g、2.41 mmol)を加えた。得られた混合物を40℃にて1時間攪拌した。その後、混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を淡色泡状物として得た。

40

【0303】

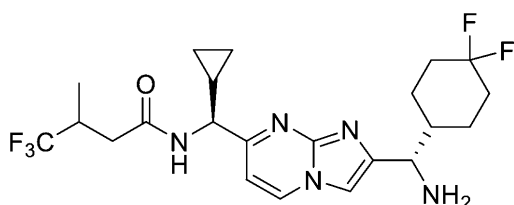
中間体28

N-((S)-(2-(S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド

50

【0304】

【化71】



【0305】

10

TFA (10 mL、131 mmol) 中のtert-ブチル((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(1.3 g、2.27 mmol、中間体27)の混合物を、室温で5分間攪拌し、次いで濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を加えて塩基性にした。次いで混合物をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を淡褐色泡状物として得た。

【0306】

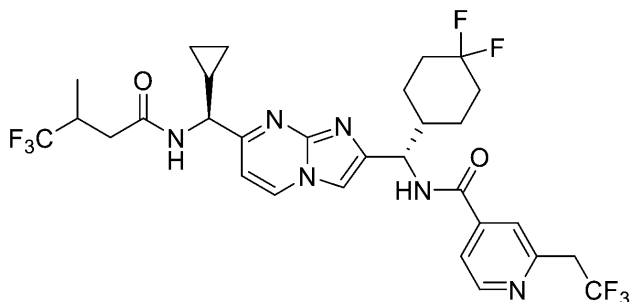
20

中間体29

N-((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド

【0307】

【化72】



30

【0308】

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド(100 mg、0.21 mmol、中間体28)、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸(45.5 mg、0.22 mmol)、DIPEA(0.055 mL、0.32 mmol)及びHOBt(30 mg、0.22 mmol)の混合物を、MeCN(5 mL)で希釈した。混合物を40℃にて10分間攪拌し、次いでEDCI(43 mg、0.22 mmol)を加えた。得られた混合物を40℃にて30分間攪拌した。その後、混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をFCC(0~100%(EtOAc中10% MeOH)/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を泡状物として得た。

40

【0309】

中間体30

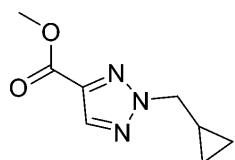
メチル2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボ

50

キシレート

【0310】

【化73】



【0311】

3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパンの代わりに、(ブロモメチル)シクロプロパンを用いて、中間体15の合成について記載したように標題化合物を調製し、標題化合物を無色透明油状物として得た。

10

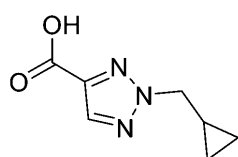
【0312】

中間体31

2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

【0313】

【化74】



20

【0314】

メチル2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレートの代わりに、メチル2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(中間体30)を用いて、中間体17の合成について記載したように標題化合物を調製し、標題化合物を白色固体として得た。

【0315】

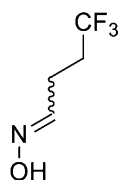
中間体32

(E Z)-4,4,4-トリフルオロブタナールオキシム

30

【0316】

【化75】



【0317】

炭酸カリウム(3.29g、23.8mmol)を、4,4,4-トリフルオロブタナール(2g、15.9mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.21g、17.5mmol)及びEtOH(20mL)の混合物に加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。その後、混合物を濃縮乾固し、水(10mL)で希釈し、DCM(3×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物を無色油状物として得た。

40

【0318】

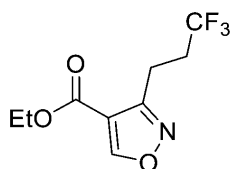
中間体33

エチル3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート

【0319】

50

【化 7 6】



【0 3 2 0】

NCS (392 mg、2.93 mmol) を、(E Z) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタナールオキシム (394 mg、2.79 mmol、中間体 3 2) 及びクロロホルム (2 mL) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。エチル - 3 - (ジエチルアミノ) アクリレート (400 mg、2.79 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この時点で、混合物を減圧下で濃縮した。次いで、残渣を EtOAc (10 mL) に溶解し、水 (10 mL)、続いてブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。分取 HPLC (Boston Green カラム、ODS 150 × 30 mm × 5 μm (溶離液: 50% ~ 80% (v/v) 水 / (0.2% ギ酸) - ACN)) により精製し、得られた生成物を水 (10 mL) に懸濁させ、ドライアイス / アセトンを使用して凍結し、次いで凍結乾燥して標題化合物を得た。

10

【0 3 2 1】

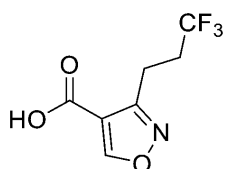
中間体 3 4

3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) イソオキサゾール - 4 - カルボン酸

20

【0 3 2 2】

【化 7 7】



【0 3 2 3】

水酸化ナトリウム (84 mg、2.1 mmol) を、エチル 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (100 mg、0.42 mmol、中間体 3 3)、H₂O (0.5 mL)、及び EtOH (2.5 mL) からなる混合物に加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、残渣を水 (10 mL) で希釈した。得られた混合物を 1 N の HCl 水溶液で pH 3 に酸性化し、ドライアイス / アセトンを使用して凍結し、次いで凍結乾燥して標題化合物を白色固体として得た。

30

【0 3 2 4】

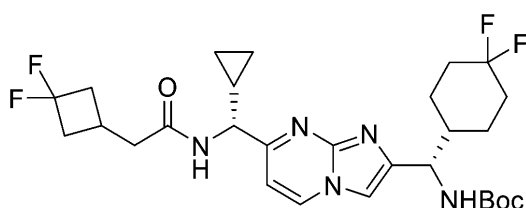
中間体 3 5

tert - ブチル ((S) - (7 - ((R) - シクロプロピル (2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アセトアミド) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) カルバメート

40

【0 3 2 5】

【化 7 8】



50

【0326】

tert-ブチル((S)-(7-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(750mg、1.72mmol、中間体26)、2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)酢酸(280mg、1.81mmol)及びHOBt(244mg、1.81mmol)の混合物を、MeCN(19mL)で希釈した。ヒューニツヒ塩基(0.45mL、2.58mmol)、次にEDCI(347mg、1.81mmol)を加え、得られた溶液を40℃まで2時間加熱した。この後、溶液を室温に冷却し、水及びEtOAcを加えた。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色泡状物として得た。

10

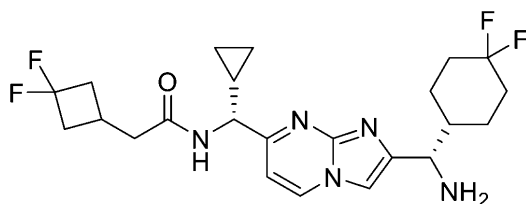
【0327】

中間体36

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド

【0328】

【化79】



20

【0329】

tert-ブチル((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体35)を用いて、中間体28の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

30

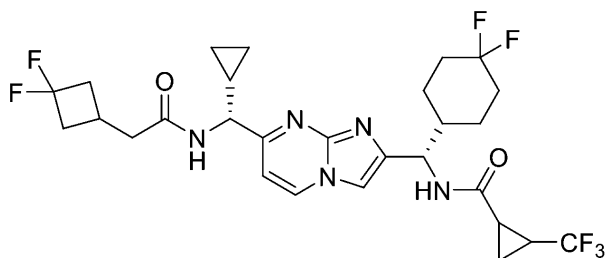
【0330】

中間体37

トランス-(1,2)-N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【0331】

【化80】



40

【0332】

50

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド(125mg、0.26mmol、中間体36)、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(46mg、0.3mmol)、及びHOBt(37mg、0.28mmol)の混合物を、MeCN(2.9mL)で希釈した。ヒューニツヒ塩基(0.054mL、0.31mmol)、次にEDCI(53mg、0.28mmol)を加え、得られた溶液を40℃まで2時間加熱した。この後、溶液を室温に冷却し、水及びEtOAcを加えた。層を分離し、水層を再びEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を分取HPLC(XBridge C18、40%~100% MeCN/NH₄OH水溶液(20mM))によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。

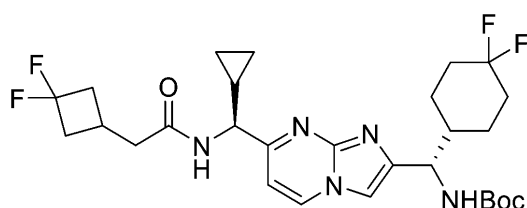
【0333】

中間体38

tert-ブチル((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0334】

【化81】



【0335】

tert-ブチル((S)-(7-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((S)-(7-((S)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体25)を用いて、中間体35の合成について記載したように標題化合物を調製し、標題化合物を淡橙褐色の泡状物として得た。

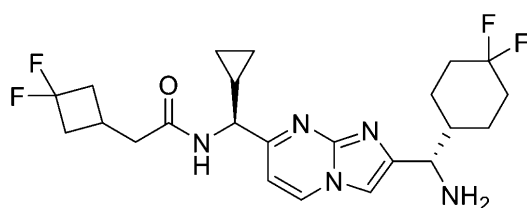
【0336】

中間体39

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド

【0337】

【化82】



【0338】

tert-ブチル((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリ

フルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((S)-(7-(S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体38)を用いて、中間体28の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

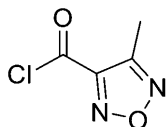
【0339】

中間体40

4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボニルクロリド

【0340】

【化83】



【0341】

4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸(135mg、1.05mmol)及び塩化チオニル(6.4mL、88mmol)の混合物を、80℃にて2時間攪拌した後、濃縮乾固した。

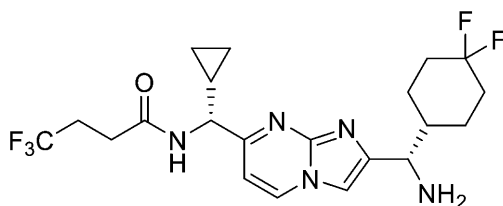
【0342】

中間体41

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド

【0343】

【化84】



【0344】

tert-ブチル((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((S)-(7-((R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体13)を用いて、中間体28の合成において記載したように、標題化合物を調製した。粗残渣を凍結乾燥して、標題化合物をオフホワイト色固体として得た。

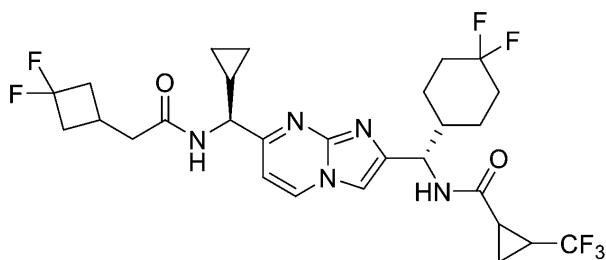
【0345】

中間体42

トランス-(1,2)-N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【0346】

【化 8 5】



【 0 3 4 7 】

10

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミドの代わりに、N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド(中間体39)を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

【 0 3 4 8 】

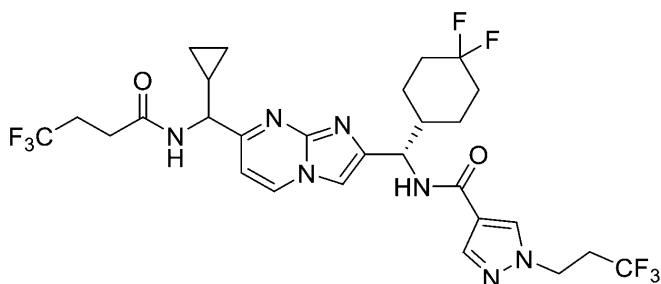
中間体43

20

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【 0 3 4 9 】

【化 8 6】



30

【 0 3 5 0 】

1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸の代わりに、1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いて、中間体19の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

【 0 3 5 1 】

40

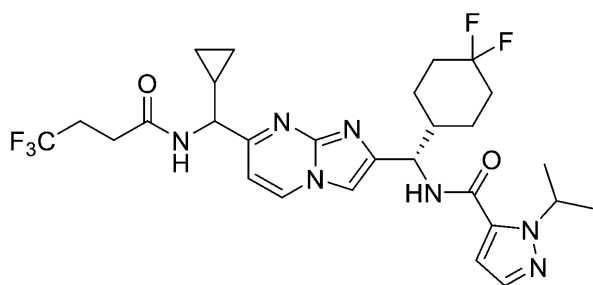
中間体44

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【 0 3 5 2 】

50

【化 8 7】



10

【 0 3 5 3】

1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体 19 の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

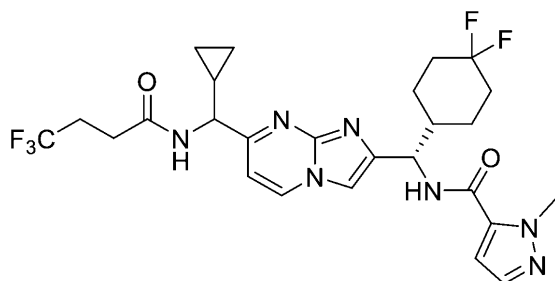
【 0 3 5 4】

中間体 4 5

N- ((1S) - (7- (シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【 0 3 5 5】

【化 8 8】



20

30

【 0 3 5 6】

1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸の代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体 19 の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

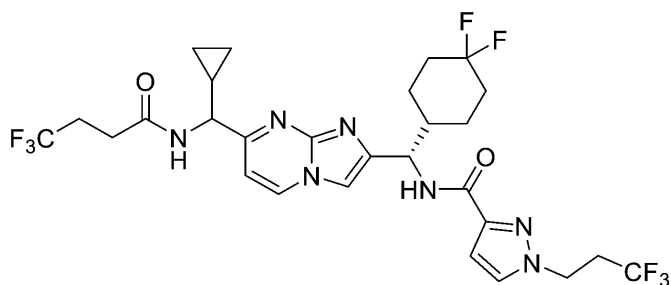
【 0 3 5 7】

中間体 4 6

N- ((1S) - (7- (シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【 0 3 5 8】

【化 8 9】



40

50

【0359】

1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸の代わりに、1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、中間体19の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

【0360】

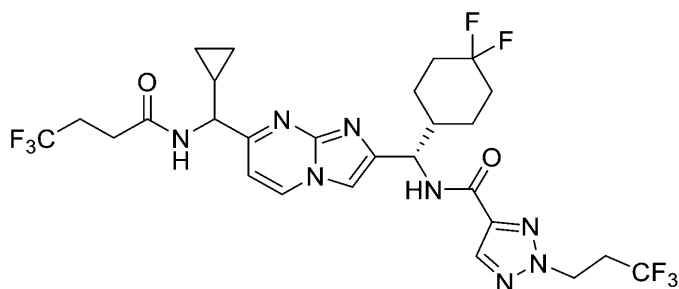
中間体47

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

10

【0361】

【化90】



20

【0362】

1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸の代わりに、2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸を用いて、中間体19の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

【0363】

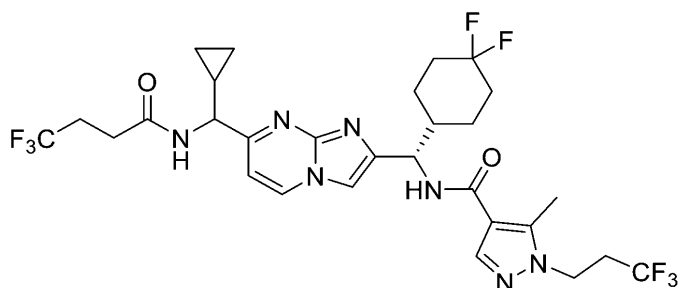
中間体48

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

30

【0364】

【化91】



40

【0365】

1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸の代わりに、5-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いて、中間体19の合成において記載したように、標題化合物を調製した。

【0366】

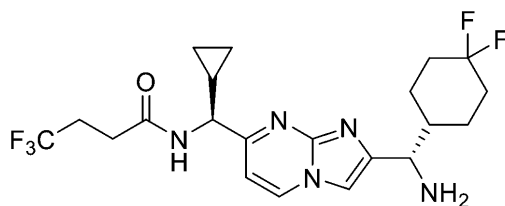
50

中間体 49

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド

【0367】

【化92】



10

【0368】

tert-ブチル((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((S)-(7-((S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体12)を用いて、中間体28の合成において記載したように、標題化合物を調製した。粗残渣を凍結乾燥して、標題化合物をオフホワイト色固体として得た。

20

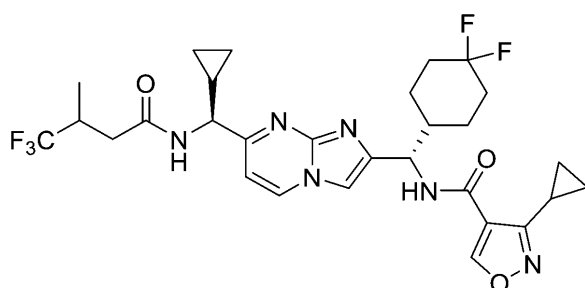
【0369】

中間体 50

3-シクロプロピル-N-((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0370】

【化93】



30

【0371】

2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸の代わりに、3-シクロプロピルイソオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、中間体29の合成について記載したように標題化合物を調製した。

40

【0372】

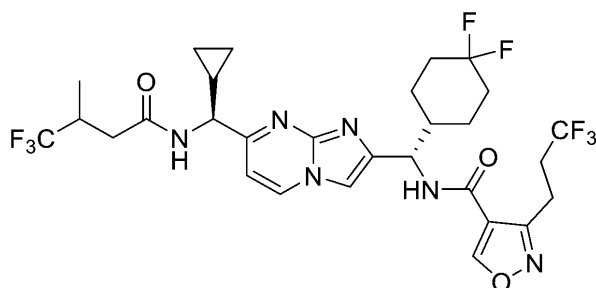
中間体 51

N-((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0373】

50

【化 9 4】



10

【0 3 7 4】

2-((2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸の代わりに、3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)イソキサゾール-4-カルボン酸(中間体34))を用いて、中間体29の合成について記載したように標題化合物を調製した。

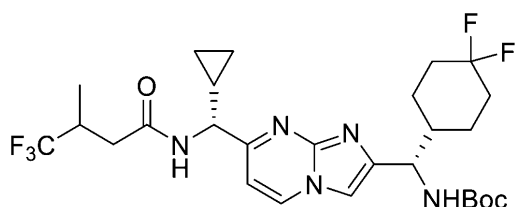
【0 3 7 5】

中間体52

tert-ブチル((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0 3 7 6】

【化 9 5】



20

【0 3 7 7】

tert-ブチル((S)-(7-((S)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((S)-(7-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体26))を用いて、中間体27について記載したように、標題化合物を調製した。

30

【0 3 7 8】

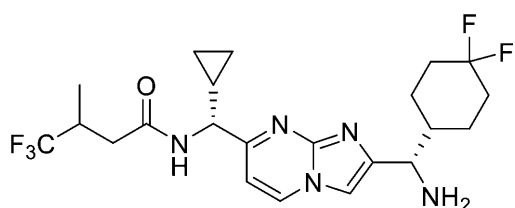
中間体53

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド

40

【0 3 7 9】

【化 9 6】



【0 3 8 0】

50

tert-ブチル((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体52)を用いて、中間体28について記載したように、標題化合物を調製した。

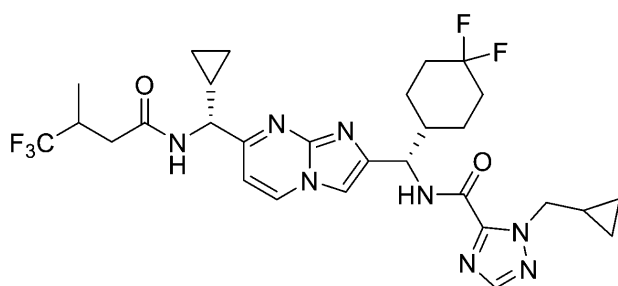
【0381】

中間体54

N-((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0382】

【化97】



【0383】

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド(中間体53)を用いて、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸の代わりに、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体29の合成について記載したように標題化合物を調製した。

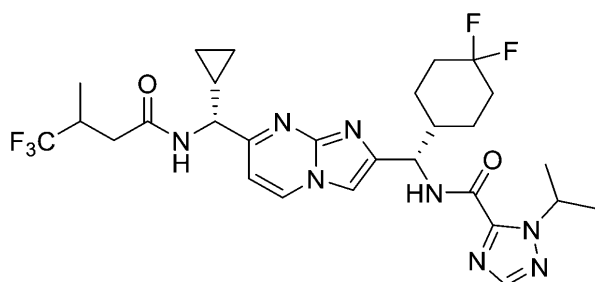
【0384】

中間体55

N-((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0385】

【化98】



10

20

30

40

50

【0386】

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド(中間体53)を用いて、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体29の合成について記載したように標題化合物を調製した。

10

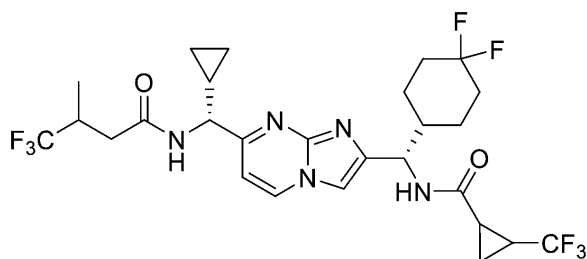
【0387】

中間体56

トランス-(1,2)-N-((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【0388】

【化99】



20

【0389】

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド(中間体53)を用いて、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸の代わりに、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸を用いて、中間体29の合成について記載したように標題化合物を調製した。上記の方法により、4つのジアステレオマーを生成し、実施例5及び6に分離した。

30

【0390】

中間体57

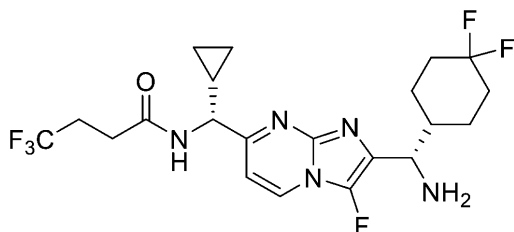
N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド

40

【0391】

50

【化100】



【0392】

攪拌棒を用いてバイアルに、N-((R)-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(200mg、0.44mmol、中間体41)、Selectfluor(商標)(386mg、1.09mmol)、及びMeCN(8mL)を入れた。反応物を1時間攪拌し、60%の変換率まで進行した。水を加えて反応をクエンチし、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を分取HPLC(XBridge(登録商標)Prep、5μM、C18 OBD(商標)、50×100mm、0~100%アセトニトリル/水(20mMのNH₄OHを含む))によって精製した。画分を含有する生成物を凍結乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

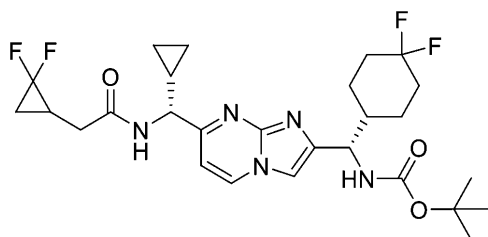
【0393】

中間体58

tert-ブチル((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0394】

【化101】



【0395】

tert-ブチル((S)-(7-((S)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル((S)-(7-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体26)を用いて、3-トリフルオロメチル酪酸の代わりに、(2,2-ジフルオロシクロプロピル)酢酸を用いて、中間体27の合成において記載したように、標題化合物を調製した。粗物質をFCC(0~100%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物を黄色泡状物として得た。

【0396】

中間体59

N-((R)-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド

【0397】

10

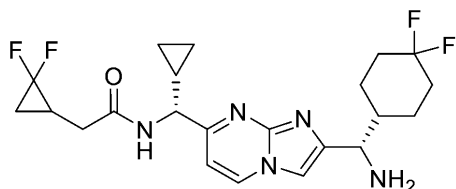
20

30

40

50

【化102】



【0398】

tert-ブチル ((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、tert-ブチル ((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体58)を用いて、中間体28の合成において記載したように、標題化合物を調製し、標題化合物を黄色非晶質固体として得た。

10

【0399】

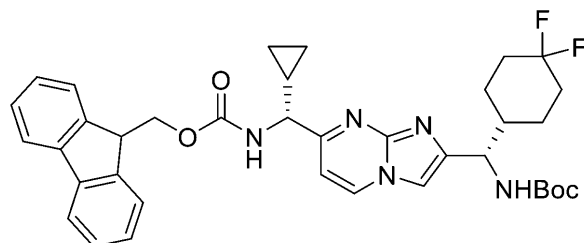
中間体60

tert-ブチル ((S)-(7-((R)-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート

20

【0400】

【化103】



30

【0401】

DCM(20mL)中のtert-ブチル((S)-(7-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート(2g、4.6mmol、中間体26)の混合物に、DIPEA(1.37mL、8.27mmol)及びFmoc-Cl(1.31g、5.05mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮乾固し、次いで水(20mL)とEtOAc(20mL)で分液した。水層を更にEtOAc(2×20mL)で抽出し、有機層を合わせ、ブライン(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をFCC(0~50% EtOAc/石油エーテル)によって精製して、標題化合物を得た。

