

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7152393号
(P7152393)

(45)発行日 令和4年10月12日(2022.10.12)

(24)登録日 令和4年10月3日(2022.10.3)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C S P

A 6 1 K 31/422(2006.01)

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/427(2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

請求項の数 18 (全308頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-520588(P2019-520588)

(86)(22)出願日 平成29年10月18日(2017.10.18)

(65)公表番号 特表2019-537571(P2019-537571
A)

(43)公表日 令和1年12月26日(2019.12.26)

(86)国際出願番号 PCT/GB2017/053152

(87)国際公開番号 WO2018/073586

(87)国際公開日 平成30年4月26日(2018.4.26)

審査請求日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(31)優先権主張番号 1617630.7

(32)優先日 平成28年10月18日(2016.10.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(73)特許権者 508300987

セルセントリック・リミテッド
イギリス国 ケンブリッジ ケンブリッジ
シャー シービー10 1エクスエル、
リトル チェスターフォード、チェスタ
ーフォード リサーチ パーク

(74)代理人 100080791

弁理士 高島 一

(74)代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宜

(74)代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100174296

最終頁に続く

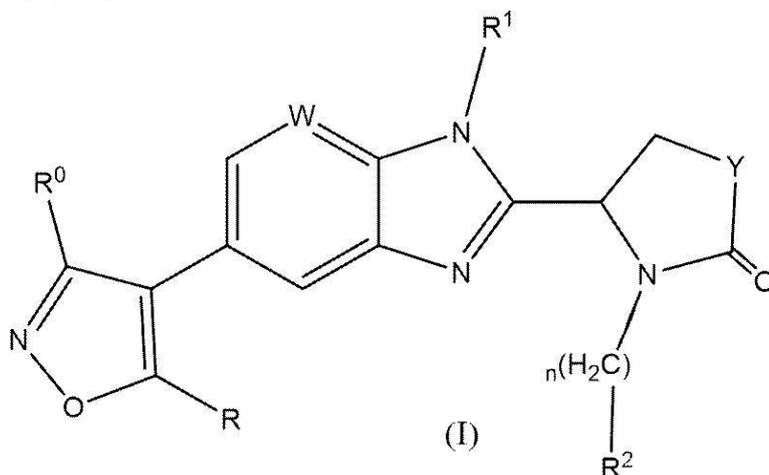
(54)【発明の名称】 医薬化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中：

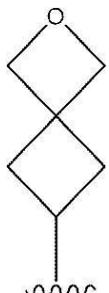
R⁰およびRは、同一または異なって、それぞれH、あるいは無置換またはOH、-OC(O)R'もしくはOR'(式中、R'は無置換C₆アルキルである。)で置換され

た $C_1 - C_6$ アルキルであり；

W は、N または CH であり；

R^1 は、無置換または置換された基であって、C - 結合 4 ~ 6 員のヘテロシクリル； $C_3 - C_6$ シクロアルキル；無置換または $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ~ 12 員の N - 含有ヘテロアリール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、OH、 $-OC(O)R'$ もしくは OR' （式中、 R' は上記で定義された通りである。）で置換された $C_1 - C_6$ アルキル；および下記式：

【化 2】



10

のスピロ基から選ばれ；

Y は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ であり；

n は、0 または 1 であり；

R^2 は、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 ~ 12 員の N - 含有ヘテロアリール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび $C_5 - C_6$ シクロアルケニルから選ばれる基であって、当該基は無置換または置換されており、当該 $C_6 - C_{10}$ アリールは、5 - または 6 - 員の複素環と縮合してもよい。]

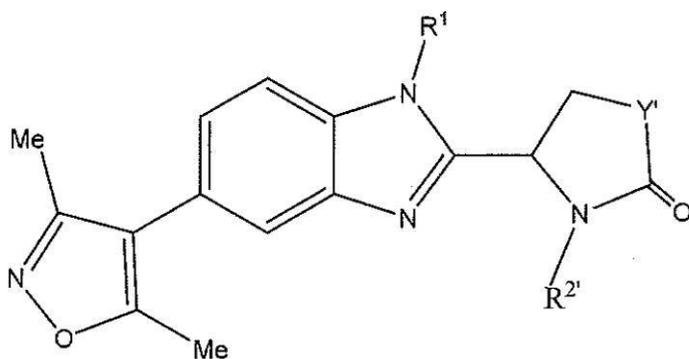
20

のアリールイミダゾリルイソキサゾールである化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

アリールイミダゾリルイソキサゾールが、下記式 (Ia)：

【化 3】



(Ia)

30

[式中、

R^1 は、請求項 1 で定義された通りであり；

40

Y' は、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ ；および

R^2 は、5 - または 6 - 員の複素環と縮合してもよい $C_6 - C_{10}$ アリール、および $C_5 - C_6$ ヘテロアリールから選ばれる基であって、当該基は、無置換またはモノ -、ジ - またはトリ - 置換されている。]

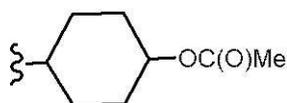
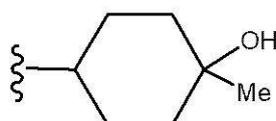
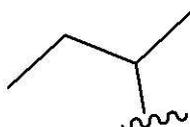
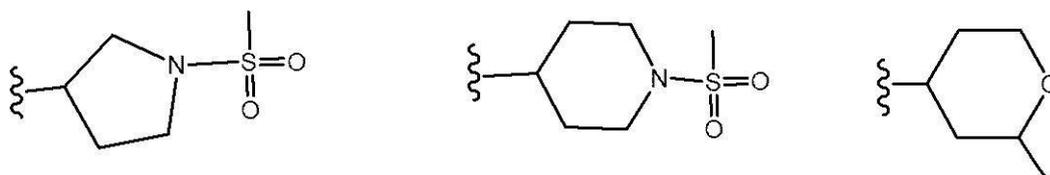
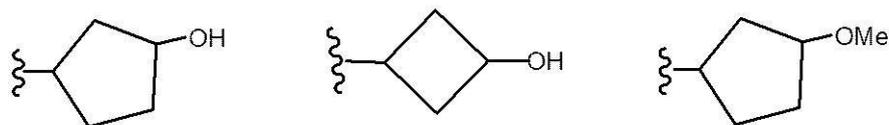
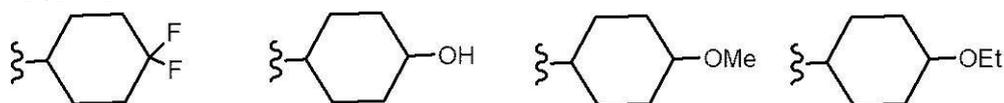
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、以下構造：

50

【化 4】



10

20

から選ばれる、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

S エナンチオマー（ピロリジン - 2 - オン、ペリリジン - 2 - オンまたはアゼパン - 2 - オン環のキラル C 原子に基づいている）である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 5】

5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン;
 5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン;
 5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン;
 (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン;
 (R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン;
 (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
 (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
 (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリ

40

50

- (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 10
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 20
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(o-トリル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン;
- 3-((S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル;
- (S)-1-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 30
- (S)-1-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 40
- (R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (R)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 50

- (R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-
((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロ
リジン-2-オン;
- (R)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-
((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロ
リジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-
ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピ
ロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(
1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル
)ピロリジン-2-オン; 10
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-
チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリ
ジン-2-オン;
- (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(
1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル
)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(
1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル
)ピロリジン-2-オン; 20
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-
チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェ
ニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(
1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル
)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジ
オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロ
リジン-2-オン; 30
- (S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(
1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル
)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-
チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル
)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-
ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピ
ロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-
チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-6-メトキシピリ
ジン-3-イル)ピロリジン-2-オン; 40
- (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル
)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2
-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジ
オキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロ
リジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシクロヘキ
シル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 50

- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 10
- (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン; 20
- (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- Tert-ブチル (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート; 30
- Tert-ブチル (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-((R)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-((R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 40
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 50

- チルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 10
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート;
- (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート; 20
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 30
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 40
- (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン; 50

- 5-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1s, 4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1s, 4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン; 10
- (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1s, 4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1s, 4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン; 20
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (1S, 3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロブチル アセテート;
- (S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 30
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン; 40
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1s, 3R)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r, 3S)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン; 50

- (S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル アセテート;
- (S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(チアゾール-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-(3-カルボキシシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-プロピルシクロブタンカルボキサミド; 10
- (S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン;
- (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; (ジアステレオマー 1) 20
- (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; (ジアステレオマー 2)
- (R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン; 30
- (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン; 40
- (S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オ 50

- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン;
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン; 10
- (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン; 20
- (1S,4r)-メチル 4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボキシラート;
- (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸;
- (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド;
- (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-メチル-N-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド; 30
- (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン; 40
- (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン;
- (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン; 50

(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン;

(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン;

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-オン;

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン;

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン; および

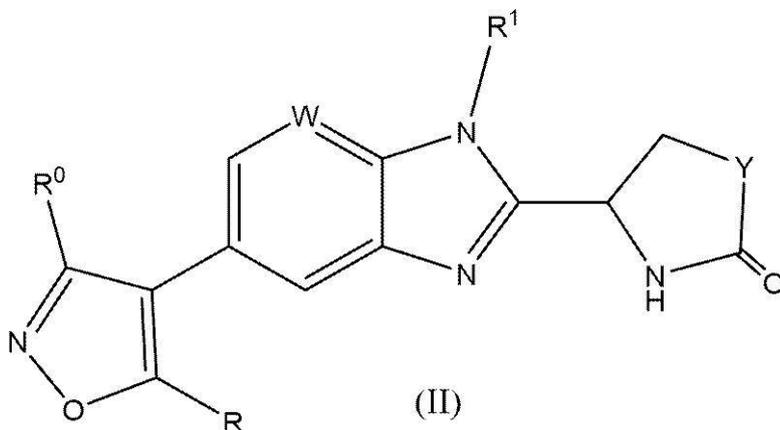
(S)-1-ベンジル-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

から選ばれる化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 で定義された化合物を製造するためのプロセスであって、当該プロセスは、式 (II) :

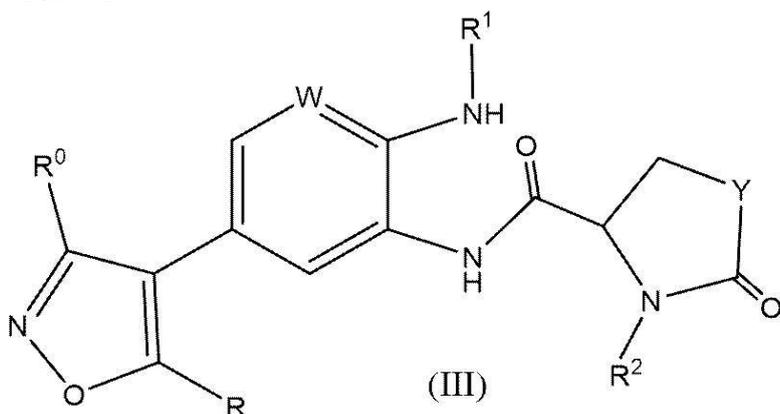
【化 5】



[式中、R、R⁰、R¹、W および Y は、それぞれ請求項 1 で定義された通りである。]
 の化合物を、Pd(PPh₃)₄ および Na₂CO₃ の存在下、含水エタノール中、式 R²-B(OH)₂ (式中、R² は、請求項 1 で定義された通りである。) のボロン酸で処理すること; または

式 (III) :

【化 6】



[式中、R、R⁰、R¹、R²、W および Y は、それぞれ請求項 1 で定義された通りである。]

の化合物を 60 - 100 の酢酸または HCl / 1, 4 - ジオキサン 20 - 90 % で処理すること；または

上記で定義された式 (I I) の化合物を、式 $R^2 - CH_2Br$ (式中、 R^2 は、請求項 1 で定義された通りである。) の化合物で処理することを含む、請求項 1 で定義された化合物を製造するプロセス。

【請求項 7】

得られた式 (I) のアリアルイミダゾリルイソキサゾールをその医薬上許容される塩に変換することをさらに含む、請求項 6 に記載のプロセス。

【請求項 8】

医薬上許容される担体または希釈剤、および活性成分としての請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で定義された化合物を含む、医薬組成物。

10

【請求項 9】

療法によりヒトまたは動物体の治療に使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で定義された化合物。

【請求項 10】

p300 および / または CBP 活性のモジュレーターとして使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で定義された化合物。

【請求項 11】

癌の治療で使用するための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で定義された化合物。

【請求項 12】

癌が、AR を発現する癌、c - Myc を発現する癌、CBP または p300 の機能喪失型突然変異体を含む腫瘍、または CBP および / または p300 機能の活性化がある癌である、請求項 11 に記載の使用のための化合物。

20

【請求項 13】

p300 および / または CBP 活性のモジュレーターとして使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で定義された化合物の使用。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で定義された化合物を含む、癌の治療剤。

【請求項 15】

化合物が、放射線療法と同時にまたは連続して投与される；あるいは同時に、連続して、または 1 以上の他の治療剤と合わせた製剤として投与される、請求項 14 に記載の剤。

30

【請求項 16】

(i) 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項で定義された化合物；および

(i i) 1 以上の他の治療剤；

を含む、癌の予防的または治療的処置における、別々の、同時のまたは連続した投与のための製品。

【請求項 17】

それぞれの他の治療剤が、アンドロゲン受容体アンタゴニスト；CYP17A1 (17 - ヒドロキシラーゼ / C17, 20 リアーゼ) 阻害剤；細胞化学療法剤；免疫チェックポイント阻害剤；PARP (ポリ ADP リボースポリメラーゼ) 阻害剤；および CDK4 / 6 (サイクリン依存キナーゼ 4 および 6) 阻害剤から選ばれる、請求項 15 に記載の剤。

40

【請求項 18】

それぞれの他の治療剤が、アンドロゲン受容体アンタゴニスト；CYP17A1 (17 - ヒドロキシラーゼ / C17, 20 リアーゼ) 阻害剤；細胞化学療法剤；免疫チェックポイント阻害剤；PARP (ポリ ADP リボースポリメラーゼ) 阻害剤；および CDK4 / 6 (サイクリン依存キナーゼ 4 および 6) 阻害剤から選ばれる、請求項 16 に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

発明の分野

本発明は、一連の新規アリアルイミダゾリルイソオキサゾール類並びにそれらのp300および/またはCBP活性のモジュレーターとしての使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

遺伝子修飾およびエピジェネティック修飾は、癌疾患の進行の全てのステージにとって重大な意味を持ち、エピジェネティックなサイレンシングは、癌の全ての特徴に關与する遺伝子らの誤制御において重要であることが示されてきた (Jones, P.A. and Baylin, S. B. (2007) "The epigenomics of cancer", *Cell*, Vol. 128, pp. 683-692)。根底にある制御を媒介するエピジェネティック修飾としては、DNAメチル化および翻訳後ヒストン修飾が挙げられる。後者としては、メチル化、アセチル化、およびユビキチン化が挙げられる。DNA脱メチル化剤およびヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、抗腫瘍活性を示して、数多くの剤が、血液学的悪性疾患の治療における使用のために認可されてきた。ヒストンおよび非ヒストンタンパク質をアセチル化するヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) を含む、ヒストン修飾を媒介する酵素は、小分子化合物薬物治療の第二世代の標的の波の代表的なものである。

【0003】

前立腺癌は、男性の中で最もありふれた悪性腫瘍の1つであり、癌での死亡数の第二の主要因である。臨床的に局在化している疾患の治療は典型的には、手術または放射線療法である。根治的治療の後に全身性に再発した患者、または局所領域疾患もしくは転移性疾患を呈する患者では、長期的な疾患の制御が主目的である。典型的には、これは、前立腺癌において生存および進行には、アンドロゲン受容体 (AR) 機能に非常に依存するため、ARシグナル伝達を抑制する一連のホルモン療法を伴う。ARを標的化した治療は、腫瘍の増殖を阻害するものの、疾患が除去されることはまれであり、AR機能の回復を通して、治療に対する耐性が獲得される。この「去勢抵抗性」前立腺癌 (CRPC) への進行は、疾病の致死的な表現型を表す。転移性疾患にかかる50~60%の間の患者が、CRPCを持っていると推定される。最近、CRPCの治療のために、いくつかの新しい治療剤が認可されてきた。しかしながら、これらは、限られた臨床的有効性を提供し、進行を先延ばしにすることにのみ役立つ。したがって、CRPCの治療において、さらなる進歩を遂げるためには、新規かつ許容可能な剤が必要である。

【0004】

複数の細胞機構が、CRPCの進行をもたらす。全ての場合において、CRPC表現型の獲得は、AR経路の再活性化を介して媒介される。アセチルトランスフェラーゼp300は、前立腺癌細胞におけるARレベルおよびARシグナル伝達活性を直接制御する (Zhong et al., 'p300 acetyltransferase regulates androgen-receptor degradation and PTEN-deficient prostate tumorigenesis,' *Cancer Res.*, Vol. 74, pp. 1870-1880, 2014)。したがって、p300活性の治療的な調節は、CRPCの発生をもたらす全ての既知の適応機構を標的化するだろう。認可された治療法および治験中の治療法は主に、これらの細胞機構のどれか一方のみを標的化する。p300活性の調節は、現在の治療戦略および他の実験的な治療戦略よりも、CRPCにおいてAR活性をより幅広く調節する機会を直接提供する。さらに、最近認可された薬剤に対する耐性機構は、AR依存的事であることが示されてきた (Cai, C. et al., (2011) 'Intratatumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is up-regulated by treatment with Cyp17A1 inhibitors,' *Cancer Res.*, Vol. 71, pp. 6503-6513)。p300の調節はしたがって、現在の治療法に対する耐性を阻害し、そして改善されかつ持続的な効力およびより大きな臨床的有用性を潜在的に提供するであろう。

【0005】

p300と共通して、CREB (サイクリックAMP応答配列結合タンパク質) 結合タンパク質 (CBP) は、ヒト細胞において転写コアクチベーターとして作用するアセチルトランスフ

エラーゼである。CBPおよびp300の両方が、単一のプロモドメイン (BRD) およびリジンアセチルトランスフェラーゼ (KAT) ドメインを持ち、これらは、ヒストンおよび非ヒストンタンパク質の翻訳後修飾およびリクルートメントに関与している。保存された機能ドメインにおいて、CBPとp300の間には、高い配列類似性がある (Duncan A. Hay et al, JACS 2014, 135, 9308-9319を参照)。CBP活性の調節はしたがって、一定の癌の治療において、有望な道筋を提供する。したがって、p300および/またはCBPの活性を調節 (例えば、阻害) し得る化合物は、癌治療における興味の対象となる。

【0006】

CBPの機能喪失型突然変異体を含む(harbour)腫瘍は、p300の依存になり、独自にp300阻害に対して感受性がある(Ogiwara et al. 2016 Cancer Discovery. 6; 430-445を参照)。逆に、p300の突然変異体を有する腫瘍は、独自にCBP阻害に対して感受性がある。遺伝子の分析では、非小細胞肺腫瘍および小細胞肺腫瘍の両方の15%までは、このような機能喪失型突然変異体を有していることが明らかにされた。同様の突然変異体はまた、膀胱癌の25%までにおいて見られる。従って、p300および/またはCBPの活性を調節できる、例えば阻害できる化合物は、これらの分子変化を有する腫瘍の癌治療に関心がある。

【0007】

さらに、CBP/p300は、CTLA4/PD-L1のような鍵となる腫瘍免疫チェックポイントタンパクの発現を調節し(Casey et al., Science. 352; p227-231, 2016参照)、腫瘍による免疫回避に関与する制御性T細胞の分化および機能において重要な役割を果たす。従って、p300および/またはCBPの活性を調節できる、例えば阻害できる化合物は、癌-免疫系を標的とする薬剤と組み合わせた癌療法に関心がある。

【発明の概要】

【0008】

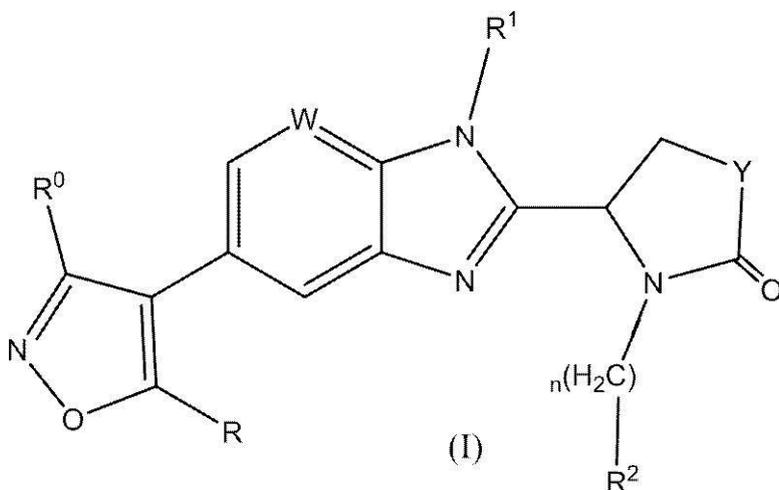
本発明の要旨

一連の新規化合物が、p300および/またはCBP 活性を調節する作用を有することが判明した。従って、当該化合物は、癌、特に前立腺癌の治療において潜在的な有用性を有する。

従って、本発明は、式 (I) :

【0009】

【化1】



【0010】

[式中:]

R⁰およびRは、同一または異なって、それぞれH、あるいは無置換またはOH、-OC(O)R'もしくはOR' (式中、R'は無置換C₆アルキルである。)で置換されたC₁-C₆アルキルであり;

Wは、NまたはCHであり;

10

20

30

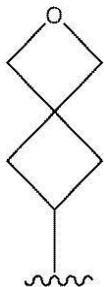
40

50

R¹は、無置換または置換された基であって、C - 結合 4 ~ 6 員のヘテロシクリル；C₃ - C₆シクロアルキル；無置換またはC₆ - C₁₀アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリール、C₃ - C₆シクロアルキル、OH、-OC(O)R'もしくはOR'（式中、R'は上記で定義された通りである。）で置換されたC₁ - C₆アルキル；および下記式：

【0011】

【化2】



10

【0012】

のスピロ基から選ばれ；

Yは、-CH₂-、-CH₂CH₂-または-CH₂CH₂CH₂-であり；

nは、0または1であり；

R²は、C₆ - C₁₀アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリール、C₃ - C₆シクロアルキルおよびC₅ - C₆シクロアルケニルから選ばれる基であって、当該基は無置換または置換されており、当該C₆ - C₁₀アリールは、5 - または6 - 員の複素環と縮合してもよい。]

20

のアリールイミダゾリルイソキサゾールである化合物、またはその医薬上許容される塩を提供する。

【0013】

他の観点では、本発明は、上記で定義された式(I)のアリールイミダゾリルイソキサゾールまたはその医薬上許容される塩、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。当該医薬組成物は、1以上の追加の化学療法剤、例えば、後述のものをさらに含んでもよい。

さらなる観点では、本発明は、p300および/またはCBP活性のモジュレーターとして使用するための、上記で定義された式(I)のアリールイミダゾリルイソキサゾールまたはその医薬上許容される塩を提供する。

30

【発明の詳細な説明】

【0014】

発明の詳細な説明

用語「置換」は、置換が、置換された原子および置換基の許容される原子価と一致し、かつ置換が、結果として安定化合物（すなわち、転位環化（rearrangement cyclisation）、または脱離などの変換が自然に起こることがないもの）をもたらす、という暗黙の規定を含む。一定の実施態様において、単一の原子が、1つより多い置換基で置換されていてもよい（ただし、そのような置換が、その原子の許容される原子価と一致している限り）。一定の実施態様において、置換される基は、1つの置換基で置換されていてもよく、または複数の炭素原子上で、複数置換されていてもよい。本明細書中に記載される任意の基が置換される場合、それは典型的には下記のようにR¹⁰によって置換される。下記のように、基は例えば、基R¹⁰によって、モノ -、ジ -、またはトリ - 置換されていてもよい。

40

【0015】

一定の式(I)のアリールイミダゾリルイソキサゾール類において、置換基の性質に依存して、キラル炭素原子があってもよく、したがって、化合物は立体異性体として存在してもよい。本発明は、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびラセミ混合物などのそれらの混合物を含む、式(I)の化合物の立体異性体などの全ての光学異性体にまで及ぶ。異なる立体異性体は、慣用的な方法によって互いに分けられているかまたは分離されても

50

よく、あるいは任意の所定の異性体が、慣用的な立体選択的合成または立体特異的合成によって取得されてもよい。

【0016】

本発明の化合物は、種々の互変異性型で存在し得、本発明がそのような全ての互変異性型を含むことが理解されるべきである。

【0017】

本発明の一定の化合物が、酸性基および塩基性基の両方を含み、したがって、一定のpH値では、双性イオンとして存在してもよいことが理解される。

【0018】

本発明の化合物に存在する任意の原子は、任意の利用可能な天然に存在する同位体の形で存在してもよいことも理解される。例えば、炭素原子は ^{12}C または ^{13}C であってもよい。水素原子は ^1H または ^2H （重水素）であってもよい。

10

【0019】

本明細書中で使用される場合、用語「治療する (treat)」および「処置、処理 (treatment)」は、治療処置および予防的手段または防止用手段（ここでの目的は、例えば、癌の発生または転移などの、望ましくない生理的变化または障害を予防または減速させる（減らす）ことである）、の両方をいう。「治療」はまた、治療を受けない場合に予測される生存時間と比較して、生存時間を延ばすことも意味し得る。治療を必要とする者には、すでにその状態であるかもしくは障害を持つ者、並びにその状態もしくは障害を発症しやすいつい者またはその状態もしくは障害が予防されるべき者が含まれる。

20

【0020】

語句「医薬上許容される」は、物質または組成物が、処方物を構成する他の成分および/またはそれで治療される患者と、化学的および/または毒物学的に適合しなくてはならないことを示す。

【0021】

C_{1-6} アルキル基または部分は、直鎖または分枝鎖である。 C_{1-6} アルキル基は、典型的には、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-2} アルキル基である。 C_{1-6} アルキル基および部分の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル（即ち、3-メチルブタ-1-イル）、*t*-ペンチル（即ち、2-メチルブタ-2-イル）、ネオペンチル（即ち、2,2-ジメチルプロパン-1-イル）、*n*-ヘキシル、*i*-ヘキシル（即ち、4-メチルペンタン-1-イル）、*t*-ヘキシル（即ち、3-メチルペンタン-3-イル）およびネオペンチル（即ち、3,3-ジメチルブタン-1-イル）が挙げられる。典型的には、 C_{1-6} アルキル基は、メチル (Me) である。誤解を避けるために、基中に2つのアルキル部分が存在する場合、当該アルキル部分は、同一または異なってもよい。 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、または典型的には、1個以上の下記で定義される基 R^{10} で置換されている。例えば、 C_{1-6} アルキル基は、無置換であるか、または1、2または3個の下記で定義される基 R^{10} で置換されている。

30

【0022】

C_{1-6} アルキレン基または部分は、無置換または置換された、直鎖または分枝鎖の、1ないし6個の炭素原子を含む、飽和の二価の脂肪族炭化水素基または部分である。当該基は、典型的には、 C_{1-3} アルキレン基または部分である。その例としては、メチレン、エチレン、*n*-プロピレンおよび*i*-プロピレン基および部分が挙げられる。より典型的には、当該基は、メチレンまたはエチレンである。アルキレン基が置換されている場合、典型的には、下記で定義される基 R^{10} で置換されている。

40

【0023】

C_{3-6} シクロアルキル基または部分は、3ないし6個の炭素原子を有する飽和の一価の炭化水素環である。すなわち、当該基は、飽和の結合のみを含む、3-、4-、5-または6-員の炭素環である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。1つの実施態様では、シクロア

50

ルキル基は、シクロプロピルである。

【0024】

5～12員のN-含有ヘテロアリアル基または部分は、一価の5～12員の芳香族複素環基であって、1、2、3または4個の窒素原子、典型的には1または2個のN原子を含み、OおよびSから選ばれる0、1または2個の他のヘテロ原子を含む。当該基は、その環N原子またはC原子の1つを介して結合しており、単環式または二環式である。1つの実施態様では、当該基は、N-結合である。他の実施態様では、当該基は、C-結合である。当該基は、例えば、5～7員のN-含有単環式ヘテロアリアル基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリルまたはイソオキサゾリルのような5-または6-員のN-含有ヘテロアリアル基であってもよい。

10

【0025】

5～12員のN-含有ヘテロアリアル基の例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ピロロピリジニルおよびピロロピリミジニル基が挙げられる。5～12員のN-含有ヘテロアリアル基は、置換されている場合、典型的には、無置換C₁₋₄アルキルおよび下記で定義される基R¹⁰から選ばれる1以上、例えば1、2または3個の基で置換されている。1つの実施態様では、5～12員のN-含有ヘテロアリアル基は、無置換である。

20

【0026】

4～6員のC-結合複素環基は、O、NおよびSから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、飽和の一価の4-、5-または6-員の複素環である。当該基は、その環C原子の1つを介して結合している。その例としては、オキサタン、チエタン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランおよびテトラヒドロフランが挙げられる。4～6員のC-結合複素環基は、無置換であるか、または典型的には、下記で定義される基R¹⁰で置換されている。当該基は、環炭素原子または環NまたはS原子上で、その原子の原子価で許容されるように、置換されていてもよい。

【0027】

ハロゲンまたはハロ基は、F、Cl、BrまたはIである。典型的にはF、ClまたはBrであり、より典型的にはFである。

30

【0028】

C₁₋₆アルコキシ基は、直鎖または分枝鎖である。当該基は、典型的には、C₁₋₄アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシまたはtert-ブトキシ基である。C₁₋₆アルコキシ基は、無置換であるか、または典型的には、下記で定義される1個以上の基R¹⁰で置換されている。

【0029】

式(I)におけるR¹が置換されている場合、当該置換基は、典型的には1、2または3個の基、より典型的には1または2個の基であって、同一または異なって、-SO₂Me、-SO₂-シクロプロピル、オキソ(=O)、C₁-C₆アルコキシ、OH、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ、-NH₂、OH、CN、-OC(O)R'、-C(O)NHR'、-NHC(O)R'および-COOR'(式中、R'は、H、またはハロで置換されていてもよいC₁-C₆アルキルである。)から選ばれる。これに関連して、ハロは、典型的にはFまたはClである。

40

【0030】

4～6員のヘテロシクリルは、典型的には、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロチオピラニルである。より典型的には、ピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イルまたはテトラヒドロチオピラン-4-イルである。ピロリジニルおよびピペリジニルは、典型的には、環N原子上で

50

、 -SO₂Me または C₁ - C₆ アルキル (例、メチル) で置換されている。テトラヒドロピラニルは、典型的には、環 C 原子上で、C₁ - C₆ アルキル (例、メチル) で置換されている。テトラヒドロチオピラニルは、典型的には、環 S 原子上で、オキソでジ - 置換されている。

【0031】

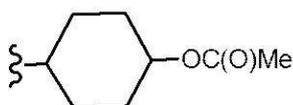
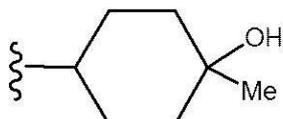
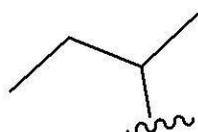
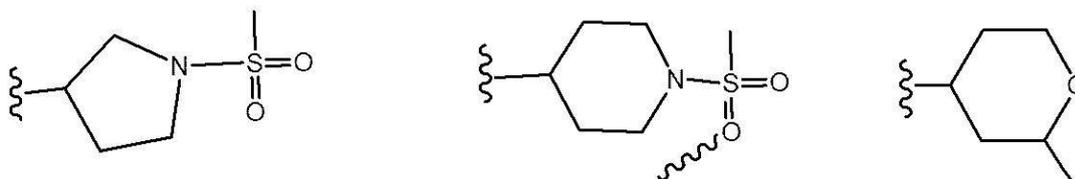
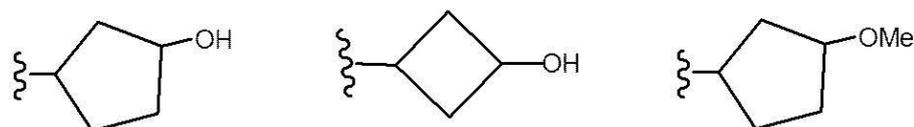
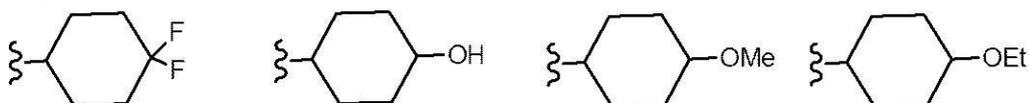
C₃ - C₆ シクロアルキル基は、典型的には、シクロブチル、シクロプロピルまたはシクロヘキシルである。シクロアルキルは、典型的には、八口、OH および C₁ - C₆ アルコキシから選ばれる 1 または 2 個の基で置換されている。

【0032】

R¹ の定義において、5 ~ 12 員の N - 含有ヘテロアリアルで置換された C₁ - C₆ アルキルは、典型的には、上記で定義された 5 - または 6 - 員の N - 含有ヘテロアリアルで置換された C₁ - C₆ アルキル、例えば、メチルまたはエチルである。上記で定義された式 (I) における R¹ の代表的の例としては、以下の基：

【0033】

【化3】



【0034】

が挙げられる。

【0035】

式 (I) における R⁰ および R は、それぞれ独立して H、あるいは無置換または上記で定義されたように置換された C₁ - C₆ アルキルである。従って、例えば、R⁰ が H であり、かつ R が、無置換または上記で定義されたように置換された C₁ - C₆ アルキルである； R が H であり、かつ R⁰ が、無置換または上記で定義されたように置換された C₁ - C₆ アルキルである； R⁰ および R が、それぞれ H である；あるいは R⁰ および R が、それぞれ無置換または上記で定義されたように置換された C₁ - C₆ アルキルである。これらの各変形において、C₁ - C₆ アルキルは、典型的には、メチルまたはエチルであり、好ましくはメチルであ

10

20

30

40

50

る。

【0036】

式(I)における上記で定義された整数nは、0または1であり、典型的には、0である。

【0037】

Yは、典型的には、それを含む環が5-または6-員の環であるような-CH₂-または-CH₂CH₂-である。Yが-CH₂-の場合、当該環はピロリジン-2-オンである。Yが-CH₂CH₂-の場合、当該環はピペリジン-2-オンである。より典型的には、Yは、-CH₂CH₂-であり、それを含む環は、6-員のピペリジン-2-オン環である。

10

【0038】

R²は、典型的には芳香族である。従って、当該基は、典型的には、C₆-C₁₀アリールまたはC₅-C₆ヘテロアリール基であり、当該C₆-C₁₀アリールは、5-または6-員の複素環と縮合してもよい。C₆-C₁₀アリール基は、典型的には、フェニルまたはナフチルである。5-または6-員の複素環と縮合したC₆-C₁₀アリール基は、典型的には、テトラヒドロベンゾフラニル基である。

【0039】

R²がC₆-C₁₀アリール基、例えばフェニルの場合、典型的にはモノ-、ジ-またはトリ-置換されている。置換基は1、2または3個の基であって、同一または異なって、典型的には、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、OH、シアノおよびハロから選ばれ、当該アルキルおよびアルコキシ基は、それぞれハロで置換されていてもよい。これに関連して、ハロは、典型的にはFまたはClである。

20

【0040】

C₆-C₁₀アリール基がフェニルの場合、典型的には1、2または3個の基、より典型的には1または2個の基で置換されている。1または2個の基は、典型的には、フェニル環上のメタおよび/またはパラに位置する。当該基は、典型的には、ハロ、OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシおよびCNから選ばれる。

【0041】

R¹⁰は、無置換C₁-₆アルキル、C₃-₆シクロアルキル、ハロ、OH、C₁-₆アルコキシ、-C(O)R¹¹、-C(O)NR¹²、-C(O)NR¹³オキソ(=O)、ジオキソ、-CH₂OR¹⁴、-S(O)₂R¹⁵、-NR¹⁶C(O)R¹⁷_mNR¹⁸(O)₂、およびCF₃(式中、mは、1または2であり、各R¹¹は、独立してHおよび無置換C₁-₆アルキルから選ばれる。)から選ばれる。典型的には、R¹⁰は、無置換C₁-₆アルキル、ハロ、OH、C₁-₆アルコキシ、-C(O)R¹¹、-C(O)NR¹²オキソ(=O)およびジオキソから選ばれる。

30

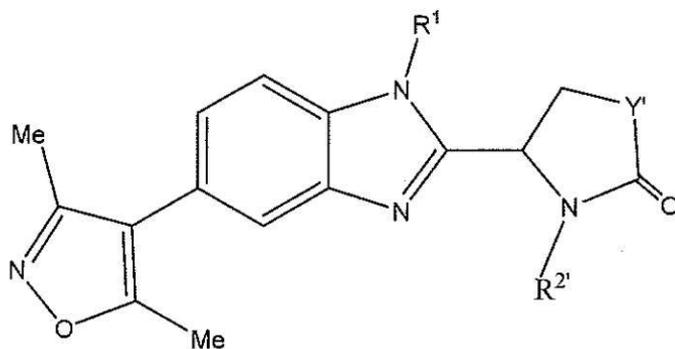
【0042】

好ましい1つの実施態様において、本発明のアリールイミダゾリルイソキサゾールは、下記式(Ia)：

【0043】

【化4】

40



(Ia)

50

【 0 0 4 4 】

[式中、

R¹ は、式 (I) において上記で定義された通りであり；Y' は、 - C H₂ - または - C H₂ C H₂ - であり；およびR² は、 5 - または 6 - 員の複素環と縮合してもよい C₆ - C₁₀ アリール、および C₅ - C₆ ヘテロアリールから選ばれる基であって、当該基は、無置換またはモノ - 、ジ - またはトリ - 置換されている。]

を有する。

【 0 0 4 5 】

本発明の化合物は、不斉またはキラル中心を含み得、従って、異なる立体異性体形として存在し得る。上記の構造式 (I) および (Ia) は、ジアステレオマー、エナンチオマーおよびラセミ混合物を含む、本発明の化合物の全ての立体異性体形を包含する。ジアステレオマーおよびエナンチオマーは、立体選択的合成戦略、例えば、エナンチオマー合成を介して得られ得る。

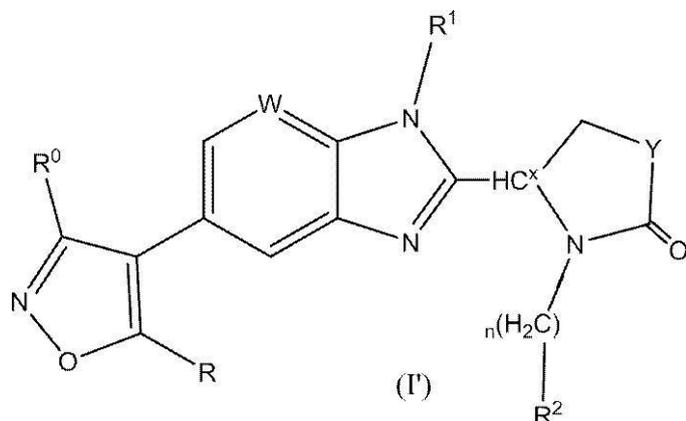
10

【 0 0 4 6 】

ピペリジン - 2 - オンまたはピロリジン - 2 - オン環の不斉炭素原子の存在により、本発明の化合物において立体異性が生じ得る。従って、以下の構造式：

【 0 0 4 7 】

【 化 5 】



20

【 0 0 4 8 】

で示されるように、中心炭素 C^x がキラルであり、R、R⁰、W、R¹、Y、R² および n がそれぞれ式 (I) において上記で定義された通りである。C^x におけるキラリティーは、本発明の化合物が、ラセミであるか、光学的に純粋であり得ることを意味する。光学的に純粋である場合、化合物は、R エナンチオマーまたは S エナンチオマーであり得、典型的には、S エナンチオマーである。

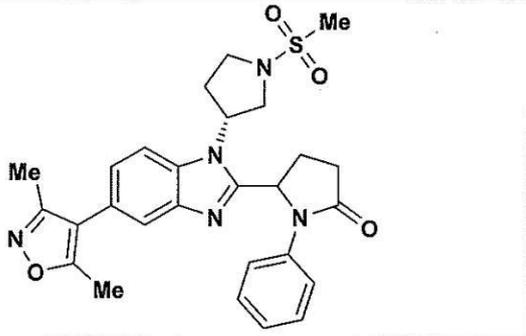
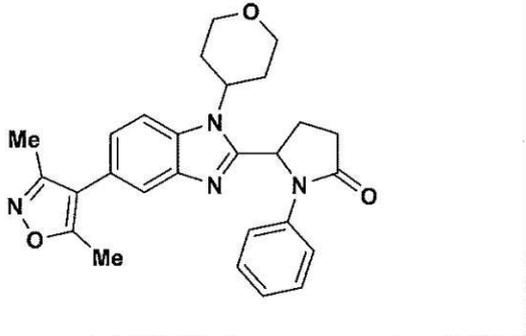
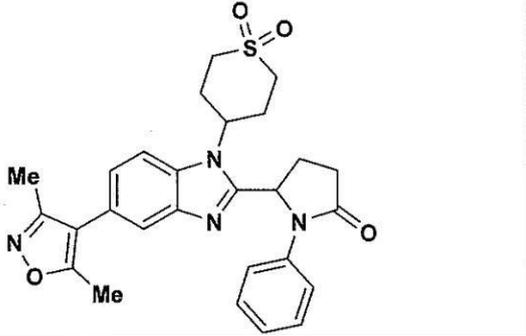
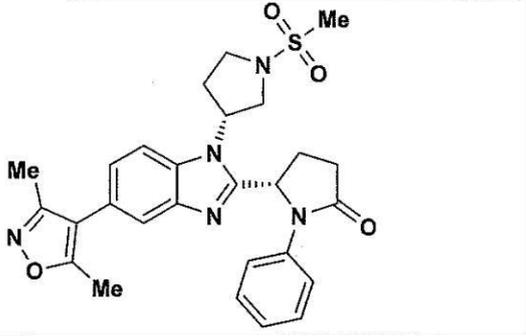
本発明の化合物の具体例としては、以下の表で列挙したものが挙げられる：

【 0 0 4 9 】

40

50

【表 1】

No	構造	名称
1		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン
2		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン
3		5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン
4		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

10

20

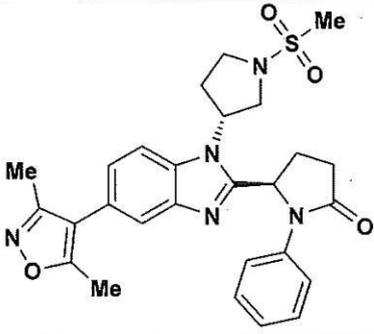
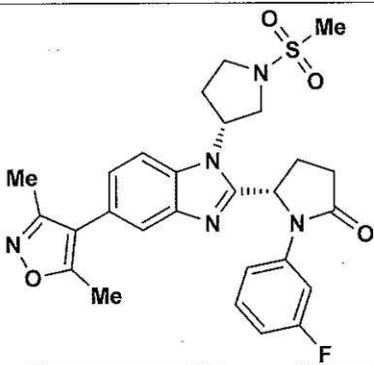
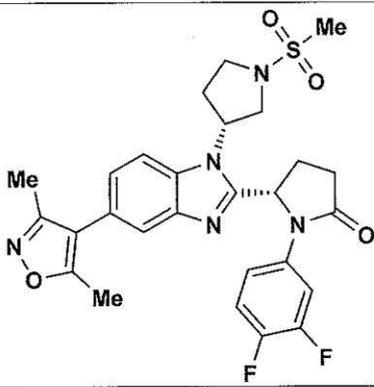
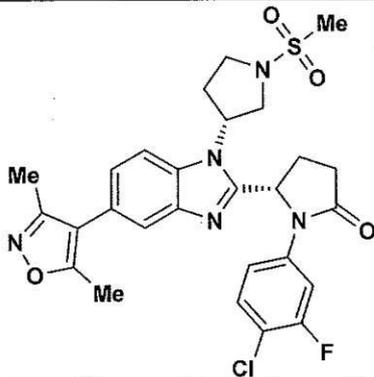
30

【 0 0 5 0 】

40

50

【表 2】

5		(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン
6		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン
7		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
8		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 0 5 1 】

10

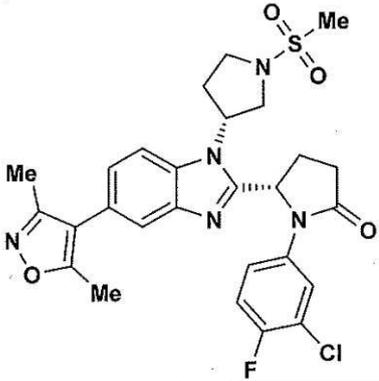
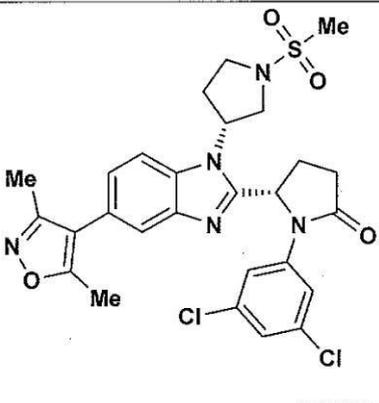
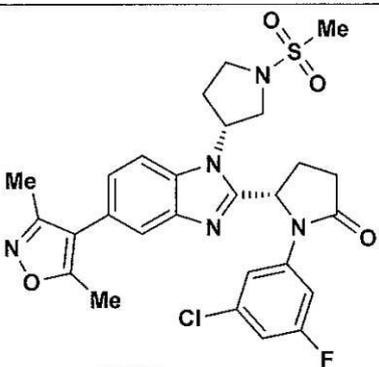
20

30

40

50

【表 3】

9		(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
10		(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
11		(S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 0 5 2 】

10

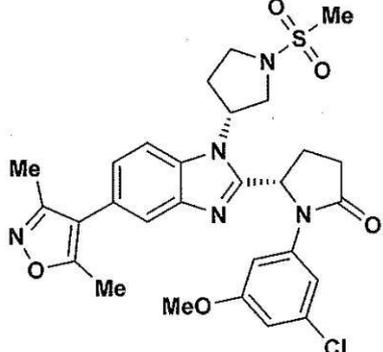
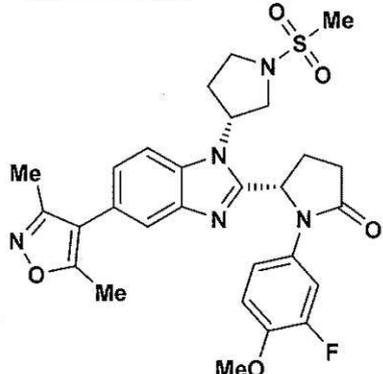
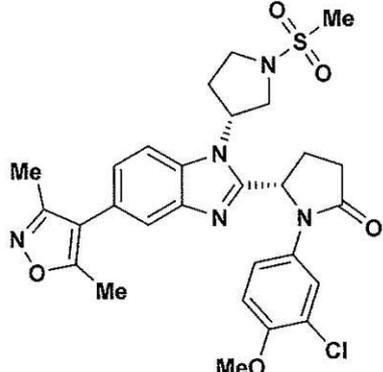
20

30

40

50

【表 4】

12		(S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
13		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	20
14		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

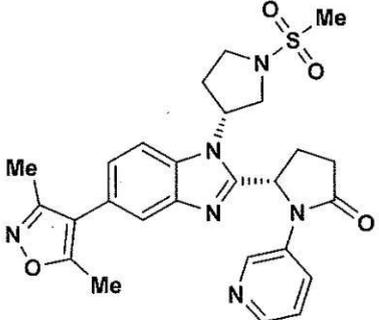
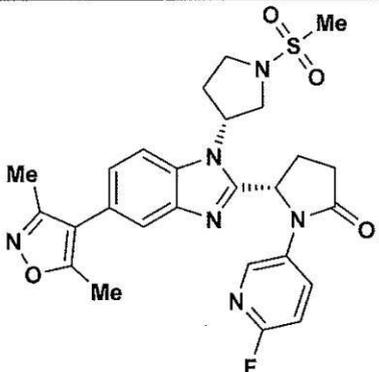
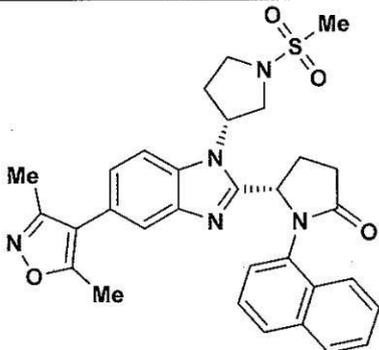
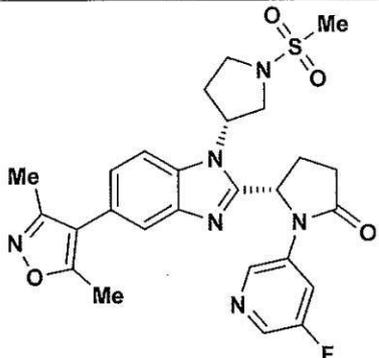
【 0 0 5 3 】

【表 5】

15		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	10
16		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-プロポキシフェニル)ピロリジン-2-オン	20
17		(S)-1-(4-クロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 5 4 】

【表6】

18		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン
19		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン
20		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン
22		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピロリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

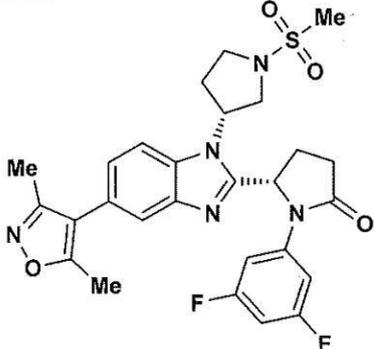
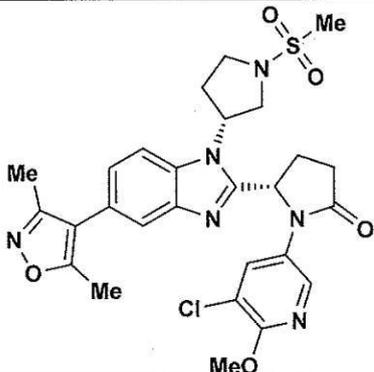
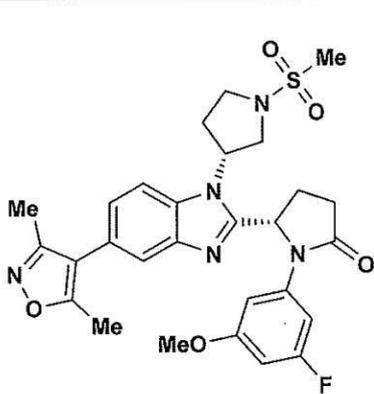
30

40

【0055】

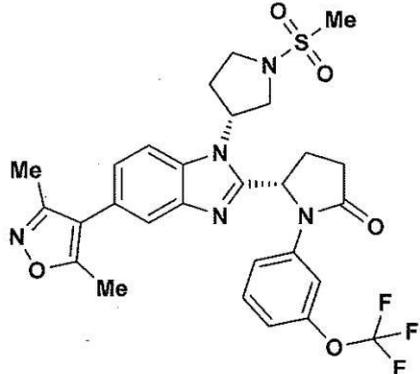
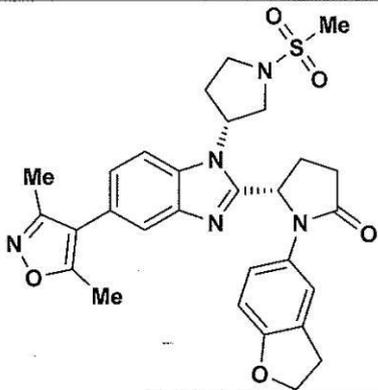
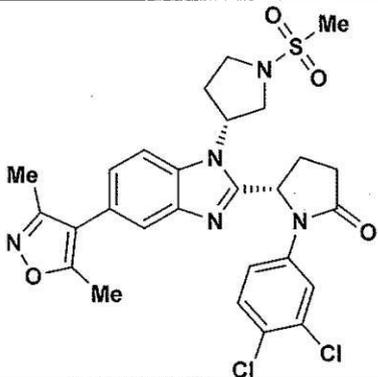
50

【表 7】

23		(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
24		(S)-1-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
25		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 5 6 】

【表 8】

26		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン
27		(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
28		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

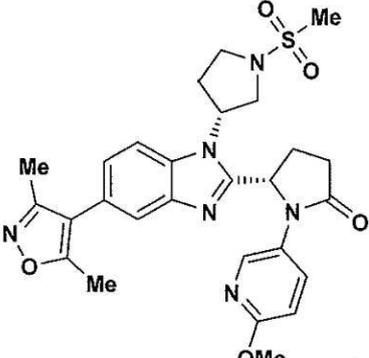
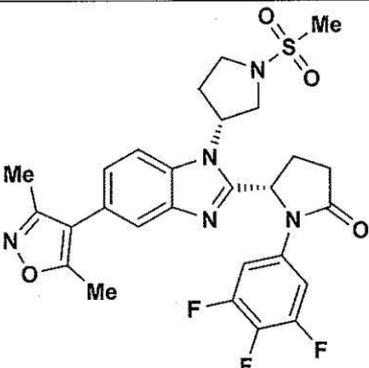
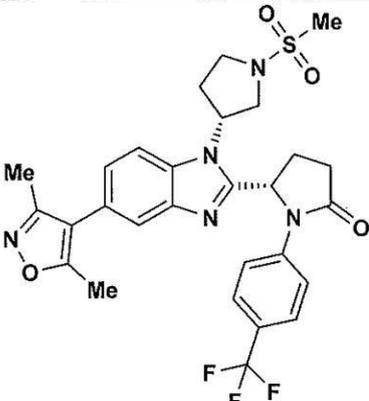
30

【 0 0 5 7 】

40

50

【表 9】

29		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン
30		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン
31		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン

10

20

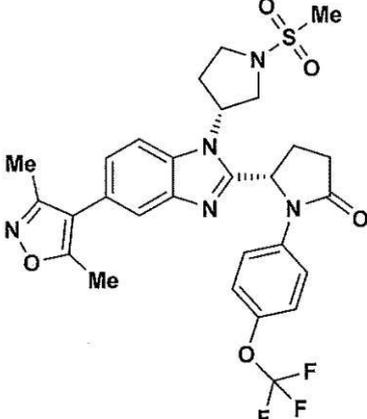
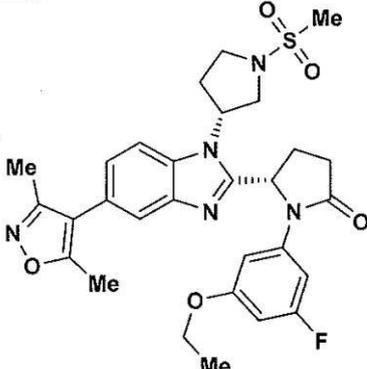
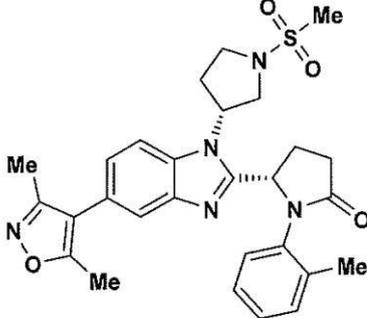
30

【 0 0 5 8 】

40

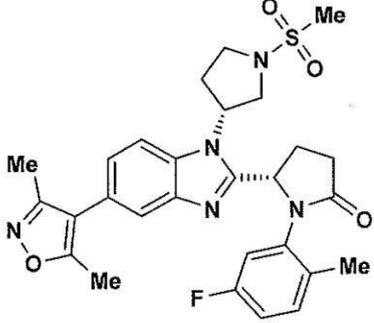
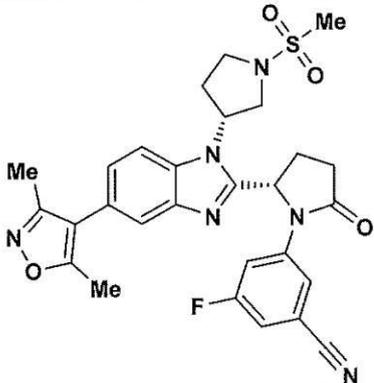
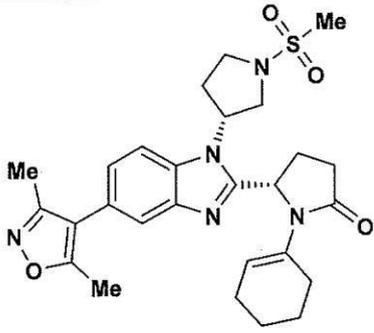
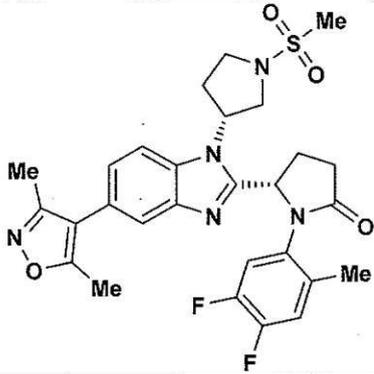
50

【表 10】

32		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン	10
33		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	20
34		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(o-トリル)ピロリジン-2-オン	30

【0059】

【表 1 1】

35		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン
36		3-((S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル
37		(S)-1-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
38		(S)-1-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

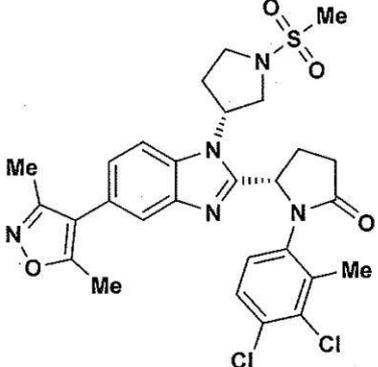
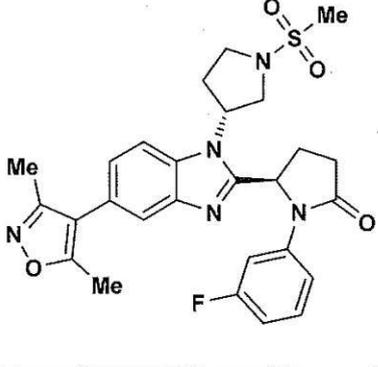
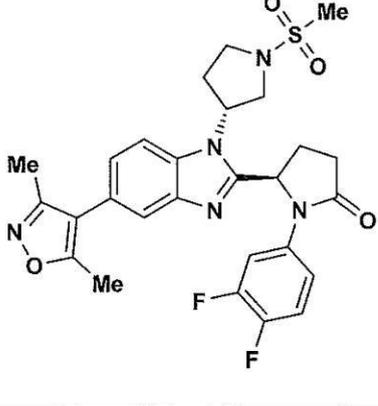
30

40

【 0 0 6 0 】

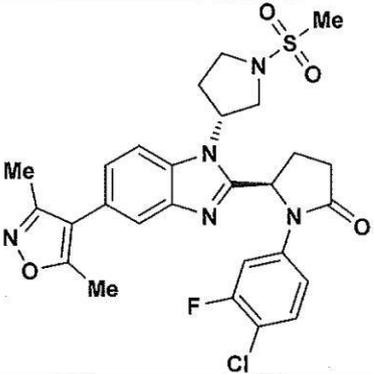
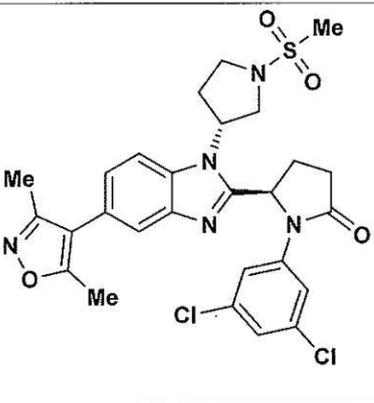
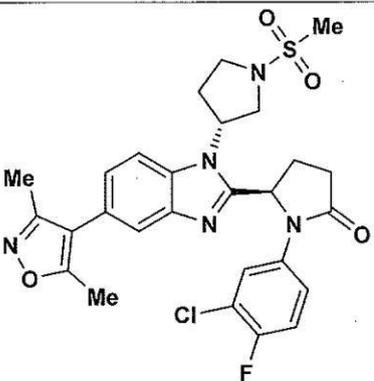
50

【表 1 2】

39		(S)-1-(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
40		(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	20
41		(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

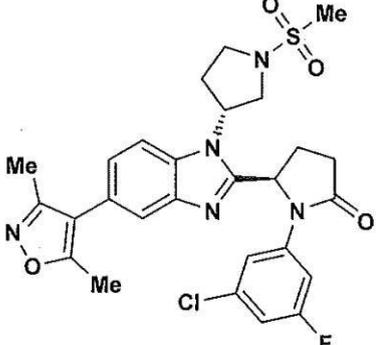
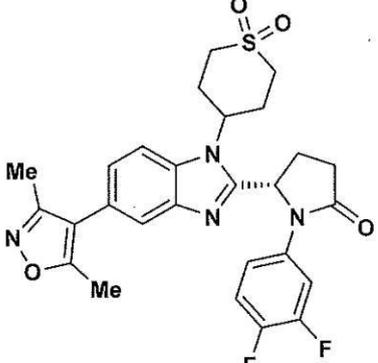
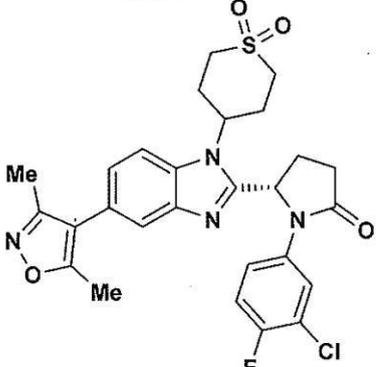
【 0 0 6 1 】

【表 1 3】

42		(R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
43		(R)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
44		(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

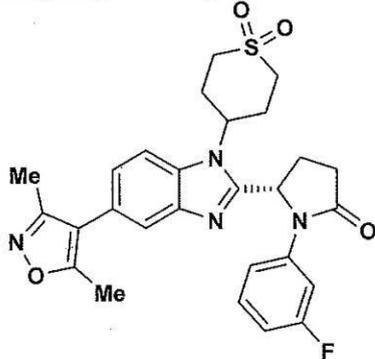
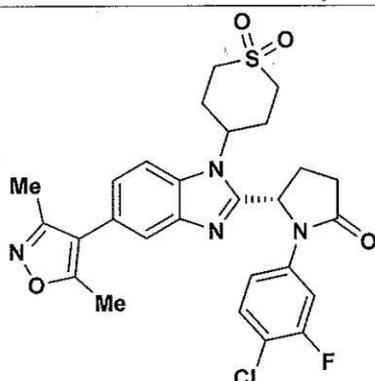
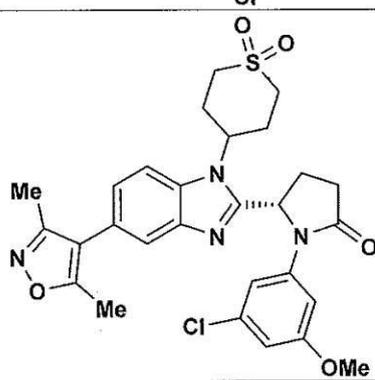
【 0 0 6 2】

【表 1 4】

45		(R)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
46		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
47		(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 6 3 】

【表 1 5】

48		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン
49		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
50		(S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

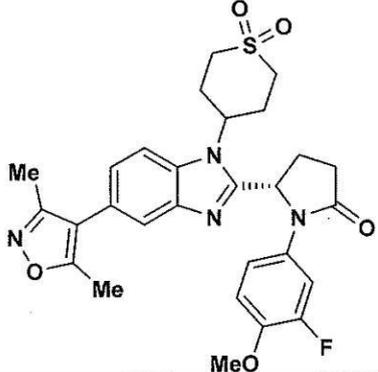
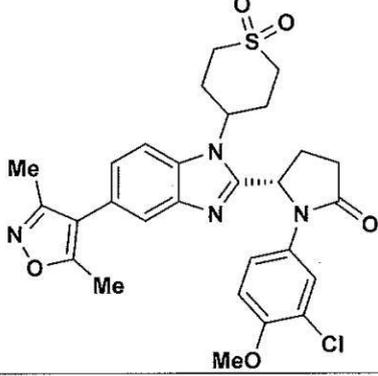
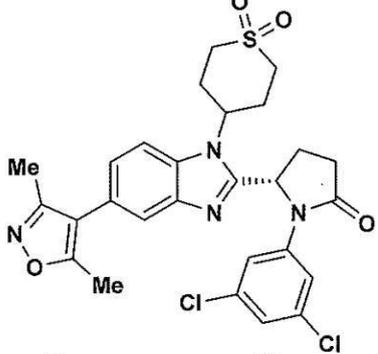
30

【 0 0 6 4】

40

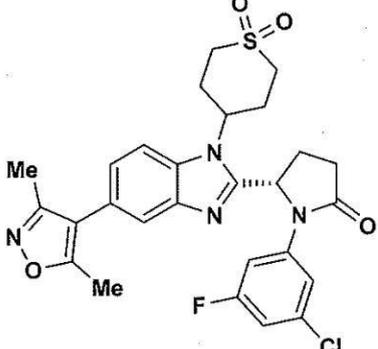
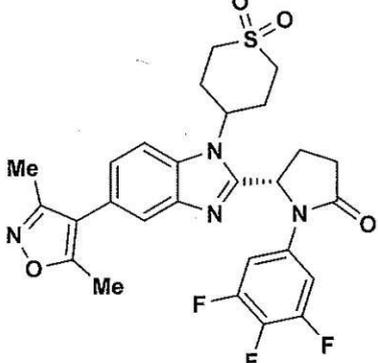
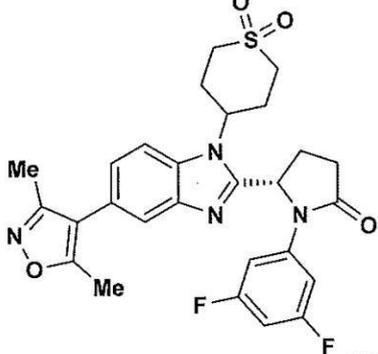
50

【表 1 6】

51		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	10
52		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
53		(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

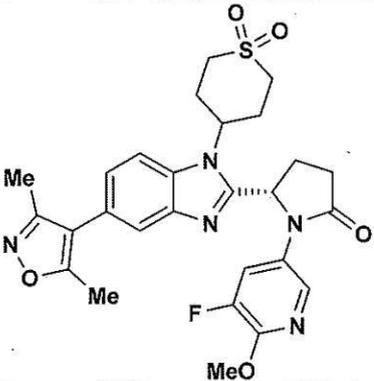
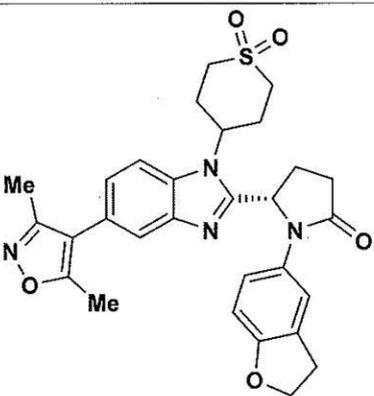
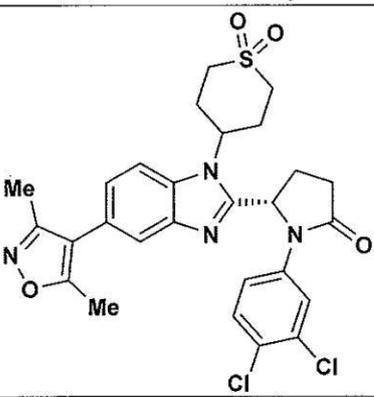
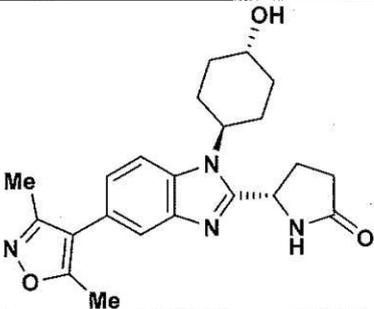
【 0 0 6 5】

【表 17】

54		(S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
55		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	20
56		(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

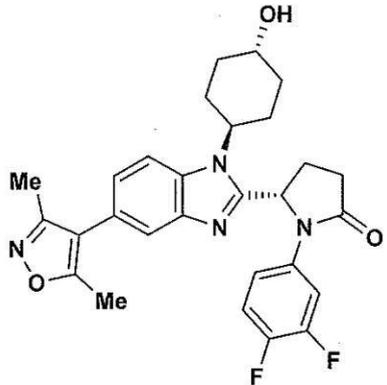
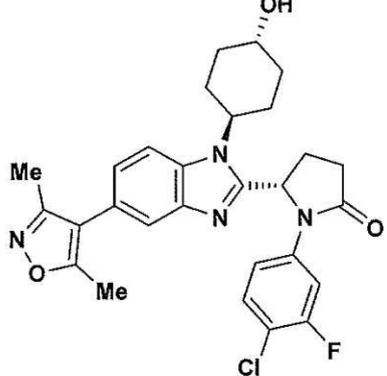
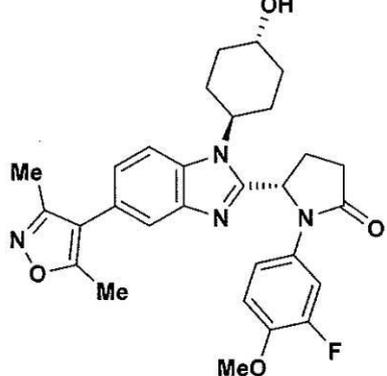
【 0 0 6 6 】

【表 18】

57		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン	10
58		(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
59		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30
E4		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	40

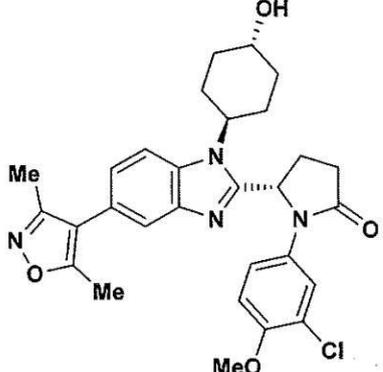
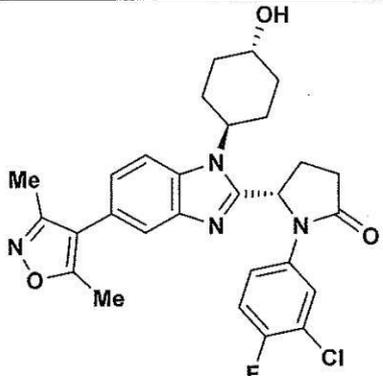
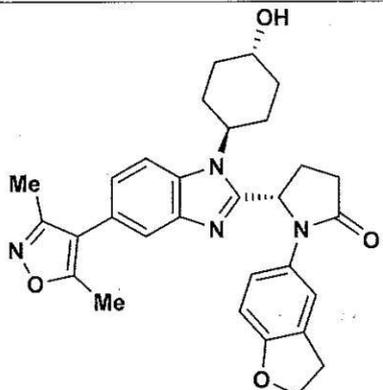
【0067】

【表 19】

61		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
62		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
63		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	30

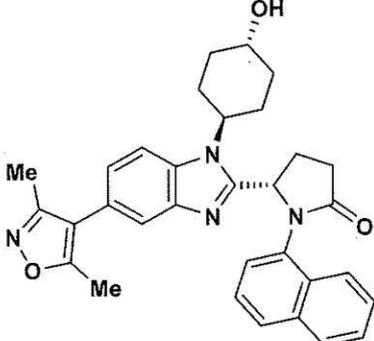
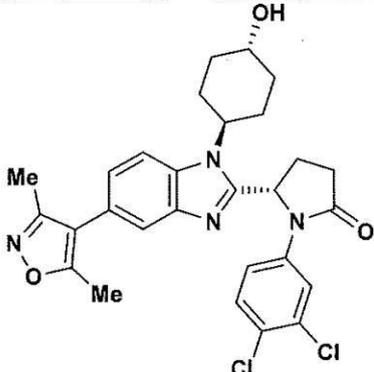
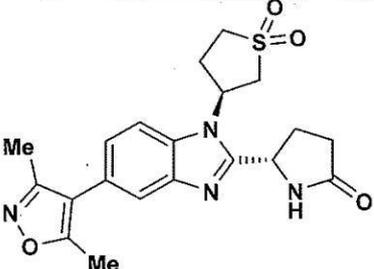
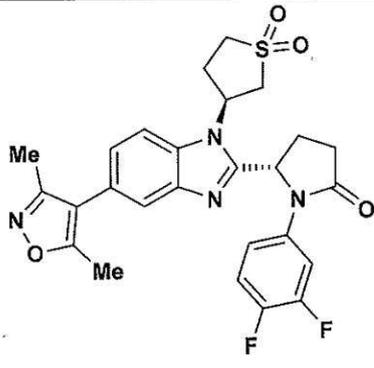
【 0 0 6 8 】

【表 2 0】

64		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
65		(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
66		(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

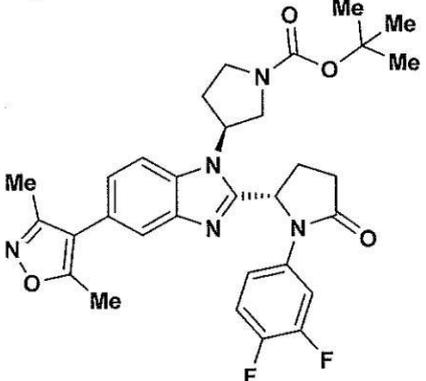
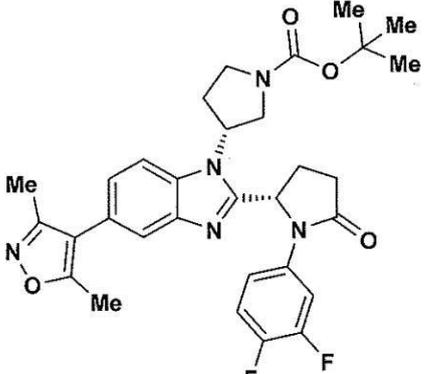
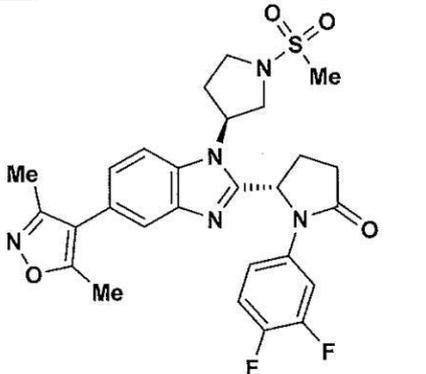
【 0 0 6 9】

【表 2 1】

67		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン	10
68		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
69		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((<i>S</i>)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30
70		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((<i>S</i>)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	40

【 0 0 7 0 】

【表 2 2】

71		Tert-ブチル (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート	10
72		Tert-ブチル (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート	20
73		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

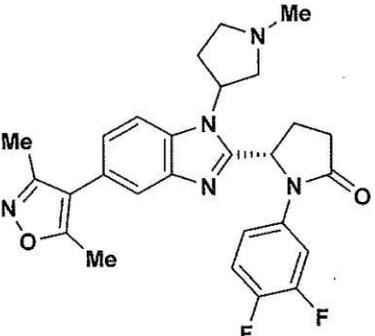
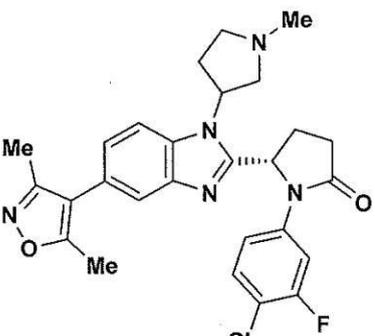
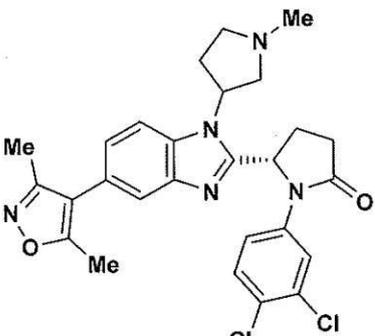
【 0 0 7 1 】

【表 2 3】

74		(S)-5-(1-((R)-1-(シクロプロピル ルスルホニル)ピロリジン-3-イ ル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサ ゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イ ミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフ ルオロフェニル)ピロリジン-2- オン	10
75		(S)-5-(1-((R)-1-アセチルピロリ ジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイ ソオキサゾール-4-イル)-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1- (3,4-ジフルオロフェニル)ピロリ ジン-2-オン	20
76		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニ ル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキ サゾール-4-イル)-1-((R)-1- (3,3,3-トリフルオロプロパノイ ル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロ リジン-2-オン	30

【 0 0 7 2 】

【表 2 4】

77		(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
78		(5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
79		(5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 0 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

81		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
80		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
82		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

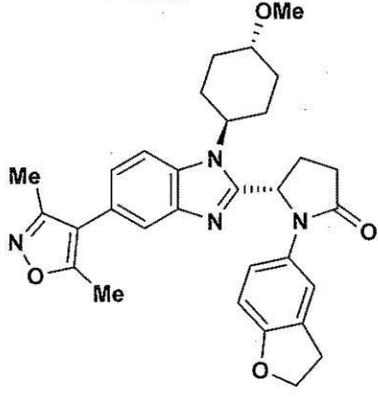
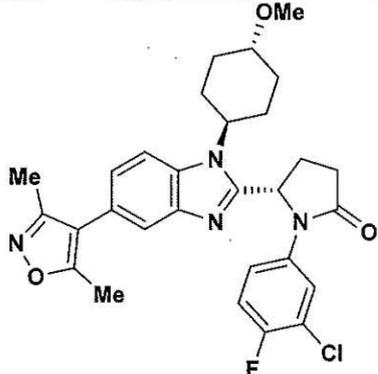
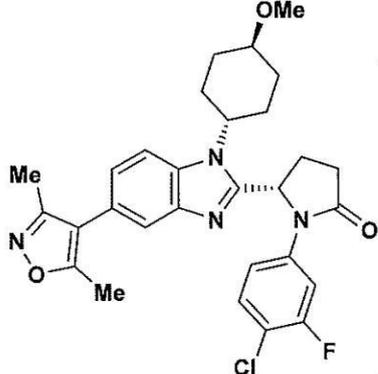
30

【 0 0 7 4 】

40

50

【表 2 6】

83		(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
84		(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
85		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 7 5 】

40

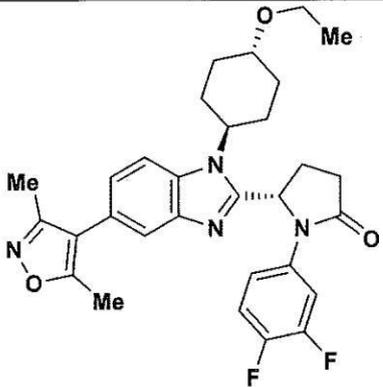
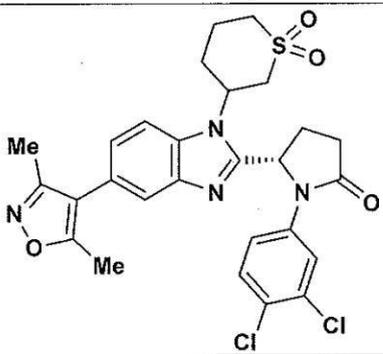
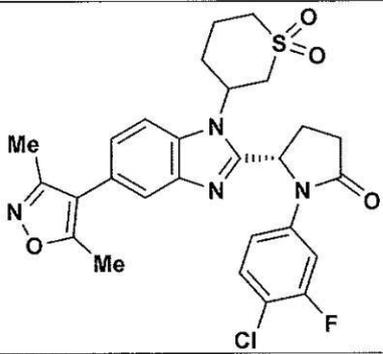
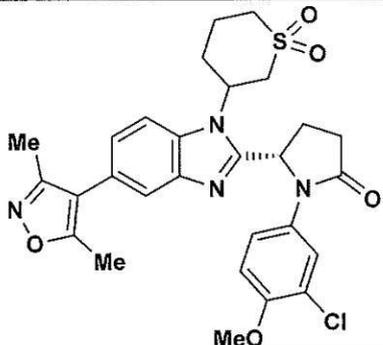
50

【表 27】

86		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	10
87		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
88		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

【0076】

【表 28】

89		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,4s)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
90		(5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
91		(5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
92		(5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

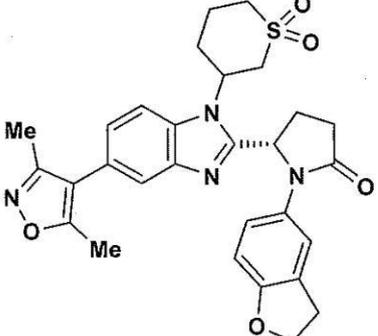
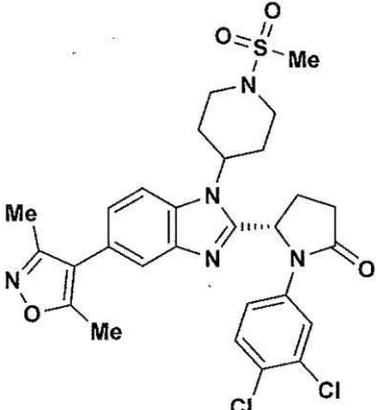
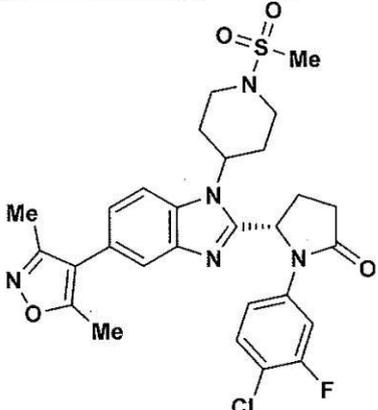
30

40

【0077】

50

【表 2 9】

93		(5S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
94		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
95		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

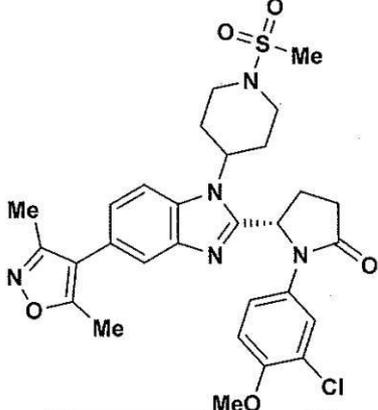
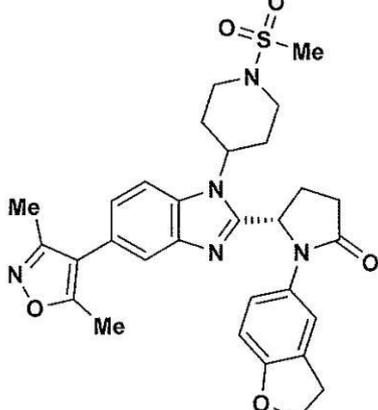
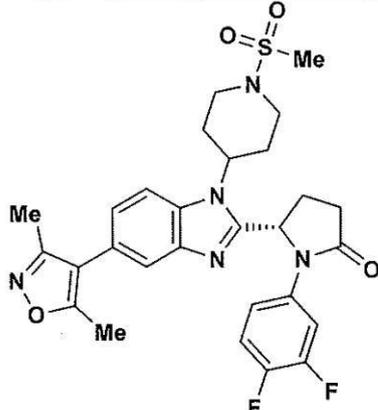
30

【 0 0 7 8 】

40

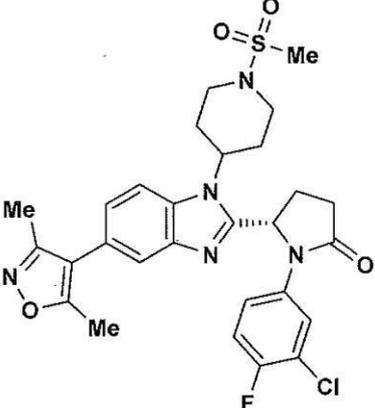
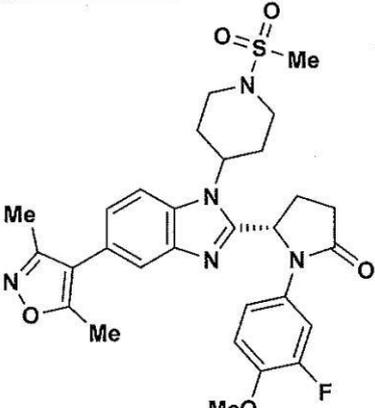
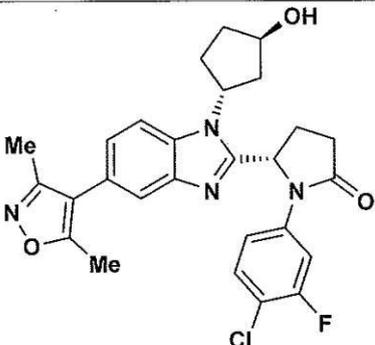
50

【表 3 0】

96		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
97		(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
98		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

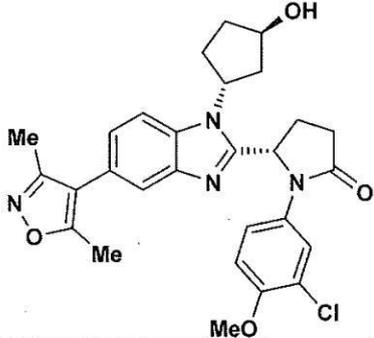
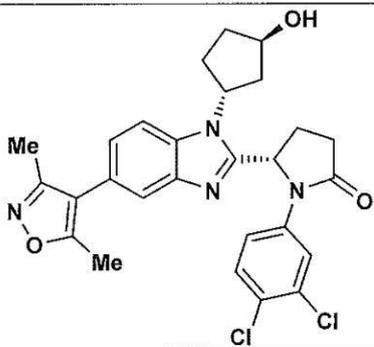
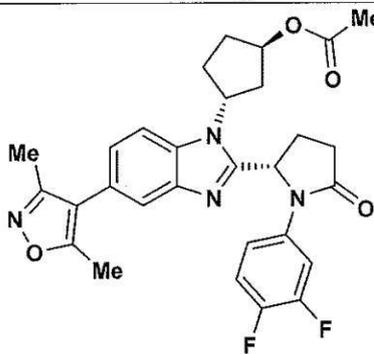
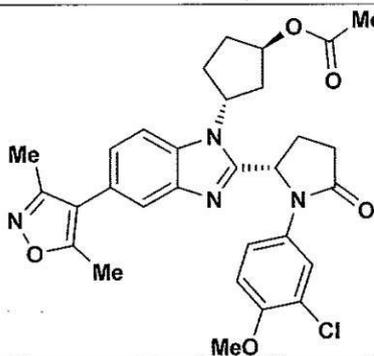
【 0 0 7 9】

【表 3 1】

99		(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
100		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	20
101		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 8 0 】

【表 3 2】

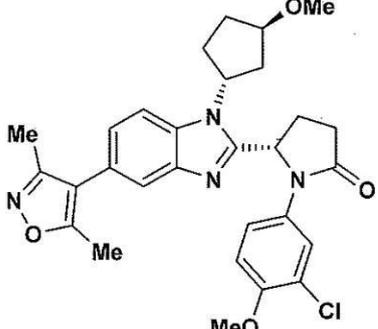
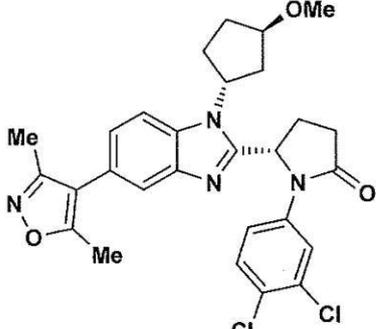
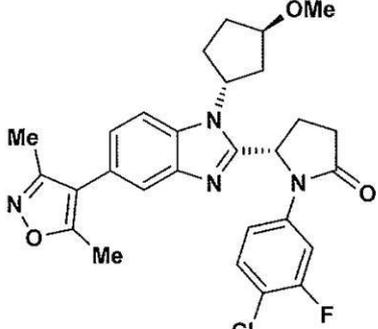
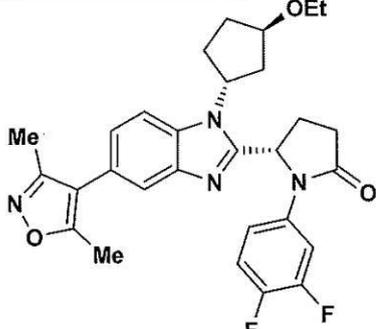
102		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
103		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
104		(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート	30
105		(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート	40

【 0 0 8 1 】

40

50

【表 3 3】

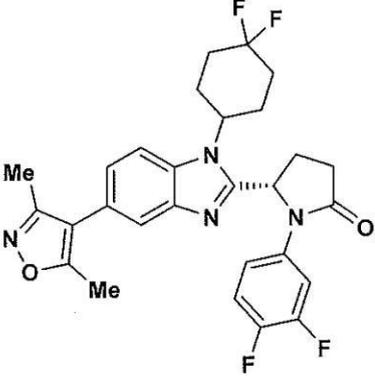
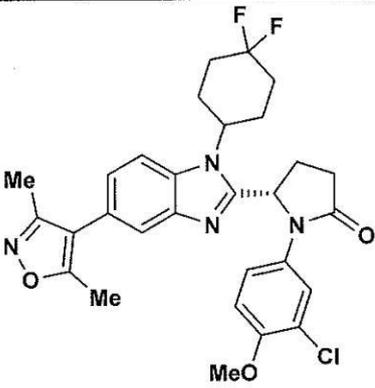
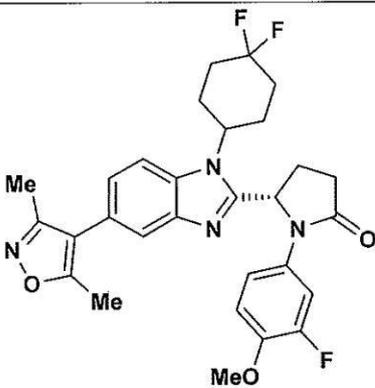
106		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
107		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
108		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
109		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 8 2 】

40

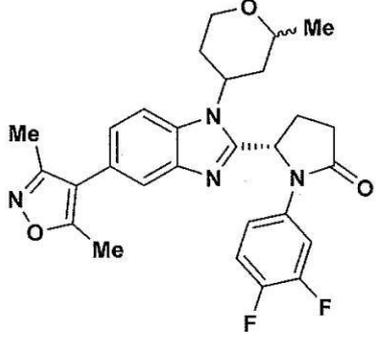
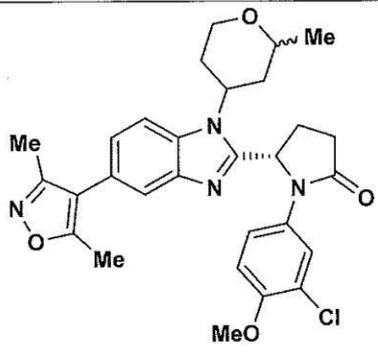
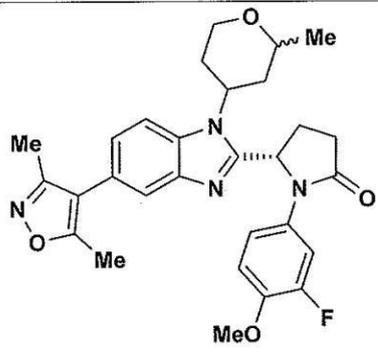
50

【表 3 4】

110		(S)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	10
111		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
112		(S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

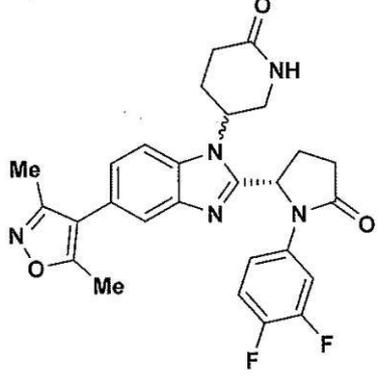
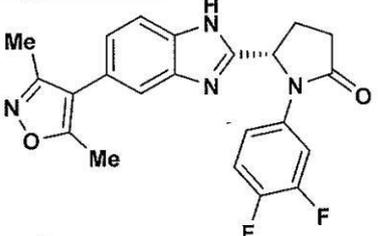
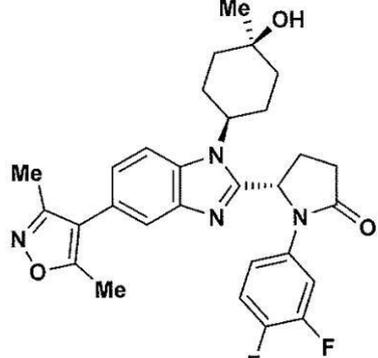
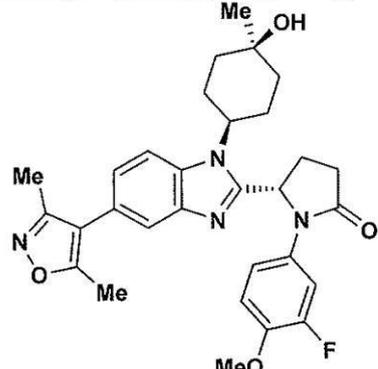
【 0 0 8 3 】

【表 3 5】

113		(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
114		(5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
115		(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 8 4 】

【表 3 6】

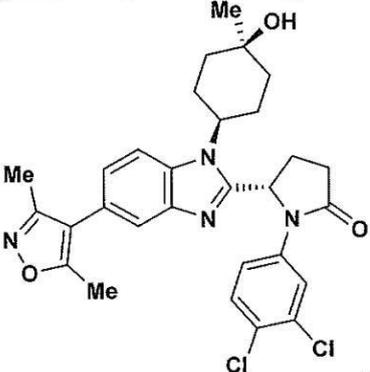
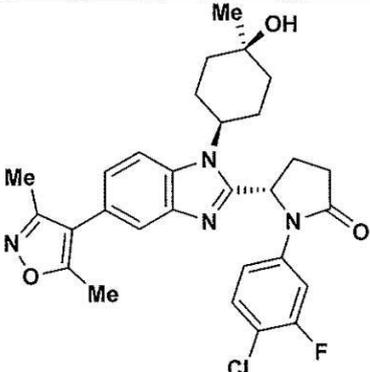
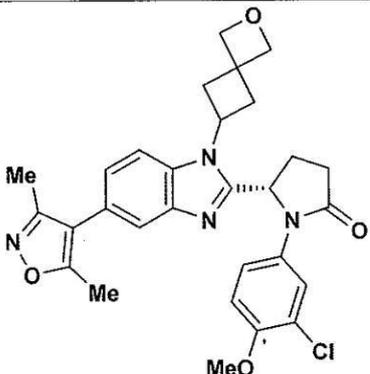
116		5-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-2-オン	10
117		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	
118		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
119		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 8 5 】

40

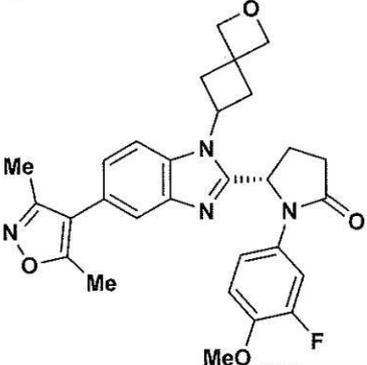
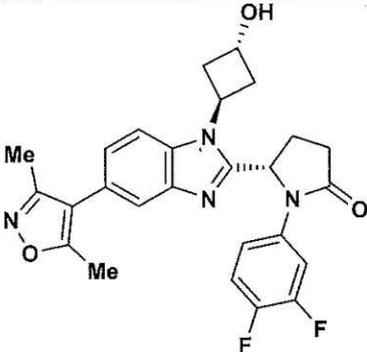
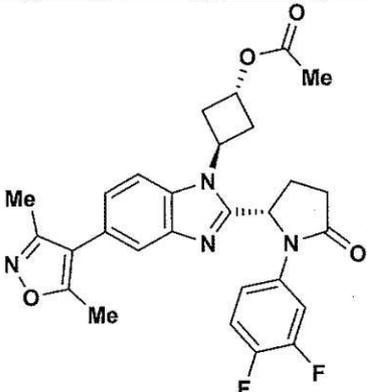
50

【表 3 7】

120		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
121		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
122		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 8 6 】

【表 3 8】

123		(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン
124		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
125		(1S,3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロブチル アセテート

10

20

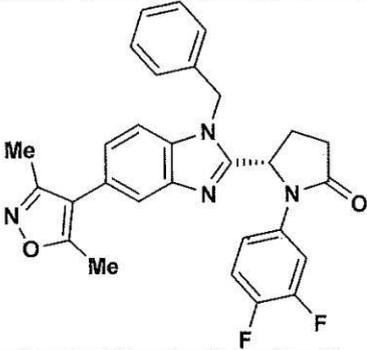
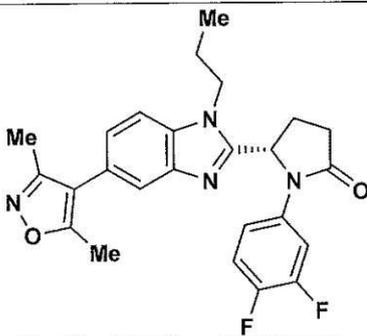
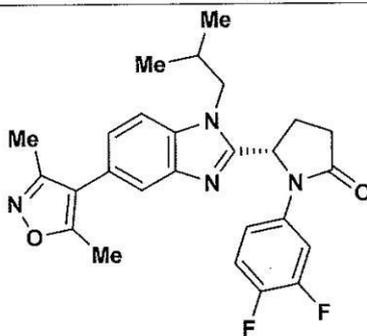
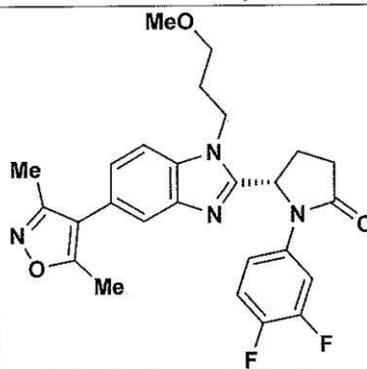
30

【 0 0 8 7 】

40

50

【表 3 9】

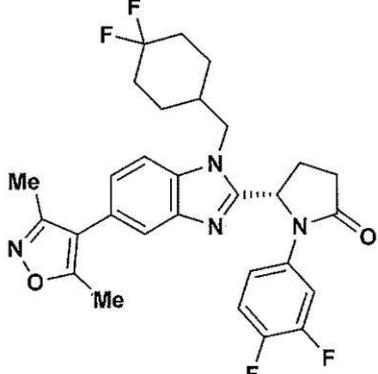
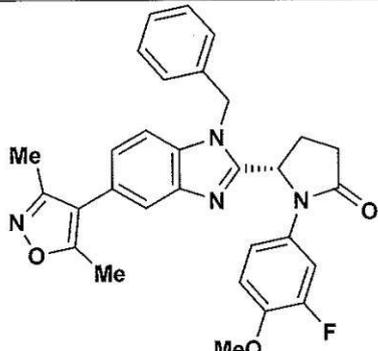
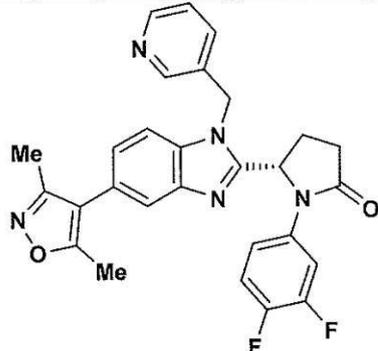
126		(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	10
127		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
128		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30
129		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	40

【 0 0 8 8 】

40

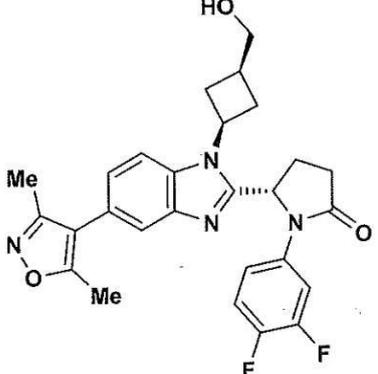
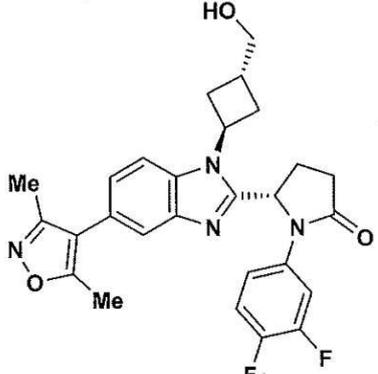
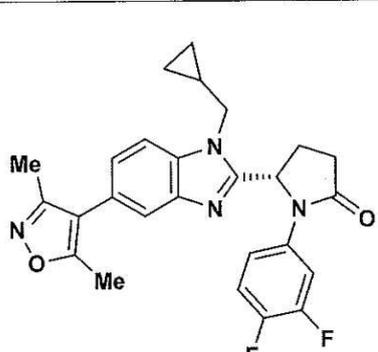
50

【表 4 0】

130		(S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	10
131		(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	20
132		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30

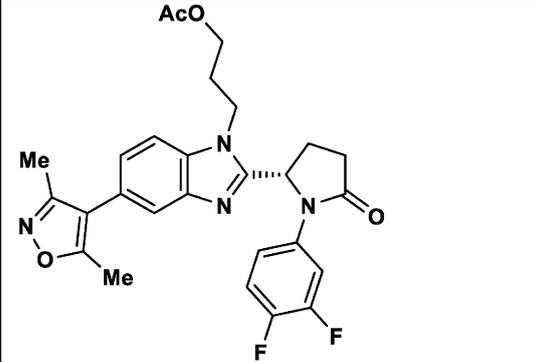
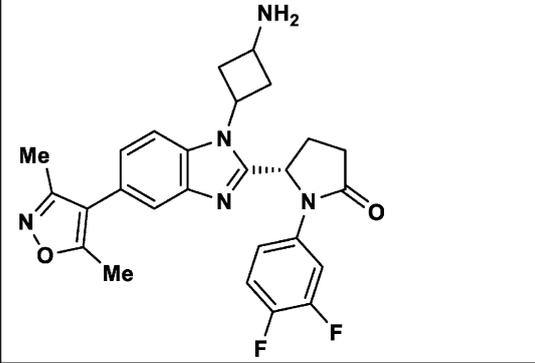
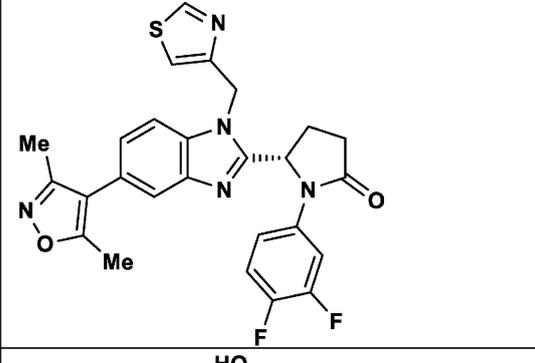
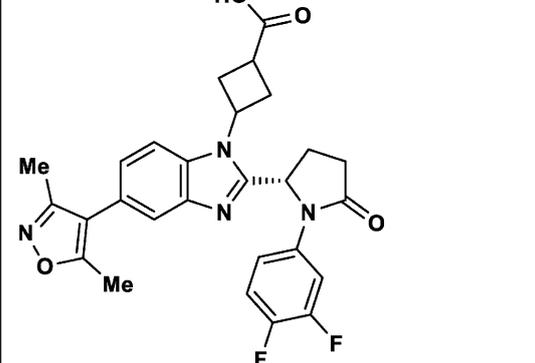
【 0 0 8 9 】

【表 4 1】

133		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,3R)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
134		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
135		(S)-5-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 0 9 0 】

【表 4 2】

136		(S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピルアセテート	10
137		(S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	20
138		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(チアゾール-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	30
139		(S)-5-(1-(3-カルボキシシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	40

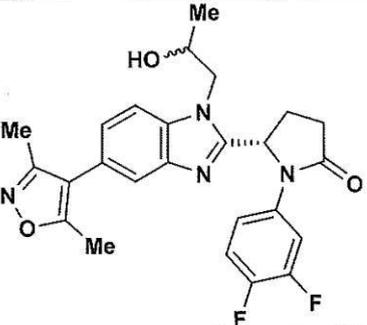
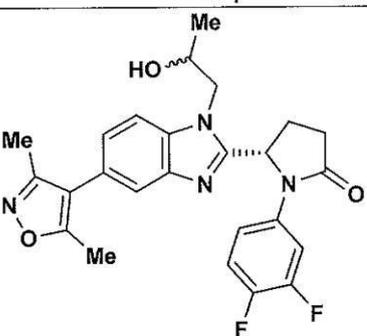
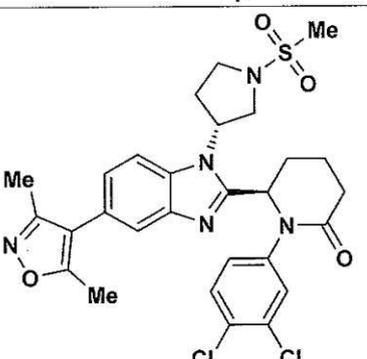
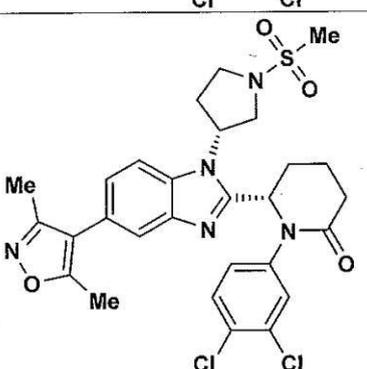
【 0 0 9 1 】

【表 4 3】

140		(S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-プロピルシクロブタンカルボキサミド	10
141		(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	20
142		(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	30
143		(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	40

【 0 0 9 2 】

【表 4 4】

144		(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー 1)
145		(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー 2)
146		(R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
147		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

10

20

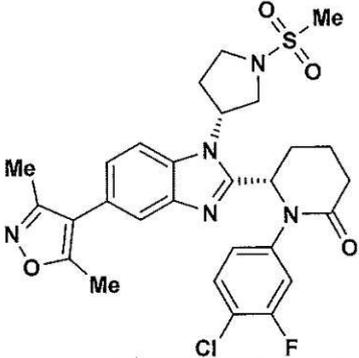
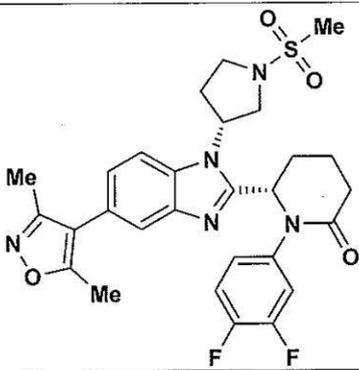
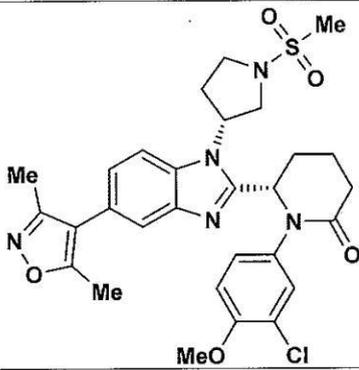
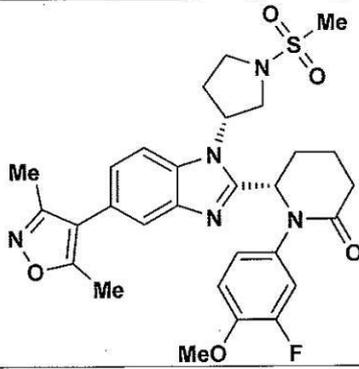
30

【 0 0 9 3】

40

50

【表 4 5】

148		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
149		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
150		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
151		(S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

10

20

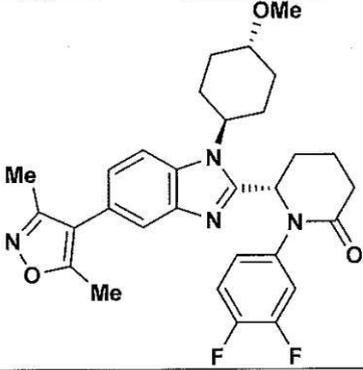
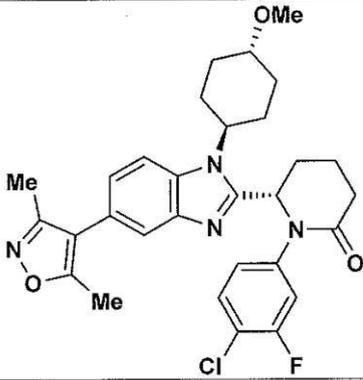
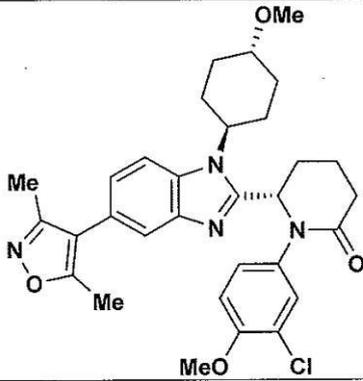
30

40

【 0 0 9 4 】

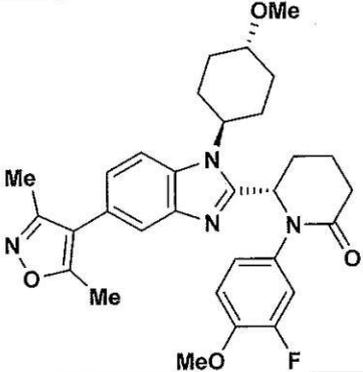
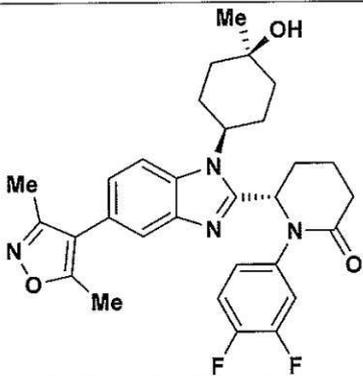
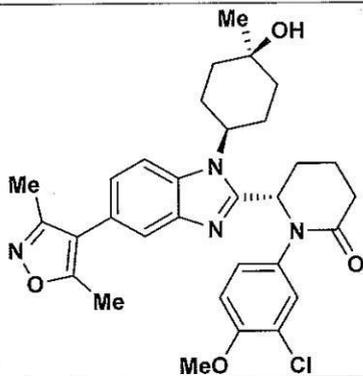
50

【表 4 6】

152		(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-メトキシシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	10
153		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-メトキシシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	20
154		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-メトキシシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	30

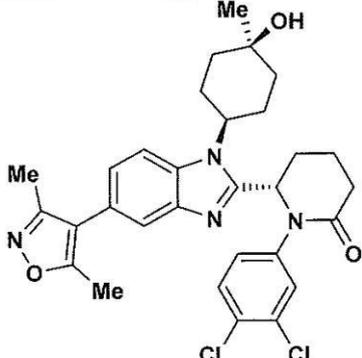
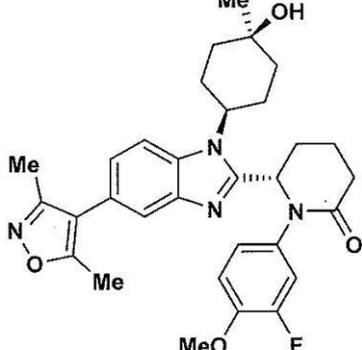
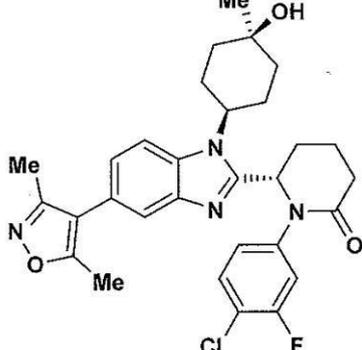
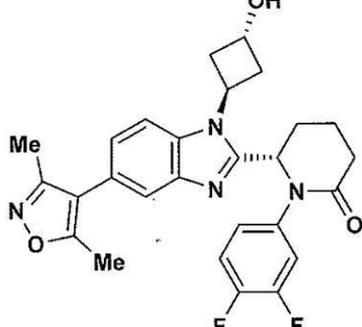
【 0 0 9 5 】

【表 4 7】

155		(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-4-メトキシシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	10
156		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>s</i> ,4 <i>R</i>)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	20
157		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>s</i> ,4 <i>R</i>)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	30

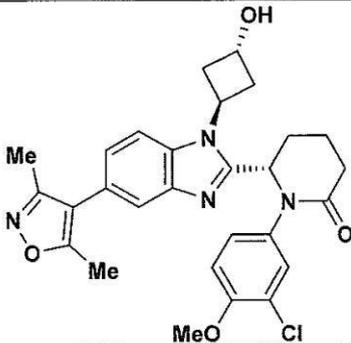
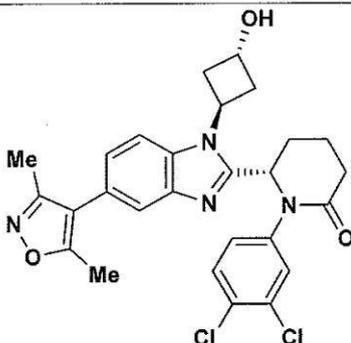
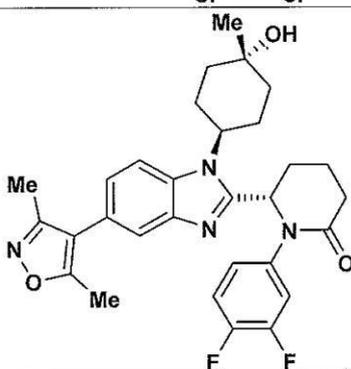
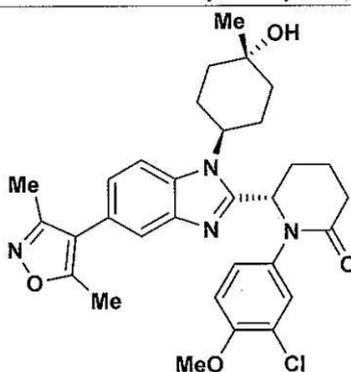
【 0 0 9 6 】

【表 4 8】

158		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	10
159		(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	20
160		(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	30
161		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	40

【 0 0 9 7 】

【表 4 9】

162		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
163		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 3 <i>S</i>)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
164		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
165		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

10

20

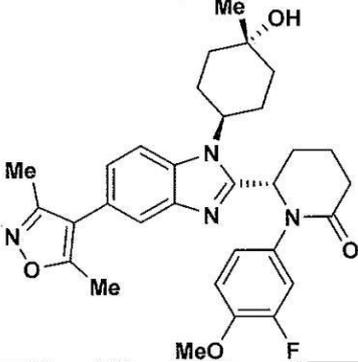
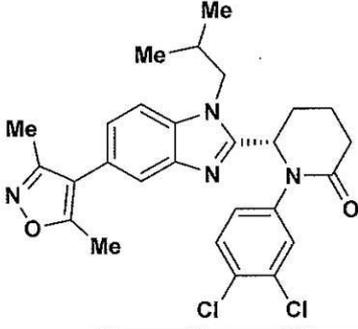
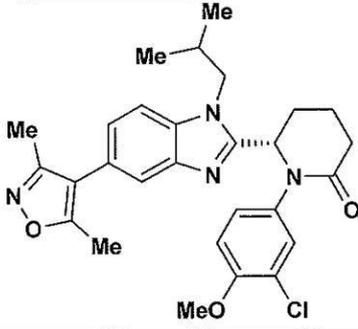
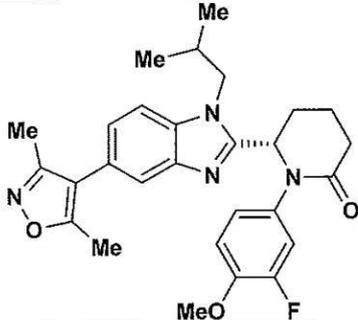
30

40

【 0 0 9 8 】

50

【表 5 0】

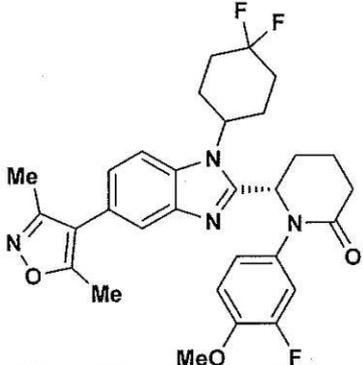
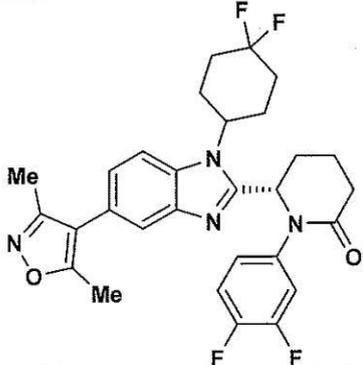
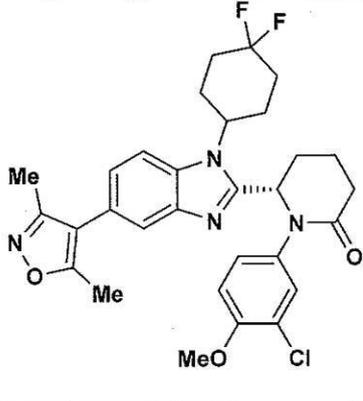
166		(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	10
167		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	20
168		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	30
169		(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	40

【 0 0 9 9 】

40

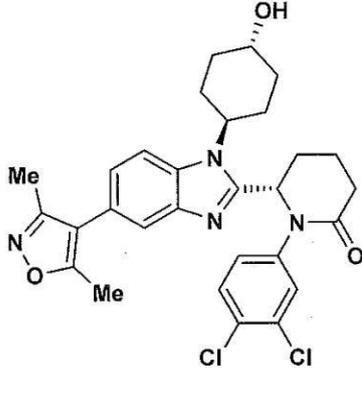
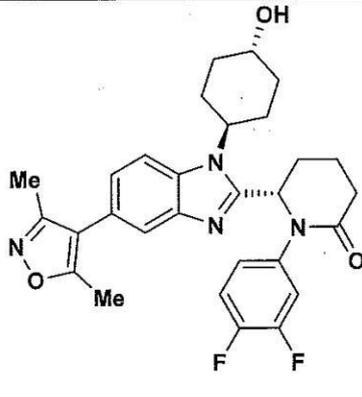
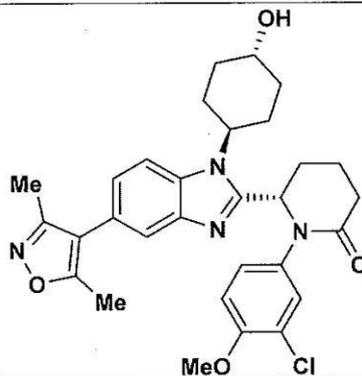
50

【表 5 1】

170		(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	10
171		(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	20
172		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	30

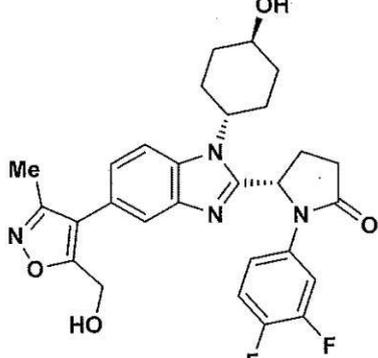
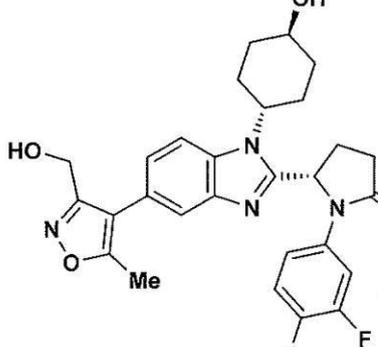
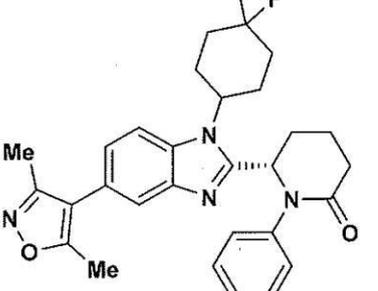
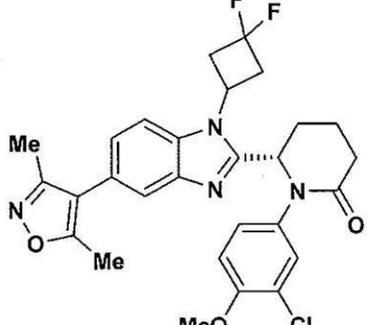
【 0 1 0 0 】

【表 5 2】

173		(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	10
174		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	20
175		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	30

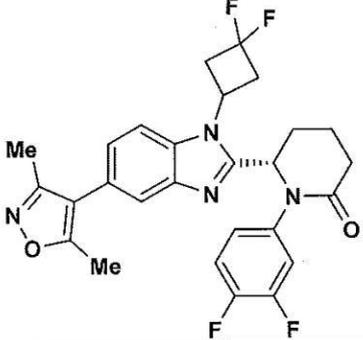
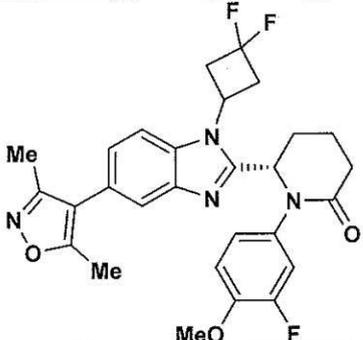
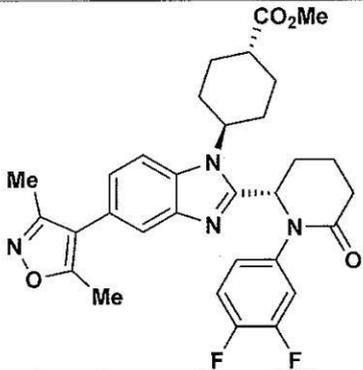
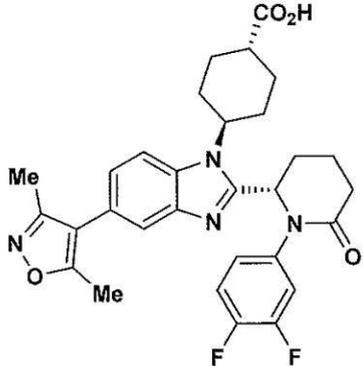
【 0 1 0 1 】

【表 5 3】

176		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	10
177		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i>)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
178		(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピペリジン-2-オン	30
179		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン	40

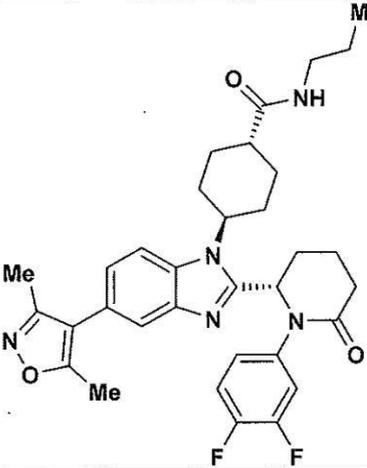
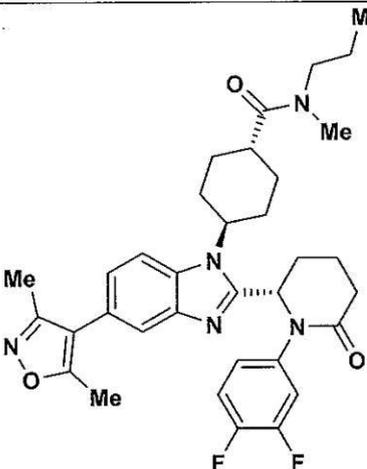
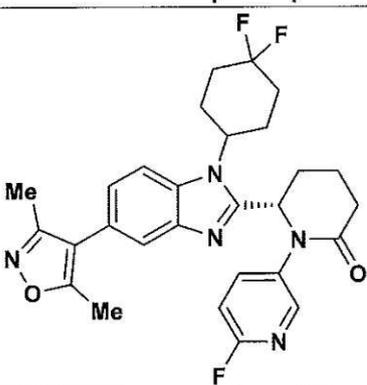
【 0 1 0 2 】

【表 5 4】

180		(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	10
181		(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	20
182		(1S, 4r)-メチル 4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボキシラート	30
183		(1S, 4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサン カルボン酸	40

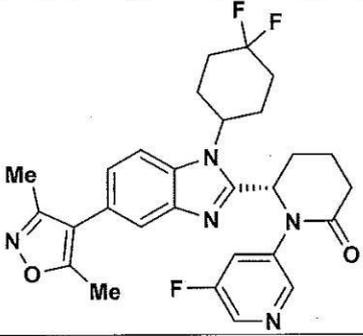
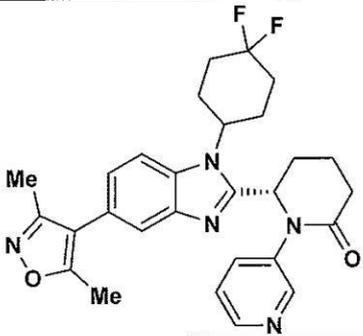
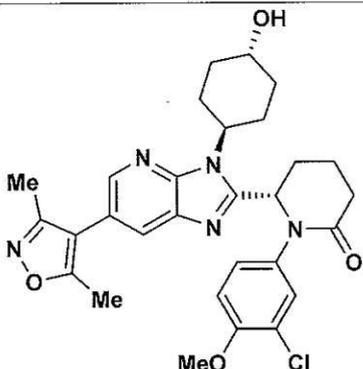
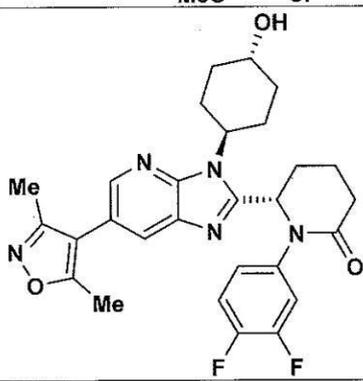
【 0 1 0 3 】

【表 5 5】

184		(1 <i>S</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-((<i>S</i>)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)- <i>N</i> -プロピルシクロヘキサン カルボキサミド	10
185		(1 <i>S</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-((<i>S</i>)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -プロピルシクロヘキサン カルボキサミド	20
186		(<i>S</i>)-6-(1-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン	30

【 0 1 0 4 】

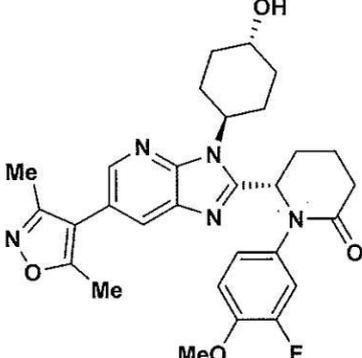
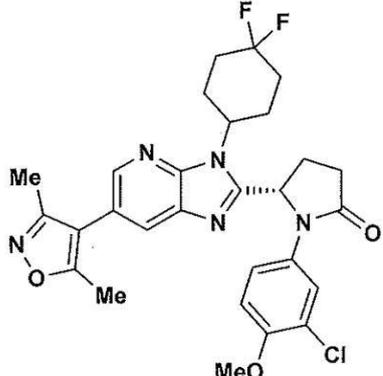
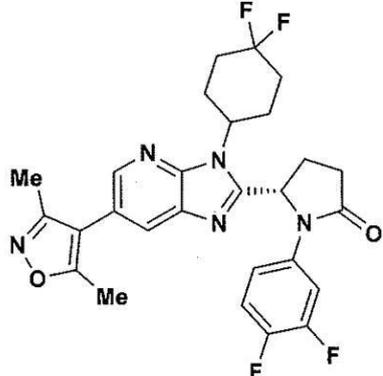
【表 5 6】

187		(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン	10
188		(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン	20
189		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン	30
190		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン	40

【 0 1 0 5】

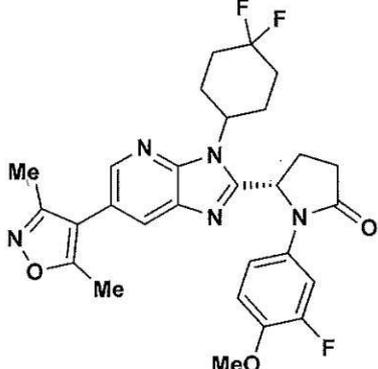
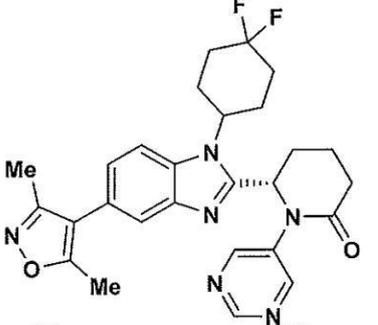
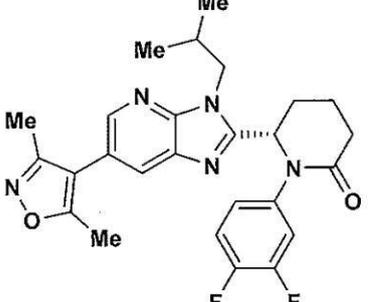
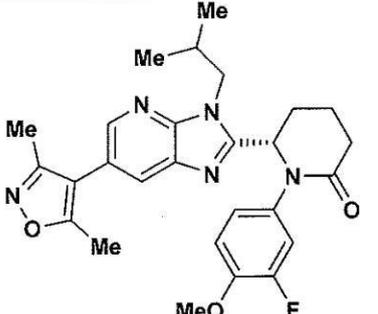
40

【表 5 7】

191		(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	10
192		(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン	20
193		(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	30

【 0 1 0 6 】

【表 5 8】

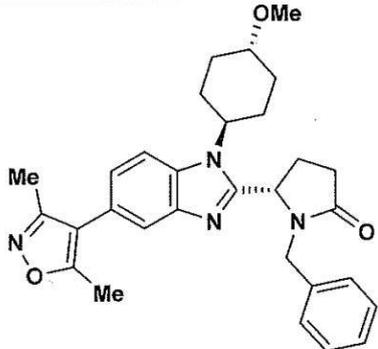
194		(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	10
195		(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-オン	20
196		(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン	30
197		(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン	40

【 0 1 0 7 】

40

50

【表 5 9】

198		(S)-1-ベンジル-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
-----	---	--

10

【0108】

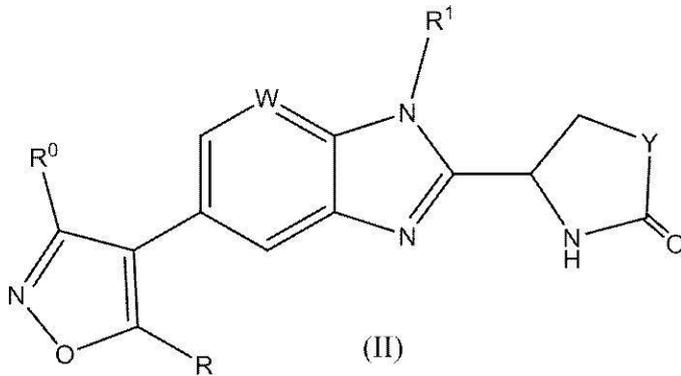
およびそれらの医薬上許容される塩。

【0109】

整数 $n = 0$ である本発明の化合物は、式 (II) :

【0110】

【化6】



20

【0111】

[式中、 R 、 R^0 、 R^1 、 W および Y は、それぞれ式 (I) において上記で定義された通りである。]

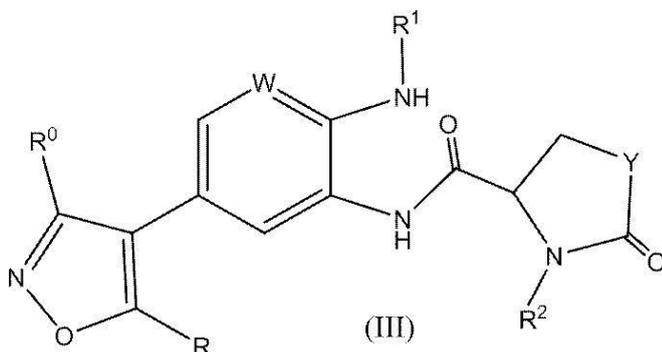
の化合物を、 $Pd(PPh_3)_4$ および Na_2CO_3 の存在下、含水エタノール中、式 $R^2 - B(OH)_2$ (式中、 R^2 は、式 (I) において上記で定義された通りである。) のボロン酸で処理することを含むプロセスにより、調製され得る。含水エタノールは、典型的には、20 - 60% EtOH / 水である。

【0112】

整数 $n = 0$ である本発明の化合物はまた、式 (III) :

【0113】

【化7】



40

50

【0114】

[式中、R、R⁰、R¹、R²、WおよびYは、それぞれ式(I)において上記で定義された通りである。]

の化合物を、60 - 100 の酢酸またはHCl / 1, 4 - ジオキサン 20 - 90 %で処理することを含むプロセスにより、調製され得る。

【0115】

整数nが1である本発明の化合物は、上記で定義された式(II)の化合物を、式R² - CH₂Br (式中、R²は、式(I)において上記で定義された通りである。)の化合物で処理することを含むプロセスにより、調製され得る。典型的には、反応は、THF中のナトリウムヘキサメチルジシラザン(NaHMDS)を、式(II)の化合物のDMF

10

【0116】

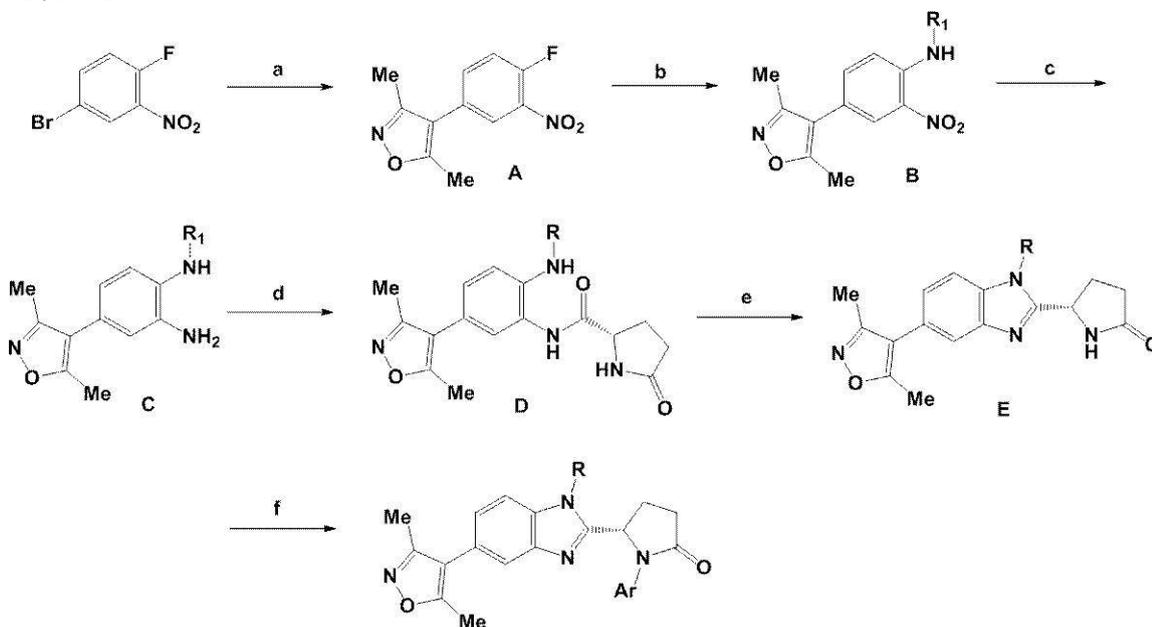
以下の示すスキームは、上記プロセスの工程を含む、本発明の化合物が製造され得る合成戦略を図示する。

【0117】

ルートA: -ラクタム類似体への非収束的アプローチ

【0118】

【化8】



20

30

【0119】

a. ジメチルイソオキサゾールボロン酸、Na₂CO₃、Pd(PPh₃)₄、EtOH / 水 - 50 - 70 %

b. R¹-NH₂、TEA、THF、rtまたはR¹-NH₂・HCl、TEA、DMF、70 - 90 - 60 - 90 %

40

c. Na₂S₂O₄、THF / H₂O、NH₄OHまたはFe、AcOHまたはFe、NH₄Cl、EtOH / H₂O、80 - 30 - 80 %

d. HATU、ピログルタミン酸、TEA、DCMまたはDMF - 50 - 90 % (精製したかまたはクルードを用いた)

e. AcOH、60 - 100 - 20 - 60 %

f. アリールボロン酸、Na₂CO₃、Pd(PPh₃)₄、EtOH / 水 - 20 - 60 %

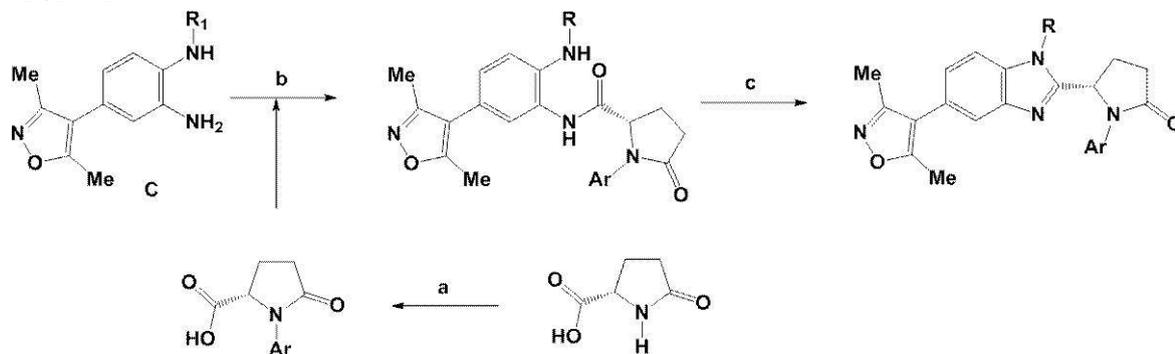
【0120】

ルートB: N-アリールピログルタミン酸から -ラクタム類似体への収束的アプローチ

【0121】

50

【化9】



10

【0122】

a . アリールボロン酸、 Na_2CO_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{EtOH}/\text{水} - 20 - 60\%$

b . HATU、ヒドロ桂皮酸、TEA、DCMまたはDMF - 50 - 90% (精製したかまたはクルードを用いた)

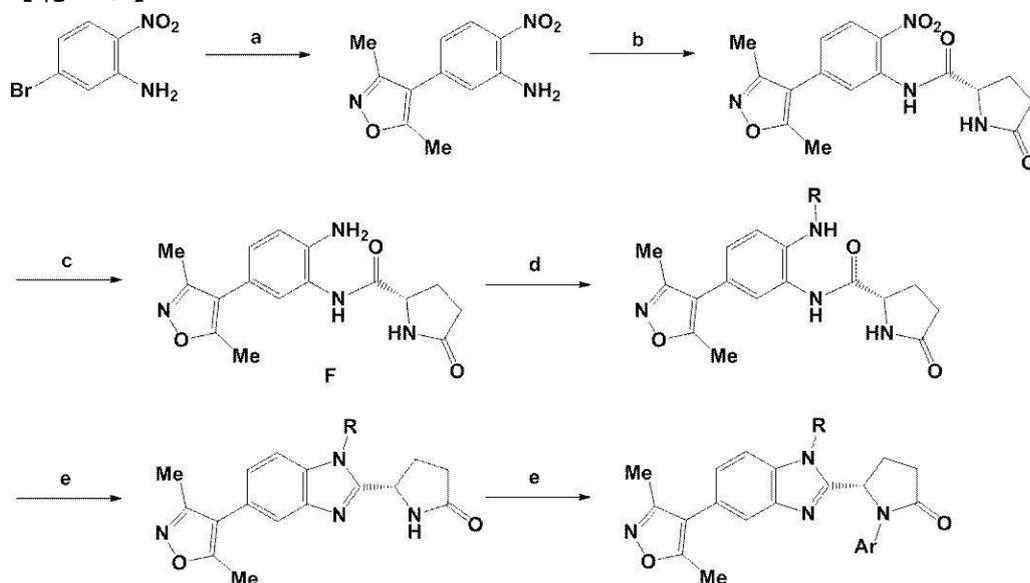
c . AcOH、60 - 100 またはHCl / 1, 4 - ジオキサン - 20 - 90%

【0123】

ルートC : -ラクタム類似体への還元的アミノ化アプローチ

【0124】

【化10】



20

30

【0125】

a . ジメチルイソオキサゾールボロン酸、 Na_2CO_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{EtOH}/\text{水}$

b . HATU、ピログルタミン酸、TEA、DCMまたはDMF

c . Pt、 H_2 、 EtOH

d . ケトンまたはアルデヒド、STAB、DCM

e . AcOH、60 - 100

f . アリールボロン酸、 Na_2CO_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{EtOH}/\text{水}$

40

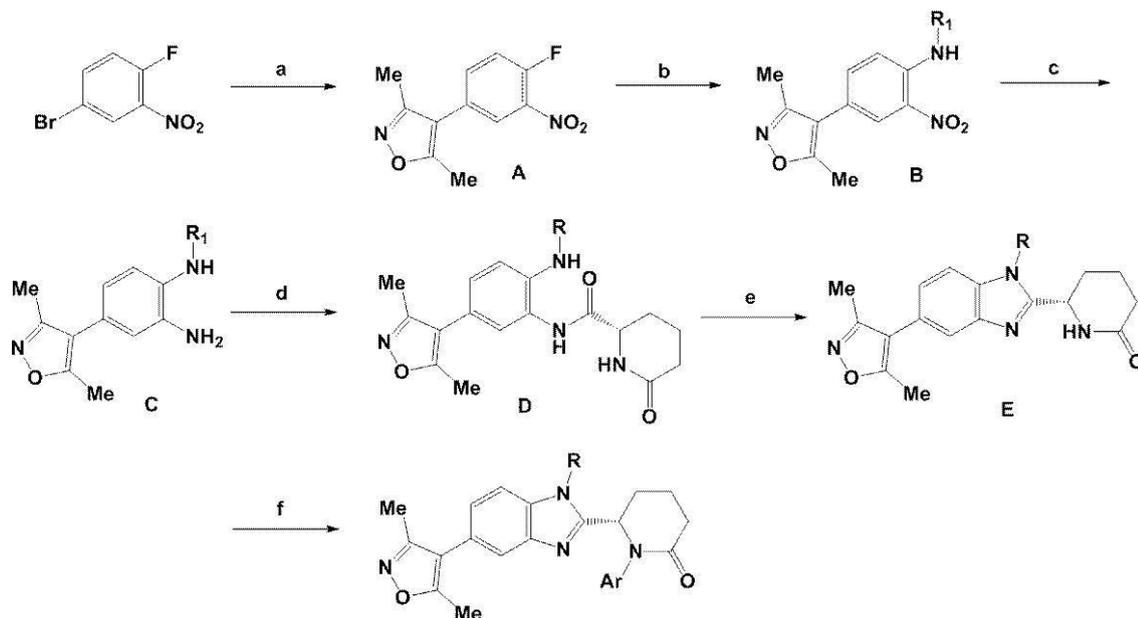
【0126】

ルートD : バレロラクタム類似体への非収束的アプローチ

【0127】

50

【化11】



10

【0128】

a. ジメチルイソキサゾールボロン酸、 Na_2CO_3 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、EtOH / 水 - 50 - 70%

20

b. R_1-NH_2 、TEA、THF、rt または $R_1-NH_2 \cdot HCl$ 、TEA、DMF、70 - 90 - 60 - 90%

c. $Na_2S_2O_4$ 、THF / H_2O 、 NH_4OH または Fe、AcOH または Fe、 NH_4Cl 、EtOH / H_2O 、80 - 30 - 80%

d. HATU、ピログルタミン酸、TEA、DCM または DMF - 50 - 90% (精製したかまたはクルードを用いた)

e. AcOH、60 - 100 - 20 - 60%

f. アリールボロン酸、 Na_2CO_3 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、EtOH / 水 または ピリジン

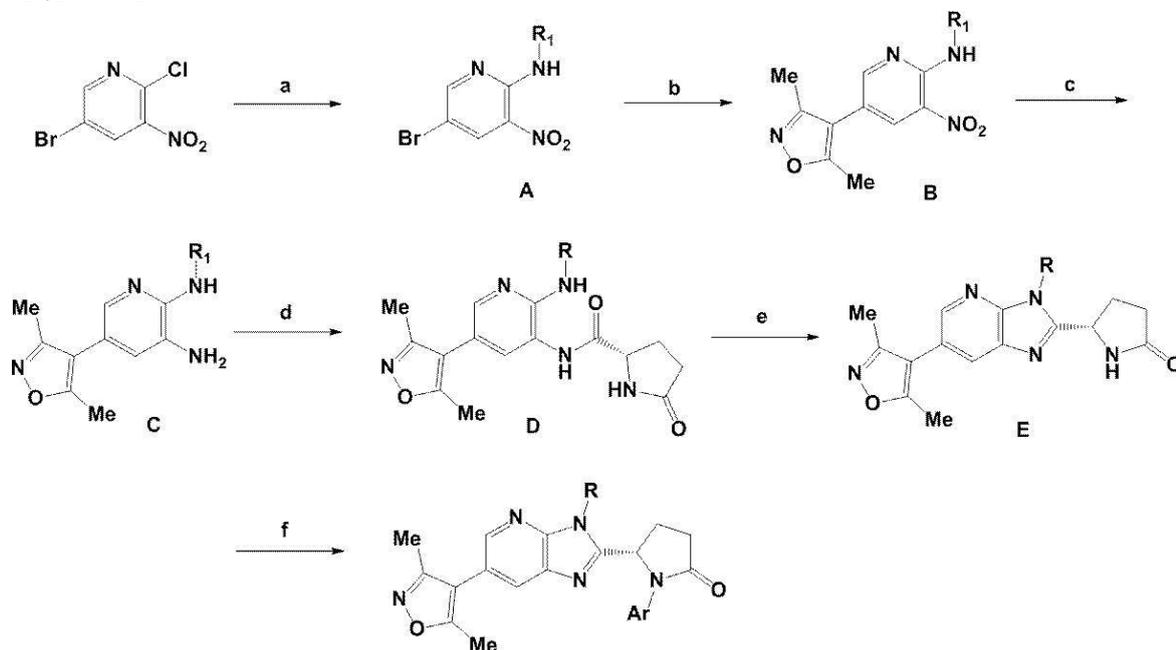
【0129】

30

ルート E : アザベンズイミダゾール類似体への非収束的アプローチ

【0130】

【化12】



40

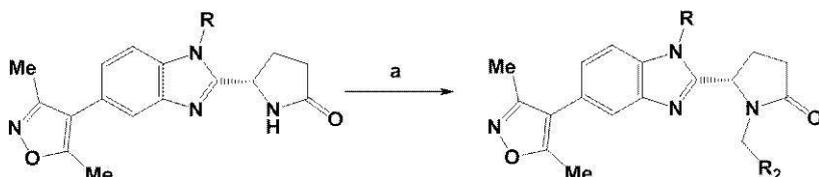
50

【 0 1 3 1 】

ルート F : N - アルキルラクタム類似体への収束的アプローチ

【 0 1 3 2 】

【 化 1 3 】



10

【 0 1 3 3 】

a . R₂ - Br、NaHMDS、DMF

【 0 1 3 4 】

上記スキームの全てにおいて使用された略号の鍵は、下記の実施例のセクション中に提供される。

【 0 1 3 5 】

式(1)のアリールイミダゾリルイソキサゾールは、従来の方法によって医薬上許容される塩に変換されてもよく、塩は遊離化合物に変換されてもよい。医薬上許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの無機酸の塩、並びに酢酸、シュウ酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、クエン酸および酒石酸などの有機酸の塩が挙げられる。遊離カルボキシ置換基を持つ化合物の場合、塩には、上記の酸付加塩並びにナトリウム、カリウム、カルシウムおよびアンモニウムの塩の両方が含まれる。後者は、式(1)の遊離アリールイミダゾリルイソキサゾール、またはその酸付加塩を、対応する金属塩基またはアンモニアと処理することによって調製される。

20

【 0 1 3 6 】

式(1)のアリールイミダゾリルイソキサゾールまたは医薬上許容されるその塩は、今後、本発明の化合物という。本発明の化合物は、下記の実施例199に記載されるように、生物学的試験において、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)、p300およびCBPに結合することが見出されてきた。

【 0 1 3 7 】

CREB結合タンパク(CBP)およびそのパラログであるp300は、細胞増殖、アポトーシス、細胞周期の制御およびDNA損傷応答を含む、種々の広範な癌プロセスに関与する、2つの密接に関連したヒストンアセチルトランスフェラーゼ補因子タンパクである。CBP/p300は主に、Jun、FosおよびE2Fを含む、数多くの腫瘍性タンパク質の転写コファクターとして機能する。そのうえそれは、ヒストンアセチルトランスフェラーゼとして作用し、またp53、p73、およびRbなどの複数の非ヒストンタンパク質もアセチル化できる。CBP/p300は、癌の性質に依存して、腫瘍抑制因子としてまたは腫瘍性タンパク質として作用することが報告されてきた。複数の研究が、p300発現が、疾患の進行および生存時間の減少と相関することを示してきた。

30

【 0 1 3 8 】

CBPおよびp300は、ヒト前立腺癌の進行中に上方制御され、ARコアクチベーターであることが示されてきた(Debes, J.D., et al., (2003) 'p300 in prostate cancer proliferation and progression,' *Cancer Res.*, Vol. 63, pp. 7638-7640; およびLinja, M.J. et al., (2004) 'Expression of androgen receptor coregulators in prostate cancer,' *Clin. Cancer Res.*, Vol. 10, pp. 1032-1040)。

40

【 0 1 3 9 】

p300は最近、ARタンパク質分解を直接制御することが示されてきた(Zhong et al., 2014)。p300媒介性のARアセチル化は、ARユビキチン化と、それに続くARプロテアソーム分解を阻害することが示されている(Zhong et al., 2014, 前記)。したがって、p300活性の直接的な阻害は、AR分解を促進するだろう。

50

【0140】

前立腺癌の高い分子不均一性 (molecular heterogeneity) を考えると、適切なバイオマーカーの同定が、標的化小分子化合物療法の効果的な配置および評価に重大な意味を持つ。ARの回復を介したCRPC表現型発生のマーカーが、p300モジュレーター評価用の患者の層別化のために使用されることが提唱されている。これらには、PSAおよび抹消循環腫瘍細胞 (CTC) 数、およびCTCにおけるARおよびARスプライスバリエーションの出現が含まれる。

【0141】

p300活性の調節のモニタリングを可能とするバイオマーカーの点から、直接的な読出し情報としては；ARおよびARスプライスバリエーションレベルの決定；TMPRSS2およびKLK3を含むAR応答性遺伝子のレベルを評価することによるAR活性の調節、が挙げられる。AR機能活性の他の代替マーカーとしては、p21、c-Mycおよびp53が挙げられる。CRPCにおける使用のために、AR活性を調節する複数の治療剤が認可されていることを考えれば、p300標的化と、それに続くAR調節の効果を評価するバイオマーカーが、臨床の場においてすでに広く利用可能であり、かつ利用されている。

10

【0142】

種々の種類の癌がARを発現することが示されてきた。前立腺癌に加えて、これらには乳癌および膀胱癌が含まれる。p300活性の調節は、ARが発現されるそのような癌および他の徴候の治療において、治療有用性を有することが期待されるだろう。そのうえ、p300が、他の核内ホルモン受容体のレベルを制御し、それによって、p300標的化剤の臨床的有用性をさらに拡大させる可能性がある。

20

【0143】

最近の公報(Ogiwara et al. (2016) Cancer Discovery. 6; 430-445)は、CBPの機能喪失型突然変異体を含む(harbour)腫瘍は、独自にp300阻害に対して感受性があることを示している。逆に、p300の突然変異体を持つ腫瘍は、独自にCBP阻害に対して感受性がある。肺癌における遺伝子の分析では、非小細胞肺癌および小細胞肺癌の両方の15%までは、このような機能喪失型突然変異体を持つことが明らかにされた。同様の突然変異体はまた、膀胱癌の25%まで、およびリンパ腫および白血病を含む多くの血液系悪性腫瘍において見られる。p300および/またはCBPの調節は、これらの突然変異体を含む(harbour)腫瘍における治療有用性を有することが期待されるだろう。

30

【0144】

さらに、最近の公報(Casey et al. (2016) Science. 352; 227-231; Ghosh et al. (2016) JBC on line)は、CBP/p300は、CTLA4/PDL1のような鍵となる免疫チェックポイントタンパクの発現、並びに制御性T細胞の分化および機能を調節することを示している。p300および/またはCBPの調節は、癌免疫系を標的とする薬剤と組み合わせるとき、追加の治療有用性を与えることが期待されるだろう。

【0145】

本発明の化合物は、モジュレーターp300および/またはCBP活性としての活性を有する。したがって、それは、ARが発現される癌または別の臨床的状态、あるいはCBPおよび/またはp300機能の活性化がある癌を治療するのに使用され得る。治療され得る癌は、ARを発現する、さもなければARと関連している癌、CBPまたはp300の機能喪失型突然変異体を含む(harbour)癌、およびCBPおよび/またはp300を活性化した癌が挙げられる。

40

【0146】

治療され得る癌としては、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、リンパ腫および白血病が挙げられるが、これら限定されない。前立腺癌は、例えば、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) であり得る。肺癌は、例えば、非小細胞肺癌または小細胞肺癌であり得る。癌を患っているヒトまたは動物患者は、本発明の化合物をそれらに対して投与することを含む方法によって治療され得る。患者の状態はそれによって、改善されるかまたは回復され得る。

【0147】

本発明の化合物はしたがって、癌の治療のために、放射線療法または別の治療剤と組み

50

合わせて、ヒトまたは動物患者に投与され得る。したがって、本発明はさらに、癌の治療のために、本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物が、放射線療法と同時にまたは連続して投与される；あるいは別の治療剤と同時に連続してまたは組み合わせ製剤として投与される、併用療法を提供する。

【0148】

それぞれ治療剤は、典型的には、治療される癌の種類に対して従来使用される剤であるだろう。本発明の化合物と典型的に組み合わせる治療剤のクラスとしては、前立腺癌の治療には、例えば、エンザルタミドなどのアンドロゲン受容体アンタゴニスト、アピラテロンなどのCYP17A1(17 β -ヒドロキシラーゼ/C17,20リアーゼ)阻害剤;ドセタキセルのような細胞毒性化学療法が挙げられ;肺癌の治療には、シスプラチン、カルボプラチン、ドセタキセルのような細胞毒性化学療法が挙げられ;膀胱癌の治療には、ゲムシタピン、シスプラチンのような細胞毒性化学療法、またはカルメット・ゲラン桿菌(BCG)のような免疫療法が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせ得る他のクラスの剤としては、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブのような免疫チェックポイント阻害剤;オラパリブのようなPARP(ポリADPリボースポリメラーゼ)阻害剤;およびCDK4/6(サイクリン依存キナーゼ4および6)阻害剤が挙げられる。

10

【0149】

本明細書中で使用される用語「組み合わせ、併用(combination)」は、同時、別々の、または連続した投与をいう。投与が連続しているか別々である場合、第二成分の投与における遅れは、組み合わせの有益効果を失うほどに遅らすべきではない。

20

【0150】

本発明はさらに、癌、例えば上記の特定の種類の癌の予防的または治療的処置において、別々に、同時にまたは連続して投与するための、

(a) 上記で定義された本発明の化合物；および

(b) 1以上の他の治療剤；

を含む製品を提供する。他の治療剤は、例えば、アンドロゲン受容体アンタゴニスト、CYP17A1阻害剤、PARP阻害剤またはCDK4/6阻害剤であり得る。より具体的には、エンザルタミド、アピラテロンまたはオラパリブであり得る。

【0151】

本発明の化合物は、種々の剤形で投与され得、例えば、錠剤、カプセル剤、糖衣錠もしくはフィルムコート錠、溶液、または懸濁剤等の形態で経口で、あるいは例えば、筋肉内、静脈内または皮下などの非経口で投与され得る。化合物はしたがって、注射または注入によって与えられ得る。

30

【0152】

投与量は、年齢、体重並びに患者の状態および投与経路を含む種々の要素に依存する。一日投与量は、幅広い範囲内で変動し得、各特定の症例における個々の要件に適合されるだろう。しかしながら、化合物が大人のヒトに単独で投与される場合に各投与経路について採用される投与量は、典型的には、体重当たり、0.0001~50 mg/kgの範囲中、最も一般的には0.001~10 mg/kg、例えば、0.01~1 mg/kgである。そのような投与量は、例えば、毎日1~5回与えられ得る。静脈内注射では、適切な一日量は、0.0001~1 mg/kg体重、好ましくは0.0001~0.1 mg/kg体重である。一日投与量は、単回投与量として、または分割された用量計画に従って投与され得る。

40

【0153】

本発明の化合物は、医薬上または獣医学上許容される担体または希釈剤も含む医薬組成物または獣医用組成物として使用されるために処方される。組成物は典型的には、従来法に従って調製され、医薬上または獣医学上適切な形態で投与される。化合物は、例えば、以下のような任意の従来の形態で投与されてもよい：

【0154】

A) 例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、トローチ剤、口中錠、水性もしくは脂性懸濁液、溶液、分散性の散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、

50

またはシロップ剤またはエリキシル剤など経口で。経口での使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造者について、当分野で公知の任意の方法に従って調製されてもよく、そのような組成物は、医薬上優雅で味の良い製剤を提供するために、甘味剤、香料、着色剤および保存剤からなる群から選択される1つ以上の剤を含有し得る。

【0155】

錠剤は、錠剤の製造に適切な無毒性の医薬上許容される賦形剤と混合されて、有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、デキストロース、ショ糖、セルロース、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、トウモロコシデンプン、アルギン酸、アルギン酸塩またはデンプングリコール酸ナトリウムなどの造粒剤および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシアなどの結合剤；例えば、シリカ、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、ステアリン酸またはタルクなどの潤滑剤；飽和剤；染料、甘味料、レシチン、ポリソルベート類またはラウリン酸ナトリウムなどの湿潤剤であり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、またはそれらは、胃腸管中での崩壊および吸着を遅らせ、それによってより長時間にわたって持続作用を提供する公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質が用いられてもよい。そのような製剤は、公知の様式、例えば、混合、顆粒化、錠剤化、糖衣化またはフィルムコーティング工程などの手段、によって製造され得る。

【0156】

経口用の処方物はまた、有効成分が、例えば、カルボン酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンなどの不活性な固形の希釈剤と混合された硬ゼラチンカプセル剤としても提示され得、あるいは有効成分が、そのまま存在するか、または水もしくは例えば、ピーナツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油などの油溶媒と混合された軟ゼラチンカプセル剤として提示され得る。

【0157】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合されて、有効成分を含有する。そのような賦形剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムなどの懸濁剤であり；分散剤または湿潤剤は、例えば、レシチンなどの天然に存在するリン脂質、または例えばポリオキシエチレンステアリン酸塩などのアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、または例えばヘプタデカエチルエネオキシセタノールなどのエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、またはポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物であってもよい。

【0158】

前記水性懸濁液はまた、例えば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸などの1つ以上の保存剤、ショ糖またはサッカリンなどの1つ以上の着色剤なども含んでいてもよい。

【0159】

油性懸濁剤は、有効成分を例えば、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油などの植物油、または流動パラフィンなどの鉱物油中に懸濁することによって処方されてもよい。油性懸濁剤は、例えば、みつろう、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含んでいてもよい。

【0160】

上記のような甘味料および調味料が、味の良い経口製剤を提供するために添加されてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤のこの添加によって保存されてもよい。水の添加によって水性懸濁液を調製するのに適切な分散性の散剤および顆粒剤は

10

20

30

40

50

、分散剤または湿潤剤、懸濁剤および1つ以上の保存剤と混合されて有効成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、すでに上記したそれらによって例証される。例えば甘味料、香料および着色剤などの追加の賦形剤もまた存在してもよい。

【0161】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、例えば、オリーブ油もしくはアラキス油などの植物油、または例えば、流動パラフィンなどの鉱物油、またはこれらの混合物などであってもよい。適切な乳化剤は、例えばアラビアゴムまたはトラガカントゴムなどの天然に存在するゴム、例えば、大豆レシチンなどの天然に存在するリン脂質、並びに例えば、ソルビタンモノオレートなどの脂肪酸および無水ヘキシル由来のエステルおよび部分エステル、並びに例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどの前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物などであり得る。乳剤はまた、甘味料および調味料を含んでいてもよい。シロップ剤およびエリキシル剤は、例えば、グリセロール、ソルビトールまたはショ糖などの甘味料と一緒に処方されてもよい。具体的には、糖尿病患者用のシロップ剤は、例えばソルビトールなどの、ブドウ糖へと代謝されないかまたはごく少量のみがブドウ糖へと代謝される生成物のみを担体として含み得る。

10

【0162】

そのような処方物はまた、粘滑薬、保存剤並びに調味料および着色剤を含んでいてもよい。

【0163】

B) 皮下、または静脈内、または筋肉内、または胸骨内、または滅菌された注入可能な水性懸濁液もしくは油性懸濁液の形態で注入技法によって非経口で。この懸濁液は、上記の湿潤剤および懸濁剤の適切な分散を使用した公知の技術に従って処方されてもよい。滅菌された注入可能な製剤はまた、無毒の父性的に (paternally) 許容される希釈剤または溶剤中の滅菌された注入可能な溶液または懸濁液 (例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液) であってもよい。

20

【0164】

利用され得る許容されるビヒクルおよび溶剤の内には、水、リンゲル溶液および等張食塩水が含まれる。そのうえ、滅菌、不揮発油が溶剤または懸濁媒質として慣習的に利用される。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無菌性の不揮発油が利用され得る。そのうえ、オレイン酸などの脂肪酸が、注入剤の調製において用途が見いだされる。

30

【0165】

C) エアロゾルまたはネブライザー用の溶液の形態で、吸入によって。

【0166】

D) 薬物と、通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸において融解して薬物を放出する適切な非刺激性の賦形剤と、を混合することによって調製される坐剤の形態で、直腸性に。そのような物質は、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

【0167】

E) クリーム、軟膏剤、ゼリー、洗眼剤、溶液または懸濁液の形態で、局所的に。

40

【実施例】

【0168】

本発明は、以下の実施例および参考例においてさらに説明されている：

【0169】

50

【表60-1】

表1：略号

AcOH	氷酢酸
aq	水性
Ac	アセチル
Boc	tert-ブトキシカルボニル
br	ブロード
CatCart(登録商標)	触媒カートリッジ
CDI	1,1-カルボニル-ジイミダゾール
d	ダブレット
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
(ES ⁺)	エレクトロスプレーイオン化、ポジティブモード
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
FCS	ウシ胎児血清
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
hr	時間
(M+H) ⁺	プロトン化分子イオン
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MHz	メガヘルツ
min	分
m/z:	質量対電荷比
NMP	1-メチルピロリジン-2-オン(N-メチル-2-ピロリドン)
NMR	核磁気共鳴(分光法)
PdCl ₂ dppf	(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド
Ph	フェニル
PBS	リン酸緩衝食塩水
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
q	カルテット

10

20

30

【0170】

40

50

【表 6 0 - 2】

RT	室温
RP HPLC	逆相高速液体クロマトグラフィー
s	シングレット
SCX	固相担体 (solid supported) 陽イオン交換 (樹脂)
S _N Ar	芳香族求核置換
t	トリプレット
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TIPS-Cl	クロロトリイソプロピルシラン
TMB	3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン
XantPhos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン

10

【 0 1 7 1 】

一般的な手法

20

全ての出発物質および溶剤は、商業的供給源から入手したか、または文献引用に従って調製した。他に記載されていない限り、全ての反応は攪拌した。有機溶液は、ルーチ的に無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。水素付加は、記載された条件下で、Thales H-cubeフロー反応器上で実行した。

【 0 1 7 2 】

カラムクロマトグラフィーは、示された量を使用して、プレパックシリカ (230 ~ 400 メッシュ、40 ~ 63 μm) カートリッジ上で実行した。SCXは、Supelcoから購入し、使用前に1Mの塩化水素で処理した。他に記載されていない限り、精製されるべき反応混合物は、最初にMeOHで希釈し、数滴のAcOHで酸性にした。この溶液は、SCX上に直接ローディングし、MeOHで洗浄した。次に、所望される物質をMeOH中1% NH₃で洗浄することによって溶出させた。

30

【 0 1 7 3 】

分析方法

逆相高速液体クロマトグラフィー :

分析用HPLCをWaters Xselect CSH C18, 2.5 μm, 4.6 × 30 mmカラム、0.1% 含水ギ酸中のMeCN中0.1%のギ酸の勾配で溶出 ; Waters Xbridge BEH C18, 2.5 μm, 4.6 × 30 mmカラム、10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液中のMeCNの勾配で使用して実行した。溶出されたピークのUVスペクトルは、Agilent 1100システム上のダイオードアレイまたは可変波長検出器のいずれかを使用して測定した。

【 0 1 7 4 】

40

分析用LCMSを、Waters Xselect CSH C18, 2.5 μm, 4.6 × 30 mmカラム、0.1% 含水ギ酸中のMeCN中0.1%のギ酸の勾配で溶出 (方法1) ; Waters Xbridge BEH C18, 2.5 μm, 4.6 × 30 mmカラム、10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液中のMeCNの勾配で溶出 (方法2)、を使用して実行した。溶出されたピークのUVおよびマスペクトルを、陽イオンおよび陰イオンエレクトロスプレー6120シングル四重極質量分光計を持つAgilent 1200またはAgilent Infinity 1260 LCMSのいずれかの可変波長検出器を使用して測定した。

【 0 1 7 5 】

分取HPLCを、Waters Xselect CSH C18, 5 μm, 19 × 50 mmカラムを使用して、0.1% 含水ギ酸中のMeCN中0.1%のギ酸の勾配または10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液中

50

のMeCNの勾配のいずれか；あるいはWaters Xbridge BEH C18, 5 μm, 19 x 50 mmカラムを使用して、10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液中のMeCNの勾配、のいずれかを使用して実行した。Gilson 215分取HPLCまたはVarian PrepStar分取HPLC上の可変波長検出器によって測定された単一波長でのUVによる検出；または、Waters FractionLynx LCMS上の陽イオンおよび陰イオンエレクトロスプレーを持つZQシングル四重極質量分光計並びに二波長検出器によって測定された単一波長における質量およびUVによる検出、に続き、画分を回収した。

【0176】

キラル分取HPLCは、Gilson Diacel Chiralpak IAまたはIBを用い、5 μm, 20 x 250 mm, 60 mn runs, 1.0 mL/mnで、以下の溶媒系を用いて行った：

方法 A - 10%EtOH in 4:1 イソヘキサン(0.1%DEA):DCM (Diacel Chiralpak IA)

方法 B - 10%EtOH in 4:1 イソヘキサン(0.1%DEA):DCM (Diacel Chiralpak IA)

方法 C - 20%EtOH in 4:1 イソヘキサン(0.2%DEA):DCM (Diacel Chiralpak IA)

方法 D - 35%EtOH in 4:1 イソヘキサン(0.2%DEA):DCM (Diacel Chiralpak IC)

方法 E - 35%EtOH in 4:1 イソヘキサン(0.2%DEA):DCM (Diacel Chiralpak IC)

方法 F - 20%EtOH in 4:1 イソヘキサン(0.2%DEA): DCM (Diacel Chiralpak IA)

【0177】

¹H NMR 分光法：¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance III 分光計上で、400 MHzで取得した。クロロホルム-d、ジメチルスルホキシド-d₆またはテトラメチルシランの内部標準のいずれかの中心ピークをリファレンスとして使用した。

【0178】

¹H NMR 分光法：

¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance III 分光計上で、400 MHzで、残留の重水素化されていない溶剤をリファレンスとして使用して、取得した。

【0179】

参考例

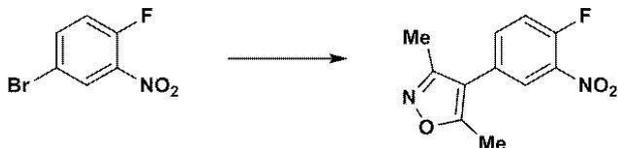
一般的ルート A： - ラクタム類似体への非収束的アプローチ

【0180】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (中間体 A)

【0181】

【化14】



【0182】

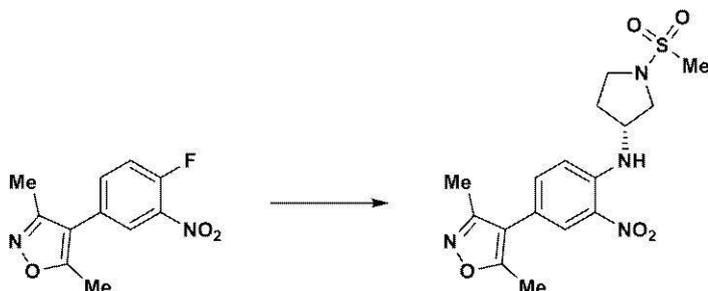
PdCl₂(dppf) (60 g, 82 mmol)を、炭酸カリウム (407 g, 2947 mmol)、(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ボロン酸 (180 g, 1277 mmol)および4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (216 g, 982 mmol)の 4:1 ジオキサン/水 (3 L)中の攪拌混合物に加えた。反応混合物を90 °Cで18時間攪拌した。RTまで冷却後、混合物を水 (1 L)で希釈し、酢酸エチルで抽出した (1 x 2 Lおよび1 x 1 L)。合わせた有機層をセライトパッドに通し、減圧留去した。粗生成物に DCM (1 L)を加え、得られた溶液を三バッチで精製した；それぞれのバッチ (400 mL)を1 kg シリカプラグ上に充填し、DCMで溶出した。三つ全てのプラグからのフラクションをHPLCで分析し；生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮し、4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (177.6 g, 76%)を淡黄色固体として得た；Rt 2.08 min (方法 1), m/z 237 (M+H)⁺ (ES⁺). μ

【0183】

(R)-N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-アミン (B1)

【 0 1 8 4 】

【 化 1 5 】



10

【 0 1 8 5 】

(R)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピロリジン 塩酸塩 (4.9 g, 24.54 mmol) および TEA (11.40 ml, 82 mmol) を DMF (30 ml, 387 mmol) に溶解し、4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (3.86 g, 16.36 mmol) を加え、45 °C で 30 時間攪拌した。混合物を真空下で留去し、残渣を EtOAc (200 mL) に溶解し、水 (2 x 100 mL) および食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で留去した。残渣の橙色固体をシリカゲルクロマトグラフィー (220g カラム, 0-100% EtOAc in (50% DCM/イソヘキサン)) で精製して、(R)-N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-アミン (5.3 g, 85%) を得た; Rt 1.99 min (方法 2); m/z 381 (M+H)⁺ (ES⁺).