40

【0402】

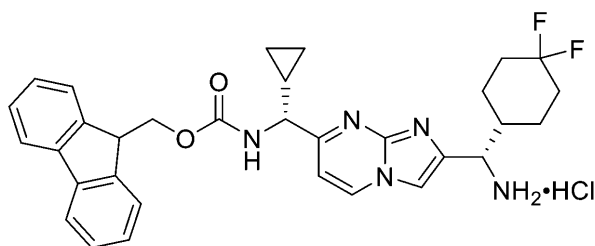
中間体61

((9H-フルオレン-9-イル)メチル)((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)カルバメート塩酸塩

【0403】

50

【化104】



【0404】

10

DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル ((*S*)-(7-((*R*)-((9*H*-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)カルバメート (3.0 g、4.5 mmol、中間体60) の溶液に、HCl (11 mL、11 mmol、EtOAc 中 1 M) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固して、標題化合物を白色固体として得た。

【0405】

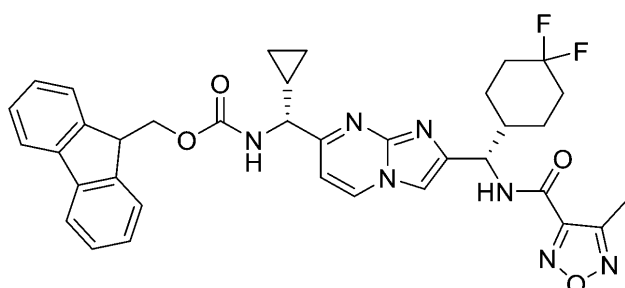
中間体62

(9*H*-フルオレン-9-イル)メチル((*R*)-シクロプロピル(2-((*S*)-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド)メチル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル)メチル)カルバメート

20

【0406】

【化105】



30

【0407】

DMF (5 mL) 中の (9*H*-フルオレン-9-イル)メチル((*R*)-(2-((*S*)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)カルバメート塩酸塩 (2.0 g、3.6 mmol、中間体61) 及び DIPEA (2.6 mL、18 mmol) の混合物に、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (550 mg、4.3 mmol)、続いて HATU (1.6 g、4.3 mmol) を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。その後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加して反応をクエンチし、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を FCC (0~50% EtOAc/石油エーテル) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た。

40

【0408】

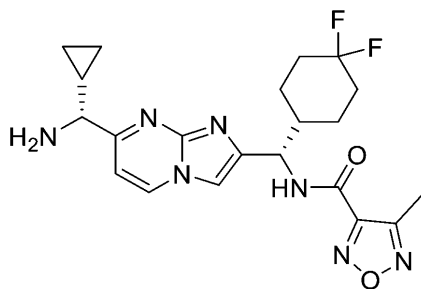
中間体63

N-((*S*)-(7-((*R*)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0409】

50

【化106】



10

【0410】

ピペリジン (0.58 g、6.8 mmol) を、DCM (15 mL) 中の (9H-フルオレン-9-イル) メチル ((R)-シクロプロピル (2-((S)-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) (4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド) メチル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-7-イル) メチル) カルバメート (1.6 g、2.3 mmol、中間体62) の混合物に加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、FCC (0~100% EtOAc/Et₂O、続いて0~15% MeOH/EtOAc) で2回、続いてSFC (DAICEL CHIRAL PAK AD、30×250mm、10mm、60% EtOH (0.1% NH₄OH) /CO₂) により精製して、標題化合物を白色固体として得た。

20

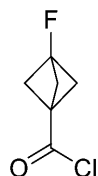
【0411】

中間体64

3-フルオロビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボニルクロリド

【0412】

【化107】



30

【0413】

DCM (5 mL) 及び DMF (0.02 mL) 中の 3-フルオロビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボン酸 (0.3 g、2.30 mmol) の溶液に、DCM (1 mL) 中の塩化オキサリル (438 mg、3.45 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去して、標題化合物を黄色油状物として得た。

【0414】

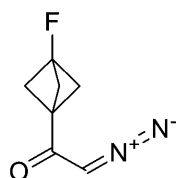
中間体65

2-ジアゾ-1-(3-フルオロビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) エタン-1-オン

40

【0415】

【化108】



【0416】

50

ACN (2 mL) 及び THF (2 mL) 中の 3-フルオロピシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボニルクロリド (330 mg、2.22 mmol、中間体 64) の溶液に、0℃にて (ジアゾメチル) トリメチルシラン (2.22 mL、4.44 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を濃縮乾固し、次いで Et₂O に溶解し、0.5 M クエン酸水溶液、続いて飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で洗浄した。有機層を濃縮乾固して、標題化合物を黄色油状物として得た。

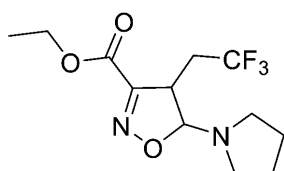
【0417】

中間体 66

エチル 5-(ピロリジン-1-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキシレート

【0418】

【化109】



【0419】

4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒド (0.28 mL、2.6 mmol) を、DCM (1.3 mL) 中のピロリジン (0.12 mL、1.5 mmol) 及びトリエチルアミン (0.092 mL、0.66 mmol) の溶液に 0℃にて加えた。DCM (6.6 mL) 中のエチル 2-クロロ-2-(ヒドロキシアミノ) アセテート (100 mg、0.66 mmol) の溶液を、5 分間隔で 5 回に分けて加えた。10 分後、氷浴を取り外し、反応物を室温で 1.5 時間攪拌した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、更に精製することなく粗生成物上で行った。

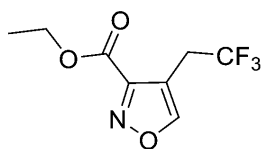
【0420】

中間体 67

エチル 4-(2,2,2-トリフルオロエチル) イソキサゾール-3-カルボキシレート

【0421】

【化110】



【0422】

mCPBA (180 mg、1.1 mmol) を、DCM (2.5 mL) 中のエチル 5-(ピロリジン-1-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-カルボキシレート (190 mg、0.66 mmol、中間体 66) の溶液に、室温で加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌し、続いて NaHCO₃ の飽和水溶液でクエンチした。二相混合物を分液漏斗に移し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ の飽和水溶液及びブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。FCC (0~45% EtOAc/ヘキサン) による精製により、標題化合物を得た。

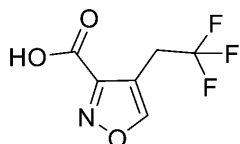
【0423】

中間体 68

4-(2,2,2-トリフルオロエチル) イソキサゾール-3-カルボン酸

【0424】

【化 1 1 1】



【0 4 2 5】

エチル 4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) イソオキサゾール-3-カルボキシレート (110 mg、0.49 mmol、中間体 67) を THF (0.29 mL) に溶解し、水 (0.49 mL) 中の LiOH (24 mg、0.99 mmol) の溶液を滴下して加えた。出発物質が完全に消費されるまで混合物を攪拌し (約 1 時間)、その時点で反応物を 1 N の HCl 水溶液で酸性化し、水 (10 mL) で希釈した。混合物を CHCl₃ 中の 20% IPA (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物をオフホワイト色固体として得、これを更に精製することなく使用した。

10

【0 4 2 6】

実施例

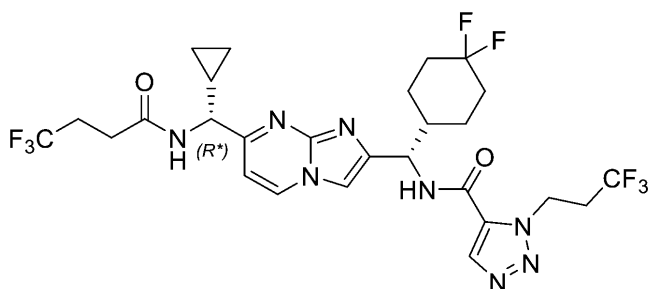
実施例 1

N- ((S) - (7- (R*) -シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキサミド

20

【0 4 2 7】

【化 1 1 2】



30

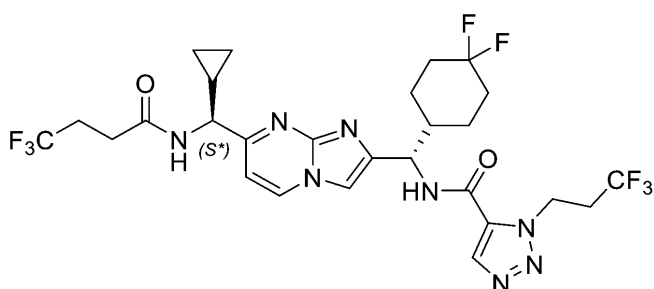
【0 4 2 8】

実施例 2

N- ((S) - (7- (S*) -シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0 4 2 9】

【化 1 1 3】



50

【0430】

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキサミド(中間体19)を、キラル固定相(Whe l k-01(S,S)、25:75 MeOH/CO₂)を用いてSFCで精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体を分取HPLC(XB ridge C18、10~100% MeCN/NH₄OH水溶液(20mM))によって再精製して、実施例1を無色固体として得た。第2の溶出異性体を分取HPLC(XB ridge C18、10%~100%のMeCN/NH₄OH水溶液(20mM))によって再精製して、実施例2を無色固体として得た。実施例1: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20(d, J=9.0Hz, 1H), 8.87(d, J=6.9Hz, 1H), 8.72(d, J=7.5Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 5.14(t, J=8.7Hz, 1H), 4.99-4.84(m, 2H), 4.25(t, J=8.3Hz, 1H), 2.99-2.85(m, 2H), 2.52-2.38(m, 4H), 2.28-2.17(m, 1H), 2.11-1.87(m, 3H), 1.87-1.68(m, 2H), 1.68-1.57(m, 1H), 1.45-1.14(m, 3H), 0.60-0.35(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値651.3。実施例2: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19(d, J=8.9Hz, 1H), 8.88(d, J=6.9Hz, 1H), 8.72(d, J=7.6Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.05(d, J=7.0Hz, 1H), 5.15(t, J=8.6Hz, 1H), 4.98-4.86(m, 2H), 4.31-4.25(m, 1H), 3.00-2.86(m, 2H), 2.55-2.39(m, 4H), 2.29-2.16(m, 1H), 2.13-1.60(m, 6H), 1.47-1.17(m, 3H), 0.59-0.37(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値651.3。

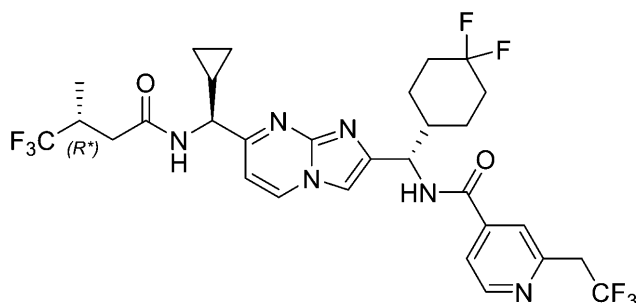
【0431】

実施例3

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(R*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド

【0432】

【化114】



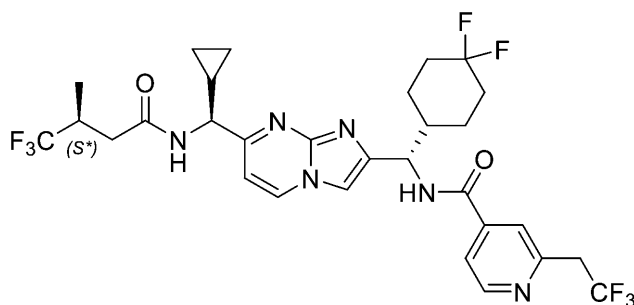
【0433】

実施例4

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(S*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド

【0434】

【化 1 1 5】



【0 4 3 5】

N-((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド(中間体29)を、キラル固定相(Whelk-O1(S,S)、21.2×250mm、30:70 i-PrOH/CO₂)に続いてCHIRALCEL OD-H、30×250mm、9:91 i-PrOH(0.3% i-PrNH₂)/CO₂)を用いたSFCにより2回精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例3であり、第2の溶出異性体は実施例4であった。実施例3:¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09(d, J=9.0 Hz, 1H), 8.87(d, J=6.9 Hz, 1H), 8.76(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.74-8.70(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.81(dd, J=1.5, 5.1 Hz, 1H), 7.04(d, J=6.9 Hz, 1H), 5.17(t, J=8.6 Hz, 1H), 4.36-4.18(m, 1H), 3.89(q, J=11.4 Hz, 2H), 2.85-2.68(m, 1H), 2.49-2.45(m, 1H), 2.35-2.27(m, 1H), 2.27-2.18(m, 1H), 2.10-1.96(m, 2H), 1.95-1.88(m, 1H), 1.86-1.72(m, 2H), 1.71-1.64(m, 1H), 1.46-1.36(m, 1H), 1.34-1.27(m, 1H), 1.26-1.21(m, 1H), 1.07(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.58-0.45(m, 3H), 0.44-0.37(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値661.3。実施例4:¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.87(d, J=7.1 Hz, 1H), 8.77(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.72(d, J=5.1 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.81(dd, J=1.7, 5.1 Hz, 1H), 7.05(d, J=6.9 Hz, 1H), 5.17(t, J=8.6 Hz, 1H), 4.33-4.16(m, 1H), 3.89(q, J=11.4 Hz, 2H), 2.82-2.68(m, 1H), 2.56-2.52(m, 1H), 2.32-2.25(m, 1H), 2.25-2.18(m, 1H), 2.10-1.96(m, 2H), 1.94-1.87(m, 1H), 1.86-1.72(m, 2H), 1.71-1.64(m, 1H), 1.47-1.37(m, 1H), 1.34-1.26(m, 1H), 1.25-1.19(m, 1H), 1.02(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.58-0.52(m, 1H), 0.52-0.44(m, 2H), 0.43-0.35(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値661.2。

【0 4 3 6】

実施例5

トランス-(1,2)-N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【0 4 3 7】

10

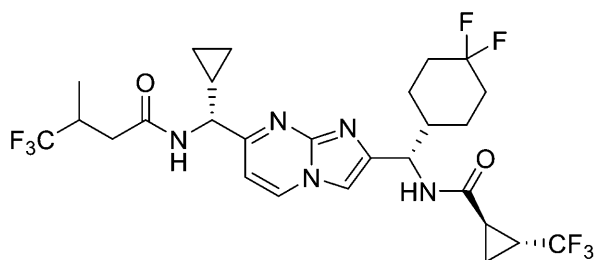
20

30

40

50

【化 1 1 6】



【0 4 3 8】

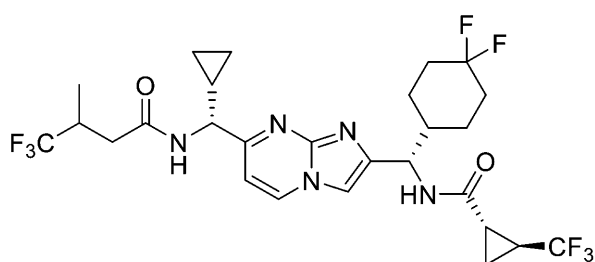
10

実施例 6

トランス- (1, 2) -N- ((1S) - (7- ((1R) -シクロプロピル- (4, 4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -2- (トリフルオロメチル) シクロプロパン-1-カルボキサミド

【0 4 3 9】

【化 1 1 7】



20

【0 4 4 0】

トランス- (1, 2) -N- ((1S) - (7- ((1R) -シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -2- (トリフルオロメチル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (中間体 56、4つのジアステレオマー) を、キラル固定相 (OD-H 2×25 cm / 15% (2:1) ヘプタン: IPA / CO₂、100 バール、70 mL / 分) を用いて SFC により精製し、それぞれ 2 つのジアステレオマーの 1:1 混合物である 2 つの生成物 (実施例 5 及び 6) を得た。第 1 の溶出物質は実施例 5 であり、第 2 の溶出物質は実施例 6 であった。実施例 5: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (dd, J=1.0, 7.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=5.2, 7.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=1.2, 7.0 Hz, 1H), 5.07-4.82 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.84-1.68 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 4H), 1.11-0.98 (m, 3H), 0.58-0.45 (m, 3H), 0.44-0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 610.3。実施例 6: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.81-8.73 (m, 2H), 7.71 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=1.3, 7.1 Hz, 1H), 5.05-4.93 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.14-4.01 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.43-1.31 (m, 1H)

30

40

50

, 1.27–1.17 (m, 2H), 1.14–1.10 (m, 1H), 1.09–0.98 (m, 3H), 0.59–0.44 (m, 3H), 0.44–0.36 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 610.3。

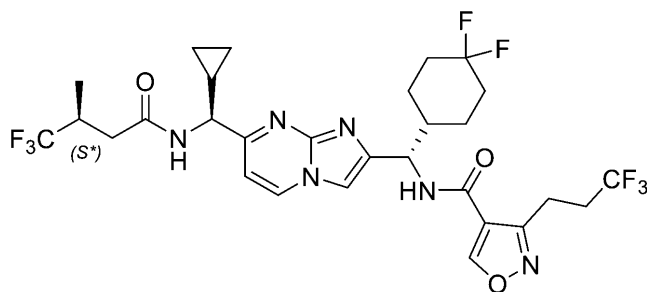
【0441】

実施例 7

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル((S*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0442】

【化118】



10

20

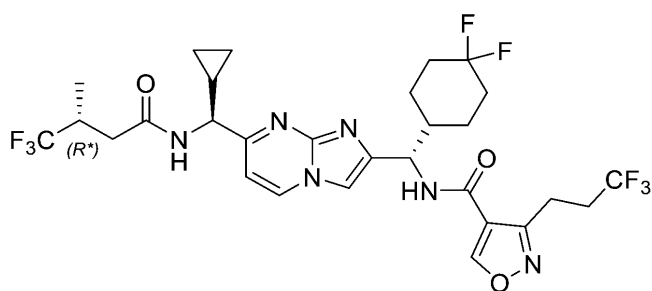
【0443】

実施例 8

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル((R*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0444】

【化119】



30

【0445】

N-((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド (中間体 51) を、キラル固定相 (CHIRAL CEL OD-H、5 μ m、250 $\times$ 30 mm、91% CO₂、9% IPA (0.3% iPrNH₂ を含む)) を用いて SFC により精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例 8 であり、第2の溶出異性体は実施例 7 であった。両方の異性体を分取 HPLC (XBridge (登録商標) Prep、5 μ M、C18 OBD (商標)、50 $\times$ 100 mm、0~100% アセトニトリル/水 (20 mM の NH₄OH を含む)) で更に精製した。画分を含有する生成物を凍結乾燥して白色粉末にした。実施例 7: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.82–8.73 (m, 2H), 7.80 (s, 1H)

40

50

, 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.33–4.16 (m, 1H), 3.15–3.01 (m, 2H), 2.80–2.61 (m, 3H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 2.10–1.94 (m, 2H), 1.92–1.70 (m, 3H), 1.69–1.59 (m, 1H), 1.45–1.17 (m, 3H), 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.60–0.53 (m, 1H), 0.51–0.44 (m, 2H), 0.43–0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 665.3。実施例 8: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.87 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.82–8.72 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.04 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.21–5.07 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 1H), 3.13–2.97 (m, 2H), 2.81–2.62 (m, 3H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.35–2.27 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 2.10–1.94 (m, 2H), 1.93–1.70 (m, 3H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.47–1.18 (m, 3H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.60–0.44 (m, 3H), 0.44–0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 665.3。

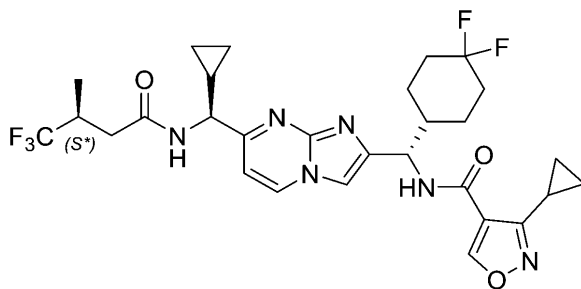
【0446】

実施例 9

3-シクロプロピル-N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル((S*)-4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0447】

【化120】



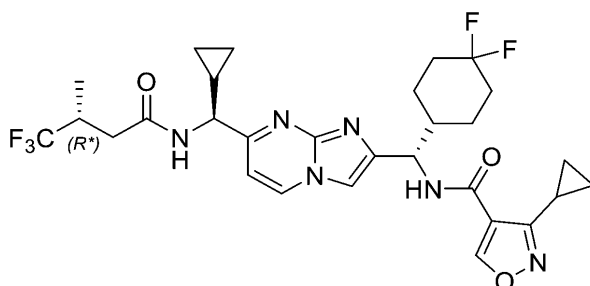
【0448】

実施例 10

3-シクロプロピル-N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル((R*)-4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0449】

【化121】



10

20

30

40

50

【0450】

3-シクロプロピル-N-((1S)-(7-((1S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド(中間体50)を、キラル固定相(CHIRALCEL OD-H、5 μ m、250 $\times$ 30mm、移動相:91% CO₂、9% IPA(0.3% iPrNH₂))を用いてSFCにより精製し、一对のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例10であり、第2の溶出異性体は実施例9であった。実施例9:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.36(s, 1H), 8.87(d, J=7.0Hz, 1H), 8.77(d, J=7.5Hz, 1H), 8.66(d, J=8.9Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.05(d, J=7.0Hz, 1H), 5.23-5.06(m, 1H), 4.37-4.15(m, 1H), 2.84-2.67(m, 1H), 2.56-2.54(m, 1H), 2.48-2.41(m, 1H), 2.32-2.24(m, 1H), 2.21-2.13(m, 1H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.93-1.71(m, 3H), 1.70-1.62(m, 1H), 1.47-1.35(m, 1H), 1.35-1.18(m, 2H), 1.10-0.96(m, 5H), 0.94-0.81(m, 2H), 0.60-0.52(m, 1H), 0.52-0.43(m, 2H), 0.43-0.37(m, 1H)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺実測値609.3。実施例10:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.36(s, 1H), 8.87(d, J=6.9Hz, 1H), 8.76(d, J=7.8Hz, 1H), 8.66(d, J=9.0Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 5.15(t, J=8.4Hz, 1H), 4.35-4.22(m, 1H), 2.83-2.70(m, 1H), 2.49-2.42(m, 2H), 2.34-2.27(m, 1H), 2.22-2.13(m, 1H), 2.10-1.94(m, 2H), 1.94-1.71(m, 3H), 1.69-1.62(m, 1H), 1.45-1.35(m, 1H), 1.34-1.19(m, 2H), 1.08(d, J=6.9Hz, 3H), 1.04-0.95(m, 2H), 0.94-0.82(m, 2H), 0.59-0.44(m, 3H), 0.44-0.36(m, 1H)。MS(ESI)m/z: [M+H]⁺実測値609.3。

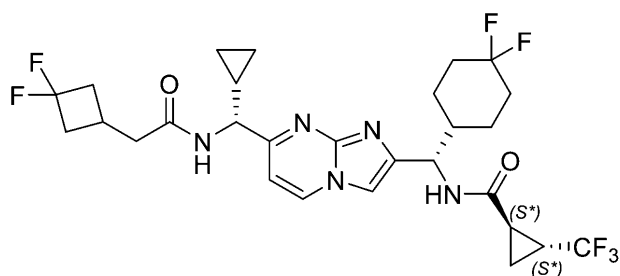
【0451】

実施例11

トランス-(1S*, 2S*)-N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【0452】

【化122】



【0453】

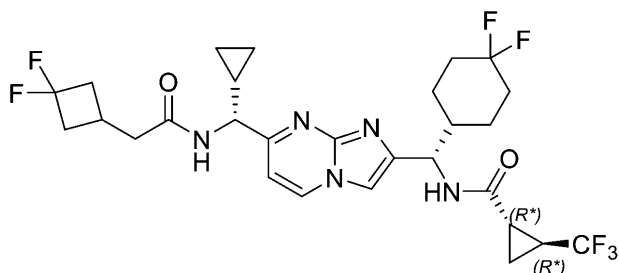
実施例12

トランス-(1R*, 2R*)-N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(トリフ

ルオロメチル) シクロプロパン-1-カルボキサミド

【0454】

【化123】



10

【0455】

トランス- (1, 2) -N- ((S) - (7- ((R) -シクロプロピル (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) アセトアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -2- (トリフルオロメチル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (中間体37) を、キラル固定相 (Whe l k-O1 (S, S)、21. 2×250mm、5 μm、20:80 i-PrOH/CO₂) を用いてSFCにより精製し、一对のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例11であり、第2の溶出異性体は実施例12であった。実施例11: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8. 35 (d, J=6. 9Hz, 1H), 7. 41 (s, 1H), 6. 90 (d, J=6. 9Hz, 1H), 6. 85-6. 78 (m, 2H), 5. 09 (dd, J=8. 7, 7. 3Hz, 1H), 4. 62 (t, J=8. 3Hz, 1H), 2. 82-2. 69 (m, 2H), 2. 61-2. 50 (m, 1H), 2. 47 (d, J=7. 5Hz, 2H), 2. 34-2. 22 (m, 2H), 2. 16-2. 07 (m, 2H), 2. 04-2. 01 (m, 1H), 1. 97-1. 90 (m, 1H), 1. 83-1. 79 (m, 1H), 1. 77-1. 62 (m, 3H), 1. 49-1. 17 (m, 6H), 0. 63-0. 57 (m, 3H), 0. 53-0. 47 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺実測値604. 2。実施例12: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8. 35 (d, J=6. 9Hz, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 30 (d, J=8. 8Hz, 1H), 7. 04 (d, J=7. 9Hz, 1H), 6. 91 (d, J=6. 9Hz, 1H), 5. 01 (t, J=8. 4Hz, 1H), 4. 56 (t, J=8. 4Hz, 1H), 2. 81-2. 69 (m, 2H), 2. 60-2. 45 (m, 3H), 2. 36-2. 25 (m, 2H), 2. 19-2. 11 (m, 2H), 2. 07-1. 97 (m, 3H), 1. 92-1. 84 (m, 1H), 1. 78-1. 56 (m, 3H), 1. 30-1. 24 (m, 3H), 1. 21-1. 17 (m, 1H), 1. 15-1. 10 (m, 1H), 0. 63-0. 56 (m, 3H), 0. 53-0. 49 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺実測値604. 2。

20

30

【0456】

実施例13

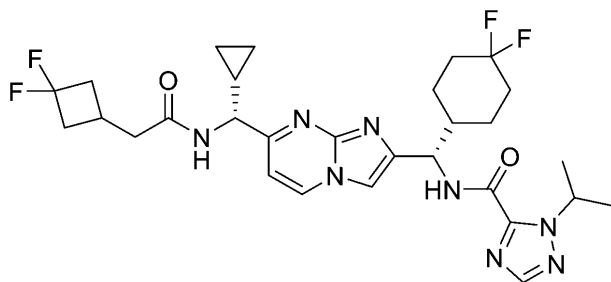
N- ((S) - (7- ((R) -シクロプロピル (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) アセトアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド

40

【0457】

50

【化 1 2 4】



10

【0 4 5 8】

トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。混合物を40℃にて2時間ではなく23時間攪拌し、粗残渣を分取HPLC(XBridge C18、40%~100% MeCN/NH₄OH水溶液(20mM))で精製し、続いてキラル固定相(CHIRALCEL OD-H、21.2×250mm、5μm、20:80 MeOH/CO₂)を用いたSFCで精製し、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, J=6.9 Hz, 1H), 8.14(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.91-6.84(m, 2H), 5.78-5.68(m, 1H), 5.21-5.14(m, 1H), 4.62(t, J=8.3 Hz, 1H), 2.79-2.70(m, 2H), 2.62-2.50(m, 1H), 2.50-2.46(m, 2H), 2.34-2.24(m, 3H), 2.17-1.99(m, 3H), 1.74-1.70(m, 2H), 1.52(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.46(d, J=6.7 Hz, 3H), 1.43-1.39(m, 1H), 1.26-1.16(m, 3H), 0.63-0.56(m, 3H), 0.52-0.46(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値605.2。

20

【0 4 5 9】

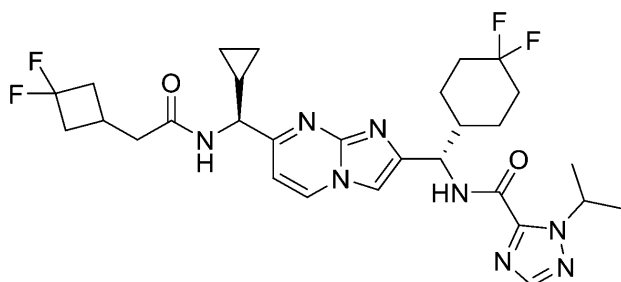
実施例 1 4

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

30

【0 4 6 0】

【化 1 2 5】



40

【0 4 6 1】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピ

50

リミジン-7-イル) (シクロプロピル) メチル) -2-(3,3-ジフルオロシクロブチル) アセトアミド (中間体 39) を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル) シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体 37 の合成において記載したように、標題化合物を調製した。混合物を 40℃にて2時間ではなく21時間攪拌し、粗残渣を分取 HPLC (XBridge C18、40%~100% MeCN/NH₄OH 水溶液 (20mM)) より精製し、続いてキラル固定相 (CHIRALCEL OD-H、21.2×250mm、5μm、15:85 MeOH/CO₂) を用いた SFC により精製して、標題化合物をクリーム色固体として得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (dd, J=7.3, 2.1Hz, 2H), 5.73 (hept, J=6.7Hz, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.62 (t, J=8.3Hz, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 4H), 1.46 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 1H), 0.60-0.53 (m, 3H), 0.49-0.43 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 605.3。

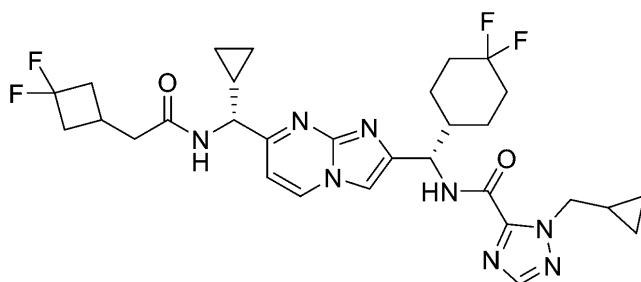
【0462】

実施例 15

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0463】

【化126】



【0464】

トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体 37 の合成において記載したように、標題化合物を調製した。混合物を 40℃にて2時間ではなく21時間攪拌し、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸 (12mg、0.07mmol) の追加のアリコート、EDCI (13mg、0.07mmol)、HOBt (9mg、0.07mmol)、DIPEA (13μL、0.08mmol) 及び ACN (0.2mL) と共に予め攪拌し、3時間後に加えた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 5.17 (dd, J=9.3, 7.8Hz, 1H), 4.62 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.53 (d, J=2.5Hz, 1H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 3H), 2.20-2

． 1 0 (m, 1 H) , 2 . 0 8 – 1 . 9 8 (m, 2 H) , 1 . 8 5 – 1 . 7 9 (m, 1 H) , 1 . 6 0 – 1 . 1 3 (m, 7 H) , 0 . 6 0 – 0 . 4 2 (m, 8 H) 。 MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 617.3。

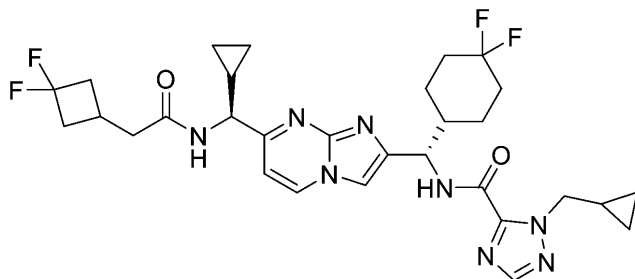
【0465】

実施例 16

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0466】

【化127】



【0467】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド(中間体39)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。混合物を40℃にて2時間ではなく21時間攪拌し、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸(12 mg、0.07 mmol)の追加のアリコート、EDCI(13 mg、0.07 mmol)、HOBt(9 mg、0.07 mmol)、DIPEA(13 μL、0.08 mmol)及びACN(0.2 mL)と共に予め攪拌し、3時間後に加えた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, J=6.9 Hz, 1H), 8.12(d, J=9.4 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.48(s, 1H), 6.92-6.83(m, 2H), 5.22-5.12(m, 1H), 4.62(t, J=8.3 Hz, 1H), 4.56-4.49(m, 2H), 2.84-2.67(m, 2H), 2.62-2.51(m, 1H), 2.51-2.47(m, 2H), 2.38-2.22(m, 3H), 2.17-1.98(m, 3H), 1.82-1.70(m, 2H), 1.56-1.48(m, 1H), 1.43-1.34(m, 2H), 1.27-1.24(m, 1H), 1.18-1.12(m, 1H), 0.62-0.41(m, 8H)。MS(ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 617.2。

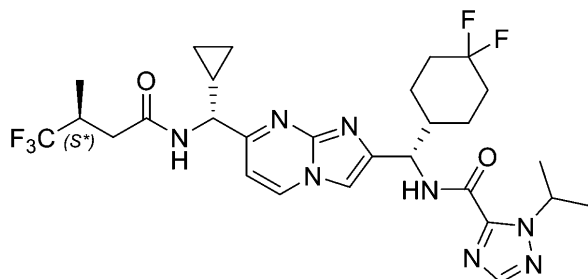
【0468】

実施例 17

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル((S*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0469】

【化 1 2 8】



10

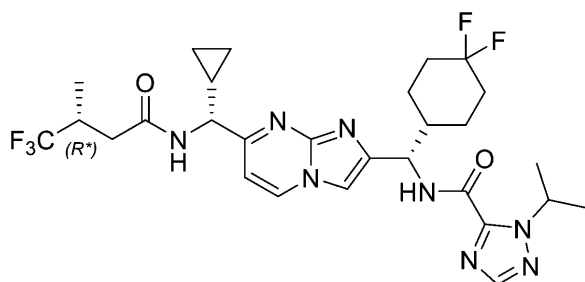
【0 4 7 0】

実施例 1 8

N - ((S) - (7 - ((R) - シクロプロピル ((R *) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - メチルブタンアミド) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド

【0 4 7 1】

【化 1 2 9】



20

【0 4 7 2】

N - ((1 S) - (7 - ((1 R) - シクロプロピル (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - メチルブタンアミド) メチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 1 - イソプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド (中間体 5 5) を、キラル固定相 (I C 2 × 1 5 c m 、 1 2 % I P A (0 . 3 % N P A を含む)) C O ₂ 中、1 0 0 バール、6 5 m L / 分) を用いた S F C を介して分離し、一対のジアステレオマーを得た。第 1 の溶出異性体は実施例 1 8 であり、第 2 の溶出異性体は実施例 1 7 であった。実施例 1 7 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 9 0 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 8 . 8 6 - 8 . 6 7 (m , 2 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 5 . 6 8 - 5 . 4 2 (m , 1 H) , 5 . 1 2 (t , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 4 . 3 7 - 4 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 8 4 - 2 . 6 8 (m , 1 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 6 (m , 2 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 6 9 (m , 2 H) , 1 . 6 8 - 1 . 6 0 (m , 1 H) , 1 . 4 7 - 1 . 3 4 (m , 7 H) , 1 . 3 1 - 1 . 1 9 (m , 3 H) , 1 . 0 8 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 0 . 5 9 - 0 . 4 5 (m , 3 H) , 0 . 4 5 - 0 . 3 7 (m , 1 H) 。 M S (E S I) m / z : [M + H] ⁺ 実測値 6 1 1 . 3 。実施例 1 8 : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 8 9 (d , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 8 . 8 0 (d d , J = 8 . 4 , 1 6 . 0 H z , 2 H) , 8 . 0 9 (d , J = 0 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 5 . 6 3 - 5 . 4 4 (m , 1 H) , 5 . 1 1 (t , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 5 - 4 . 1 9 (m , 1 H) , 2 . 8 1 - 2 . 6 9 (m , 1 H) , 2 . 3 2 - 2 . 2 4 (m , 1 H) , 2 . 2 0 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 0 9 - 1 . 9 6 (m , 2 H)

30

40

50

, 1.95–1.87 (m, 1H), 1.85–1.69 (m, 2H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 7H), 1.33–1.17 (m, 3H), 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.58–0.45 (m, 3H), 0.44–0.37 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 611.3。

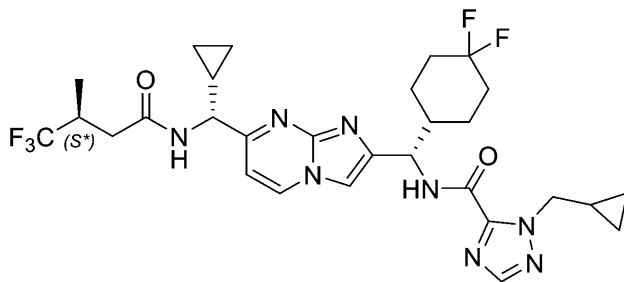
【0473】

実施例 19

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル((S*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0474】

【化130】



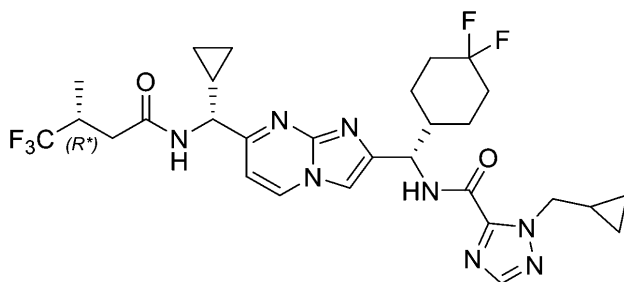
【0475】

実施例 20

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル((R*)-4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0476】

【化131】



【0477】

N-((1S)-(7-((1R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド (中間体 54) を、キラル固定相 (IC 2 × 15 cm、CO₂ 中 13% IPA、100 バール、65 mL/分) を用いた SFC により精製して、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例 20 であり、第2の溶出異性体は実施例 19 であった。実施例 20: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.06 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.51–4.36 (m, 2H), 4.33–4.21 (m, 1H), 2.

7.9–2.69 (m, 1H), 2.33–2.25 (m, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 2.09–1.94 (m, 2H), 1.93–1.87 (m, 1H), 1.86–1.70 (m, 2H), 1.69–1.61 (m, 1H), 1.43–1.31 (m, 1H), 1.31–1.17 (m, 4H), 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.59–0.52 (m, 1H), 0.52–0.44 (m, 4H), 0.44–0.33 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 623.3。実施例 19: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.06 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.50–4.39 (m, 2H), 4.37–4.28 (m, 1H), 2.82–2.71 (m, 1H), 2.36–2.28 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 2.09–1.94 (m, 2H), 1.93–1.87 (m, 1H), 1.86–1.69 (m, 2H), 1.69–1.59 (m, 1H), 1.42–1.31 (m, 1H), 1.31–1.18 (m, 4H), 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.58–0.44 (m, 5H), 0.44–0.33 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 623.3。

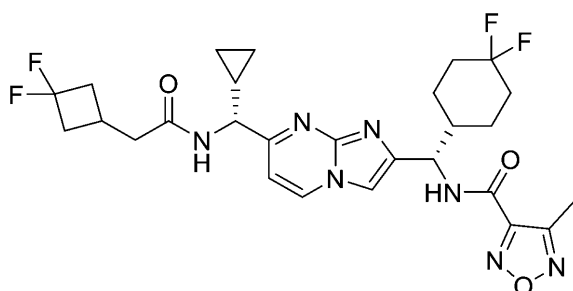
【0478】

実施例 21

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0479】

【化132】



【0480】

DCM (2.6 mL) 中の N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド (65 mg、0.14 mmol、中間体 36) の溶液を、氷浴で 0℃ まで冷却し、次に DIPEA (84 μ L、0.49 mmol)、続いて 4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボニルクロリド (51 mg、0.35 mmol、中間体 40) を加えた。得られた混合物を 0℃ にて 45 分間攪拌し、次いで氷浴から取り出し、19 時間かけて室温まで放置して温めた。その後、混合物を 0℃ まで冷却し、水でクエンチした。次いで、EtOAc (20 mL) を加え、層を分離した。水層を EtOAc (25 mL) で更に抽出し、有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC (XBridge C18、40%~100% の MeCN/ NH_4OH 水溶液 (20 mM)) によって精製して、標題化合物をクリーム色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J=9.0, 7.7$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.80–2.69 (m, 2H), 2.

6.0 (s, 3H), 2.58–2.51 (m, 1H), 2.51–2.45 (m, 2H), 2.35–2.12 (m, 4H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.84–1.63 (m, 3H), 1.54–1.35 (m, 2H), 1.24–1.13 (m, 1H), 0.65–0.56 (m, 3H), 0.54–0.44 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 578.2。

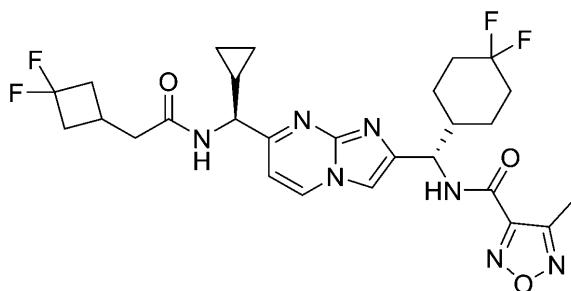
【0481】

実施例 22

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0482】

【化133】



【0483】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド(中間体39)を用いて、実施例21の合成において記載したように、標題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.90 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.26–5.18 (m, 1H), 4.62 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.82–2.67 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.59–2.52 (m, 1H), 2.52–2.47 (m, 2H), 2.38–2.11 (m, 4H), 2.10–1.99 (m, 2H), 1.82–1.62 (m, 3H), 1.55–1.33 (m, 2H), 1.21–1.11 (m, 1H), 0.61–0.53 (m, 3H), 0.53–0.44 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 578.2。

【0484】

実施例 23

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0485】

10

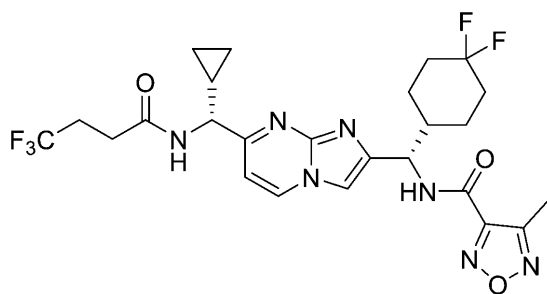
20

30

40

50

【化 1 3 4】



【0 4 8 6】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(中間体41)を用いて、実施例21の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.35(d, J=6.9Hz, 1H), 7.69(d, J=9.0Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 6.94-6.87(m, 2H), 5.22(dd, J=9.0, 7.7Hz, 1H), 4.62(t, J=8.3Hz, 1H), 2.60(s, 3H), 2.57-2.43(m, 4H), 2.27-2.12(m, 2H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.82-1.63(m, 3H), 1.55-1.32(m, 2H), 1.25-1.16(m, 1H), 0.66-0.57(m, 3H), 0.55-0.47(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値570.1。

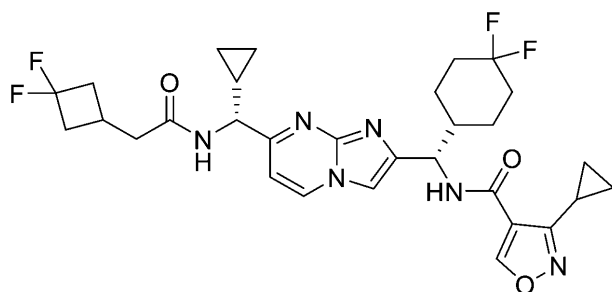
【0 4 8 7】

実施例24

3-シクロプロピル-N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0 4 8 8】

【化 1 3 5】



【0 4 8 9】

トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、3-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.76(s, 1H), 8.35(d, J=6.9Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.18(d, J=8.5Hz, 1H), 6.91(d, J=6.9Hz, 1H), 6.79(d, J=7.9Hz, 1H), 5.28-5.23(m, 1H), 4.59(t, J=8.3Hz, 1H), 2.81-2.67(m, 2H), 2.60-

2.50 (m, 1H), 2.49–2.46 (m, 2H), 2.34–2.24 (m, 2H), 2.23–2.12 (m, 3H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.81–1.64 (m, 3H), 1.57–1.48 (m, 1H), 1.42–1.34 (m, 1H), 1.20–1.05 (m, 5H), 0.63–0.58 (m, 3H), 0.54–0.48 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 603.2。

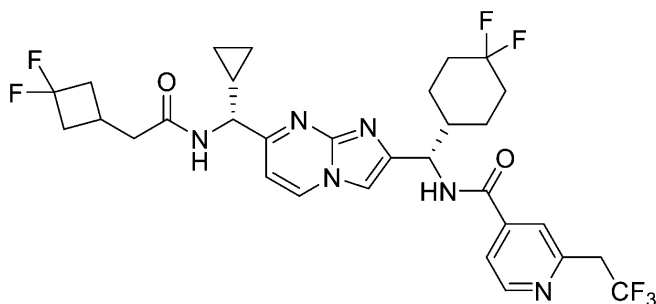
【0490】

実施例 25

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド

【0491】

【化136】



【0492】

トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。混合物を40℃にて2時間ではなく23時間攪拌した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (dd, J=5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.72–7.68 (m, 1H), 7.60 (dd, J=5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.32–5.24 (m, 1H), 4.59 (t, J=8.3 Hz, 1H), 3.67 (q, J=10.6 Hz, 2H), 2.81–2.67 (m, 2H), 2.61–2.49 (m, 1H), 2.49–2.44 (m, 2H), 2.34–2.24 (m, 2H), 2.20–2.12 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 2H), 1.79–1.60 (m, 3H), 1.55–1.31 (m, 2H), 1.22–1.16 (m, 1H), 0.64–0.58 (m, 3H), 0.54–0.48 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 655.2。

【0493】

実施例 26

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0494】

10

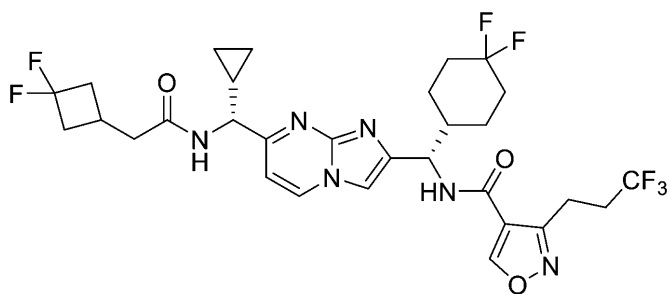
20

30

40

50

【化 1 3 7】



【0 4 9 5】

トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボン酸(中間体34)を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.76(s, 1H), 8.36(d, J=6.9Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(d, J=6.9Hz, 1H), 6.75(d, J=7.8Hz, 1H), 5.21(dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 4.58(dd, J=8.7, 7.9Hz, 1H), 3.24-3.17(m, 2H), 2.81-2.69(m, 2H), 2.67-2.53(m, 3H), 2.49-2.45(m, 2H), 2.33-2.24(m, 2H), 2.19-1.97(m, 4H), 1.84-1.63(m, 3H), 1.55-1.47(m, 1H), 1.37-1.29(m, 1H), 1.22-1.15(m, 1H), 0.64-0.58(m, 3H), 0.54-0.48(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値659.2。

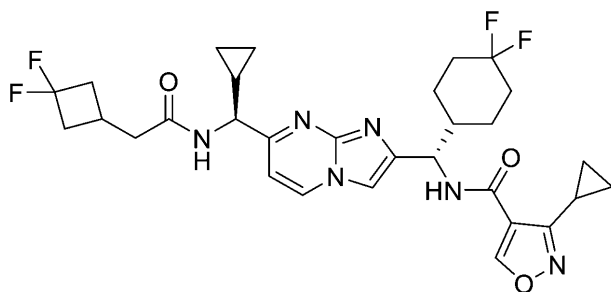
【0 4 9 6】

実施例27

3-シクロプロピル-N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0 4 9 7】

【化 1 3 8】



【0 4 9 8】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド(中間体39)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、3-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調

製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.29–5.23 (m, 1H), 4.60 (t, J=8.3 Hz, 1H), 2.83–2.70 (m, 2H), 2.61–2.51 (m, 1H), 2.50–2.46 (m, 2H), 2.36–2.25 (m, 2H), 2.25–2.19 (m, 1H), 2.18–1.99 (m, 4H), 1.80–1.64 (m, 3H), 1.56–1.34 (m, 2H), 1.20–1.06 (m, 5H), 0.61–0.54 (m, 3H), 0.52–0.45 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 603.2。

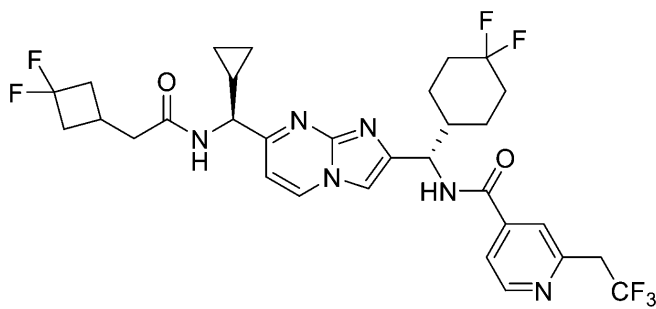
【0499】

実施例 28

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド

【0500】

【化139】



【0501】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド(中間体39)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (dd, J=5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.60 (dd, J=5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.30–5.27 (m, 1H), 4.61 (t, J=8.3 Hz, 1H), 3.67 (q, J=10.6 Hz, 2H), 2.80–2.71 (m, 2H), 2.61–2.51 (m, 1H), 2.50–2.47 (m, 2H), 2.36–2.24 (m, 2H), 2.20–2.00 (m, 4H), 1.80–1.62 (m, 3H), 1.56–1.49 (m, 1H), 1.42–1.34 (m, 1H), 1.21–1.13 (m, 1H), 0.61–0.55 (m, 3H), 0.51–0.44 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 655.2。

【0502】

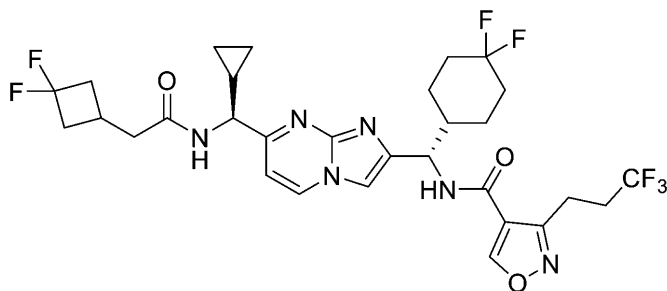
実施例 29

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4

ージフルオロシクロヘキシル) メチル) - 3 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0503】