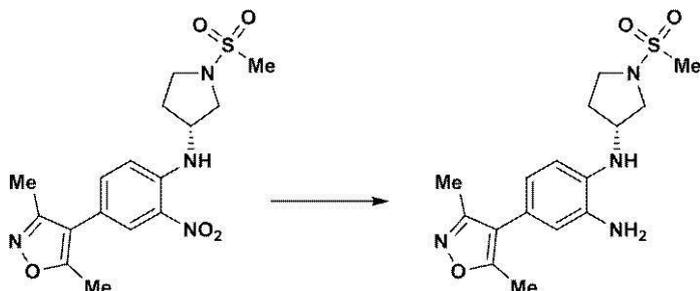
20

【 0 1 8 6 】

(R)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N1-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (中間体 C1)

【 0 1 8 7 】

【 化 1 6 】



30

【 0 1 8 8 】

(R)-N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-アミン (5.2 g, 13.67 mmol) を THF/水 (1:1, 400 mL) に溶解し、次いで、濃アンモニア水 (10.65 mL, 273 mmol) および亜ジチオン酸ナトリウム (23.80 g, 137 mmol) を加え、反応を RT で 1 時間攪拌した。層を分離し、水性抽出物を EtOAc (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で留去して、(R)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N1-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (3.89 g, 72%) を桃色フォーム状物として得た; Rt 1.68 min (方法 2); m/z 351 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

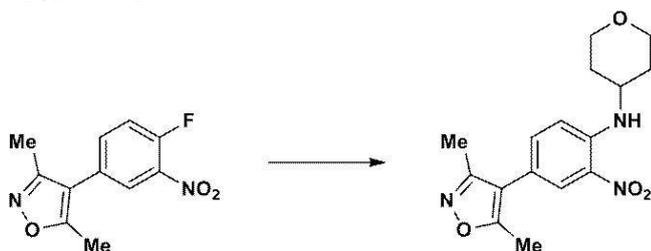
【 0 1 8 9 】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (B2)

【 0 1 9 0 】

50

【化17】



【0191】

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (2.63 ml, 25.4 mmol)を乾燥THF (10 ml, 122 mmol)およびTEA (8.85 ml, 63.5 mmol)に溶解し、0 °Cまで冷却した。4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール 中間体 A (5 g, 21.17 mmol)を加え、反応を60 °Cで16時間攪拌した。さらに、アミン/塩基(1/2 モル当量)を加え、60 °Cで終夜加熱した。反応混合物を水 (100 mL)に注いだ。生じた固体を真空下でろ過し、水 (50 mL)で洗浄し、イソヘキサン (100 mL)、真空下で乾燥して、N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (6.5 g, 96 %)を明橙色固体として得た; Rt 2.13 min (方法 2); m/z 318 (M+H)⁺ (ES⁺).

10

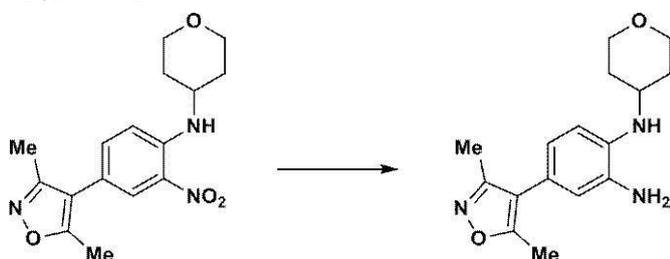
【0192】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C2)

20

【0193】

【化18】



30

【0194】

亜ジチオン酸ナトリウム (75 g, 431 mmol)を、N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (13.1 g, 40.9 mmol)および濃アンモニア (32 ml, 822 mmol)のTHF/水 (1:1, 200 mL)溶液に加え、反応混合物をRTで2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (200 mL)および食塩水 (100 mL)間で分配し、相を分離し、有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粘着性の桃色フォーム状物を得た。フォーム状物をジエチルエーテル (150 mL)に終夜懸濁し、次いでろ過して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (8.57 g, 70%)を桃色固体として得た; Rt 0.83 min (方法 1); m/z 288 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

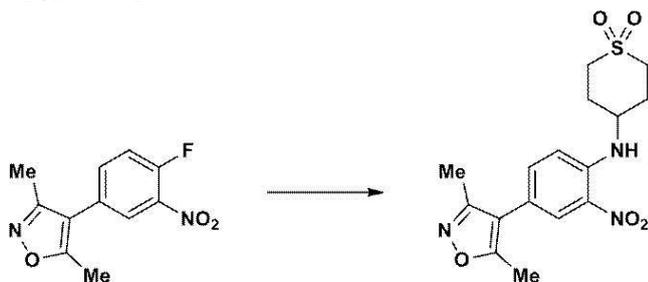
【0195】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (B3)

【0196】

50

【化19】



【0197】

10

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (6.60 g, 27.9 mmol)および4-アミノテトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド(5 g, 33.5 mmol)のDMF (40 mL)中の混合物に、TEA (8.56 ml, 61.4 mmol)を加えた。混合物を60 °Cで18時間攪拌し、次いで氷水 (200 mL)でクエンチした。固体をろ取り、水で洗浄して、4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド(10.2 g, 92%)を明橙色固体として得た; Rt 1.91 min (方法 1); m/z 366 (M+H)⁺ (ES⁺).

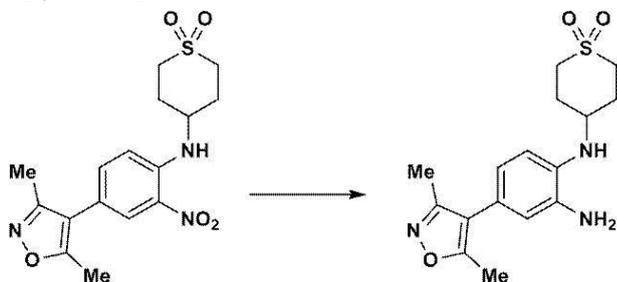
【0198】

4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (C3)

20

【0199】

【化20】



30

【0200】

4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド(10.2 g, 27.9 mmol)を、亜ジチオン酸ナトリウム (4.86 g, 279 mmol)および水酸化アンモニウム(78 mL, 558 mmol)のTHF (150 ml)および水 (100 mL)の溶液に加えた。反応混合物をRTで18時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して有機物を除去した。残った水層 (存在する固体を含む)を真空下でろ過し、水 (2 x 100 mL)で洗浄し、乾燥した。固体をフラスコに移し、エーテルでトリチュレーションした。ろ過、乾燥して、4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (4.94 g, 48%)を淡ベージュ固体として得た; Rt 1.24 min (方法 1); m/z 336 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

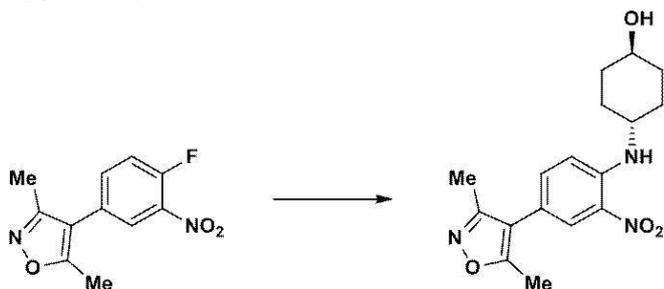
【0201】

(1r,4r)-4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサン-1-オール (B4)

【0202】

50

【化 2 1】



【 0 2 0 3】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (32.6 g, 138 mmol)、trans-4-アミノシクロヘキサノール (18.5 g, 160.6 mmol) および炭酸カリウム (40 g, 289 mmol) を、アセトニトリル (500 mL) 中で3時間加熱還流した。混合物を、勢いよく攪拌しながら、水 (2 L) を滴下で希釈した。得られた析出物をろ取して、(1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサノール (56.5 g, 99%) を明橙色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1); *m/z* 332 (M+H)⁺ (ES⁺).

10

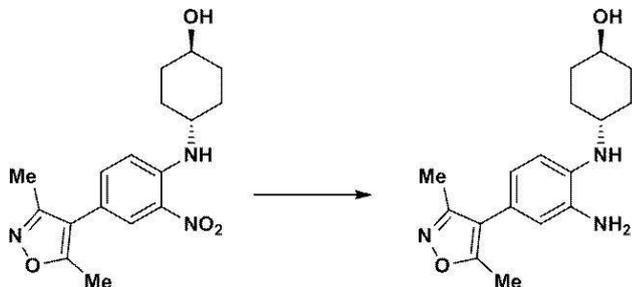
【 0 2 0 4】

(1*r*,4*r*)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロヘキサノール (C4)

20

【 0 2 0 5】

【化 2 2】



30

【 0 2 0 6】

亜ジチオン酸ナトリウム (300 g, 1465 mmol) を、3分割 (ca. 100 g) で、(1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサノール (56 g, 135 mmol)、濃アンモニア (110 mL, 2825 mmol)、THF/水 (1:1, 1 L) の混合物にゆっくりと加え、次いで、合計40分室温で攪拌した。混合物を水 (2 L) で希釈し、次いで析出物をろ取して、桃色固体を得た。固体をアセトニトリル (500 mL) で共留去して、(1*r*,4*r*)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロヘキサノール (33 g, 80%) を桃色固体として得た; Rt 1.05 min (方法 1); *m/z* 302 (M+H)⁺ (ES⁺).

【 0 2 0 7】

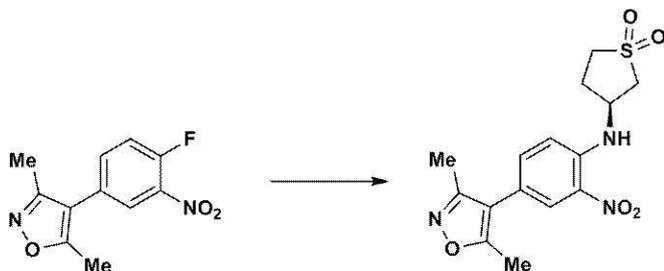
(S)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキド (B5)

40

【 0 2 0 8】

50

【化23】



【0209】

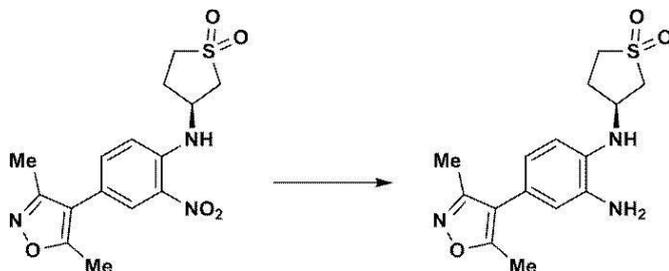
4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (2.92 g, 12.35 mmol) および (S)-3-アミノテトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド (1.67 g, 12.35 mmol) の混合物を、乾燥 THF (20 mL) 中で攪拌し、TEA (6.89 mL, 49.4 mmol) を加えた。反応を RT で 72 時間攪拌し、次いで、氷水 (100 mL) に注いだ。析出した固体をろ取した。固体を水で洗浄し、ろ過して、(S)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド (B5) (4.47 g, 100%) を明橙色固体として得た; Rt 1.88 min (方法 1); m/z 352 (M+H)⁺ (ES⁺)。 10

【0210】

(S)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド (C5) 20

【0211】

【化24】



【0212】

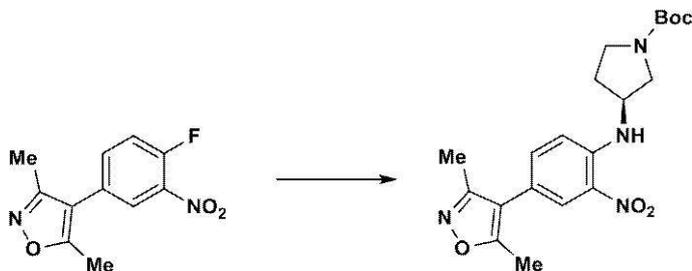
(S)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド (3.42 g, 9.73 mmol) を水 (150 mL) および THF (150 mL) に溶解した。水酸化アンモニウム溶液 (7.58 mL, 195 mmol) および亜ジチオン酸ナトリウム (16.95 g, 97 mmol) を加え、反応を RT で 2 時間攪拌した。EtOAc (200 mL) を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (2 x 200 mL) および食塩水 (100 mL) で順次洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト色固体を得た。これをエーテルでトリチュレーションし、ろ取して、(S)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)テトラヒドロチオフェン 1,1-ジオキシド (1.4 g, 42%) を淡桃色のふわっとした固体として得た; Rt 1.26 min (方法 1); m/z 322 (M+H)⁺ (ES⁺)。 40

【0213】

tert-ブチル (S)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (B6)

【0214】

【化25】



【0215】

10

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (6.34 g, 26.8 mmol) および (S)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (5 g, 26.8 mmol) の混合物を、乾燥 THF (100 mL) 中で攪拌し、TEA (11.23 mL, 81 mmol) を加えた。反応を 40 で 72 時間攪拌し、次いで、50 に加熱し、18 時間攪拌した。RT まで冷却後、反応混合物を氷水 (300 mL) に注いだ。混合物を酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して、(S)-tert-ブチル 3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (11.57 g, 99%) を濃橙色油状物として得た; Rt 1.26 min (方法1); m/z 322 (M+H)⁺ (ES⁺).

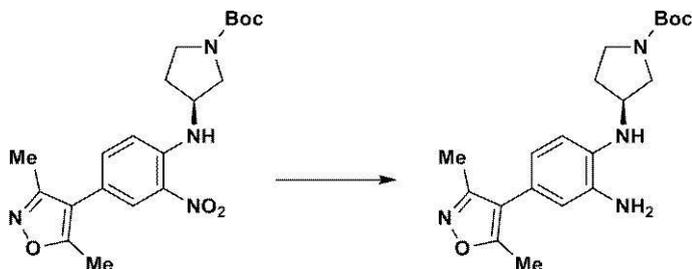
【0216】

tert-ブチル (S)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (C6)

20

【0217】

【化26】



30

【0218】

(S)-tert-ブチル 3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (10.8 g, 26.8 mmol) を水 (500 mL) および THF (500 mL) に溶解した。濃アンモニア (20.90 mL, 537 mmol) および 亜ジチオン酸ナトリウム (46.7 g, 268 mmol) を加え、反応を RT で 18 時間攪拌した。EtOAc (500 mL) を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (400 mL) および食塩水 (200 mL) で順次洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト色固体を得た。この物質をエーテルでトリチュレーションし、ろ取した。ろ液を減圧下で濃縮し、淡オフホワイト色のふわっとした固体を得た。LCMS および NMR 分析後、粉碎した物質とろ液から得られた物質を合わせて、(S)-tert-ブチル 3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (7.64 g, 76%) をオフホワイト色のふわっとした固体として得た; Rt 1.98 min (方法1); m/z 273 (M-Boc+H)⁺ (ES⁺).

40

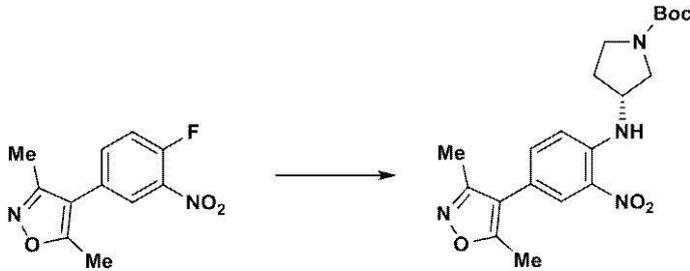
【0219】

tert-ブチル (R)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (B6)

【0220】

50

【化 2 7】



【 0 2 2 1】

10

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (10 g, 42.3 mmol) および(R)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (7.89 g, 42.3 mmol) の混合物を、乾燥THF (100 mL)中で攪拌し、TEA (17.70 mL, 127 mmol)を加えた。反応をRTで18時間攪拌し、次いで、40 に加熱し、72時間攪拌し、次いで、50 に加熱し、18時間攪拌した。RTまで冷却後、反応混合物を氷水 (300 mL)に注いだ。混合物を酢酸エチル (2 x 500 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮して、(R)-tert-ブチル 3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン -1-カルボキシレート (17.85 g, 96%)を濃橙色油状物として得た; Rt 2.55 min (方法1); m/z 403 (M+H)⁺ (ES⁺).

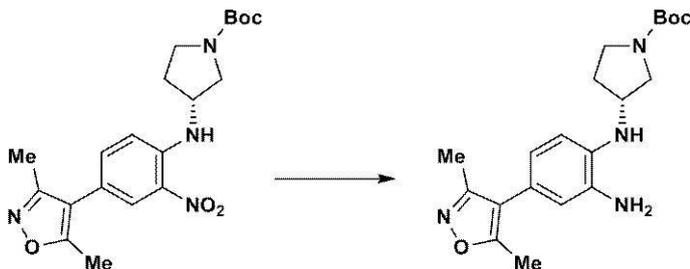
【 0 2 2 2】

20

tert-ブチル (R)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (C6)

【 0 2 2 3】

【化 2 8】



30

【 0 2 2 4】

(R)-tert-ブチル 3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (17.04 g, 42.3 mmol)をTHF/水 (1:1, 1 L)に溶解した。アンモニア (33.0 mL, 847 mmol)および亜ジチオン酸ナトリウム (73.7 g, 423 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。EtOAc (500 mL)を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (400 mL)および食塩水 (200 mL)で順次洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して、淡桃色のふわっとした固体を得た。この物質をエーテルでトリチュレーションし、ろ取した。ろ液を減圧下で濃縮して、淡いフォーム状物を得た。粉砕した物質とろ液から得られた物質を合わせて、(R)-tert-ブチル 3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (13.58 g, 85%)を淡桃色のふわっとした固体として得た; Rt 1.98 min (方法1); m/z 273 (M-Boc+H)⁺ (ES⁺).

40

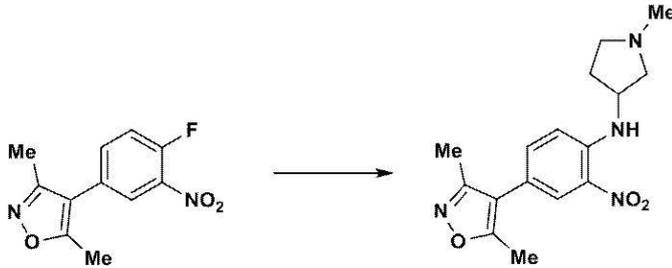
【 0 2 2 5】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-メチルピロリジン-3-アミン (B7)

【 0 2 2 6】

50

【化29】



【0227】

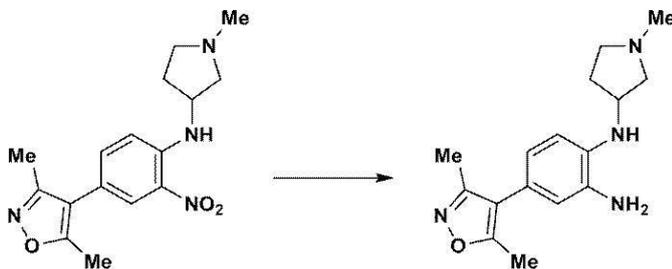
1-メチルピロリジン-3-アミン (1.060 g, 10.58 mmol)を、1-メチルピロリジン-3-アミン ジ塩酸塩 (2.75 g, 15.88 mmol)のDIPEA (8.32 mL, 47.6 mmol)およびTHF (30 mL, 366 mmol)の懸濁液に加え、攪拌し、15分間超音波処理した。4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (2.5 g, 10.58 mmol)のDMF (5 mL, 64.6 mmol)溶液を、懸濁液に加え、反応を50 で20時間攪拌し、次いで、さらに20 h 70 で攪拌した。さらに、1-メチルピロリジン-3-アミン (1.060 g, 10.58 mmol)を加え、5時間攪拌した。さらに、DMF (10 mL, 129 mmol)を加え、さらに20 h攪拌した。溶媒を真空下で留去し、残渣をEtOAc (100 mL)および飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)間で分配し、層を分離した。水相をさらにEtOAc (2 x 50 mL)で抽出し、合わせた有機の抽出物を水 (50 mL)および食塩水 (50 mL)で洗浄した。溶液を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去した。残渣のゴム状物をCompanion上のクロマトグラフィー (180 g カラム, 0-100%EtOAc in DCM, 続いて0-50%(DCM/MeOH/NH₃ (80:20:1) in DCM, DCMで充填)で精製して、N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-メチルピロリジン-3-アミン 中間体 B7 (2.5 g, 75%)を得た; Rt 1.10 min (方法1); m/z 317 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0228】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C7)

【0229】

【化30】



【0230】

中間体B7 (2.5 g, 7.90 mmol)および濃アンモニア (5 ml, 128 mmol)をTHF/水 (1:1, 150 mL)に溶解した。亜ジチオン酸ナトリウム (13.76 g, 79 mmol)を加え、反応混合物をRTで3時間攪拌した。層を分離し、水相をEtOAc (100 mL)で抽出し、合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン 中間体 C7 (1.8 g, 77%)を鈍黄色固体として得た; Rt 0.31 min (方法 1); m/z 287 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0231】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-((1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキシル)-2-ニトロアニリン (B8)

【0232】

10

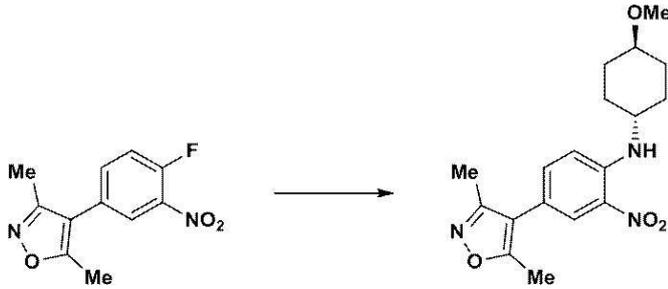
20

30

40

50

【化31】



【0233】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (0.609 g, 2.58 mmol) を乾燥THF (20ml) およびTEA (1.079 ml, 7.74 mmol) に溶解した。(1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキサミン (0.4 g, 3.10 mmol) を加え、反応を60 °Cまで昇温し、rtで84時間攪拌した。rtまで冷却後、反応混合物を氷水 (100ml) に注ぎ、次いで、酢酸エチル (2 x 100ml) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮(アセトニトリルで共沸しながら)して、粗4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキシル)-2-ニトロアニリン (1.1 g, 3.12 mmol, 100%) を得た。これを精製することなく次工程で使用した; Rt 2.40 min (方法 1); *m/z* 346 (M+H)⁺ (ES⁺).

10

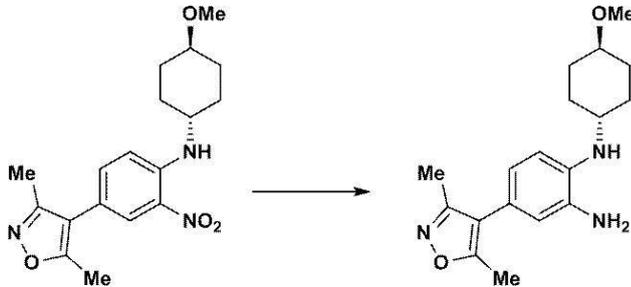
【0234】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-*N*¹-((1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキシル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C8)

20

【0235】

【化32】



30

【0236】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキシル)-2-ニトロアニリン (0.89 g, 2.58 mmol) を水 (50 mL) およびTHF (50 mL) に溶解した。濃アンモニア (2.0 mL, 51.5 mmol) および亜ジチオン酸ナトリウム (4.49 g, 25.8 mmol) を加え、反応をRTで2時間攪拌した。EtOAc (250 mL) を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (150 mL) および食塩水 (100 mL) で順次洗浄した。有機相をphase sepカートリッジに通し、減圧下で濃縮して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-*N*¹-((1*r*,4*r*)-4-メトキシシクロヘキシル)ベンゼン-1,2-ジアミン (680 mg, 81%) を橙色固体として得た; Rt 1.24 min (方法 1); *m/z* 316 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

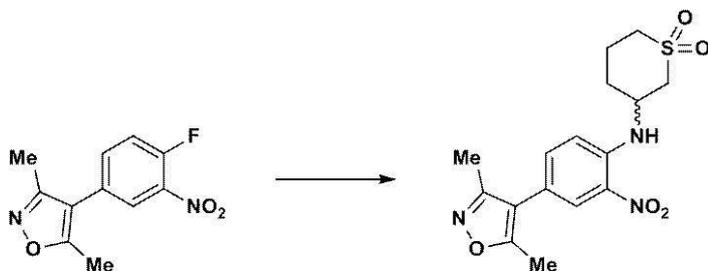
【0237】

3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2*H*-チオピラン 1,1-ジオキド (B9)

【0238】

50

【化33】



【0239】

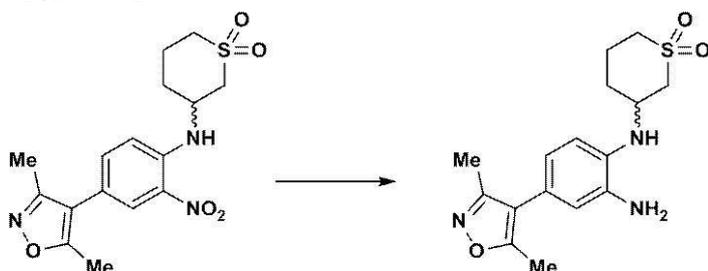
4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (2 g, 8.47 mmol) を乾燥THF (50 mL)およびTEA (4.72 mL, 33.9 mmol)に溶解した。3-アミノテトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド 塩酸塩 (1.89 g, 10.16 mmol)を加え、反応を60℃まで昇温し、rtで84時間攪拌した。DMF (20 mL)を加え、反応混合物を70℃で18時間加熱した。rtまで冷却後、反応混合物を氷水 (200 mL)に注ぎ、次いで、酢酸エチル (2 x 200 mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮(アセトニトリルで共沸しながら)して、3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (3.6 g, 8.37 mmol, 99%)を橙色固体として得た; Rt 1.93 min (方法 1); m/z 366 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0240】

3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (C9)

【0241】

【化34】



【0242】

3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (3.09 g, 8.46 mmol)をTHF/水 (1:1, 400ml)に溶解した。濃アンモニア (6.59 ml, 169 mmol)および亜ジチオン酸ナトリウム (14.72 g, 85 mmol)を加え、反応をRTで2時間攪拌した。EtOAc (500 mL)を加え、混合物を分液漏斗に移し、1M NaOH (400 mL)および食塩水 (200 mL)で順次洗浄した。有機相をPhaseSep(copyright)カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド (1.80 g, 62%)をオフホワイト色フォーム状物として得た; Rt 1.31 min (方法 1); m/z 336 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0243】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン (B10)

【0244】

10

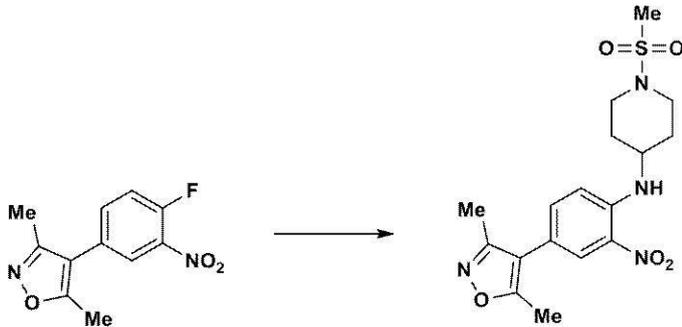
20

30

40

50

【化35】



10

【0245】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (2 g, 8.47 mmol) を乾燥THF (50ml)およびTEA (4.72 ml, 33.9 mmol)に溶解した。1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン 塩酸塩(2.182 g, 10.16 mmol)を加え、反応を60 °Cまで昇温し、rtで84時間攪拌した。DMF (20ml)を加え、反応混合物を70 °Cで18時間加熱した。rtまで冷却後、反応混合物を氷水 (200ml)に注ぎ、次いで、酢酸エチル (2 x 200ml)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮(アセトニトリルで共沸しながら)して、N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン (4.67 g, 11.72 mmol, 収率138%)を橙色固体として得た。これはさらに精製することなく次工程で使用した; Rt 2.11 min (方法 1); m/z 395 (M+H)⁺ (ES⁺).

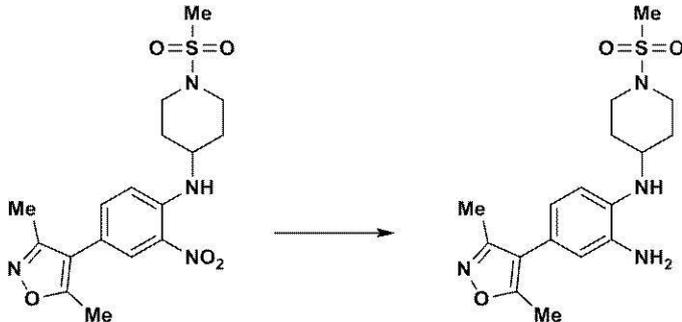
20

【0246】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C10)

【0247】

【化36】



30

【0248】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン (3.34 g, 8.47 mmol)を水 (200 mL)およびTHF (200 mL)に溶解した。濃アンモニア (6.59 ml, 169 mmol)および亜ジチオン酸ナトリウム (14.74 g, 85 mmol)を加え、反応をRTで2時間攪拌した。EtOAc (500ml)を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (400ml)および食塩水 (200ml)で順次洗浄した。有機相をp hase sepカートリッジに通し、減圧下で濃縮して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.97 g, 4.97 mmol, 収率58.7%)をオフホワイト色フォーム状物として得た; Rt 1.35 min (方法 1); m/z 365 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

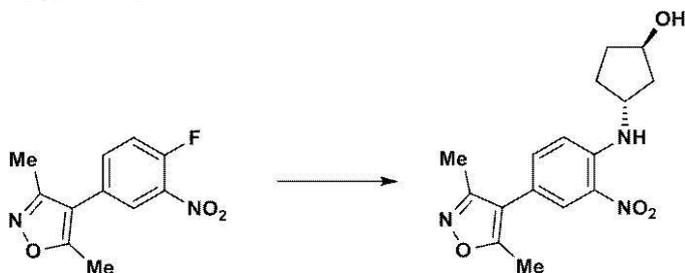
【0249】

(1R,3R)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタン-1-オール (B11)

【0250】

50

【化37】



【0251】

10

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (1.14 g, 4.84 mmol)、(1*r*,3*r*)-3-アミノシクロペンタノール塩酸塩 (1.0 g, 7.27 mmol)およびTEA (2.4 mL, 16.96 mmol)をTHF (17.47 mL, 213 mmol)中で18時間加熱還流した。混合物をRTまで冷却し、減圧下で濃縮/シリカ上にプレ吸着させた。Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 50-100%EtOAc/イソヘキサン)による精製で、(1*r*,3*r*)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタノール(0.66 g, 40%)を橙色固体として得た; Rt 1.94 min (方法 1); m/z 318 (M+H)⁺ (ES⁺).

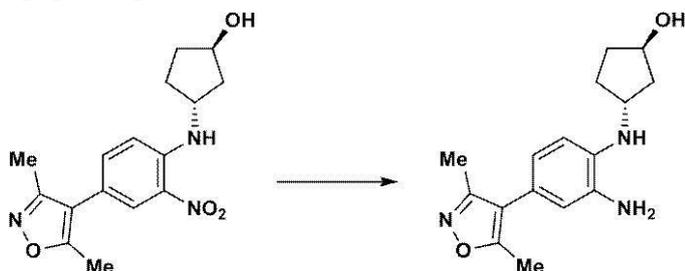
【0252】

(1*R*,3*R*)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロペンタン-1-オール (C11)

20

【0253】

【化38】



30

【0254】

(1*R*,3*R*)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタノール(0.66 g, 2.080 mmol)および濃アンモニア (1.296 ml, 33.3 mmol)をTHF/水 (40 mL)に溶解した。亜ジチオン酸ナトリウム (3.62 g, 20.80 mmol)を加え、反応混合物をRTで1.5 h攪拌した。EtOAc (200 mL)を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (50 mL)および食塩水 (100 mL)で順次洗浄した。有機相をPhaseSep(copyright)カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、(1*R*,3*R*)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロペンタノール(0.45 g, 1.535 mmol, 収率73.8%)を紫色固体として得た; Rt 1.06 min (方法 1); m/z 288 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

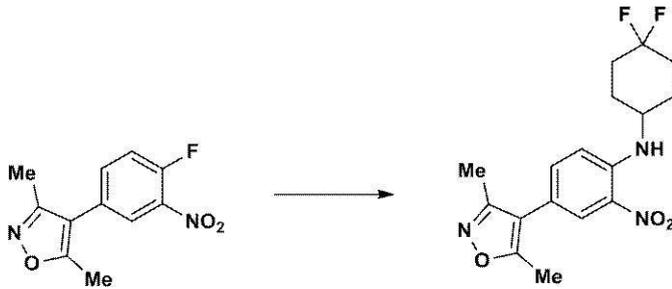
【0255】

N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン(B12)

【0256】

50

【化39】



【0257】

10

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (4.0 g, 16.77 mmol)、4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミン 塩酸塩 (3.0 g, 17.48 mmol) および炭酸カリウム (7.0 g, 50.6 mmol) をアセトニトリル (60 mL) 中で2時間加熱還流した。4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミン 塩酸塩 (3.0 g, 17.48 mmol) および炭酸カリウム (7.0 g, 50.6 mmol) を加え、混合物をさらに4 h加熱した。混合物を冷却し、次いで、水 (200 mL) で希釈し、ろ過して、N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン (5.85 g, 98%) を橙色結晶性の固体として得た; Rt 1.67 min (方法 1); m/z 352 (M+H)⁺ (ES⁺).

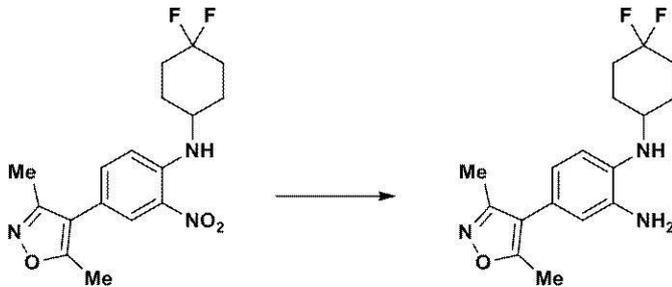
【0258】

N¹-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C12)

20

【0259】

【化40】



30

【0260】

亜ジチオン酸ナトリウム (38.5 g, 188 mmol) を、N-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン (5.85 g, 16.48 mmol)、濃アンモニア (15 ml, 385 mmol)、THF/水 (1:1, 120 ml) の混合物に加え、次いで、室温で2.5 h攪拌した。混合物を水 (250 mL) で希釈し、次いで、ろ過して、N¹-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (4.1 g, 収率70%) を得た; Rt 1.27 min (方法 1); m/z 322 (M+H)⁺ (ES⁺).

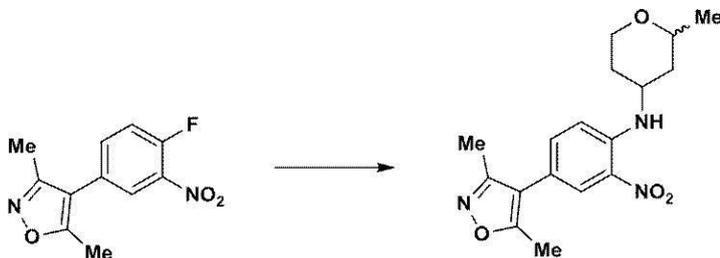
【0261】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (B13)

40

【0262】

【化41】



50

【 0 2 6 3 】

2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.024 g, 8.89 mmol)、DIPEA (2.59 ml, 14.82 mmol)および4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (1.75 g, 7.41 mmol)のTHF (40 mL)溶液を、24時間還流下加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し/シリカ上にプレ吸着させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-50%EtOAc/イソヘキサン)で精製して、N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.76 g, 71%)を黄色固体として得た; Rt 2.27 min (方法 1); m/z 332 (M+H)⁺ (ES⁺).

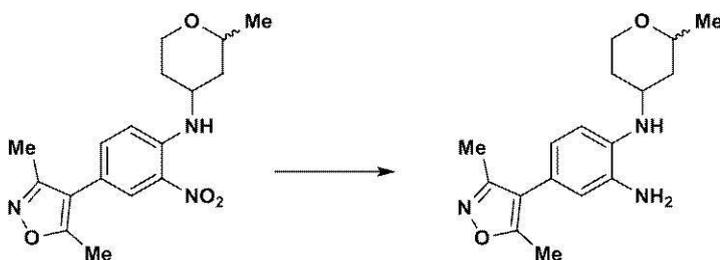
生成物をLCMS (アジレント, X-Select, Waters X-Select C18, 2.5 μm, 4.6x30 mm, 酸性(0.1%ギ酸) 4 min 方法, 5-95%MeCN/水)で分析した: 1576-41-P, m/z 332.2 (M+H)⁺ (ES⁺); at 2.27 min, 99%純度 @ 254 nm. ¹H NMR (d₆-DMSO)は、ジアステレオマーの9:1混合物としての構造を有する生成物と一致した。

【 0 2 6 4 】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C13)

【 0 2 6 5 】

【 化 4 2 】



【 0 2 6 6 】

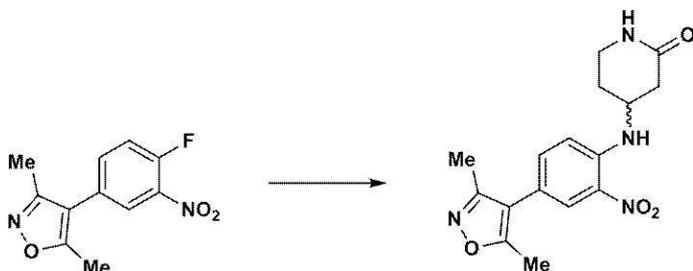
N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.66 g, 5.01 mmol)をTHF (71.0 ml, 867 mmol)、水 (68.2 ml, 3787 mmol)に溶解し、アンモニア (3.90 ml, 100 mmol)および亜ジチオン酸ナトリウム (8.72 g, 50.1 mmol)を加え、反応をRTで2時間攪拌した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 20 mL)で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し (20 mL)、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.45 g, 収率85%)を黄色油状物として得た; Rt 1.55 min (方法 1); m/z 302 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO)は、ジアステレオマーの9:1混合物としての構造を有する生成物と一致した。

【 0 2 6 7 】

4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-2-オン (B14)

【 0 2 6 8 】

【 化 4 3 】



【 0 2 6 9 】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (1.3 g, 5.50 mmol)

10

20

30

40

50

)のテトラヒドロフラン (26.6 mL)およびDIPEA (1.923 ml, 11.01 mmol)の溶液に、4-アミノピペリジン-2-オン(0.942 g, 8.26 mmol)を加えた。反応を70 °Cで48時間攪拌した。反応をRTまで冷却した。溶媒を真空下で留去し、橙色残渣をEtOAc (100 mL)、DCM (100 mL)および飽和のNaHCO₃水溶液 (100 mL)間で分配し、層を分離した。水相をさらにDCM (2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機の抽出物を水 (100 mL)および食塩水 (100 mL)で洗浄した。溶液を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去した。残渣の橙色固体をCompanion上のクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-100%EtOAc in DCM 次いで、0-10%MeOH in DCM, シリカ上に充填)で精製して、4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-2-オン (1.0 g, 54%)を橙色フォーム状物として得た; Rt 1.66 min (方法 1); m/z 331 (M+H)⁺ (ES⁺).

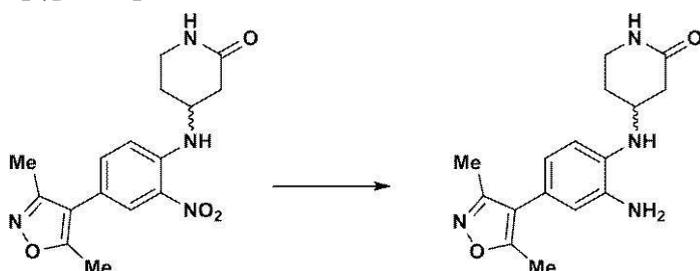
10

【 0 2 7 0 】

4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピペリジン-2-オン (C14)

【 0 2 7 1 】

【 化 4 4 】



20

【 0 2 7 2 】

4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-2-オン (1.0 g, 3.03 mmol)および濃アンモニア (1.886 mL, 48.4 mmol)をTHF/水 (1:1, 58 mL)に溶解した。ジチオン酸ナトリウム (6.24 g, 30.3 mmol)を加え、反応混合物をRTで攪拌した。1h攪拌後、層を分離し、水相をEtOAc (100 mL)で抽出し、合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去して、4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピペリジン-2-オン (0.67 g, 71%)を白色固体として得た; Rt 1.41 min (方法1); m/z 301 (M+H)⁺ (ES⁺).

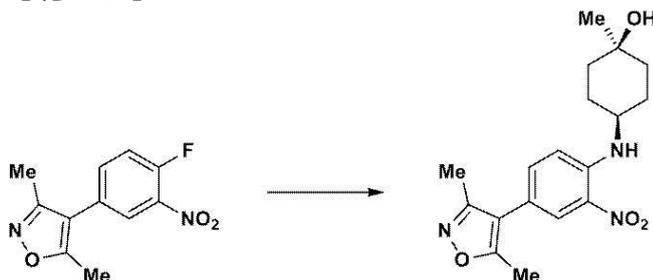
30

【 0 2 7 3 】

(1s,4s)-4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール (B15)

【 0 2 7 4 】

【 化 4 5 】



40

【 0 2 7 5 】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (750 mg, 3.18 mmol)、(1s,4s)-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (500 mg, 3.87 mmol)および炭酸カリウム (600 mg, 4.34 mmol)をアセトニトリル (10 mL)中で1時間加熱還流した。混合物を水 (50 mL)で希釈し、次いで析出物をろ取した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-50%EtOAc/イソヘキサン)で精製して、(1s,4s)-4-((

50

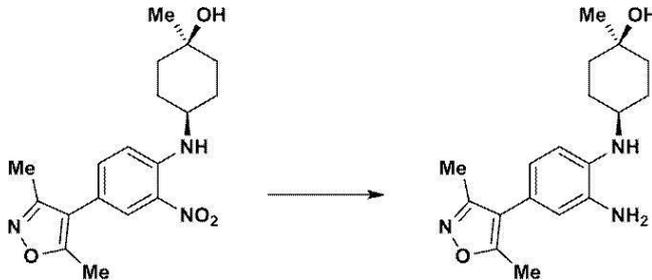
4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサノール (855 mg, 74%)を橙色固体として得た; Rt 2.15 min (方法 1); m/z 346 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0276】

(1s,4s)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサノール(C15)

【0277】

【化46】



10

【0278】

亜ジチオン酸ナトリウム (5 g, 24.41 mmol)を、(1s,4s)-4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサノール (844 mg, 2.444 mmol)、濃アンモニア (2 ml, 51.4 mmol)、THF/水 (1:1 12 mL)の混合物に加え、次いで、室温で3時間攪拌した。混合物を食塩水 (100 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(3 x 150 mL)、次いでジクロロメタン (2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、炭酸水素ナトリウム (205 mg, 2.444 mmol)と共に、15分間エタノール (15 mL)および水 (35 mL)中で攪拌した。固体をろ取して、(1s,4s)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサノール (574 mg, 73%)を桃色固体として得た; Rt 1.28 min (方法 1); m/z 316 (M+H)⁺ (ES⁺).

20

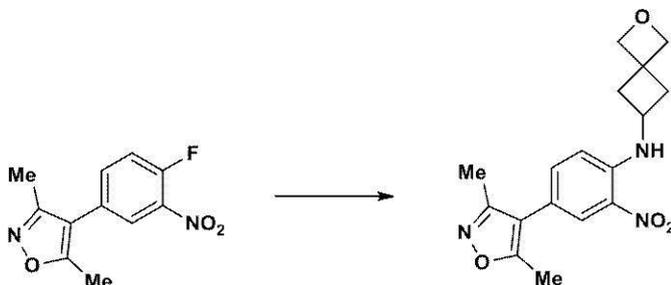
【0279】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン(B16)

30

【0280】

【化47】



40

【0281】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (1.435 g, 6.08 mmol)および2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン 塩酸塩(1 g, 6.68 mmol)を乾燥ジメチルホルムアミド (20 mL)に溶解した。TEA (2.54 mL, 18.23 mmol)を加え、反応を60℃まで昇温し、rtで3時間攪拌した。RTまで冷却後、反応混合物を氷水 (100 mL)に注ぎ、次いで、酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮し、次いで、アセトニトリルで共沸して、N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン(2.58 g, 収率100%)を橙色固体として得た。これはさらに精製することなく次工程で使用した; Rt 2.14 min (方法 1); m/z 330 (M+H)⁺ (ES⁺).

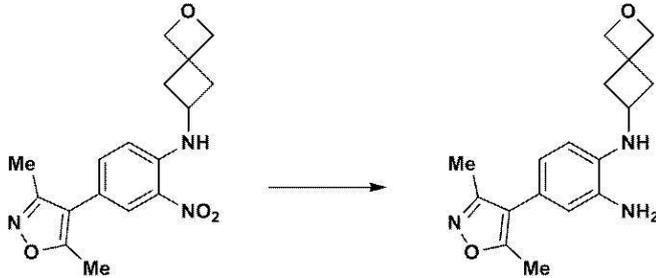
50

【 0 2 8 2 】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C16)

【 0 2 8 3 】

【化 4 8 】



10

【 0 2 8 4 】

N-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン(2.00 g, 6.07 mmol)をTHF/水(1:1, 300 mL)の混合物に溶解した。亜ジチオン酸ナトリウム(10.57 g, 60.7 mmol)、続いて濃アンモニア(4.73 ml, 121 mmol)を加え、反応混合物をRTで10分間攪拌した。EtOAc(200 mL)を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH(100 mL)および食塩水(100 mL)で順次洗浄した。有機相をPhaseSep(copyright)カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.47 g, 4.76 mmol, 収率78%)を淡桃色固体として得た; Rt 1.35 min (方法 1); m/z 300 (M+H)⁺ (ES⁺).

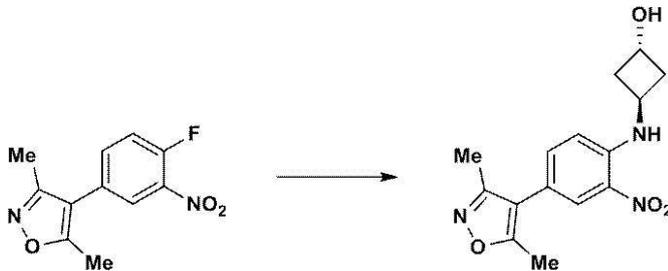
20

【 0 2 8 5 】

(1r,3r)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロブタン-1-オール (B17)

【 0 2 8 6 】

【化 4 9 】



30

【 0 2 8 7 】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(8.69 g, 36.8 mmol)を乾燥ジメチルホルムアミド(50 mL)およびTEA(20.51 mL, 147 mmol)に溶解した。(1r,3r)-3-アミノシクロブタノール塩酸塩(5 g, 40.5 mmol)を加え、反応を60℃まで昇温し、RTで18時間攪拌した。rtまで冷却後、反応混合物を氷水(300 mL)に注ぎ、析出物を回収して、(1r,3r)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロブタノール(11.16 g, 98%)を橙色固体として得た; Rt 1.89 min (方法 1); m/z 304 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

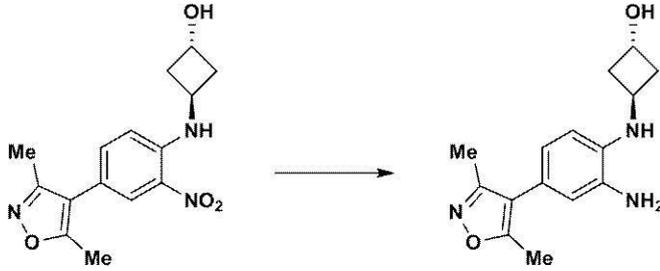
【 0 2 8 8 】

(1r,3r)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロブタン-1-オール (C17)

【 0 2 8 9 】

50

【化50】



【0290】

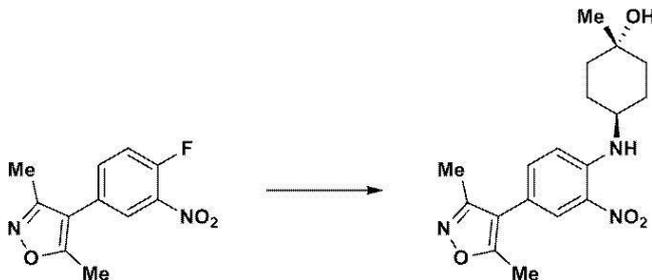
(1r,3r)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロブタノール(11.16 g, 36.8 mmol)をTHF/水(1:1, 800 mL)の混合物に溶解した。ジチオン酸ナトリウム(64.1 g, 368 mmol)、続いて濃アンモニア28%溶液(28.7 mL, 736 mmol)を加え、反応混合物をRTで18時間攪拌した。EtOAc(1 L)、続いて1M NaOH(500 mL)を加えた。5分間攪拌した後、層を分離し、水相を除去した。有機相を食塩水(500 mL)と勢よく攪拌し、分離し、次いで、回収し、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を真空下で除去し、残渣をエーテル(200 mL)でトリチュレーションして、(1r,3r)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロブタノール(7.07 g, 70%)をベージュ色固体として得た; Rt 1.09 min (方法 1); m/z 274 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0291】

(1r,4r)-4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール(B18)

【0292】

【化51】



【0293】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(1.618 g, 6.85 mmol)、(1r,4r)-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール(1.0 g, 7.74 mmol)および炭酸カリウム(1.638 g, 11.85 mmol)をアセトニトリル(20.75 mL)中で1時間加熱還流した。反応をRTまで冷却し、終夜攪拌した。混合物を水(200 mL)で希釈し、次いで、橙色析出物をろ取した。粗生成物(ca. 4 g 湿固体として)をCompanion上のクロマトグラフィー(24 g カラム, 0-50%EtOAc/DCM)で精製して、(1r,4r)-4-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサノール(2.0 g, 79%)を橙色固体として得た; Rt 2.10 min (方法 1); m/z 346 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0294】

(1r,4r)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサン-1-オール(C18)

【0295】

10

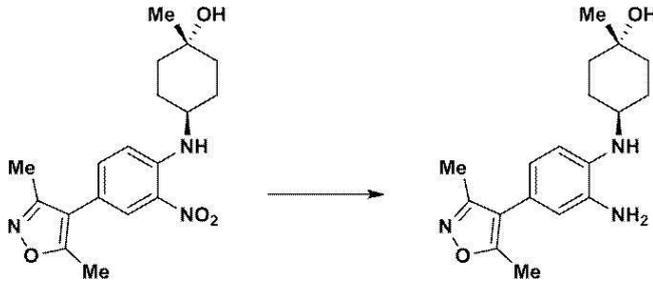
20

30

40

50

【化52】



【0296】

亜ジチオン酸ナトリウム (11.10 g, 53.9 mmol)を、(1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサノール (2.0 g, 5.39 mmol)、濃アンモニア (4.09 ml, 105 mmol)、THF/水 (1:1, 32.6 mL)の混合物に加え、次いで、RTで攪拌した。溶解度が低いため溶媒量を倍にした。2h後、層を分離し、水相をEtOAc (2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機層を水(50 mL)および食塩水 (50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去して、(1*r*,4*r*)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-メチルシクロヘキサノール (1.45 g, 82%)を桃紫色固体として得た; Rt 1.10 min (方法 1); m/z 316 (M+H)⁺ (ES⁺).

10

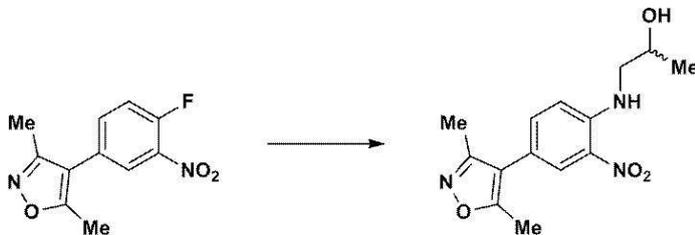
【0297】

1-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン-2-オール (B19)

20

【0298】

【化53】



30

【0299】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール (4 g, 16.93 mmol)を乾燥THF (69.4 mL, 847 mmol)およびTEA (7.08 mL, 50.8 mmol)に溶解した。1-アミノプロパン-2-オール (1.438 mL, 18.63 mmol)を加え、反応を60 °Cまで昇温し、RTで18時間攪拌した。RTまで冷却後、反応混合物を氷水 (300 mL)に注ぎ、EtOAc (2 x 75 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、次いで、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、1-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン-2-オール (4.90 g, 98%)を黄色固体として得た; Rt 1.85 min (方法 1); m/z 292 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0300】

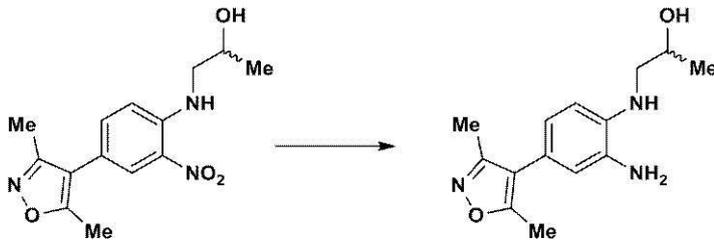
1-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)プロパン-2-オール (C19)

40

【0301】

50

【化54】



【0302】

1-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)プロパン-2-オール (4.9 g, 16.82 mmol)をTHF/水 (1:1 132 mL)の混合物に溶解した。亜ジチオン酸ナトリウム (34.5 g, 168 mmol)、続いて濃アンモニア (13.10 ml, 336 mmol)を加え、反応混合物をRTで1時間攪拌した。EtOAc (200 mL)を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (100 mL)および食塩水 (100 mL)で順次洗浄した。有機相をPhaseSep (copyright)カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、1-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)プロパン-2-オール (3.7 g, 78%)を赤色固体として得た; Rt 2.10 min (方法1); m/z 262 (M+H)⁺ (ES⁺).

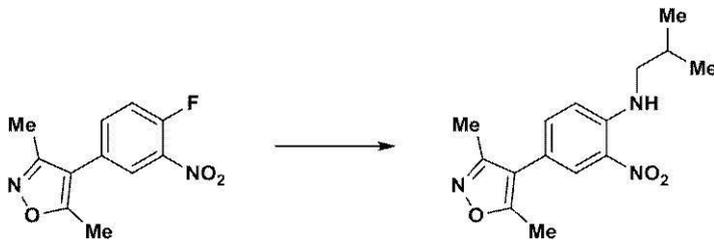
10

【0303】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-イソブチル-2-ニトロアニリン(B20)

【0304】

【化55】



【0305】

4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (10 g, 42.3 mmol)および2-メチルプロパン-1-アミン (21.04 mL, 212 mmol)の混合物を、乾燥THF (100 mL)中で攪拌し、反応をRTで18時間攪拌し、次いで、氷水 (300 mL)に注いだ。混合物を酢酸エチル (2 x 500 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-イソブチル-2-ニトロアニリン (12.25 g, 100%)を橙色固体として得た; Rt 2.64 min (方法 1); m/z 290 (M+H)⁺ (ES⁺).

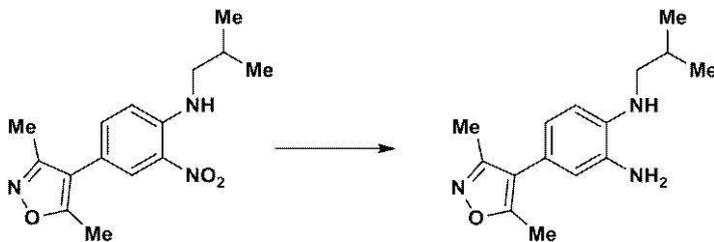
30

【0306】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N1-イソブチルベンゼン-1,2-ジアミン (C20)

【0307】

【化56】



【0308】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-イソブチル-2-ニトロアニリン (12.25 g, 42.3 mmol)をTHF/水 (1:1, 800mL)の混合物に溶解し、亜ジチオン酸ナトリウム (73.7 g, 423 mmol)、続いて濃アンモニア (33.0 mL, 847 mmol)を加え、反応混合物をRTで

40

50

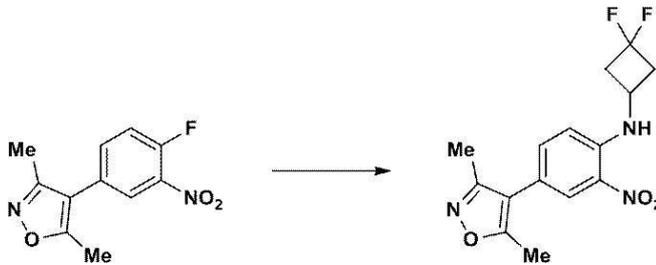
18時間攪拌した。EtOAc (1 L)、続いて1M NaOH (500 mL)を加えた。5分間攪拌した後、層を分離し、水相を除去した。有機相を食塩水 (500 mL)とともに勢いよく攪拌し、分離し、次いで、回収し、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を真空下で除去し、残渣をエーテル (200 mL)でトリチュレーションして、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-イソブチルベンゼン-1,2-ジアミンをベージュ色固体として得た; Rt 1.09 min (方法 1); m/z 274 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0309】

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン(B21)

【0310】

【化57】



【0311】

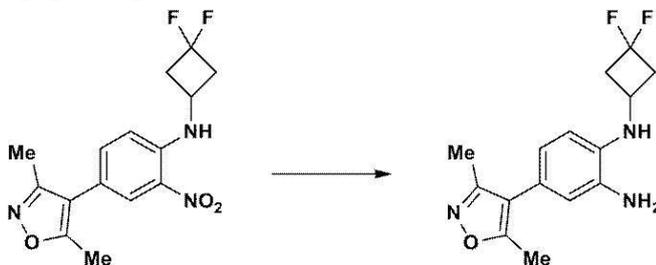
4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール (1.870 g, 7.92 mmol)および3,3-ジフルオロシクロブタンアミン 塩酸塩 (1.25 g, 8.71 mmol)を乾燥ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解した。TEA (3.31 ml, 23.75 mmol)を加え、反応を60℃まで昇温し、rtで3時間攪拌した。rtまで冷却後、反応混合物を氷水 (100ml)に注ぎ、次いで、酢酸エチル (2 x 100ml)で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮(アセトニトリルで共沸しながら)して、N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン (2.11 g, 5.94 mmol, 収率75%)を橙色固体として得た; Rt 2.42 min (方法1); m/z 324 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0312】

N¹-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (C21)

【0313】

【化58】



【0314】

N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン (2.10 g, 6.50 mmol)をTHF/水 (1,1, 200 mL)の混合物に溶解した。ジチオン酸ナトリウム (11.31 g, 65.0 mmol)、続いて濃アンモニア (5.06 ml, 130 mmol)を加え、反応混合物をRTで1時間攪拌した。EtOAc (200 mL)、続いて1M NaOH (150 mL)を加えた。混合物を勢いよく振盪し、水相を廃棄した。有機相を食塩水 (100 mL)で洗浄し、次いで、回収し、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を真空下で除去して、N¹-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.12 g, 58%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.84 min (方法 1); m/z 294 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

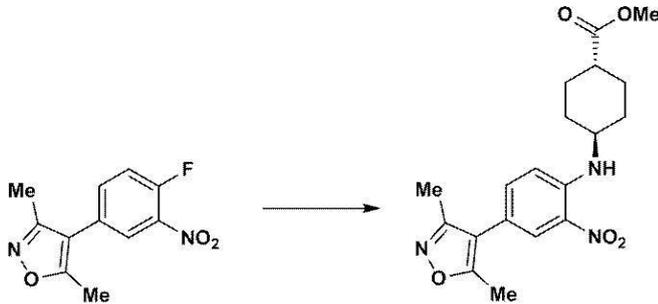
(ES+).

【0315】

メチル (1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシラート(B22)

【0316】

【化59】



10

【0317】

(1*r*,4*r*)-メチル 4-アミノシクロヘキサンカルボキシラート 塩酸塩 (3.4g, 17.56 mmol)およびDIPEA (7.67 mL, 43.9 mmol)のアセトニトリル (68.8 mL)の懸濁液に、4-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール (4.56 g, 19.31 mmol)を加えた。不均質の反応を75 °Cで39時間攪拌した。反応をRTまで冷却し、ろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、油状物および橙色固体の混合物(11 g)を得た。固体をEt₂O (50 mL)で二回、次いでイソ-ヘキサン(50 mL)でトリチュレーションした。固体を真空下で乾燥し、7.5 gの固体を得た。これを乾燥し、クロマトグラフィーカラム(120g, DCM/MeOH: 100/0ないし95/5)で精製して、橙色固体として単離された、(1*r*,4*r*)-メチル 4-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシラート (4.29 g, 63%)を得た; Rt 2.49 min (方法 1); m/z 374 (M+H)⁺ (ES⁺).

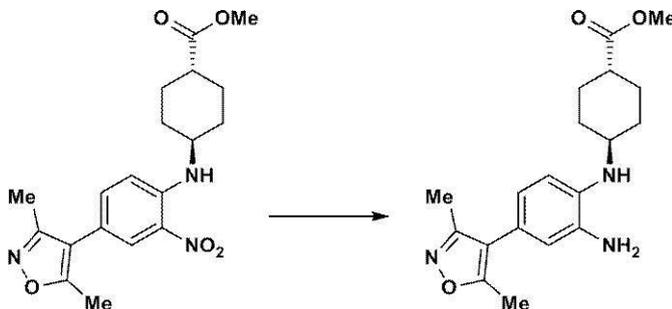
20

【0318】

メチル (1*r*,4*r*)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキシラート (C22)

【0319】

【化60】



30

【0320】

亜ジチオン酸ナトリウム (23.68 g, 115 mmol)を、(1*r*,4*r*)-メチル 4-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシラート (4.29 g, 11.49 mmol)、濃アンモニア (8.72 ml, 224 mmol)、水 (34.8 mL)およびTHF (43.3 mL)の混合物に加え、次いで、室温で15時間攪拌した。層を分離し、水相をEtOAc (2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機層を水(2 x 100 mL)および食塩水 (100 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去して、(1*r*,4*r*)-メチル-4-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシラート (3.52 g, 87%)を粗桃赤色固体として得た; Rt 1.49 min (方法 1); m/z 344 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

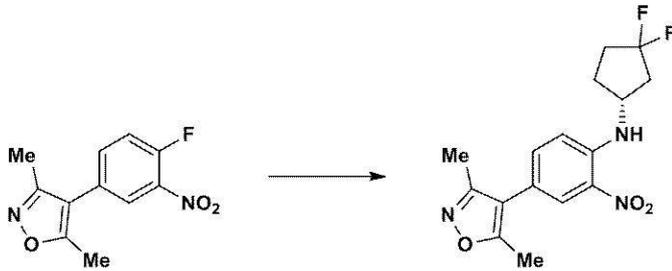
50

【 0 3 2 1 】

(R)-N¹-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (B23)

【 0 3 2 2 】

【 化 6 1 】



10

【 0 3 2 3 】

実施例

実施例1: 5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

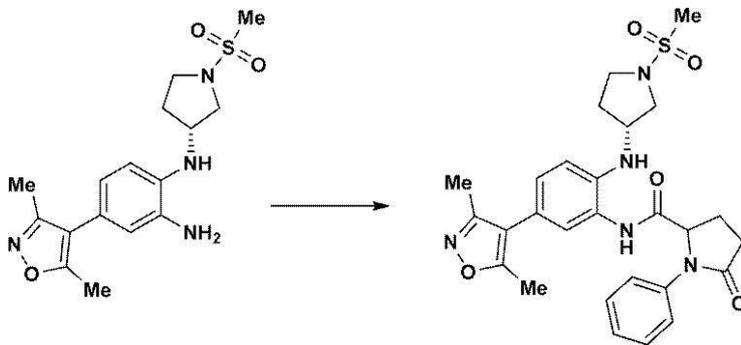
【 0 3 2 4 】

N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド

20

【 0 3 2 5 】

【 化 6 2 】



30

【 0 3 2 6 】

HATU (110 mg, 0.289 mmol)を、中間体 C1 (100 mg, 0.254 mmol)、5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボン酸(55 mg, 0.268 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (55 μ L, 0.315 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)溶液に加え、次いで、室温で終夜攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (2 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機相を20%食塩水 (2 x 20 mL)、飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 50-100%EtOAc/DCM)で精製して、N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (87 mg, 63%)を無色フォーム状物として得た; Rt 1.78 min (方法 1); m/z 538 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

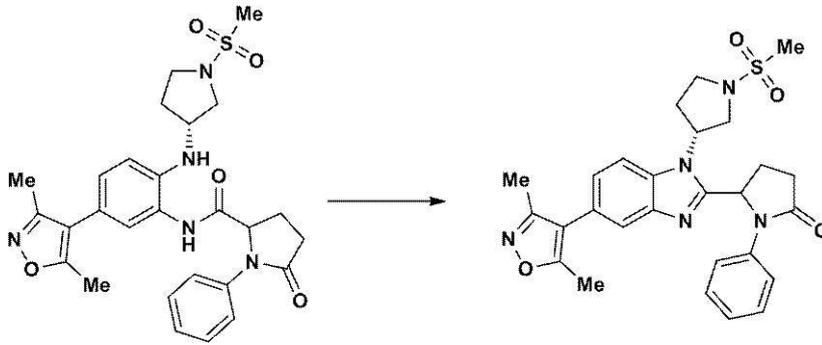
【 0 3 2 7 】

5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【 0 3 2 8 】

50

【化63】



10

【0329】

N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (135 mg, 0.251 mmol)を酢酸 (3 mL)中で2.5日かけて80 °Cまで加熱した。揮発成分を減圧下で除去し、次いで、残渣を分取HPLC (Gilson, 酸性(0.1%ギ酸), 酸性, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm カラム, 15-40%MeCN in 水)で精製して、5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン (15 mg, 11%)を無色ガラス状物として得た; Rt 1.77 min 2(方法 1); m/z 520 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR in DMSO-d₆ 7.75 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (tq, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.59 - 5.46 (m, 1H), 3.83 - 3.58 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.82 - 2.47 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

20

【0330】

実施例2: 5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

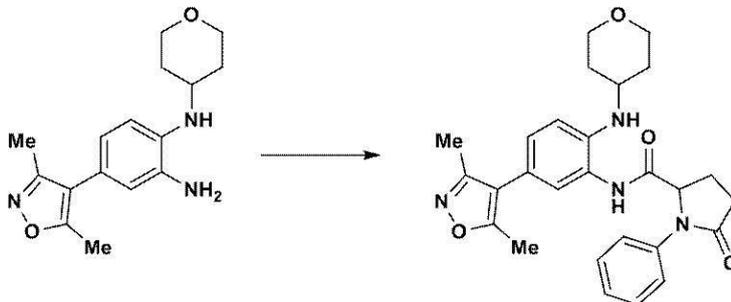
【0331】

N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド

30

【0332】

【化64】



40

【0333】

HATU (125 mg, 0.329 mmol)を、中間体 C2 (99 mg, 0.331 mmol)、5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボン酸(70 mg, 0.341 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (70 μl, 0.401 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)溶液に加え、次いで、室温で週末にかけて攪拌した。混合物を水 (20 mL)の入った急速に攪拌したフラスコに滴下し、次いで析出物をろ取り、水 (2 x 3 mL)で洗浄して、N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (121 mg, 69%)を赤橙色ゴム状物として得

50

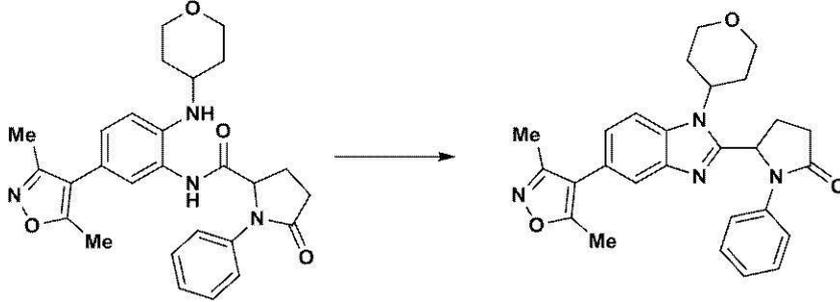
た; Rt 1.17 min 2 (方法 1); m/z 475 (M+H)⁺ (ES⁺);

【0334】

5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【0335】

【化65】



10

【0336】

N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (121 mg, 0.227 mmol)をピバル酸 (3 mL)中で2時間80 °Cまで加熱した。1,4-ジオキサン (3 mL)を加えて溶解度を改善し、次いで混合物を80 °Cでさらに3 h加熱した。温度を100 °Cまで上昇し、18時間攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィ (RP フラッシュ C18) (12 g カラム, 15-75% MeCN/水 0.1%ギ酸)で精製して、5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン (18 mg, 16%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.77 min (方法 1); m/z 457 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.04 (td, J = 14.2, 12.9, 4.3 Hz, 2H), 3.57 (ddd, J = 12.3, 9.6, 3.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.65 (dq, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (td, J = 12.3, 4.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

20

30

【0337】

実施例3: 5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【0338】

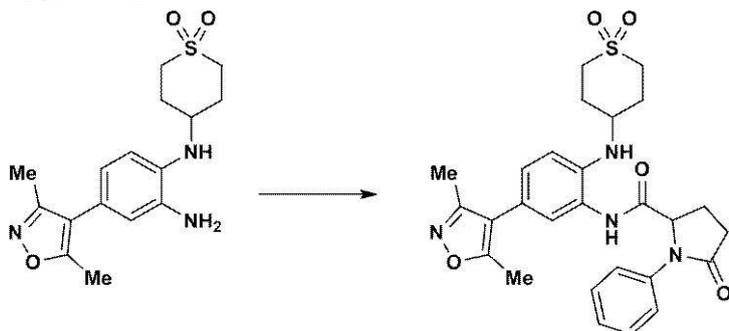
N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド

40

【0339】

50

【化66】



10

【0340】

HATU (125 mg, 0.329 mmol)を、中間体 C3 (99 mg, 0.269 mmol)、5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボン酸(70 mg, 0.341 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (70 μ l, 0.401 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)溶液に加え、次いで、室温で週末にかけて攪拌した。混合物を水 (20 mL)の入った急速に攪拌したフラスコに滴下し、次いで析出物をろ取り、水 (2 x 3 mL)で洗浄して、N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (135 mg, 92%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.07 min (方法 1), m/z 523 (M+H)⁺ (ES⁺).

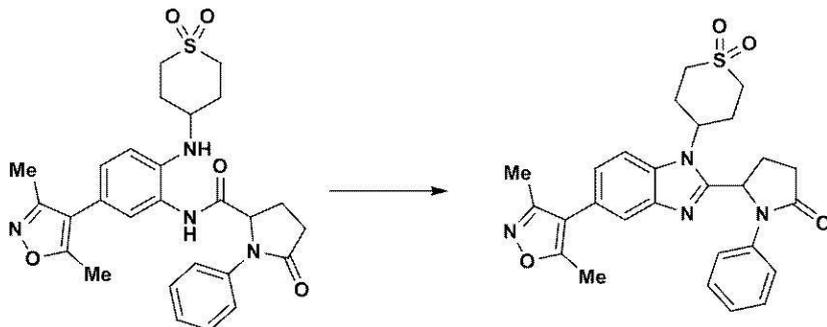
20

【0341】

5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【0342】

【化67】



30

【0343】

N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (135 mg, 0.248 mmol)をピバル酸 (3 mL)中で2時間80 まで加熱した。1,4-ジオキサン (3 mL)を加えて溶解度を改善し、次いで混合物を80 でさらに 3 h加熱した。温度を100 まで上昇し、18時間攪拌し、マイクロ波加熱を用いて160 で3時間さらに加熱し、次いで、マイクロウェーブ加熱を用いて180 さらに 4 h加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次いで、粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (RP フラッシュ C18) (12 g カラム, 15-75%MeCN/水 0.1%ギ酸)で精製して、5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン (37 mg, 28%)を淡クリーム色固体として得た; Rt 1.69 min (方法 1), m/z 505 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.10 (dt, 1H), 5.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.96 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (br d, J = 13.5 Hz, 1H).

40

50

【 0 3 4 4 】

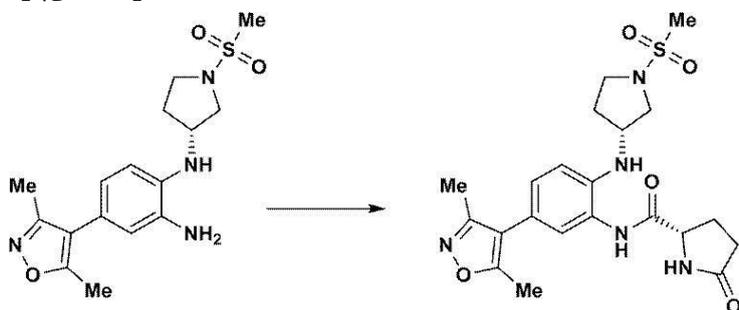
実施例4: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【 0 3 4 5 】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D1)

【 0 3 4 6 】

【 化 6 8 】



10

【 0 3 4 7 】

HATU (350 mg, 0.920 mmol)を、中間体 C1 (300 mg, 0.822 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (120 mg, 0.929 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (175 μ l, 1.002 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)溶液に加え、次いで、室温で2時間攪拌した。混合物を水 (40 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機相を20%食塩水 (2 x 20 mL)、飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (293 mg, 66%)を赤茶色ゴム状物として得た; Rt 1.45 min (方法 1), m/z 462 (M+H)⁺ (ES⁺).

20

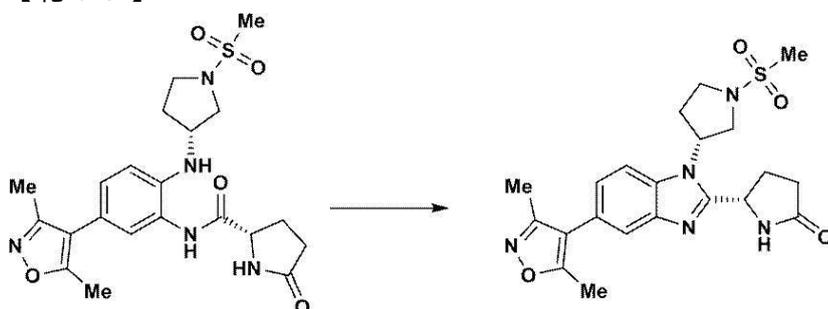
【 0 3 4 8 】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E1)

30

【 0 3 4 9 】

【 化 6 9 】



40

【 0 3 5 0 】

中間体 D1 (293 mg, 0.546 mmol)を酢酸 (5 mL)中で6時間80 $^{\circ}$ Cまで加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、水 (40 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機相を20%食塩水 (2 x 20 mL)、飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 15-75%MeAc/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (99 mg, 41%)を褐色固体として得た; Rt 0.84 min (方法 1), m/z 444 (M+H)⁺ (ES⁺).

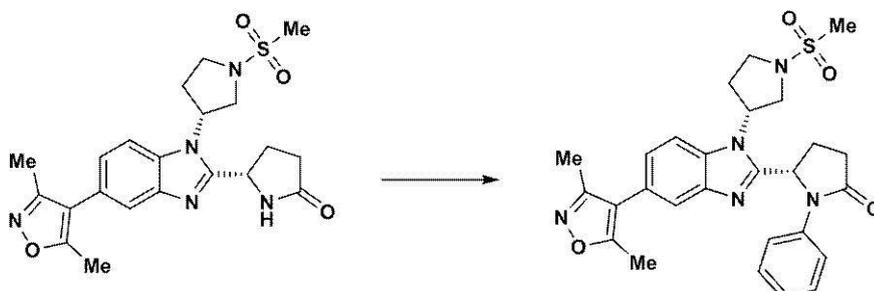
50

【0351】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【0352】

【化70】



10

【0353】

DBU (11 μ L, 0.073 mmol)を、中間体 E1 (30 mg, 0.068 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5分間攪拌した。CuTMEDA (5 mg, 10.77 μ mol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、フェニルボロン酸 (10 mg, 0.082 mmol)を加え、18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 15-75%アセトン/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン (12 mg, 33%)を淡黄色固体として得た; Rt 1.75 min (方法 1), m/z 520 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.06 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.59 - 5.44 (m, 1H), 3.83 - 3.55 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.83 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). キラルHPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン(0.2%TF A): RT = 9.36 min, 96%, 92%de @ 254 nm.

20

30

【0354】

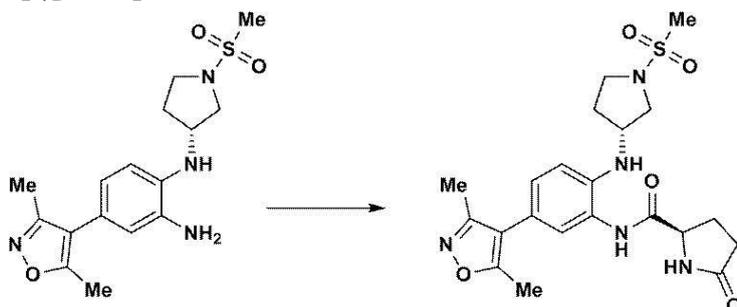
実施例5: (R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【0355】

(R)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0356】

【化71】



40

【0357】

HATU (225 mg, 0.592 mmol)を、中間体 C1 (200 mg, 0.548 mmol)、(R)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (75 mg, 0.581 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルア

50

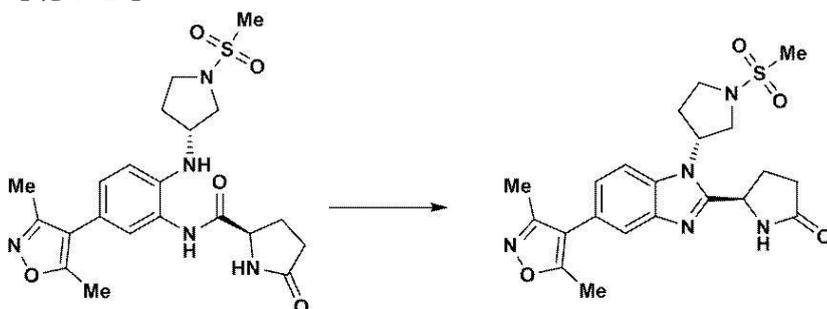
ミン (110 μ l, 0.630 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL)溶液に加え、次いで、室温で18時間攪拌した。混合物を水 (15 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 15 mL)で抽出した。合わせた有機相を20%食塩水 (2 x 20 mL)、飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して、(R)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (253 mg, 0.548 mmol, 収率100%)を赤茶色ゴム状物として得た; Rt 1.45 min (方法 1), m/z 462 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0358】

(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E23)

【0359】

【化72】



10

20

【0360】

(R)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (253 mg, 0.548 mmol)を酢酸 (3 mL)中で5時間80 まで加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次いで、水 (40 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機相を20%食塩水 (2 x 20 mL)、飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム, 15-75% MeAc/DCM)で精製して、(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (71 mg, 0.158 mmol, 収率28.9%)をオフホワイト色固体として得た。Rt 1.33 min (方法 1), m/z 444 (M+H)⁺ (ES⁺).