【化140】



10

【0504】

N - ((R) - (2 - ((S) - アミノ (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) (シクロプロピル) メチル) - 2 - (3, 3-ジフルオロシクロプロチル) アセトアミドの代わりに、N - ((S) - (2 - ((S) - アミノ (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) (シクロプロピル) メチル) - 2 - (3, 3-ジフルオロシクロプロチル) アセトアミド (中間体39) を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル) シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) イソオキサゾール-4-カルボン酸 (中間体34) を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.21 (dd, J=8.6, 7.5Hz, 1H), 4.60 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.81-1.64 (m, 3H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H), 0.61-0.54 (m, 3H), 0.50-0.45 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 659.2。

20

30

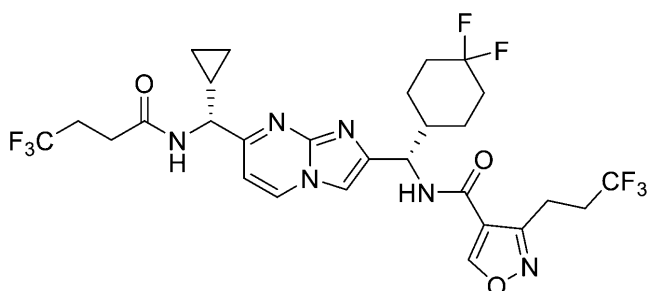
【0505】

実施例30

N - ((S) - (7 - ((R) - シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 3 - (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0506】

【化141】



40

50

【0507】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(中間体41)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イソオキサゾール-4-カルボン酸(中間体34)を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。混合物を40℃にて2時間ではなく4.5時間攪拌した。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.77(s, 1H), 8.37(d, J=6.9Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.05(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93(d, J=7.0Hz, 1H), 6.82(d, J=7.8Hz, 1H), 5.21(dd, J=8.5, 7.4Hz, 1H), 4.58(dd, J=8.8, 7.8Hz, 1H), 3.23-3.17(m, 2H), 2.65-2.42(m, 6H), 2.12-1.98(m, 3H), 1.79-1.62(m, 4H), 1.54-1.45(m, 1H), 1.37-1.28(m, 1H), 1.24-1.15(m, 1H), 0.65-0.59(m, 3H), 0.56-0.50(m, 1H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値651.2。

10

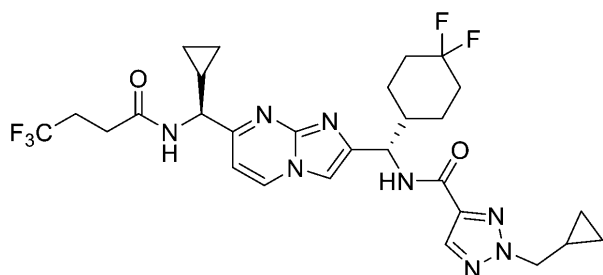
【0508】

実施例31

N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【0509】

【化142】



30

【0510】

攪拌棒を用いてバイアルに、N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(75mg、0.16mmol、中間体49)、MeCN(2mL)、HOBt(23mg、0.17mmol)及び2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(29mg、0.17mmol、中間体31)を入れた。反応物を5分間攪拌し、次いでEDCI(33mg、0.17mmol)及びヒューニツヒ塩基(0.042mL、0.25mmol)を加え、反応物を40℃にて30分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、水に注ぎ、EtOAcで希釈した。層を分離し、水相を更にEtOAc(2×5mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮してガラス状の固体を得た。粗物質をFCC(0~100%(EtOAc中10%MeOH)/ヘキサン)によって精製した。画分を含有する生成物を濃縮し、最小限のMeCN:水に取り、凍結乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(d, J=7.0Hz, 1H), 8.71(d,

40

50

$J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H), 8.41 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.05 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.15 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.36 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H), 4.28 (dd, $J = 7.9, 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), $2.49 - 2.41$ (m, 4 H), $2.20 - 2.10$ (m, 1 H), $2.09 - 1.93$ (m, 2 H), $1.93 - 1.86$ (m, 1 H), $1.85 - 1.67$ (m, 2 H), $1.67 - 1.56$ (m, 1 H), $1.44 - 1.32$ (m, 2 H), $1.31 - 1.18$ (m, 2 H), $0.60 - 0.51$ (m, 3 H), $0.51 - 0.37$ (m, 5 H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 609.3 。

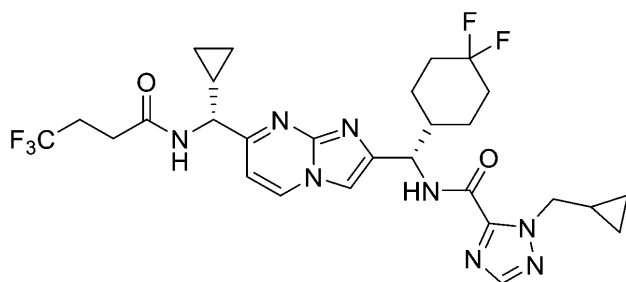
【0511】

実施例 32

N-((S)-(7-(R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0512】

【化143】



【0513】

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(中間体41)を用いて、2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の代わりに、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例31の合成において記載したように、標題化合物を調製した。物質を分取HPLC(XBridge(登録商標)Prep、 $5 \mu\text{M}$ 、C18 OBD(商標)、 $50 \times 100 \text{ mm}$ 、 $0 \sim 100\%$ アセトニトリル/水(20 mM の NH_4OH を含む))によって更に精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR(400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ $8.97 - 8.81$ (m, 2 H), 8.72 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.06 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 5.10 (t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), $4.52 - 4.37$ (m, 2 H), 4.28 (dd, $J = 7.8, 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), $2.48 - 2.39$ (m, 4 H), $2.22 - 2.09$ (m, 1 H), $2.09 - 1.94$ (m, 2 H), $1.94 - 1.85$ (m, 1 H), $1.85 - 1.68$ (m, 2 H), $1.68 - 1.59$ (m, 1 H), $1.41 - 1.30$ (m, 1 H), $1.29 - 1.15$ (m, 3 H), $0.59 - 0.34$ (m, 8 H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 609.2 。

【0514】

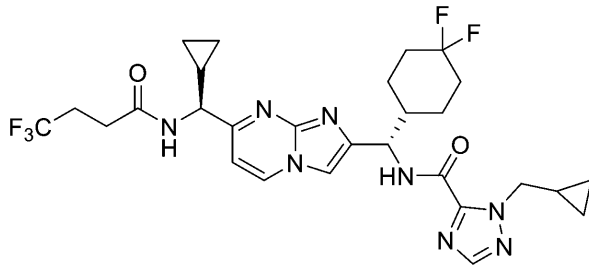
実施例 33

N-((S)-(7-(S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール

ールー５－カルボキサミド

【０５１５】

【化１４４】



10

【０５１６】

２－（シクロプロピルメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸の代わりに、１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－カルボン酸を用いて、実施例３１の合成において記載したように、標題化合物を調製した。物質を分取ＨＰＬＣ（ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）Ｐｒｅｐ、５μＭ、Ｃ１８ ＯＢＤ（商標）、５０×１００ｍｍ、０～１００％アセトニトリル／水（２０ｍＭのＮＨ４ＯＨを含む））によって更に精製して、標題化合物を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆）δ ８．９４－８．８３（*m*，２Ｈ），８．７２（*d*，*J*＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（*s*，１Ｈ），７．８４（*s*，１Ｈ），７．０６（*d*，*J*＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（*t*，*J*＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．３６（*m*，２Ｈ），４．３０（*dd*，*J*＝８．０，８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．５２（*m*，１Ｈ），２．４８－２．４０（*m*，３Ｈ），２．２２－２．１０（*m*，１Ｈ），２．０９－１．９３（*m*，２Ｈ），１．９３－１．６８（*m*，３Ｈ），１．６７－１．６０（*m*，１Ｈ），１．４４－１．３０（*m*，１Ｈ），１．３０－１．１６（*m*，３Ｈ），０．５７－０．３２（*m*，８Ｈ）。MS（ESI）*m/z*：[*M*＋*H*]⁺実測値６０９．３。

20

【０５１７】

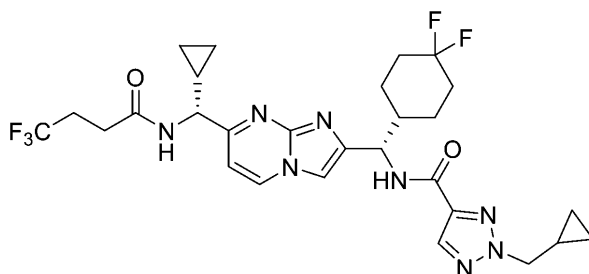
実施例３４

Ｎ－（（*S*）－（７－（（*R*）－シクロプロピル（４，４，４－トリフルオロブタンアミド）メチル）イミダゾ〔１，２－*a*〕ピリミジン－２－イル）（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）－２－（シクロプロピルメチル）－２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド

30

【０５１８】

【化１４５】



40

【０５１９】

Ｎ－（（*S*）－（２－（（*S*）－アミノ（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）イミダゾ〔１，２－*a*〕ピリミジン－７－イル）（シクロプロピル）メチル）－４，４，４－トリフルオロブタンアミドの代わりに、Ｎ－（（*R*）－（２－（（*S*）－アミノ（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）イミダゾ〔１，２－*a*〕ピリミジン－７－イル）（シクロプロピル）メチル）－４，４，４－トリフルオロブタンアミド（中間体４１）を用いて、実施例３１の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆）δ ８．８８（*d*，*J*＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），

50

8.72 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.05 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.15 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.27 (dd, J=7.8, 8.8 Hz, 1H), 2.49–2.40 (m, 4H), 2.21–2.10 (m, 1H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.86–1.66 (m, 2H), 1.66–1.58 (m, 1H), 1.41–1.31 (m, 2H), 1.31–1.17 (m, 2H), 0.60–0.50 (m, 3H), 0.50–0.36 (m, 5H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 609.3。

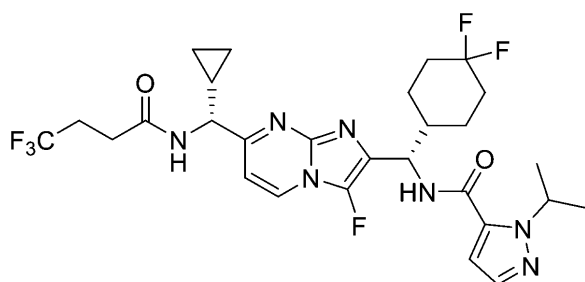
【0520】

実施例 35

N-((S)-(7-(R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【0521】

【化146】



【0522】

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(中間体57)を用いて、2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の代わりに、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて、実施例31の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.75–8.67 (m, 2H), 7.47 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.38 (spt, J=6.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=7.6, 8.9 Hz, 1H), 2.48–2.39 (m, 3H), 2.30–2.18 (m, 1H), 2.13–2.04 (m, 1H), 2.04–1.92 (m, 2H), 1.87–1.67 (m, 2H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.42–1.27 (m, 8H), 1.27–1.13 (m, 2H), 0.58–0.51 (m, 1H), 0.50–0.43 (m, 2H), 0.43–0.36 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 614.3。

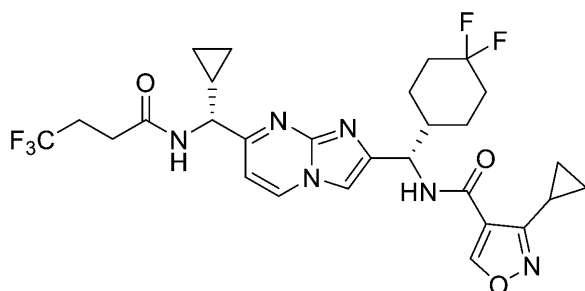
【0523】

実施例 36

3-シクロプロピル-N-((S)-(7-(R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソキサゾール-4-カルボキサミド

【0524】

【化147】



10

【0525】

N-((S)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(中間体41)を用いて、2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の代わりに、3-シクロプロピルイソオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例31の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.86 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=7.7, 8.8 Hz, 1H), 2.49-2.40 (m, 5H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H), 0.59-0.43 (m, 3H), 0.43-0.36 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 595.2。

20

30

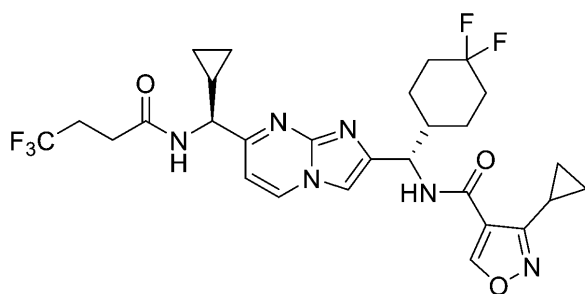
【0526】

実施例37

3-シクロプロピル-N-((S)-(7-((S)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0527】

【化148】



40

【0528】

2-(シクロプロピルメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の代わりに、3-シクロプロピルイソオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、実施例31の合成において記載したように、標題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz,

50

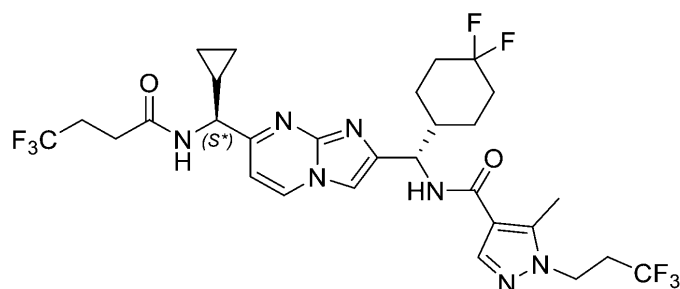
DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.86 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=7.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.48–2.39 (m, 5H), 2.22–2.11 (m, 1H), 2.10–1.94 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 1H), 1.85–1.70 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.47–1.35 (m, 1H), 1.34–1.26 (m, 1H), 1.26–1.19 (m, 1H), 1.04–0.94 (m, 2H), 0.93–0.82 (m, 2H), 0.57–0.50 (m, 1H), 0.50–0.42 (m, 2H), 0.42–0.37 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 595.3。
【0529】

実施例 38

N-((S)-(7-(S*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0530】

【化149】



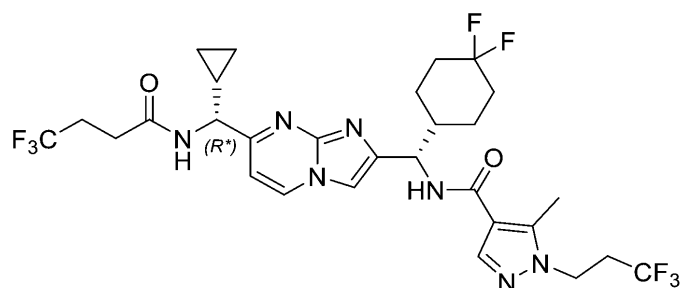
【0531】

実施例 39

N-((S)-(7-(R*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0532】

【化150】



【0533】

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (中間体 48) を、キラル固定相 (Whe l k-01 (R, R)、25×2 cm; 25:75 EtOH (0.1% DEA) / CO₂) を用いて S

FCにより精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例39であり、第2の溶出異性体は実施例38であった。実施例38：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 3H), 2.91-2.75 (m, 2H), 2.53-2.39 (m, 7H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 4H), 1.47-1.14 (m, 3H), 0.61-0.35 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 664.0。実施例39：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.02 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 3H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.49-2.39 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 2H), 0.57-0.36 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 664.2。

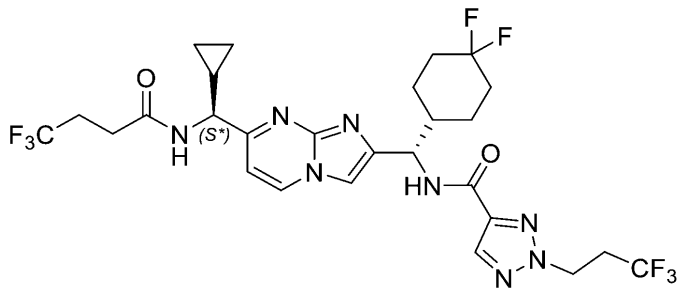
【0534】

実施例40

N-((S)-(7-((S*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【0535】

【化151】



【0536】

実施例41

N-((S)-(7-((R*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【0537】

10

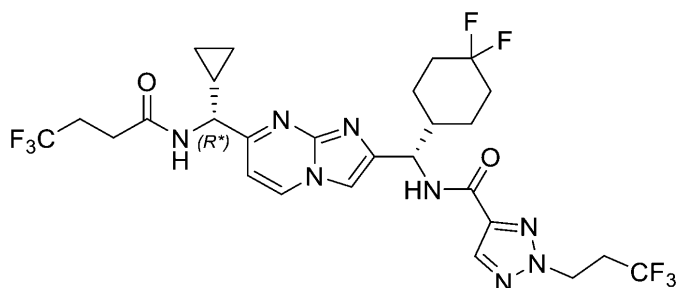
20

30

40

50

【化 1 5 2】



【0 5 3 8】

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(中間体47)を、キラル固定相(CHIRALPAK IA、25×2cm; 40:60 EtOH(0.1% DEA)/CO₂)を用いてSFCにより精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例41であり、第2の溶出異性体は実施例40であった。実施例40: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(d, J=6.9Hz, 1H), 8.72(d, J=7.6Hz, 1H), 8.47(d, J=9.0Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.05(d, J=7.0Hz, 1H), 5.15(t, J=8.6Hz, 1H), 4.77(t, J=6.7Hz, 2H), 4.27(t, J=8.2Hz, 1H), 3.12-2.98(m, 2H), 2.53-2.38(m, 4H), 2.22-2.10(m, 1H), 2.10-1.86(m, 3H), 1.86-1.66(m, 2H), 1.66-1.56(m, 1H), 1.43-1.16(m, 3H), 0.60-0.35(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値651.1。実施例41: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.87(d, J=6.9Hz, 1H), 8.71(d, J=7.5Hz, 1H), 8.46(d, J=9.0Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.05(d, J=6.9Hz, 1H), 5.15(t, J=8.6Hz, 1H), 4.76(t, J=6.7Hz, 2H), 4.31-4.25(m, 1H), 3.10-2.99(m, 2H), 2.51-2.40(m, 4H), 2.20-2.10(m, 1H), 2.09-1.93(m, 2H), 1.93-1.85(m, 1H), 1.85-1.67(m, 2H), 1.66-1.58(m, 1H), 1.42-1.31(m, 1H), 1.31-1.17(m, 2H), 0.57-0.37(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値651.1。

【0 5 3 9】

実施例42

N-((S)-(7-((S*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0 5 4 0】

10

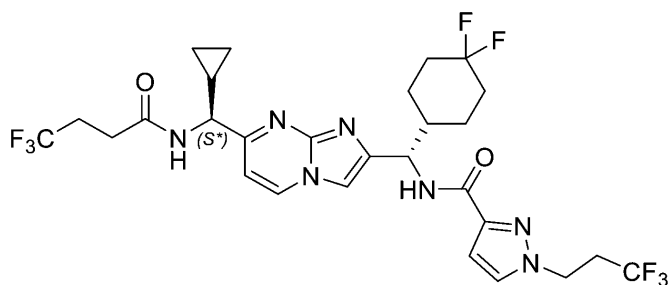
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

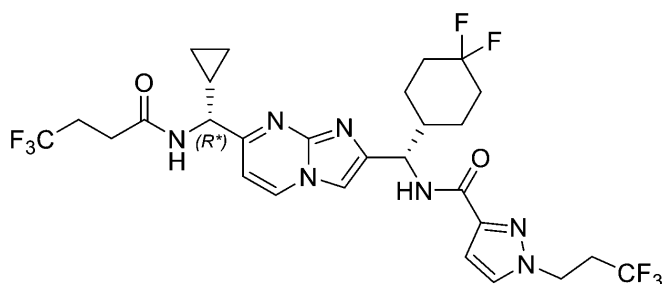
【 0 5 4 1】

実施例 4 3

N-((S)-7-((R*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【 0 5 4 2】

【化 1 5 4】



20

【 0 5 4 3】

N-((1S)-7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(中間体46)を、キラル固定相(CHIRALPAK AD-H、25×2cm; 15:85 MeOH(0.1% DEA)/CO₂)を用いてSFCにより精製し、一对のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例43であり、第2の溶出異性体は実施例42であった。実施例42: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(d, J=6.9Hz, 1H), 8.73(d, J=7.6Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 7.91(d, J=2.4Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.06(d, J=7.0Hz, 1H), 6.67(d, J=2.3Hz, 1H), 5.16-5.11(m, 1H), 4.47(t, J=7.0Hz, 2H), 4.28(dd, J=8.9, 7.6Hz, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.52-2.41(m, 4H), 2.15-1.66(m, 6H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.39-1.18(m, 3H), 0.57-0.38(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値650.3。実施例43: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(d, J=6.9Hz, 1H), 8.71(d, J=7.7Hz, 1H), 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 7.90(d, J=2.3Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.05(d, J=7.0Hz, 1H), 6.67(d, J=2.4Hz, 1H), 5.13(t, J=8.5Hz, 1H), 4.46(t, J=7.0Hz, 2H), 4.32-4.27(m, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.55-2.40(m, 4H), 2.15-1.92(m, 3H), 1.92-1.65(m, 3H), 1.65-1.57(m, 1H),

30

40

50

1.39–1.30 (m, 1H), 1.30–1.17 (m, 2H), 0.57–0.37 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 650.3。

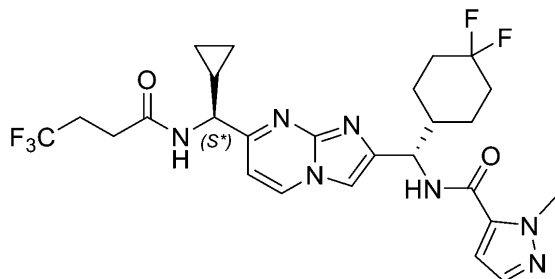
【0544】

実施例 44

N-((S)-(7-((S*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【0545】

【化155】



10

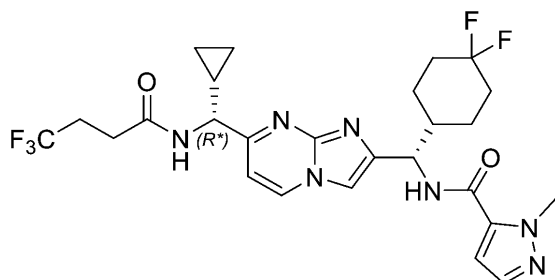
【0546】

実施例 45

N-((S)-(7-((R*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【0547】

【化156】



20

30

【0548】

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (中間体 45) を、キラル固定相 (CHIRALPAK AD-H、25×2 cm; 20:80 MeOH (0.1% DEA) / CO₂) を用いて SFC により精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例 45 であり、第2の溶出異性体は実施例 44 であった。実施例 44: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.77–8.66 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.08–6.99 (m, 2H), 5.11 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.30–4.22 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.57–2.37 (m, 4H), 2.27–2.14 (m, 1H), 2.12–1.59 (m, 6H), 1.46–1.14 (m, 3H), 0.59–0.35 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 568.3。実施例 45: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.0 Hz, 1H),

40

50

7.05–7.01 (m, 2H), 5.11 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.29–4.24 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.53–2.40 (m, 4H), 2.24–2.15 (m, 1H), 2.10–1.94 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 1H), 1.85–1.63 (m, 3H), 1.44–1.34 (m, 1H), 1.32–1.17 (m, 2H), 0.57–0.37 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 568.3。

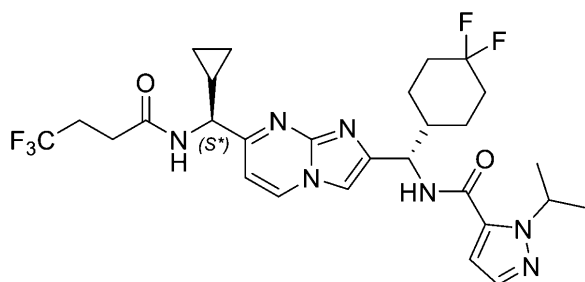
【0549】

実施例 46

N-((S)-(7-((S*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【0550】

【化157】



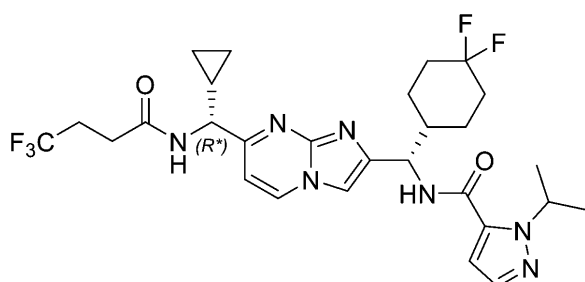
【0551】

実施例 47

N-((S)-(7-((R*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【0552】

【化158】



【0553】

N-((1S)-(7-(シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (中間体 44) を、キラル固定相 (Whe l k-01 (S, S)、25×2 cm; 25:75 Me OH/CO₂) を用いて SFC により精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例 47 であり、第2の溶出異性体は実施例 46 であった。実施例 46: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.74–8.70 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.43–5.36 (m, 1H), 5.14 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.31–4.26 (m, 1H), 2.54–2.41 (m, 4H), 2.24–2.1

6 (m, 1H), 2.10–1.95 (m, 2H), 1.92–1.85 (m, 1H), 1.84–1.64 (m, 3H), 1.46–1.19 (m, 9H), 0.57–0.51 (m, 1H), 0.51–0.44 (m, 2H), 0.43–0.38 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 596.3。実施例 47: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.78–8.67 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.04 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.44–5.34 (m, 1H), 5.12 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.27 (t, J=8.3 Hz, 1H), 2.56–2.40 (m, 4H), 2.25–2.16 (m, 1H), 2.11–1.93 (m, 2H), 1.93–1.61 (m, 4H), 1.46–1.16 (m, 9H), 0.57–0.36 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 596.3。

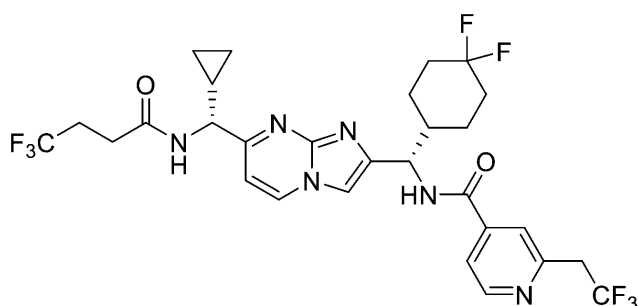
【0554】

実施例 48

N-((S)-(7-(R)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソニコチンアミド

【0555】

【化159】



【0556】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-4,4,4-トリフルオロブタンアミド(中間体 41)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-カルボン酸を用いて、中間体 37 の合成において記載したように、標題化合物を調製した。混合物を 40℃にて 2 時間ではなく 21 時間攪拌した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.76–8.70 (m, 1H), 8.37 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.93 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.29 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.62–4.56 (m, 1H), 3.67 (q, J=10.6 Hz, 2H), 2.57–2.42 (m, 4H), 2.22–2.11 (m, 2H), 2.09–1.98 (m, 2H), 1.82–1.63 (m, 3H), 1.55–1.49 (m, 1H), 1.41–1.32 (m, 1H), 1.24–1.18 (m, 1H), 0.65–0.59 (m, 3H), 0.56–0.50 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 647.2。

【0557】

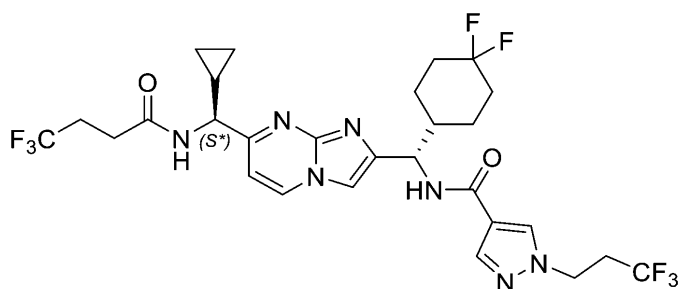
実施例 49

N-((S)-(7-((S*)-シクロプロピル(4,4,4-トリフルオロブタン

アミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【0558】

【化160】



10

【0559】

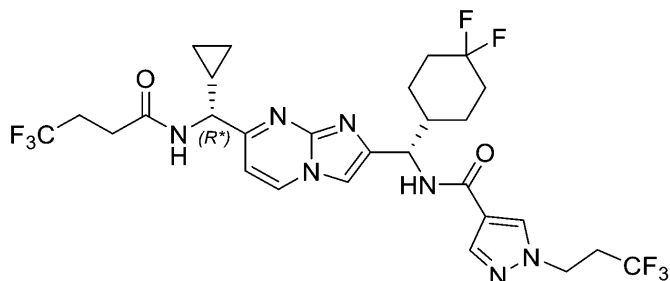
実施例50

N-((S) - (7 - (R*) - シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

【0560】

【化161】



30

【0561】

N-((1S) - (7 - (シクロプロピル (4, 4, 4-トリフルオロブタンアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (中間体43) を、キラル固定相 (CHIRALPAK AD-H、25×3cm; 45:55 EtOH/CO₂) を用いてSFCにより精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例50であり、第2の溶出異性体は実施例49であった。実施例49: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.73 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.40-8.28 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.03 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.12 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.25 (t, J=8.3Hz, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 4H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 2H), 1.92-1.58 (m, 4H), 1.45-1.13 (m, 3H), 0.58-0.34 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 650.3。実施例50: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, J=6.7Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.40-8.27 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.03 (d, J=6.9Hz, 1H), 5.13 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.

40

50

8 Hz, 2H), 4.27 (t, J=8.3 Hz, 1H), 2.96–2.81 (m, 2H), 2.53–2.40 (m, 4H), 2.23–2.11 (m, 1H), 2.11–1.93 (m, 2H), 1.93–1.61 (m, 4H), 1.49–1.15 (m, 3H), 0.60–0.35 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 650.3。

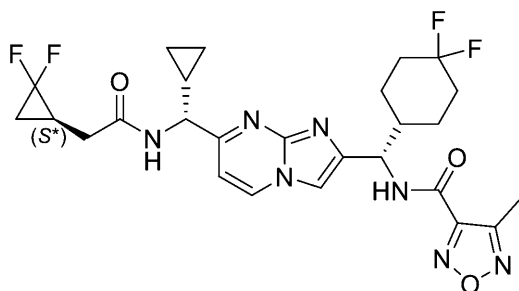
【0562】

実施例 51

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((S*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0563】

【化162】



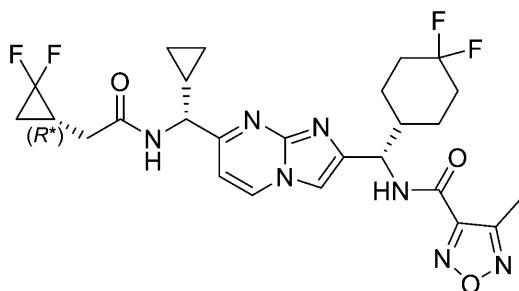
【0564】

実施例 52

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0565】

【化163】



【0566】

ACN (5.8 mL) 中の N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド (125 mg、0.28 mmol、中間体 59) の溶液に、TCFH (80 mg、0.28 mmol)、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸 (30 mg、0.24 mmol) 及び 1-メチルイミダゾール (0.1 mL、1.25 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。その後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ベーシック HPLC、続いて分取 HPLC (不規則な露出シリカ、0.2% / 98% / 2% NH₄OH / DCM / MeOH) に

よって精製した。この物質を、アキラルSFC（AMINO 6mm、250×21.2mm、12:88 MeOH（0.3% *i*-PrNH₂）/CO₂）、続いてキラル固定相（Whelek-O1（S,S）、21.2×250mm、5mm、25:75 *i*-PrOH（0.3% *i*-PrNH₂）/CO₂）を用いたSFCによって更に精製し、一対のジアステレオマーを得た。第1の溶出異性体は実施例52であり、第2の溶出異性体は実施例51であった。実施例51：¹H NMR（500MHz, CDCl₃）δ 8.35（d, J=6.9Hz, 1H）, 7.70（d, J=9.0Hz, 1H）, 7.47（s, 1H）, 6.91（d, J=6.9Hz, 1H）, 6.87（d, J=7.8Hz, 1H）, 5.21（dd, J=9.0, 7.8Hz, 1H）, 4.62（t, J=8.2Hz, 1H）, 2.60（s, 3H）, 2.54–2.35（m, 2H）, 2.26–2.12（m, 2H）, 2.08–1.99（m, 2H）, 1.94–1.87（m, 1H）, 1.82–1.65（m, 3H）, 1.55–1.50（m, 2H）, 1.46–1.35（m, 1H）, 1.27–1.22（m, 1H）, 1.13–1.06（m, 1H）, 0.65–0.58（m, 3H）, 0.54–0.47（m, 1H）。MS（ESI）*m/z*：[M+H]⁺実測値564.2。実施例52：¹H NMR（500MHz, CDCl₃）δ 8.34（d, J=6.9Hz, 1H）, 7.70（d, J=9.0Hz, 1H）, 7.47（s, 1H）, 6.91（d, J=6.9Hz, 1H）, 6.84（d, J=7.9Hz, 1H）, 5.21（dd, J=8.9, 7.8Hz, 1H）, 4.63（t, J=8.3Hz, 1H）, 2.60（s, 3H）, 2.52–2.36（m, 2H）, 2.26–2.13（m, 2H）, 2.08–2.00（m, 2H）, 1.95–1.86（m, 1H）, 1.80–1.67（m, 3H）, 1.55–1.48（m, 3H）, 1.41–1.35（m, 1H）, 1.10–1.04（m, 1H）, 0.64–0.58（m, 3H）, 0.54–0.48（m, 1H）。MS（ESI）*m/z*：[M+H]⁺実測値564.2。

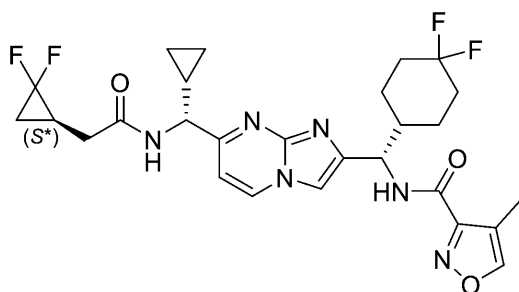
【0567】

実施例53

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((S*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド

【0568】

【化164】



【0569】

実施例54

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド

【0570】

10

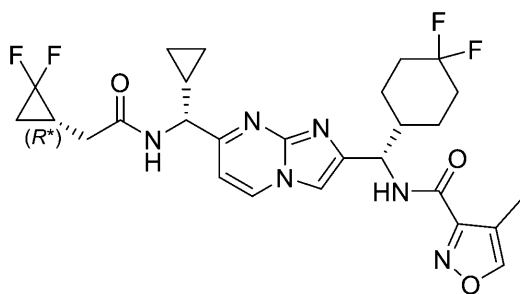
20

30

40

50

【化 1 6 5】



【0 5 7 1】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド(中間体59)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、4-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸を用いて、中間体37の合成に記載のとおり、実施例53及び54を調製した。ジアステレオマーの純粋な混合物(実施例53及び54)を、キラル固定相(Whe l k-O1(S,S)、21.2×250mm、5mm、25:75 i-PrOH(0.3% i-PrNH₂)/CO₂)を用いたSFCによって分離した。第1の溶出異性体は実施例54であり、第2の溶出異性体は実施例53であった。実施例53: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, J=6.9Hz, 1H), 8.24-8.20(m, 1H), 7.59(d, J=9.1Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 6.90(dd, J=16.5, 7.4Hz, 2H), 5.23(dd, J=9.2, 7.8Hz, 1H), 4.64(t, J=8.2Hz, 1H), 3.76-3.45(m, 2H), 2.53(dd, J=15.8, 6.8Hz, 1H), 2.41-2.32(m, 1H), 2.25-2.23(m, 3H), 2.18-2.11(m, 1H), 2.08-1.99(m, 2H), 1.96-1.85(m, 1H), 1.78-1.65(m, 3H), 1.44-1.34(m, 1H), 1.26-1.07(m, 3H), 0.65-0.46(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値563.2。実施例54: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, J=6.9Hz, 1H), 8.25-8.19(m, 1H), 7.60(d, J=9.1Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 6.89(d, J=6.9Hz, 2H), 5.23(dd, J=9.2, 7.7Hz, 1H), 4.65(t, J=8.2Hz, 1H), 3.76-3.47(m, 2H), 2.54-2.46(m, 1H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.25-2.24(m, 3H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.75-1.67(m, 2H), 1.55-1.47(m, 2H), 1.43-1.35(m, 1H), 1.26-1.19(m, 2H), 1.11-1.03(m, 1H), 0.65-0.45(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値563.2。

【0 5 7 2】

実施例55

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((S*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0 5 7 3】

10

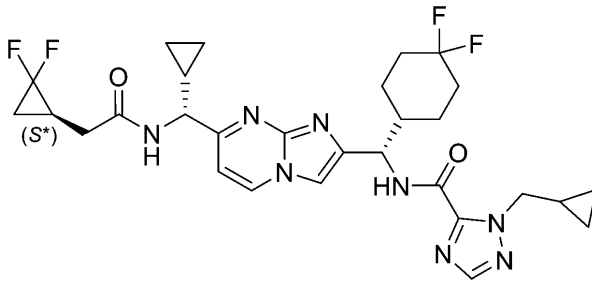
20

30

40

50

【化 1 6 6】



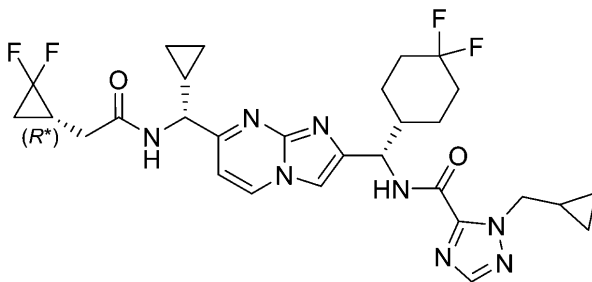
10

【0 5 7 4】

実施例 5 6 N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド(中間体 5 9)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド

【0 5 7 5】

【化 1 6 7】



20

【0 5 7 6】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド(中間体 5 9)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、1-(シクロプロピルメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸を用いて、中間体 3 7 の合成に記載のとおり、実施例 5 5 及び 5 6 を調製した。混合物を 40℃にて 2 時間ではなく 24 時間攪拌し、2 時間後に EDCI (43 mg、0.26 mmol) の追加アリコートを加えた。実施例 5 5 及び 5 6 を、キラル固定相 (Whe l k-O1 (S, S)、21.2×250 mm、5 mm、25:75 i-PrOH (0.3% i-PrNH₂)/CO₂) を用いて SFC により分離した。第 1 の溶出異性体は実施例 5 6 であり、第 2 の溶出異性体は実施例 5 5 であった。実施例 5 5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.90 (dd, J=15.5, 7.4 Hz, 2H), 5.17 (dd, J=9.3, 7.8 Hz, 1H), 4.63 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 1H), 0.66-0.41 (m, 8H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺ 実測値 603.3。実施例 5 6: ¹H NMR (400 MHz, CD

30

40

50

Cl_3) δ 8.33 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.89 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 5.17 (dd, $J=9.3, 7.8$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.57–4.45 (m, 2H), 2.55–2.46 (m, 1H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.19–2.10 (m, 1H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.79–1.63 (m, 4H), 1.57–1.48 (m, 2H), 1.43–1.33 (m, 2H), 1.27–1.18 (m, 2H), 1.11–1.04 (m, 1H), 0.64–0.41 (m, 8H).
MS (ESI) m/z : $[M+H]^+$ 実測値 603.2.

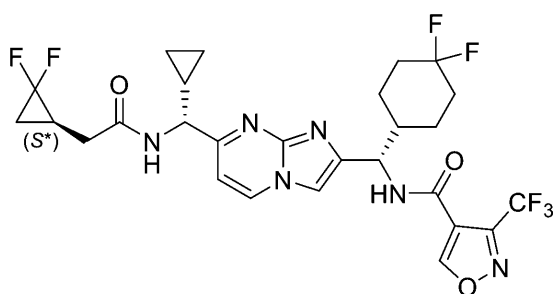
【0577】

実施例 57

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((S*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0578】

【化168】



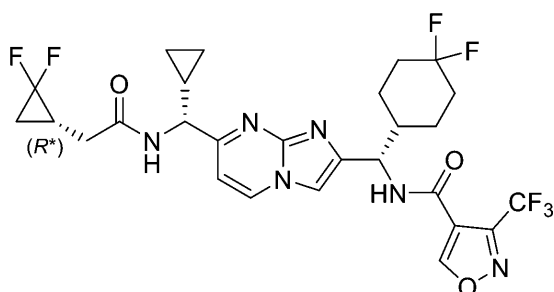
【0579】

実施例 58

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((R*)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

【0580】

【化169】



【0581】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)アセトアミド(中間体59)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)

シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、3-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボン酸を用いて、中間体37の合成に記載のとおり、実施例57及び58を調製した。実施例57及び58を、キラル固定相(Whe l k-O1(S,S)、21.2×250mm、5mm、15:85 EtOH/CO₂)を用いたSFCにより分離した。第2の溶出ジアステレオマー(実施例57)を、キラル固定相(Whe l k-O1(S,S)、21.2×250mm、5mm、15:85 EtOH/CO₂)を用いたSFCにより再精製した。第1の溶出異性体は実施例58であり、第2の溶出異性体は実施例57であった。実施例57:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.03-8.96(m, 1H), 8.36(d, J=6.9Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(d, J=6.9Hz, 1H), 6.85(d, J=7.7Hz, 1H), 5.22(t, J=8.0Hz, 1H), 4.58(t, J=8.2Hz, 1H), 2.52-2.37(m, 2H), 2.18-2.11(m, 2H), 2.05-1.86(m, 3H), 1.70-1.64(m, 2H), 1.61-1.50(m, 2H), 1.36-1.25(m, 2H), 1.23-1.17(m, 1H), 1.14-1.06(m, 1H), 0.64-0.48(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値617.2。実施例58:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.01-8.95(m, 1H), 8.36(d, J=6.9Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.17(d, J=8.5Hz, 1H), 6.93(d, J=6.9Hz, 1H), 6.80(d, J=7.8Hz, 1H), 5.22(t, J=7.9Hz, 1H), 4.60(t, J=8.2Hz, 1H), 2.53-2.36(m, 2H), 2.20-2.09(m, 2H), 2.06-1.86(m, 3H), 1.81-1.74(m, 1H), 1.67-1.64(m, 1H), 1.58-1.47(m, 2H), 1.38-1.18(m, 3H), 1.12-1.04(m, 1H), 0.66-0.48(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値617.2。

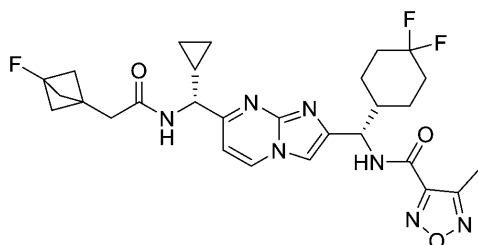
【0582】

実施例59

N-((S)- (7- ((R)-シクロプロピル (2- (3-フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) アセトアミド) メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0583】

【化170】



【0584】

ACN(3mL)中の2-ジアゾ-1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)エタン-1-オン(50mg、0.32mmol、中間体65)、N-((S)- (7- ((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-2-イル) (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル) -4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(75mg、0.16mmol、中間体63)及びDIPEA(0.17mL、0.98mmol)の溶液に、安息香酸銀(I)(7mg、0.03mmol)を加えた。得られた混合物を45℃にて2時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。残渣を分取HPLC(Phenomenex Gemini-NX

C18、30×75mm、3mm、40～70% ACN／水（0.05% NH₄OH+10mMのNH₄HCO₃）によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.34（d，J=6.8Hz，1H），7.73（d，J=9.0Hz，1H），7.46（s，1H），6.89（d，J=6.8Hz，1H），6.83（d，J=8.1Hz，1H），5.20（t，J=8.4Hz，1H），4.60（t，J=8.4Hz，1H），2.65–2.53（m，5H），2.04（d，J=2.4Hz，10H），1.83–1.66（m，3H），1.57–1.29（m，2H），1.23–1.10（m，1H），0.67–0.45（m，4H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺実測値572.2。

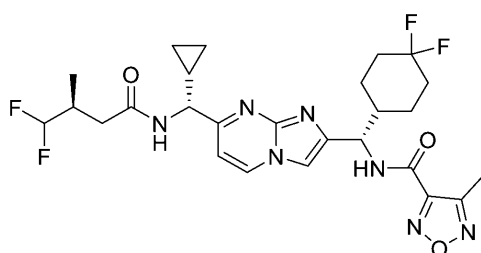
【0585】

実施例60

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル((S)-4,4-ジフルオロ-3-メチルブタンアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0586】

【化171】



【0587】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)の代わりに、N-((S)-(7-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド（中間体63）を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、(S)-4,4-ジフルオロ-3-メチルブタンアミドを用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。反応を40℃で2時間ではなく室温で30分間行い、その後、混合物を濃縮乾固し、分取HPLC（Phenomenex Gemini-NX C18、30×75mm、3mm、40～70% ACN／水（0.05% NH₄OH+10mMのNH₄HCO₃））で精製し、標題化合物を得た。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 8.37（d，J=6.8Hz，1H），7.75（d，J=9.2Hz，1H），7.50（s，1H），6.93（d，J=6.8Hz，2H），5.98–5.59（m，1H），5.23（t，J=8.4Hz，1H），4.64（t，J=8.4Hz，1H），2.62（s，3H），2.58–2.46（m，2H），2.32–1.98（m，5H），1.87–1.67（m，3H），1.60–1.33（m，2H），1.30–1.17（m，1H），1.07（dd，J=19.6，6.8Hz，3H），0.74–0.45（m，4H）。MS（ESI）m/z：[M+H]⁺実測値566.4。

【0588】

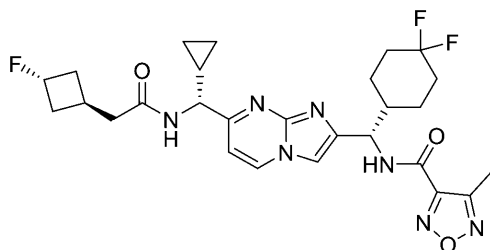
実施例61

N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-((1r,3S)-3-フルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジ

アゾール-3-カルボキサミド

【0589】

【化172】



10

【0590】

N-((R)-(2-((S)-アミノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)(シクロプロピル)メチル)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミドの代わりに、N-((S)-(7-((R)-アミノ(シクロプロピル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(中間体63)を用いて、トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、2-((1r,3s)-3-フルオロシクロブチル)酢酸を用いて、中間体37の合成において記載したように、標題化合物を調製した。反応を40℃で2時間ではなく室温で30分間行い、その後、混合物を濃縮乾固し、分取HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18、30×75mm、3mm、35~65% ACN/水(0.05% NH₄OH+10mMのNH₄HCO₃))で精製し、標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.37(d, J=7.0Hz, 1H), 7.80(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 6.96-6.82(m, 2H), 5.30-5.01(m, 2H), 4.64(t, J=8.3Hz, 1H), 2.88-2.71(m, 1H), 2.67-2.56(m, 3H), 2.54-2.36(m, 4H), 2.32-2.00(m, 6H), 1.88-1.69(m, 3H), 1.60-1.15(m, 3H), 0.68-0.45(m, 4H)。MS(ESI) m/z: [M+H]⁺実測値560.4。

20

30

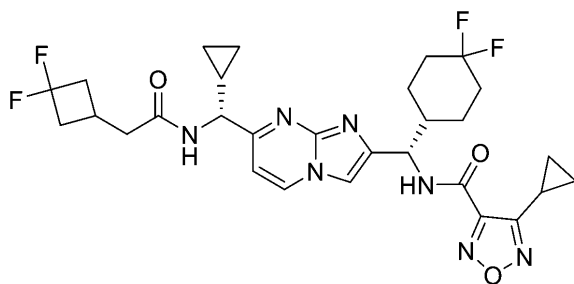
【0591】

実施例62

4-シクロプロピル-N-((S)-(7-((R)-シクロプロピル(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アセトアミド)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イル)(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【0592】

【化173】



40

【0593】

トランス-2-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、4-シクロプロピル-1,2,5-オキサジアゾール-3-カルボン酸(CAS1083

50

246-26-7)を用いて、中間体37の合成について記載したように標題化合物を調製した。溶液を40℃で2時間ではなく室温で30分間攪拌した。粗物質を分取HPLC (Boston Green ODS、150×30mm、5mm、10~40% ACN/水(0.05% NH₄OH))によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.90 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.05 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.16 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.40 (br s, 2H), 2.35 (d, J=13.6Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.02 (d, J=10.3Hz, 2H), 1.94-1.60 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 1H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.57-0.43 (m, 3H), 0.43-0.35 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺実測値604.2。

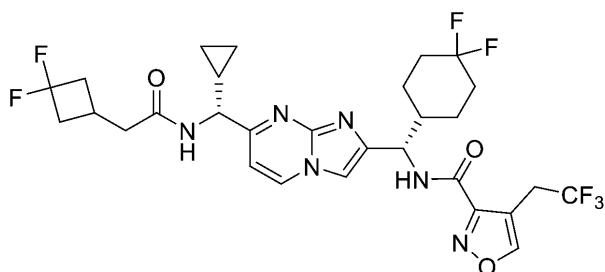
【0594】

実施例63

N-((S)- (7- ((R)-シクロプロピル (2- (3,3-ジフルオロシクロブチル) アセトアミド) メチル) イミダゾ [1,2-a] ピリミジン-2-イル) (4,4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル) -4- (2,2,2-トリフルオロエチル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【0595】