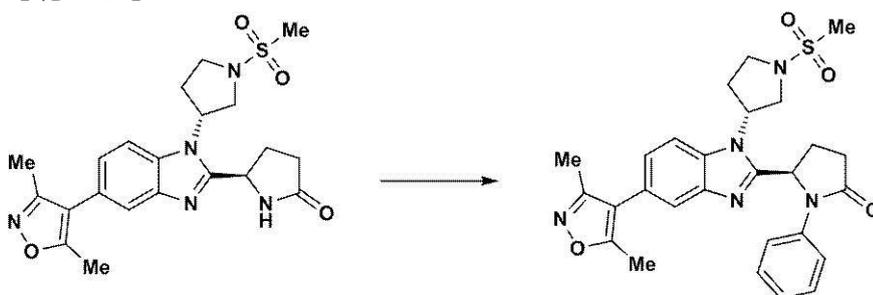
30

【0361】

(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン

【0362】

【化73】



40

【0363】

DBU (25 μ L, 0.166 mmol)を、(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5

50

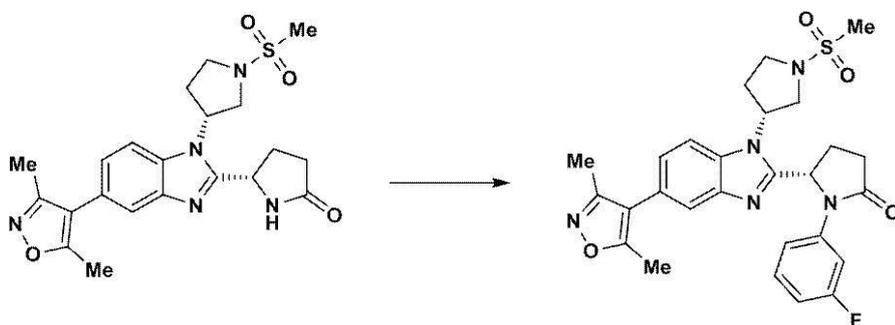
分間攪拌した。CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、フェニルボロン酸 (20 mg, 0.164 mmol)を加え、18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン (18 mg, 22%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.78 min (方法 1), m/z 520 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 5.60 - 5.44 (m, 1H), 3.72 (ddd, J = 11.1, 8.6, 2.9 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.49 min, 99.8%, 99.6%de @ 254 nm.

【0364】

実施例6: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0365】

【化74】



【0366】

DBU (25 μL, 0.166 mmol)および中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.179 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40℃で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (30 mg, 収率34%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.85 min (方法 1), m/z 538 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.4, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (tdd, J = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 3.95 - 3.61 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 - 2.52 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 8.38 min, 93%, 86%de @ 254 nm.

【0367】

実施例7: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0368】

10

20

30

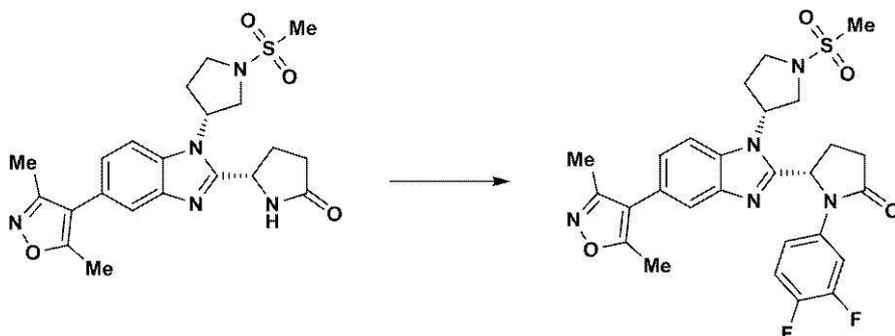
40

50

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0369】

【化75】



10

【0370】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)および中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(25 mg, 0.158 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (43 mg, 0.074 mmol, 収率47.1%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.92 min (方法 1), m/z 556 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.16 - 6.02 (m, 1H), 5.58 - 5.44 (m, 1H), 3.88 - 3.61 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 6.78 min, 93%, 86%de @ 254 nm.

20

30

【0371】

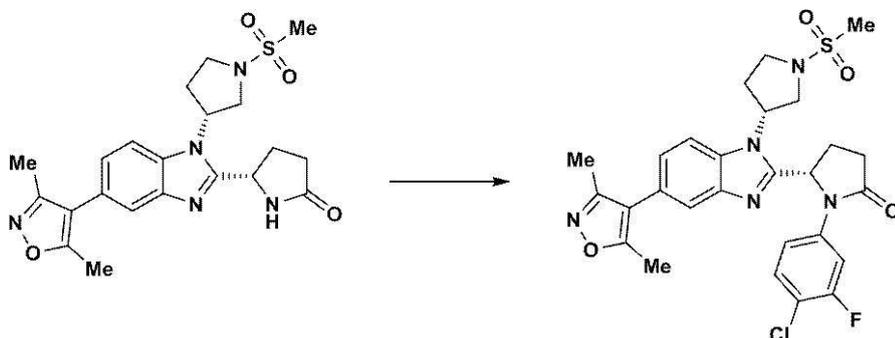
実施例8: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0372】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0373】

【化76】



40

50

【 0 3 7 4 】

DBU (25 μ L, 0.166 mmol)を、中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5分間攪拌した。CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (30 mg, 0.172 mmol)を加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (39 mg, 41%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.05 min (方法 1), m/z 572 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.85 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 6.18 - 6.08 (m, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.77 - 2.52 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H). キラルHPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 mm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 ml/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン(0.2%TFA): RT = 7.75 min, 86%, 73%de @ 254 nm.

10

【 0 3 7 5 】

実施例9: (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

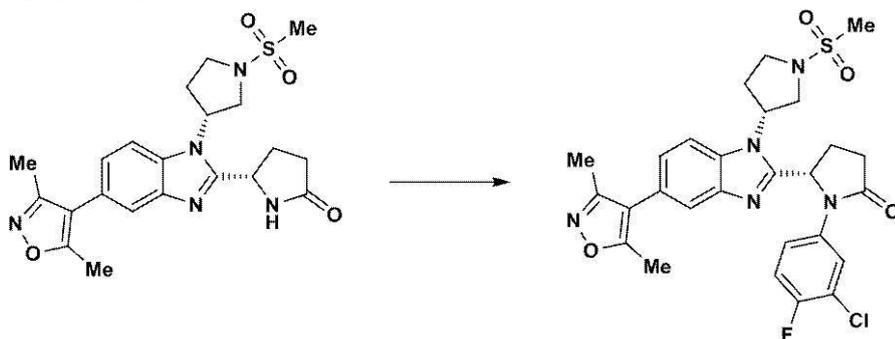
20

【 0 3 7 6 】

(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 3 7 7 】

【 化 7 7 】



30

【 0 3 7 8 】

DBU (25 μ L, 0.166 mmol)を、中間体E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5分間攪拌した。CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸 (30 mg, 0.172 mmol)を加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (44 mg, 0.073 mmol, 収率46.8%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.07 min (方法 1), m/z 572 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.95 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.

40

50

6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 6.89 min, 93%, 86%de @ 254 nm.

【0379】

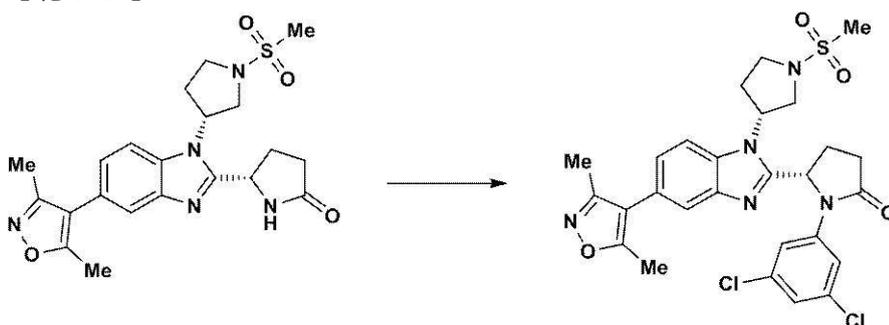
実施例10: (S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0380】

(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0381】

【化78】



【0382】

DBU (25 μ L, 0.166 mmol)を、中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5分間攪拌した。CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、(3,5-ジクロロフェニル)ボロン酸(35 mg, 0.183 mmol)を加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (40 mg, 0.065 mmol, 収率41.3%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.18 min (方法 1), m/z 588 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 1.6, 0.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 5.60 - 5.49 (m, 1H), 3.88 - 3.65 (m, 3H), 3.40 (q, J = 9.4, 9.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.82 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H). キラル HPLC (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.02 min, 90%, 80%de @ 254 nm.

【0383】

実施例11: (S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0384】

(S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0385】

10

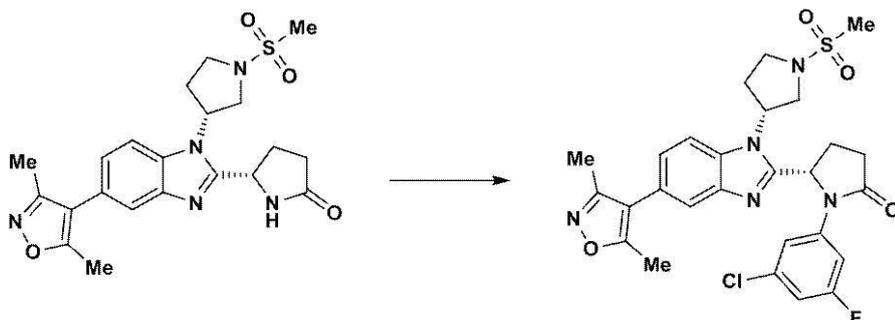
20

30

40

50

【化79】



10

【0386】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)および中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ボロン酸 (30 mg, 0.172 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (40 mg, 42%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.08 min (方法 1), m/z 572 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 1H), 3.88 - 3.66 (m, 3H), 3.40 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.10 min, 89%, 78%de @ 254 nm.

20

【0387】

実施例12: (S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

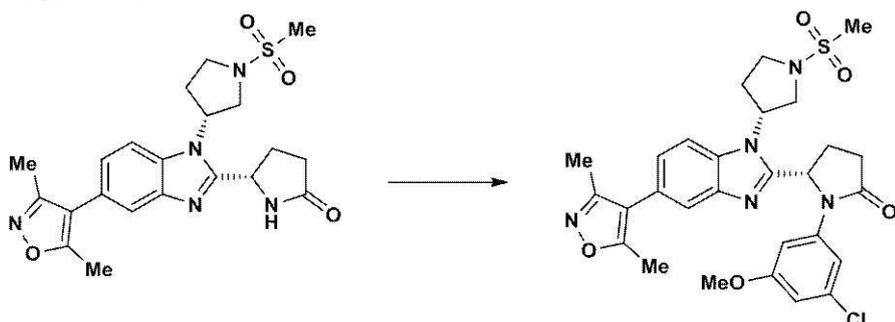
30

【0388】

(S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0389】

【化80】



40

【0390】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)を、中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5分間攪拌した。CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、(3-クロロ-5-メトキシフェニル)ボロン酸 (33 mg, 0.177 mmol)を加え、2時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion

50

上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (39 mg, 40%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.02 min (方法 1), m/z 584 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.19 - 6.08 (m, 1H), 5.61 - 5.51 (m, 1 H), 3.86 - 3.64 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (td, J = 9.6, 7.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3 H), 2.82 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30 %EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 8.44 min, 94%, 88%de @ 254 nm.

10

【0391】

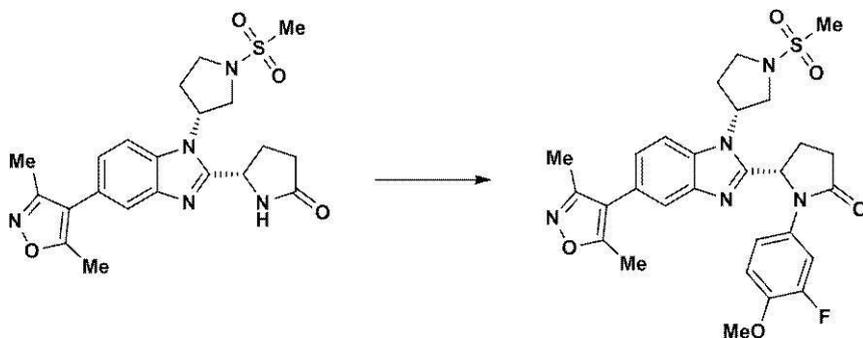
実施例13: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0392】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0393】

【化81】



30

【0394】

DBU (25 μL, 0.166 mmol)を、中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5分間攪拌した。CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (30 mg, 0.177 mmol)を加え、2時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (52 mg, 56%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.83 min (方法 1), m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.02 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.56 - 5.46 (m, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.79 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.72 min, 94%, 88%de @ 254 nm.

40

【0395】

実施例14: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-

50

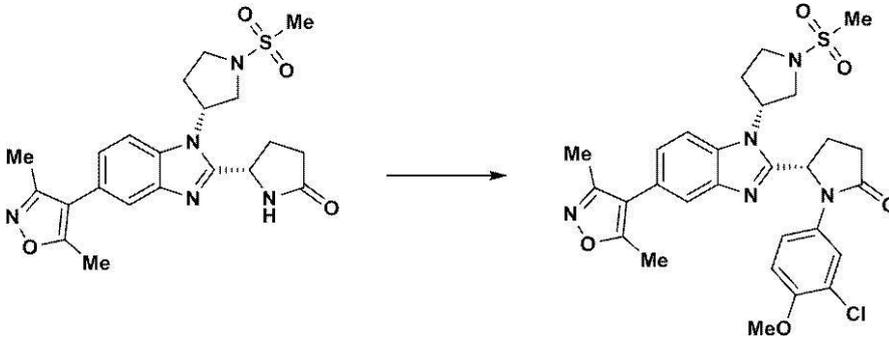
イル)ピロリジン-2-オン

【0396】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0397】

【化82】



10

【0398】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)を、中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (5 mL)溶液に加え、次いで、5分間攪拌した。CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を加え、懸濁液をさらに2分間攪拌し、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (33 mg, 0.177 mmol)を加え、2時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion 上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/CH₂Cl₂)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (42 mg, 44%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.91 min (方法 1), m/z 584 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (td, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.80 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.21 (s, 3H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.55 min, 94%, 88%de @ 254 nm.

20

30

【0399】

実施例 15: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0400】

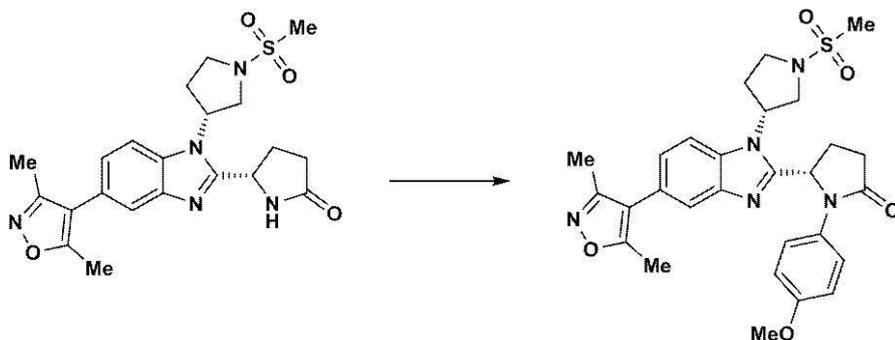
(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

40

【0401】

50

【化83】



10

【0402】

DBU (25 μ L, 0.166 mmol)および中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(4-メトキシフェニル)ボロン酸 (28 mg, 0.184 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (54 mg, 60%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.75 min (方法 1), m/z 550 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 5.97 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 5.52 - 4.42 (m, 1H), 3.82 - 3.49 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 3H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.22 (s, 3H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.41 min, 95.7%, 91.4%de @ 254 nm.

20

【0403】

実施例 16 (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-プロポキシフェニル)ピロリジン-2-オン

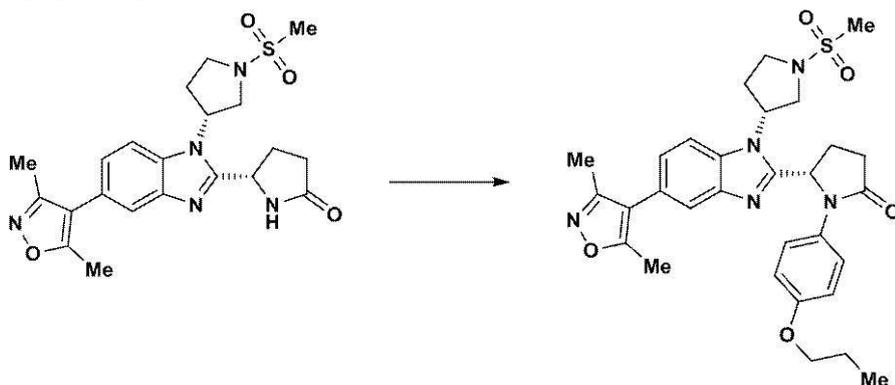
30

【0404】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-プロポキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0405】

【化84】



40

【0406】

DBU (25 μ L, 0.166 mmol)および中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol)のアセトニトリル

50

ル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および (4-プロポキシフェニル) ボロン酸 (32 mg, 0.178 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM) で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-プロポキシフェニル) ピロリジン-2-オン (56 mg, 59%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 5.96 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 5.52 - 5.42 (m, 1H), 3.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.83 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 8.07 min, 94.9%, 89.8%de @ 254 nm.

【0407】

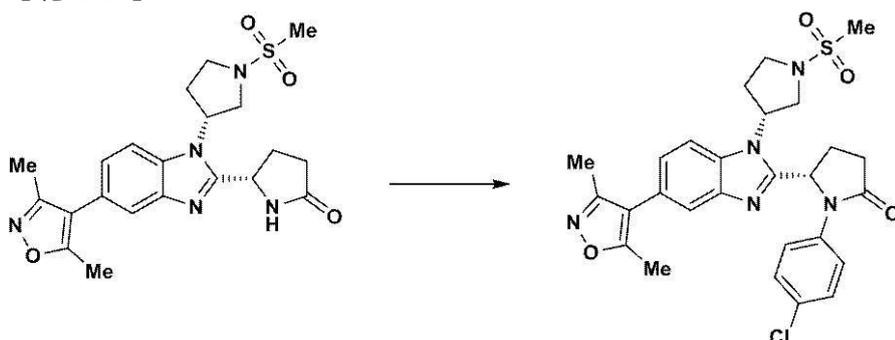
実施例17: (S)-1-(4-クロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0408】

(S)-1-(4-クロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0409】

【化85】



【0410】

DBU (25 μl, 0.166 mmol) および中間体 E1 (70 mg, 0.156 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および (4-クロロフェニル) ボロン酸 (28 mg, 0.179 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/CH₂Cl₂) で精製して、(S)-1-(4-クロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (43 mg, 47%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.96 min (方法 1), m/z 554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 3.79 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.72 (td, J = 9.3, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 148476, RT = 9.53 min, 94.8%, 89.6%de @ 254 nm.

10

20

30

40

50

【0411】

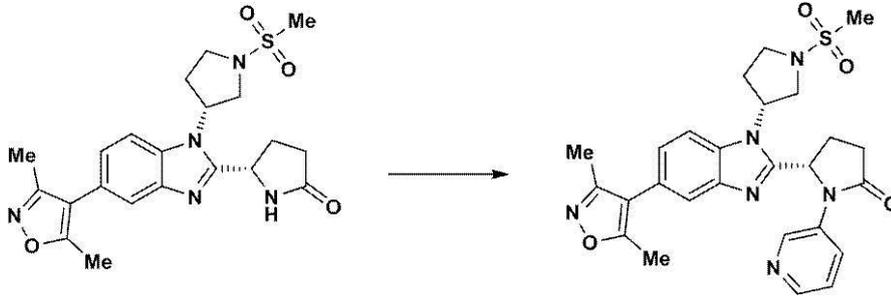
実施例18: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

【0412】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

【0413】

【化86】



10

【0414】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびピリジン-3-イルボロン酸 (15.24 mg, 0.124 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-80% Me Ac/CH₂Cl₂)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン (23 mg, 39%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.40 min (方法 1), m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.69 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.28 (1H, dd, J=4.7, 1.4 Hz), 7.98 (1H, ddd, J=8.4, 2.6, 1.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.36 (1H, ddd, J=8.4, 4.7, 0.7 Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 6.13 (1H, d, J=6.4 Hz), 5.58 - 5.41 (1H, m), 3.86 - 3.75 (1H, m), 3.75 - 3.59 (2H, m), 3.45 - 3.35 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.76 - 2.61 (2H, m), 2.61 - 2.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.23 (1H, d, J=8.2 Hz), 2.20 (3H, s), 1.14 (1H, s). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 11.85 min, 99 %de @ 254 nm.

20

30

【0415】

実施例19: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

【0416】

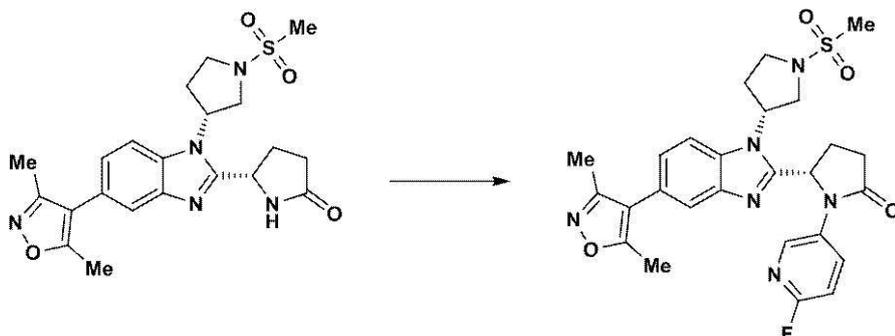
(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

【0417】

40

50

【化 8 7】



10

【 0 4 1 8 】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (17.47 mg, 0.124 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン (18 mg, 0.033 mmol, 収率29.3%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.70 min (方法 1), m/z 539 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.33 (1H, dd, J=3.0, 1.3 Hz), 8.18 (1H, ddd, J=8.9, 7.2, 2.8 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Hz), 7.18 (1H, dd, J=9.0, 3.3 Hz), 6.15 - 6.04 (1H, m), 5.51 - 5.39 (1H, m), 3.85 - 3.76 (1H, m), 3.76 - 3.61 (2H, m), 3.42 - 3.34 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.79 - 2.62 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.26 - 2.21 (1H, m), 2.20 (3H, s); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.00 min, 99%de @ 254 nm.

20

【 0 4 1 9 】

実施例20: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン

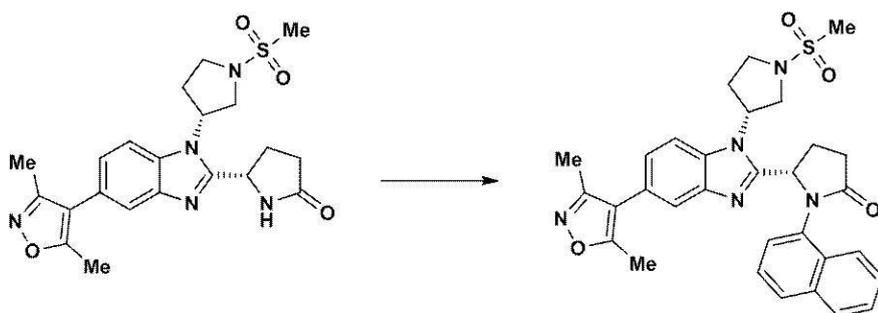
30

【 0 4 2 0 】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 4 2 1 】

【化 8 8】



40

【 0 4 2 2 】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびナフタレン-1-イルボロン酸 (21.33 mg, 0.124 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%Me

50

Ac/CH₂Cl₂)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン (7 mg, 11%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.86 min (方法 1), m/z 570 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.96 (2H, br. s), 7.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H, s), 7.64 - 7.35 (5H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.99 - 5.82 (1H, m), 4.93 (1H, br. s), 3.68 - 3.56 (1H, m), 3.45 - 3.36 (2H, m), 3.05 - 2.81 (6H, m), 2.78 - 2.63 (2H, m), 2.56 - 2.51 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.23 (3H, s); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.23 min, 97%de @ 254 nm.

10

【0423】

実施例22: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

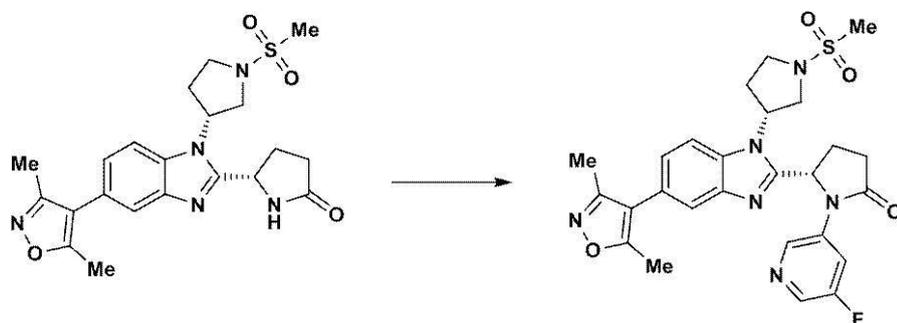
【0424】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

【0425】

【化89】

20



【0426】

30

DBU (20 μl, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (17.47 mg, 0.124 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 °Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、固体を得た。固体をEtOAc (~3 mL)に溶解し、次いで、ヘキサン (20 mL)を加えた。結果として得られた固体析出物をろ取りし、ヘキサン (5 mL)で洗浄し、真空下で乾燥して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン (12 mg, 20%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.68 min (方法 1), m/z 539 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.51 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.14 (1H, dt, J=11.4, 2.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 6.24 - 6.17 (1H, m), 5.55 - 5.43 (1H, m), 3.88 - 3.78 (1H, m), 3.77 - 3.64 (2H, m), 3.39 (1H, q, J=8.7 Hz), 3.09 (3H, s), 2.76 - 2.65 (2H, m), 2.65 - 2.53 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.26 - 2.20 (1H, m), 2.19 (3H, s). キラル HPLC (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.22 min, 99%de @ 254 nm.

40

【0427】

実施例23 (S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)

50

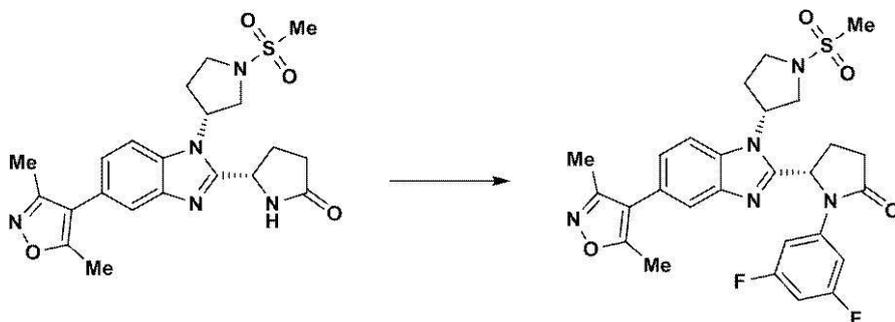
ピロリジン-2-オン

【0428】

(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0429】

【化90】



10

【0430】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸(19.58 mg, 0.124 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、固体を得た。固体をEtOAc (~3 mL)に溶解し、次いで、ヘキサン (20 mL)を加えた。結果として得られた固体析出物をろ取りし、ヘキサン (5 ml)で洗浄し、真空下で乾燥して、(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (18 mg, 28%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.92 min (方法 1), m/z 556 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 6.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.60 - 5.45 (m, 1H), 3.83 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.40 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H); キラル HPLC (Daicel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.83 min, 99%de @ 254 nm.

20

30

【0431】

実施例24 (S)-1-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0432】

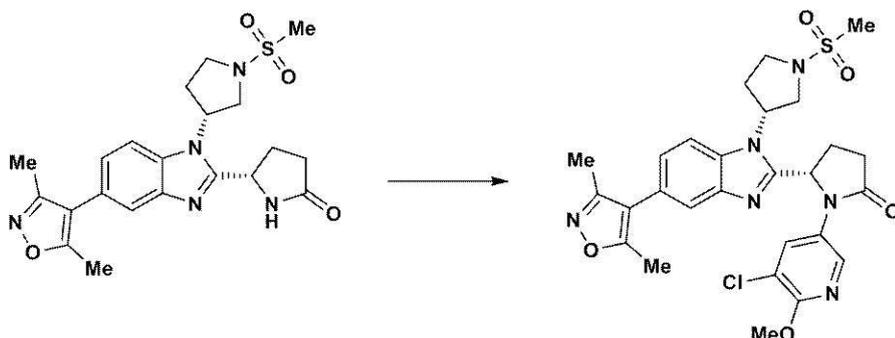
(S)-1-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

【0433】

50

【化 9 1】



10

【 0 4 3 4】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (23.24 mg, 0.124 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%MeAc/CH₂Cl₂)で精製して、固体を得た。固体をEtOAc (~3 ml)に溶解し、次いで、ヘキサン (20 ml)を加えた。結果として得られた固体析出物をろ取し、ヘキサン (5 ml)で洗浄し、真空下で乾燥して、(S)-1-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (15 mg, 22%)を黄色固体として得た; Rt 1.91 min (方法 1), m/z 585 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Hz), 6.13 - 6.03 (1H, m), 5.53 - 5.39 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.85 - 3.78 (1H, m), 3.77 - 3.61 (2H, m), 3.44 - 3.36 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.78 - 2.61 (2H, m), 2.59 - 2.53 (1H, m), 2.48 - 2.42 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.27 - 2.23 (1H, m), 2.21 (3H, s); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 8.32 min, 99%de @ 254 nm.

20

【 0 4 3 5】

実施例25 (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

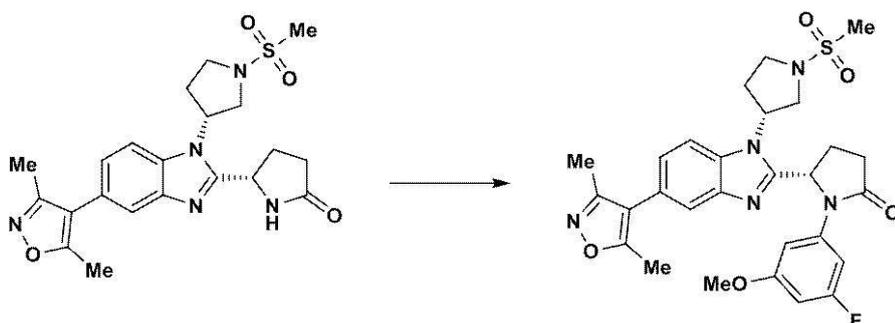
30

【 0 4 3 6】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【 0 4 3 7】

【化 9 2】



40

【 0 4 3 8】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル

50

ル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および (3-フルオロ-5-メトキシフェニル) ボロン酸 (21.07 mg, 0.124 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50% MeAc/DCM) で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (19 mg, 29%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.91 min (方法 1), m/z 568 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.60 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.63 - 5.49 (m, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30% EtOH in イソヘキサン (0.2% TFA): RT = 8.56 min, 99% de @ 254 nm.

【0439】

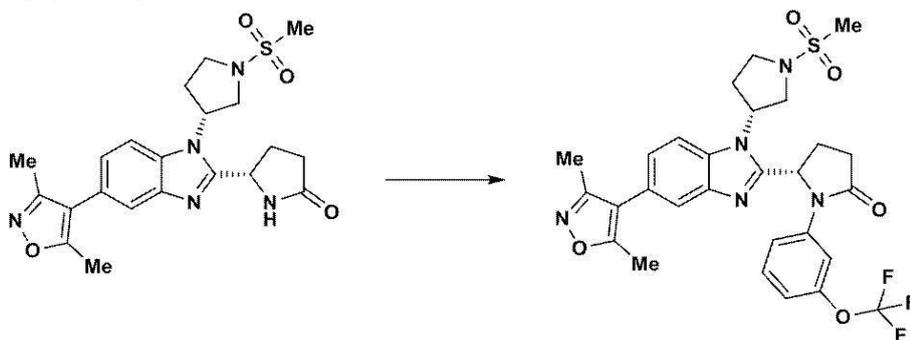
実施例26: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン

【0440】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン

【0441】

【化93】



【0442】

DBU (20 μl, 0.133 mmol) および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および 3-(トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸 (25.5 mg, 0.124 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50% MeAc/DCM) で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン (20 mg, 29%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.09 min (方法 1), m/z 604 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30% EtOH in イソヘキサン (0.2% TFA): RT = 6.30 min, 99% de @ 254 nm.

10

20

30

40

50

【 0 4 4 3 】

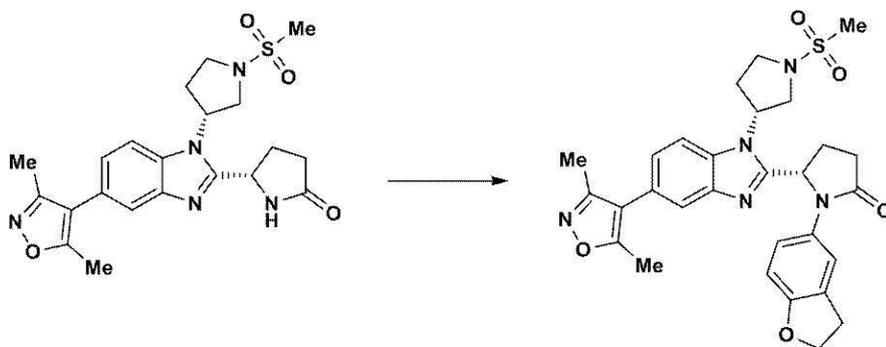
実施例27: (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 4 4 4 】

(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 4 4 5 】

【 化 9 4 】



10

20

【 0 4 4 6 】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (50 mg, 0.113 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ボロン酸 (20.33 mg, 0.124 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (24 mg, 37%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.72 min (方法 1), m/z 562 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 11.67 min, 99%de @ 254 nm.

30

【 0 4 4 7 】

実施例28: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

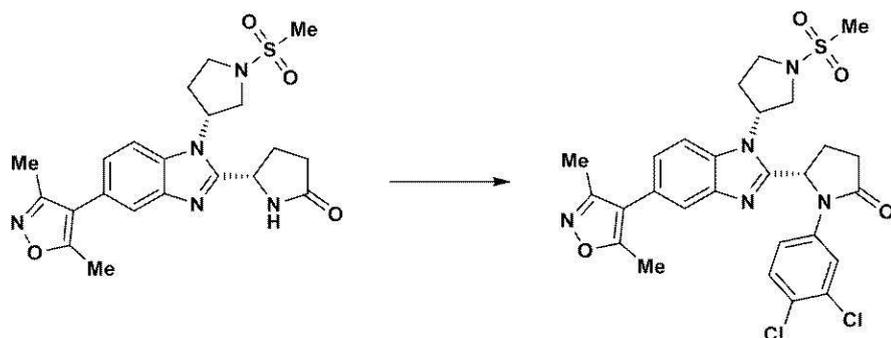
【 0 4 4 8 】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 4 4 9 】

50

【化95】



10

【0450】

DBU (20 μ l, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ポロン酸(25 mg, 0.131 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5% MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチル スルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (48 mg, 62%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 2.13 min (方法 1), m/z 588 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 1H), 5.61 - 5.47 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1 H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 ml/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA), RT = 8.80 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

20

【0451】

実施例29: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

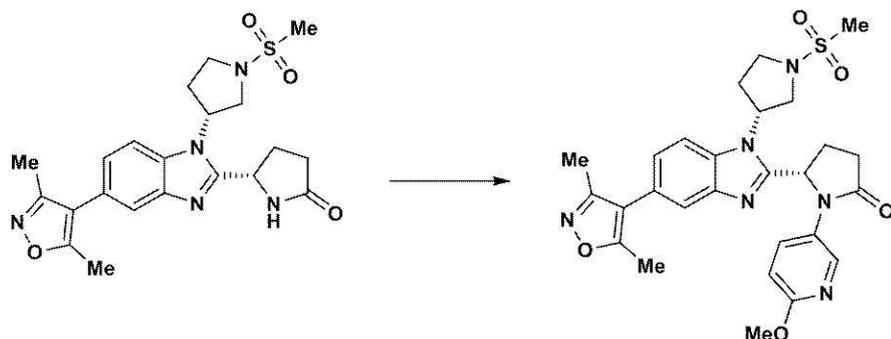
30

【0452】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

【0453】

【化96】



40

【0454】

DBU (20 μ L, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル

50

ル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および (6-メトキシピリジン-3-イル) ボロン酸 (25 mg, 0.163 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL) で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を Companion 上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5% MeOH/DCM) で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン (38 mg, 52%) を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.69 min (方法 1), m/z 551 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 6.05 - 5.95 (m, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.22 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30% EtOH in イソヘキサン (0.2% TFA): RT = 11.55 min, 99%, 98% de @ 254 nm.

【0455】

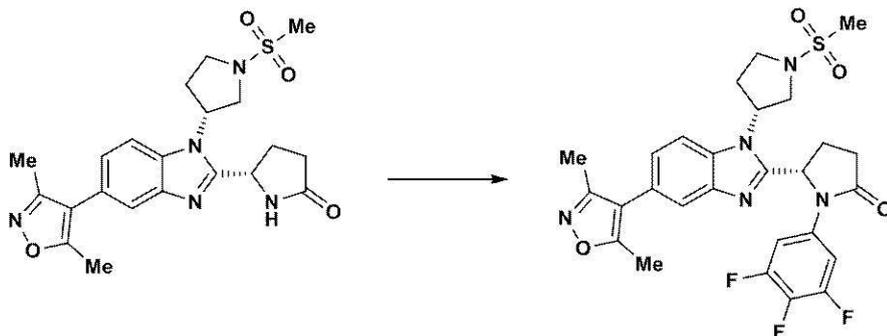
実施例30: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0456】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0457】

【化97】



【0458】

DBU (20 μl, 0.133 mmol)、中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および (3,4,5-トリフルオロフェニル) ボロン酸 (25 mg, 0.142 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL) で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を Companion 上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5% MeOH/DCM) で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (47 mg, 61%) を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 2.05 min (方法 1), m/z 574 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 10.5, 6.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.55 - 5.43 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.77 - 2.53 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H). キラル HPLC (Diacel Chira

lpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 148497, RT = 6.32 min, 98.5%, 97%de @ 254 nm.

【0459】

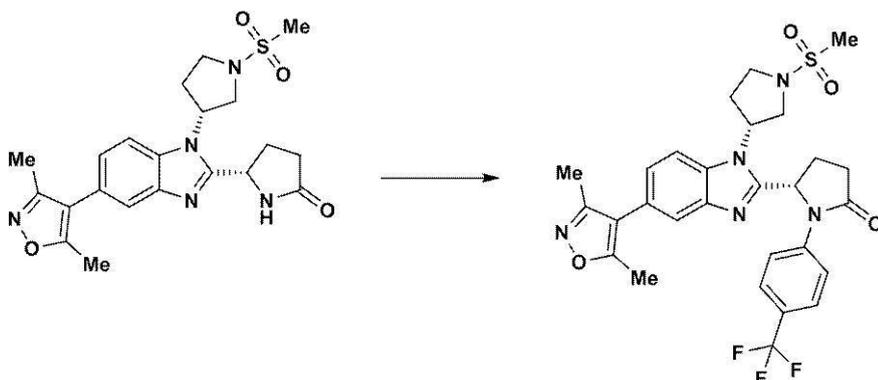
実施例31: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【0460】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【0461】

【化98】



【0462】

DBU (20 μ L, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (28 mg, 0.147 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン (42 mg, 54%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 2.09 min (方法 1), m/z 588 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.20 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.19 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

【0463】

実施例32: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【0464】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【0465】

10

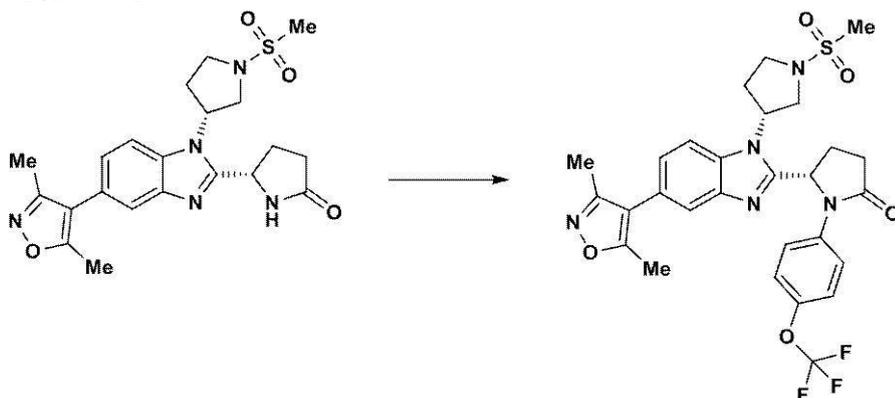
20

30

40

50

【化99】



10

【0466】

DBU (20 μ L, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)硼酸 (30 mg, 0.146 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィ (4 g カラム, 2-5% MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン (40 mg, 50%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 2.14 min (方法 1), m/z 604 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.13 - 6.02 (m, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.80 - 2.53 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.21 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 6.26 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

20

【0467】

実施例33: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

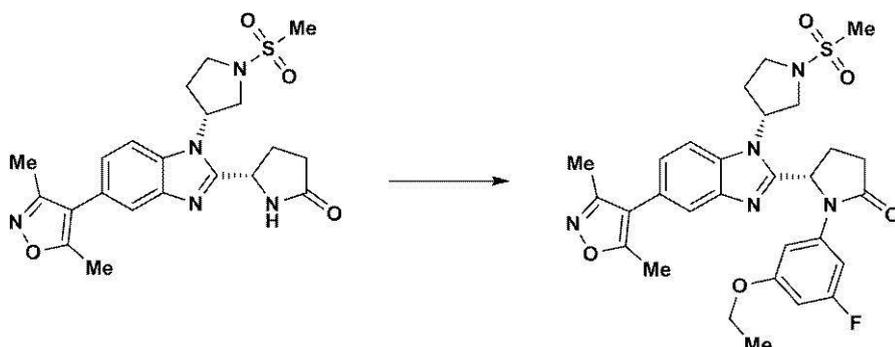
30

【0468】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0469】

【化100】



40

【0470】

50

DBU (20 μ L, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-エトキシ-5-フルオロフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.136 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-エトキシ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (39 mg, 51%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 2.02 min (方法 1), m/z 582 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d 6-DMSO) : 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.57 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 3.94 (dq, J = 6.9, 2.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.81 - 2.45 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン(0.2%TFA): RT = 8.70 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

【0471】

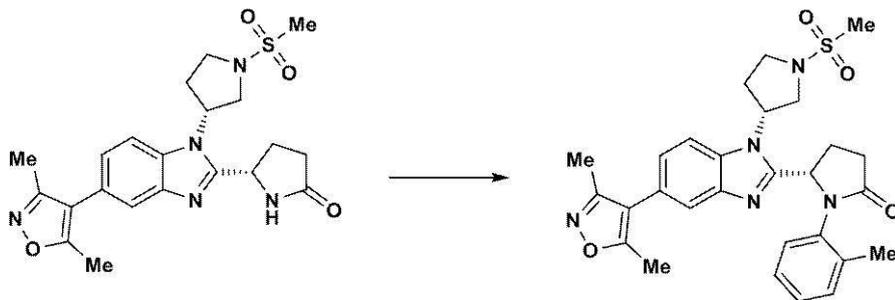
実施例34: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(o-トリル)ピロリジン-2-オン

【0472】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(o-トリル)ピロリジン-2-オン

【0473】

【化101】



【0474】

DBU (20 μ L, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびo-トリルボロン酸 (20 mg, 0.147 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(o-トリル)ピロリジン-2-オン (22 mg, 30%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.78 min (方法 1), m/z 534 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.06 (m, 5H), 5.84 - 5.69 (m, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 2.05 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン

(0.2%TFA): RT = 6.68 min, 96.8%, 93.6%de @ 254 nm.

【0475】

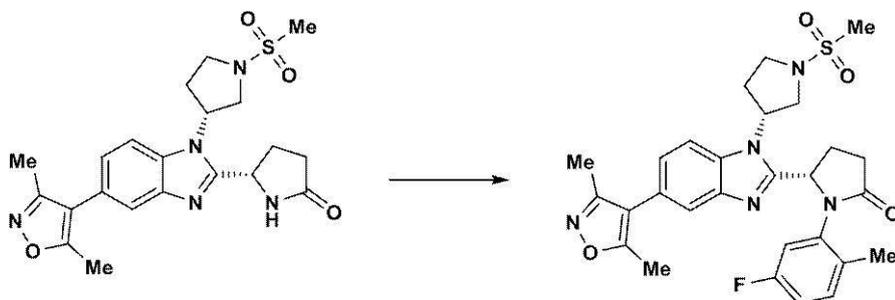
実施例35: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン

【0476】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン

【0477】

【化102】



10

20

【0478】

DBU (20 μ L, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ボロン酸 (22 mg, 0.143 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン (16 mg, 21%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.84 min (方法 1), m/z 552 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.06 (td, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 5.34 - 5.21 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.90 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). キラル HPLC (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2% TFA): RT = 6.53 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

30

【0479】

実施例36: 3-((S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

40

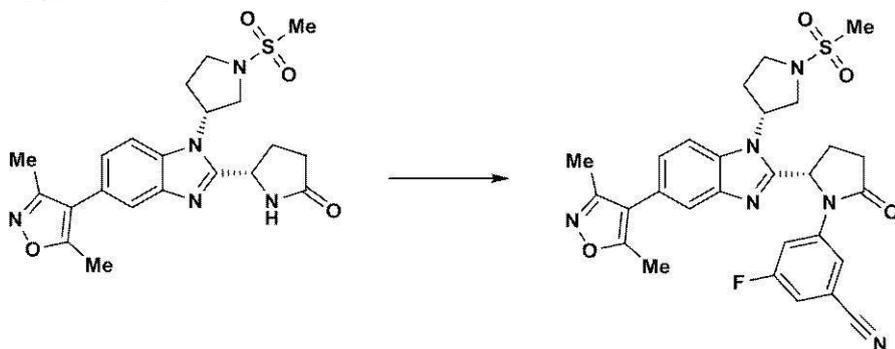
【0480】

3-((S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

【0481】

50

【化103】



10

【0482】

DBU (20 μ L, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.152 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5% MeOH/DCM)で精製して、3-((S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル (35 mg, 47%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.92 min (方法 1), m/z 563 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.20 (s, 3H). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TF A): RT = 8.95 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

20

【0483】

実施例37: (S)-1-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

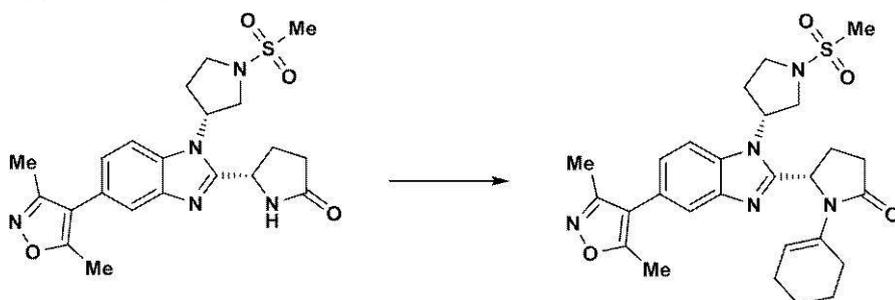
30

【0484】

3-((S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

【0485】

【化104】



40

【0486】

DBU (50 μ L, 0.332 mmol)および中間体 E1 (150 mg, 0.321 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびシクロヘキサ-1-エン-1-

50

イルボロン酸 (50 mg, 0.397 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間70 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (58 mg, 0.105 mmol, 収率 32.7%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.78 min (方法 1), m/z 524 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 5.55 - 5.44 (m, 1 H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.03 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 4H). Contains 1.9%w/w イソヘキサン; キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.95 min, 97.5%, 95%de @ 254 nm. 【0487】

10

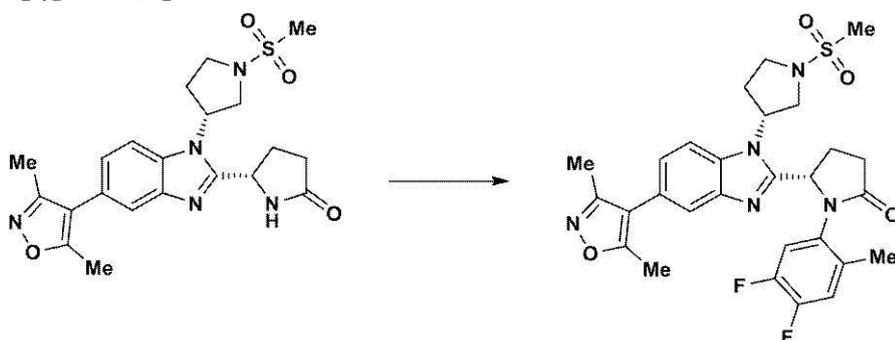
実施例38: (S)-1-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 【0488】

3-((S)-2-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-オキソピロリジン-1-イル)-5-フルオロベンズニトリル

20

【0489】

【化105】



30

【0490】

DBU (20 μL, 0.133 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.145 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間70 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、淡茶色ゴム状物を得た。ゴム状物を Companion上のクロマトグラフィー (RP フラッシュ C18) (12 g カラム, 15-75%MeCN/水 0.1%ギ酸)で精製して、(S)-1-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (22 mg, 28%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.99 min (方法 1), m/z 570 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.7, 8.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1

40

50

H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

生成物をキラル HPLC (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 ml/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA)で分析した: 1561183, RT = 6.17 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

【0491】

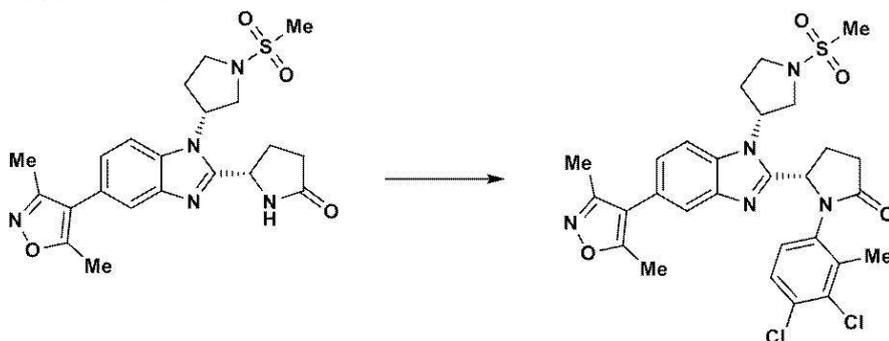
実施例39: (S)-1-(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0492】

(S)-1-(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0493】

【化106】



【0494】

DBU (21 μ L, 0.139 mmol)および中間体 E1 (60 mg, 0.129 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)ポロン酸 (30 mg, 0.146 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間70 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、淡茶色ゴム状物を得た。ゴム状物をCompanion上のクロマトグラフィー (RP フラッシュ C18) (12 g カラム, 15-75%MeCN /水 0.1%ギ酸)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロ-2-メチルフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (14 mg, 17%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 2.10 min (方法 1), m/z 602 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 1H), 7.47 - 7.01 (m, 2H), 6.06 - 5.54 (m, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.12 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

【0495】

実施例40: (R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0496】

(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0497】

10

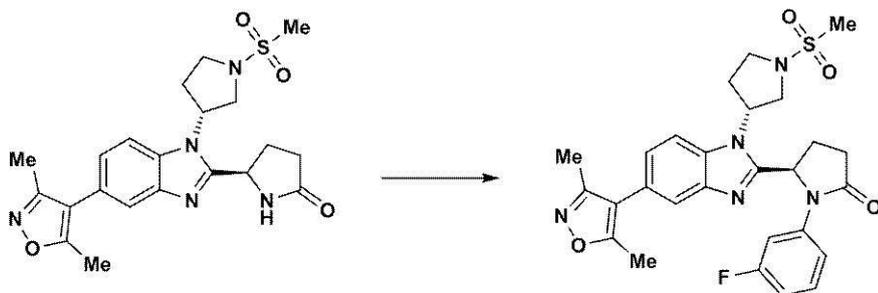
20

30

40

50

【化107】



【0498】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)および中間体 E23 (70 mg, 0.158 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.179 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50 % MeAc/DCM)で精製して、(R)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (41 mg, 48%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.85 min (方法 1), m/z 538 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.69 - 7.57 (2H, m), 7.39 - 7.18 (3H, m), 6.92 (1H, tdd, J=8.4, 2.6, 0.9 Hz), 6.10 (1H, d, J=6.9 Hz), 5.59 - 5.42 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J=10.5, 8.9 Hz), 3.78 - 3.62 (2H, m), 3.49 - 3.37 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.79 - 2.60 (2H, m), 2.60 - 2.52 (2H, m), 2.49 - 2.43 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.17 - 2.08 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.83 min, 99%de @ 254 nm.

【0499】

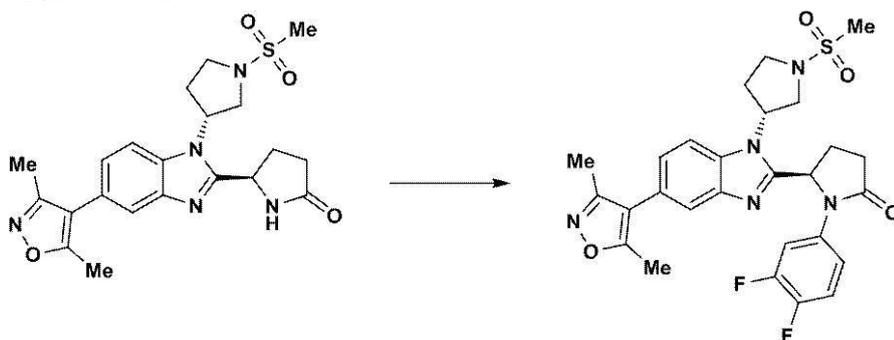
実施例41: (R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0500】

(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0501】

【化108】



【0502】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)および中間体 E23 (70 mg, 0.158 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびボロン酸 (3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(27.4 mg, 0.174 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で

攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(R)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (31 mg, 35%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.91 min (方法 1), m/z 556 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.85 (1H, ddd, J=13.3, 7.4, 2.7 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.41 - 7.31 (1H, m), 7.28 - 7.19 (2H, m), 6.11 - 6.04 (1H, m), 5.54 - 5.40 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J=10.5, 8.8 Hz), 3.77 - 3.64 (2H, m), 3.48 - 3.36 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.75 - 2.60 (2H, m), 2.60 - 2.51 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.09 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.57 min, 99%de @ 254 nm.

【0503】

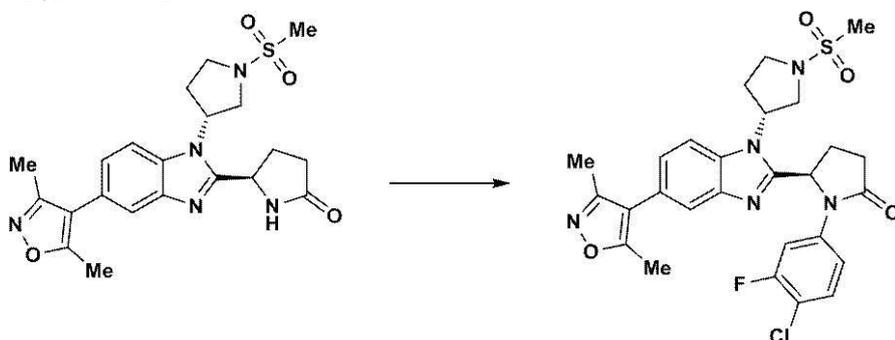
実施例42: (R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0504】

(R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0505】

【化109】



【0506】

DBU (25 μl, 0.166 mmol)および中間体 E23 (70 mg, 0.158 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (30.3 mg, 0.174 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 °Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(R)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (30 mg, 33%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.03 min (方法 1), m/z 572 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.86 (1H, dd, J=12.2, 2.5 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.50 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, ddd, J=9.0, 2.6, 1.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 6.11 (1H, d, J=6.7 Hz), 5.55 - 5.41 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J=10.5, 8.8 Hz), 3.73 (2H, dd, J=10.4, 7.1 Hz), 3.49 - 3.35 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.76 - 2.61 (2H, m), 2.61 - 2.51 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.08 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 11.66 min, 99%de @ 254 nm.

【0507】

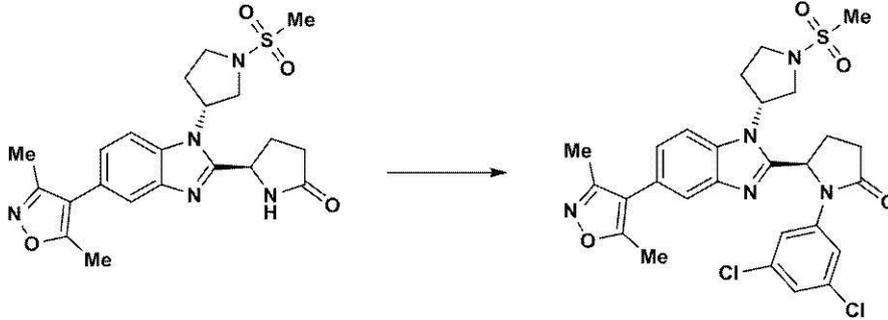
実施例43: (R)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0508】

(R)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0509】

【化110】



10

【0510】

C:(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ボロン酸 (30.3 mg, 0.174 mmol)

20

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)および中間体E23 (70 mg, 0.158 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,5-ジクロロフェニル)ボロン酸 (33.1 mg, 0.174 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-40% MeAc/DCM)で精製して、(R)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (40 mg, 43%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.15 min (方法 1), m/z 588 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.70 (2H, d, J=1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.34 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.4, 1.7 Hz), 6.21 (1H, d, J=7.0 Hz), 5.55 - 5.43 (1H, m), 3.92 - 3.84 (1H, m), 3.78 - 3.66 (2H, m), 3.49 - 3.39 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.75 - 2.62 (2H, m), 2.61 - 2.52 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.11 (1H, s); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.00 min, 99%de @ 254 nm.

30

【0511】

実施例44: (R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0512】

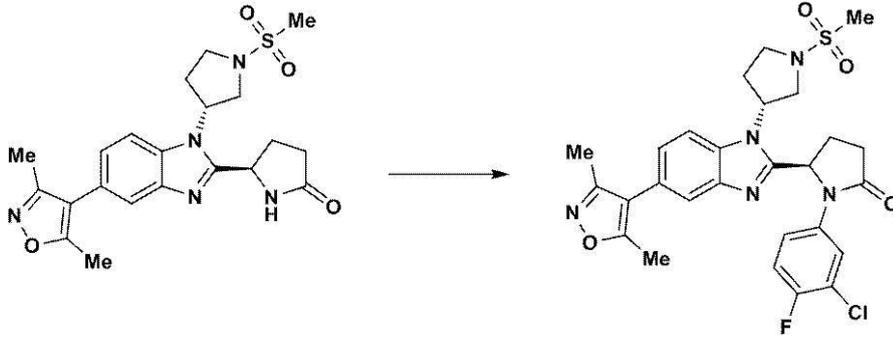
(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

【0513】

50

【化 1 1 1】



10

【0 5 1 4】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)および中間体 E23 (70 mg, 0.158 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸 (30.3 mg, 0.174 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-40%MeAc/DCM)で精製して、(R)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[i]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (27 mg, 30%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.97 min (方法 1), m/z 572 (M+H)⁺(ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.02 - 7.96 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.42 - 7.31 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 6.13 - 6.07 (1H, m), 5.53 - 5.42 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=10.5, 8.8 Hz), 3.77 - 3.64 (2H, m), 3.48 - 3.36 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.77 - 2.60 (2H, m), 2.61 - 2.51 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.15 - 2.10 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.55 min, 99%de @ 254 nm.

20

【0 5 1 5】

実施例 45: (R)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

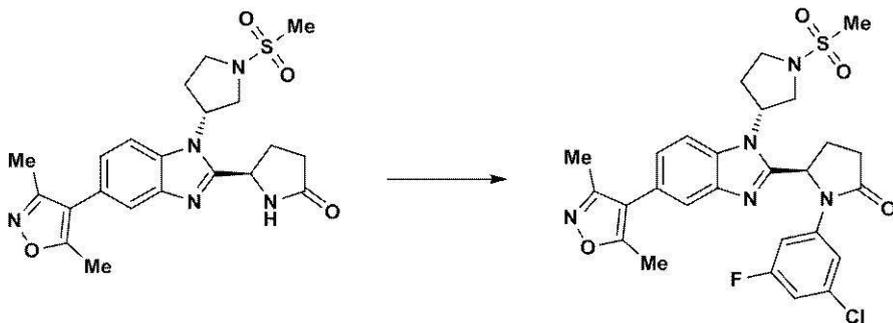
30

【0 5 1 6】

(R)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0 5 1 7】

【化 1 1 2】



40

【0 5 1 8】

DBU (25 μ l, 0.166 mmol)および中間体 E23 (70 mg, 0.158 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,5-ジクロロフェニル)ボロン酸 (33.1 mg, 0.174 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混

50

化合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-40%MeAc/DCM)で精製して、(R)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (31 mg, 34%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.05 min (方法 1), m/z 572 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.68 - 7.59 (2H, m), 7.46 (1H, dt, J=11.4, 2.1 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.16 (1H, dt, J=8.5, 2.1 Hz), 6.16 (1H, d, J=6.9 Hz), 5.54 - 5.41 (1H, m), 3.90 (1H, dd, J=10.4, 8.8 Hz), 3.78 - 3.67 (2H, m), 3.50 - 3.38 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.78 - 2.61 (2H, m), 2.61 - 2.51 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.15 - 2.09 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 8.76 min, 99%de @ 254 nm.

10

【0519】

実施例 46: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

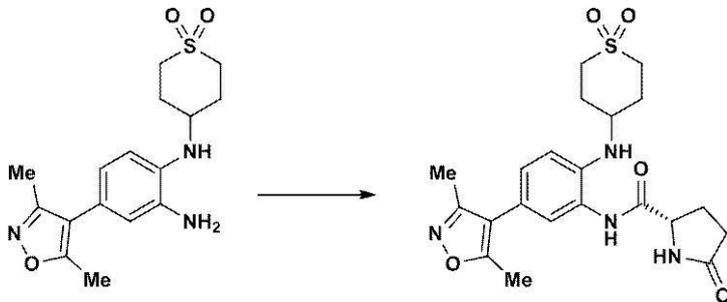
【0520】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソ-1-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D3)

20

【0521】

【化113】



30

【0522】

HATU (550 mg, 1.446 mmol)を、中間体 C3 (194 mg, 0.526 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 1.549 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL, 1.546 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)溶液に加え、次いで、室温で18時間攪拌した。混合物を30%食塩水(100 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 75 mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して、赤茶色油状物を得た。油状物をアセトン (25 mL)に溶解し、次いで、ジエチルエーテル (75 mL)で希釈した。得られた析出物をろ取して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D3 (438 mg, 68%)を淡茶色固体として得た; Rt 1.36 min (方法 1), m/z 447 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

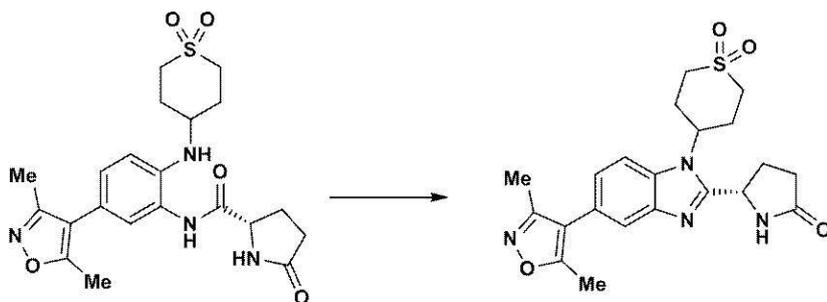
【0523】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピロリジン-2-オン (中間体 E3)

【0524】

50

【化 1 1 4】



10

【0 5 2 5】

中間体 D3 (438 mg, 0.961 mmol)を酢酸 (10 mL)中で4時間80 °Cまで加熱した。揮発成分を減圧下で除去し、次いで、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (25 mL)で希釈し、ジクロロメタン(3 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥(Na₂SO₄)し、次いでろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (24 g カラム, 50-100% MeAc/CH₂Cl₂)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E3 (139 mg, 33%)を無色ガラス状物として得た; Rt 1.32 min (方法 1), m/z 429 (M+H)⁺ (ES⁺).

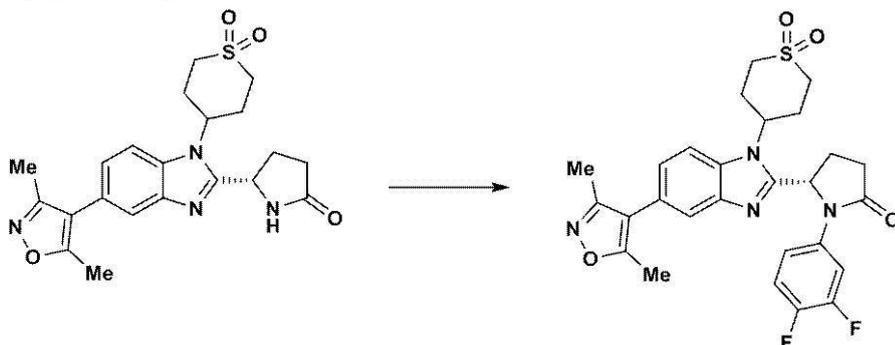
【0 5 2 6】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

20

【0 5 2 7】

【化 1 1 5】



30

【0 5 2 8】

DBU (22 μL, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(25 mg, 0.158 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 °Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (31 mg, 39%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.88 min (方法 1), m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.85 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.37 (dt, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 12.7 Hz, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.90 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.51 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%T

40

50

FA): 148480, RT = 8.82 min, 96.9%, 93.8%de @ 254 nm.

【0529】

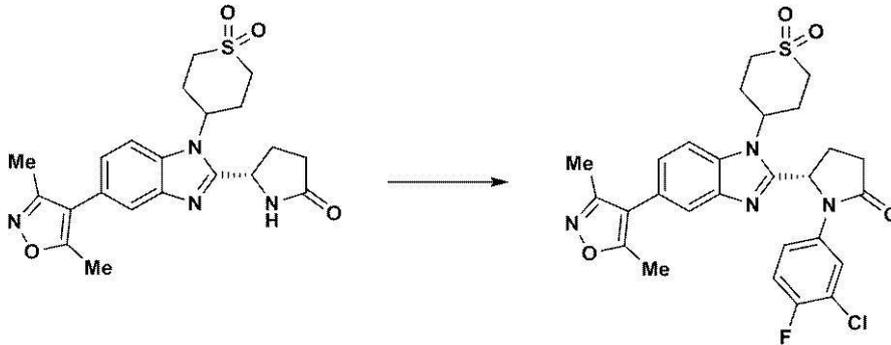
実施例47: (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0530】

(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0531】

【化116】



【0532】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.143 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (34 mg, 42%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.94 min (方法 1), m/z 557 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.98 (dt, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.11 - 4.95 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.90 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.11 (m, 3H), 2.21 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 8.90 min, 96.1%, 92.2%de @ 254 nm.

【0533】

実施例48: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0534】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0535】

10

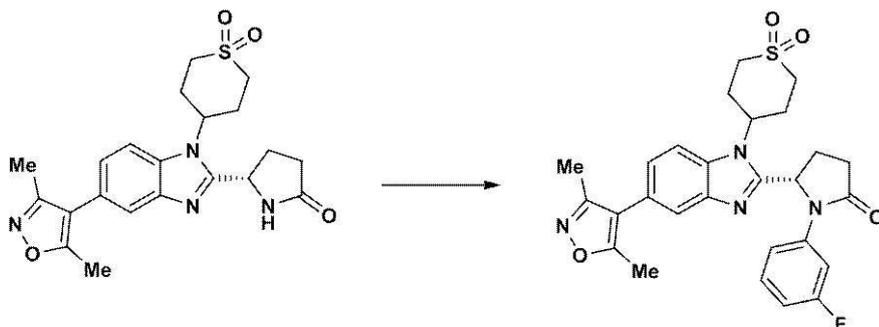
20

30

40

50

【化 1 1 7】



10

【 0 5 3 6】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (20 mg, 0.143 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM)で精製して、無色ゴム状物を得た。ゴム状物をメチルエチルケトン (0.5 mL)に溶解し、次いで、ジエチルエーテル (2 mL)で希釈した。上澄みを除去し、次いで、固体をデシケータ中で50 $^{\circ}$ Cで終夜乾燥して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (23 mg, 30%)を白色固体として得た; Rt 1.80 min (方法1), m/z 523 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 6.93 (tdd, J = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 3.58 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.91 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.10 (m, 3H), 2.21 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30% EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 148483, RT = 11.76 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

20

【 0 5 3 7】

実施例49: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

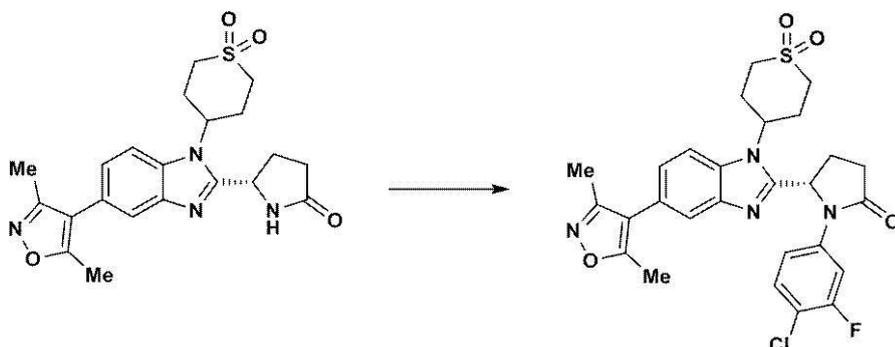
30

【 0 5 3 8】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 5 3 9】

【化 1 1 8】



40

【 0 5 4 0】

50

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.143 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/CH₂Cl₂)で精製して、ゴム状物を得た。ゴム状物をジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (41mg, 50%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 557 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.87 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.9, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 - 4.93 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 16.1, 7.0 Hz, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.92 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.81 min, 98.3%, 96.6%de @ 254 nm.

10

【0541】

実施例50: (S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

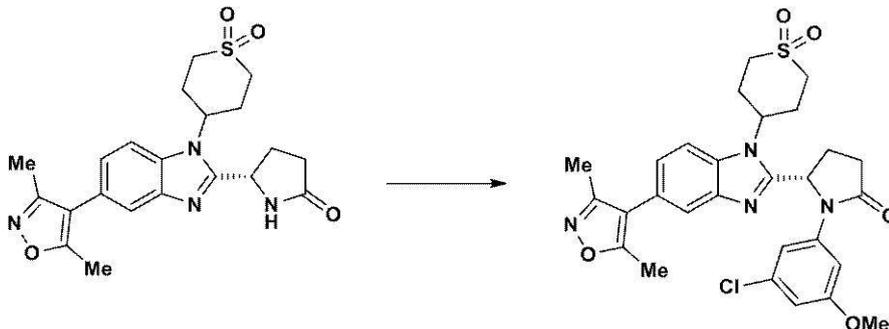
20

【0542】

(S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0543】

【化119】



30

【0544】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-クロロ-5-メトキシフェニル)ボロン酸 (28 mg, 0.150 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、無色ゴム状物を得た。ゴム状物をメチルエチルケトン (0.5 mL)に溶解し、次いで、ジエチルエーテルで希釈した。上澄みを除去し、次いで、固体をデシケーター中で50 $^{\circ}$ Cで終夜乾燥して、(S)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (47 mg, 57%)を白色固体として得た; Rt 1.94 min (方法 1), m/z 569 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.16 - 4.99 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 2H), 2.83 - 2.52 (m, 3H), 2.38 (s,

40

50

3H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H; キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 148485, RT = 10.72 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

【0545】

実施例51: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

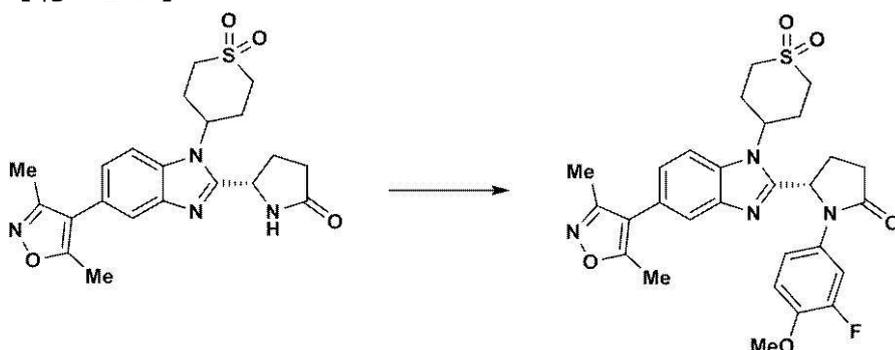
【0546】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

10

【0547】

【化120】



20

【0548】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.147 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、ゴム状物を得た。ゴム状物をメチルエチルケトン (0.5 mL)に溶解し、次いで、ジエチルエーテル (2 mL)で希釈した。上澄みを除去し、次いで、固体をデシケーター中で50 $^{\circ}$ Cで終夜乾燥して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (28 mg, 35%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.76 min (方法 1), m/z 553 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 5.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.11 - 4.93 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.88 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.81 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 1.98 (m, 6H), 2.21 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 148486, RT = 12.91 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

30

40

【0549】

実施例52: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

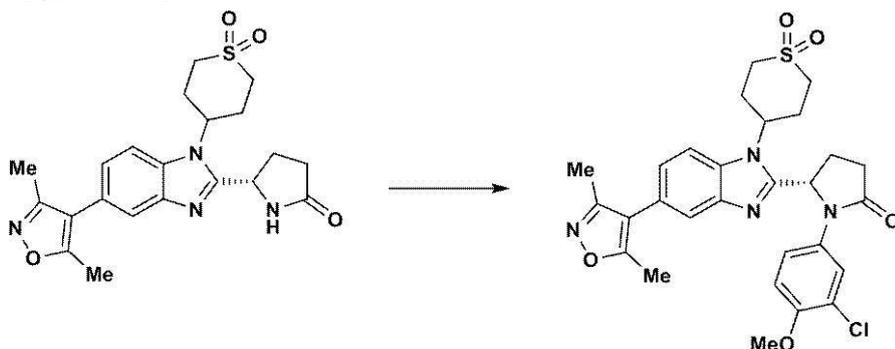
【0550】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0551】

50

【化 1 2 1】



10

【 0 5 5 2】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (28 mg, 0.150 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、ゴム状物を得た。ゴム状物をメチルエチルケトン (0.5 mL)に溶解し、次いで、ジエチルエーテル (3 mL)で希釈した。上澄みを除去し、固体を50 $^{\circ}$ Cでデシケーター中で終夜乾燥して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (39 mg, 48%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.83 min (方法 1), m/z 569 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.95 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 12.12 min, 99 %, 98%de @ 254 nm.

20

【 0 5 5 3】

実施例53: (S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

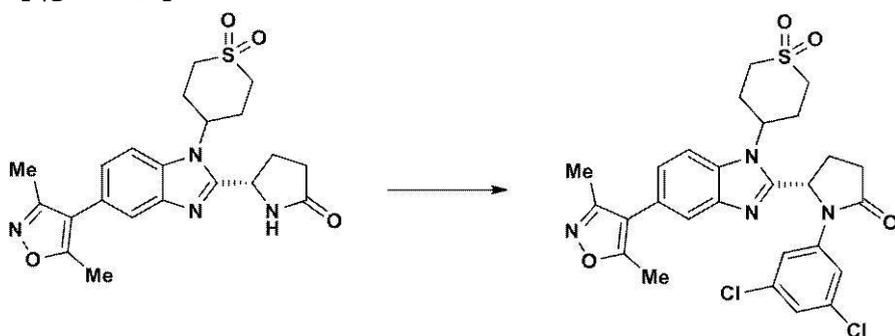
30

【 0 5 5 4】

(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 5 5 5】

【化 1 2 2】



40

【 0 5 5 6】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル

50

ル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および (3,5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (28 mg, 0.147 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM) で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (49 mg, 60%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.12 min (方法 1), m/z 573 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 - 4.98 (m, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.02 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

10

【0557】

実施例54: (S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

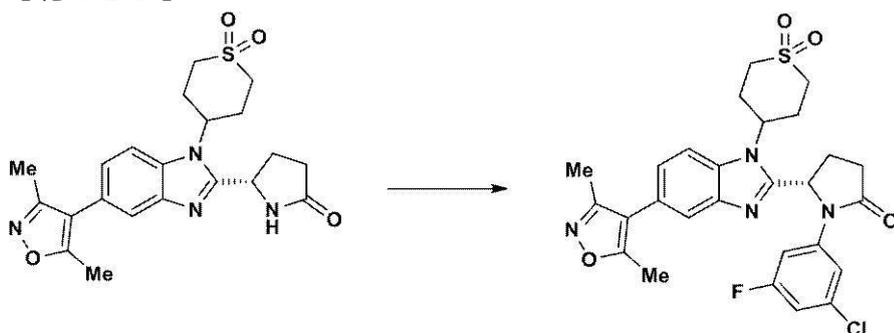
【0558】

(S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

20

【0559】

【化123】



30

【0560】

DBU (22 μL, 0.146 mmol) および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol) および (3-クロロ-5-フルオロフェニル) ボロン酸 (25 mg, 0.143 mmol) が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM) で精製して、ゴム状物を得た。これをジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (28mg, 34%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.02 min (方法 1), m/z 557 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.12 - 4.96 (m, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 2H), 3.29 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.55 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

40

50

【 0 5 6 1 】

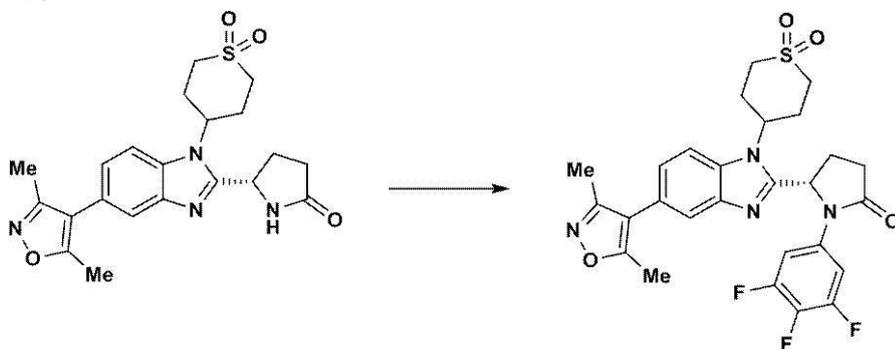
実施例 55: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【 0 5 6 2 】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【 0 5 6 3 】

【 化 1 2 4 】



10

20

【 0 5 6 4 】

DBU (22 μ l, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,4,5-トリフルオロフェニル)ボロン酸 (25 mg, 0.142 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (49 mg, 61%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 559 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.69 - 7.52 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.06 - 4.88 (m, 1H), 3.64 (td, J = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 13.7, 3.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 2.92 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 mm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 9.04 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

30

【 0 5 6 5 】

実施例 56: (S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

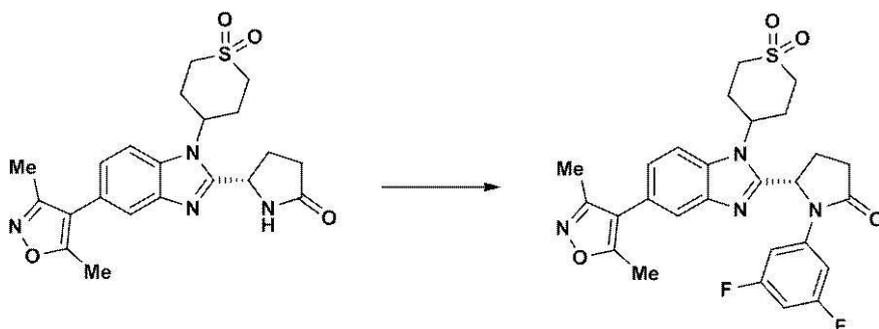
【 0 5 6 6 】

(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 5 6 7 】

50

【化125】



10

【0568】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸(23 mg, 0.146 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40 で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% MeAc/DCM)で精製して、(S)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (36 mg, 43%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.92 min (方法 1), m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (tt, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (q, J = 7.9, 7.3 Hz, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 11.07 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

20

【0569】

実施例57: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

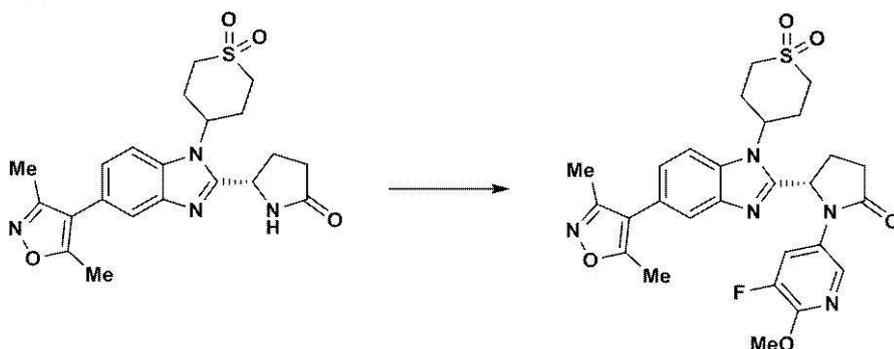
30

【0570】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン

【0571】

【化126】



40

【0572】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (25 mg, 0.146 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間40

50

で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%MeAc/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-オン (20 mg, 26%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.78 min (方法 1), m/z 554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.13 (dd, J = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.00 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2% TFA): RT = 12.97 min, 99%, 98%de @ 254 nm.