【化174】



【0596】

トランス-2- (トリフルオロメチル) シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに、4- (2,2,2-トリフルオロエチル) イソオキサゾール-3-カルボン酸 (中間体68)を用いて、ACN、の代わりに、DCMを用いて、中間体37の合成について記載したように標題化合物を調製した。溶液を40℃で2時間ではなく室温で30分間攪拌した。粗物質を分取HPLC (Boston Green ODS、150×30mm、5mm、10~40% ACN/水(0.05% NH₄OH))によって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20-9.11 (m, 2H), 8.90 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.13 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.23 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.77 (q, J=11.2Hz, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.40 (br s, 2H), 2.34 (d, J=11.8Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.00 (d, J=7.8Hz, 2H), 1.91-1.58 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.57-0.43 (m, 3H), 0.42-0.34 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M+H]⁺実測値645.4。

【0597】

インビトロでの生物学的データ

IL-17A (FLAG-タグ付) : IL-17RA (His-タグ付) 結合破壊Eu

ーHTRFアッセイ

IL-17A（配列番号1）のFLAGタグに対する抗体は、HTRFドナー発色団（ユーロピウム-クリプテート）で標識される。IL-17Aは、二量体として存在し、ループにまたがる分子内ジスルフィド架橋の形成により、この四次構造に「ロック」されている。アッセイで使用されるIL-17RAの構築物は、受容体の外膜部分を除外し、C末端10xHisタグ（配列番号：2）に融合される。IL-17RAキメラのHisタグに対する抗体は、HTRFアクセプター発色団（「D2」）で標識される。蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）はドナー発色団のアクセプターへの近傍に依存し、IL-17AとIL-17RAの結合が中断されるとFRETが減少／消失する。したがって、このアッセイは、ドナー対アクセプターの蛍光強度をモニターすることにより、IL-17A及びIL-17RAの結合に対する化合物の影響を評価することができる。アッセイは以下のように実行される。

【0598】

合計22希釈ポイントの2倍連続希釈化合物溶液40nLを1536ウェル、白色、低容量、非結合プレート（Greiner #782904）の各ウェルに追加し、次にPBS+0.01% Triton-X100の溶液中の2倍の最終濃度（2.5nM）のFLAGタグ付きIL-17Aを各ウェルに2μL加える。アッセイプレートを短時間遠心分離し、次いで室温にて1時間インキュベートする。2×5nMの10HISxIL-17RA、2×2.5nMのEu-anti-FLAG（CISBIO）、2×5nMのD2-anti-HIS（CISBIO）を含有する混合溶液を、PBS+0.01% Triton-X100+200mMフッ化カリウム（Sigma 60238）中で調製し、2μLの混合物をアッセイプレートの各ウェルに加える。プレートを短時間遠心分離し、次いで室温にて2時間インキュベートする。ドナー（620nm）とアクセプター（665nm）の波長におけるHTRF強度は、BMG Pherastarを使用して測定される。2つの波長における強度の比を計算し、化合物濃度に対してプロットし、データを1サイト競合モデルに適合させて、化合物のIC₅₀を求める。

【0599】

IL-17Aは、二量体受容体IL-17RA／RCへの結合を介してケラチノサイトに直接作用し、乾癬病変組織で上昇することが知られている多数の炎症メディエーターの産生を促進する。IL-17AとIL-17Rの相互作用を阻害するIL-17A低分子阻害剤は、ケラチノサイトなどの標的細胞におけるIL-17Aのシグナル伝達を阻害することができる。化合物の機能活性は、ヒト正常ケラチノサイト（NHK）におけるIL-17A誘導G-CSF産生への影響について評価される。

【0600】

NHKアッセイ

成人の正常ヒトケラチノサイトを、フラスコ内のケラチノサイト増殖培地（Lonza）で約90%のコンフルエンスまで培養した後、細胞を384ウェルプレートに3000～4000細胞／ウェルの密度で移す。組換えヒトIL-17A（Gibco PHC9174）を滴定化合物又はDMSOと共に室温で1時間プレインキュベートし、次いで細胞培養プレートに加える。5% FBSを含有する培養液中で、IL-17Aの最終濃度は5ng/mLであり、DMSOは0.2%である。細胞を37℃で24時間培養／処理する。上清を回収し、ヒトG-CSFキット（CisBio）を使用したHTRF技術によってG-CSF産生を測定する。G-CSF濃度を標準曲線から外挿し、GraphPad Prismを使用してIC₅₀を求める。CellTiter-Gloキット（Promega）を使用して細胞生存率も評価し、細胞生存率に対する化合物の効果をDMSO対照と比較する。

【0601】

化合物が複数回試験された場合、示されたIC₅₀値は測定値の単純平均である。

【0602】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

実施例	HTRF IC ₅₀ (μ M)	NHK IC ₅₀ (μ M)
1	0. 29	0. 39
2	3. 7	6. 2
3	3. 1	0. 64
4	1. 8	1. 2
5	0. 70	0. 96
6	2. 7	2. 1
7	0. 52	0. 88
8	1. 1	6. 0
9	1. 8	0. 61
10	4. 1	5. 8
11	0. 66	0. 54
12	6. 0	> 20
13	0. 34	0. 50
14	17	> 20
15	0. 29	1. 4
16	12	> 20
17	0. 22	1. 1
18	0. 58	2. 0
19	0. 26	1. 2
20	0. 47	2. 8
21	0. 099	0. 59
22	6. 2	> 20
23	0. 13	0. 52
24	0. 18	0. 18
25	0. 31	0. 21
26	0. 13	0. 11
27	3. 8	2. 6
28	5. 4	1. 2
29	2. 3	2. 6
30	0. 11	0. 074
31	3. 0	> 20

10

20

30

【 0 6 0 3】

40

50

【表 5 - 2】

(上記表の続き)

実施例	HTRF IC ₅₀ (μ M)	NHK IC ₅₀ (μ M)
32	0.17	0.52
33	8.7	>20
34	0.24	0.58
35	0.81	0.95
36	0.22	0.19
37	1.4	>20
38	0.89	0.93
39	13	約20
40	0.31	0.36
41	2.4	2.5
42	0.48	0.52
43	5.7	約20
44	0.22	0.17
45	2.9	2.1
46	2.6	2.6
47	0.41	0.12
48	0.16	0.17
49	0.50	0.74
50	6.8	>20
51	0.36	2.0
52	0.68	2.8
53	0.49	2.3
54	0.46	4.5
55	0.57	1.1
56	0.73	1.8
57	0.22	0.93
58	0.34	2.2
59	0.39	0.99
60	0.38	0.76
61	0.46	2.3
62	0.091	0.12
63	0.22	0.64

【0604】

上記の明細書は、説明を目的として与えられる実施例と共に本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施には、以下の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内に含まれる全ての通常の変形例、適合例及び／又は改変例が包含される点が理解されるであろう。

【0605】

引用した全ての文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0606】

配列番号：1

名称：I L - 1 7 A - F l a g

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSAGSDYKDDDDKGS
SGSLEVLFGQPGITIPRNPGPCNSEDKNFPRTVMVNLNIH
NRNTNTNPKRSSDYYNRSTSPWNLHRNEDPERYP SVIWEA
QCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQEILVLRREP PHCPNS
FRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVQ

【0607】

配列番号：2

名称：IL-17RA

MKFLVNVALVFMVVYISYIYALRLLDHRA LVCSQPGLNC
TVKNSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQ LHF AHTQQGDL
FPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCV RFE
FLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHL PKPIPD
GDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMS SGLWDPNITVE
TLEAHQLRVSF TLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH
HIPAPRPEEFHQRSNVTLT LRNLKGCCR HQVQIQPFFSSC
LNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYMP LWGSGGHHHHHH
HHHH*

10

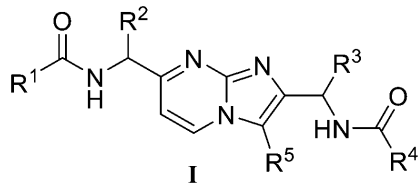
本発明は次の実施態様を含む。

〔請求項1〕

式I：

20

〔化1〕



〔式中、

R^1 は、 $-C_{(1\sim6)}$ アルキル又は $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルであり、

30

前記 $-C_{(1\sim6)}$ アルキル及び前記 $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルは、非置換又は1～6個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^2 は、 $-C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルであり、

R^3 は、 $-C_{(0\sim1)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルであり、前記 $-C_{(0\sim1)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルは、非置換又は1～5個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^4 は、 $-C_{(3\sim4)}$ シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり、

前記 $C_{(3\sim4)}$ シクロアルキルは、非置換又は1～3つの R^{4a} 基で置換されたものであり、

40

前記5～6員ヘテロアリールは、非置換又は1つ若しくは2つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

各 R^{4a} 基は、非置換の $-C_{(1\sim4)}$ アルキル又は1～6個のフッ素原子で置換された $-C_{(1\sim4)}$ アルキルから独立して選択され、

各 R^{4b} 基は、 $-C_{(0\sim2)}$ アルキル $C_{(3\sim4)}$ シクロアルキル又は $-C_{(1\sim5)}$ アルキルから独立して選択され、前記 $-C_{(0\sim2)}$ アルキル $C_{(3\sim4)}$ シクロアルキル及び $-C_{(1\sim5)}$ アルキルは、非置換又は1～6個のフッ素原子で置換されたものであり、

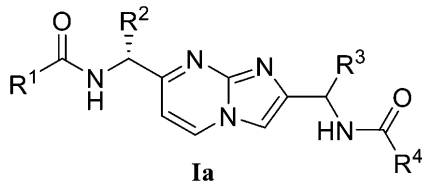
R^5 は、H又はFであり、

式中、

R^4 が $-C_{(3\sim4)}$ シクロアルキルであるとき、式Iの化合物は、式Ia：

50

【化 2】



の化合物である】の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2〕

R^1 が、 $-C_{(1\sim6)}$ アルキル又は $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルであり、

10

前記 $-C_{(1\sim6)}$ アルキル及び前記 $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^2 が、 $-C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルであり、

R^3 が、 $-C_{(0\sim1)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルであり、前記 $-C_{(0\sim1)}$ アルキル $C_{(3\sim6)}$ シクロアルキルが、非置換又は 1～5 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^4 が、N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールであり、

前記 5～6 員ヘテロアリールが、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

20

各 R^{4b} 基が、 $-C_{(0\sim2)}$ アルキル $C_{(3\sim4)}$ シクロアルキル又は $-C_{(1\sim5)}$ アルキルから独立して選択され、前記 $-C_{(0\sim2)}$ アルキル $C_{(3\sim4)}$ シクロアルキル及び $-C_{(1\sim5)}$ アルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものであり、

R^5 が、H 又は F である、

請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3〕

R^5 が H である、

請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 4〕

R^1 が、 $-C_{(1\sim4)}$ アルキル又は $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルであり、

30

前記 $-C_{(1\sim4)}$ アルキル及び前記 $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 5〕

R^1 が、 $-C_{(1\sim3)}$ アルキル又は $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルであり、

前記 $-C_{(1\sim3)}$ アルキル及び前記 $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものである、

40

請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 6〕

R^1 が、 $-C_{(1\sim3)}$ アルキルであり、前記 $-C_{(1\sim3)}$ アルキルが、非置換又は 1～3 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 7〕

R^1 が、 $C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルであり、前記 $-C_{(0\sim3)}$ アルキル $C_{(3\sim5)}$ シクロアルキルが、非置換又は 1～6 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

50

〔請求項 8〕

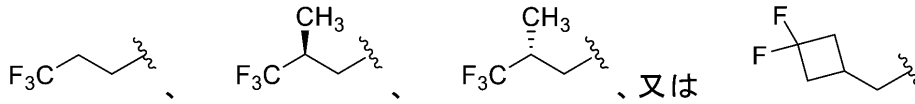
R^1 が、 $C(1\sim 2)$ アルキル $C(3\sim 5)$ シクロアルキルであり、前記 $C(1\sim 2)$ アルキル $C(3\sim 5)$ シクロアルキルが、非置換又は1～3個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1～5 及び 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 9〕

R^1 が、

〔化 3〕



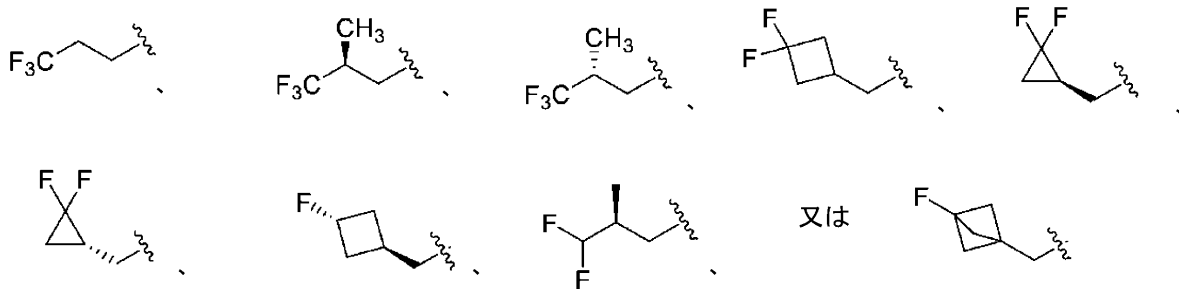
10

である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 10〕

R^1 が、

〔化 4〕



20

である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 11〕

R^2 が、 $C(3\sim 4)$ シクロアルキルである、

請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 12〕

R^2 が、シクロプロピルである、

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 13〕

R^3 が、 $C(0)$ アルキル $C(5\sim 6)$ シクロアルキルであり、前記 $C(0)$ アルキル $C(5\sim 6)$ シクロアルキルが、非置換又は1～5個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 14〕

R^3 が、 $C(0)$ アルキル $C(5\sim 6)$ シクロアルキルであり、前記 $C(0)$ アルキル $C(5\sim 6)$ シクロアルキルが、非置換又は1～3個のフッ素原子で置換されたものである、

40

請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 15〕

R^3 が、 $C(0)$ アルキル $C(6)$ シクロアルキルであり、前記 $C(0)$ アルキル $C(6)$ シクロアルキルが、非置換又は1～2個のフッ素原子で置換されたものである、

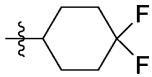
請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 16〕

R^3 が、

50

【化 5】



である、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 7〕

R^{4a} が、N 及び O から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、

前記 5 ～ 6 員ヘテロアリールが、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたものであり、

各 R^{4b} 基が、 $-C_{(0 \sim 1)}$ アルキル $C_{(3)}$ シクロアルキル又は $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルから独立して選択され、前記 $-C_{(0 \sim 1)}$ アルキル $C_{(3)}$ シクロアルキル及び $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルが、非置換又は 1 ～ 4 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

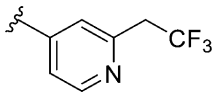
〔請求項 1 8〕

R^{4a} が、ピリジニルであり、前記ピリジニルが、非置換又は $C_{(1 \sim 2)}$ アルキルで置換されたものであり、前記 $C_{(1 \sim 2)}$ アルキルが、非置換又は 1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されたものである、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 1 9〕

R^{4a} が、

【化 6】



である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 0〕

R^{4a} が、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリルであり、

各 R^{4b} 基が、 $-C_{(0 \sim 1)}$ アルキル $C_{(3)}$ シクロアルキル又は $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルから独立して選択され、前記 $-C_{(0 \sim 1)}$ アルキル $C_{(3)}$ シクロアルキル及び $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルが、非置換又は 1 ～ 4 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 1〕

R^{4a} が、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリルであり、

各 R^{4b} 基が、 $-C_{(1)}$ アルキル $C_{(3)}$ シクロアルキル又は $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルから独立して選択され、前記 $-C_{(1)}$ アルキル $C_{(3)}$ シクロアルキル及び $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルが、非置換又は 1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1 ～ 1 7 及び 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 2〕

R^{4a} が、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換されたピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、又はオキサジアゾリルであり、

各 R^{4b} が、独立して $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルであり、前記 $-C_{(1 \sim 3)}$ アルキルが、非置換又は 1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されたものである、

請求項 1 ～ 1 7、2 0 及び 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容

される塩。

〔請求項 2 3〕

R^4 が、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換された 1H-ピラゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、イソオキサゾール-4-イル、又は 1, 2, 5-オキサジアゾリルである、請求項 1～17 及び 20～22 いずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 4〕

R^4 が、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換された 1H-ピラゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-3-イル、又は 1, 2, 5-オキサジアゾリルである、請求項 1～17 及び 20～23 いずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 5〕

R^4 が、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} 基で置換された 1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、イソオキサゾール-4-イル、又は 1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イルである、請求項 1～17 及び 20～23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

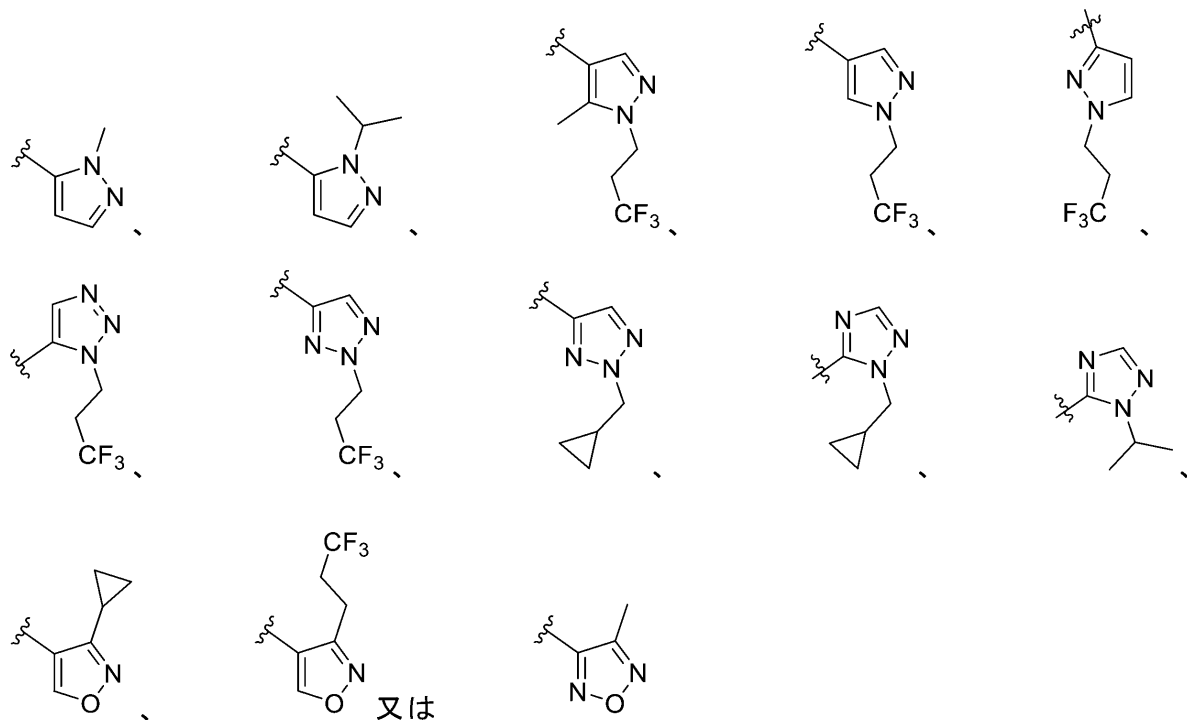
〔請求項 2 6〕

R^4 が、非置換又は 1 つ若しくは 2 つの R^{4b} で置換された 1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-3-イル又は 1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イルである、請求項 1～17 及び 20～25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 2 7〕

R^4 が、

〔化 7〕



10

20

30

40

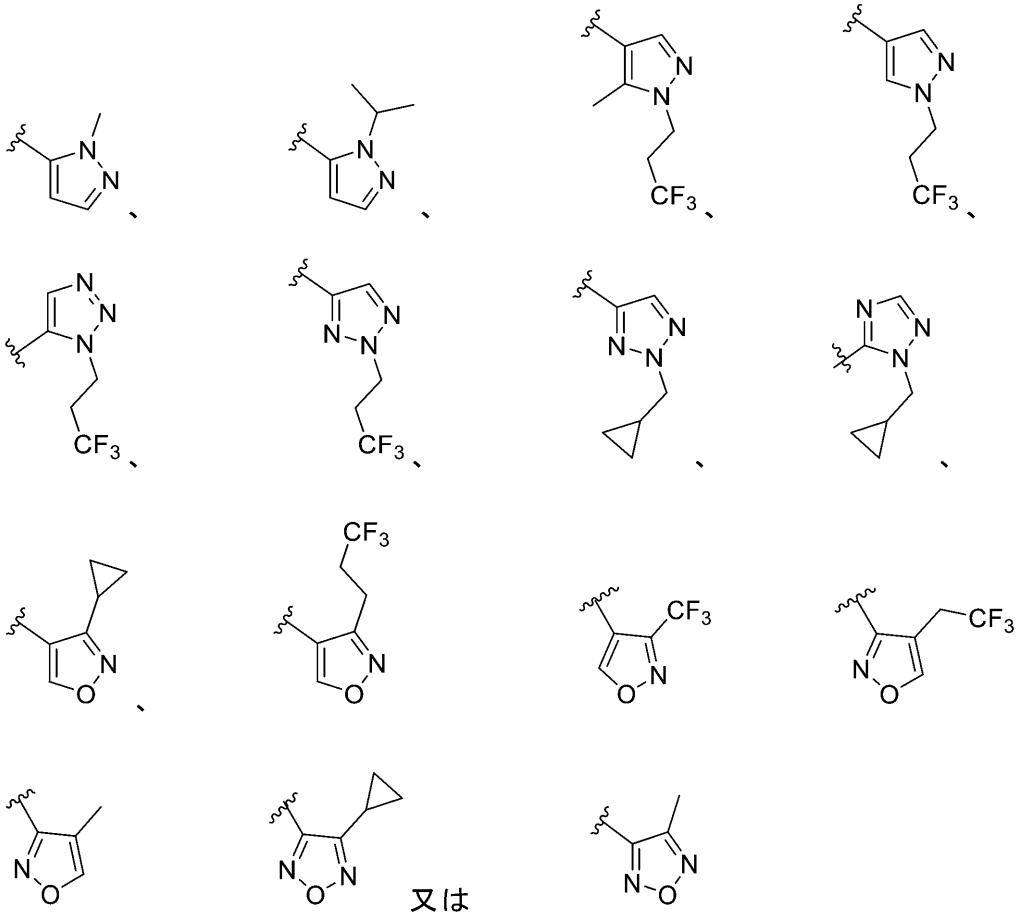
50

である、請求項 1～17、20～23 及び 25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 28〕

R^4 が、

【化 8】



10

20

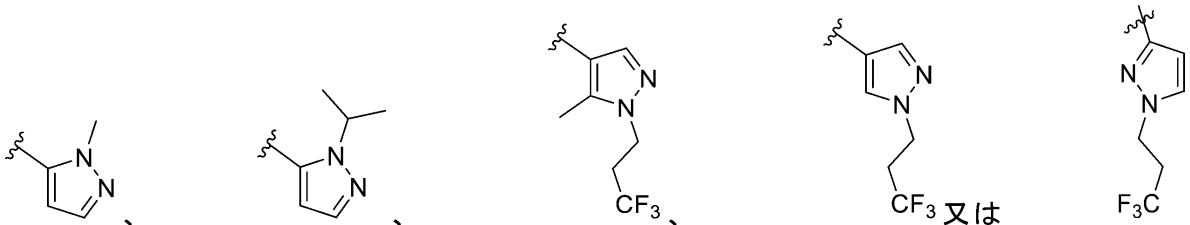
30

である、請求項 1～17 及び 20～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 29〕

R^4 が、

【化 9】



40

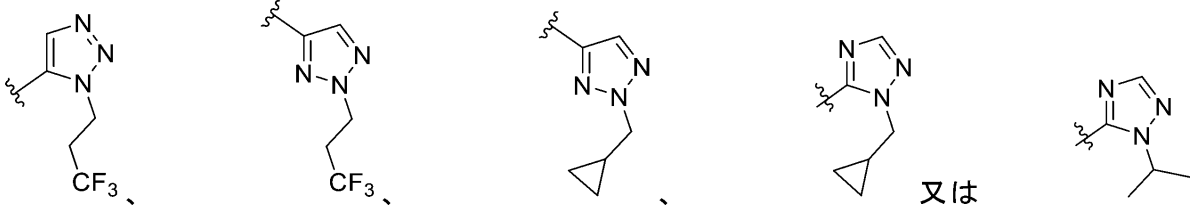
である、請求項 1～17 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 30〕

R^4 が、

50

【化 10】



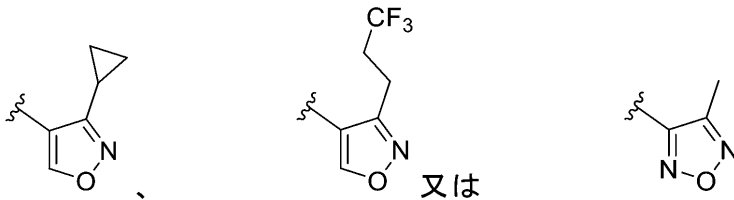
である、請求項 1～17 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

10

【請求項 31】

R⁴が、

【化 11】



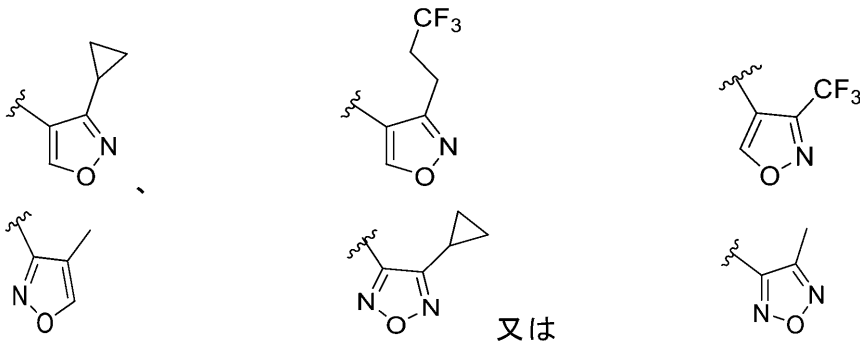
である、請求項 1～17 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

20

【請求項 32】

R⁴が、

【化 12】



である、請求項 1～17 又は 20～28 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

30

【請求項 33】

R⁴が、-C₍₃₎シクロアルキルであり、

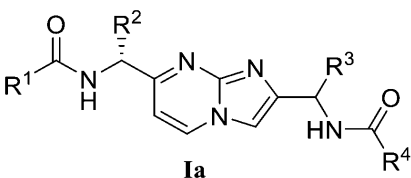
前記 C₍₃₎シクロアルキルが、非置換又は 1～3 つの R^{4a}基で置換されたものであり、

各 R^{4a}基が、非置換の -C_(1~2)アルキル又は 1～3 個のフッ素原子で置換された

-C_(1~2)アルキルから独立して選択され、

式 (I) の化合物が、式 (Ia) :

【化 13】



の化合物である、

50

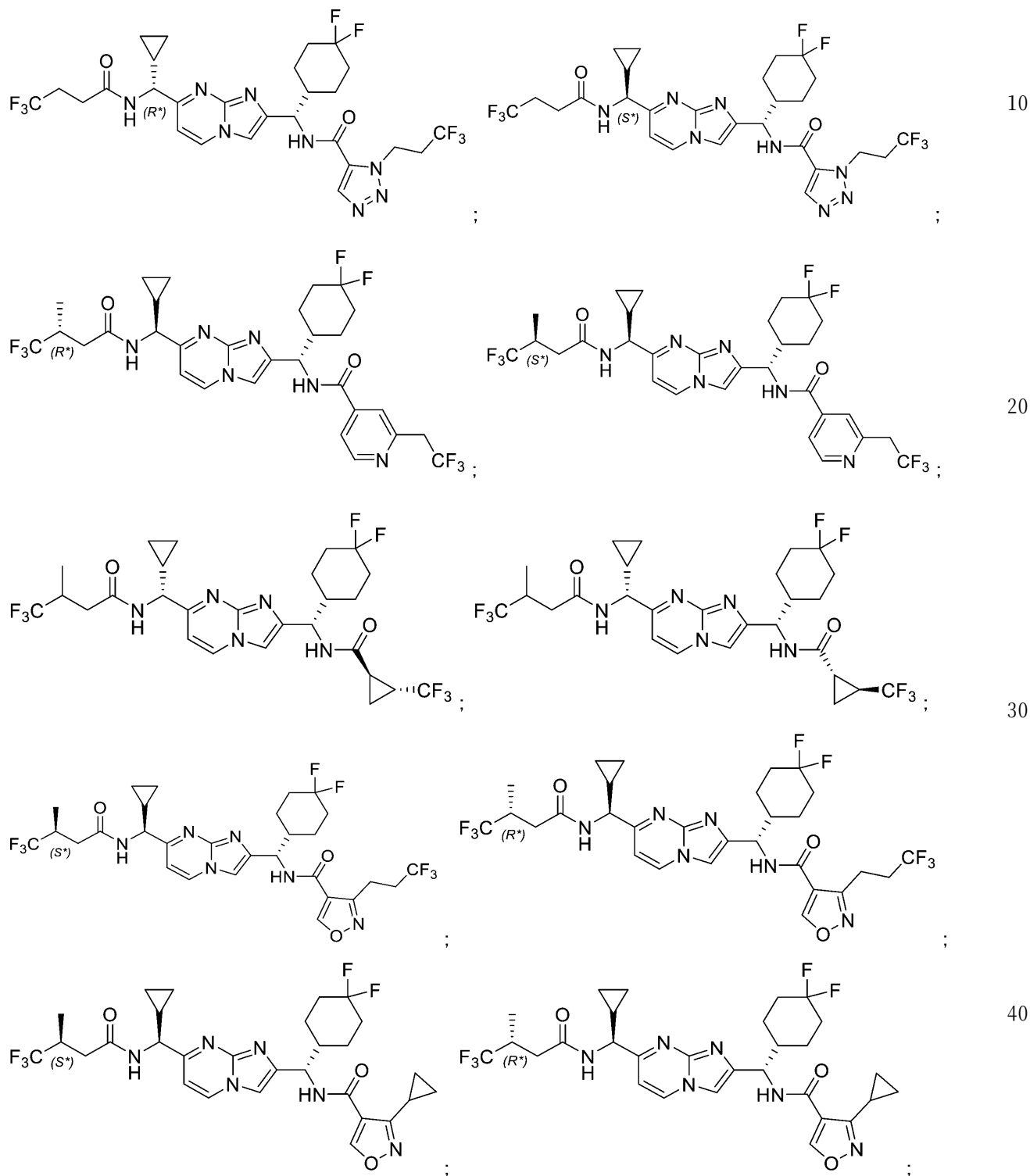
請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 4〕

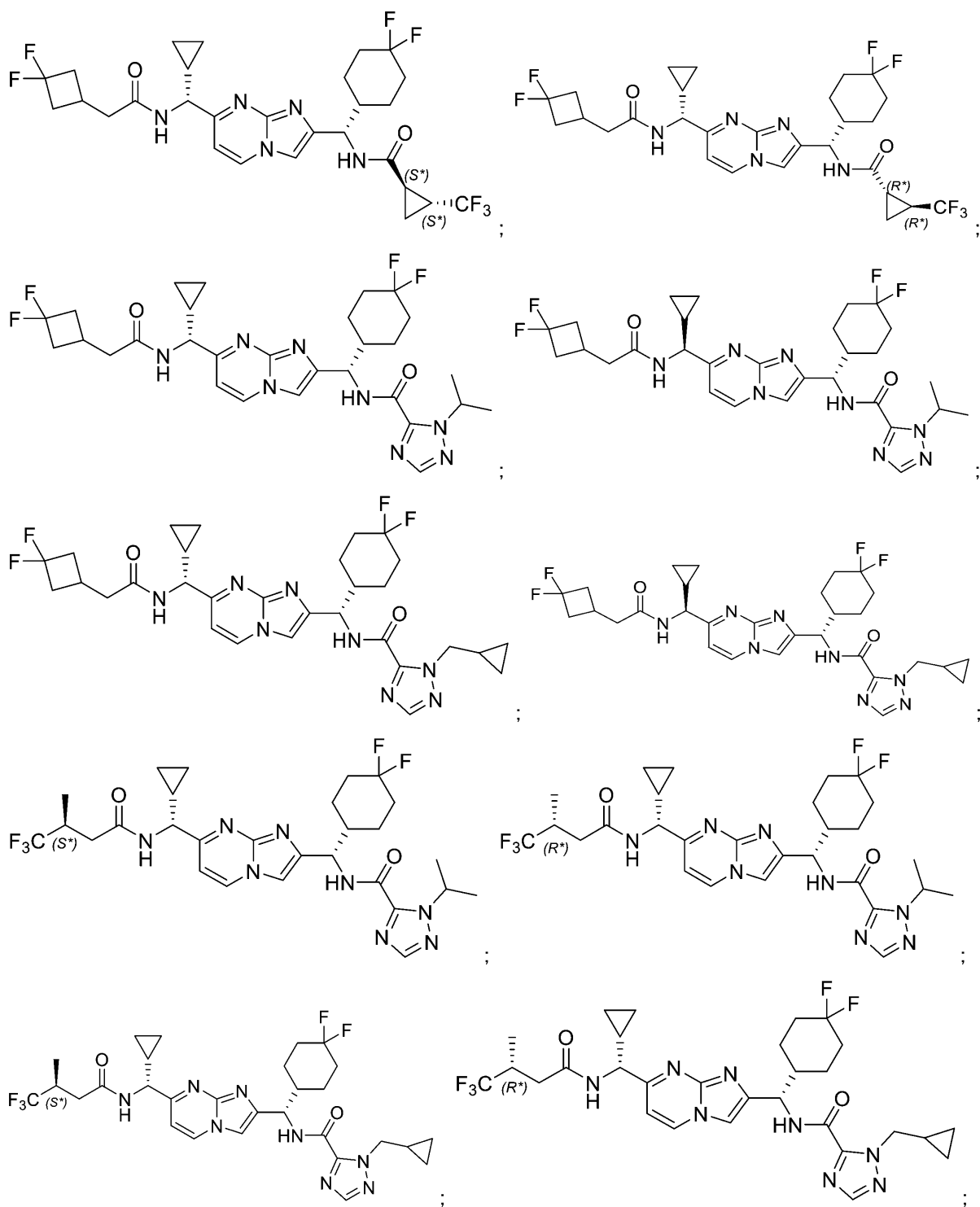
表 1 A、表 1 A A 及び表 1 B の化合物からなる群から選択される、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 3 5〕

〔化 1 4〕



【化 15】



10

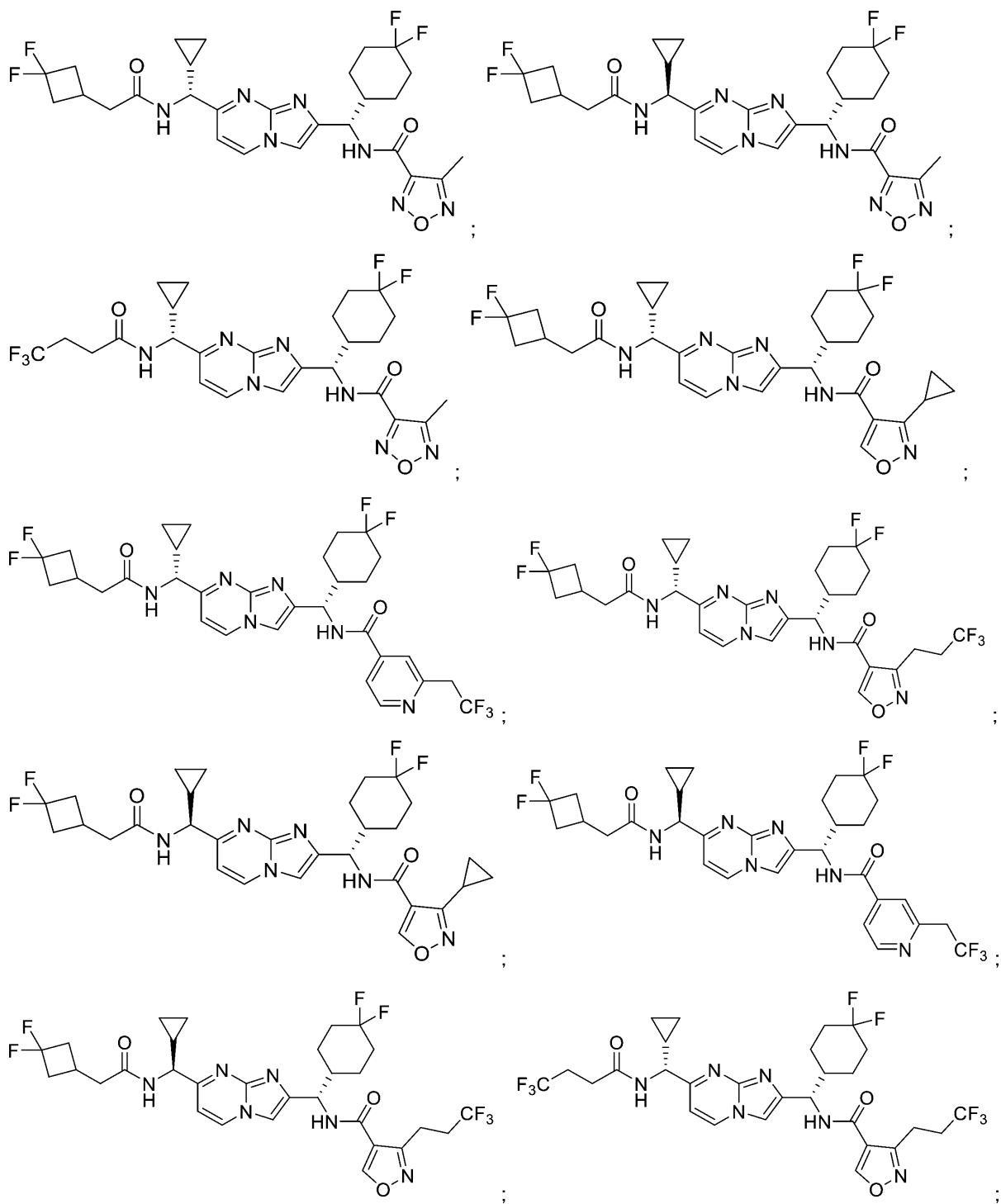
20

30

40

50

【化 1 6】



10

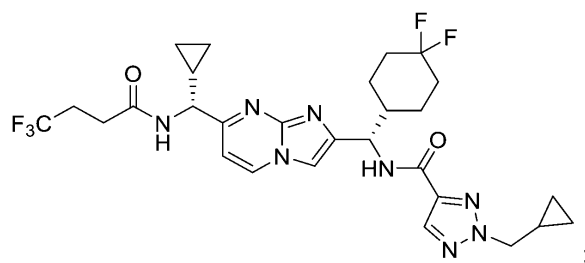
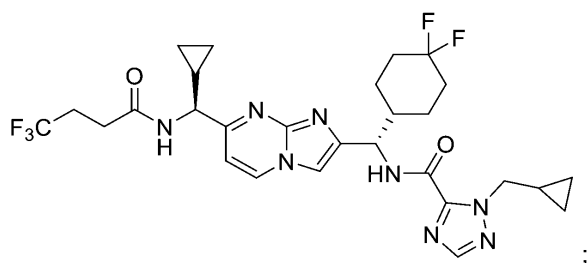
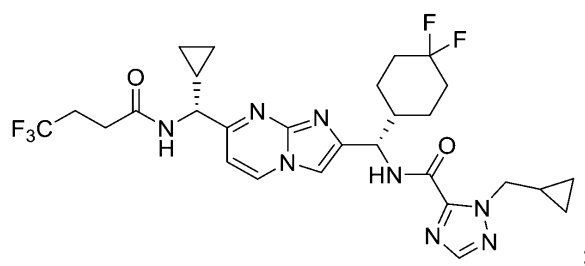
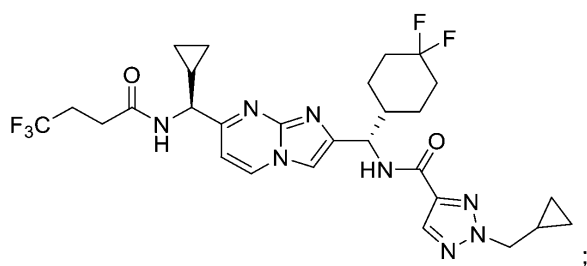
20

30

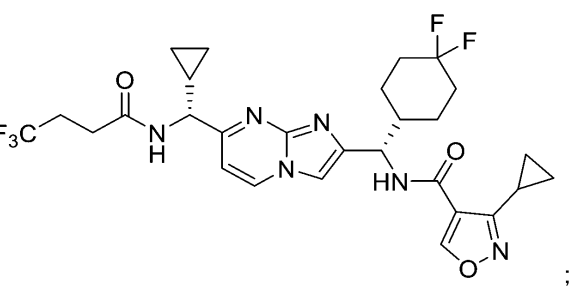
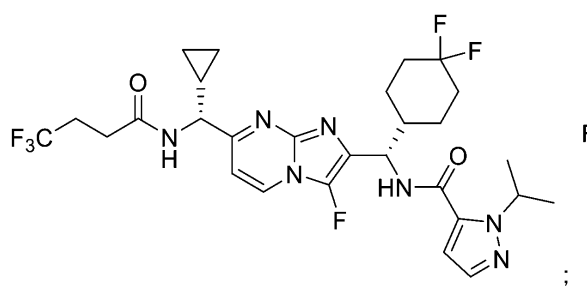
40

50

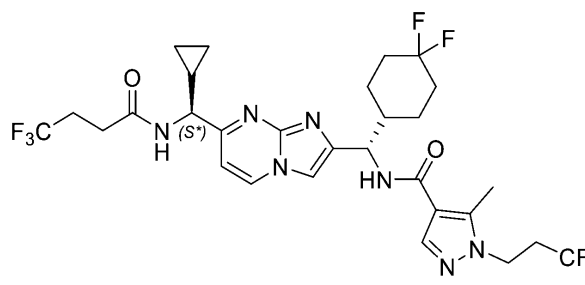
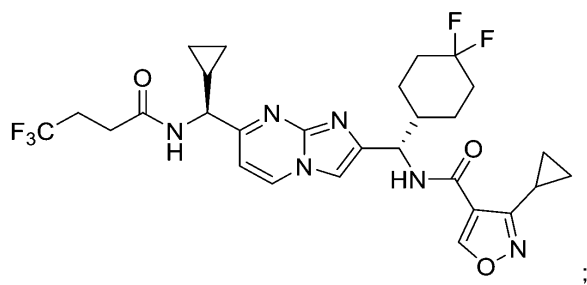
【化 17】



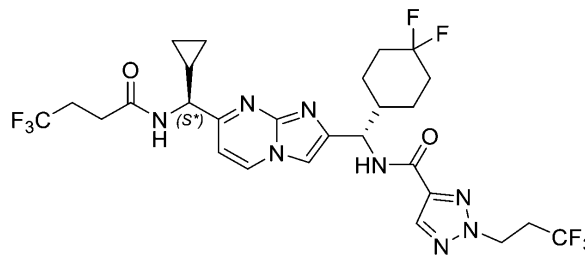
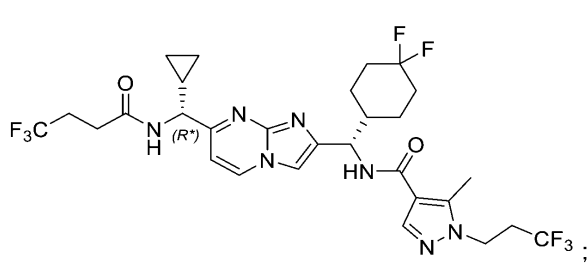
10



20



30



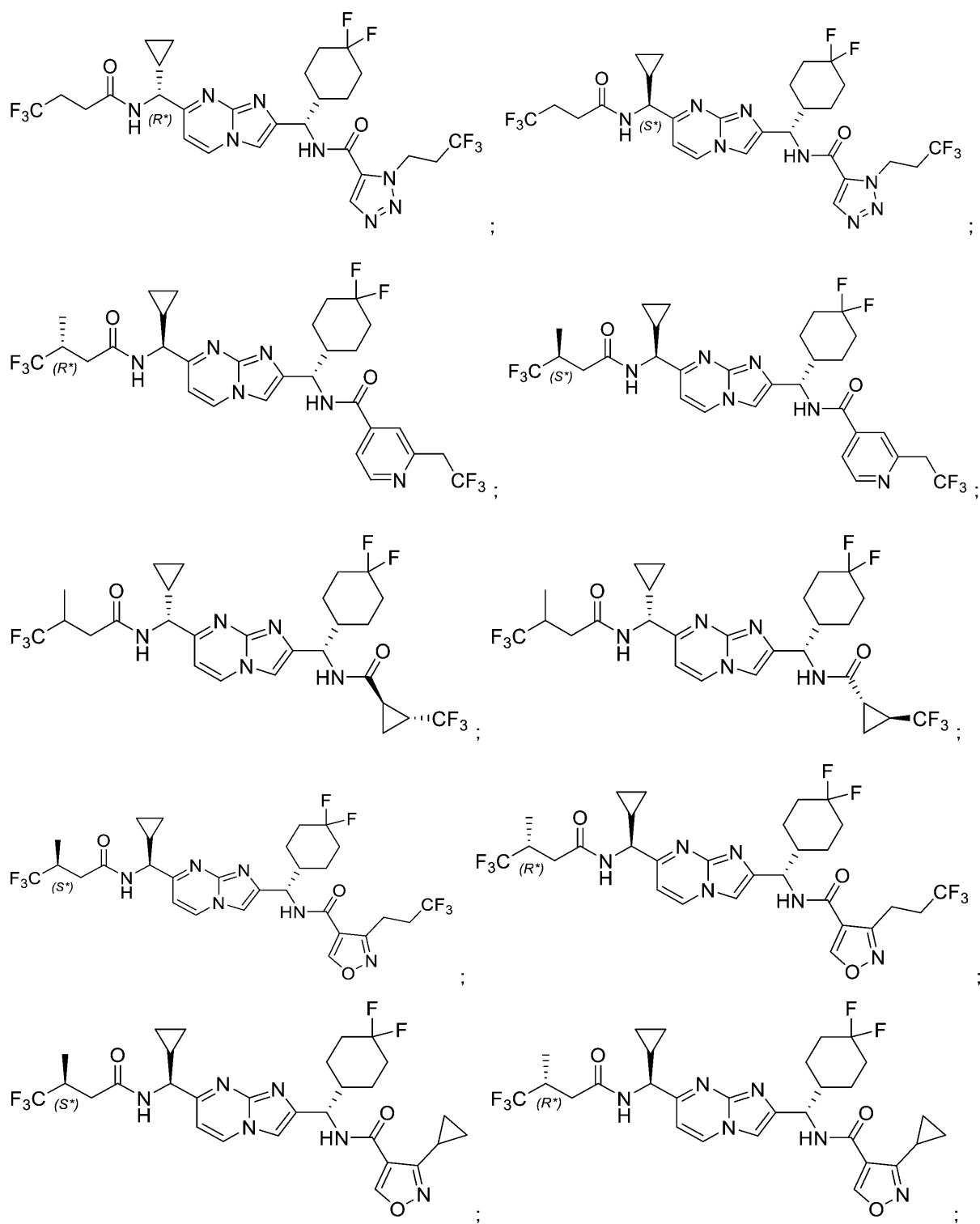
40

50

[illegible]

[請求項 36]

【化 19】



10

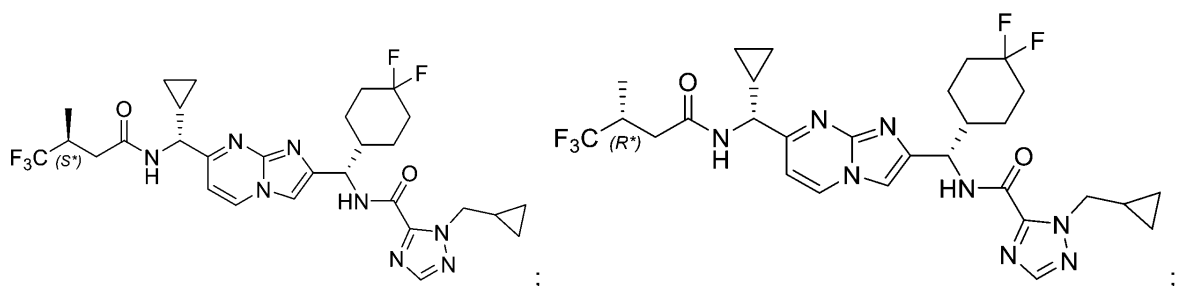
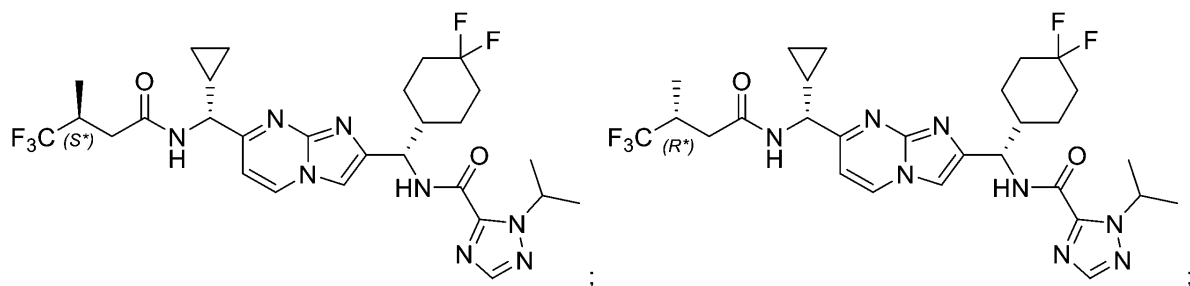
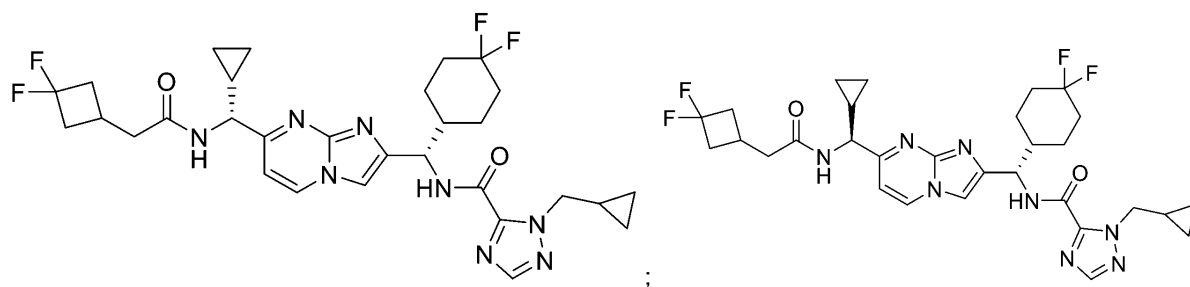
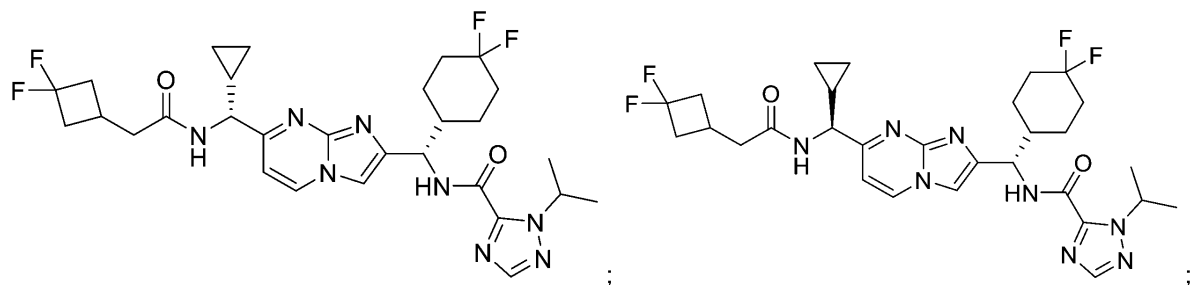
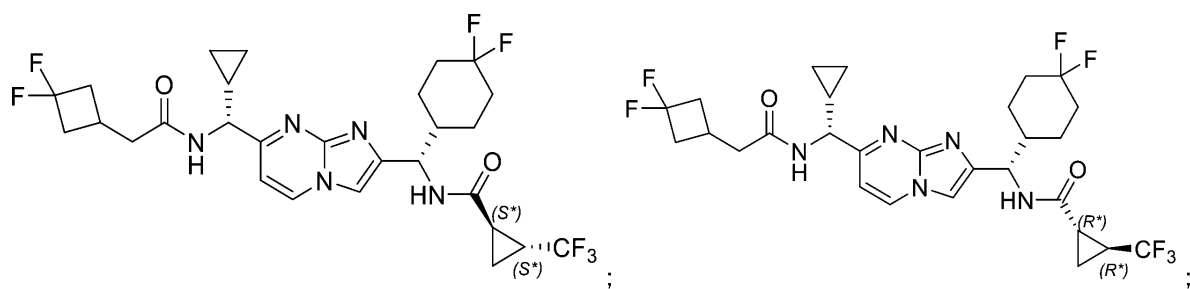
20