10

【0573】

実施例58: (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

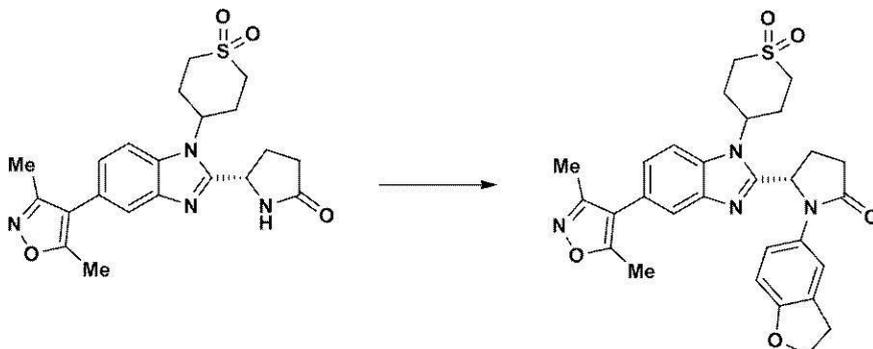
【0574】

(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

20

【0575】

【化127】



30

【0576】

DBU (22 μL, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ポロン酸 (25 mg, 0.152 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間70 °Cで攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (35 mg, 44%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.68 min (方法 1), m/z 547 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.72 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in

40

50

イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 16.8 min, 97.4%, 94.8%de @ 254 nm.

【0577】

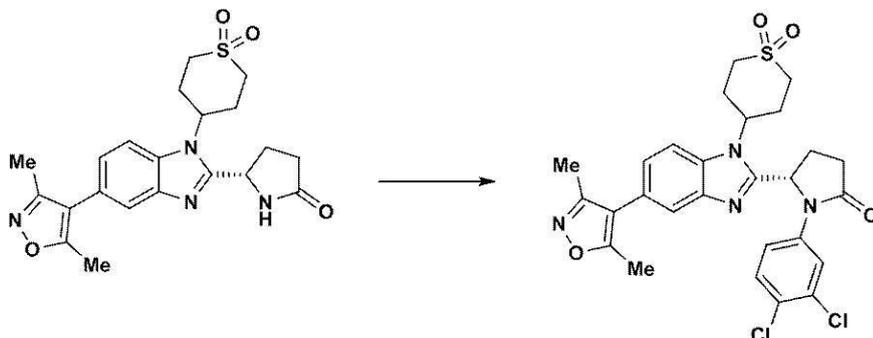
実施例59: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0578】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0579】

【化128】



10

20

【0580】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E3 (60 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ポロン酸(28 mg, 0.147 mmol)が入ったバイアルに加え、18時間70 で攪拌した。混合物を水で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (41 mg, 49%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 2.08 min (方法 1), m/z 573 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30 分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 10.91 min, 83.6%, 67.2%de @ 254 nm.

30

【0581】

実施例61: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

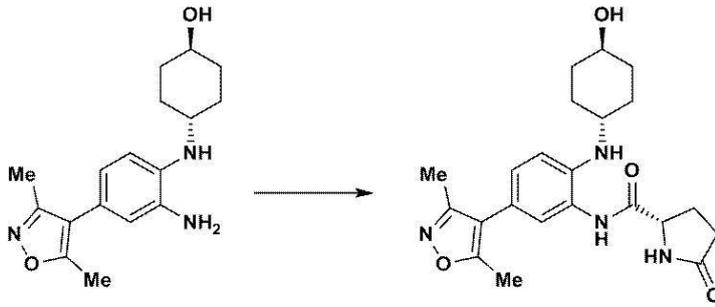
【0582】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D4)

【0583】

50

【化129】



【0584】

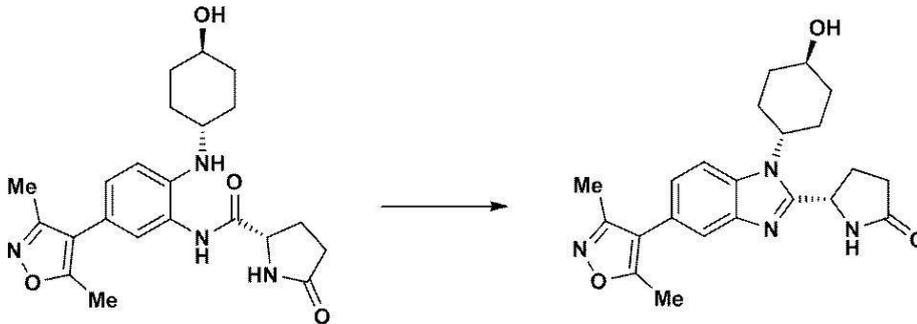
HATU (1.5 g, 3.94 mmol)を、TEA (0.6 ml, 4.30 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.5 g, 3.87 mmol)および(1r,4r)-4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロヘキサノール (1.15 g, 3.78 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し(キシレンと共留去)、次いで、ルーズ(loose)なシリカゲル上に吸着させた。このケイ酸塩をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (80 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D4 (1.5 g, 89%)を薄桃色固体として得た; Rt 1.31 min (方法 1), m/z 413 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0585】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E4)

【0586】

【化130】



【0587】

中間体 D4 (500 mg, 1.115 mmol)を酢酸 (10 mL)中で4時間80 °Cまで加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、メタノール (20 mL)に再溶解した。固体炭酸カリウム (2g)を加え、混合物を1時間攪拌した後、ルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 5-15%MeOH/DCM)で精製して、無色ゴム状物を得た。ゴム状物をジエチルエーテル (25 mL)中で終夜攪拌し、次いで、ろ過により回収して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E4) (232 mg, 52%)を白色固体として得た; Rt 1.13 min (方法 1), m/z 395 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0588】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0589】

10

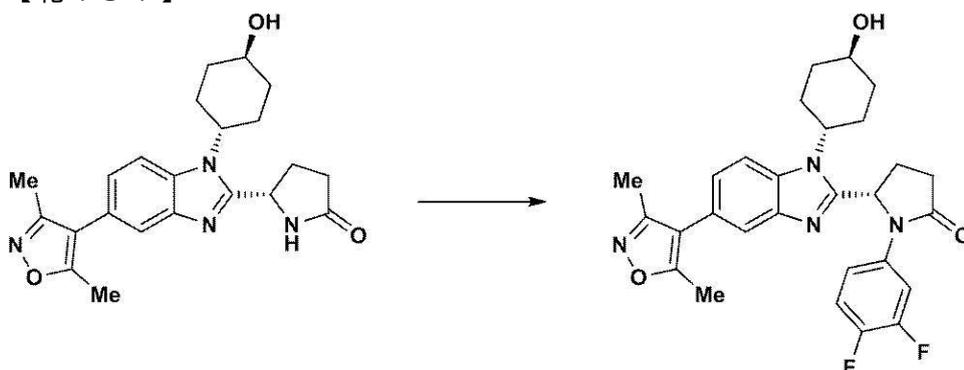
20

30

40

50

【化131】



10

【0590】

DBU (22 μ L, 0.146 mmol)および中間体 E4 (55 mg, 0.137 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液を、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(25 mg, 0.158 mmol)が入ったバイアルに加え、2時間70 で攪拌した。混合物を水 (8 mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン (3 x 8 mL)で抽出した。有機相を合わせ、次いで、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 2-5%MeOH/DCM)で精製して、淡茶色ゴム状物を得た。ゴム状物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (40 mg, 56%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.78 min; m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.17 - 6.05 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.61 - 1.39 (m, 2H).

20

【0591】

実施例62: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

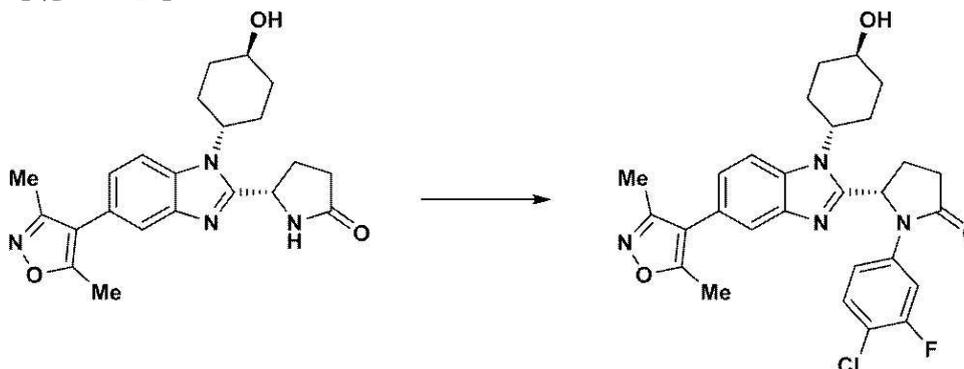
30

【0592】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0593】

【化132】



40

【0594】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ L, 0.133 mmol)、中間体 E4 (50 mg, 0.127 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸(24.31 mg, 0.

50

139 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、108時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10 %MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (15 mg, 22%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.56 min; m/z 523 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.87 - 7.79 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 8.9, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.22 - 6.08 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 2.80 - 2.53 (m, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 2H).

10

【0595】

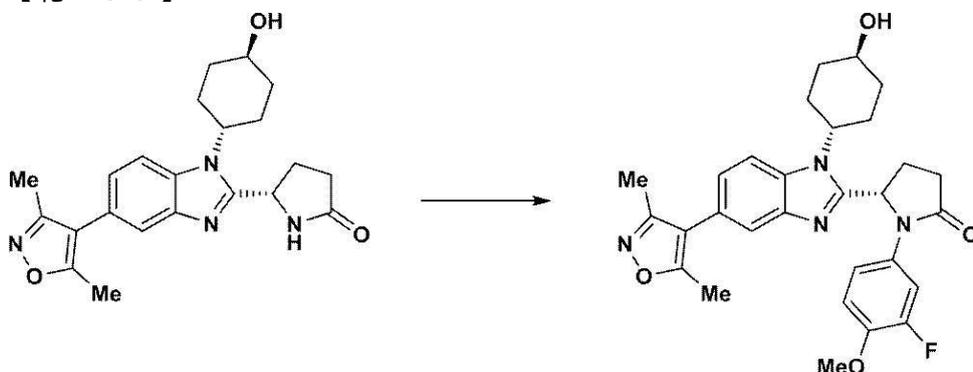
実施例63: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0596】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0597】

【化133】



30

【0598】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ l, 0.133 mmol)、中間体 E 4 (50 mg, 0.127 mmol)および(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(23.70 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、108時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (9 mg, 13%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.69 min; m/z 519 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.2, 6.5, 1.9 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.04 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.43 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.39 (m, 3H).

40

【0599】

実施例64: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

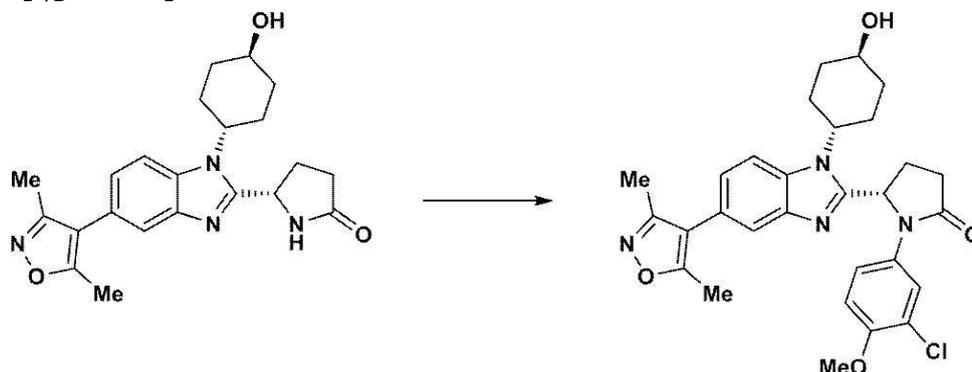
【0600】

50

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0601】

【化134】



10

【0602】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ L, 0.133 mmol)、中間体 E 4および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (26.0 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、108時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (15 mg, 22%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.76 min; m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.11 - 6.03 (m, 1H), 4.74 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.96 (t, J = 13.6 Hz, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.52 (m, 3H).

20

【0603】

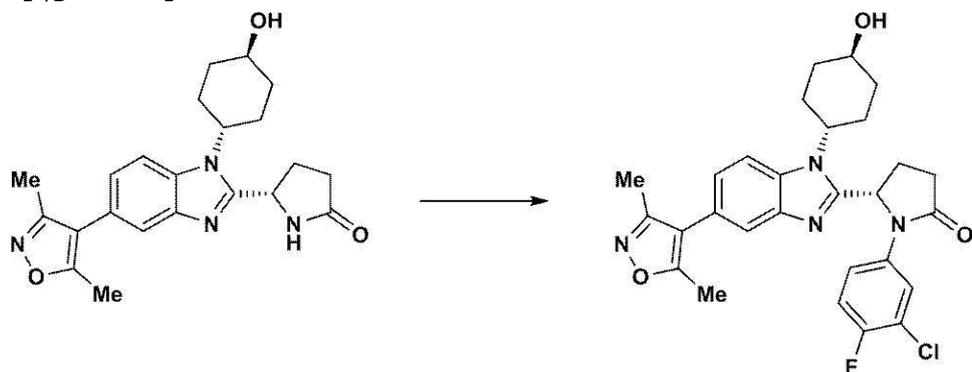
実施例65: (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0604】

(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン]

【0605】

【化135】



40

【0606】

50

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ L, 0.133 mmol)、中間体 E 4 (50 mg, 0.127 mmol)および(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸(24.31 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、108時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (16 mg, 24%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.90 min; m/z 523 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.92 (dt, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.17 - 6.10 (m, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.75 (dt, J = 15.4, 9.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.50 (dd, J = 29.4, 13.8 Hz, 2H).

【0607】

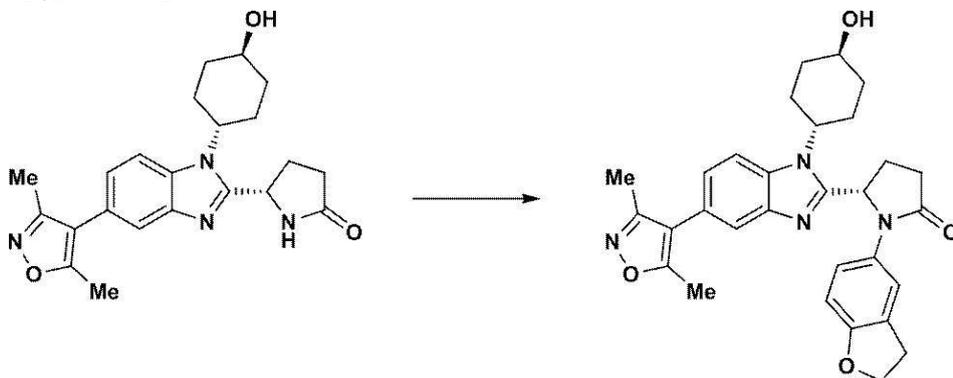
実施例66: (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0608】

(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0609】

【化136】



【0610】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ L, 0.133 mmol)、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.127 mmol)および(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ボロン酸 (22.86 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、108時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (13 mg, 19%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.59 min; m/z 513 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.78 (dt, J = 16.0, 9.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 5H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.48 - 1

.30 (m, 3H).

【 0 6 1 1 】

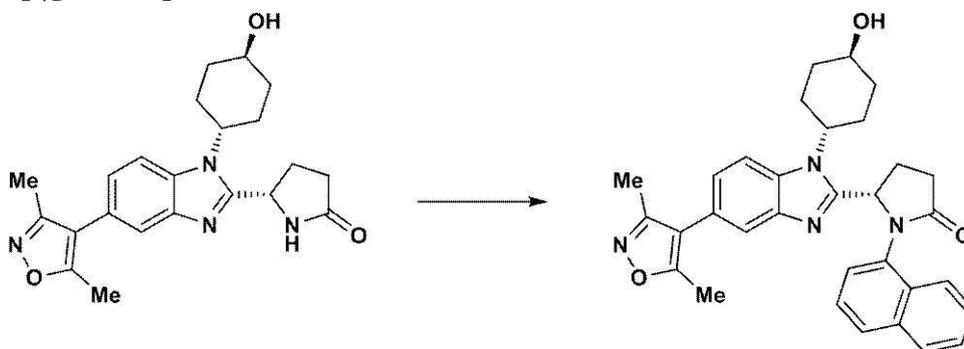
実施例67: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 6 1 2 】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 6 1 3 】

【 化 1 3 7 】



10

20

【 0 6 1 4 】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ l, 0.133 mmol)、中間体 E 4 (50 mg, 0.127 mmol)およびナフタレン-1-イルボロン酸 (23.98 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、108時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ナフタレン-1-イル)ピロリジン-2-オン (4 mg, 6%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.75 min; m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (bs, 6H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.38 (bm, 2H), 2.96 (bs, 1H), 2.84 (bs, 1H), 2.73 (bm, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (bm, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 1H) - Broad スペクトル、回転異性体。

30

【 0 6 1 5 】

実施例68: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 6 1 6 】

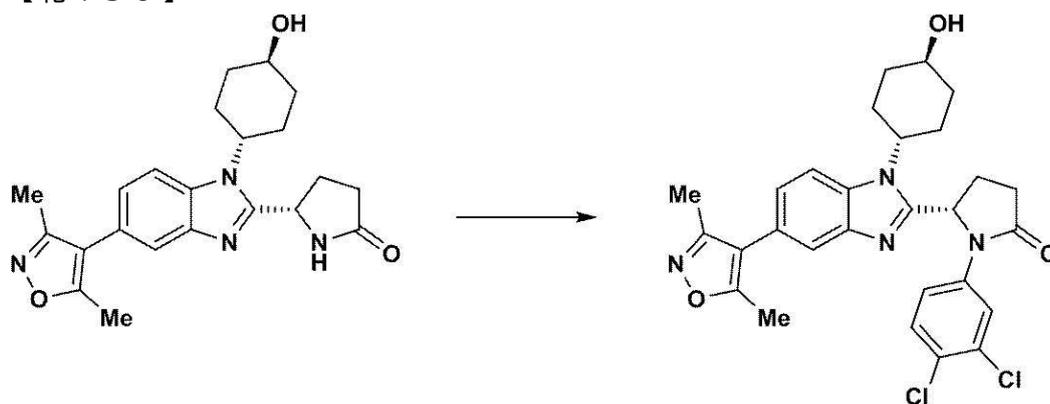
(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

【 0 6 1 7 】

50

【化 1 3 8】



10

【0 6 1 8】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ l, 0.133 mmol)、中間体 E 4 (50 mg, 0.127 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (26.6 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (25 mg, 36%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.03 min; m/z 539 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 4.76 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 2.82 - 2.53 (m, 3H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.65 - 1.39 (m, 2H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 156120, RT = 5.88 min, 98%, 96 %ee @ 254 nm

20

【0 6 1 9】

実施例 69: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

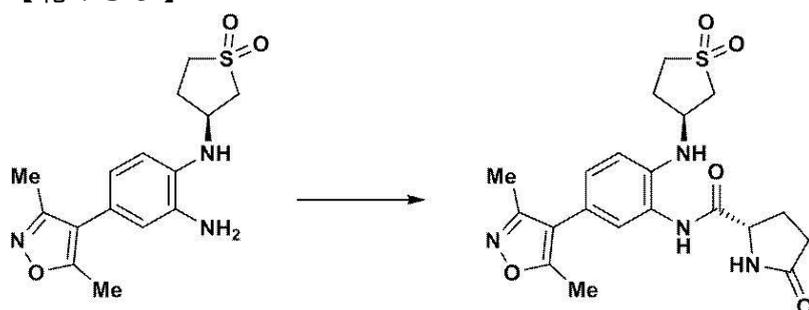
30

【0 6 2 0】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((S)-1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D5)

【0 6 2 1】

【化 1 3 9】



40

【0 6 2 2】

中間体 C5 (500 mg, 1.556 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(V) (651 mg, 1.711 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (221 mg, 1.711 mmol)およびトリエチルアミン (651 μ L, 4.67 mmol)のDMF (5 mL)溶液を、室温で18時間攪拌した。混合

50

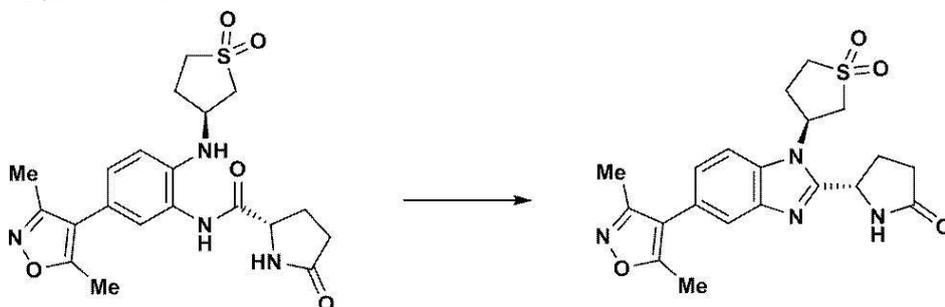
物をDCM (20 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)間で分配した。有機相を回収し、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)および水 (2 x 10 mL)で順次洗浄し、次いで、PhaseSep(copyright)カートリッジに通して層を分離した。有機相を真空下で留去して、粗中間体 D5 (定量的収率と推定)を得た。これをさらに精製することなく用いた; Rt 1.38 min; m/z 433 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0623】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E5)

【0624】

【化140】



10

【0625】

中間体 D5 (336 mg, 0.777 mmol)の酢酸 (1ml)溶液を、80 °Cで18時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー (12g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E5 (80 mg, 24%)をガラス状の白色固体として得た;

20

【0626】

実施例70: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

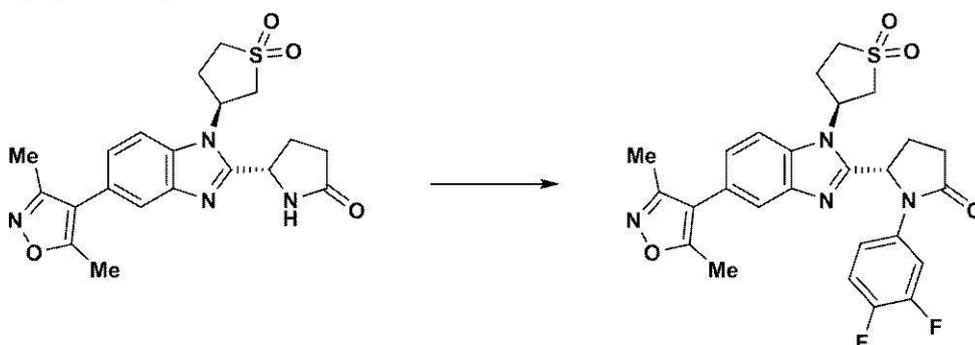
【0627】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

30

【0628】

【化141】



40

【0629】

CuTMEDA (13.11 mg, 0.028 mmol)を、DBU (29.8 μL, 0.198 mmol)、中間体 E5 (78 mg, 0.188 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (32.7 mg, 0.207 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、18時間40 °Cで攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム,

50

0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (12 mg, 12%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.96 min; m/z 527 (M+H)⁺ (ES⁺);

【0630】

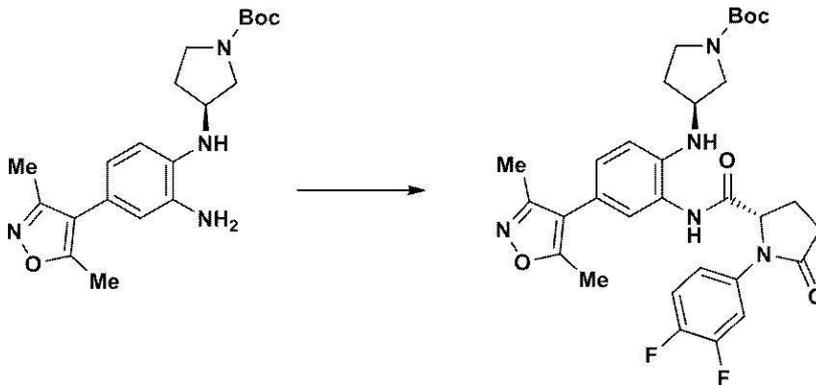
実施例71: Tert-ブチル(S)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【0631】

Tert-ブチル (S)-3-((2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (中間体 D6)

【0632】

【化142】



【0633】

中間体 C6 (600 mg, 1.611 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(V) (674 mg, 1.772 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (229 mg, 1.772 mmol)およびトリエチルアミン (674 μ L, 4.83 mmol)のDMF (5 mL)溶液を、室温で18時間攪拌した。混合物をDCM (20 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)間で分配した。有機相を回収し、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)および水 (2 x 10 mL)で順次洗浄し、次いで、PhaseSep(copyright)カートリッジに通して層を分離した。有機相を真空下で留去し、ルーズ(loose)な残渣にDCM (2 mL)を加えた。1 mLの溶液をピペットで除去し、(溶媒を除去した後)1493-51で使用した。残りの溶液を減圧下で濃縮して、粗中間体 D6 (定量的収率と推定)を得た。これをさらに精製することなく用いた; Rt 1.93 min; m/z 384 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0634】

(S)-tert-ブチル 3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (中間体 E6)

【0635】

10

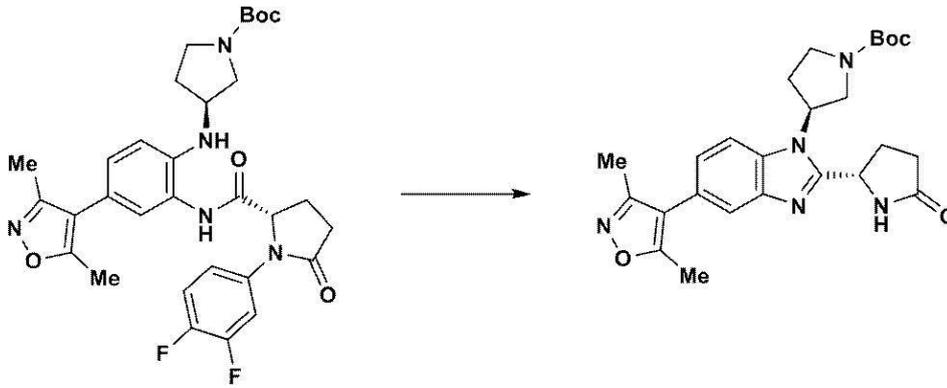
20

30

40

50

【化143】



10

【0636】

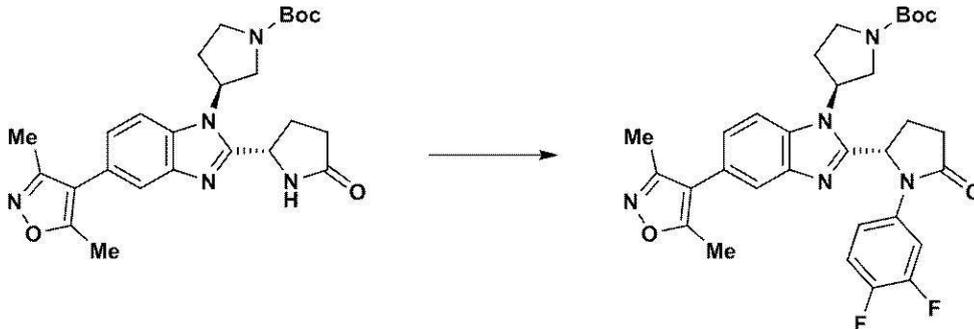
中間体 D6 (389 mg, 0.804 mmol)の酢酸 (1 mL)溶液を、80 °C で18時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー (12 g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-tert-ブチル 3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート 中間体 E6 (54 mg, 14%)をガラス状物として得、これをこすって白色固体を得た; Rt 1.77 min; m/z 466 (M+H)⁺ (ES).

【0637】

Tert-ブチル (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0638】

【化144】



30

【0639】

CuTMEDA (7.78 mg, 0.017 mmol)を、DBU (17.68 μL, 0.117 mmol)、中間体 E6 (52 mg, 0.112 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (19.40 mg, 0.123 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 °C で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-tert-ブチル 3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (28 mg, 43%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.36 min; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺); 7.82 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.45 (d, J = 9.6 Hz, 9H). 2H 's short

40

【0640】

実施例72: Tert-ブチル(R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)

50

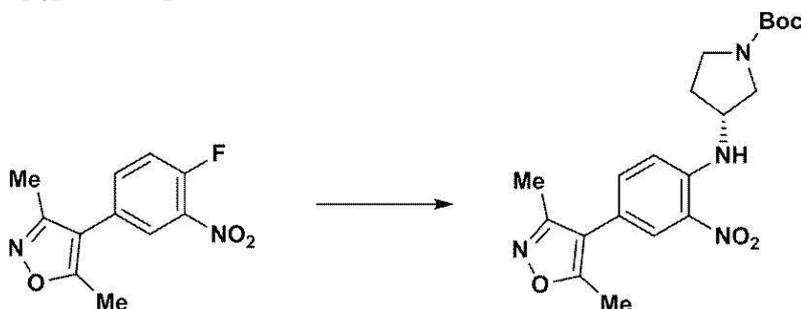
ピロリジン-1-カルボキシラート

【0641】

(R)-tert-ブチル 3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート

【0642】

【化145】



10

【0643】

中間体 A (10 g, 42.3 mmol) および (R)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート (7.89 g, 42.3 mmol) の混合物を、乾燥 THF (100 mL) 中で攪拌し、TEA (17.70 mL, 127 mmol) を加えた。反応を rt で 18 時間攪拌し、次いで、40 °C に加熱し、72 時間攪拌し、次いで、50 °C に加熱し、18 時間攪拌した。RT まで冷却後、反応混合物を氷水 (300 mL) に注いだ。混合物を酢酸エチル (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機の抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して、(R)-tert-ブチル-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (17.85 g, 96%) を濃橙色油状物として得た; Rt 2.48 min; m/z 403 (M+H)⁺ (ES⁺).

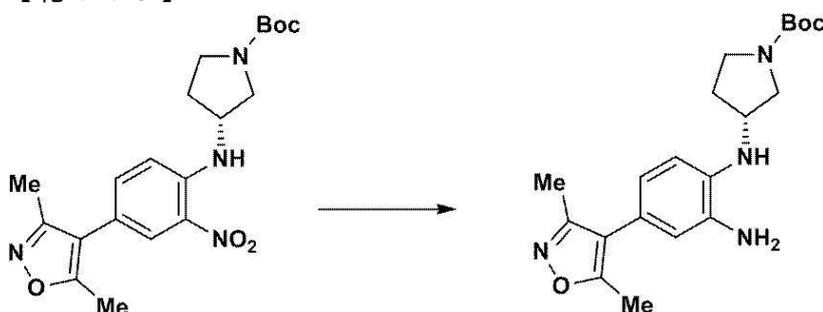
20

【0644】

(R)-tert-ブチル 3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート

【0645】

【化146】



30

【0646】

(R)-tert-ブチル 3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (17.04 g, 42.3 mmol) を THF/水 (1:1, 1,000 mL) に溶解した。濃アンモニア (33.0 mL, 847 mmol)、亜ジチオン酸ナトリウム (73.7 g, 423 mmol) を加え、反応を RT で 18 時間攪拌した。EtOAc (500 mL) を加え、混合物を分液ロートに移し、1M NaOH (400 mL) および食塩水 (200 mL) で順次洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、減圧下で濃縮して、明るふわとした固体を得た。この物質をジエチルエーテルでトリチュレーションし、ろ取した。ろ液を減圧下で濃縮して、明るふわとした桃色固体を得た。LCMS および NMR 分析後、粉碎した物質およびろ液から得られた物質を合わせて、(R)-tert-ブチル 3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (13.58 g, 85%) を淡桃色のふわとした固体として得た; Rt 2.24 min; m/z 372 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

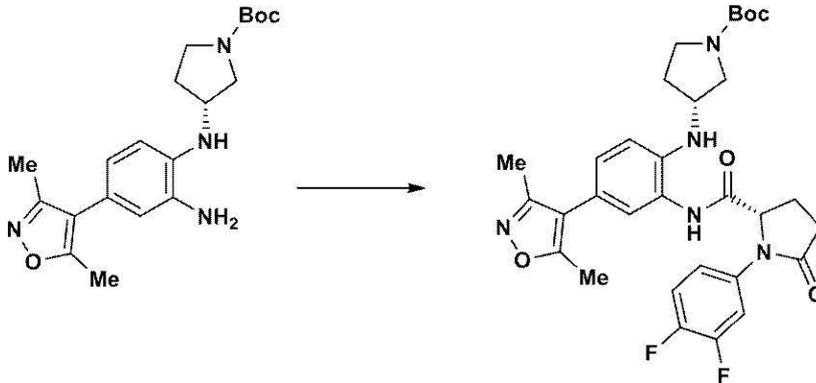
50

【0647】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0648】

【化147】



10

【0649】

(R)-tert-ブチル 3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(600 mg, 1.611 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(V) (674 mg, 1.772 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (229 mg, 1.772 mmol)およびトリエチルアミン (674 μ L, 4.83 mmol)のDMF (5 mL)溶液を、室温で18時間攪拌した。混合物をDCM (20 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)間で分配した。有機相を回収し、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)および水 (2 x 10 mL)で順次洗浄し、次いで、PhaseSep(copyright)カートリッジに通して層を分離した。有機相を真空下で留去して、粗(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (定量的収率と推定)を得た。これをさらに精製することなく用いた; Rt 1.94 min; m/z 384 (M+H)⁺ (ES⁺).

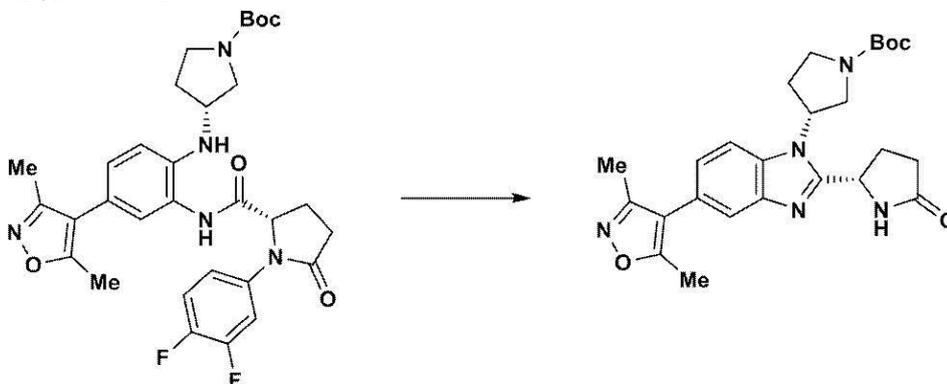
20

【0650】

(R)-tert-ブチル 3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0651】

【化148】



40

【0652】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (342 mg, 0.829 mmol)の酢酸溶液を3時間80 に加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー (12 g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製して、(R)-tert-ブチル 3-(5-(3,5-

50

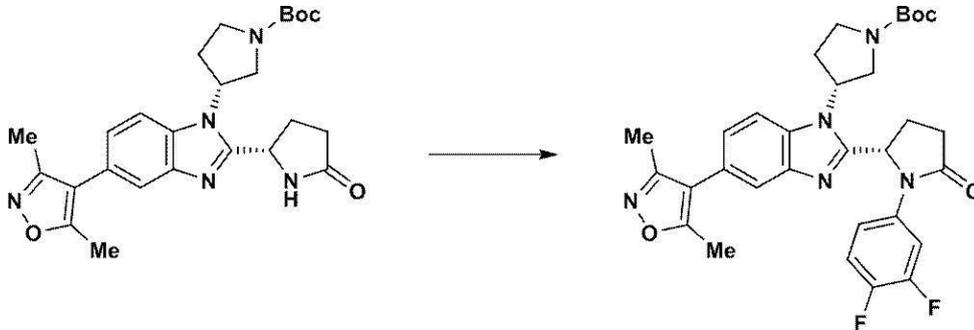
-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(54 mg, 14%)をガラス状物として得、これをこすって白色固体を得た; Rt 1.77 min; m/z 466 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0653】

Tert-ブチル (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[i]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート

【0654】

【化149】



10

【0655】

CuTMEDA (7.78 mg, 0.017 mmol)を、DBU (17.68 μ L, 0.117 mmol)、(R)-tert-ブチル 3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (52 mg, 0.112 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (19.40 mg, 0.123 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(R)-tert-ブチル 3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート (28 mg, 収率43%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.38 min; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺); 7.82 (ddd, J = 13.1, 7.3, 2.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.79 - 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 13.6 Hz, 9H).

20

30

【0656】

実施例73: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0657】

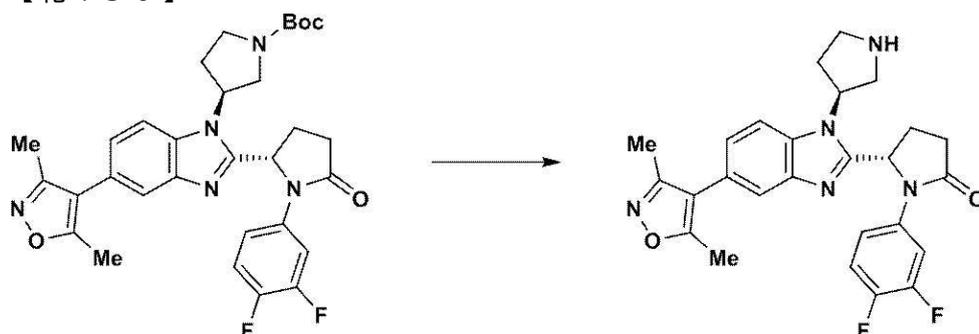
(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

【0658】

50

【化150】



10

【0659】

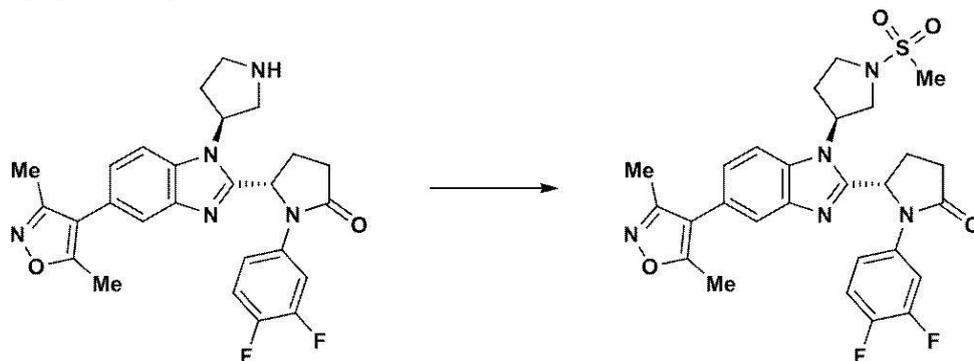
(S)-tert-ブチル 3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (26 mg, 0.045 mmol)のDCM (5ml)およびTFA (1ml)の溶液をrtで1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (22 mg, 0.046 mmol, 収率102%)をシンチレーションバイアルの内側のスミアとして得た; Rt 1.31 min; m/z 478 (M+H)⁺ (ES⁺);

【0660】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0661】

【化151】



30

【0662】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (21 mg, 0.044 mmol)およびメタンスルホニル クロリド (3.74 μL, 0.048 mmol)のDCM (2 mL)溶液に、DIPEA (15.36 μL, 0.088 mmol)を加えた。反応混合物をRTで18時間攪拌し、次いで、DIPEA (38.4 μL, 0.220 mmol)およびメタンスルホニル クロリド (6.81 μL, 0.088 mmol)を加えた。1時間攪拌した後、反応をDCM (10 mL)で希釈し、0.2M 塩酸水溶液 (5 mL)で洗浄した。有機相をPhaseSep(copyright)カートリッジを介して回収し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (4 g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを減圧下で濃縮し、残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((S)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (13 mg, 53%)を白色固体として得た; Rt 1.96 min; m/z 556 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.90 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 7.24 (ddd, J = 11.3, 8.1, 1.5 Hz,

40

50

2H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.47 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.4, 7.0 Hz, 2H), 3.47 - 3.28 (m, 2H), 3.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.75 - 2.51 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (m, 1H).

【0663】

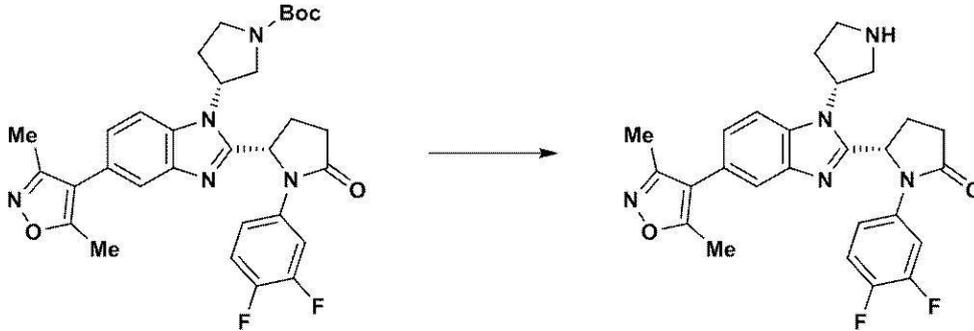
実施例74: (S)-5-(1-((R)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0664】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0665】

【化152】



【0666】

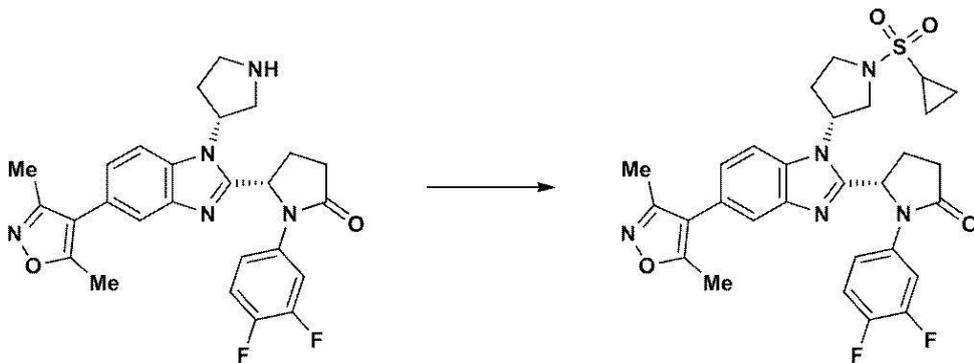
(R)-tert-ブチル 3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (29 mg, 0.050 mmol)のDCM (5 mL)およびTFA (1 mL)の溶液をRTで1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (24 mg, 収率100%)をシンチレーションバイアルの内側のスメアとして得た; Rt 1.35 min; m/z 478 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0667】

(S)-5-(1-((R)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0668】

【化153】



【0669】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (24 mg, 0.050 mmol)およびシクロプロパンスルホニルクロリド (5.63 μl, 0.055 mmol)のDCM

10

20

30

40

50

(2 mL)溶液に、DIPEA (17.56 μ l, 0.101 mmol)を加えた。反応混合物をRTで18時間攪拌した。反応混合物をRTで18時間攪拌し、次いで、DIPEA (43.9 μ l, 0.251 mmol)およびシクロプロパンスルホニルクロリド (10.24 μ l, 0.101 mmol)を加えた。1時間攪拌した後、反応をDCM (10 mL)で希釈し、0.2M aqHCl (5 mL)で洗浄した。有機相をphase sepカートリッジを介して回収し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(4g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを減圧下で濃縮し、残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-5-(1-((R)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (8 mg, 27%)を白色固体として得た; Rt 2.10 min; m/z 582 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.82 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.07 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 3H), 3.46 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.44 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.09 (s, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 3H).

10

【0670】

実施例75: (S)-5-(1-((R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

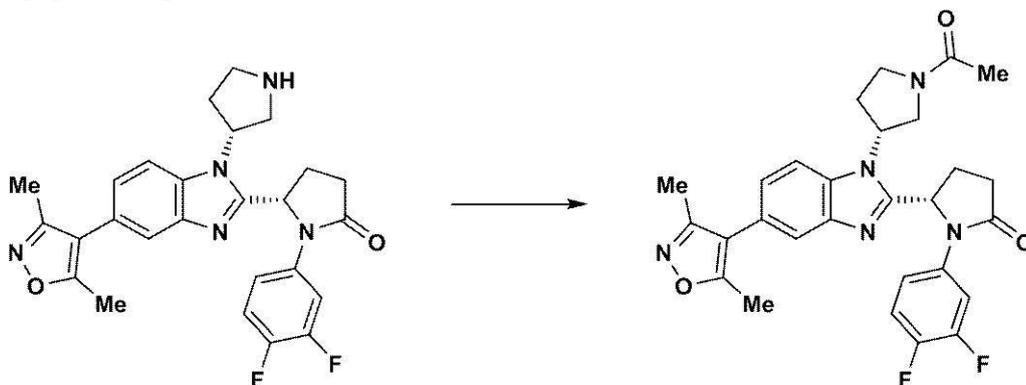
【0671】

(S)-5-(1-((R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

20

【0672】

【化154】



30

【0673】

塩化アセチル (8.11 μ L, 0.114 mmol)を、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (66 mg, 0.104 mmol)および DIPEA (0.036 ml, 0.207 mmol)のDCM (3 ml)溶液に加えた。反応を16時間攪拌し、水 (3 ml)を加え、相を分離した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製し、分取HPLC (Waters, 酸性(0.1%ギ酸) Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19x50 mm カラム, 15-35%MeCN in 水)でさらに精製して、(S)-5-(1-((R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (10 mg, 18%)を明白色固体として得た; Rt 1.80 min (方法 1), m/z 520 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.73 - 7.55 (m, 3H), 7.36 - 7.14 (m, 3H), 6.02 - 5.94 (m, 1H), 5.48 - 5.38 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.86 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23- 2.17 (1H, m) 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

40

50

【 0 6 7 4 】

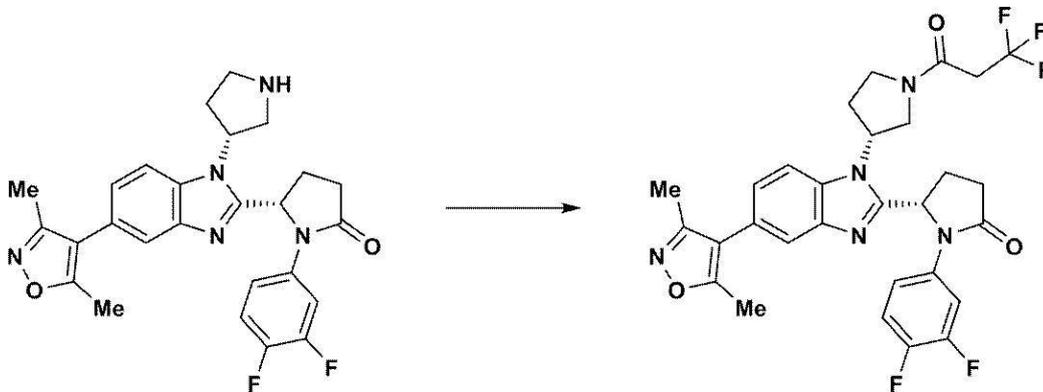
実施例76: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 6 7 5 】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 6 7 6 】

【 化 1 5 5 】



10

20

【 0 6 7 7 】

DIPEA (0.057 mL, 0.328 mmol)を、3,3,3-トリフルオロプロパン酸 (0.016 ml, 0.180 mmol)、HATU (81 mg, 0.213 mmol)および(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (89mg, 0.164 mmol)のDMF (2 ml, 25.8 mmol)溶液に加え、RTで3時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (10 ml)で希釈し、(5 ml) 水で洗浄した。有機層を分離し、次いで、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製し、分取HPLC (Varian, 酸性(0.1%ギ酸), 酸性, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm カラム, 5-50%MeCN in 水)でさらに精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(3,3,3-トリフルオロプロパノイル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (5 mg, 5%)を白色固体として得た; Rt 2.09 min (方法 1), m/z 588 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.75-7.55 (m, 3H), 7.35-7.15 (m, 3H), 5.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.54 (m, 3H), 2.85-2.5 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

30

【 0 6 7 8 】

実施例77: (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

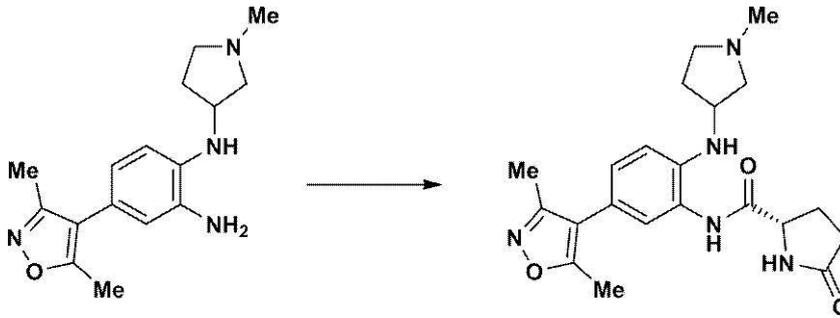
【 0 6 7 9 】

(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【 0 6 8 0 】

50

【化156】



【0681】

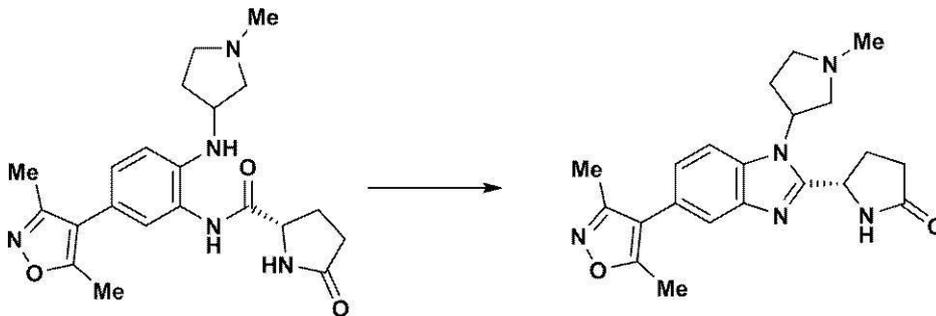
HATU (1.111 g, 2.92 mmol)を、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N1-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (0.82 g, 2.86 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.373 g, 2.89 mmol)およびDIPEA (0.545 ml, 3.12 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)溶液に加え、次いで、室温で18時間攪拌した。混合物を30%食塩水溶液 (100 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 75 mL)で抽出した。水層を減圧下で濃縮して、黄色固体を得た。この固体をDCM (100mL)/MeOH(100 mL)中で超音波処理した。懸濁液をろ過し、液体を減圧下で濃縮して、黄色粘着性の油状物 (2.7 g)を得た。これをシリカ上に担持した。粗生成物をクロマトグラフィーカラム(12 g, DCM/10%NH₃/MeOH in DCM: 100/0ないし0/100)で精製して、粘着性のゴム状物として単離された、(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.68 g, 59%)を得た; Rt 0.81 min (方法 1), m/z 398 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0682】

(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0683】

【化157】



【0684】

(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.68 g, 1.711 mmol)を酢酸 (6.86 mL, 120 mmol)に溶解し、70 °Cで15時間攪拌した。反応をRTまで冷却し、減圧下で濃縮して、茶色油状物を得た。油状物をDCM (20 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)で洗浄した。水層をDCM (20 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、減圧下で濃縮して、茶色油状物(0.73 g)を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (4 g, 0-10%MeOH in DCM)で精製して、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (0.38 g, 53%)をベージュ色フォーム状物として得た; Rt 0.83 min (方法 1), m/z 380 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0685】

(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-

10

20

30

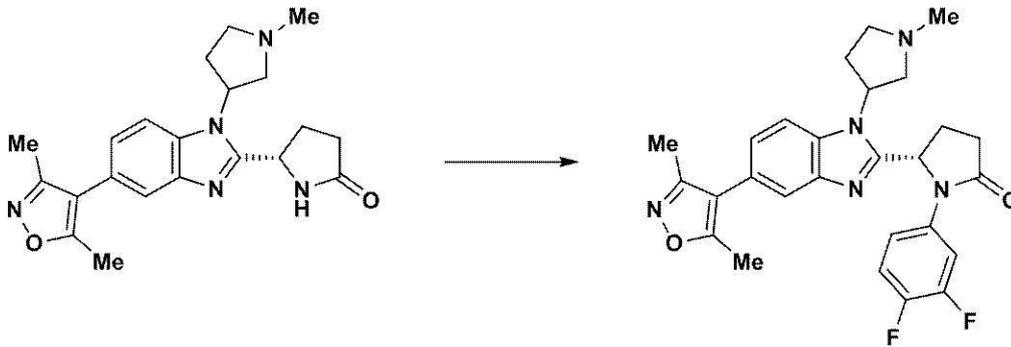
40

50

メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0686】

【化158】



10

【0687】

CuTMEDA (9.18 mg, 0.020 mmol)を、DBU (0.021 mL, 0.138 mmol)、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E7 (50 mg, 0.132 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(22.89 mg, 0.145 mmol)のアセトニトリル (3.99 mL, 76 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。反応混合物をRTまで冷却し、次いで、減圧下で濃縮し、Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (20.8 mg, 31%)をオフホワイト色フォーム状物として得た; Rt 1.25 min (方法 1), m/z 492 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.13 (d, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.16 - 6.07 (m, 1H), 5.43 - 5.30 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 2H), 2.81 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.26 (s+m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H).

20

【0688】

実施例78: (5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

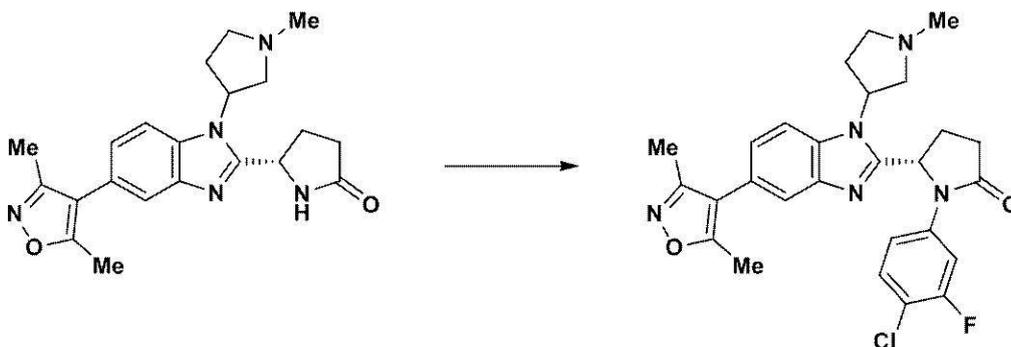
30

【0689】

(5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0690】

【化159】



40

【0691】

CuTMEDA (9.18 mg, 0.020 mmol)を、DBU (0.021 mL, 0.138 mmol)、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.132 mmol)および(4-クロロ-3-

50

フルオロフェニル)ボロン酸 (25.3 mg, 0.145 mmol)のアセトニトリル (3.99 mL, 76 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。反応混合物をRTまで冷却し、減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (33.8 mg, 49%)オフホワイト色フォーム状物として得た; Rt 1.36 min (方法 1), m/z 508 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.13 (dd, J = 25.6, 8.5 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 12.4, 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 2.80 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.28 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H).

10

【0692】

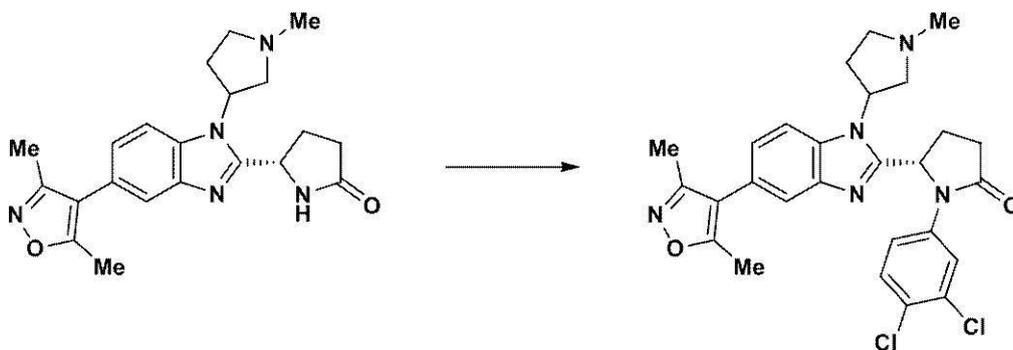
実施例79: (5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0693】

(5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0694】

【化160】



20

【0695】

CuTMEDA (9.18 mg, 0.020 mmol)を、DBU (0.021 mL, 0.138 mmol)、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.132 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(27.7 mg, 0.145 mmol)のアセトニトリル (3.99 mL, 76 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。反応混合物をRTまで冷却し、減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (31 mg, 43%)を黄色固体として得た; Rt 1.42 min (方法 1), m/z 524 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.13 (dd, J = 16.9, 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (d+dd, 2H), 7.43 (ddd, J = 18.4, 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.21 - 6.16 (m, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.79 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.27 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 2H).

30

40

【0696】

実施例80: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0697】

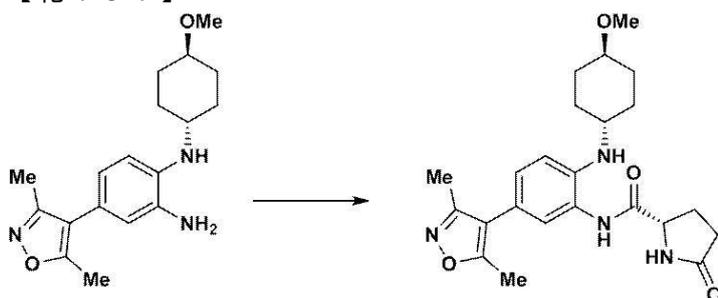
(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル

50

ル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D8)

【0698】

【化161】



10

【0699】

中間体 C8 (680 mg, 2.156 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチル イソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(V) (902 mg, 2.372 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (306 mg, 2.372 mmol)およびトリエチルアミン (901 μ L, 6.47 mmol)のDMF (20 mL)溶液を、室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を水 (100 mL)で洗浄し、PhaseSep(copyright)カートリッジに通し、真空下で留去して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D8 (0.96 g, 定量的収率)を粗残渣として得た。これをさらに精製することなく用いた; Rt 1.65 min (方法 1), m/z 427 (M+H)⁺ (ES⁺).

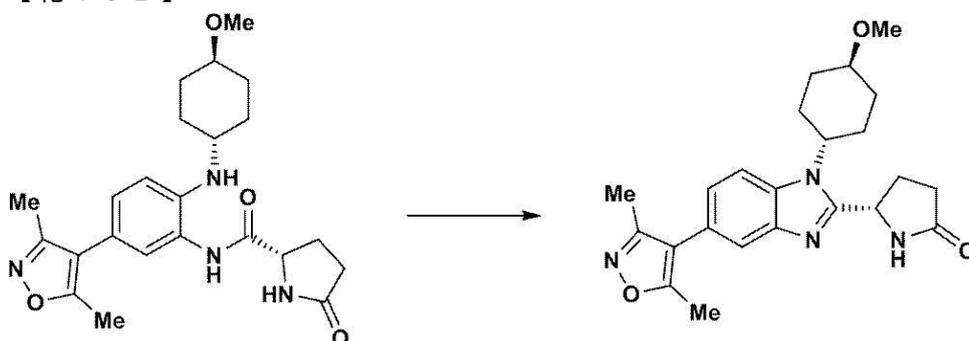
20

【0700】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E8)

【0701】

【化162】



30

【0702】

中間体 D8 (0.92 g, 2.157 mmol)の酢酸 (1 mL)溶液を、80 で18時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィー (12 g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E8 (480 mg, 52%)をガラス状物として得た。これをこすって橙色固体を得た; Rt 1.41 min (方法 1), m/z 409 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

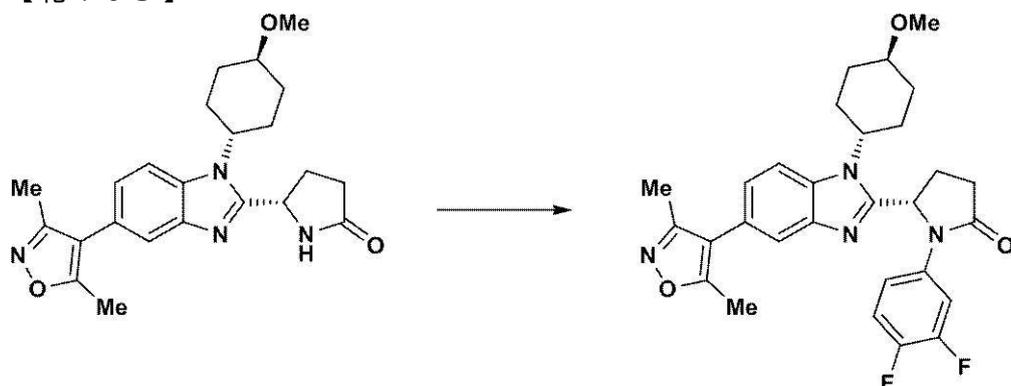
【0703】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0704】

50

【化163】



10

【0705】

CuTMEDA (8.53 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.37 μ L, 0.129 mmol)、中間体 E8 (50 mg, 0.122 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (21.26 mg, 0.135 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (33 mg, 51%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.16 min (方法 1), m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.92 (s, 4H), 2.37 (s, 5H), 2.20 (s, 7H), 1.79 (s, 2H), 1.48 (m, 3H).

20

【0706】

実施例81: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

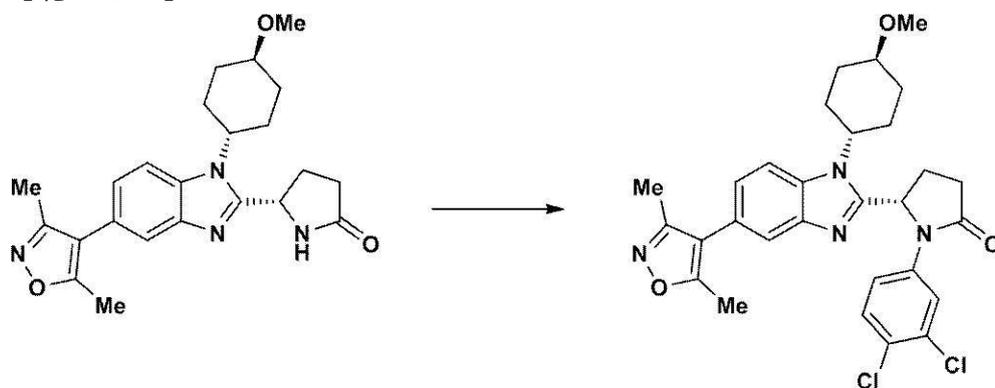
【0707】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

30

【0708】

【化164】



40

【0709】

CuTMEDA (8.53 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.37 μ L, 0.129 mmol)、中間体 E8 (50 mg, 0.122 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (25.7 mg, 0.135 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して

50

、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (35 mg, 51%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.39 min (方法 1), m/z 553 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.20 - 6.13 (m, 1H), 4.58 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.75 (dt, J = 15.4, 9.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.36 (m, 5H), 2.19 (m, 4H), 2.07 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.45 (dt, J = 37.1, 12.1 Hz, 2H).

【0710】

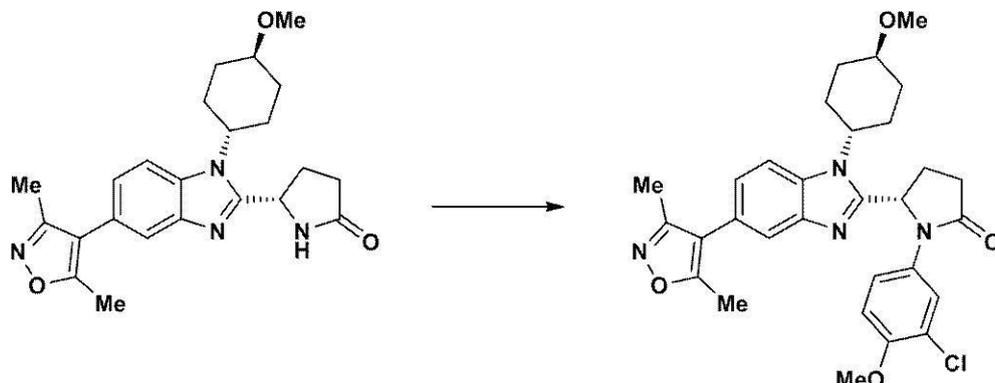
実施例82: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0711】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0712】

【化165】



【0713】

CuTMEDA (8.53 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.37 μ l, 0.129 mmol)、中間体 E 8 (50 mg, 0.122 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(25.10 mg, 0.135 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 °Cで攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (49 mg, 0.088 mmol, 収率72.2%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.11 min (方法 1), m/z 549 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 6.06 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.77 (dt, J = 16.0, 9.1 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (m, 3H), 1.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 21.1, 11.4 Hz, 2H).

【0714】

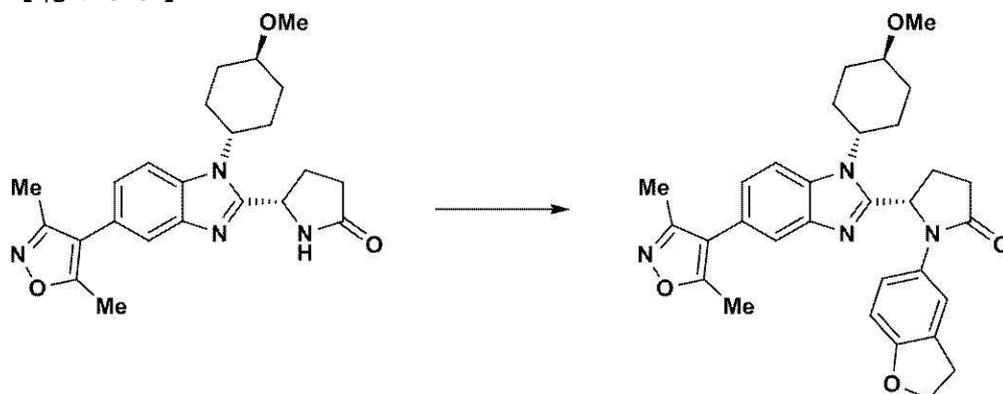
実施例83: (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 7 1 5 】

(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 7 1 6 】

【 化 1 6 6 】



10

【 0 7 1 7 】

CuTMEDA (8.53 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.37 μ l, 0.129 mmol)、中間体 E 8 (50 mg, 0.122 mmol)および(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ボロン酸 (22.08 mg, 0.135 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (46 mg, 71%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.8 8 min (方法 1), m/z 527 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.97 - 5.89 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 16.3, 8.9 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.81 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.38 (m, 4H).

20

30

【 0 7 1 8 】

実施例 84: (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 7 1 9 】

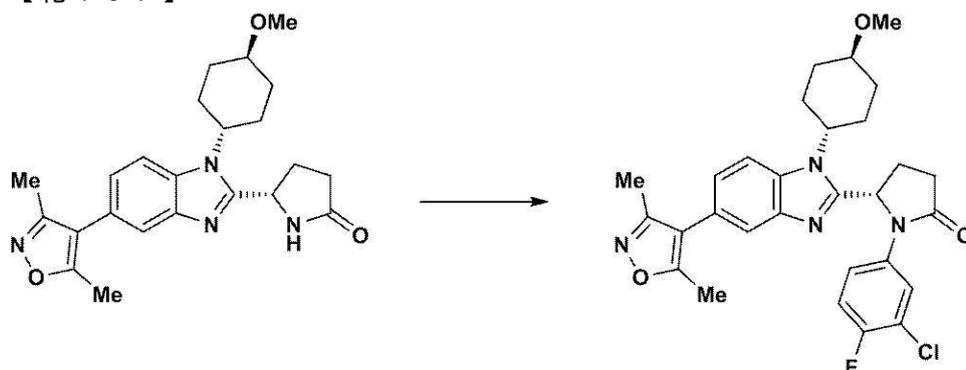
(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

【 0 7 2 0 】

50

【化167】



10

【0721】

CuTMEDA (8.53 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.37 μ l, 0.129 mmol)、中間体 E 8 (50 mg, 0.122 mmol)および(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸(23.48 mg, 0.135 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (34 mg, 51%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.24 min (方法 1), m/z 537 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.91 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.76 (dt, J = 15.7, 9.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 5H), 2.20 - 2.16 (m, 6H), 2.09 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.45 (dq, J = 24.3, 10.9 Hz, 2H).

20

【0722】

実施例85: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

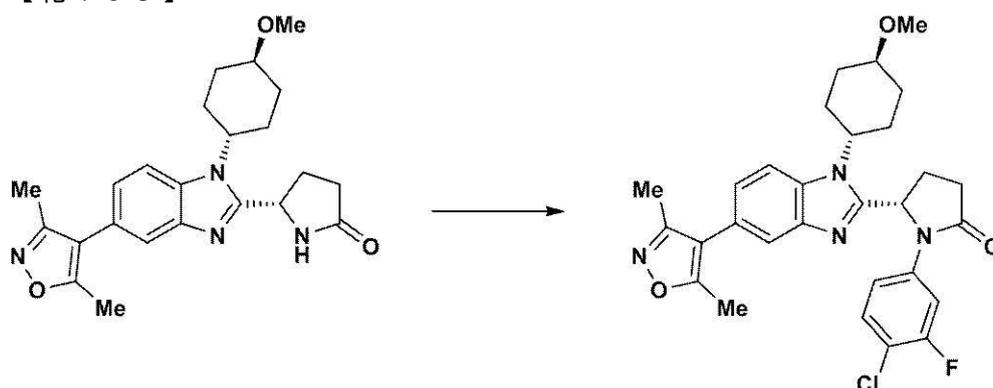
30

【0723】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0724】

【化168】



40

【0725】

CuTMEDA (8.53 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.37 μ l, 0.129 mmol)、中間体 E 8 (50 mg, 0.122 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸(23.48 mg, 0.

50

135 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (36 mg, 54%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.28 min (方法 1), m/z 537 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.80 - 2.50 (m, 3H), 2.36 (m, 5H), 2.19 (m, 5H), 2.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.46 (dq, J = 35.4, 11.8 Hz, 2H).

【0726】

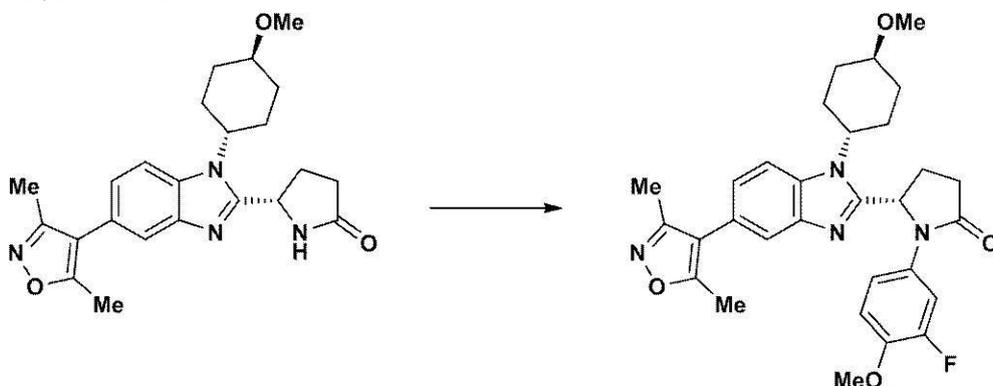
実施例86: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0727】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0728】

【化169】



【0729】

CuTMEDA (8.53 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.37 μ l, 0.129 mmol)、中間体 E 8 (50 mg, 0.122 mmol)および(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(22.88 mg, 0.135 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (16 mg, 24%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.01 min (方法 1), m/z 533 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 - 3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 15.9, 9.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.14 - 2.08 (m, 4H), 1.87 (s, 1H), 1.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 13.3 Hz, 2H).

【0730】

実施例87: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

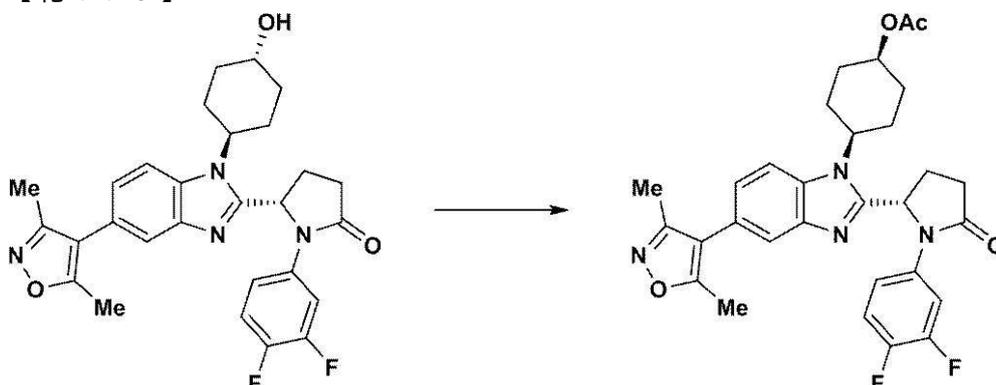
50

【0731】

(1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル アセテート

【0732】

【化170】



10

【0733】

DIAD (110 μ L, 0.566 mmol)を、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (150 mg, 0.290 mmol)、酢酸 (50 μ L, 0.873 mmol)およびトリフェニルホスフィン (200 mg, 0.763 mmol)のテトラヒドロフラン (2 mL)溶液に加え、次いで、室温で1時間攪拌した。DIAD (110 μ L, 0.566 mmol)を加え、混合物をさらに18 h攪拌した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上で濃縮し、次いで、このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 5-25%THF/CH₂Cl₂)で精製して、(1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル アセテート(109 mg, 66%)を白色固体として得た; Rt 2.20 min (方法 1), m/z 549 (M+H)⁺ (ES⁺);

20

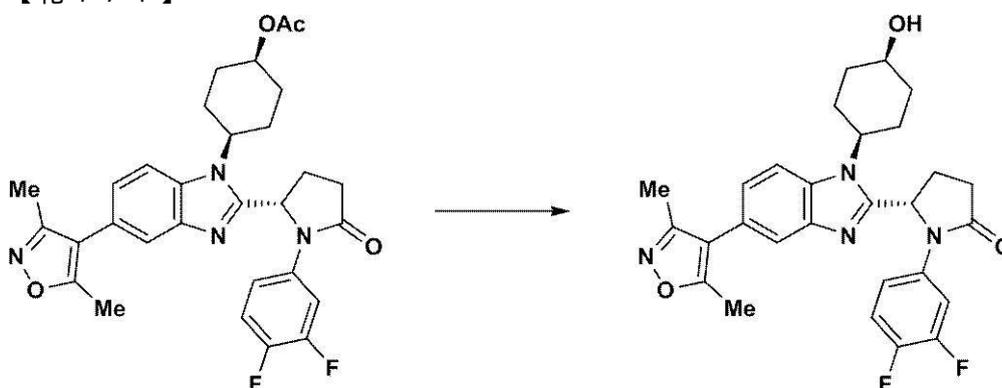
【0734】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

30

【0735】

【化171】



40

【0736】

炭酸カリウム (50 mg, 0.362 mmol)を、(1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル アセテート(108 mg, 0.191 mmol)のメタノール (3 mL)およびテトラヒドロフラン (3 mL)の溶液に加え、次いで、室温で1時間攪拌

50

した。メタノール (8 mL)、続いて1.0 M 塩化水素水溶液 (1.0 ml, 1.000 mmol)を加えた。溶液をSCX (1 g)上に充填し、メタノール (3 x 10 mL)で洗浄した。生成物を0.7 M アンモニアメタノール (3 x 5ml)溶液で溶出して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (97 mg, 0.182 mmol, 収率95%)を白色固体として得た; Rt 1.81 min (方法 1), m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 2.81 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.50 (m, 4H).

【0737】

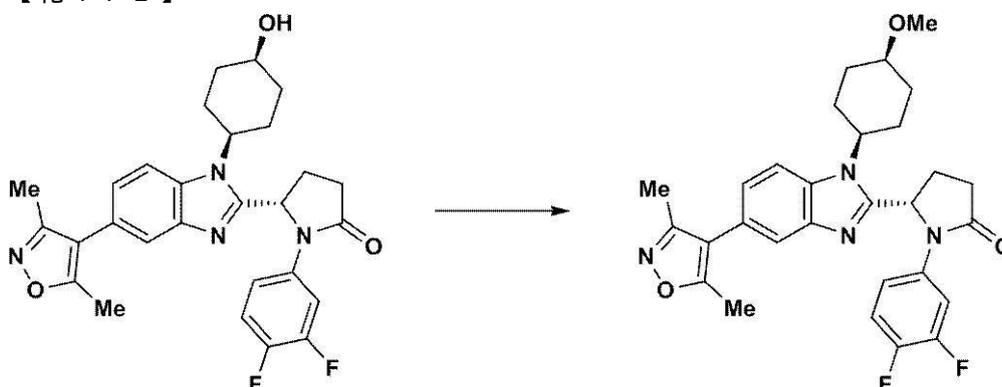
実施例88: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0738】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0739】

【化172】



【0740】

水素化ナトリウム、60%鉍油分散体 (5 mg, 0.125 mmol)を、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (51 mg, 0.096 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)溶液に加え、次いで、2分間室温で攪拌した。ヨードメタン (7 μ L, 0.112 mmol)を加え、次いで混合物を室温で終夜攪拌した。塩化アンモニウム (15 mg, 0.280 mmol)を加え、次いで混合物をCompanion上のクロマトグラフィ (RP フラッシュ C18) (12 g カラム, 15-75% MeCN/水 0.1%ギ酸)で精製し、次いで、Companion上のクロマトグラフィ (4 g カラム, 5-15% THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (6 mg, 11%)を白色固体として得た; Rt 2.22 min (方法1), m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1 H), 3.36 (s, 3H), 2.82 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.75 - 1.52 (m, 4H).

【0741】

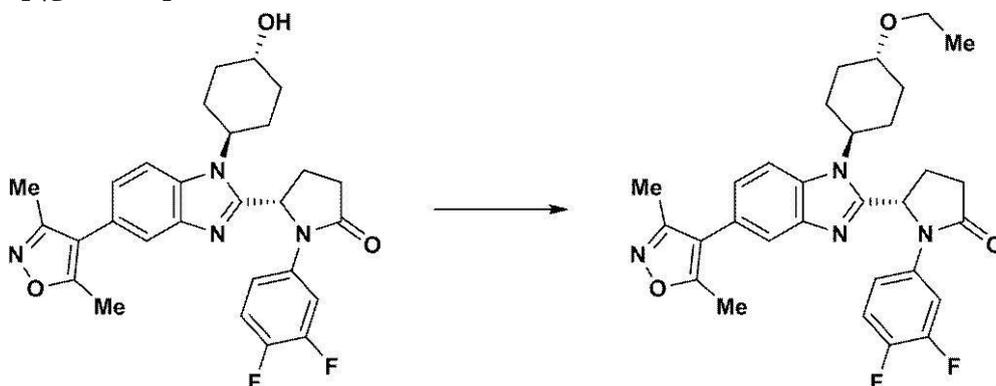
実施例89: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,4s)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0742】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0743】

【化173】



10

【0744】

NaHMDS (148 μ L, 0.148 mmol)を、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (75 mg, 0.148 mmol)の乾燥THF (849 μ L, 10.36 mmol)の懸濁液に0 で加えた。懸濁液を5分間攪拌した。DMF (894 μ L, 11.55 mmol)を加えて固体を溶解した。次いで、エチル ヨージド (14.36 μ L, 0.178 mmol)を滴下した。4.5 h 攪拌した後、反応をDCM (5 mL)で希釈し、飽和の塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)で洗浄した。層を分離し、有機層を水(5 mL)で洗浄した。有機物を合わせ、減圧下で濃縮して、茶色油状物を得た。これをクロマトグラフィーカラム(4 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)、次いで、(4 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-エトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (10.6 mg, 13%)を白色固体として得た; Rt 2.25 min (方法1), m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m+q, 3H), 2.81 - 2.50 (m, 3H), 2.41 - 2.26 (m+s, 5H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

20

30

【0745】

実施例90: (5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

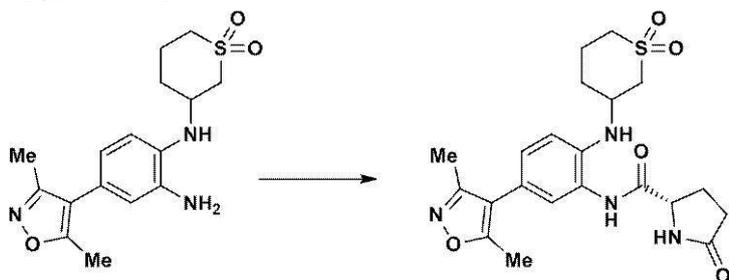
【0746】

(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体D9)

【0747】

50

【化174】



【0748】

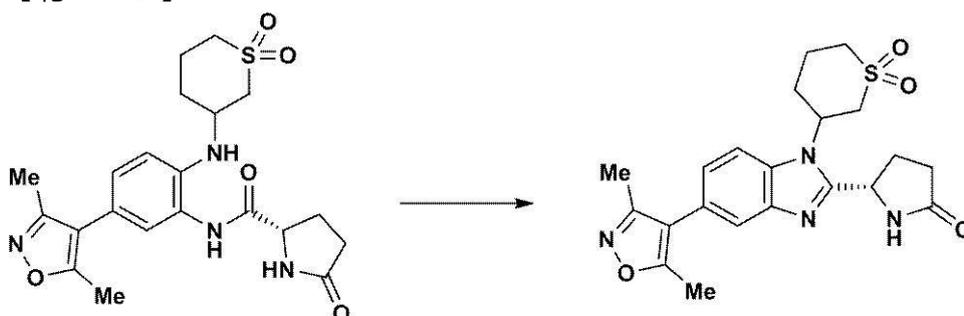
中間体 C9 (1.8 g, 5.37 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(V) (2.245 g, 5.90 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.762 g, 5.90 mmol) およびトリエチルアミン (2.24 mL, 16.10 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を、室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL) および水 (100 mL) 間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を水 (100 mL) で洗浄し、PhaseSep(copyright)に通し、真空下で留去して、(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D9 (1.05 g, 35%) を粗残渣として得た; Rt 1.42 min (方法 1), m/z 447 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0749】

(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E9)

【0750】

【化175】



【0751】

(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (1.05 g, 2.352 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液を、48時間80 °C に加熱し、次いで、RTに放冷した。反応をRTまで冷却し、減圧下で濃縮して、茶色油状物を得た。これをMeOHに溶解し、次いで、SCX カラム上に充填した。カラムをMeOHで洗浄し、次いで、生成物を7 M アンモニアMeOH溶液 (30 ml) で溶出した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮し、次いで、ジエチルエーテル (15 mL) で超音波処理し、再び濃縮して、茶色固体 (520 mg) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/AcOEt: 100/0ないし60/40 次いで、DCM/10%MeOH in DCM: 60/40ないし0/100) による精製で、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (0.295 g, 27%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.33 min (方法 1), m/z 429 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0752】

(5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

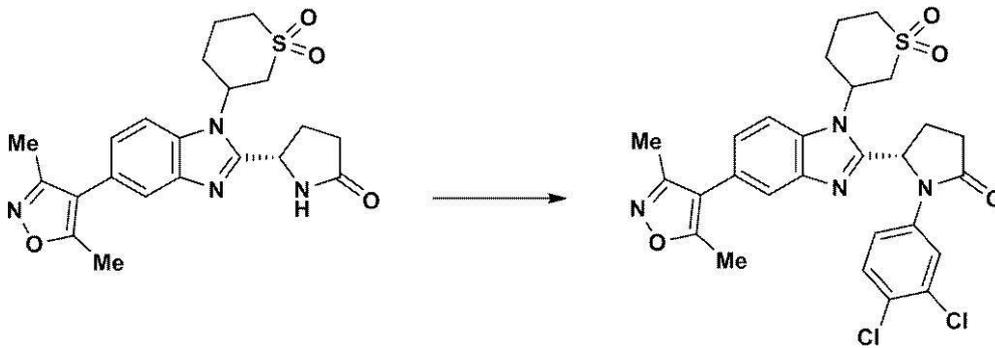
30

40

50

【 0 7 5 3 】

【 化 1 7 6 】



10

【 0 7 5 4 】

CuTMEDA (8.13 mg, 0.018 mmol)を、DBU (0.018 mL, 0.123 mmol)、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.117 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (24.49 mg, 0.128 mmol)のアセトニトリル (3.535 mL, 67.7 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(5S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (30.6 mg, 43%)を黄色固体として得た; Rt 2.10 min (方法 1), m/z 573 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 7.33 (dd, 0.5H), 7.21 (ddd, J = 8.4, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 6.39 - 6.24 (m, 0.5H), 6.02 - 5.90 (m, 0.5H), 4.99 - 4.89 (m, 0.5H), 4.88 - 4.75 (m, 0.5H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 3H), 2.36 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.27 - 2.06 (m+d, 5H), 2.07 - 1.92 (m, 1H).

20

30

【 0 7 5 5 】

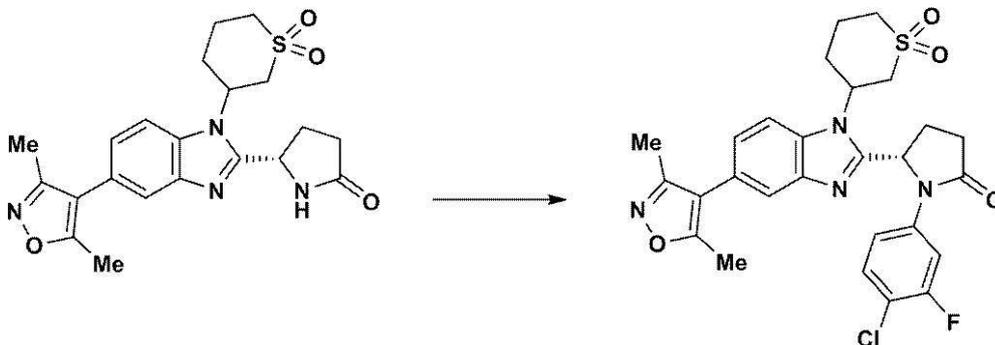
実施例91: (5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 7 5 6 】

(5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 7 5 7 】

【 化 1 7 7 】



40

50

【0758】

CuTMEDA (8.13 mg, 0.018 mmol)を、DBU (0.018 mL, 0.123 mmol)、中間体 E 9 (50 mg, 0.117 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸(22.38 mg, 0.128 mmol)のアセトニトリル (3.535 mL, 67.7 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。15 h 攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(5S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (34 mg, 50%)を黄色固体として得た; Rt 2.03 min (方法 1), m/z 557 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.87 (ddd, J = 12.9, 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 0.5H), 5.99 - 5.86 (m, 0.5H), 4.99 - 4.87 (m, 0.5 H), 4.86 - 4.75 (m, 0.5H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.86 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, J = 1.8 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.27 - 2.01 (m+d, 6H), 1.99 (m, 1H).

10

【0759】

実施例92: (5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

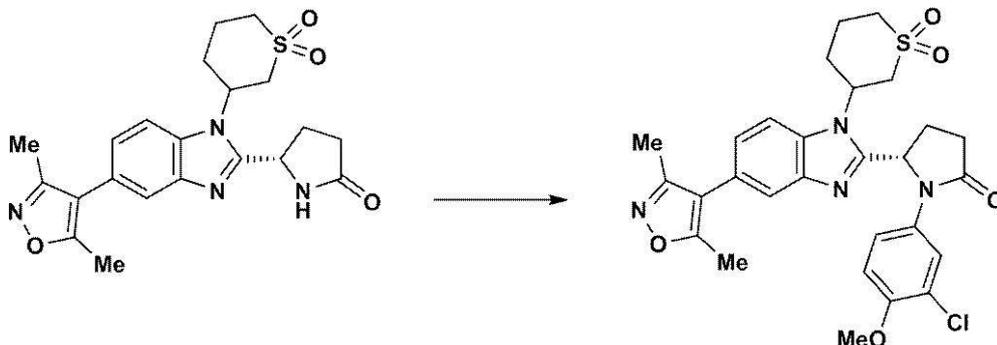
20

【0760】

(5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0761】

【化178】



30

【0762】

CuTMEDA (8.13 mg, 0.018 mmol)を、DBU (0.018 mL, 0.123 mmol)、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.117 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(23.93 mg, 0.128 mmol)のアセトニトリル (3.53 mL, 67.7 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (27 mg, 39%)を黄色固体として得た; Rt 1.84 min (方法 1), m/z 569 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.16 - 8.03 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 39.1, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, 0.5H), 7.25 - 7.15 (m, 1.5H), 7.06 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.19 - 6.12 (m, 0.5H), 5

40

50

.94 - 5.87 (m, 0.5H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.80 - 2.52 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.37 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.20 (d, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.70 (m, 1H).

【0763】

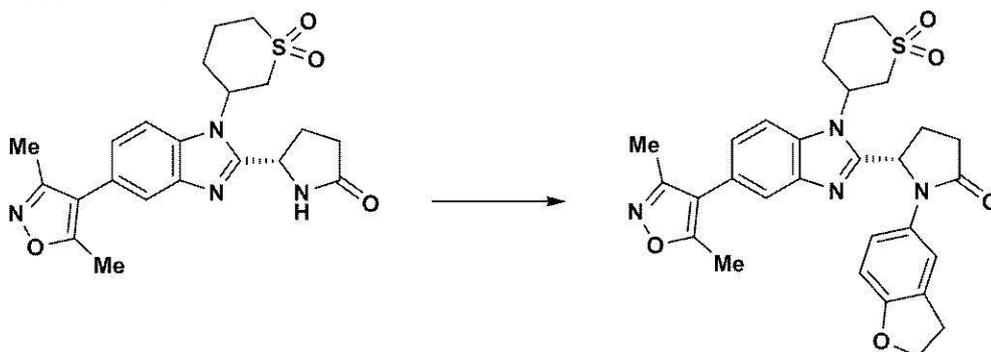
実施例93: (5S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0764】

(5S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0765】

【化179】



【0766】

CuTMEDA (8.13 mg, 0.018 mmol)を、DBU (0.018 mL, 0.123 mmol)、中間体 E 9 (50 mg, 0.117 mmol)および(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ボロン酸 (21.05 mg, 0.128 mmol)のアセトニトリル (3.53 mL, 67.7 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(5S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (28 mg, 42%)を黄色固体として得た; Rt 1.72 min (方法 1), m/z 547 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 44.0, 2.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 0.5H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 0.5H), 6.63 (dd, J = 14.3, 8.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 0.5H), 5.87 - 5.79 (m, 0.5H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 3H), 2.86 - 2.54 (m, 2H), 2.50 (p, J = 1.8 Hz, 2H), 2.39 (m+d, J = 4.1 Hz, 4H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H).

【0767】

実施例94: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0768】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D10)

【0769】

10

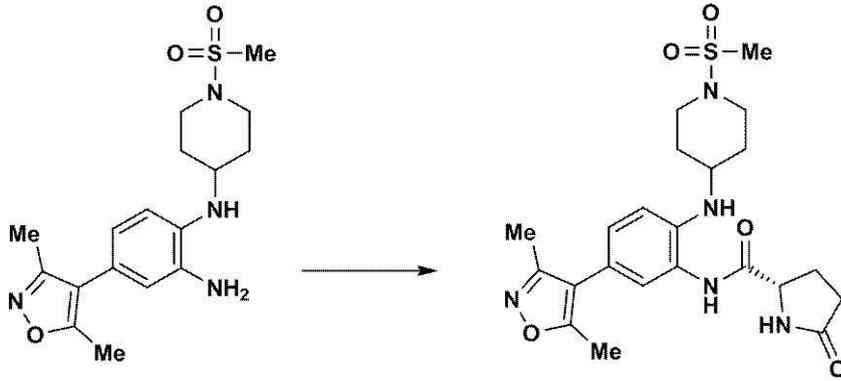
20

30

40

50

【化 1 8 0】



10

【 0 7 7 0】

中間体 C10 (1.97 g, 5.41 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(V) (2.26 g, 5.95 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.768 g, 5.95 mmol)およびTEA (2.26 mL, 16.22 mmol)のDMF (20 mL)溶液を、室温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を水 (100 mL)で洗浄し、PhaseSep(copyright)カートリッジに通し、真空下で留去して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D10 (1.92 g, 68%)を得た。これをさらに精製することなく用いた; Rt 1.55 min (方法 1), m/z 476 (M+H)⁺ (ES⁺).

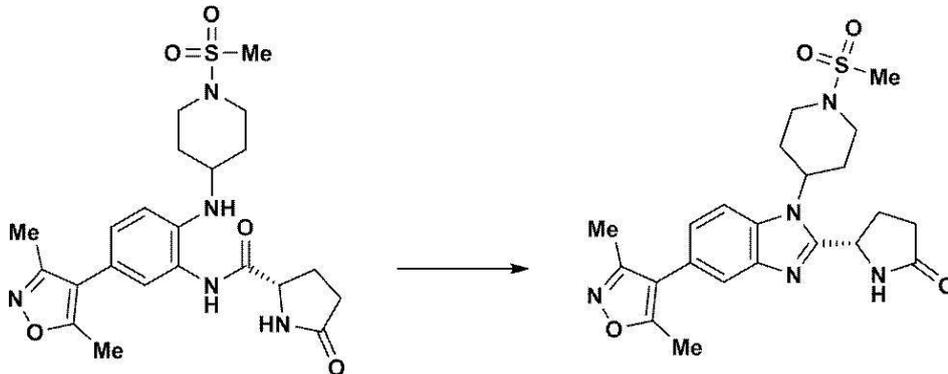
20

【 0 7 7 1】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E10)

【 0 7 7 2】

【化 1 8 1】



30

【 0 7 7 3】

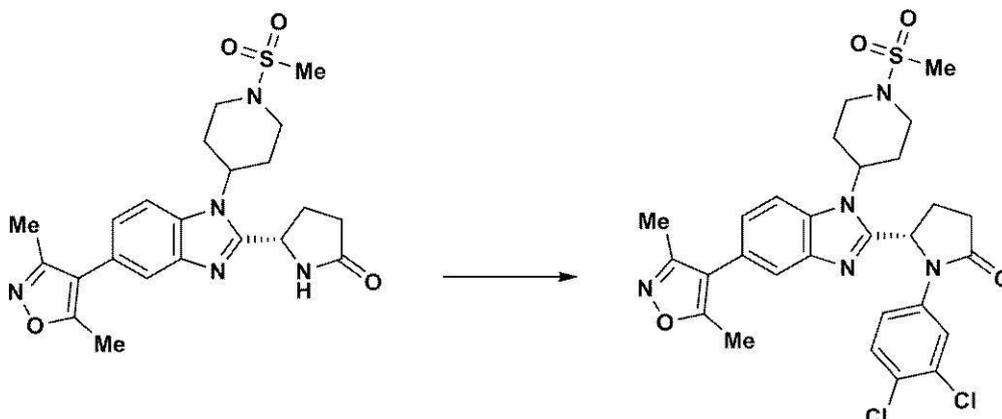
中間体 D10 (1.92 g, 4.04 mmol)の酢酸(5 mL)溶液を、48時間80 に加熱し、次いで、rtまで放冷した。反応混合物を後処理および精製のためにFLに通した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ベージュ色固体を得た。MeOH (5 mL)、続いてDCM (5 mL)を加えた。ベージュ色懸濁液をPhaseSep(copyright)カートリッジに通してろ過した。固体をMeOH (4mL)、続いてジエチルエーテル (10 mL)で洗浄した。固体をDCM (100mL)に溶解し、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 50 mL)で洗浄した。有機物を水 (100 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E10 (0.798 g, 41%)を白色固体として得た; Rt 1.34 min (方法 1), m/z 458 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

【 0 7 7 4】

50

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
【0775】
【化182】



10

【0776】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (0.017 ml, 0.115 mmol)、中間体 E 10 (0.050 g, 0.109 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (0.023 g, 0.120 mmol)のアセトニトリル (3.31 ml, 63.4 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。反応混合物は灰色懸濁液である。DCM (1.5 mL)を、反応混合物に加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (33 mg, 48%)を黄色固体として得た; Rt 2.19 min (方法 1), m/z 602 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m+s, 5H), 2.81 - 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H).

20

30

【0777】

実施例95: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0778】

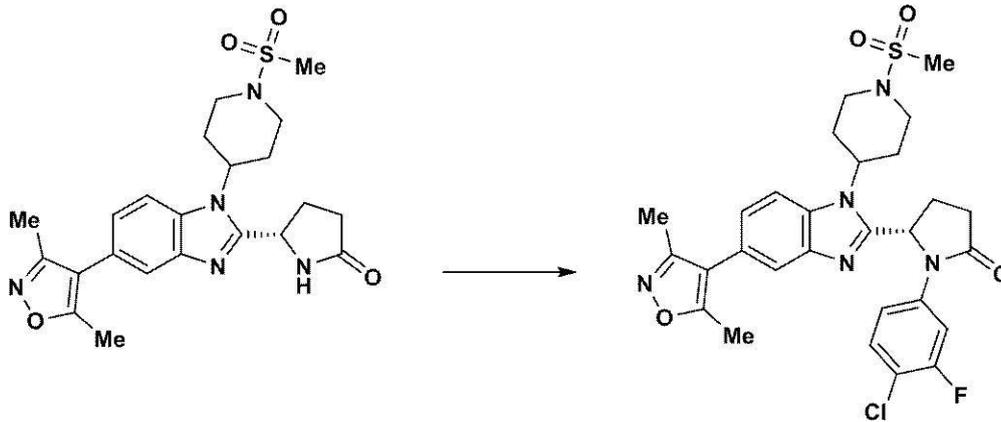
(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0779】

40

50

【化 1 8 3】



10

【0 7 8 0】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (17.30 μ L, 0.115 mmol)、中間体 E 10 (50 mg, 0.109 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸(20.96 mg, 0.120 mmol)のアセトニトリル (3310 μ L, 63.4 mmol)およびDCM (1.5 mL)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (36 mg, 55%)を白色固体として得た; Rt 2.08 min (方法 1), m/z 587 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.85 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.13 - 2.98 (m+s, 5H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 3H).

20

【0 7 8 1】

実施例96: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

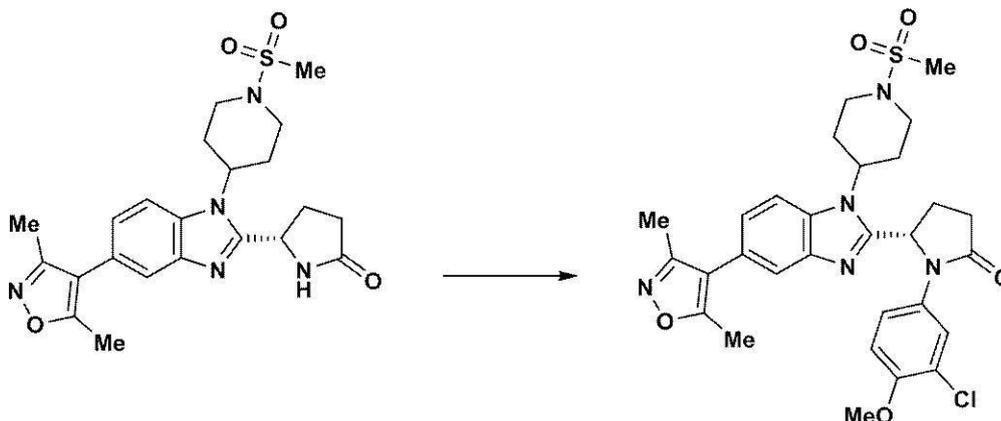
30

【0 7 8 2】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0 7 8 3】

【化 1 8 4】



40

50

【0784】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (17.30 μ L, 0.115 mmol)、中間体 E 10 (50 mg, 0.109 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(22.41 mg, 0.120 mmol)のアセトニトリル (3310 μ L, 63.4 mmol)およびDCM (1.5 mL)の溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチル スルホニル) ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (33.8 mg, 51 %)白色固体として得た; Rt 1.90 min (方法 1), m/z 598 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6 -DMSO) : 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.10 - 2.96 (m+s, 5H), 2.77 (dt, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m+s, 4H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H).

10

【0785】

実施例97: (S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

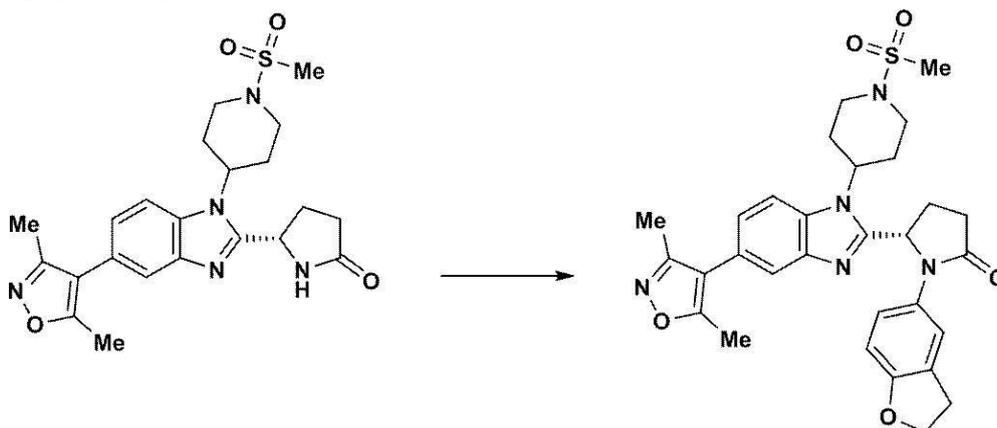
20

【0786】

(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0787】

【化185】



30

【0788】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (17.30 μ L, 0.115 mmol)、中間体 E 10 (50 mg, 0.109 mmol)および(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ボロン酸 (19.71 mg, 0.120 mmol)のアセトニトリル (3310 μ L, 63.4 mmol)およびDCM (1.5 mL)の溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (32 mg, 50%)を白色固体として得た; Rt 1.75 min (方法 1), m/z 576 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz,

40

50

1H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.78 (dt, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m+s, 5H), 2.26 - 2.16 (m+s, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H).
【0789】

実施例98: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

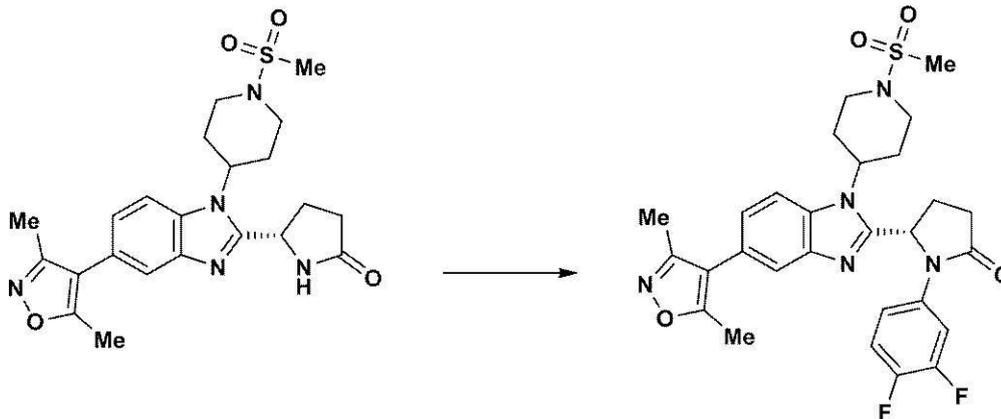
【0790】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

【0791】

【化186】



20

【0792】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (17.30 μ l, 0.115 mmol)、中間体 E 10 (50 mg, 0.109 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (18.98 mg, 0.120 mmol)のアセトニトリル (3310 μ L, 63.4 mmol)およびDCM (1.5 mL)の溶液に15時間40で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (4g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (41.9 mg, 66%)をベージュ色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 570 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.83 (ddd, J = 13.3, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.11 - 2.93 (m+s, 5H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H).

30

40

【0793】

実施例99: (S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

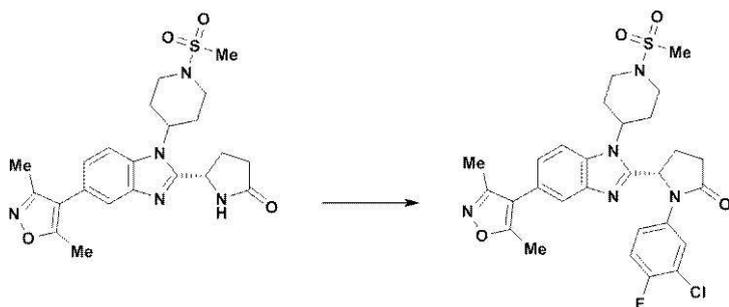
【0794】

(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0795】

50

【化187】



10

【0796】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (17.30 μ l, 0.115 mmol)、中間体 E 10 (50 mg, 0.109 mmol)および(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ボロン酸(20.96 mg, 0.120 mmol)のアセトニトリル (3310 μ L, 63.4 mmol)およびDCM (1.5 mL)の溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (4g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (35.5 mg, 54%)をベージュ色固体として得た; Rt 2.03 min (方法 1), m/z 586 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 1H), 3.82 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.11 - 2.96 (m+s, 5H), 2.81 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H).

20

【0797】

実施例100: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

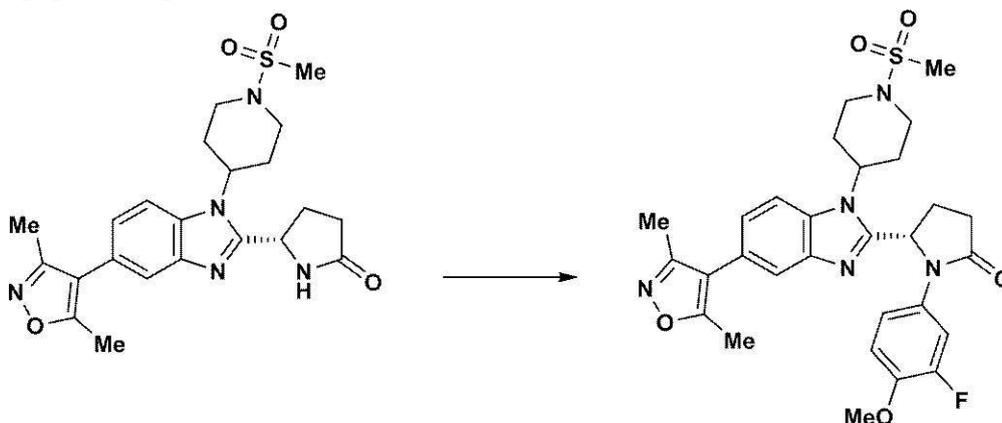
【0798】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

30

【0799】

【化188】



40

【0800】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (17.30 μ l, 0.115 mmol) 中間体 E10 (50 mg, 0.109 mmol)および(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(20.43 mg, 0.

50

120 mmol)のアセトニトリル (3310 μ L, 63.4 mmol)およびDCM (1.5 mL)の溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (36.4 mg, 55%)をベージュ色固体として得た; Rt 1.85 min (方法 1), m/z 582 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.03 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m+s, 5H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H).

10

【0801】

実施例101: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(1-(1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

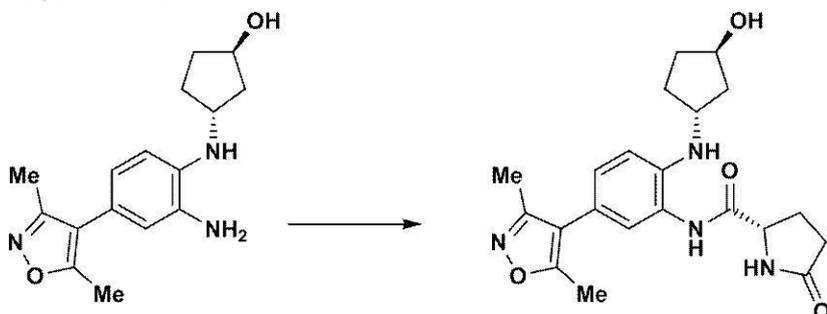
【0802】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D11)

【0803】

20

【化189】



30

【0804】

中間体 C11 (450 mg, 1.566 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (222 mg, 1.723 mmol)、HATU (655 mg, 1.723 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (222 mg, 1.723 mmol)およびTEA (655 μ L, 4.70 mmol)のDMF (121 μ l, 1.566 mmol)溶液を、室温で15時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(200 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を食塩水 (100ml)で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗紫色混合物を得た。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D11 (57 mg, 9%)を白色粘着性の固体として得た; Rt 1.31 min (方法 1), m/z 399 (M+H)⁺ (ES⁺); より多くの生成物は、水層を真空下で濃縮することにより得た。得られた固体をDCM (2 x 50 mL)およびMeOH (50 mL)で洗浄した。有機物を合わせ、減圧下で濃縮した。黄色残渣をSCX 樹脂 (捕捉および放出)上に充填して、659mgの黄緑色粘着性固体を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (12 g, Compアニオン、DCM/10%MeOH in DCM from 100/0ないし0/100)で精製して、白色無色ガラス状物として単離された、主要の(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D11 (334 mg, 0.830 mmol, 収率53.0%)を得た; Rt 1.31 min (方法 1), m/z 399 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

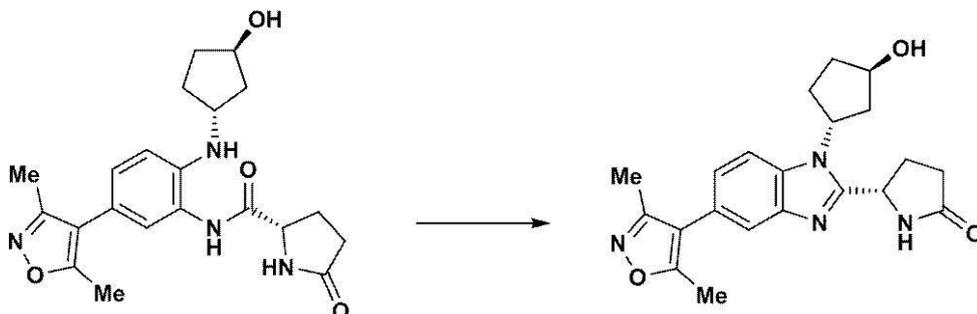
【0805】

50

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E11)

【0806】

【化190】



10

【0807】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D11 (391 mg, 0.981 mmol)を酢酸 (3932 μ L, 68.7 mmol)に溶解し、80 で 15時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、メタノール (20 mL)に再溶解した。固体炭酸カリウム (1.5 g)を加え、混合物を1時間攪拌した。懸濁液のろ過は困難であり、減圧下で濃縮し/シリカゲル上にプレ吸着させた。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 5-15% MeOH/DCM)で精製して、白色固体として単離された、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (140 mg, 36%)を得た; Rt 1.13 min (方法 1), m/z 381 (M+H)⁺ (ES⁺).

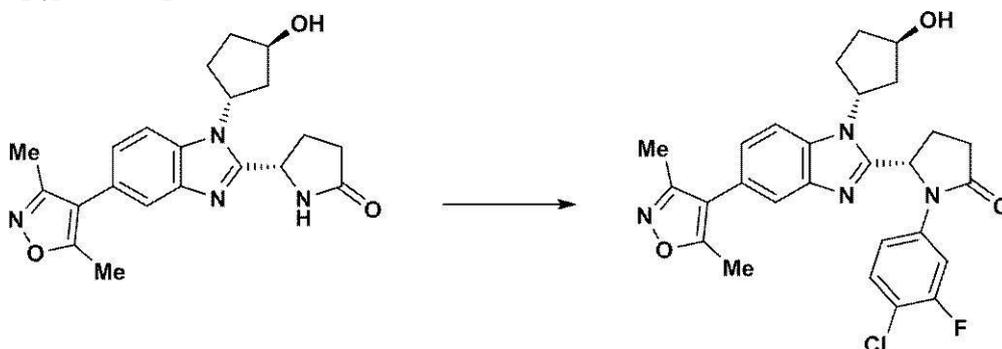
20

【0808】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0809】

【化191】



30

【0810】

CuTMEDA (8.39 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.14 μ L, 0.127 mmol)、中間体 E11 (46 mg, 0.121 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸(23.19 mg, 0.133 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に攪拌しながら18時間40 で加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-5% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (46 mg, 42%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.97 min (方法 1), m/z 508 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.81 (td, J = 12.1, 2.5

40

50

Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (td, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (dt, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 37.6, 7.5 Hz, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.36 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.31-2.27 (m, 4H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

【0811】

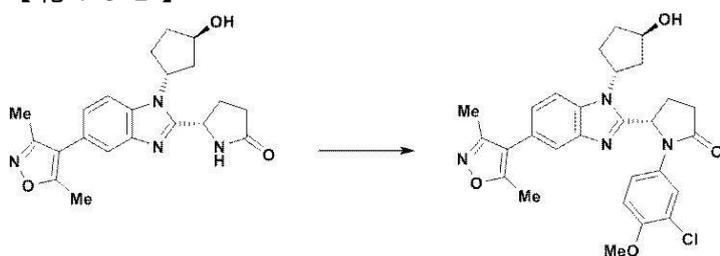
実施例102: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0812】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0813】

【化192】



【0814】

CuTMEDA (8.39 mg, 0.018 mmol)を、DBU (19.14 μ l, 0.127 mmol)、中間体 E 11 (46 mg, 0.121 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(24.79 mg, 0.133 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-5%MeOH in DCM, 勾配分離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (26 mg, 41%)を淡黄色固体として得た; Rt 1.77 min (方法 1), m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 (dd, J = 20.7, 2.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 11.8, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.5, 3.0, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 7.4, 7.7 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.88 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.76 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.76 -2.55 (m, 1H), 2.37 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.30 -2.25 (m, 5H), 2.20 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.2 Hz, 1H).

【0815】

実施例103: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0816】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0817】

10

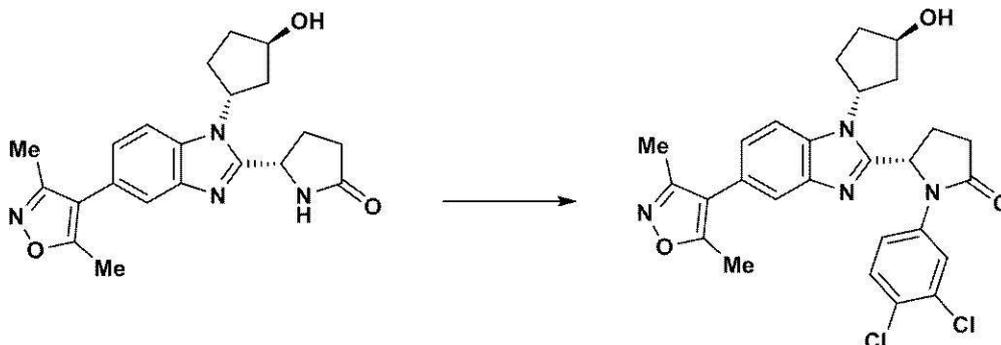
20

30

40

50

【化193】



10

【0818】

CuTMEDA (7.61 mg, 0.016 mmol)を、DBU (17.30 μ L, 0.115 mmol)、中間体 E 11 (50 mg, 0.109 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ポロン酸 (18.98 mg, 0.120 mmol)のアセトニトリル (3310 μ l, 63.4 mmol)およびDCM (1.5mL)の溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (69.3 mg, 38%)をベージュ色固体として得た; Rt 2.04 min (方法 1), m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.97 (dd, J = 19.0, 2.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.46 (ddd, J = 14.9, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J = 8.3, 2.8, 1.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 38.2, 7.2 Hz, 1H), 5.31 (h, J = 8.7 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.61 - 2.46 (m, 1H), 2.43 - 2.21 (m+s, 5H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H).

20

【0819】

実施例104: (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート

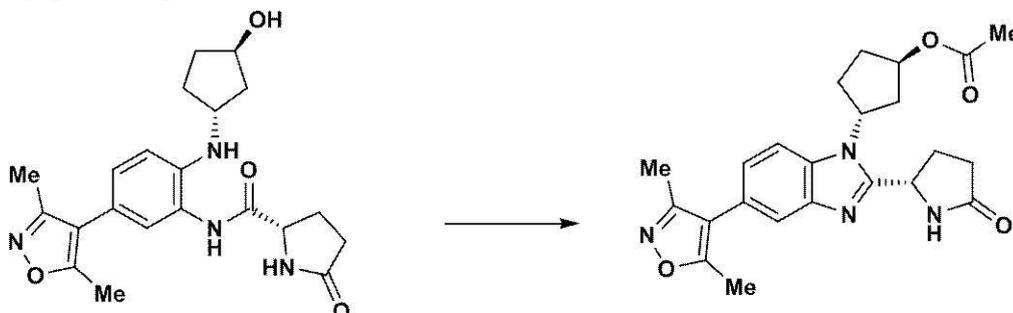
30

【0820】

(1R,3R)-3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート

【0821】

【化194】



40

【0822】

中間体 D11 (1.35 g, 3.39 mmol)を酢酸 (5 mL)に溶解し、80 で18時間攪拌した。反応混合物をRTまで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣をクロマトグラフィー (24 g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製した。(1R,3R)-3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテートを含むフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して

50

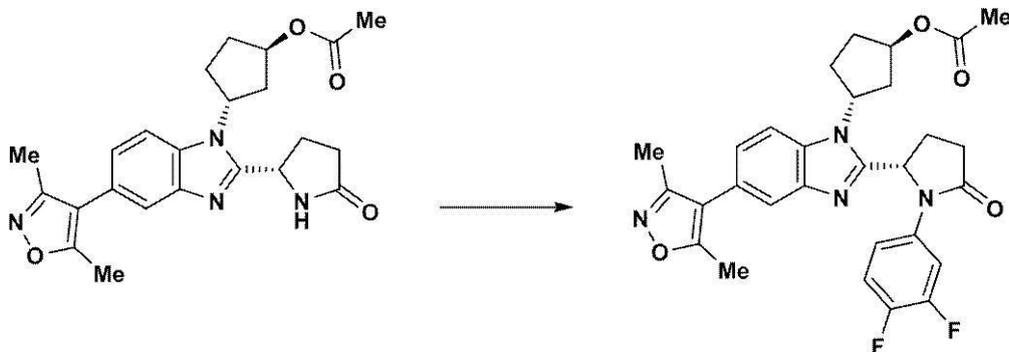
、(1R,3R)-3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート (354 mg, 26%)を白色固体として得た; Rt 1.37 mn (方法 1), m/z 423 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0823】

(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート

【0824】

【化195】



10

【0825】

CuTMEDA (8.24 mg, 0.018 mmol)を、DBU (0.019 mL, 0.124 mmol)、(1R,3R)-3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート (50 mg, 0.118 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(20.56 mg, 0.130 mmol)のアセトニトリル (3.585 mL, 68.6 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。反応混合物をRTまで冷却し、混合物をろ過し、次いで、Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (4g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート(40 mg, 60%)無色ガラス状物として得た; Rt 2.12 min (方法 1), m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 2H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 1H), 2.78 - 2.44 (m, 5H), 2.37 (d, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.20 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.18 - 2.05 (m+d, 5H), 1.92 - 1.80 (m, 1H).

20

30

【0826】

実施例105: (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート

【0827】

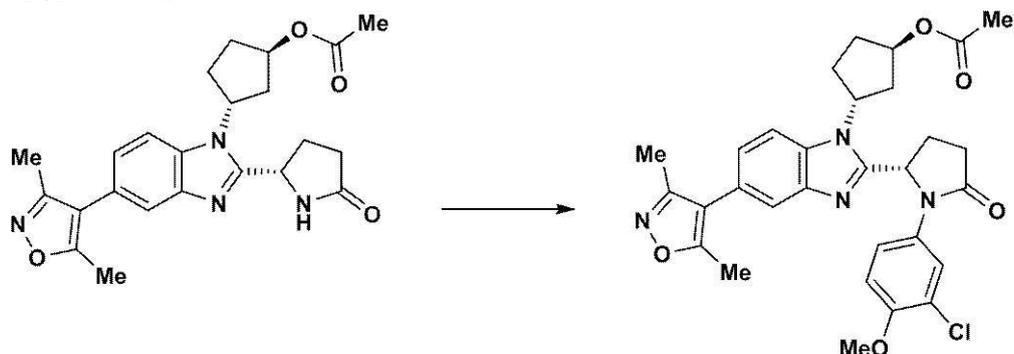
(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート

40

【0828】

50

【化196】



10

【0829】

CuTMEDA (8.24 mg, 0.018 mmol)を、DBU (0.019 mL, 0.124 mmol)、(1R,3R)-3-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート (50 mg, 0.118 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (24.27 mg, 0.130 mmol)のアセトニトリル (3.58 mL, 68.6 mmol)溶液に15時間40 °Cで攪拌しながら加えた。反応混合物をRTまで冷却し、混合物をろ過し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロペンチル アセテート (19.1 mg, 収率27%)をベージュ色固体として得た; Rt 2.06 min (方法 1), m/z 563 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 (dd, J = 22.2, 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 26.2, 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 6.08 (dd, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 5.24 (h, J = 9.3 Hz, 1H), 3.76 (d, 3H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.56 - 2.41 (m, 3H), 2.37 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.26 - 2.09 (m+d, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 1H).

20

【0830】

実施例106: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

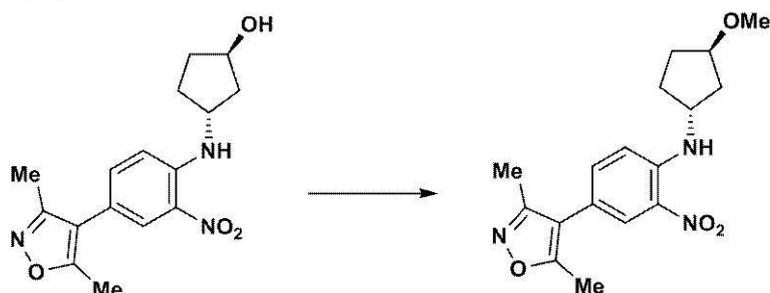
30

【0831】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-2-ニトロアニリン

【0832】

【化197】



40

【0833】

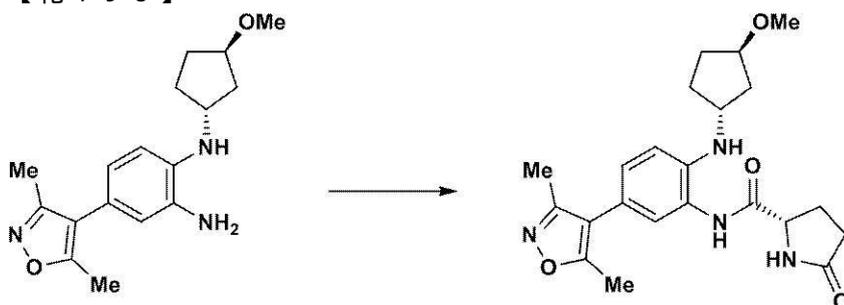
Trans-(1r,3r)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタノール (815 mg, 2.57 mmol)をTHF (1.62E+04 μL, 198 mmol)に溶解する。この溶液を0 °Cまで冷却し、次いで、乾燥THF (0.1 mL)中の18-クラウン-6 (

50

45.8 mg, 0.173 mmol)、続いてNaH (60%in油状物) (113 mg, 2.83 mmol)を加えた。15分間攪拌した後、ヨウ化メチル (177 μ L, 2.83 mmol)を加える。反応をRTまで終夜放置した。15h後、NaH (40mg)を0 で加え、次いで、反応を1時間攪拌した後、ヨウ化メチル (18 μ L)を加えた。18-クラウン-6 (75 mg)を加えた。20分後、さらにヨウ化メチル (18 μ L)を加えた。反応を終夜攪拌し、次いで、飽和の塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、続いて分液ロートでDCM (2 x 5 mL)を加え、有機層を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、留去し、濃縮して、橙色粘着性ゴム状物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (24g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-2-ニトロアニリン (481 mg, 55%)を赤橙色ガラス状物として得た; Rt 2.36 min (方法 1), m/z 332 (M+H)⁺ (ES⁺).
【0834】

10

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル) アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド
【0835】
【化198】



20

【0836】

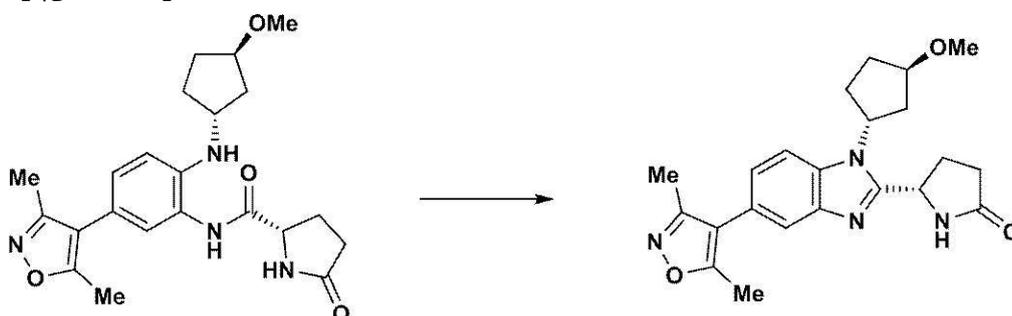
HATU (550 mg, 1.445 mmol)を、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (363 mg, 1.108 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (171 mg, 1.325 mmol)およびDIPEA (0.316 mL, 1.806 mmol)のDMF (3.357 mL, 43.4 mmol)溶液に加え、次いで、室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を食塩水 (100ml)で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗桃色油状物 (693 mg)を得た。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.42 g, 82%)を無色フォーム状物として得た; Rt 1.58 min (方法 1), m/z 413 (M+H)⁺ (ES⁺).
【0837】

30

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル) アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0838】

【化199】



40

50

【0839】

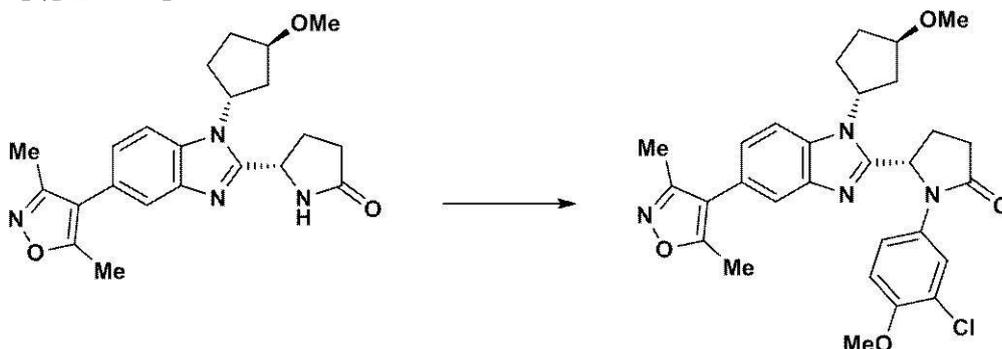
(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.42 g, 0.988 mmol)を酢酸 (3.96 ml, 69.1 mmol)に溶解し、70 °Cで15時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗茶色油状物をフラッシュクロマトグラフィー(4 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製して、桃色フォーム状物として単離された、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (202 mg, 48%)を得た; Rt 1.38 min (方法 1), m/z 395 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0840】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0841】

【化200】



【0842】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ l, 0.133 mmol)、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.127 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (26.0 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (3840 μ L, 73.5 mmol)溶液に22時間40 °Cで攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (41 mg, 57%)を緑色固体として得た; Rt 2.10 min (方法 1), m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 (dd, J = 25.9, 2.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 15.8, 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.4, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 6.07 (ddd, 1H), 5.24 - 5.11 (m, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.76 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 5H), 1.90 - 1.78 (m, 1H).

【0843】

実施例107: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0844】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-メトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

20

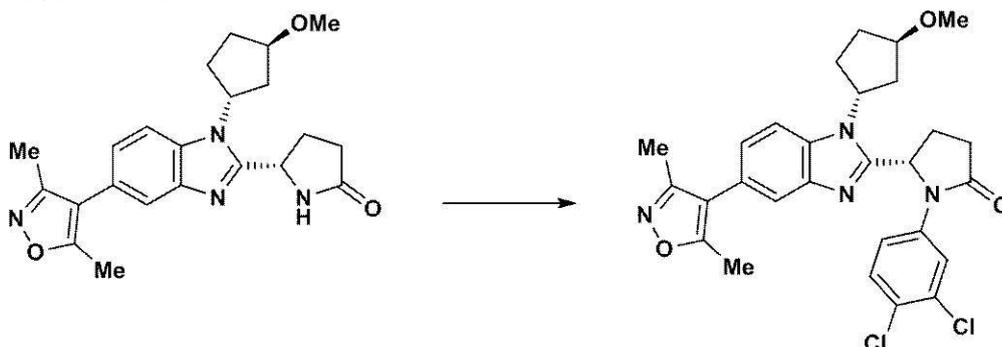
30

40

50

【 0 8 4 5 】

【 化 2 0 1 】



10

【 0 8 4 6 】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ L, 0.133 mmol)、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-メトキシシクロペンチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.127 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(26.6 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (3840 μ L, 73.5 mmol)溶液に22時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (4g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-メトキシシクロペンチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (44 mg, 62%)をベージュ色フォーム状物として得た; Rt 2.37 min (方法 1), m/z 539 (M+H) + (ES+); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.98 (dd, J = 16.4, 2.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 11.7, 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 25.2, 7.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 1H), 3.29 (d, 3H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.44 - 2.28 (m+d, 6H), 2.27 - 2.11 (m+d, 5H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 1H).

20

【 0 8 4 7 】

実施例108: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-メトキシシクロペンチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

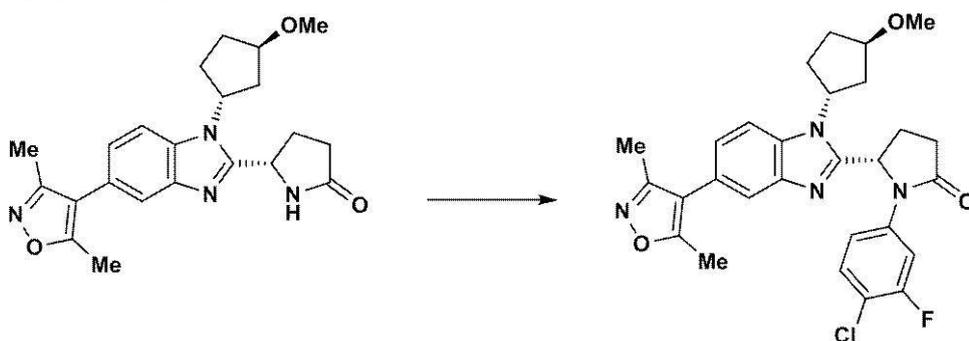
30

【 0 8 4 8 】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-メトキシシクロペンチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 8 4 9 】

【 化 2 0 2 】



40

【 0 8 5 0 】

CuTMEDA (8.83 mg, 0.019 mmol)を、DBU (20.06 μ L, 0.133 mmol)、(S)-5-(5-

50

-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-メトキシシクロペンチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50mg, 0.127 mmol)および(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (24.31 mg, 0.139 mmol)のアセトニトリル (3840 μ L, 73.5 mmol)溶液に15時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-メトキシシクロペンチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (47.8 mg, 68%)をベージュ色固体として得た; Rt 2.25 min (方法 1), *m/z* 523 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.81 (ddd, *J* = 12.1, 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (dt, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 26.0, 7.8 Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.29 (d, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m+d, 6H), 2.26 - 2.11 (m+d, 5H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H).

10

【0851】

実施例110: (S)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

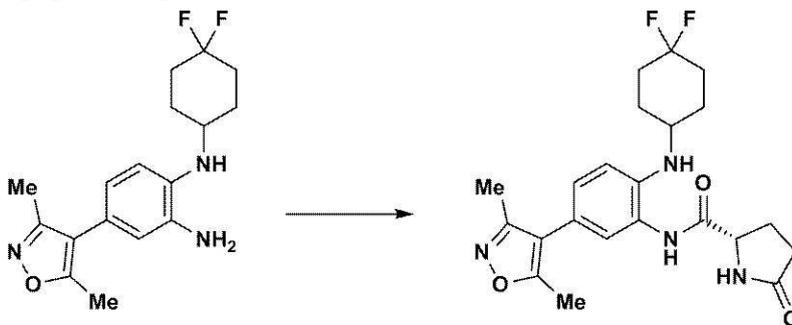
【0852】

(S)-*N*-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D12)

20

【0853】

【化203】



30

【0854】

HATU (600 mg, 1.578 mmol)を、TEA (0.25 ml, 1.794 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 1.936 mmol)および中間体 C12 (500 mg, 1.400 mmol)の*N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水 (40 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した(2 x 40 mL)。合わせた有機相を20%食塩水 (2 x 40 mL)、続いて飽和食塩水 (40 mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-*N*-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (605 mg, 99%)を白色固体として得た; Rt 1.86 min (方法 1), *m/z* 433 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

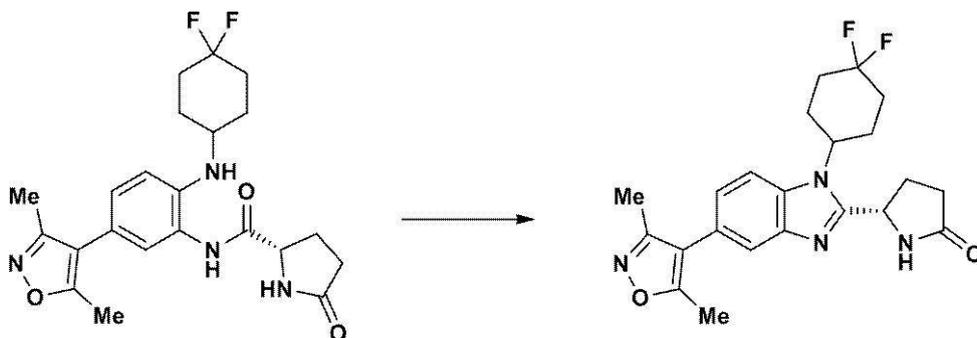
【0855】

(S)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E12)

【0856】

50

【化204】



10

【0857】

中間体 D12 (605 mg, 1.385 mmol)を酢酸 (15 mL)中で2時間80 °Cまで加熱した。大部分の溶媒を減圧下で除去し、次いで、残渣 (ca. 1 mL)を、攪拌した1 M 炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL)にゆっくりと加えた。得られた固体をろ取し、次いでCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 15-75%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E12 (420 mg, 72%)を白色固体として得た; Rt 1.70 min (方法 1), m/z 415 (M+H)⁺ (ES⁺).

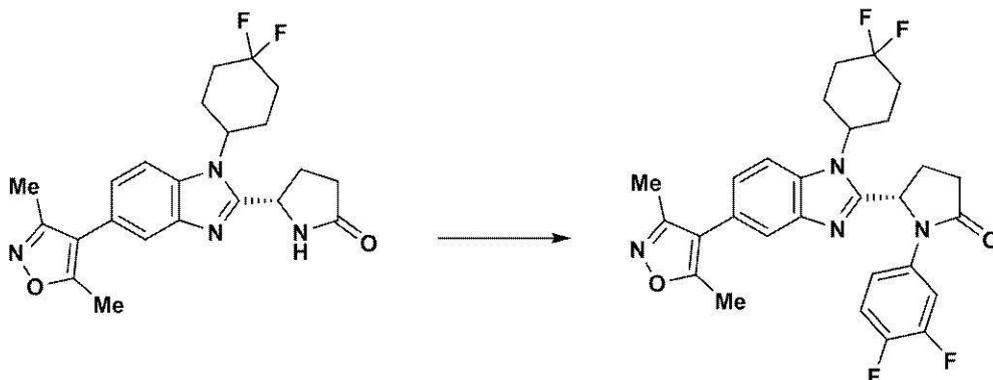
20

【0858】

4-(2-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)-1-(3-(メチルスルホニル)プロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール

【0859】

【化205】



30

【0860】

CuTMEDA (55 mg, 0.118 mmol)を、中間体 E12 (100 mg, 0.239 mmol)のピリジン (3 mL)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分間40 °Cで攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)硼酸 (100 mg, 0.633 mmol)を加え、次いで混合物を2時間40 °Cに加熱した。混合物を酢酸エチル (25 mL)で希釈し、次いで、水 (3 x 25 mL)および飽和食塩水 (25 mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-25%THF)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (106 mg, 83%)を白色固体として得た; Rt 2.32 min; m/z 527 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.84 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.7 Hz), 7.62 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.38 (1H, dt, J=10.5, 9.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.20 - 7.12 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.81 (1H, s), 2.80 - 2.58 (2H, m), 2.60 - 2.52 (1H, m), 2.43 (2H,

40

50

s), 2.36 (3H, s), 2.30 - 2.21 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.17 - 2.08 (1H, m), 2.07 - 1.98 (1H, m), 1.98 - 1.89 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン(0.2%TFA): RT = 4.13 min (5.65 min minor), ~90%ee @ 254 nm.

【0861】

実施例111: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

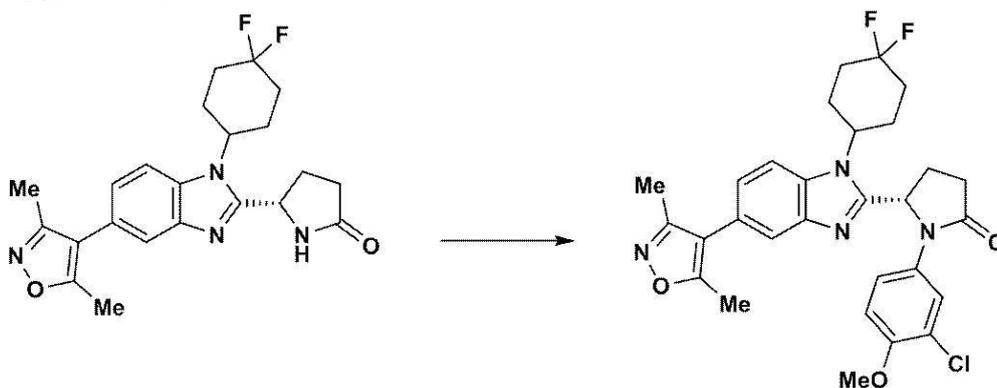
【0862】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

10

【0863】

【化206】



20

【0864】

DBU (0.027 ml, 0.181 mmol)を、中間体 E12 (50 mg, 0.121 mmol)のMeCN (2 ml, 38.3 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (11.21 mg, 0.024 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (33.7 mg, 0.181 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (36 mg, 53%)を褐色固体として得た; Rt 2.26 min; m/z 555 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.78 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.08 - 5.98 (2H, m), 4.89 - 4.77 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.84 - 2.70 (1H, m), 2.70 - 2.58 (1H, m), 2.48 - 2.39 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.29 - 2.21 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.18 - 2.12 (1H, m), 2.04 - 1.93 (1H, m), 1.75 - 1.66 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 ml/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 5.37 min (7.89 m

30

40

【0865】

112: (S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

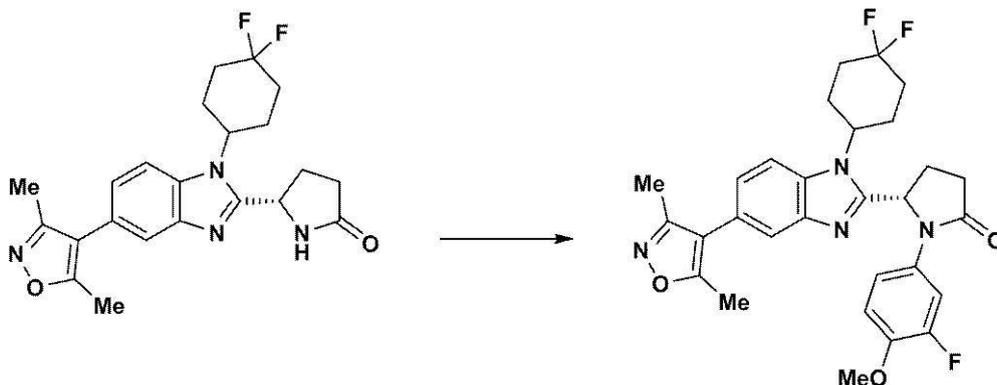
【0866】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0867】

50

【化207】



10

【0868】

DBU (0.027 ml, 0.181 mmol)を、中間体 E12 (50 mg, 0.121 mmol)のMeCN (2 ml, 38.3 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (11.21 mg, 0.024 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (30.8 mg, 0.181 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (44 mg, 67%)を桃色固体として得た; Rt 2.20 min; m/z 539 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.65 - 7.54 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.14 - 7.05 (2H, m), 6.00 (1H, dd, J=8.6, 1.7 Hz), 4.81 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.82 - 2.69 (1H, m), 2.70 - 2.57 (1H, m), 2.46 - 2.38 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.30 - 2.21 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.18 - 2.10 (2H, m), 2.05 - 1.92 (1H, m), 1.82 - 1.70 (1H, m). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 5.54 min (7.90 min minor), ~90%ee @ 254 nm.

20

【0869】

実施例113: (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

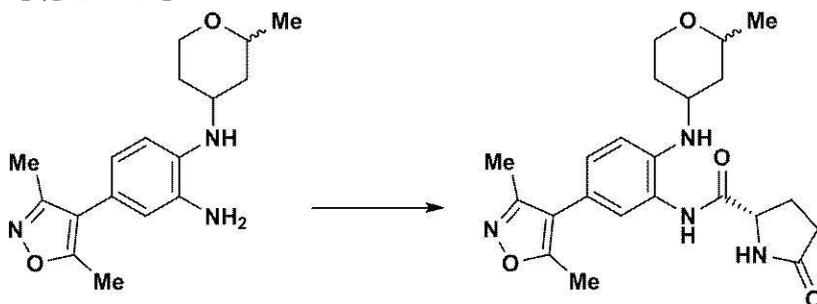
30

【0870】

(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D13)

【0871】

【化208】



40

【0872】

HATU (1.791 g, 4.71 mmol)を、4 中間体 C13 (1.45 g, 4.28 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.608 g, 4.71 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.897 mL, 5.14 mmol)のDMF (8 mL, 103 mmol)溶液に加え、次いで、室温で

50

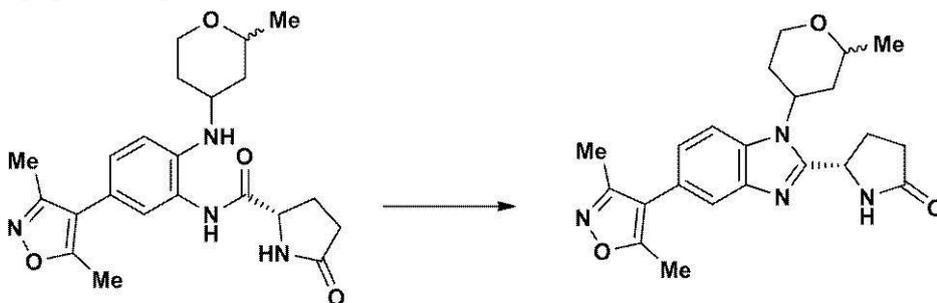
終夜攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機相を 1M HCl 水溶液 (10 mL)、飽和の NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) および飽和食塩水 (3 x 10 mL) で洗浄し、次いで、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、濃縮して、茶色油状物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-10% MeOH/DCM) で精製して、中間体 D13 (1.63 g, 3.91 mmol, 91%) を白色フォーム状物として得た; Rt 1.61 min; m/z 413 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) と一致する 生成物 構造 as の混合物 ジアステレオマー (ratio ~ 9:1) at 95% 純度

【0873】

(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E13)

【0874】

【化209】



10

20

【0875】

中間体 D13 (1.60 g, 3.88 mmol) を酢酸 (8.88 ml, 155 mmol) 中で 20 時間 80 °C まで加熱した。RT まで冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。反応混合物を MeOH (30 mL) で希釈し、固体炭酸カリウム (1 g) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した後、ルーズ (loose) なシリカゲル上に濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-10% (0.7 M アンモニア/MeOH)/DCM) で精製して、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E13 (970 mg, 63%) を褐色固体として得た; Rt 1.36 min; m/z 395 (M+H)⁺ (ES⁺).

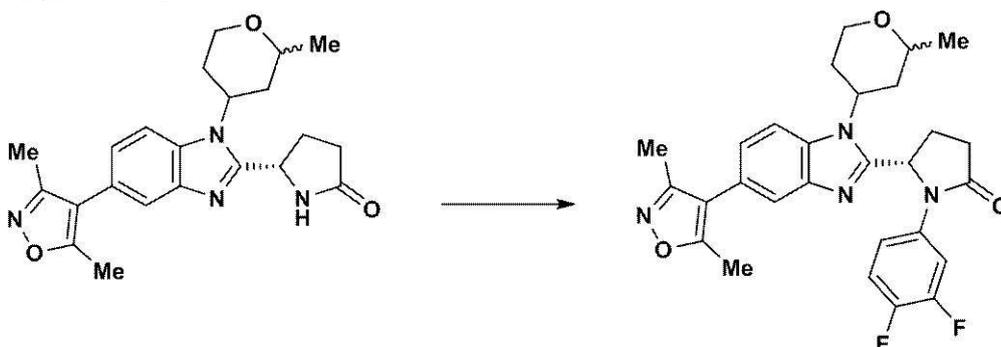
30

【0876】

(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0877】

【化210】



40

【0878】

DBU (0.042 ml, 0.279 mmol) を、中間体 E13 (50 mg, 0.127 mmol) の MeCN (2 ml, 38.3 mmol) 溶液に加え、10 分間攪拌した。CuTMEDA (11.77 mg, 0.025 mmol) を加え、超音波処理し、10 分間攪拌し、次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (40.

50

0 mg, 0.254 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (54 mg, 83%)を淡桃色固体として得た; Rt 2.03 min; m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : NMR 4つのジアステレオマーの混合物と一致している。

【0879】

実施例114: (5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

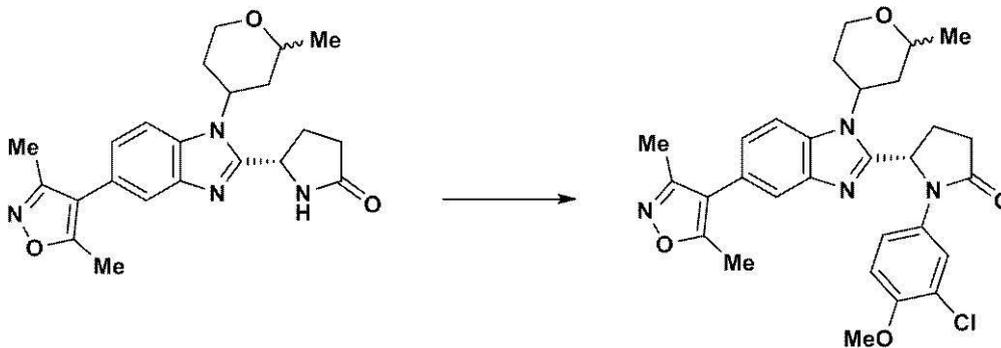
10

【0880】

(5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0881】

【化211】



20

【0882】

DBU (0.042 ml, 0.279 mmol)を、中間体 E13 (50 mg, 0.127 mmol)のMeCN (2 ml, 38.3 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (11.77 mg, 0.025 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、次いで、ボロン酸を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(5S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (48 mg, 0.089 mmol, 70%)を褐色固体として得た; Rt 1.98 min; m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : NMR 4つのジアステレオマーの混合物と一致している。

30

【0883】

実施例115: (5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

40

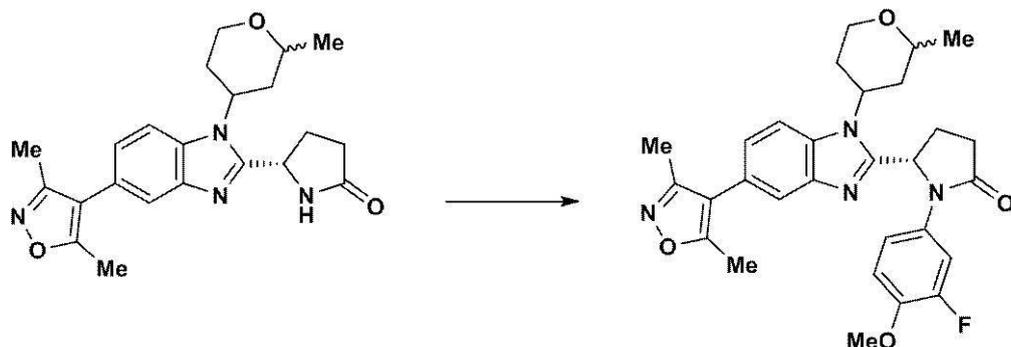
【0884】

(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0885】

50

【化 2 1 2】



10

【 0 8 8 6】

DBU (0.042 ml, 0.279 mmol)を、中間体 E13 (50 mg, 0.127 mmol)のMeCN (2 ml, 38.3 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (11.77 mg, 0.025 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、次いで、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル) ボロン酸 (43.1 mg, 0.254 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (39 mg, 59%)を桃色固体として得た; Rt 1.91 min; m/z 519 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : NMR 4つのジアステレオマーの混合物と一致している。

20

【 0 8 8 7】

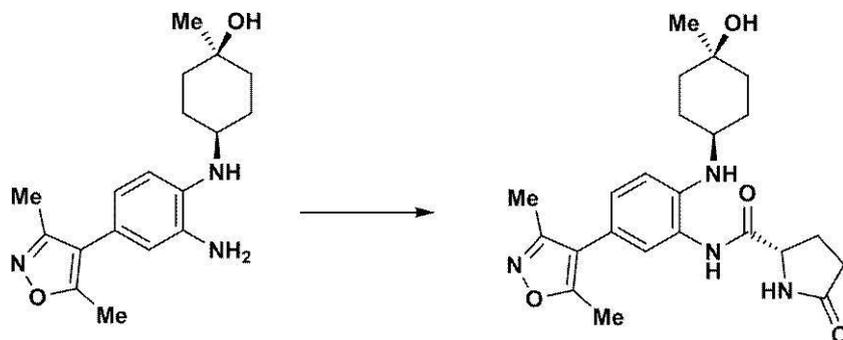
実施例 118: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 8 8 8】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D15)

【 0 8 8 9】

【化 2 1 3】



40

【 0 8 9 0】

HATU (750 mg, 1.972 mmol)を、TEA (0.3 mL, 2.152 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.25 g, 1.936 mmol)および中間体 C15 (574 mg, 1.820 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を食塩水 (100 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 50-100%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボ

50

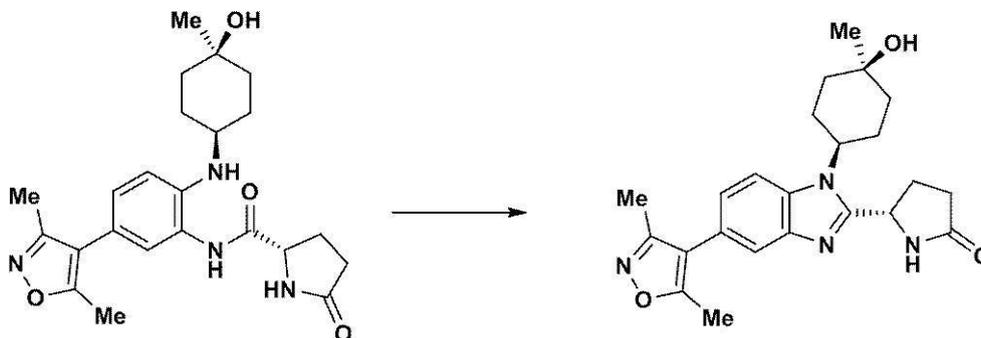
キサミド (773 mg, 収率95%)を薄桃色固体として得た; Rt 1.58 min; m/z 427 (M+H)
+ (ES+).

【0891】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E15)

【0892】

【化214】



10

【0893】

中間体 D15 (750 mg, 1.758 mmol)を酢酸 (15 mL)中で1.5 h 80 °Cまで加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次いで混合物をジクロロメタン(50 mL)およびジエチルアミン (6 mL) に溶解し、ルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 50-75%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル(15 mL)中でトリチュレーションして、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E15 (550 mg, 76%)を白色固体として得た; Rt 1.19 min; m/z 409 (M+H)⁺ (ES⁺).

20

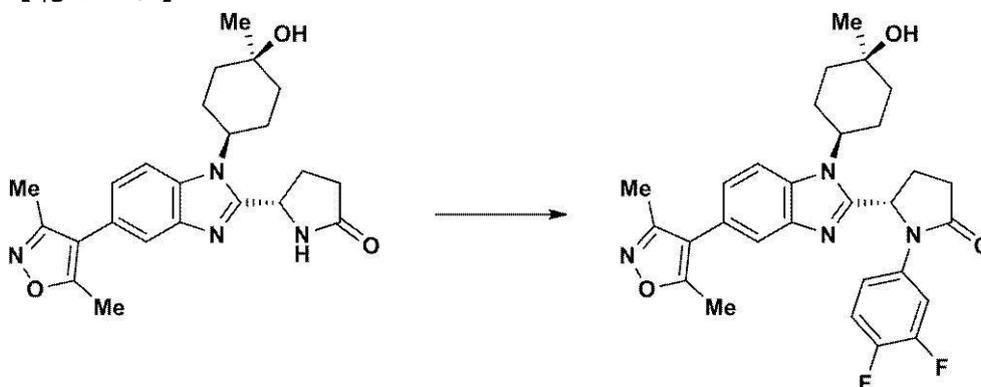
【0894】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

30

【0895】

【化215】



40

【0896】

CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)を、中間体 E15 (70 mg, 0.171 mmol)およびDBU (28 μL, 0.186 mmol)のアセトニトリル (6 mL)の攪拌懸濁液に加えた。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(30 mg, 0.190 mmol)を加え、混合物を3時間70 °Cに加熱した。揮発成分を減圧下で除去し、次いで、残渣をTHFに溶解し、ろ過し、ルーズ(loose)なシリカゲル上に吸着させた。Companion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-1-(3,4-

50

ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (47 mg, 収率52.2%)をベージュ色固体として得た; Rt 1.92 min; m/z 521 (M+H)⁺ (E^{S+}); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.83 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 4.52 (tt, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.82 - 2.52 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 6H), 1.23 (s, 3H).

【0897】

実施例119: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

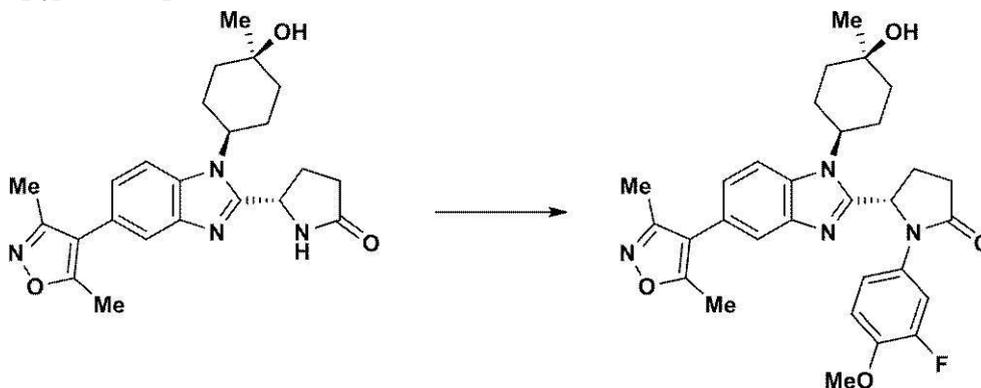
10

【0898】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0899】

【化216】



20

【0900】

中間体 E15 (70 mg, 0.170 mmol)、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (30 mg, 0.177 mmol)、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびDBU (26 μL, 0.172 mmol)のアセトニトリル (3 mL)を2時間70 °Cに加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 5-50%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (43 mg, 47%)を白色固体として得た; Rt 1.78 min; m/z 533 (M+H)⁺ (E^{S+}); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 2H), 6.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62 - 4.32 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

30

40

【0901】

実施例120: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0902】

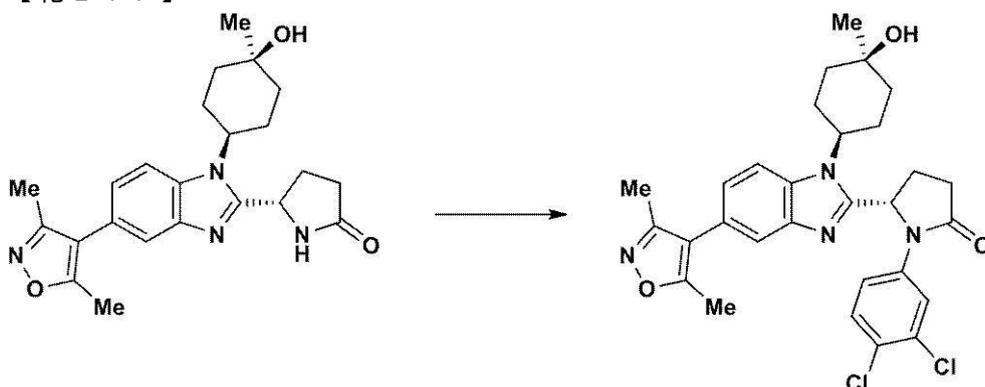
(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン

50

-2-オン

【0903】

【化217】



10

【0904】

中間体 E15 (70 mg, 0.170 mmol)、(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (35 mg, 0.183 mmol)、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびDBU (26 μ l, 0.172 mmol)のアセトニトリル (3 mL)の混合物を、2時間70 に加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 5-50%THF/DCM)で精製し、次いで、エチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (49 mg, 50%)を白色固体として得た; Rt 2.14 min; m/z 553 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.84 - 2.53 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.51 (m, 6H), 1.24 (s, 3H).

20

【0905】

実施例121: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

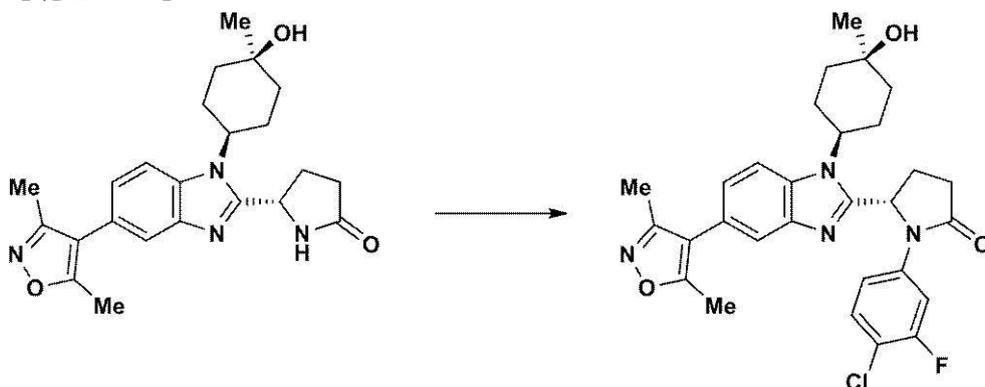
30

【0906】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0907】

【化218】



40

【0908】

50

中間体 E15 (70 mg, 0.170 mmol)、(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (32 mg, 0.184 mmol)、CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)およびDBU (26 μ l, 0.172 mmol)のアセトニトリル (3 mL)の混合物を、2時間70 $^{\circ}$ Cに加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 5-50%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (38 mg, 40%)を白色固体として得た; Rt 2.06 min; m/z 537 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.84 (dd, J = 12.1, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 6.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 2.82 - 2.52 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.81 - 1.52 (m, 6H), 1.24 (s, 3H).

10

【0909】

実施例122: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

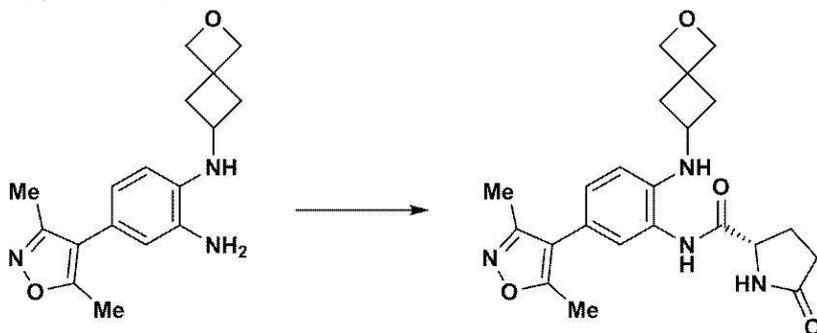
【0910】

(S)-N-(2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルアミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D16)

20

【0911】

【化219】



30

【0912】

中間体 C16 (1.47 g, 4.91 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(V) (2.054 g, 5.40 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.697 g, 5.40 mmol)およびTEA (2.053 mL, 14.73 mmol)のDMF (20 mL)溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を食塩水 (100ml)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮して、紫色油状物を得た。中間体D16 (1.6 g, 3.04 mmol)をさらに精製することなく次の工程で使用した; Rt 1.53 min; m/z 411(M+H)⁺ (ES⁺).

40

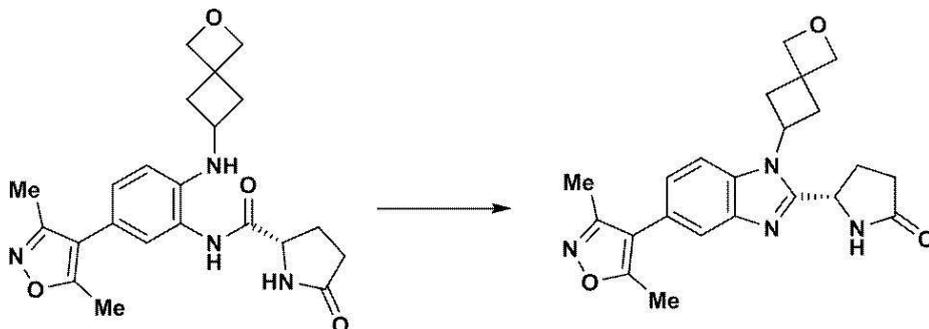
【0913】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (中間体 E16)

【0914】

50

【化220】



10

【0915】

中間体 D16を酢酸 (6 mL)に溶解し、80 °C で18時間攪拌した。反応混合物をRTまで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣をクロマトグラフィー (24g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、粗(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン 中間体 E16 (ca 206 mg, 13%)を得た; Rt 1.53 min; m/z 411(M+H)⁺ (ES⁺).

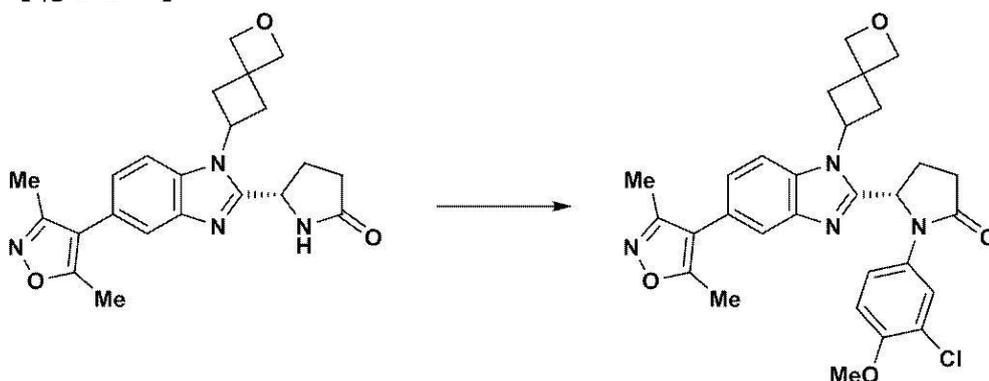
【0916】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

20

【0917】

【化221】



30

【0918】

CuTMEDA (17.75 mg, 0.038 mmol)を、DBU (40.3 μl, 0.268 mmol)、中間体 E16 (100 mg, 0.255 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(52.2 mg, 0.280 mmol)のアセトニトリル (4ml)溶液に、18時間40 °C で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (53 mg, 38%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.91 min; m/z 533 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.91 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.09 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 2.91 - 2.51 (m, 3H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H).

40

【0919】

50

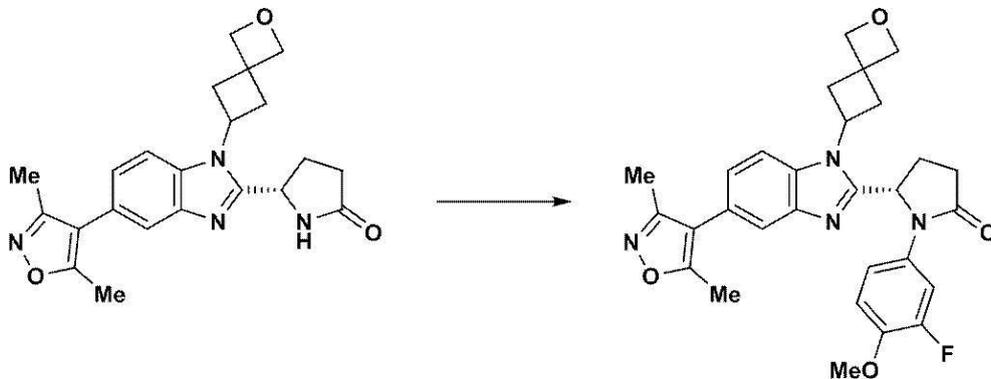
実施例123: (S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0920】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0921】

【化222】



10

20

【0922】

CuTMEDA (17.75 mg, 0.038 mmol)を、DBU (40.3 μ l, 0.268 mmol)、中間体 E 16 (100 mg, 0.255 mmol)および(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(47.6 mg, 0.280 mmol)のアセトニトリル (4 mL)溶液に、18時間40 で攪拌しながら加えた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を最小DCMで取り出し、シリンジフィルターに通し、次いで、溶液をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (43 mg, 32%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.84 min; m/z 517 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.70 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 4.6, 2.0 Hz, 2H), 5.87 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 2.92 - 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H).