30

40

50

【化 20】



10

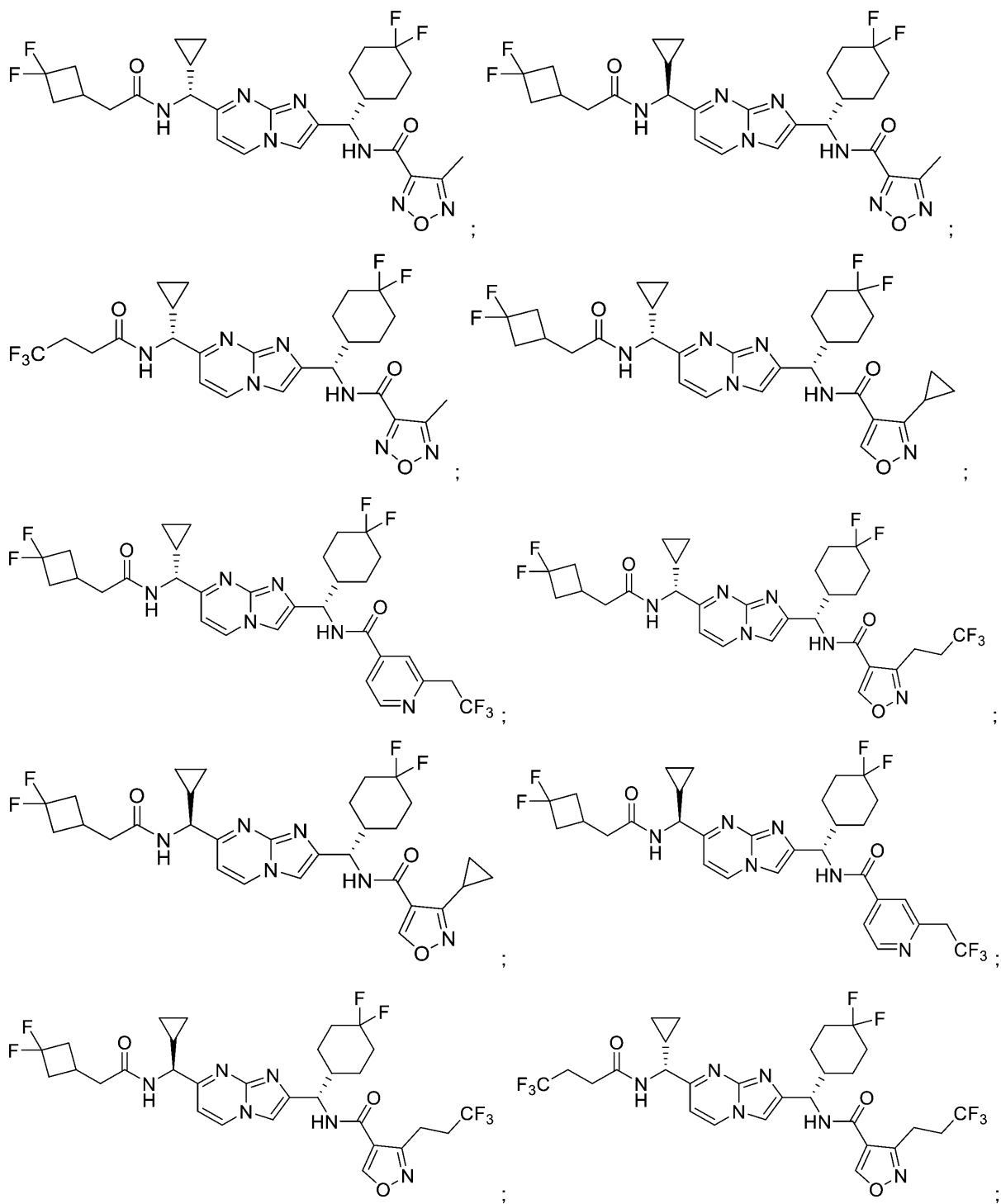
20

30

40

50

【化 2 1】



10

20

30

40

50

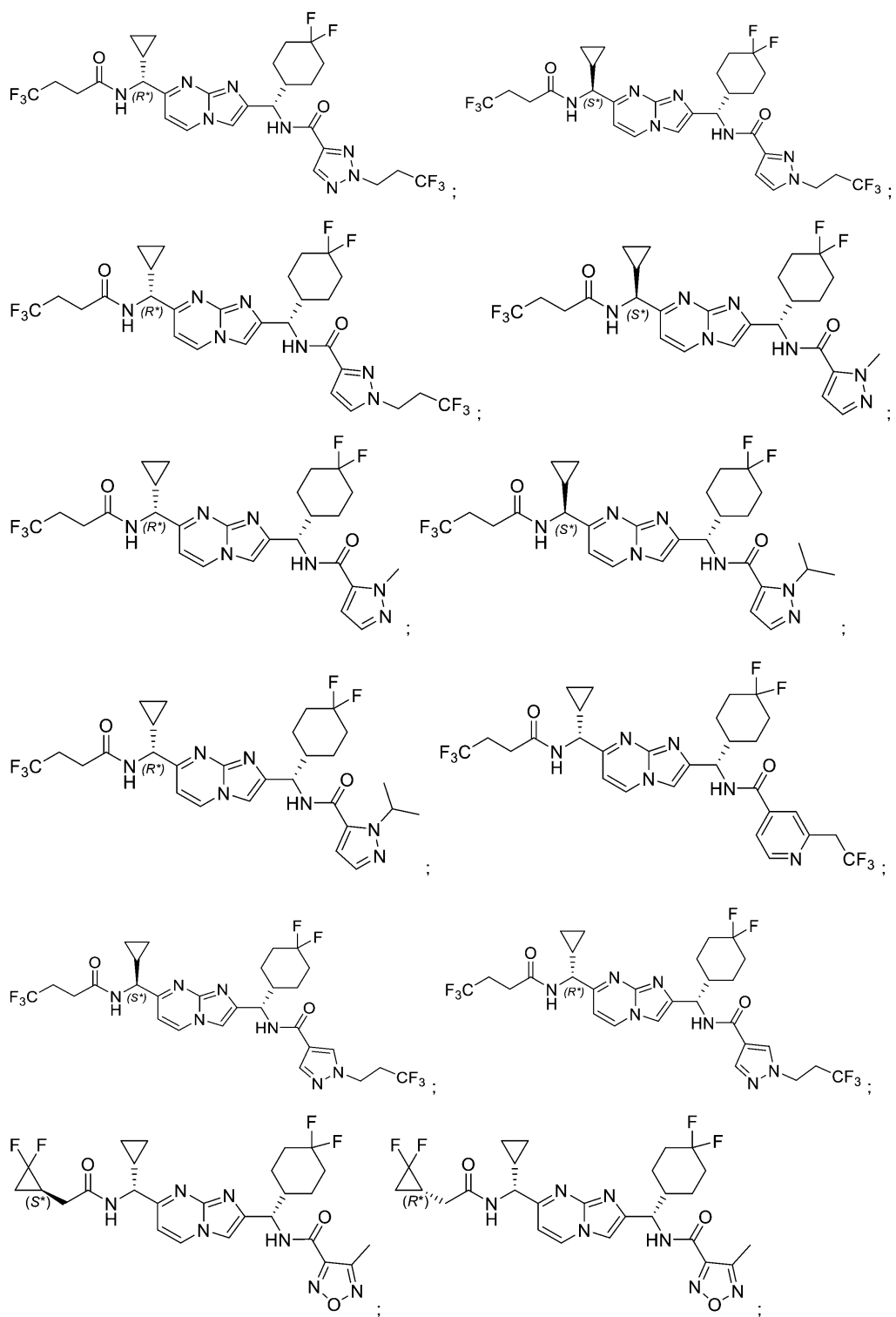
[illegible]

Chemical structures of two compounds, 1 and 2, separated by a colon. Both compounds are 4-((4-((2,6-difluorophenyl)amino)-5-fluoropyrimidin-2-yl)-1-cyclopropylethyl)butanamide. Compound 1 has an isopropyl 1H-tetrazol-5-yl group at the 4-position of the pyrimidine ring. Compound 2 has a 1-cyclopropyl-1H-tetrazol-5-yl group at the 4-position of the pyrimidine ring.

Chemical structures of the enantiomers of compound 10, separated by a semicolon. The left structure is the (R) enantiomer, and the right structure is the (S) enantiomer. Both structures feature a 1,2,4-triazole core substituted with a (2S)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)carbamoyl group, a (2R,2R)-2,2-difluorocyclohexyl group, and a (2S)-2-(cyclopropylideneoxy)acetyl group.

40

【化 2 3】



10

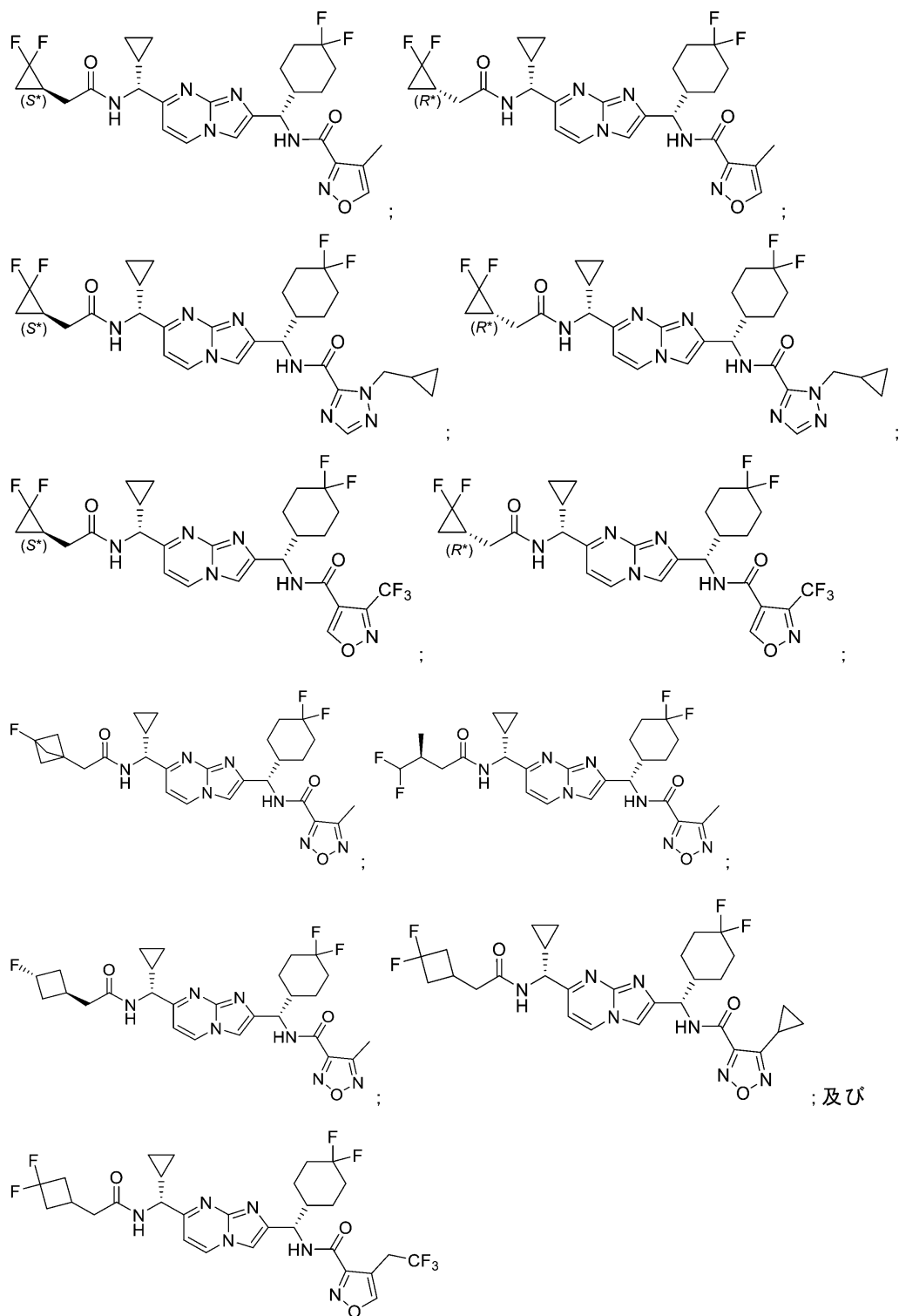
20

30

40

50

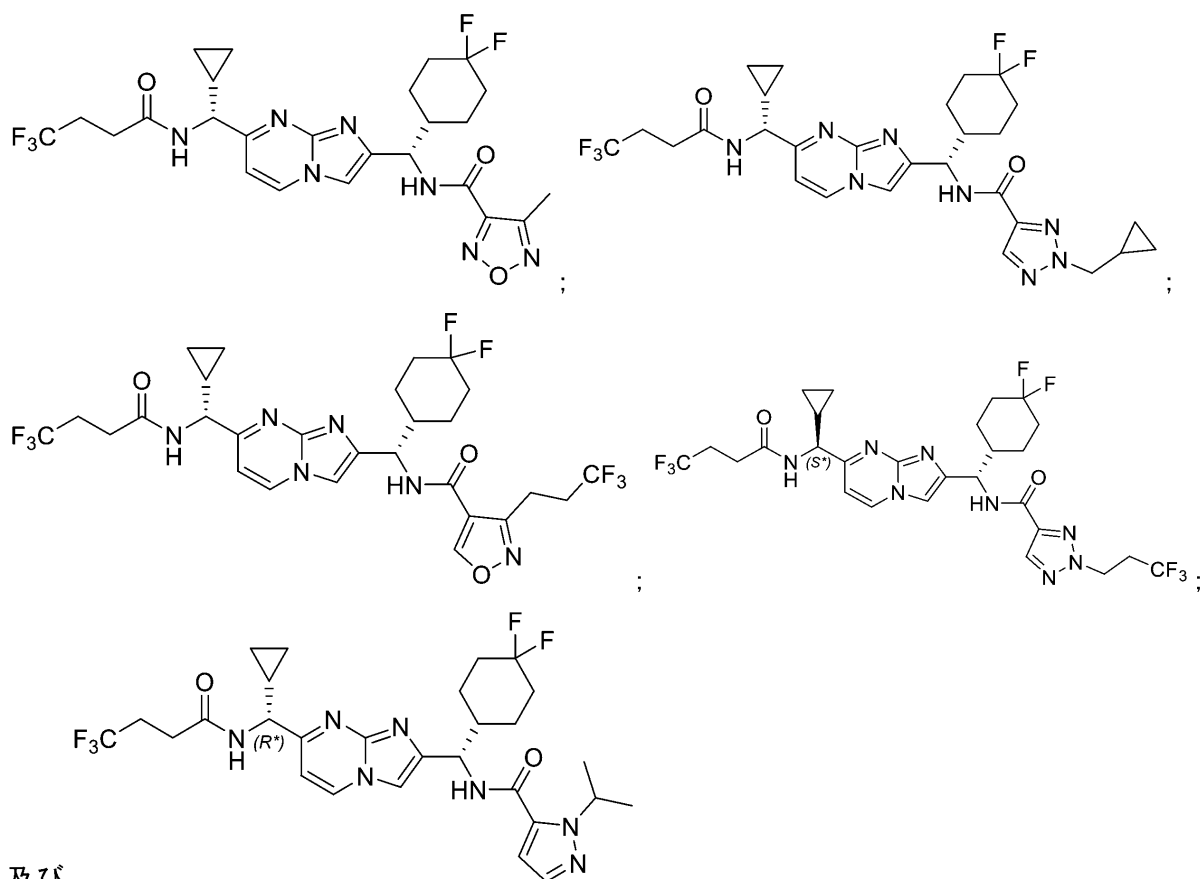
【化 2 4】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 3 7】

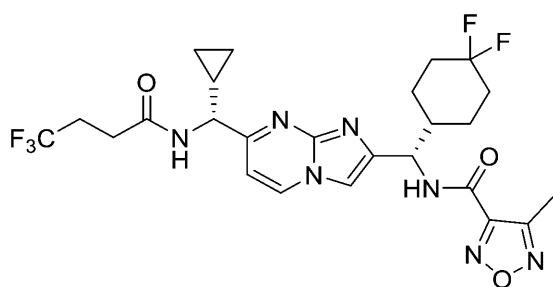
【化 2 5】



から選択される、請求項 3 5 又は 3 6 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 3 8】

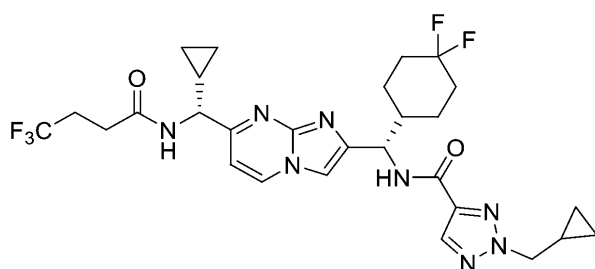
【化 2 6】



である、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 3 9】

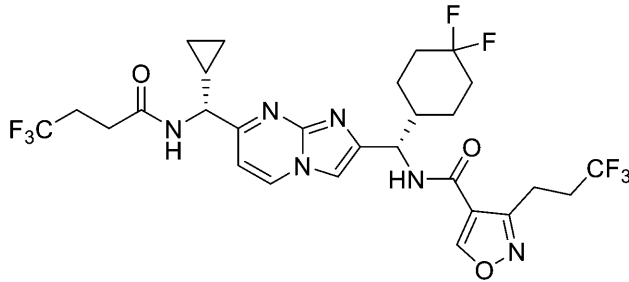
【化 2 7】



である、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4 0】

【化 2 8】

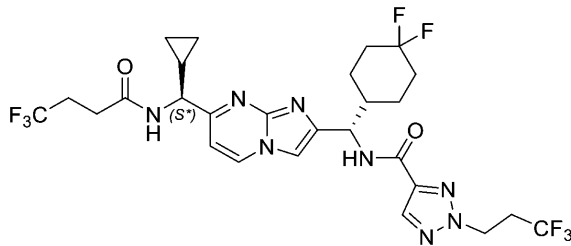


10

である、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4 1】

【化 2 9】

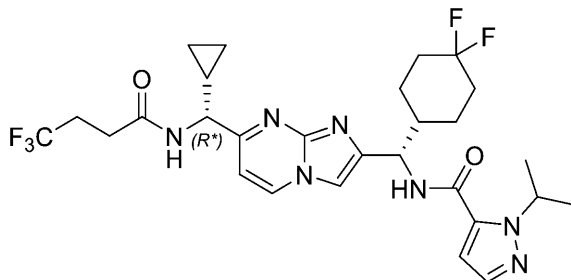


20

である、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4 2】

【化 3 0】



30

である、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 4 3】

請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、及び医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 4 4】

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを混合することによって製造される医薬組成物。

40

【請求項 4 5】

経口投与される、請求項 4 3 又は 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

錠剤又はカプセルとして投与される、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

請求項 1 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを混合することを含む、医薬組成物の製造方法。

【請求項 4 8】

治療有効量の請求項 1 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、障

50

害、又は疾患を治療又は改善するための方法。

〔請求項 4 9〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、水疱性類天疱瘡、アトピー性皮膚炎、白斑、多発性硬化症、喘息、ぶどう膜炎、慢性閉塞性肺障害、多発性骨髄腫、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、請求項 4 8 に記載の方法。

〔請求項 5 0〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、乾癬である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 1〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、乾癬性関節炎である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 2〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、関節リウマチである、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 3〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、強直性脊椎炎である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 4〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、化膿性汗腺炎である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 5〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、水疱性類天疱瘡である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 6〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、アトピー性皮膚炎である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 7〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、白斑である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 8〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、多発性硬化症である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 5 9〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、全身性エリテマトーデスである、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 6 0〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、喘息である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 6 1〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、ぶどう膜炎である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 6 2〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、慢性閉塞性肺障害である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 6 3〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、多発性骨髄腫である、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 6 4〕

前記 I L - 1 7 A 媒介炎症症候群、前記障害、又は前記疾患が、全身性エリテマトーデ

10

20

30

40

50

スである、請求項 4 9 記載の方法。

〔請求項 6 5〕

請求項 1 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩が経口投与される、請求項 4 8 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

〔請求項 6 6〕

請求項 1 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩が、錠剤又はカプセルとして投与される、請求項 4 8 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

〔請求項 6 7〕

IL-17A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患の治療及び／又は改善に使用するための、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

10

〔請求項 6 8〕

医学療法に使用するための、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

〔請求項 6 9〕

IL-17A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩の使用。

〔請求項 7 0〕

IL-17A 媒介炎症症候群、障害、又は疾患を治療及び／又は改善するための医薬品の製造のための、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩の使用。

20

〔請求項 7 1〕

本明細書に記載の化合物又は方法。

【配列表】

0007661361000001.app

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 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
			A 6 1 P	11/06	
			A 6 1 P	27/02	

(72)発明者 ゴールドバーグ, スティーブン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1-1 1 2 6, サンディエゴ, メリーフィールド ロ
ー 3 2 1 0

(72)発明者 マーティン, コナー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1-1 1 2 6, サンディエゴ, メリーフィールド ロ
ー 3 2 1 0

(72)発明者 ローラー, ティモシー ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1-1 1 2 6, サンディエゴ, メリーフィールド ロ
ー 3 2 1 0

(72)発明者 タニス, バージニア エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1-1 1 2 6, サンディエゴ, メリーフィールド ロ
ー 3 2 1 0

(72)発明者 シュエ, シャオフア

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1-1 1 2 6, サンディエゴ, メリーフィールド ロ
ー 3 2 1 0

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献

特表 2 0 2 3-5 2 5 2 3 4 (J P, A)
 特表 2 0 2 3-5 2 4 0 1 8 (J P, A)
 特表 2 0 2 3-5 2 3 7 5 6 (J P, A)
 国際公開第 2 0 1 9/1 3 8 0 1 7 (W O, A 1)
 国際公開第 2 0 1 9/2 2 3 7 1 8 (W O, A 1)
 国際公開第 2 0 2 0/0 1 1 7 3 1 (W O, A 1)
 国際公開第 2 0 1 8/2 2 9 0 7 9 (W O, A 1)
 国際公開第 2 0 1 9/2 4 1 7 9 6 (W O, A 1)
 特表 2 0 1 7-5 3 2 3 1 9 (J P, A)
 国際公開第 2 0 1 3/1 1 6 6 8 2 (W O, A 1)
 国際公開第 2 0 1 7/0 8 7 5 9 0 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)