30

【0923】

実施例141: (S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0924】

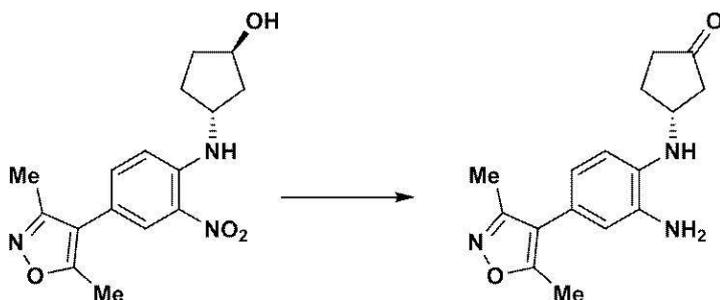
(R)-3-((4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタノン

40

【0925】

50

【化223】



【0926】

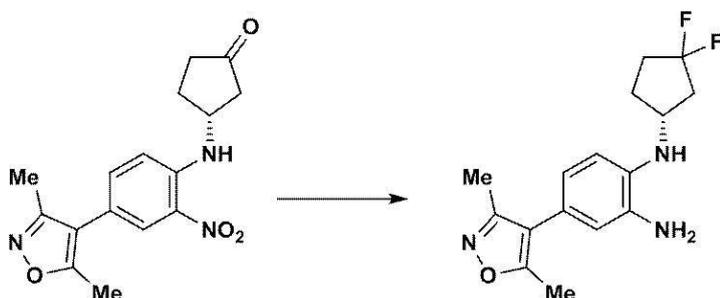
DMSO (101 μ L, 1.418 mmol)のDCM (1703 μ L, 26.5 mmol)の-78 の攪拌溶液を、塩化オキサリルの滴下 (124 μ L, 1.418 mmol)で処理した。-78 15分後、(1R,3R)-3-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタノール(300 mg, 0.945 mmol)のDCM (1 mL)溶液をゆっくり加えた。-78 45分後、DIPEA (826 μ l, 4.73 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を-70 で20時間攪拌し、次いで、NaHCO₃(20 mL)でクエンチし、DCM (10 mL)で希釈し、次いで、PhaseSep(copyright)に通し、さらに DCMで洗浄した。溶液を減圧下で濃縮して、橙赤色粗固体(0.378g)を得た。これをCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12g, DCM/AcOEt: 100/0ないし90/10)で精製して、(R)-3-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタノン (0.264 g, 86%)を粘着性橙色油状物として得た; Rt 2.00 min; m/z 316 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0927】

(R)-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン

【0928】

【化224】



【0929】

DAST (3.51 ml, 9.51 mmol)を、(R)-3-((4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロペンタノン (1.0 g, 3.17 mmol)のDCE (9.99 ml, 12.7 mmol)の冷却(0)攪拌溶液に滴下した。反応をRTで1週間かけて攪拌し、次いで、追加で20 h攪拌した。反応を飽和のNaHCO₃水溶液 (100 mL)でクエンチし(ガス 発生)、相を分離し、水相をDCM (3 x 150 mL)で抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、PhaseSep(copyright)に通してろ過し、減圧下で濃縮して、暗茶色粗油状物を得た。これをクロマトグラフィーカラム(24 g, DCM 100%)で精製して、単離された赤色油状物として、(R)-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン (0.87 g, 80%)を得た; Rt 2.44 min; m/z 338 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0930】

(R)-N¹-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

【0931】

10

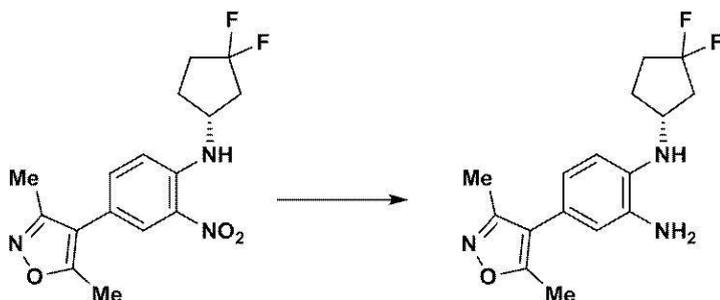
20

30

40

50

【化225】



【0932】

亜ジチオン酸ナトリウム (5.52 g, 26.8 mmol)を、(R)-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン (0.903 g, 2.68 mmol)、濃アンモニア (2.085 ml, 53.5 mmol)、水 (8.10 ml, 450 mmol)およびTHF (10.09 ml, 123 mmol)の混合物に加え、次いで、室温で終夜攪拌した。15h攪拌した後、反応混合物をろ過して白色固体を除いた。固体をAcOEt (100mL)で洗浄した。層を分離し、次いで、水相をEtOAc (2 x 100 mL)で抽出し、合わせた有機層を水 (50 mL)および食塩水 (50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去して、茶色固体として粗物質を得た。これをAcOEt (50 mL)に溶解し、NaOH水溶液 (1M; 10 mL)および食塩水 (20 mL)で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮して、ページ

10

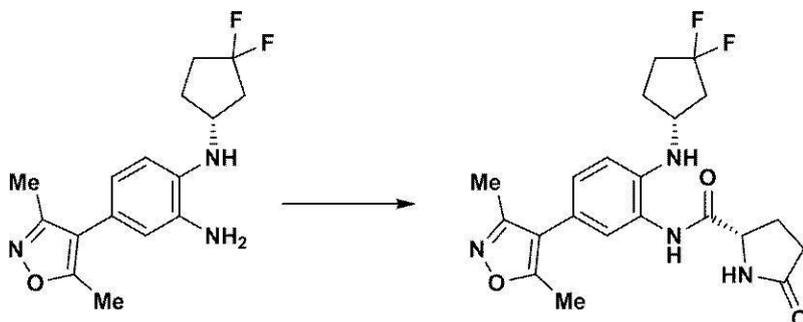
20

【0933】

(S)-N-(2-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)アミノ))-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0934】

【化226】



30

【0935】

DIPEA (0.973 ml, 5.57 mmol)を、(R)-N¹-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(0.685 g, 2.229 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.317 g, 2.452 mmol)およびHATU (1.102 g, 2.90 mmol)のDMF (7.42 mL, 96 mmol)溶液に加えた。茶色溶液をRTで15時間攪拌し、次いで、DCM (100mL)で希釈し、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)で洗浄した。水性抽出物をDCM (2 x 100mL)で抽出し、有機物を合わせ、食塩水 (100ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗混合物を得た。粗混合物をシリカ上で乾燥し、クロマトグラフィーカラム(24 g, DCM/AcOEt: 100/0ないし100/100)で精製して、オフホワイト色固体として単離された、(S)-N-(2-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)アミノ))-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリ

40

50

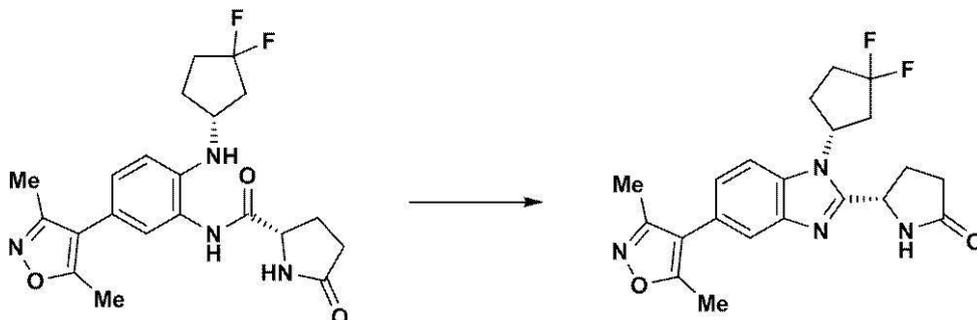
ジン-2-カルボキサミド (0.7 g, 72%)を得た; Rt 1.78 min; m/z 419 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0936】

(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0937】

【化227】



【0938】

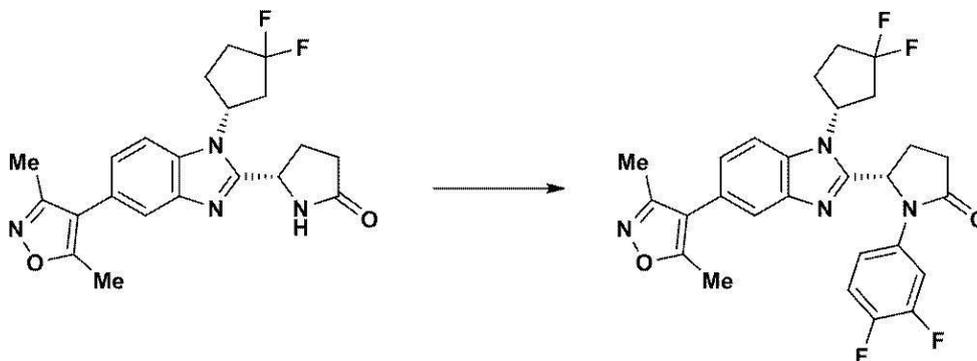
(S)-N-(2-(((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.7 g, 1.673 mmol)を酢酸 (6.70 mL, 117 mmol)に溶解し、70 °Cで15時間攪拌した。反応をr.t.まで冷却し、冷室で週末にかけて保存し、反応を減圧下で濃縮した。粗茶色油状物をフラッシュクロマトグラフィー (12 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製し、次いで、SCX樹脂上で捕捉および放出して、茶色油状物 (530 mg)を得た。これをクロマトグラフィーカラム (12 g, AcOEt/MeOH: 100/0ないし95/5)で精製して、白色固体として単離された、(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (0.267 g, 38%)を得た; Rt 1.65 min; m/z 401 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0939】

(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0940】

【化228】



【0941】

CuTMEDA (29.0 mg, 0.062 mmol)を、(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.125 mmol)のピリジン (1.50 mL, 18.61 mmol)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分間40 °Cで攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (5.23 mg, 0.331 mmol)を加え、次いで混合物を2時間40 °Cに加熱した。反応をRTまで冷却し、同じ温度で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチル (20 mL)で希釈し、次いで、水で洗浄した (3 x 10 mL)。次いで、有機相をphase sepカートリッジに通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-

10

20

30

40

50

10%(10%MeOH in DCM) in DCM, 勾配溶離)で精製した。合わせたフラクションを濃縮した後、ジエチルエーテル (10mL)を加え、懸濁液を減圧下で濃縮して、((S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (51 mg, 78%)を白色フォーム状物として得た; Rt 2.33 min; m/z 513 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.89 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 6.09 (td, J = 8.2 Hz, 1H), 5.39 (p, J = 9.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.44 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 1H).

【0942】

実施例142: (S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

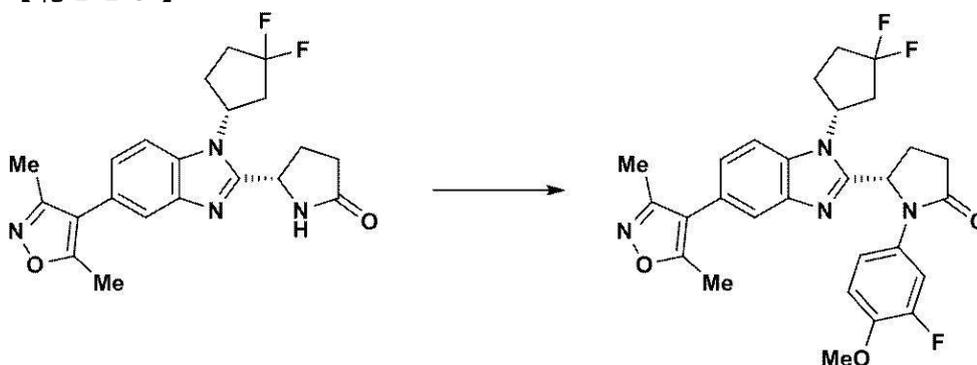
10

【0943】

(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0944】

【化229】



20

【0945】

CuTMEDA (29.0 mg, 0.062 mmol)を、(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.125 mmol)のピリジン (1.505 mL, 18.61 mmol)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分間40 で攪拌した。(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(56.2 mg, 0.331 mmol)を加え、次いで混合物を40 に2時間加熱した。混合物を酢酸エチル (20 mL)で希釈し、次いで、水で洗浄した (3 x 10 mL)。次いで、有機相をphase sepカートリッジに通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-10%(10%MeOH in DCM) in DCM, 勾配溶離)で精製した。合わせたフラクションを濃縮した後、ジエチルエーテル (10mL)を加え、懸濁液を減圧下で濃縮して、(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (53 mg, 79%)を黄色フォーム状物として得た; Rt 2.21 min; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.66 - 7.64 (m, 1 H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.03 (td, J = 7.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 - 2.42 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H).

30

40

【0946】

実施例143: (S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

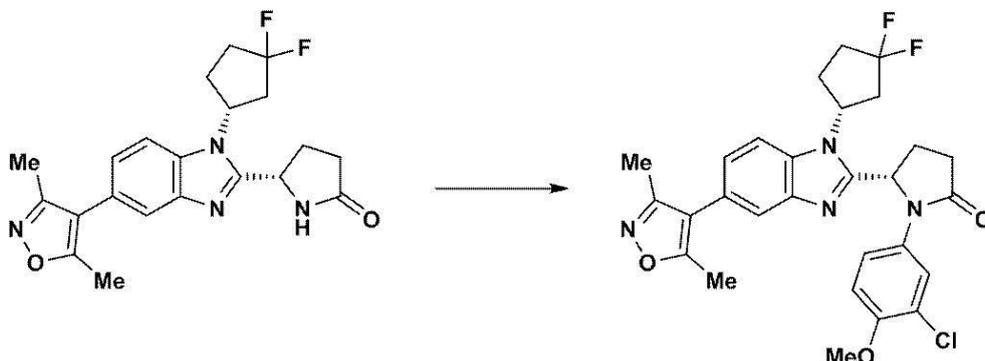
【0947】

50

(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【0948】

【化230】



10

【0949】

CuTMEDA (29.0 mg, 0.062 mmol)を、(S)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.125 mmol)のピリジン (1.50 mL, 18.61 mmol)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分間40 で攪拌した。(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (61.7 mg, 0.331 mmol)を加え、次いで混合物を40 に2時間加熱した。反応をRTまで冷却し、混合物を酢酸エチル (20 mL)で希釈し、次いで、水で洗浄した (3 x 10 mL)。次いで、有機相をPhaseSep カートリッジに通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-10%(10%MeOH in DCM) in DCM, 勾配溶離)で精製した。合わせたフラクションを濃縮した後、ジエチルエーテル (10mL)を加え、懸濁液を減圧下で濃縮して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(1-((R)-3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (52 mg, 75%)を白色フォーム状物として得た; Rt 2.28 min; m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.79 (dd, J = 3.9, 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 6.06 (td, J = 8.6 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.82 - 2.40 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H).

20

30

【0950】

実施例144: (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン
 および実施例145: (5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0951】

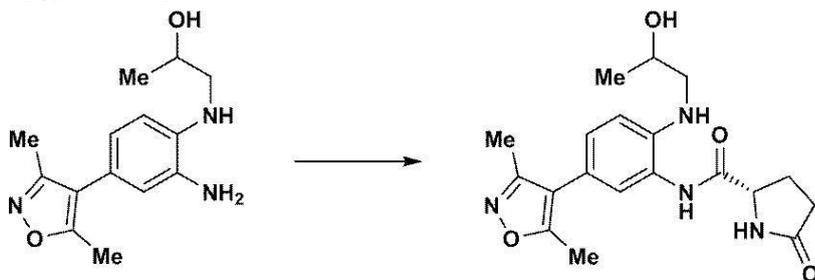
(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0952】

40

50

【化231】



【0953】

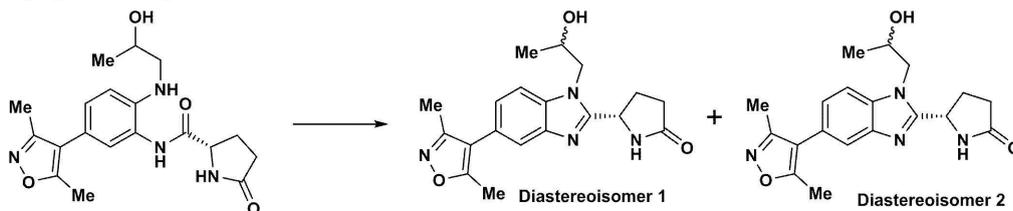
TEA (2.88 mL, 20.66 mmol)を、中間体 C19 (1.8 g, 6.89 mmol)、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (0.978 g, 7.58 mmol)およびHATU (2.88 g, 7.58 mmol)のDMF (15 ml, 194 mmol)溶液に加え、次いで、RTで6時間攪拌した。DMFの大部分を真空下で除去した。ルーズ(loose)な残渣を水 (10 mL)で希釈し、次いで、DCM (50 mL)で抽出した。有機相を水 (10ml)で洗浄し、次いで、phase sepカートリッジに通し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(24g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製して、(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (1.94 g, 68%)を褐色固体として得た; Rt 0.79 min; m/z 373 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0954】

(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (2つの単一ジアステレオマー、アルコールの立体化学は不明)

【0955】

【化232】



【0956】

(2S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (1.94 g, 5.21 mmol)を酢酸 (11.93 mL, 208 mmol)中で3時間80 °Cまで加熱した。反応混合物を濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-10%(0.7 M アンモニア/MeOH)/DCM)で精製して、(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン ジアステレオマー1 (666 mg, 36%)および(5S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン ジアステレオマー2 (671 mg, 収率34%)を褐色固体として得た (アルコールの絶対立体化学は不明である)。
ジアステレオマー 1: Rt 0.74 min; m/z 355 (M+H)⁺ (ES⁺); ジアステレオマー 2 Rt 0.68 min; m/z 355 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0957】

(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー 1)

【0958】

10

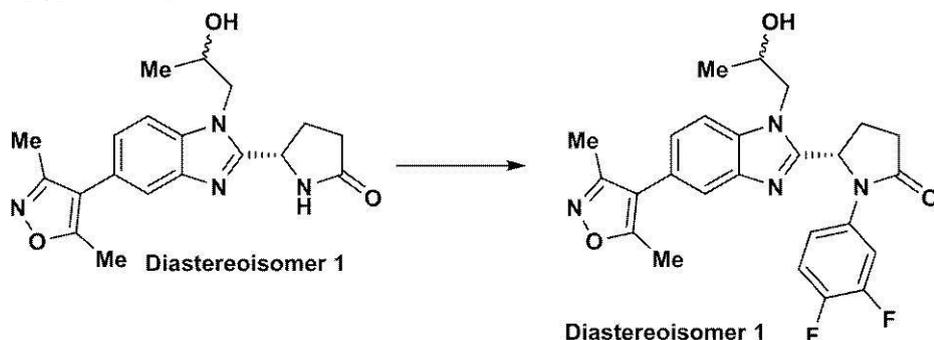
20

30

40

50

【化233】



10

【0959】

DBU (0.085 ml, 0.564 mmol)を、(5*S*)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン ジアステレオマー1 (100 mg, 0.282 mmol)のMeCN (2.5 ml, 47.9 mmol)、DCM (0.25 ml, 3.89 mmol)の溶液に加え、混合物を10分間攪拌した。CuTMEDA (13.10 mg, 0.028 mmol)を加え、10分間攪拌し、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(49.0 mg, 0.310 mmol)を加え、反応を35 °Cで20時間攪拌した。追加の(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(49.0 mg, 0.310 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(49.0 mg, 0.310 mmol)を加え、混合物をさらに5 h攪拌した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-4% MeOH/DCM)で精製して、(5*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー 1) (40 mg, 30%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.82 min; m/z 467 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.86 (1H, ddd, J=13.6, 7.4, 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.37 - 7.23 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz), 5.95 (1H, d, J=7.0 Hz), 5.28 (1H, d, J=4.1 Hz), 4.46 - 4.27 (1H, m), 4.17 - 3.98 (2H, m), 2.75 - 2.56 (3H, m), 2.57 - 2.53 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.29 (3H, d, J=5.5 Hz). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 6.95 min, 99%de @ 254 nm.

20

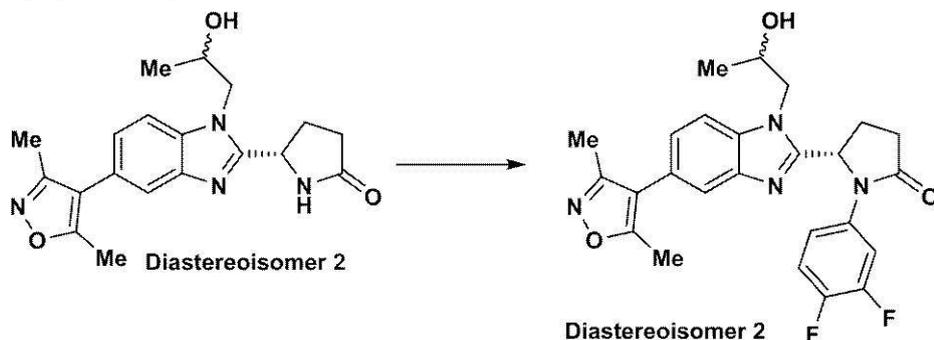
30

【0960】

(5*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー 2)

【0961】

【化234】



40

【0962】

DBU (0.085 mL, 0.564 mmol)を、(5*S*)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン ジ

50

アステレオマー-2 (100 mg, 0.282 mmol)のMeCN (2.5 ml, 47.9 mmol)、DCM (0.25 mL, 3.89 mmol)の溶液に加え、混合物を10分間攪拌した。CuTMEDA (13.10 mg, 0.028 mmol)を加え、混合物を10分間攪拌し、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(49.0 mg, 0.310 mmol)を加え、反応を35 °Cで20時間攪拌した。追加のCuTMEDA (13.10 mg, 0.028 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(49.0 mg, 0.310 mmol)を加え、混合物をさらに5 h攪拌した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-4%MeOH/DCM 次いで、4 g カラム, 100%EtOAc)で精製して、(5S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (ジアステレオマー 2) (22 mg, 16%)を無色固体として得た; Rt 1.81 min; m/z 467 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.78 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.4, 0.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 0.6 Hz), 7.41 - 7.22 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 5.96 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 5.20 (1H, d, J=4.5 Hz), 4.35 - 4.21 (2H, m), 4.13 - 3.97 (1H, m), 2.83 - 2.72 (1H, m), 2.63 - 2.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.28 - 2.20 (1H, m), 2.19 (3H, s), 1.22 (3H, d, J=6.3 Hz); キラル HPLC (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 ml/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 6.39 min, 99%de @ 254 nm.

10

【0963】

一般的ルート B : N - アリールピログルタミン酸から β-ラクタム類似体への収束的アプローチ

20

【0964】

Ex 109 (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

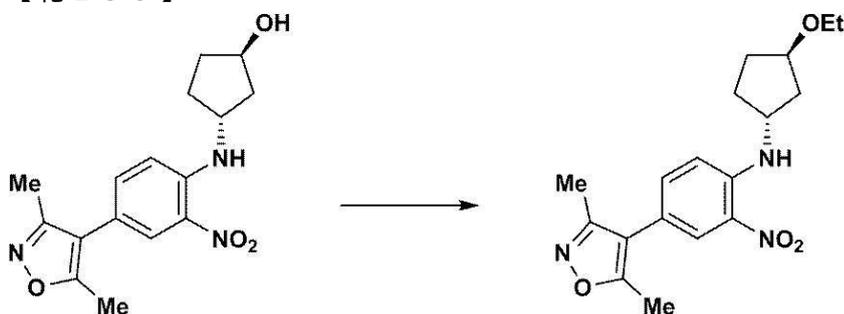
【0965】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)-2-ニトロアニリン

【0966】

【化235】

30



【0967】

40

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-trans-((1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)-2-ニトロアニリン (0.417 g, 1.159 mmol, 収率73.6%)を乾燥THF (9.94 ml, 121 mmol)に溶解する。この溶液を0 °Cまで冷却し、次いで、18-クラウン-6 (0.458 g, 1.733 mmol)の乾燥THF (9.94 ml, 121 mmol)を加え、続いてNaH (0.069 g, 1.733 mmol)を加えた。15分間攪拌した後、エチル ヨージド (0.140 ml, 1.733 mmol)を加える。反応をRTで終夜攪拌し、次いで、飽和の塩化アンモニウム (10 mL)を加え、続いて(2 x 5 mL)を加え、混合物を分液漏斗で振盪する。次いで、有機層をPhaseSep(copyright)カートリッジに通してろ過し、次いで、濃縮して、橙色油状物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (24 g, DCM/MeOH: 100/0ないし95/5)で精製して、橙色油状物として単離された、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-trans-((1r,3r)-3-エトキ

50

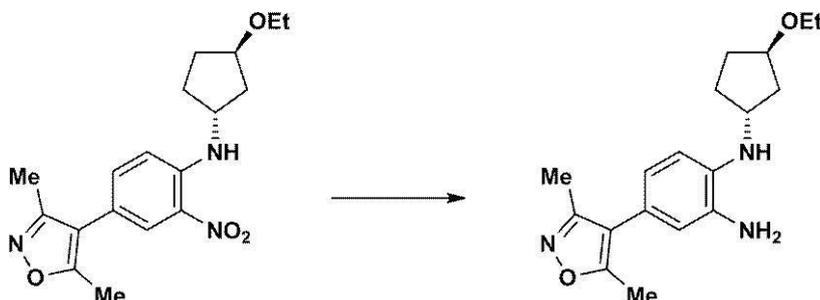
シシクロペンチル)-2-ニトロアニリン (0.417 g, 収率74%)を得た; Rt 2.58 min (方法 1), m/z 346 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0968】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(trans-(1*r*,3*r*)-3-エトキシシシクロペンチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

【0969】

【化236】



10

【0970】

4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(trans-(1*r*,3*r*)-3-エトキシシシクロペンチル)-2-ニトロアニリン (0.417 g, 1.207 mmol) および濃アンモニア (0.752 ml, 19.32 mmol) を THF/水 (1:1, 23 mL) に溶解し、次いで、亜ジチオン酸ナトリウム (2.488 g, 12.07 mmol) を加え、反応混合物を RT で 18 時間攪拌した。層を分離し、水層をさらに EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) および食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、真空下で留去して、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(trans-(1*r*,3*r*)-3-エトキシシシクロペンチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (0.31 g, 80%) を桃色固体として得た; Rt 1.64 min (方法 1), m/z 316 (M+H)⁺ (ES⁺).

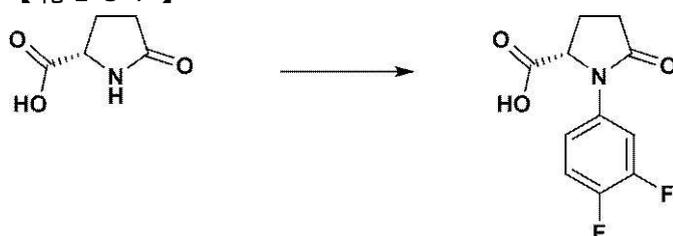
20

【0971】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸

【0972】

【化237】



30

【0973】

DBU (2.4 ml, 15.92 mmol) を、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (1.0 g, 7.75 mmol) のアセトニトリル (15 mL) の懸濁液に加え、次いで、10 分間室温で攪拌した。CuTMEDA (100 mg, 0.215 mmol) を加え、次いで混合物をさらに 10 分間攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (1.25 g, 7.92 mmol) を加え、次いで混合物を 50 に 18 時間加熱した。CuTMEDA (100 mg, 0.215 mmol) を加え、次いで混合物をさらに 18 h 攪拌した (反応 A)。次いで、DBU (20 ml, 133 mmol) を、(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (8.0 g, 62.0 mmol) のアセトニトリル (15 mL) の懸濁液に加え、次いで、10 分間室温で攪拌した。CuTMEDA (1.5 g, 3.23 mmol) を加え、次いで混合物をさらに 10 分間攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (10.0 g, 63.3 mmol) を加え、次いで混合物を 50 に 18 時間加熱した (反応 B)。反応 A の混合物を反応 B の混合物と合わせ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 (200 mL) で希釈し、次いで、ジエチルエーテル (2 x 200 mL) で抽出した。水層を 1 M 塩化水素水溶液 (200 mL, 200 mmol) で処理し、次いで、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機相をルーズ (loose) なシ

40

50

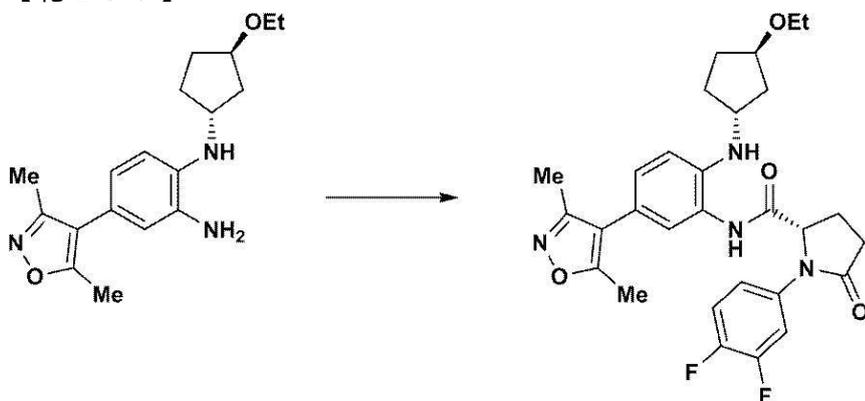
リカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をEtOAc/ジクロロメタン (0-100%)で溶出するシリカゲルフィルタープラグで精製し、長期ロータリーエバポレーション後、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (2.8 g, 16%)を淡黄色ガラス状物として得た; Rt 1.41 min (方法 1), m/z 242 (M+H)⁺ (ES⁺).

【0974】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0975】

【化238】



10

20

【0976】

DIPEA (0.208 ml, 1.189 mmol)を、4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N1-(trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (0.15 g, 0.476 mmol)、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(0.126 g, 0.523 mmol)およびHATU (0.235 g, 0.618 mmol)のDMF (1.583 ml, 20.45 mmol)溶液に加えた。茶色溶液をRTで3時間攪拌し、次いで混合物を酢酸エチル (100 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を水(3 x 100mL)および食塩水 (100 mL)で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮して、粗茶色油状物 (340mg)を得た。これをCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1R,3R)-3-エトキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.238 g, 91%)を無色フォーム状物として得た; Rt 2.24 min (方法 1), m/z 539 (M+H)⁺ (ES⁺).

30

【0977】

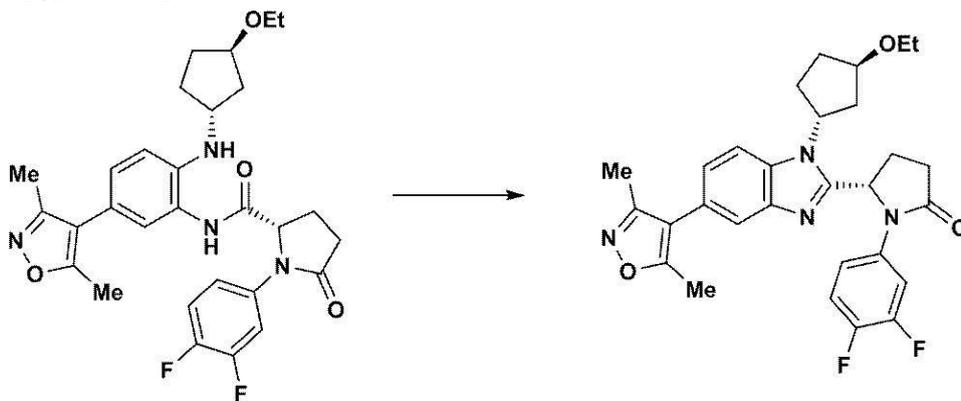
(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0978】

40

50

【化 2 3 9】



10

【 0 9 7 9】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.238 g, 0.442 mmol)を酢酸 (1.771 ml, 30.9 mmol)に溶解し、70 で 15時間攪拌した。15 h後、反応をRTまで冷却し、減圧下で濃縮して、茶色油状物を得た。これをCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製した。目的生成物を含む純粋はでないフラクションを合わせ(150 mg)、12g カラム上で、同じ条件を用いて、次いで、異なる溶媒系 (12 g, DCM/AcOEt: 100/0ないし0/100)を用いて、再び精製して、茶色固体(69 mg)を得た。Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/AcOEt: 100/0ないし0/100)による最後の精製で、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,3r)-3-エトキシシクロペンチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (14 mg, 6%)をベージュ色固体として得た; Rt 2.25 min (方法 1), m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.80 (tdd, J = 13.7, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.20 - 6.04 (dd, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.79 - 2.52 (m, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 5H), 2.26 - 2.02 (m, 7H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

20

30

【 0 9 8 0】

実施例116: 5-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-2-オン

【 0 9 8 1】

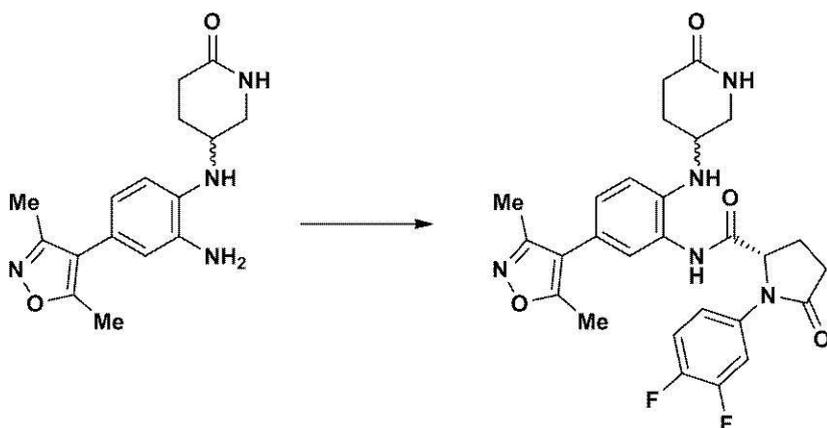
(2S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((2-オキソピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (中間体 D14)

【 0 9 8 2】

40

50

【化240】



10

【0983】

DIPEA (288 μ L, 1.649 mmol)を、4-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)ピペリジン-2-オン (198 mg, 0.660 mmol)、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (175 mg, 0.726 mmol)およびHATU (326 mg, 0.857 mmol)のDMF (2196 μ L, 28.4 mmol)溶液に加えた。緑色溶液をRTで15時間攪拌し、次いで酢酸エチル (100 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相をさらに食塩水 (100 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗油状物を得た。これをCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(2S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((2-オキソピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド 中間体 D14 (0.356 g, 93%) 無色油状物として得た; Rt 1.68 min (方法 1), m/z 524 (M+H)⁺ (ES⁺).

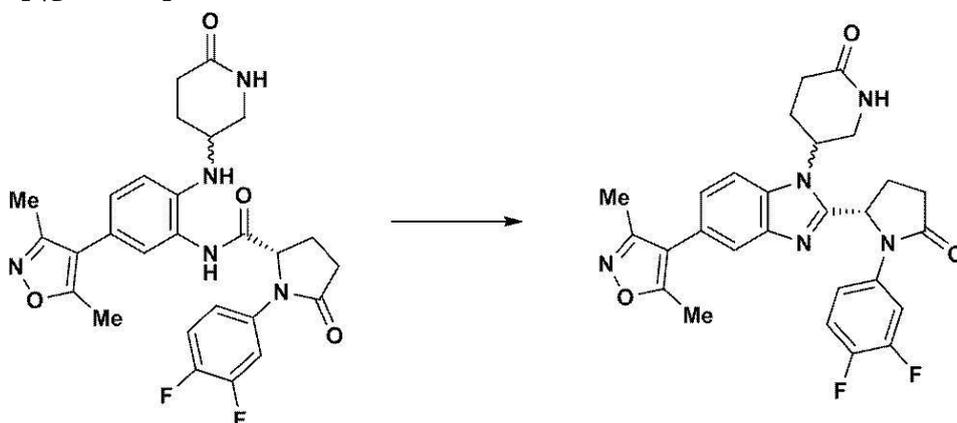
20

【0984】

5-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-2-オン

【0985】

【化241】



30

40

【0986】

中間体 D14 (0.191 g, 0.317 mmol)を酢酸 (1.27 mL, 22.22 mmol)に溶解し、90で加熱した。反応を減圧下で濃縮し、TFA (1.71 mL, 22.22 mmol)を加えた。混合物を70で15時間加熱し、混合物をRTまで冷却し、真空下で濃縮し/シリカゲル上にプレ吸着させた。Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)により、5-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-2-オン (31 mg, 19%)を桃色固体として得た; Rt 1.64 min (方法 1), m/z 506

50

(M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.36 (dt, J = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 3.91 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 2H).

【0987】

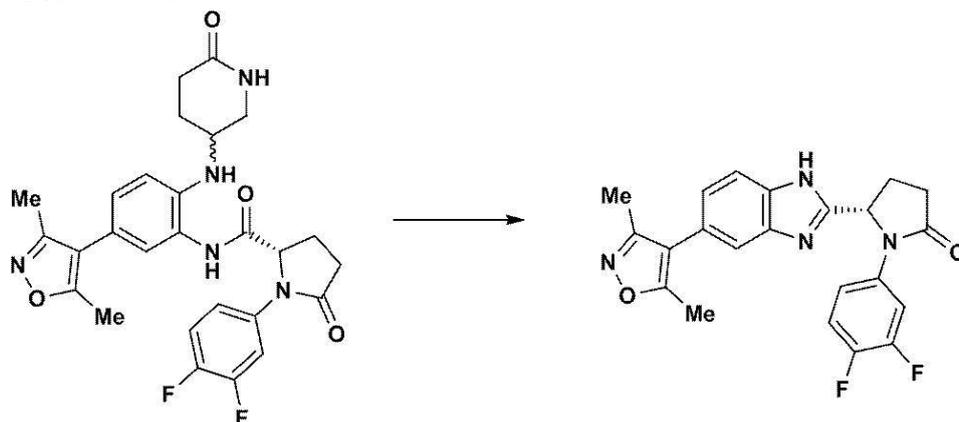
実施例117: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0988】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0989】

【化242】



【0990】

中間体 D14 (356 mg, 0.612 mmol)を酢酸 (2.725 mL, 47.6 mmol)に溶解し、90 で4時間加熱した。反応を減圧下で濃縮し、TFA (3.67 mL, 47.6 mmol)を加えた。混合物を70 で15時間加熱し、次いで、RTまで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた黒色油状物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製して、ベージュ色固体として単離された、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (112 mg, 39%)を得た; Rt 1.70 min (方法 1), m/z 409 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.79 (ddd, J = 13.1, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 5.74 (d, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m+s, 4H).

【0991】

実施例124: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オンおよび実施例125: (1S,3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロブチル アセテート

【0992】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【0993】

10

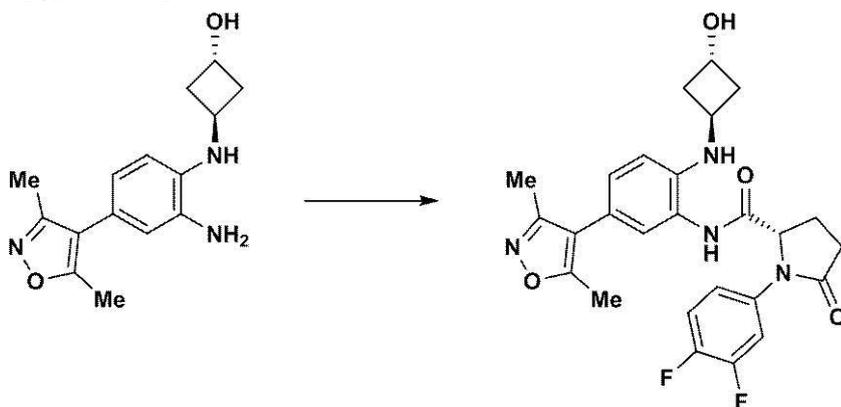
20

30

40

50

【化 2 4 3】



10

【 0 9 9 4】

TEA (765 μ L, 5.49 mmol)を、中間体 C17 (500 mg, 1.829 mmol)、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(485 mg, 2.012 mmol)および HATU (765 mg, 2.012 mmol)のDMF (5 mL)溶液に加え、次いで、RTで48時間攪拌した。大部分のDMFを真空下で除去した。ルーズ(loose)な残渣を水 (10 mL)で希釈し、次いで、DCM (30 mL)で抽出した。有機相を水(10ml)で洗浄し、次いで、phase sepカートリッジに通し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(24g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (500 mg, 55%)を淡茶色固体として得た; Rt 1.79 min; m/z 497 (M+H)⁺ (ES⁺).

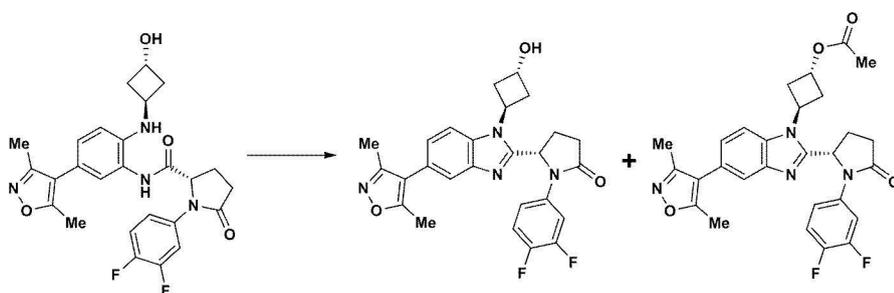
20

【 0 9 9 5】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 0 9 9 6】

【化 2 4 4】



30

【 0 9 9 7】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (100 mg, 0.201 mmol)を酢酸 (1 mL)に溶解し、80 で18時間攪拌した。反応混合物をRTまで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣をクロマトグラフィー (12 g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (41 mg, 41%)を淡ベージュ固体として得た; Rt 1.79 min (方法 1), m/z 479 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (dt, J = 9.1, 2.0 Hz, 2H), 6.04 - 5.96 (m, 1H), 5.49 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.08 (dtd, J = 36.6, 15.0, 14.1, 6.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.52 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.3

40

50

6 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 2H).

アセテートを含むフラクション合わせ、減圧下で濃縮して、(1*S*,3*r*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロブチル アセテート (27 mg, 24%)を得た; Rt 2.11 min (方法1), m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 13.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dt, J = 10.6, 9.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.51 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.14 (m, 3H), 2.76 - 2.51 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (m, 1H).

【0998】

一般的ルートC : -ラクタム類似体への還元的アミノ化アプローチ

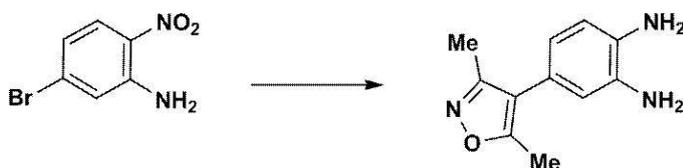
実施例126: (*S*)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【0999】

5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン

【1000】

【化245】



【1001】

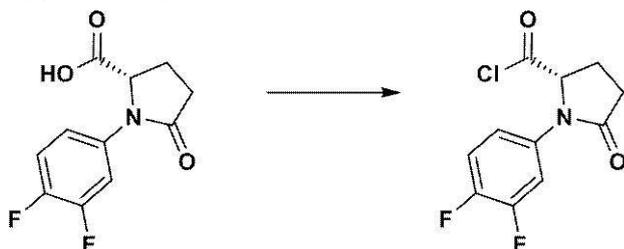
炭酸カリウム (14.33 g, 104 mmol)、(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ボロン酸 (7.31 g, 51.8 mmol)および5-ブロモ-2-ニトロアニリン (7.5 g, 34.6 mmol)の1,4-ジオキサン:水 (4:1, 150 mL)の混合物を、窒素で三回脱ガスおよび再充填を行った。Pd Cl₂(dppf) (1.770 g, 2.419 mmol)を加え、次いで混合物を窒素下16時間90 °Cに加熱した。反応混合物をrtまで冷却し、次いで、水 (50 mL)で希釈し、酢酸エチル (2 x 45 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧留去した。粗生成物をDCMに溶解し、シリカのプラグ (~ 2 cm thick)に通して、黄色固体を得た。これをEt₂O (2 x 100 mL)でトリチュレーションした。結果として得られた固体をろ過し、Et₂O (50 mL)でリンスし、真空下で乾燥して、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン(6.64 g, 79%)を黄色固体として得た; Rt 1.88 min (方法 1), m/z 234 (M+H)⁺ (ES⁺).

【1002】

(*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボニル クロリド

【1003】

【化246】



【1004】

0 °Cまで冷却した、(*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (1.45 g, 6 mmol)の無水THF (5 mL, 61.0 mmol)の懸濁液に、塩化チオニル (0.482 mL, 6.60 mmol)を滴下した。得られた溶液を6時間室温で攪拌し、溶媒を真空下で留去して、粗(*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボニル クロリド (

10

20

30

40

50

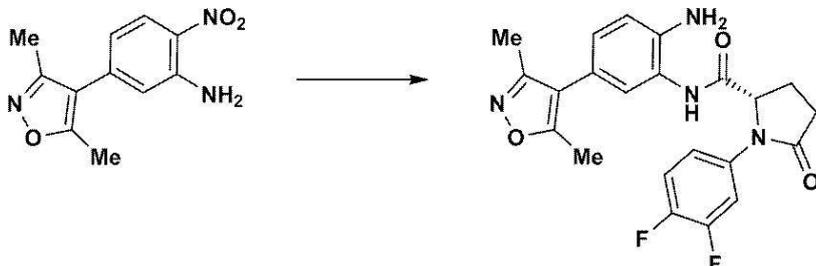
1.6 g, 51%)を得た。これをさらに精製することなく用いた。

【1005】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【1006】

【化247】



10

【1007】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボニル クロリド (779 mg, 3 mmol)のDCM (7 mL, 109 mmol)を、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン (636 mg, 2.73 mmol)のDCM (7 mL, 109 mmol)溶液に0 で加え、次いで、室温で18時間攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機相を1M HCl (10 mL)、飽和のNaHCO₃水溶液 (10 mL)および飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮して、茶色油状物得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-100% EtOAc/イソヘキサン)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (425 mg, 32%)を黄色固体として得た; Rt 1.13 min (方法 1), m/z 427 (M+H)⁺ (ES⁺).

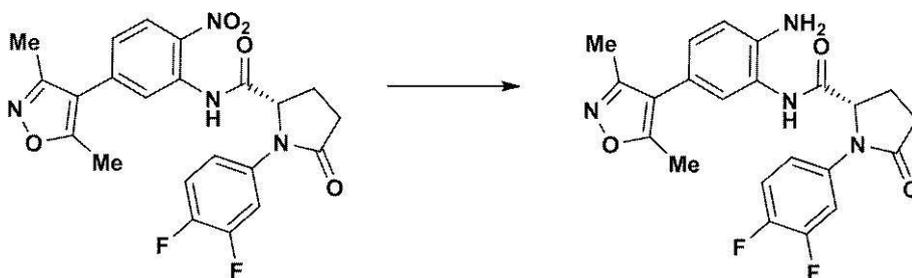
20

【1008】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【1009】

【化248】



30

【1010】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (420 mg, 0.920 mmol)および5%Pt/Al₂O₃-5R94 (42 mg, 10.76 μmol)のエタノール (25 ml, 428 mmol)の懸濁液を、2 barの水素下で室温で24時間攪拌した。白色懸濁液をTHF (10 mL)で希釈し、次いで、セライト(copyright)に通してろ過し、エタノール (50 mL)およびTHF (20 mL)で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。得られた黄色固体をエタノール(25 mL, 428 mmol)およびTHF (5 mL)に溶解し、5%Pt/Al₂O₃-5R94 (42 mg, 10.76 μmol)を加え、反応混合物を2 barの水素下で室温でさらに3 h攪拌した。反応混合物をセライト(copyright)に通してろ過し、エタノール (50 mL)およびTHF (20 mL)で洗浄し、溶媒を減圧下で除去して、(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (386 mg, 89%)を黄色固

40

50

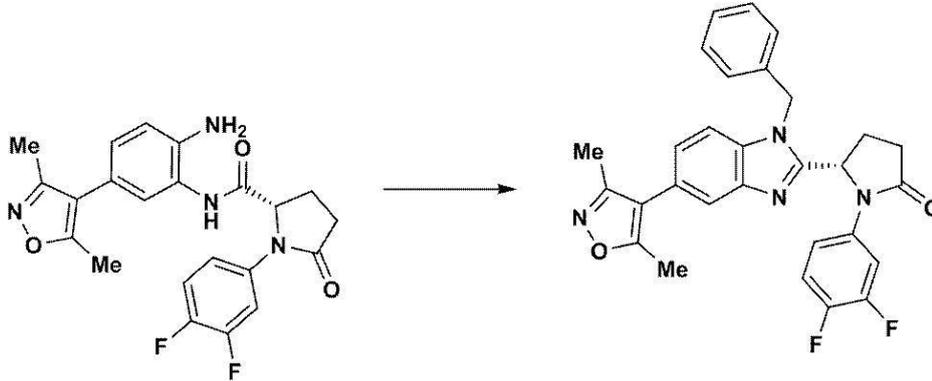
体として得た; Rt 1.13 min (方法 1), m/z 427 (M+H)⁺ (ES⁺).

【1011】

(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【1012】

【化249】



10

【1013】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (30 mg, 0.070 mmol) および DCM (1 mL, 15.54 mmol) の混合物に、ベンズアルデヒド (9.30 μ L, 0.091 mmol) および酢酸 (0.5 mL, 8.73 mmol) を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.015 mL, 0.141 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、2-3滴の濃 HCl を加え、混合物を 80 $^{\circ}$ C で1時間攪拌した。追加の酢酸 (0.5 mL, 8.73 mmol) を加え、RT で終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-5% MeOH/DCM) で精製して、((S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (15 mg, 41%) を褐色固体として得た; Rt 2.26 min (方法 1), m/z 499 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.69 - 7.57 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.31 - 7.16 (m, 4H), 7.10 - 6.97 (m, 1H), 5.95 - 5.83 (m, 1H), 5.73 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 1H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30% EtOH in イソヘキサン (0.2% TFA): 156281, RT = 5.65 min, 99% ee @ 254 nm.

20

30

【1014】

実施例127: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1015】

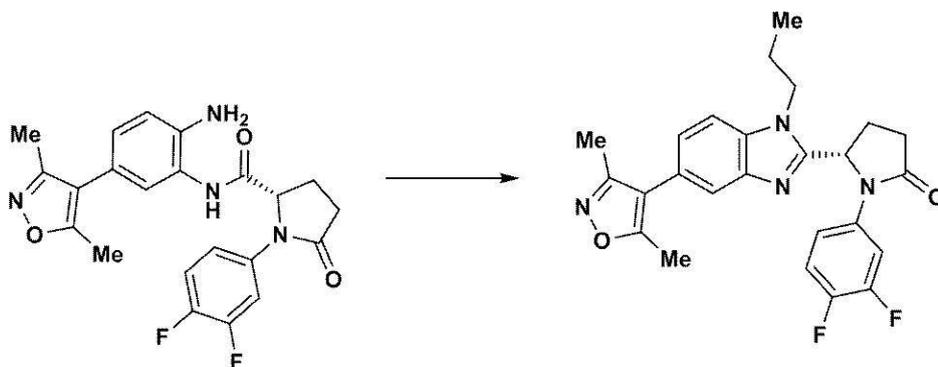
(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

40

【1016】

50

【化250】



10

【1017】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (50 mg, 0.117 mmol)のTHF (2 mL, 24.41 mmol)溶液に、プロピオンアルデヒド (11.00 μ L, 0.152 mmol)を加え、RTで1時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (39.8 mg, 0.188 mmol)を加え、RTで4時間攪拌した。追加のプロピオンアルデヒド (3 μ L)を加え、混合物をさらに3 h攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、SCX (2 g)のカラム上にMeOHで充填した。カラムをMeOHで洗浄し、次いで、生成物を0.7 M アンモニアMeOH溶液で溶出した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮して、生成物 IVを黄色残渣 (82 mg)として得た。黄色残渣を酢酸 (2 mL, 34.9 mmol)中で18時間80 $^{\circ}$ Cに加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取HPLC (Acquity, 酸性(0.1%ギ酸), Waters X-Select Pre p-C18, 5 μ m, 19x50 mm カラム, 35-65%MeCN in 水)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (10 mg, 18%)を褐色固体として得た; Rt 2.10 min (方法 1), m/z 451 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (1H, ddd, J=13.0, 7.4, 2.6 Hz), 7.71 - 7.64 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.6, 0.6 Hz), 7.37 (1H, dt, J=10.6, 9.1 Hz), 7.24 - 7.14 (2H, m), 6.03 - 5.95 (1H, m), 4.35 (1H, dt, J=14.8, 7.4 Hz), 4.25 (1H, dt, J=14.8, 7.6 Hz), 2.88 - 2.73 (1H, m), 2.70 - 2.52 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.08 (1H, t, J=10.6 Hz), 1.78 (2H, q, J=7.4 Hz), 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz).

20

30

【1018】

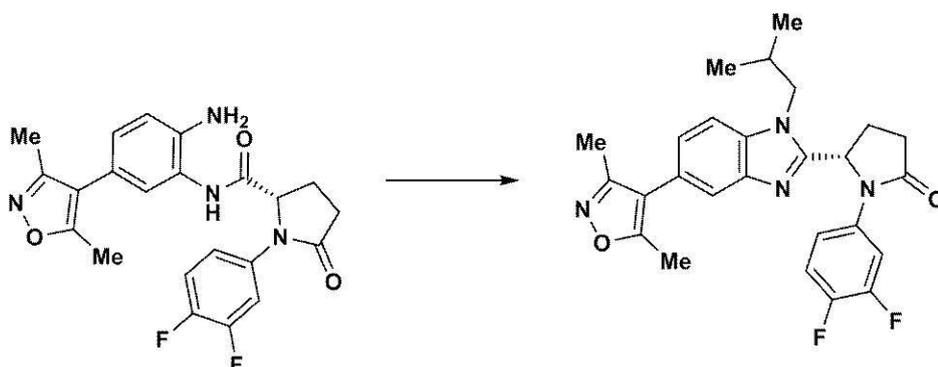
実施例128: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1019】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1020】

【化251】



40

【1021】

50

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (100 mg, 0.235 mmol)およびイソブチルアルデヒド (0.025 mL, 0.469 mmol)のTHF (2 mL, 24.41 mmol)溶液に、rtで酢酸 (0.013 mL, 0.235 mmol)を加え、RTで1時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (80 mg, 0.375 mmol)を加え、RTで4時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、SCX (2 g)のカラム上にMeOHで充填した。カラムをMeOHで洗浄し、次いで、生成物を0.7 M アンモニアMeOH溶液で溶出した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮して、黄色残渣を得た。これを酢酸 (2 mL, 34.9 mmol)中で80 °Cまで18時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取HPLC (Acquity, 酸性(0.1%ギ酸), Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm カラム, 35-65%MeCN in 水)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (10 mg, 9%)を褐色固体として得た; Rt 2.21 min (方法 1), m/z 465 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.99 - 5.92 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 14.5, 8.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.5, 9.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2% TFA): RT = 13.2 min, 99%ee @ 254 nm.

10

20

【1022】

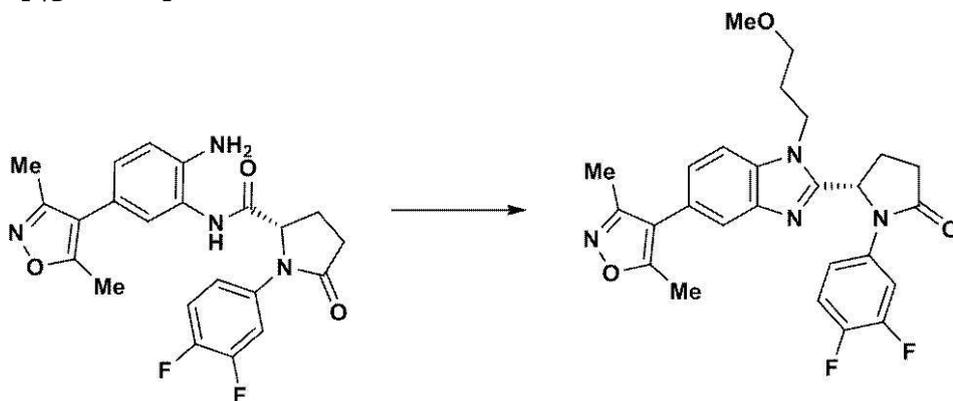
実施例129: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1023】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1024】

【化252】



30

【1025】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (100 mg, 0.235 mmol)のTHF (2 mL, 24.41 mmol)溶液に、3-メトキシプロパノール (31.0 mg, 0.352 mmol)を加え、RTで1時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (80 mg, 0.375 mmol)を加え、RTで4時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、SCX (2 g)のカラム上にMeOHで充填した。カラムをMeOHで洗浄し、次いで、生成物を0.7 M アンモニアMeOH溶液で溶出した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮して、黄色残渣 (82 mg)を得た。これを酢酸 (2 mL, 34.9 mmol)中で80 °Cまで18時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を分取HPLC (Acquity, 酸性(0.1%ギ酸), Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm カラム, 35-65%MeCN in 水)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロ

40

50

フェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (8 mg, 7%)を褐色固体として得た; Rt 2.00 min (方法1), m/z 481 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 5.93 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (dt, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82 - 2.53 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30 分法, 1.0 ml/min, 定組成30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.65 min, 99%ee @ 254 nm.

10

【1026】

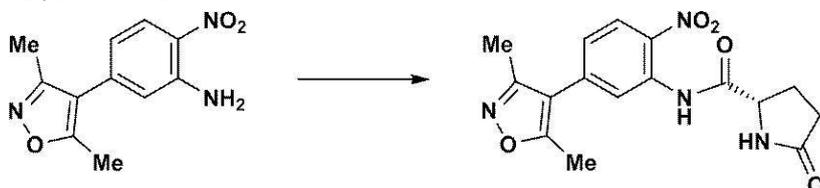
実施例130: (S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【1027】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【1028】

【化253】



20

【1029】

(S)-5-オキソピロリジン-2-カルボニルクロリド (0.940 g, 6.37 mmol)のDCM (7 mL, 109 mmol)溶液を、5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロアニリン(1.35 g, 5.79 mmol)のDCM (7 mL, 109 mmol)溶液に0 で加え、次いで、室温で終夜攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機相を1M HCl水溶液 (10 mL)、飽和のNaHCO₃水溶液 (10 mL)および飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮して、茶色油状物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-100%EtOAc/イソヘキサン)で精製して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (1.25 g, 62%)を黄色固体として得た; Rt 1.53 min (方法 1), m/z 345 (M+H)⁺ (ES⁺).

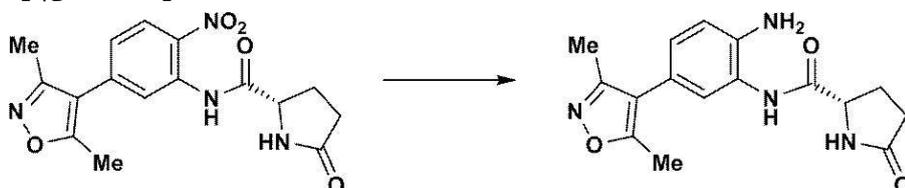
30

【1030】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

【1031】

【化254】



40

【1032】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-ニトロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (550 mg, 1.597 mmol)および5%Pt/Al₂O₃- 5R94 (55 mg, 0

50

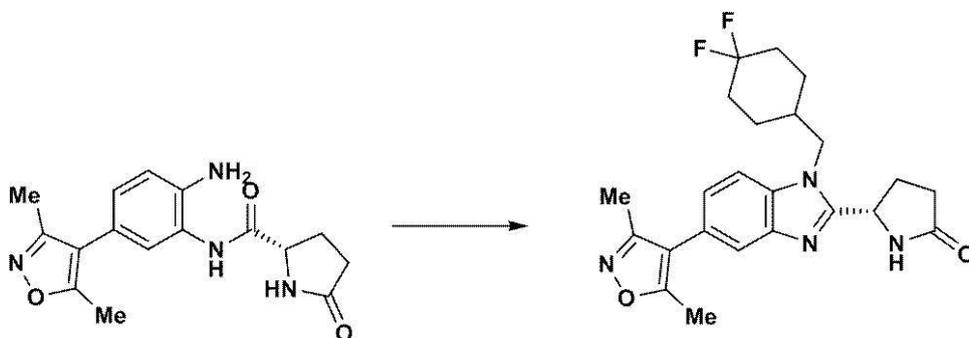
.014 mmol)のエタノール (30 mL, 514 mmol)の懸濁液を、2 barの水素下で室温で20時間攪拌した。反応混合物をセライト(copyright)に通してろ過し、エタノール (50 mL)で洗浄し、溶媒を減圧下で除去して、(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (540 mg, 収率100%)を黄色固体として得た; Rt 1.14 min (方法 1), m/z 315 (M+H)⁺ (ES⁺).

【 1 0 3 3 】

(S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 1 0 3 4 】

【 化 2 5 5 】



10

20

【 1 0 3 5 】

4,4-ジフルオロシクロヘキサンカルバルデヒド (70.5 mg, 0.476 mmol)を、(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (125 mg, 0.366 mmol)のDCM (4 mL, 62.2 mmol)溶液にRTで加え、20分間攪拌した。次いで、酢酸 (2 mL, 34.9 mmol)を加え、RTでさらに20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.078 mL, 0.732 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、2-3滴の濃 HClを加え、混合物を80 °Cで2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-5%(0.7 M アンモニア/MeOH)/DCM)で精製して、(S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (45 mg, 27%)を黄色固体として得た; Rt 1.70 min (方法1), m/z 429 (M+H)⁺ (ES⁺).

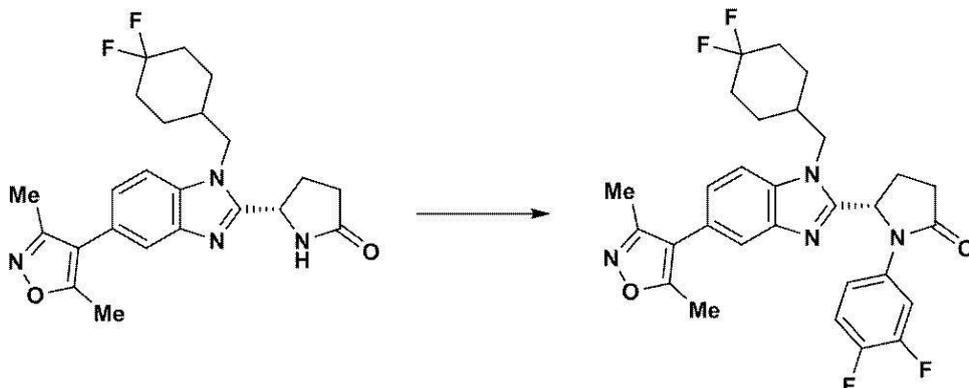
30

【 1 0 3 6 】

(S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【 1 0 3 7 】

【 化 2 5 6 】



40

【 1 0 3 8 】

50

DBU (0.024 ml, 0.158 mmol)を、(S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (45 mg, 0.105 mmol)のMeCN (1.5 mL, 28.7 mmol)溶液に加え、RTで10分間攪拌した。CuTMEDA (9.76 mg, 0.021 mmol)を加え、超音波処理し、さらに10分間攪拌した。次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(24.88 mg, 0.158 mmol)を加え、反応を35 °Cで24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (28 mg, 49%)を褐色固体として得た; Rt 2.30 min (方法1), m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 - 7.64 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.38 (1H, dt, J=10.7, 9.1 Hz), 7.28 - 7.08 (2H, m), 5.96 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 4.33 (1H, dd, J=14.6, 7.2 Hz), 4.19 (1H, dd, J=14.7, 8.0 Hz), 2.88 - 2.75 (1H, m), 2.71 - 2.51 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.06 - 1.91 (4H, m), 1.85 - 1.61 (3H, m), 1.56 - 1.33 (3H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 156287, RT = 6.65 min, 99%ee @ 254 nm.

10

【1039】

実施例131: (S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

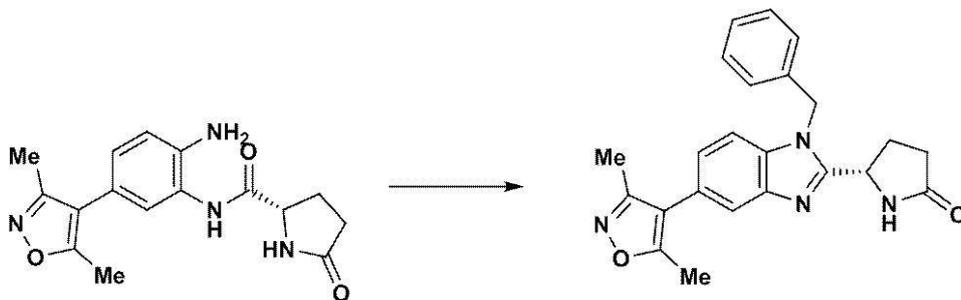
20

【1040】

(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1041】

【化257】



30

【1042】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (50 mg, 0.146 mmol)のDCM (2 mL, 31.1 mmol)の混合物に、ベンズアルデヒド (0.019 ml, 0.190 mmol)および酢酸 (1 mL, 17.47 mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.031 mL, 0.293 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をMeOH (2 mL)で希釈し、SCX (1.5 g)のカラム上に充填した。カラムをMeOHで洗浄し、次いで、生成物を7 M アンモニアMeOH溶液で溶出した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮して、黄色油状物を得た。これを酢酸 (1 mL, 17.47 mmol)に溶解し、80 °Cに1時間加熱した。粗生成物をSCX (1 g)のカラム上にMeOHで充填した。カラムをMeOHで洗浄し、次いで、生成物を7 M アンモニアMeOH溶液で溶出した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を桃色固体として得た。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-8%(0.7 M アンモニア/MeOH)/DCM)で精製して、(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (22 mg, 35%)を無色固体として90%純度で得た。

40

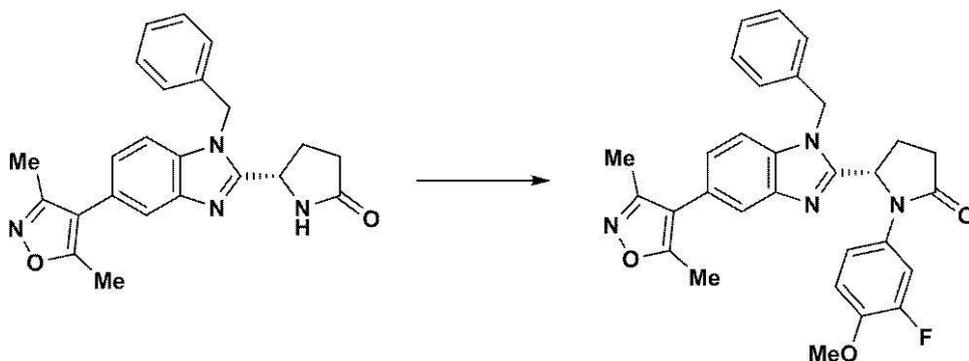
【1043】

50

(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【1044】

【化258】



10

【1045】

DBU (0.012 ml, 0.077 mmol)を、(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (22 mg, 0.051 mmol)のMeCN (1.5 ml, 28.7 mmol)溶液に加え、10分間rtで攪拌した。CuTMEDA (4.76 mg, 10.25 μmol)を加え、超音波処理し、さらに10分間攪拌した。次いで、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (13.06 mg, 0.077 mmol)を加え、反応を35 °Cで24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(S)-5-(1-ベンジル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (10 mg, 37%)を無色固体として得た; Rt 2.14 min (方法1), m/z 511 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.64 (1H, dd, J=1.7, 0.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.4, 0.7 Hz), 7.46 - 7.39 (1H, m), 7.38 - 7.28 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz), 7.18 - 7.13 (2H, m), 6.99 - 6.89 (2H, m), 5.88 - 5.81 (1H, m), 5.68 (1H, d, J=16.5 Hz), 5.61 (1H, d, J=16.5 Hz), 3.74 (3H, s), 2.77 - 2.65 (1H, m), 2.45 (2H, dd, J=12.3, 8.1 Hz), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.90 - 1.81 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 14.1 min, 97%ee @ 254 nm.

20

30

【1046】

実施例132: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1047】

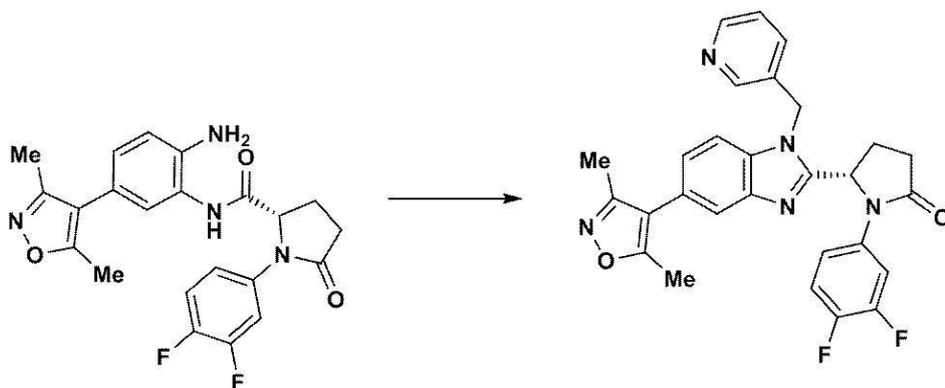
(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1048】

40

50

【化 2 5 9】



10

【 1 0 4 9】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (40 mg, 0.094 mmol) および DCM (1 mL, 15.54 mmol) の混合物に、ニコチンアルデヒド (0.011 mL, 0.122 mmol) および酢酸 (0.5 mL, 8.73 mmol) を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.020 mL, 0.188 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、2-3滴の濃 HCl を加え、RTで5分間攪拌を続けた。次いで、酢酸 (1 mL, 17.47 mmol) を加え、混合物を 80 °C で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-5% (0.7 M アンモニア/MeOH)/DCM) で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (21 mg, 43%) を無色固体として得た; Rt 1.66 min (方法 1), m/z 500 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.58 - 8.47 (2H, m), 7.69 - 7.64 (2H, m), 7.59 (1H, ddd, J = 13.0, 7.4, 2.6 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.36 (1H, ddd, J = 7.9, 4.8, 0.9 Hz), 7.31 - 7.20 (2H, m), 7.12 - 7.03 (1H, m), 5.99 - 5.93 (1H, m), 5.81 - 5.65 (2H, m), 2.80 - 2.68 (1H, m), 2.55 - 2.52 (1H, m), 2.48 - 2.43 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.91 - 1.81 (1H, m).

20

【 1 0 5 0】

実施例 133: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,3*R*)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オンおよび

30

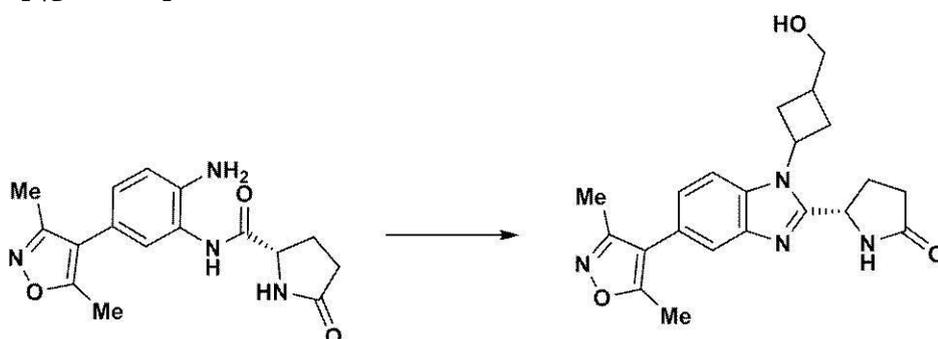
実施例 134: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,3*S*)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 1 0 5 1】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 1 0 5 2】

【化 2 6 0】



50

【1053】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (125 mg, 0.366 mmol)のDCM (4 ml, 62.2 mmol)の混合物に、3-(ヒドロキシメチル)シクロブタン (47.6 mg, 0.476 mmol)および酢酸 (2 ml, 34.9 mmol)を加えた。混合物をrtで20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.078 ml, 0.732 mmol)を加え、rtで1時間攪拌した。2-3滴の濃 HClを加え、混合物を80 °Cで16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。黄色残渣をMeOH (3 ml)に溶解し、K₂CO₃ (76 mg, 0.549 mmol)を加え、RTで48時間攪拌し、次いで混合物を減圧下で濃縮し、次いで水 (10 mL)およびEtOAc (3 x 20 mL)間で分配した。合わせた有機層を食塩水 (15 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、および減圧下で濃縮して、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (150 mg, 81%)をジアステレオマーの1:1混合物として得た; Rt 1.08 min (方法 1), m/z 381 (M+H)⁺ (ES⁺).

10

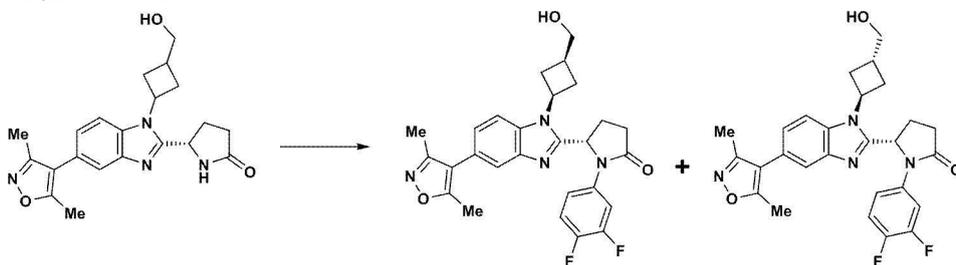
【1054】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s, 3R)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オンおよび(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r, 3S)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1055】

20

【化261】



【1056】

30

DBU (0.083 mL, 0.549 mmol)を、(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (139 mg, 0.366 mmol)のMeCN (8 mL, 153 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (34.0 mg, 0.073 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (87 mg, 0.549 mmol)を加え、反応を35 °Cで24時間攪拌した。追加のDBU (0.083 mL, 0.549 mmol)、CuTMEDA (34.0 mg, 0.073 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(87 mg, 0.549 mmol)を加え、反応混合物をさらに18 h 35 °Cで攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-5%(0.7 M アンモニア/MeOH)/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s, 3R)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (20 mg, 11%)を黄色固体として得た; Rt 1.78 min (方法1), m/z 493 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.6 Hz), 7.59 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.37 (1H, dt, J=10.5, 9.1 Hz), 7.23 - 7.15 (2H, m), 6.01 (1H, dd, J=8.2, 2.1 Hz), 5.17 - 5.03 (1H, m), 4.97 (1H, t, J=5.1 Hz), 3.55 (2H, t, J=4.5 Hz), 2.88 - 2.57 (5H, m), 2.58 - 2.52 (1H, m), 2.49 - 2.39 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.14 - 2.01 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 4.56 min, 99%de @ 254 nm.

40

次いで、第2のフラクションから、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチ

50

ルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,3*S*)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (15 mg, 8%)を黄色固体として得た; Rt 1.79 min (方法1), m/z 493 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (1H, ddd, J=13.2, 7.4, 2.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.36 (1H, dt, J=10.6, 9.2 Hz), 7.26 - 7.15 (2H, m), 6.03 - 5.95 (1H, m), 5.37 - 5.24 (1H, m), 4.79 (1H, t, J=5.2 Hz), 3.65 (2H, dd, J=6.8, 5.1 Hz), 3.02 - 2.83 (2H, m), 2.77 - 2.51 (1H, m), 2.65 - 2.60 (3H, m), 2.37 (2H, s), 2.36 - 2.30 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.08 - 1.96 (1H, m). キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6 x 250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 4.72 min, 99%de @ 254 nm.

10

【1057】

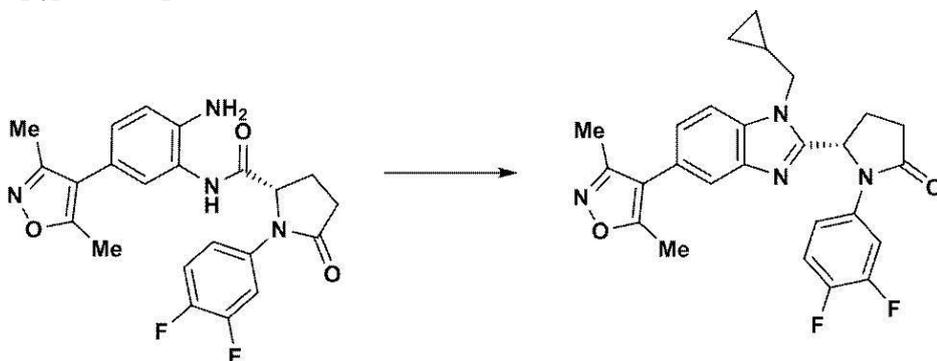
実施例135: (S)-5-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【1058】

(S)-5-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【1059】

【化262】



20

【1060】

(S)-*N*-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (50 mg, 0.117 mmol)およびDCM (1 mL, 15.54 mmol)の混合物に、シクロプロパンカルバルデヒド (0.011 mL, 0.152 mmol)および酢酸 (0.5 mL, 8.73 mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピロリジン ボラン (0.025 ml, 0.235 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、2-3滴の濃 HClを加え、RTで5分間攪拌を続けた。酢酸 (0.5 mL, 8.73 mmol)を加え、混合物を80 °Cで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-5%MeOH/DCM)で精製して、((S)-5-(1-(シクロプロピルメチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (16 mg, 29%)を褐色固体として得た; Rt 2.11 min (方法 1), m/z 463 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (1H, ddd, J=13.1, 7.4, 2.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.4, 0.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.6, 0.6 Hz), 7.36 (1H, dt, J=10.7, 9.1 Hz), 7.24 - 7.15 (2H, m), 5.97 (1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 4.33 (1H, dd, J=15.2, 7.0 Hz), 4.23 (1H, dd, J=15.1, 7.0 Hz), 2.80 (1H, dt, J=16.0, 9.3 Hz), 2.72 - 2.52 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.09 (1H, dd, J=12.9, 8.4 Hz), 1.34 - 1.19 (1H, m), 0.65 - 0.47 (4H, m).

30

40

【1061】

実施例136: (S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル アセテート

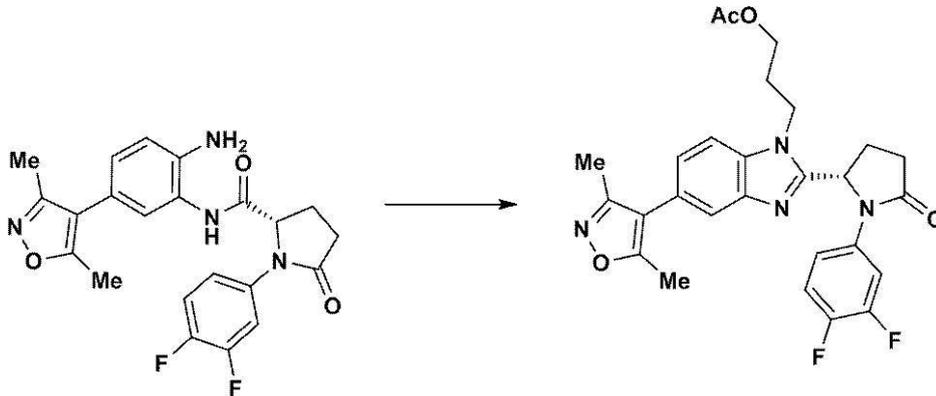
50

【 1 0 6 2 】

(S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル アセテート

【 1 0 6 3 】

【 化 2 6 3 】



10

【 1 0 6 4 】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (40 mg, 0.094 mmol)およびDCM (1 mL, 15.54 mmol)の混合物に、3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパナール (0.026 ml, 0.122 mmol)および酢酸 (0.5 mL, 8.73 mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.020 ml, 0.188 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、2-3滴の濃 HClを加え、RTで5分間攪拌を続けた。次いで、酢酸 (1 mL, 17.47 mmol)を加え、混合物を80 °Cで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (Waters, 酸性(0.1%ギ酸), Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm カラム, 35-65%MeCN in 水)で精製して、((S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)プロピル アセテート (4 mg, 8%)を無色固体として得た; Rt 1.96 min (方法 1), m/z 509 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.69 - 7.58 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J=1.6, 0.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz), 7.21 (1H, dt, J=10.2, 8.8 Hz), 7.12 (1H, dddd, J=9.0, 3.9, 2.6, 1.5 Hz), 5.91 (1H, dd, J=8.4, 3.7 Hz), 4.57 - 4.42 (2H, m), 4.20 - 4.06 (2H, m), 2.98 (1H, ddd, J=16.8, 9.5, 7.6 Hz), 2.89 - 2.78 (1H, m), 2.78 - 2.67 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.37 - 2.27 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.22 - 2.12 (2H, m), 1.90 (3H, s).

20

30

【 1 0 6 5 】

実施例137: (S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【 1 0 6 6 】

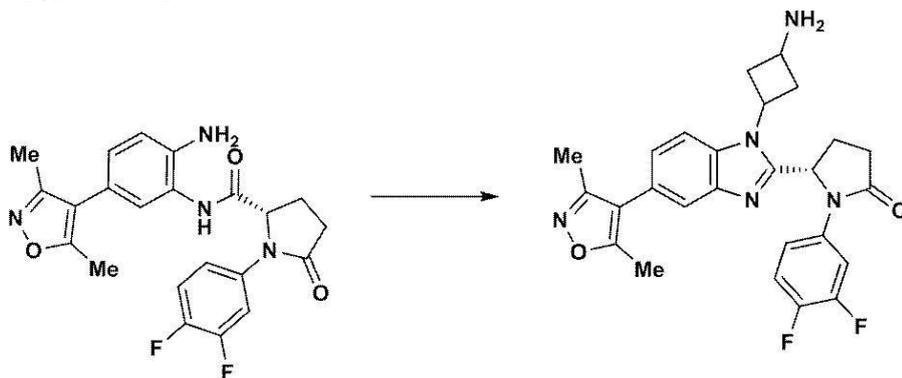
(S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

40

【 1 0 6 7 】

50

【化264】



10

【1068】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (50 mg, 0.117 mmol) および DCM (1 mL, 15.54 mmol) の混合物に、tert-ブチル (3-オキソシクロブチル)カルバメート (21.72 mg, 0.117 mmol) および酢酸 (0.5 mL, 8.73 mmol) を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.025 mL, 0.235 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。2-3滴の濃 HCl を加え、RTで5分間攪拌した。次いで、酢酸 (1 mL, 17.47 mmol) を加え、混合物を 80 °C で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-5% MeOH/DCM) で精製して、(S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (29 mg, 50%) を褐色固体として得た; Rt 1.22 min (方法1), m/z 478 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 2つのジアステレオマー, 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H, major), 7.89 - 7.76 (m, 2H, 混合物), 7.59-7.63 (m, 2H, 混合物), 7.42-7.34 (m, 2H, 混合物), 7.26 - 7.12 (m, 3H, 混合物), 5.99 - 5.91 (m, 2H, 混合物), 4.82 - 4.69 (m, 1H, major), 4.55 - 4.43 (m, 1H, minor), 3.31 - 3.19 (m, 1H, 混合物), 2.89 - 2.76 (m, 2H, 混合物), 2.77 - 2.60 (m, 3H, 混合物), 2.59 - 2.52 (m, 1H, 混合物), 2.37 (s, 3H, 混合物), 2.33 - 2.24 (m, 1H, 混合物), 2.20 (s, 3H, 混合物), 2.11 - 2.01 (m, 1H, 混合物).

20

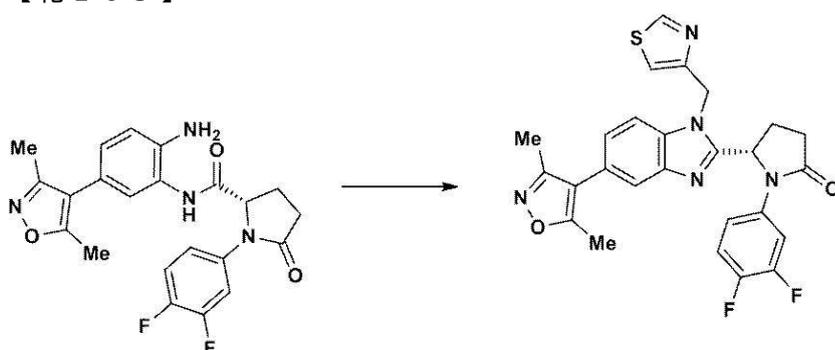
30

【1069】

実施例138: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(チアゾール-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1070】

【化265】



40

【1071】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (75 mg, 0.176 mmol) の DCM (1.5 mL, 23.31 mmol) 溶液に、チアゾール-4-カルバルデヒド (0.032 mL, 0.229 mmol)

50

および酢酸 (0.75 mL, 13.10 mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.037 mL, 0.352 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。2-3滴の濃 HClを加え、RTで5分間攪拌を続けた。次いで、酢酸 (0.75 mL, 13.10 mmol)を加え、混合物を80 で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(チアゾール-4-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (65 mg, 72%)を褐色固体として得た; Rt 2.01 min (方法1), m/z 506 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 9.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 13.6, 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (dt, J = 10.5, 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 5.80 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H).

10

【1072】

実施例139: (S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

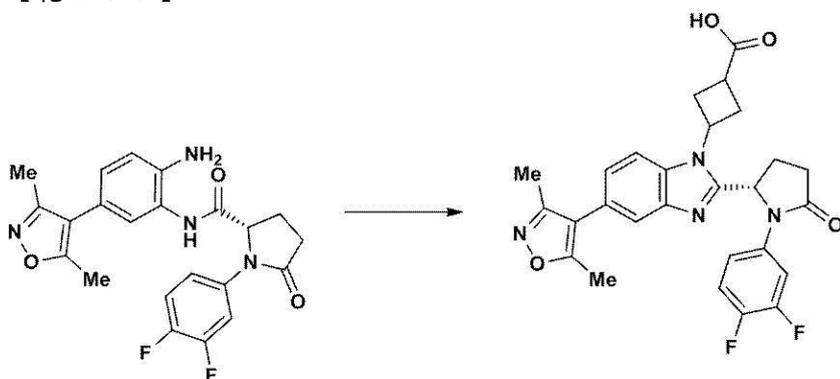
【1073】

(S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【1074】

【化266】

20



30

【1075】

(S)-N-(2-アミノ-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (0.094 ml, 0.176 mmol)およびDCM (1.5 mL, 23.31 mmol)の混合物に、3-オキソシクロブタンカルボン酸(26.1 mg, 0.229 mmol)および酢酸 (0.75 mL, 13.10 mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、ピリジン ボラン (0.037 mL, 0.352 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。2-3滴の濃 HClを加え、RTで5分間攪拌を続けた。次いで、酢酸(0.75 mL, 13.10 mmol)を加え、混合物を80 で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(12 g カラム, 0-5%MeOH/DCM)で精製して、(S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロブタンカルボン酸(40 mg, 43%)を褐色固体として得た; Rt 1.91 min (方法1), m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 8.12 (t, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.96 (t, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 6.05 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 5.97 (d, J = 7.0 Hz, 0.5H), 5.44-5.32 (m, 0.5H), 5.30 - 5.20 (m, 0.5H), 3.16 - 3.07 (m, 5H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.38 (2 x s, 3H), 2.22 (2 x s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

40

50

【 1 0 7 6 】

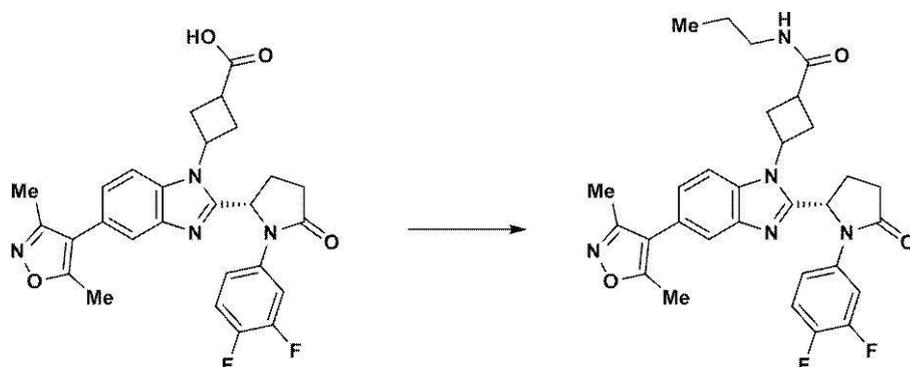
実施例 140: (S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-プロピルシクロブタンカルボキサミド

【 1 0 7 7 】

(S)-5-(1-(3-アミノシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

【 1 0 7 8 】

【 化 2 6 7 】



10

【 1 0 7 9 】

TEA (24.77 μ L, 0.178 mmol)を、N-プロピルアミン(5.42 μ L, 0.065 mmol)、(S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロブタンカルボン酸(30 mg, 0.059 mmol)およびHATU (24.77 mg, 0.065 mmol)のDCM (3.81 μ L, 0.059 mmol)溶液に加え、次いで、rtで24時間攪拌した。残渣を水 (10 mL)で希釈し、次いで、DCM (50 mL)で抽出した。有機相を水 (10ml)で洗浄し、次いで、phase sepカートリッジに通し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(24g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-3-(2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-プロピルシクロブタンカルボキサミド (15 mg, 46%)の40:60混合物を無色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 548 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 8.12 (t, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.96 (t, J = 5.7 Hz, 0.5H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 6.05 (d, J = 7.8 Hz, 0.5H), 5.97 (d, J = 7.0 Hz, 0.5H), 5.44-5.32 (m, 0.5H), 5.30 - 5.20 (m, 0.5H), 3.16 - 3.07 (m, 5 H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.38 (2 x s, 3H), 2.22 (2 x s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

20

30

【 1 0 8 0 】

一般的ルート D : バレロラクタム類似体に対する非収束的アプローチ

実施例 146: (R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

40

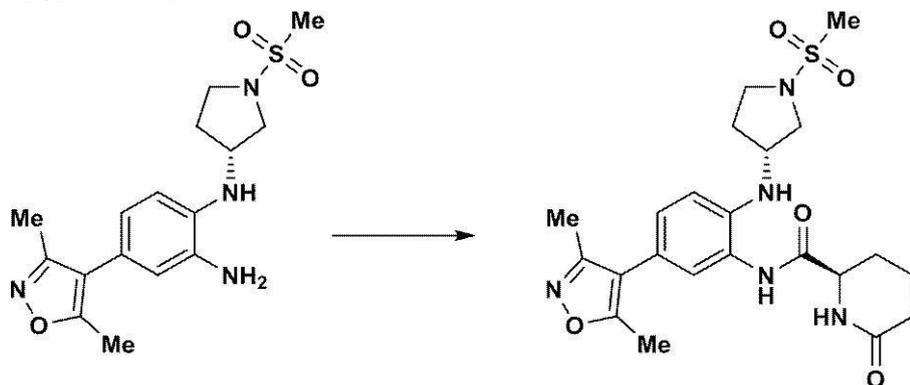
【 1 0 8 1 】

(R)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド

【 1 0 8 2 】

50

【化268】



10

【1083】

DIPEA (0.623 mL, 3.57 mmol)を、(R)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (0.5 g, 1.427 mmol)、HATU (0.705 g, 1.855 mmol)および(R)-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (0.225 g, 1.569 mmol)のDMF (5 mL, 1.427 mmol)溶液に加え、20時間攪拌した。混合物を真空下で留去し、残渣をEtOAc (20 mL)に溶解し、飽和のNaHCO₃水溶液 (20 mL)、水 (20 mL)および食塩水 (10 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去した。残渣の茶色ゴム状物をシリカゲルクロマトグラフィー (40g カラム, 0-10% MeOH in (50% DCM/EtOAc))で精製して、(R)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (0.63 g, 93%)を白色固体として得た; Rt 1.52 min (方法 1), m/z 476 (M+H)⁺ (ES⁺).

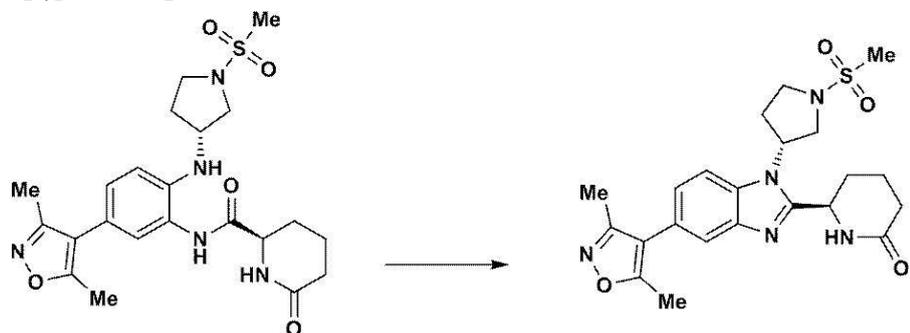
20

【1084】

(R)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1085】

【化269】



30

【1086】

(R)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (0.61 g, 1.283 mmol)をTFA (20 mL, 1.283 mmol)に溶解し、70 °Cで3日間攪拌した。混合物を真空下で留去し、残渣の茶色ゴム状物をフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-20% MeOH in (50% DCM/EtOAc))で精製して、(R)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (0.53 g, 90%)を無色フォーム状物として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 602 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

【1087】

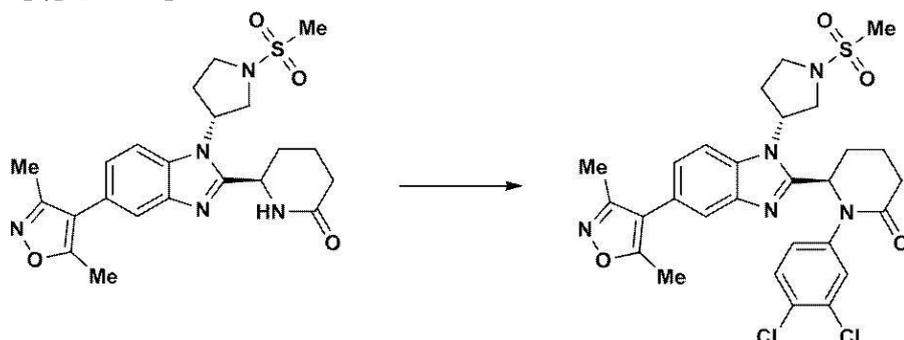
(R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2

50

-オン

【 1 0 8 8 】

【 化 2 7 0 】



10

【 1 0 8 9 】

DBU (0.036 mL, 0.240 mmol)を、(R)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (50 mg, 0.109 mmol)のジクロロエタン (1 mL, 0.109 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (18.78 mg, 0.040 mmol)を加え、10分間攪拌し、(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(20.85 mg, 0.109 mmol)を加え、反応を20時間攪拌した。反応をEtOAc (20 mL)で希釈し、飽和のNaHCO₃水溶液 (10 mL)、水 (10 mL) および食塩水 (5 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空で留去した。残渣のゴム状物をフラッシュクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-20%MeOH in (50%EtOAc/DCM))で精製して、(R)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (6 mg, 8%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 602 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J = 9.7, 6.9, 4.4 Hz, 1H), 3.56 - 3.30 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.80 (s, 1H).

20

30

【 1 0 9 0 】

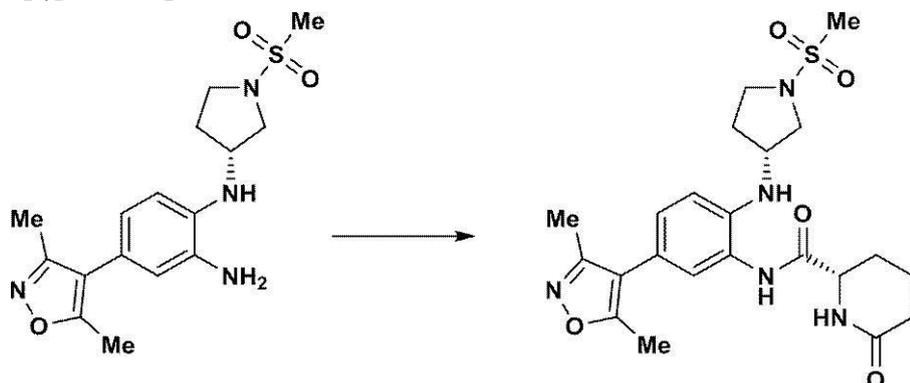
(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 0 9 1 】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド

【 1 0 9 2 】

【 化 2 7 1 】



40

50

【 1 0 9 3 】

DIPEA (0.623 mL, 3.57 mmol)を、(R)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N¹-(1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (0.5 g, 1.427 mmol)、HATU (0.705 g, 1.855 mmol)および(S)-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (0.225 g, 1.569 mmol)のDMF (5 ml, 1.427 mmol)溶液に加え、20時間攪拌した。DMFを真空下で留去し、残渣をEtOAc (20 mL)に溶解し、aqNaHCO₃ (20 mL)、水 (20 mL)および食塩水 (10 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去した。残渣の茶色ゴム状物をフラッシュクロマトグラフィー (40g カラム, 0-10%MeOH in (50%DCM/EtOAc))で精製して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (0.62 g, 90%)を白色フォーム状物として得た; Rt 1.54 min (方法 1), m/z 476 (M+H)⁺ (ES⁺).

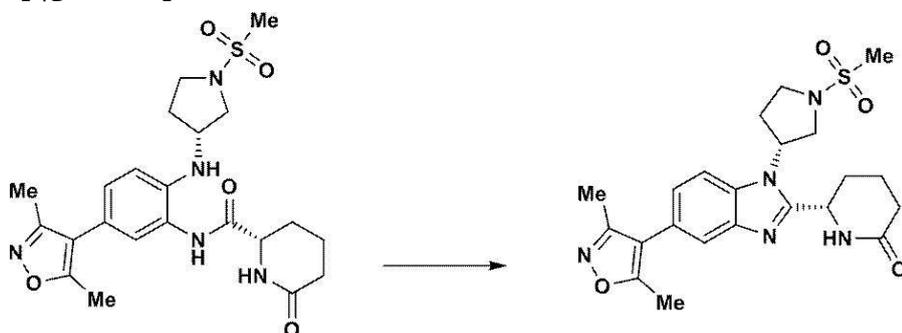
10

【 1 0 9 4 】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 0 9 5 】

【 化 2 7 2 】



20

【 1 0 9 6 】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (0.6 g, 1.262 mmol)をTFA (20 mL, 1.262 mmol)に溶解し、70 で3日間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣の茶色ゴム状物をフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-20%MeOH in (50%DCM/EtOAc))で精製して、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (0.53 g, 92%)を白色固体として得た; Rt 1.52 min (方法 2), m/z 458 (M+H)⁺ (ES⁺).

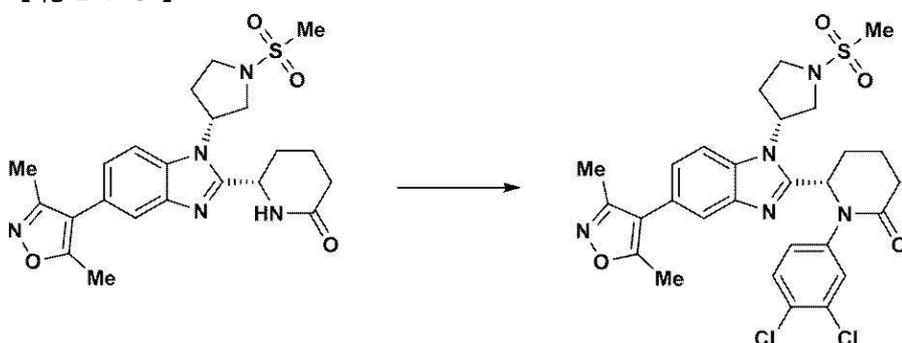
30

【 1 0 9 7 】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 0 9 8 】

【 化 2 7 3 】



40

50

【 1 0 9 9 】

DBU (0.036 mL, 0.240 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (50 mg, 0.109 mmol)のDCM (2 ml, 0.109 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (10.15 mg, 0.022 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(41.7 mg, 0.219 mmol)を加え、反応を48時間攪拌した。反応をEtOAc (20 ml)で希釈し、aqNaHCO₃ (10 ml)、水 (10 ml)および食塩水 (5 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空で留去した。残渣のゴム状物をシリカゲルクロマトグラフィー (24g カラム, 0-20%MeOH in (50%EtOAc/DCM))で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (18 mg, 収率27%をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.00 min (方法 1), m/z 602 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 5.83 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H).

10

【 1 1 0 0 】

実施例148: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

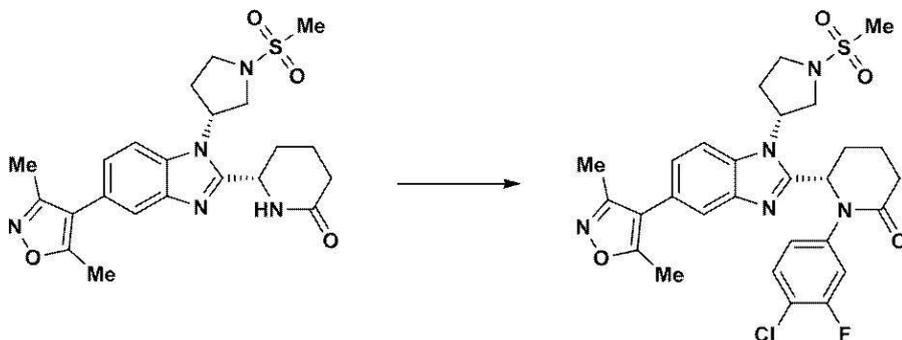
20

【 1 1 0 1 】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 0 2 】

【 化 2 7 4 】



30

【 1 1 0 3 】

DBU (0.054 mL, 0.361 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (75 mg, 0.164 mmol)のDCM (2 mL, 0.164 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (15.23 mg, 0.033 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌した。(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (57.2 mg, 0.328 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。DBU (20 μl)、CuTMEDA (10 mg)およびボロン酸 (20 mg)を加え、反応をrtでさらに7 hr攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (40 mg, 41%)を淡桃色固体として得た; Rt 1.95 min (方法 1), m/z 586 (M

40

50

+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.75 - 7.72 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.50 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J=10.9, 2.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.11 (1H, ddd, J=8.6, 2.3, 1.0 Hz), 5.81 (1H, t, J=4.6 Hz), 5.45 - 5.30 (1H, m), 3.79 (1H, dd, J=10.6, 8.9 Hz), 3.68 - 3.57 (2H, m), 3.32 - 3.25 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.65 - 2.51 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.39 - 2.26 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.19 - 2.09 (2H, m), 1.98 - 1.85 (1H, m), 1.83 - 1.72 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 8.96 min, 99%de @ 254 nm.

【 1 1 0 4 】

実施例 149: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

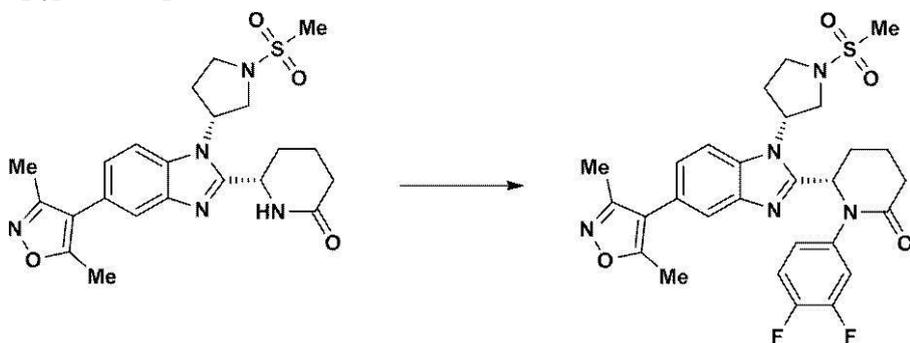
10

【 1 1 0 5 】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 0 6 】

【 化 2 7 5 】



20

【 1 1 0 7 】

DBU (0.054 mL, 0.361 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (75 mg, 0.164 mmol)のDCM (2 mL, 0.164 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (15.23 mg, 0.033 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(51.8 mg, 0.328 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (39 mg, 40%)を褐色固体として得た; Rt 1.86 min (方法 1), m/z 570 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.75 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.42 - 7.29 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.11 - 7.02 (1H, m), 5.76 (1H, t, J=4.7 Hz), 5.40 - 5.29 (1H, m), 3.81 - 3.73 (1H, m), 3.65 - 3.57 (2H, m), 3.31 - 3.25 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.63 - 2.52 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.38 - 2.35 (1H, m), 2.35 - 2.26 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 - 2.08 (2H, m), 2.02 - 1.87 (1H, m), 1.84 - 1.72 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.86 min, 99%de @ 254 nm.

30

40

【 1 1 0 8 】

実施例 150: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

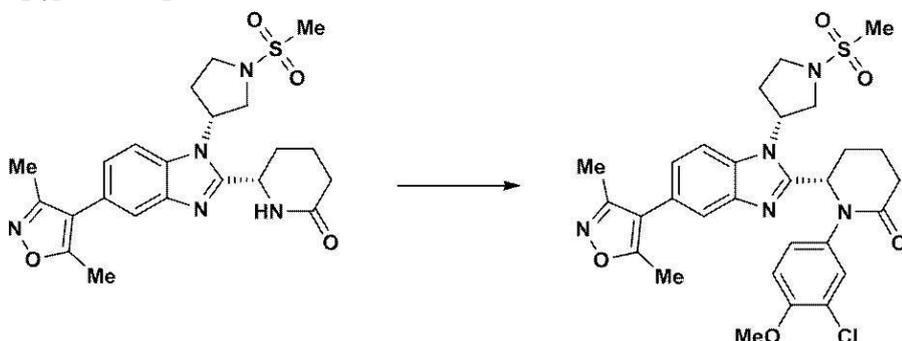
50

【 1 1 0 9 】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 1 0 】

【 化 2 7 6 】



10

【 1 1 1 1 】

DBU (0.054 mL, 0.361 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (75 mg, 0.164 mmol)のDCM (2 mL, 0.164 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (15.23 mg, 0.033 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌した。(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (61.1 mg, 0.328 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (23 mg, 22%)を桃色固体として得た; Rt 1.83 min (方法 1), m/z 598 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.75 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.9 Hz), 5.73 (1H, t, J=4.8 Hz), 5.42 - 5.31 (1H, m), 3.81 - 3.72 (4H, m), 3.66 - 3.54 (2H, m), 3.31 - 3.22 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.61 - 2.52 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 - 2.29 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.17 - 2.08 (2H, m), 2.06 - 1.89 (3H, m), 1.84 - 1.72 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 11.53 min, 99%de @ 254 nm.

20

30

【 1 1 1 2 】

実施例 151: (S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 1 3 】

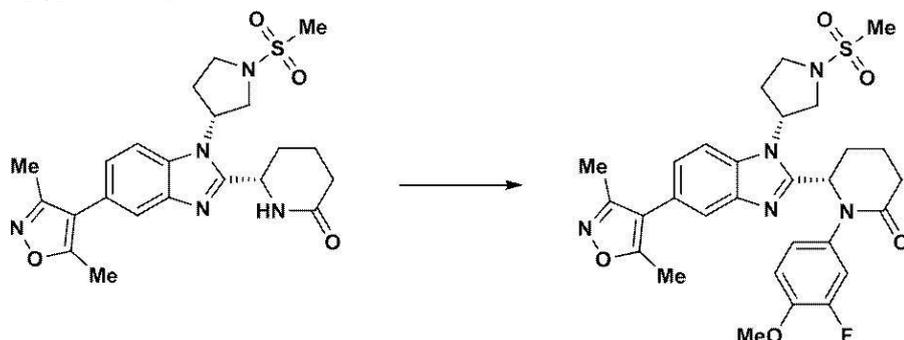
(S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

40

【 1 1 1 4 】

50

【化277】



10

【1115】

DBU (0.054 mL, 0.361 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (75 mg, 0.164 mmol)のDCM (2 mL, 0.164 mmol)溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (15.23 mg, 0.033 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌した。(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (55.7 mg, 0.328 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(24 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((R)-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (26 mg, 27%)を褐色固体として得た; Rt 1.77 min (方法 1), m/z 582 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.75 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J=12.7, 2.4 Hz), 7.08 - 7.00 (1H, m), 6.99 - 6.91 (1H, m), 5.70 (1H, d, J=5.0 Hz), 5.42 - 5.30 (1H, m), 3.80 - 3.70 (4H, m), 3.66 - 3.53 (2H, m), 3.30 - 3.24 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.63 - 2.53 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 - 2.32 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 - 2.08 (1H, m), 2.01 (3H, s), 1.84 - 1.70 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): 156251D, RT = 11.82 min, 99%de @ 254 nm.

20

30

【1116】

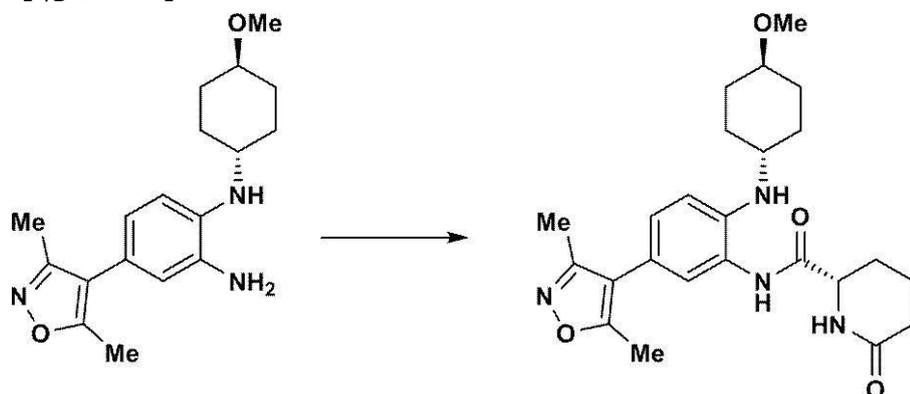
実施例152: (S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン

【1117】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-6-オキシピペリジン-2-カルボキサミド

【1118】

【化278】



40

50

【 1 1 1 9 】

HATU (1061 mg, 2.79 mmol)を、(S)-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (399 mg, 2.79 mmol)、中間体 C8 (800 mg, 2.54 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.532 ml, 3.04 mmol)のDMF (6 ml, 77 mmol)溶液に加え、次いで、室温で終夜攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機相を1M HCl (10 mL)、Sat. NaHCO₃ (10 mL)および飽和食塩水 (3 x 10 mL)で洗浄し、次いで、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、濃縮して、茶色油状物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (693 mg, 53%)を桃色固体として得た; Rt 1.64 min (方法 1), m/z 441 (M+H)⁺ (ES⁺).

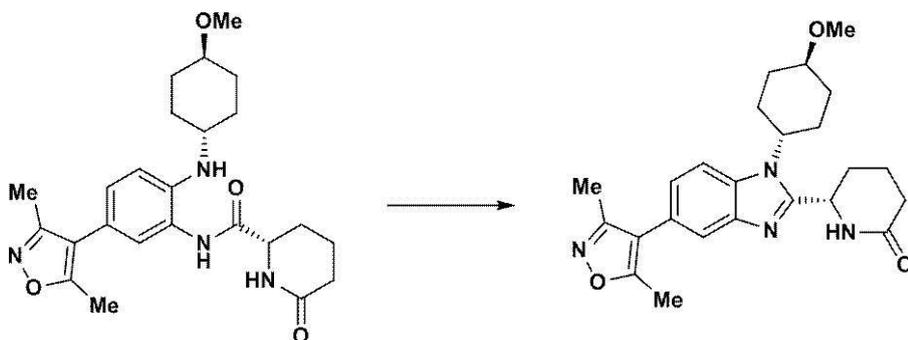
10

【 1 1 2 0 】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 2 1 】

【 化 2 7 9 】



20

【 1 1 2 2 】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (200 mg, 0.454 mmol)を酢酸 (1040 μL, 18.16 mmol)中で80 まで24時間加熱した。粗生成物をSCX (2 g)のカラム上にMeOHで充填した。カラムをMeOHで洗浄し、次いで、生成物を7 M アンモニアMeOH溶液で溶出した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮して、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (120 mg, 62%)を桃色固体として得た; Rt 1.71 min (方法 1), m/z 423 (M+H)⁺ (ES⁺).

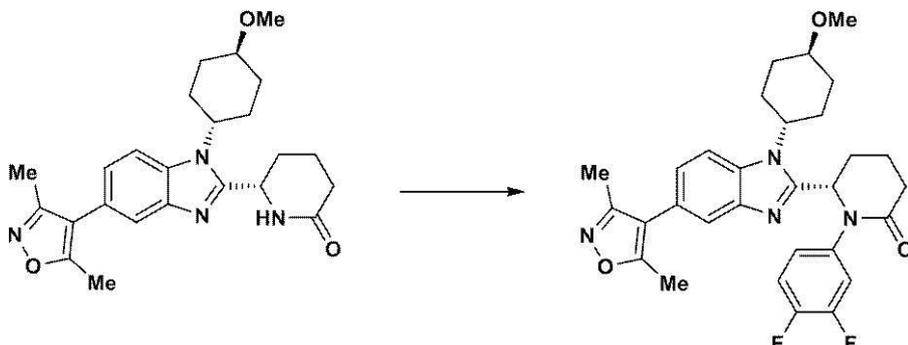
30

【 1 1 2 3 】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 2 4 】

【 化 2 8 0 】



40

50

【 1 1 2 5 】

DBU (0.080 mL, 0.531 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (120 mg, 0.241 mmol)のDCM (2 mL, 0.241 mmol)溶液に加え、RTで10分間攪拌した。CuTMEDA (22.42 mg, 0.048 mmol)を加え、超音波処理し、RTでさらに10分間攪拌した。次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (76 mg, 0.483 mmol)を加え、反応をRTで18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン (37 mg, 28%)を淡桃色固体として得た; エナンチオマーをキラル分取HPLCで分離した (一般的方法E); Rt 2.07 min; m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.42 - 7.28 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.08 - 7.01 (1H, m), 5.77 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.45 - 4.29 (1H, m), 3.45 - 3.34 (1H, m), 3.28 (3H, s), 2.63 - 2.52 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.37 - 2.28 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.21 - 2.11 (2H, m), 2.07 (3H, s), 1.87 - 1.71 (2H, m), 1.46 - 1.29 (2H, m), 1.29 - 1.17 (1H, m).

10

【 1 1 2 6 】

実施例153: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

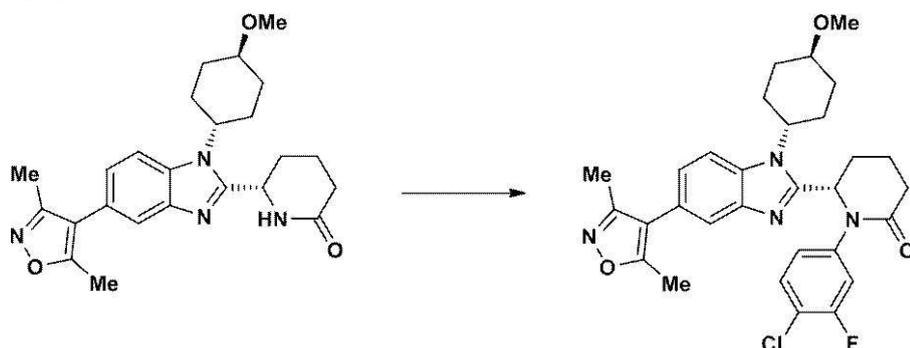
20

【 1 1 2 7 】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 2 8 】

【 化 2 8 1 】



30

【 1 1 2 9 】

DBU (0.039 mL, 0.260 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (50 mg, 0.118 mmol)のDCM (0.2 mL, 0.118 mmol)およびMeCN (2 mL, 38.3 mmol)の溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (10.99 mg, 0.024 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (41.3 mg, 0.237 mmol)を加え、反応を35 °Cで24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (23 mg, 34%)を淡桃色固体として得た; Rt 2.17 min; m/z 551 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 1.7

40

50

Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 8.7, 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.85 - 5.79 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 1H). キラル HPLC (Dia cel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 5.69 min, 99%de @ 254 nm.

【1130】

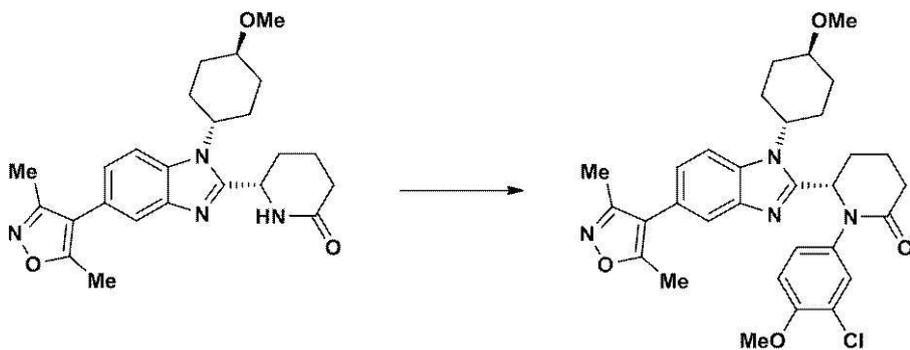
実施例154: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1131】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1132】

【化282】



【1133】

DBU (0.039 mL, 0.260 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (50 mg, 0.118 mmol)のDCM (0.2 mL, 0.118 mmol)およびMeCN (2 mL, 38.3 mmol)の溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (10.99 mg, 0.024 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (44.1 mg, 0.237 mmol)を加え、反応を35 で24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (20 mg, 29%)を桃色固体として得た; Rt 2.02 min; m/z 563 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 6H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.49 - 1.28 (m, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 1H); キラル HPLC (Dia cel Chiralpak IA, 5 μ m, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.00 min, 99%de @ 254 nm.

【1134】

実施例155: (S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【1135】

10

20

30

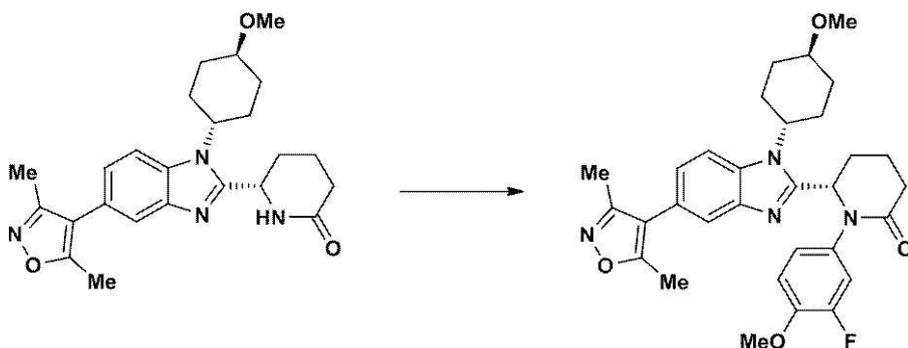
40

50

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 3 6 】

【 化 2 8 3 】



10

【 1 1 3 7 】

DBU (0.039 mL, 0.260 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (50 mg, 0.118 mmol)のDCM (0.2 mL, 0.118 mmol)およびMeCN (2 mL, 38.3 mmol)の溶液に加え、10分間攪拌した。CuTMEDA (10.99 mg, 0.024 mmol)を加え、超音波処理し、10分間攪拌し、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (40.2 mg, 0.237 mmol)を加え、反応を35℃で24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(24 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-メトキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (25 mg, 37%)を褐色固体として得た; Rt 1.94 min; m/z 547 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.76 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.16 - 7.07 (2H, m), 7.07 - 6.98 (1H, m), 6.98 - 6.92 (1H, m), 5.75 - 5.68 (1H, m), 4.42 - 4.28 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.46 - 3.36 (1H, m), 3.28 (3H, s), 2.64 - 2.52 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.37 - 2.27 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.20 - 1.95 (5H, m), 1.77 (2H, d, J=11.6 Hz), 1.49 - 1.26 (2H, m), 1.20 - 1.07 (1H, m); キラル HPLC (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4.6x250 mm, 30分法, 1.0 mL/min, 定組成 30%EtOH in イソヘキサン (0.2%TFA): RT = 7.58 min, 99%de @ 254 nm.

20

30

【 1 1 3 8 】

実施例156: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 3 9 】

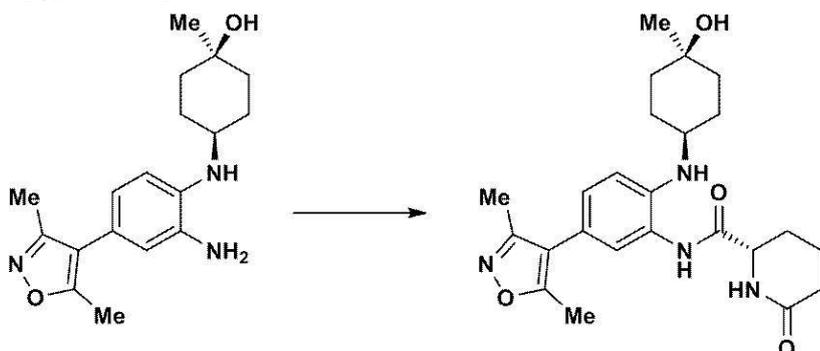
(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1*s*,4*R*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド

40

【 1 1 4 0 】

50

【化284】



10

【1141】

HATU (900 mg, 2.367 mmol)を、TEA (0.35 mL, 2.51 mmol)、(S)-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (350 mg, 2.445 mmol)および中間体 C24 (710 mg, 2.206 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を食塩水 (100 mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 50-100%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (822 mg, 80%)を白色固体として得た; Rt 1.62 min; m/z 441 (M+H)⁺ (ES⁺).

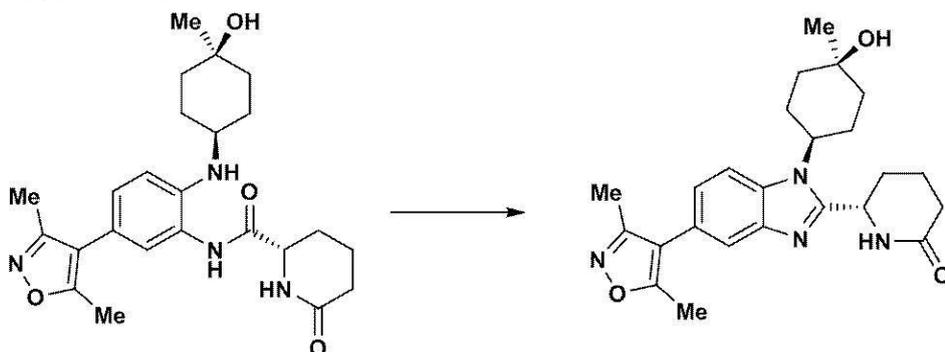
20

【1142】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1143】

【化285】



30

【1144】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (800 mg, 1.780 mmol)を酢酸 (20 mL)中で80 °Cまで4時間加熱した。酢酸を減圧下で除去し、次いで、残渣をDCM:MeOH:ジエチルアミン (25 mL, 8:1:1)に溶解し、ルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 15-75%DCM/THF)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-(((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (480 mg, 61%)を白色固体として得た; Rt 1.26 min; m/z 423 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.49 (m, 9H), 1.21 (s, 3H).

40

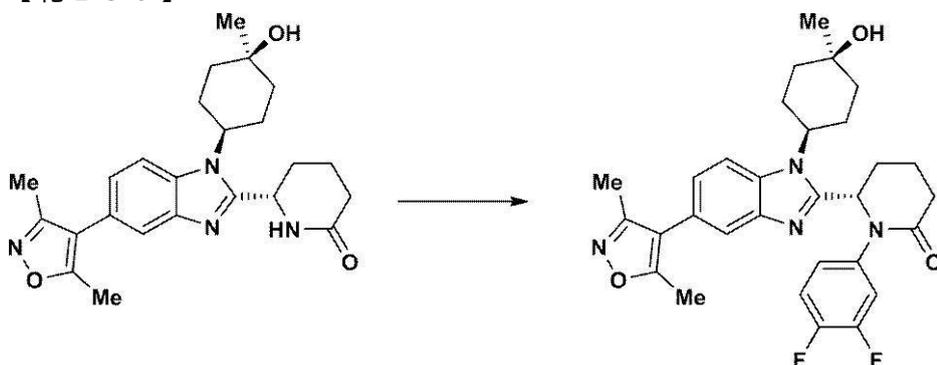
50

【 1 1 4 5 】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 4 6 】

【化 2 8 6】



10

【 1 1 4 7 】

CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.166 mmol)、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (30 mg, 0.190 mmol)およびDBU (27 μ L, 0.179 mmol)をアセトニトリル (2 mL)中で70

に18時間加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、さらに Companion上 (4 g カラム, 1-4%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (35 mg, 37%)をオフホワイト色固体として得た; エナンチオマーをキラル分取HPLCで分離した (一般的方法 A); Rt 1.82 min; m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) :

7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 5.75 - 5.70 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.43 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.07 - 0.91 (m, 1H).

20

30

【 1 1 4 8 】

実施例157: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 4 9 】

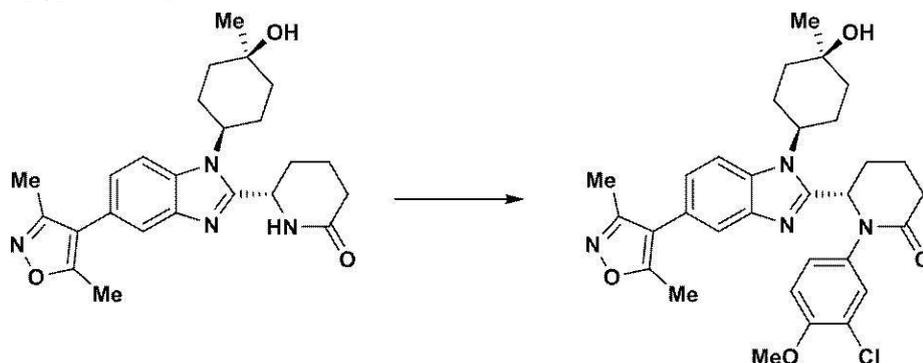
(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

40

【 1 1 5 0 】

50

【化 2 8 7】



10

【 1 1 5 1】

CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.166 mmol)、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (35 mg, 0.188 mmol)およびDBU (27 μ l, 0.179 mmol)をアセトニトリル (2 mL)中で70 に18時間加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、さらに Companion上(4 g カラム, 1-4%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (25 mg, 0.042 mmol, 収率25.5%)をオフホワイト色固体として得た; Rt 1.79 min; m/z 563 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.97 - 0.84 (m, 1H).

20

【 1 1 5 2】

実施例 158: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

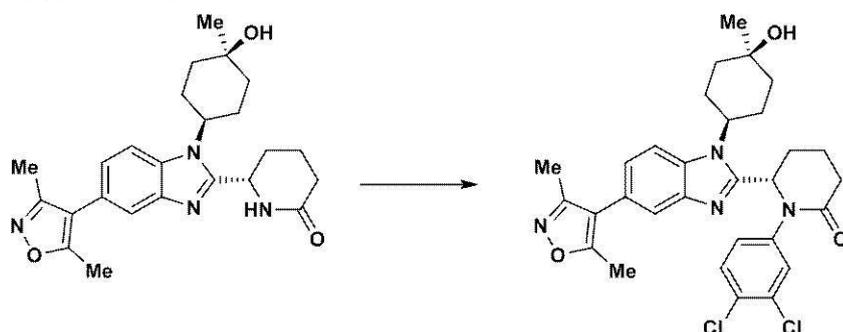
30

【 1 1 5 3】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 5 4】

【化 2 8 8】



40

【 1 1 5 5】

CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

50

)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.166 mmol)、(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (35 mg, 0.183 mmol)およびDBU (27 μ L, 0.179 mmol)をアセトニトリル (2 mL)中で70 に18時間加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、さらにCompanion上(4 g カラム, 1.5-4%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (19 mg, 19%)を白色固体として得た; Rt 2.01 min; m/z 567 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DM SO) : 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 1H).

10

【 1 1 5 6 】

実施例159: (S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

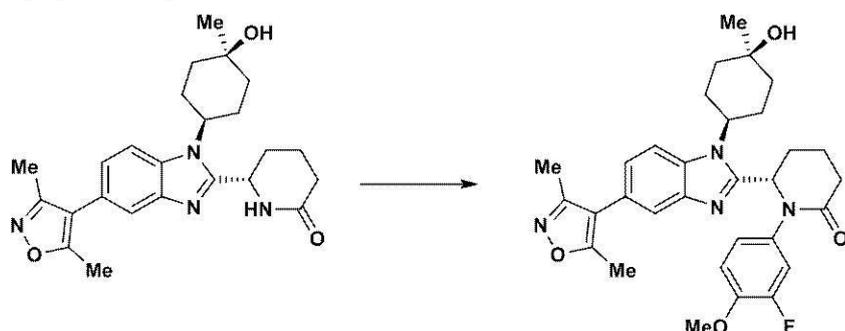
【 1 1 5 7 】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

20

【 1 1 5 8 】

【 化 2 8 9 】



30

【 1 1 5 9 】

CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.166 mmol)、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (32 mg, 0.188 mmol)およびDBU (27 μ L, 0.179 mmol)をアセトニトリル (2 mL)中で70 に18時間加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、さらにCompanion上(4 g カラム, 1.5-4%MeOH/DCM)で精製して、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (18 mg, 19%)を白色固体として得た; Rt 1.72 min; m/z 547 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.42 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.00 - 0.79 (m, 1H).

40

50

【 1 1 6 0 】

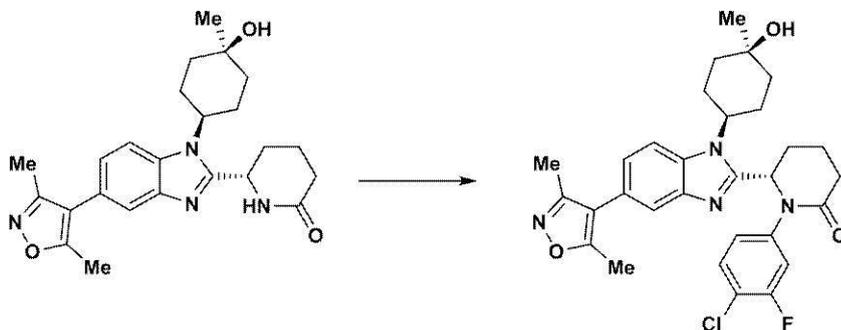
実施例160: (S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 6 1 】

(S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 6 2 】

【 化 2 9 0 】



10

20

【 1 1 6 3 】

CuTMEDA (10 mg, 0.022 mmol)、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.166 mmol)、(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ボロン酸 (32 mg, 0.184 mmol)およびDBU (27 μ l, 0.179 mmol)をアセトニトリル (2 mL)中で70 に18時間加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、さらにCompanion上 (4 g カラム, 1.5-4%MeOH/DCM)で精製して、((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1s,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (20 mg, 21%)を白色固体として得た; Rt 1.93 min; m/z 551 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.7, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.79 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.37 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.44 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 1H).

30

【 1 1 6 4 】

実施例161: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

40

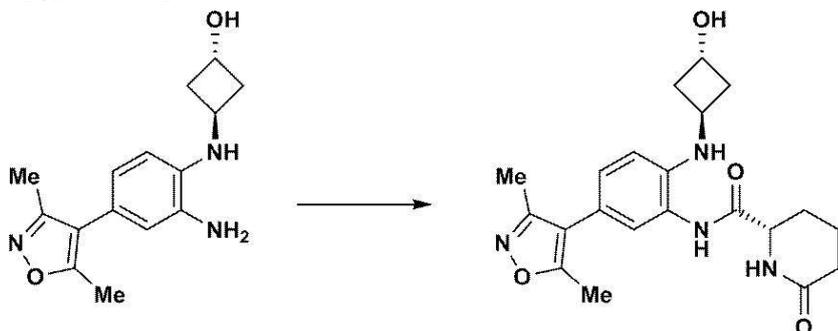
【 1 1 6 5 】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フェニル)-6-オキシピペリジン-2-カルボキサミド

【 1 1 6 6 】

50

【化291】



10

【1167】

TEA (3.06 mL, 21.95 mmol)を、(1*r*,3*r*)-3-((2-アミノ-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)シクロブタノール(2 g, 7.32 mmol)、(S)-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸(1.152 g, 8.05 mmol)およびHATU(3.06 g, 8.05 mmol)のDMF(20 mL)溶液に加え、次いで、室温で18時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して大部分のDMFを除去した。ルーズ(loose)な残渣をDCM(200ml)で希釈し、水(2 x 50 mL)で洗浄した。有機相をphase sepカートリッジを介して回収し、減圧下で濃縮して、粘性橙色油状物を得た。粗物質をクロマトグラフィー(80g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを減圧下で濃縮して、(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド(587 mg, 20%)を茶色/黄色粘性性固体/フォーム状物として得た; Rt 1.38 min; m/z 399 (M+H)⁺ (ES⁺).

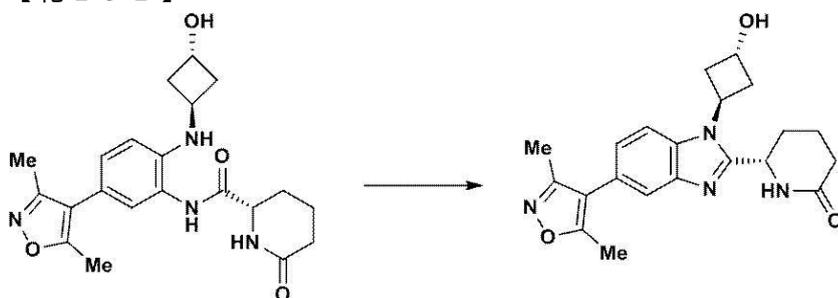
20

【1168】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1169】

【化292】



30

【1170】

(S)-N-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-(((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド(585 mg, 1.468 mmol)を酢酸(2 mL)に溶解し、80 °Cで18時間攪拌した。反応混合物をRTまで冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣をクロマトグラフィー(12g シリカ, 0-10%メタノール in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、粗(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン(950 mg)を淡茶色固体として得た; Rt 1.18 min; m/z 381 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

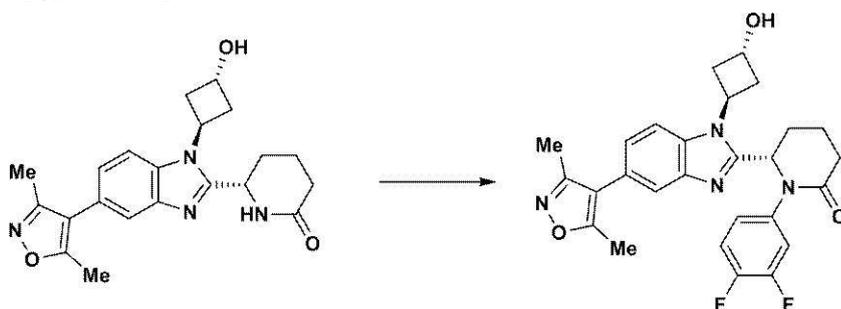
【1171】

(S)-1-(3-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1172】

50

【化 2 9 3】



10

【 1 1 7 3】

DBU (83 μ L, 0.552 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (200 mg, 0.526 mmol)、CuTMEDA (36.6 mg, 0.079 mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (91 mg, 0.578 mmol)のアセトニトリル (2 mL)溶液に加えた。反応混合物を18時間40 °Cで攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。DCMおよびシリカを加え、溶媒を真空下で除去した。粗生成物 (シリカに吸着されている)をクロマトグラフィー (12g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (97 mg, 36%)を淡黄色ガラス状物として得た。これをこすって結晶性の固体を得た; Rt 1.70 min; m/z 493 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 12.0, 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 10.7, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 5.4, 4.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 2.98 (dt, J = 12.8, 7.8 Hz, 1H), 2.86 (dt, J = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 2.60 - 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 2H).

20

【 1 1 7 4】

実施例162: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

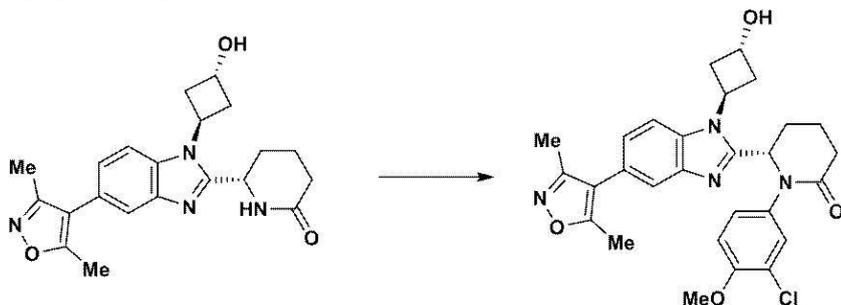
30

【 1 1 7 5】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 7 6】

【化 2 9 4】



40

【 1 1 7 7】

DBU (83 μ L, 0.552 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (200 mg, 0.526 mmol)、CuTMEDA (36.6 mg, 0.079 mmol)および(3-クロロ-

50

4-メトキシフェニル)ボロン酸(108 mg, 0.578 mmol)のアセトニトリル (2 mL)溶液に加えた。反応混合物を18時間40 で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。DCMおよびシリカを加え、溶媒を真空下で除去した。粗生成物 (シリカに吸着されている)をクロマトグラフィー (12g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製し、エーテルで超音波処理して (溶媒を真空下で除去しながら)、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (52 mg, 17%)を淡黄色固体として得た; Rt 1.69 min; m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98 (dt, J = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 2.84 (dt, J = 14.9, 7.7 Hz, 1H), 2.60 - 2.35 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.77 (s, 1H).

【1178】

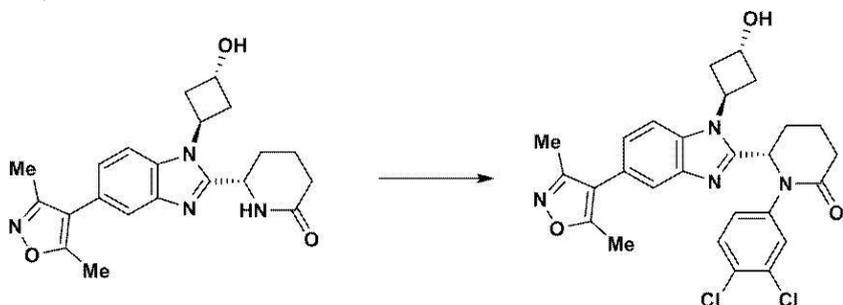
実施例163: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1179】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1180】

【化295】



【1181】

DBU (83 μL, 0.552 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (200 mg, 0.526 mmol)、CuTMEDA (36.6 mg, 0.079 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (110 mg, 0.578 mmol)のアセトニトリル (2 mL)溶液に加えた。反応混合物を18時間40 で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。DCMおよびシリカを加え、溶媒を真空下で除去した。粗生成物 (シリカに吸着されている)をクロマトグラフィー (12g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製し、エーテルで超音波処理して (溶媒を真空下で除去しながら)、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,3*S*)-3-ヒドロキシシクロブチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (71 mg, 25%)を淡黄色固体として得た; Rt 1.90 min; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 21.6, 8.6, 2.0 Hz, 2H), 5.74 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.32 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (dt, J = 12.6, 7.7 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 2.63 - 2.45 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 5H), 2.27 - 2.21 (m, 5H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H).

【1182】

実施例164: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イ

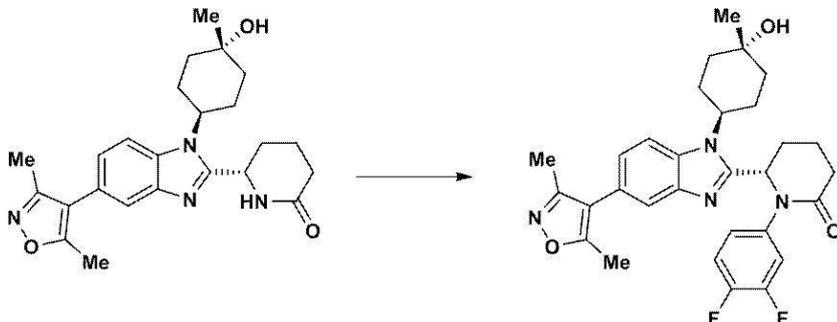
ル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 8 3 】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 8 4 】

【 化 2 9 6 】



10

【 1 1 8 5 】

CuTMEDA (13.79 mg, 0.030 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1r,4S)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (96.5 mg, 0.228 mmol)、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (54.1 mg, 0.343 mmol)およびDBU (0.038 ml, 0.251 mmol)のアセトニトリル (3.0 ml, 57.4 mmol)溶液に加え、70 に6時間加熱した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (20 mg)を加え、同じ温度でさらに16 h攪拌を続けた。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 1-3%; 定組成 3%次いで、10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (56 mg, 44%)を茶黄色固体として得た; Rt 1.84 min; m/z 535 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 1H).

20

30

【 1 1 8 6 】

実施例165: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 8 7 】

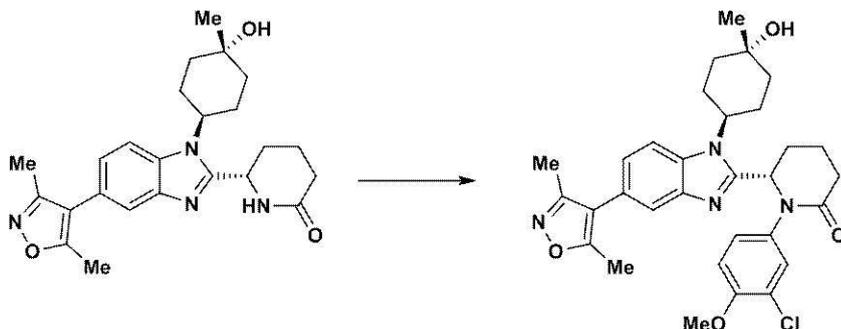
(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

40

【 1 1 8 8 】

50

【化 2 9 7】



10

【 1 1 8 9】

CuTMEDA (13.79 mg, 0.030 mmol)を、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (63.9 mg, 0.343 mmol)、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-(trans-(1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (96.5 mg, 0.228 mmol)およびDBU (0.038 ml, 0.251 mmol)のアセトニトリル (3.0 mL, 57.4 mmol)溶液に加え、70 に6時間加熱し、次いで、さらに(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (20 mg)を加え、22時間攪拌を続けた。CuTMEDA (14mg)を加え、反応をさらに3 h加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12g カラム, 1-3%; 定組成次いで、10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (52.7 mg, 39%)を茶黄色固体として得た; Rt 1.81 min; m/z 564 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.74 (t, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m+s, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 1H).

20

30

【 1 1 9 0】

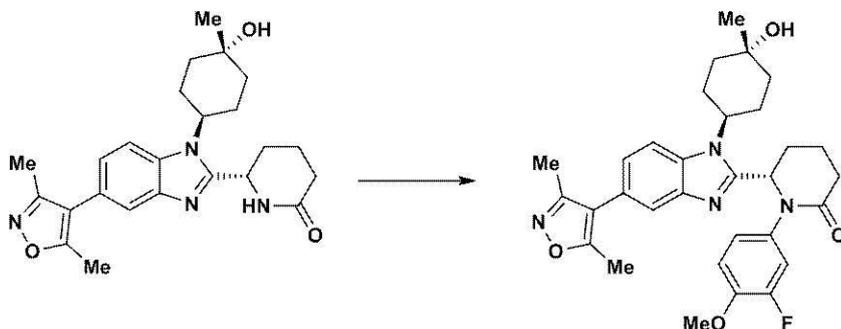
実施例166: (S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 9 1】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 9 2】

【化 2 9 8】



40

【 1 1 9 3】

50

CuTMEDA (13.79 mg, 0.030 mmol)を、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (58.2 mg, 0.343 mmol)、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (58.2 mg, 0.343 mmol)およびDCM (0.30 ml, 4.66 mmol)のアセトニトリル (3.0 ml, 57.4 mmol)溶液に加え、70 °C 6時間加熱した。(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (20mg)を加え、6h加熱後、混合物を22時間同じ温度で攪拌し、さらにCuTMEDA (14mg)を加え、反応をさらに3h加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 1-3%MeOH/DCM 次いで、定組成およびup to 10%MeOH)で精製して、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (52 mg, 40%)をベージュ色固体として得た; エナンチオマーをキラル分取HPLCで分離した (一般的方法C); Rt 1.71 min; m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.72 (t, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m+s, 5H), 2.28 - 2.16 (m+s, 4H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (s, 3H), 1.02 (m, 1H).

【1194】

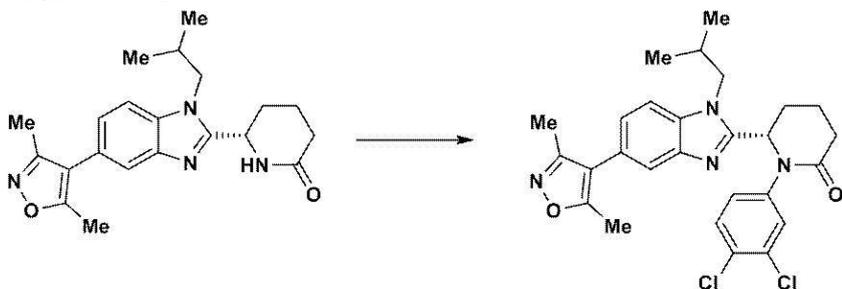
実施例167: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1195】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1196】

【化299】



【1197】

DBU (86 μL, 0.573 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (200 mg, 0.546 mmol)、CuTMEDA (38.0 mg, 0.082 mmol)および(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (115 mg, 0.600 mmol)のアセトニトリル (3 mL)溶液に加えた。反応混合物を18時間40 °Cで攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。DCMおよびシリカを加え、溶媒を真空下で除去した。粗生成物 (シリカに吸着されている)をクロマトグラフィー (12g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルで超音波処理し、固体をろ取して、(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (49 mg, 17%)を淡ベージュ固体として得た; Rt 2.37 min; m/z 511 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.72 (t, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m+s, 5H), 2.28 - 2.16 (m+s, 4H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (s, 3H), 1.02 (m, 1H).

10

20

30

40

50

【 1 1 9 8 】

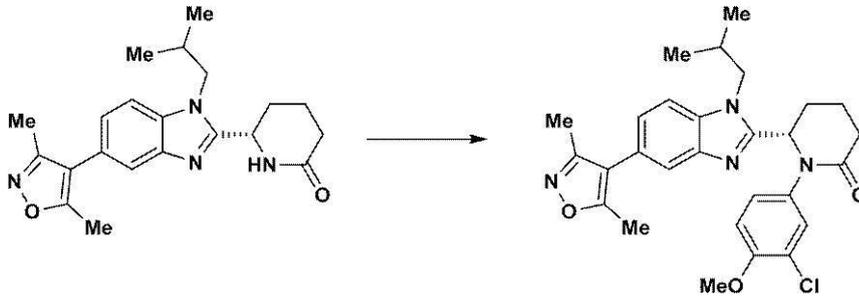
実施例168: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 1 9 9 】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 0 0 】

【 化 3 0 0 】



10

【 1 2 0 1 】

DBU (86 μ L, 0.573 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (200 mg, 0.546 mmol)、CuTMEDA (38.0 mg, 0.082 mmol)および(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (112 mg, 0.600 mmol)のアセトニトリル (3 mL)溶液に加えた。反応混合物を18時間40 $^{\circ}$ Cで攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。DCMおよびシリカを加え、溶媒を真空下で除去した。粗生成物をシリカにプレ吸着させ、クロマトグラフィー (12 g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製し、最後にジエチルエーテルで超音波処理して(溶媒を真空下で除去しながら)、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (55 mg, 19%)を淡桃色/紫色固体として得た; Rt 2.14 min; m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : Rt 2.14 min; m/z 547 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.73 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

20

30

【 1 2 0 2 】

実施例169: (S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 0 3 】

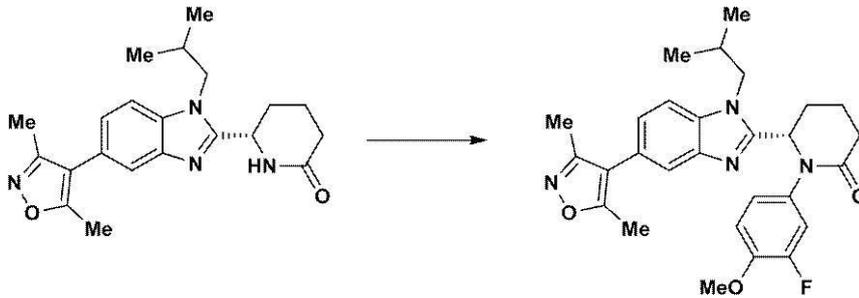
(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 0 4 】

40

50

【化301】



10

【1205】

DBU (86 μ L, 0.573 mmol)を、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (200 mg, 0.546 mmol)、CuTMEDA (38.0 mg, 0.082 mmol)および(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (102 mg, 0.600 mmol)のアセトニトリル (3 mL)溶液に加えた。反応混合物を18時間40℃で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。DCMおよびシリカを加え、溶媒を真空下で除去した。粗生成物 (シリカに吸着されている)をクロマトグラフィー (12g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製し、エーテルで超音波処理して(溶媒を真空下で除去しながら)、(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-イソブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (27 mg, 10%)を淡桃色/紫色固体として得た; エナンチオマーをキラル分取HPLCで分離した (一般的方法 F); Rt 2.06 min; m/z 491 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.73 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.90 (m, 3H), 5.49 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 14.5, 8.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

20

【1206】

実施例170: (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

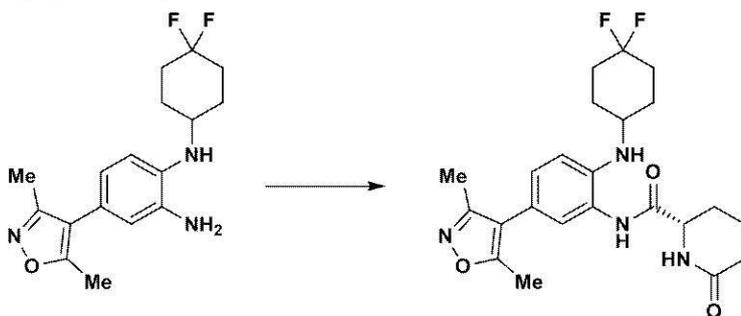
30

【1207】

(S)-N-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド

【1208】

【化302】



40

【1209】

HATU (1.4 g, 3.68 mmol)を、TEA (0.6 ml, 4.30 mmol)、(S)-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (500 mg, 3.49 mmol)および中間体 C12 (1.0 g, 3.11 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を室温で2時間攪拌した。

50

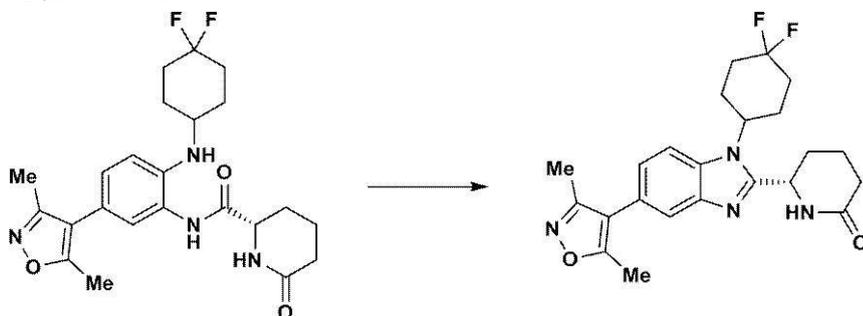
混合物を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-25%THF/DCM)で精製し、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-N-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (1.5 g, 97%)を白色固体として得た; Rt 1.94 min; m/z 447 (M+H)⁺ (ES⁺).

【 1 2 1 0 】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 1 1 】

【 化 3 0 3 】



10

【 1 2 1 2 】

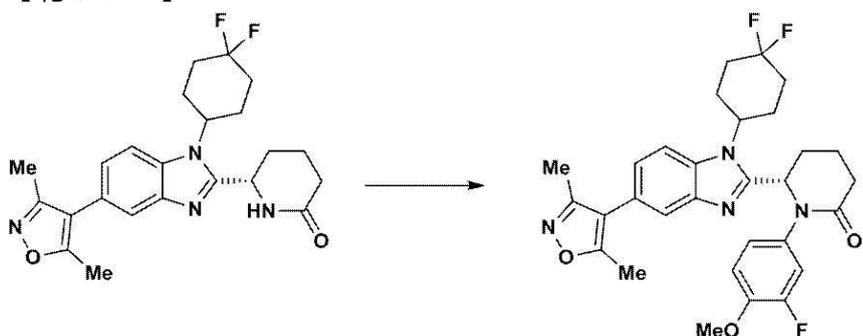
(S)-N-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (1.5 g, 3.02 mmol)を酢酸 (25 mL)中で80 まで18時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次いで、残渣をDCM:MeOH:DEA (20:2.5:2.5, 25 mL)に溶解し、ルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩をCompanion上のクロマトグラフィー (40 g カラム, 15-75%THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (878 mg, 67%)を白色固体として得た; Rt 1.78 min; m/z 429 (M+H)⁺ (ES⁺).

【 1 2 1 3 】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 1 4 】

【 化 3 0 4 】



40

【 1 2 1 5 】

CuTMEDA (55 mg, 0.118 mmol)を、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.233 mmol)のピリジン (5 mL)の懸濁液に加え、次いで、40 で15分間攪拌した。(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(100 mg, 0.588 mmol)を加え、次いで混合物を40 で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (25 mL)で希釈し、次いで、水 (3 x 25 mL)および飽和食塩水 (25 mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄)し、

50

ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-25% THF) で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (106 mg, 81%) を白色固体として得た; エナンチオマーをキラル分取HPLCで分離した (一般的な方法 B); Rt 2.18 min; m/z 597 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 4.74 - 4.56 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 - 1.85 (m, 8H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 1H).

10

【 1 2 1 6 】

実施例171: (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン

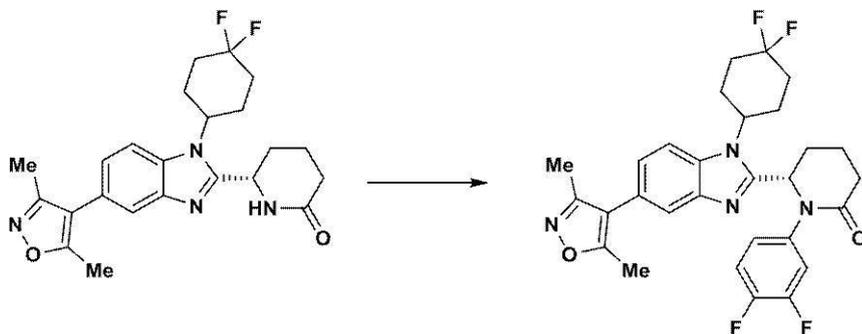
【 1 2 1 7 】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 1 8 】

【 化 3 0 5 】

20



【 1 2 1 9 】

30

CuTMEDA (28 mg, 0.060 mmol) を、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (50 mg, 0.116 mmol) および DBU (35 μL, 0.232 mmol) のアセトニトリル (2 mL) の攪拌溶液に加え、次いで混合物を30分間攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (35 mg, 0.222 mmol) を加え、次いで混合物を50 に終夜加熱した。混合物をルーズ(loose)なシリカ上に減圧下濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 5-25% THF/DCM) で精製して、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン (35 mg, 53%) を白色固体として得た; Rt 2.27 min; m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 0H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 - 2.03 (m, 5H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H).

40

【 1 2 2 0 】

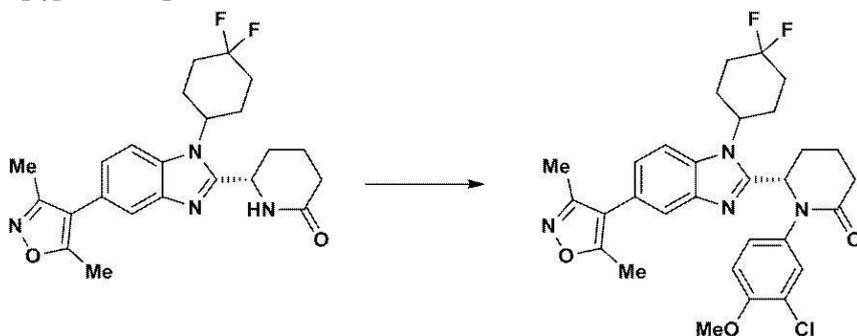
実施例172: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 2 1 】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジ

50

メチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン
【 1 2 2 2 】
【 化 3 0 6 】



10

【 1 2 2 3 】

CuTMEDA (50 mg, 0.108 mmol)を、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (75 mg, 0.175 mmol)のピリジン (5 mL)の懸濁液に加え、次いで、40 で15分間攪拌した。(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸(100 mg, 0.536 mmol)を加え、次いで混合物を40 で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (25 mL)で希釈し、次いで、水 (3 x 25 mL)および飽和食塩水 (25 mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-25%THF)で精製し、次いで、ジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (35 mg, 0.060 mmol, 収率34.4%)を白色固体として得た; Rt 2.26 min; m/z 569 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.23 - 1.98 (m, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 1H).

20

30

【 1 2 2 4 】

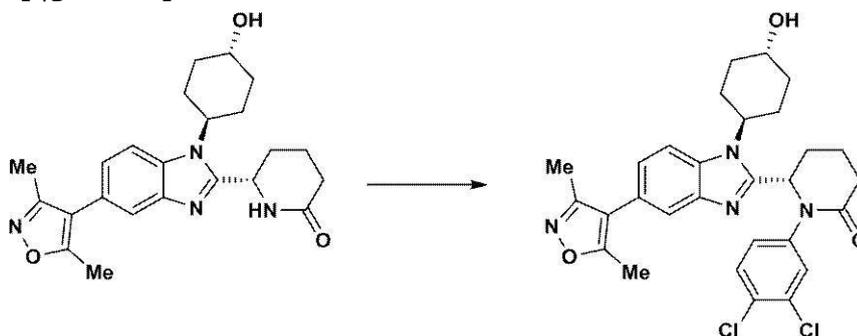
実施例173: (S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 2 5 】

(S)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 2 6 】

【 化 3 0 7 】



40

【 1 2 2 7 】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1-((1R,4S)-4-ヒドロキシシクロヘ

50

キシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (157 mg, 0.384 mmol) のピリジン (3 mL)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (89 mg, 0.192 mmol)を加えた。反応混合物を40 °Cで15分間攪拌し、次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (183 mg, 0.961 mmol)を加え、反応混合物を80 °Cで48時間攪拌した。Rt 1.86 min; m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.1, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.53 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.23 (m, 6H), 2.03 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 1H), 1.35 (m, 4H).

10

【1228】

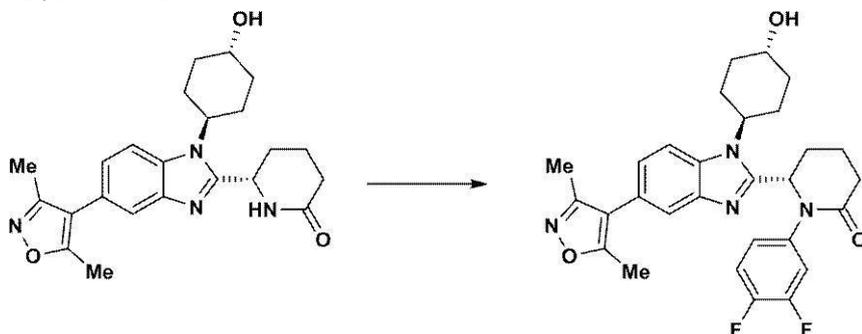
実施例174: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1229】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1230】

【化308】



20

【1231】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (157 mg, 0.384 mmol) のピリジン (3 mL)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (89 mg, 0.192 mmol)を加えた。反応混合物を40 °Cで15分間攪拌し、次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (152 mg, 0.961 mmol)を加え、反応混合物を80 °Cで48時間攪拌した。反応混合物をRTまで冷却し、酢酸エチル (20mL)および水 (10mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4 g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (54 mg, 27%)をオフホワイト色固体として得た。エナンチオマーをキラル分取HPLCで分離した (一般的方法 D); Rt 1.86 min; m/z 521 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.1, 4.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.53 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.23 (m, 6H), 2.03 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 1H), 1.35 (m, 4H).

30

40

【1232】

実施例175: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

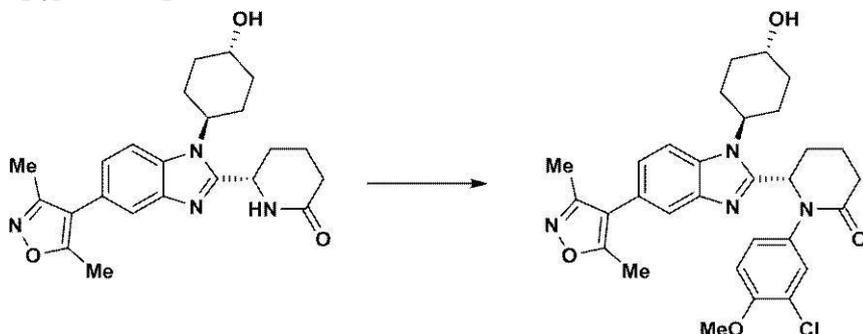
50

【 1 2 3 3 】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 2 3 4 】

【 化 3 0 9 】



10

【 1 2 3 5 】

(S)-6-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (157 mg, 0.384 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (89 mg, 0.192 mmol) を加えた。反応混合物を 40 で 15 分間攪拌し、次いで、(3,4-ジクロロフェニル) ボロン酸 (183 mg, 0.961 mmol) を加え、反応混合物を 80 で 48 時間攪拌した。

20

【 1 2 3 6 】

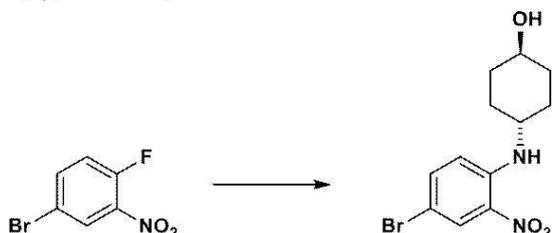
実施例 176: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【 1 2 3 7 】

Trans-(1*r*,4*r*)-4-((4-プロモ-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサノール

【 1 2 3 8 】

【 化 3 1 0 】



30

【 1 2 3 9 】

4-プロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (2.85 mL, 23.14 mmol)、trans-(1*r*,4*r*)-4-アミノシクロヘキサノール (4.00 g, 34.7 mmol) および TEA (6.45 mL, 46.3 mmol) を THF (83 mL, 1018 mmol) 中で 48 時間加熱還流した。反応を RT まで冷却し、次いで、溶媒を真空下で留去し、橙色残渣を EtOAc (100 mL) および DCM (100 mL) および飽和の NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 間で分配し、層を分離した。水相をさらに DCM (2 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機の抽出物を水 (100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄した。溶液をルーズ(loose)なシリカゲル上に濃縮した。このケイ酸塩を Companion 上のクロマトグラフィー (80 g カラム, 0-100% EtOAc/イソヘキサン) で精製して、橙色固体として単離された、trans-(1*r*,4*r*)-4-((4-プロモ-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサノール (5.79, 78%) を得た; Rt 2.22 min; m/z 316 (M+H)⁺ (ES⁺)。

40

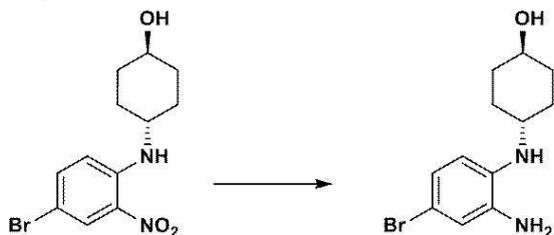
【 1 2 4 0 】

Trans-(1*r*,4*r*)-4-((2-アミノ-4-プロモフェニル)アミノ)シクロヘキサノール

50

【 1 2 4 1 】

【 化 3 1 1 】



【 1 2 4 2 】

Trans-(1r,4r)-4-((4-ブロモ-2-ニトロフェニル)アミノ)シクロヘキサノール (5.79 g, 18.37 mmol)および水酸化アンモニウム(11.45 ml, 294 mmol)をTHF (175 ml, 2131 mmol)および水 (174 ml, 9682 mmol)に溶解し、ジチオン酸ナトリウム (37.9 g, 184 mmol)を加え、反応混合物をRTで終夜攪拌した。層を分離し、水相をEtOAc (100 mL)で抽出し、合わせた有機層を食塩水 (50 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、真空下で留去して、trans-(1r,4r)-4-((2-アミノ-4-ブロモフェニル)アミノ)シクロヘキサノール (3.87 g, 72%)を桃色固体として得た; Rt 1.16 min; m/z 285 (M+H)⁺ (ES⁺).

10

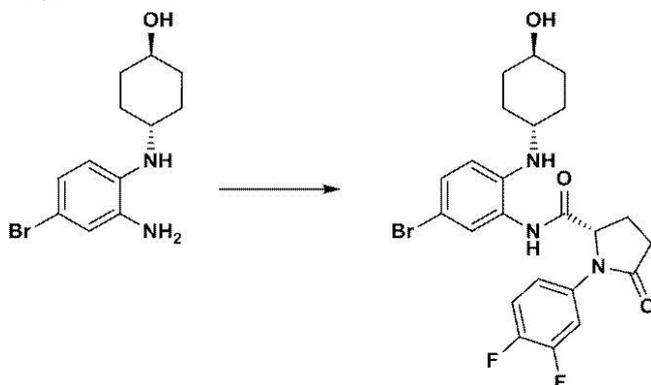
【 1 2 4 3 】

(S)-N-(5-ブロモ-2-((trans-(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド

20

【 1 2 4 4 】

【 化 3 1 2 】



30

【 1 2 4 5 】

DIPEA (1.646 mL, 9.42 mmol)を、trans-(1r,4r)-4-((2-アミノ-4-ブロモフェニル)アミノ)シクロヘキサノール (1.8 g, 6.31 mmol)、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(1.0 g, 4.15 mmol)およびHATU (1.863 g, 4.90 mmol)のDMF (12.55 ml, 162 mmol)溶液に加えた。茶色溶液をRTで15時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL)および水 (100 mL)間で分配し、次いで、層を分離した。有機相を水(3 x 100 mL)および食塩水 (100 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗暗油状物 (3.3 g)を得た。これをCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム, 0-10%MeOH/DCM)で精製して、(S)-N-(5-ブロモ-2-((trans-(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (1.36 g, 68%)を灰色紫色フォーム状物として得た; Rt 1.98 min; m/z 508 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

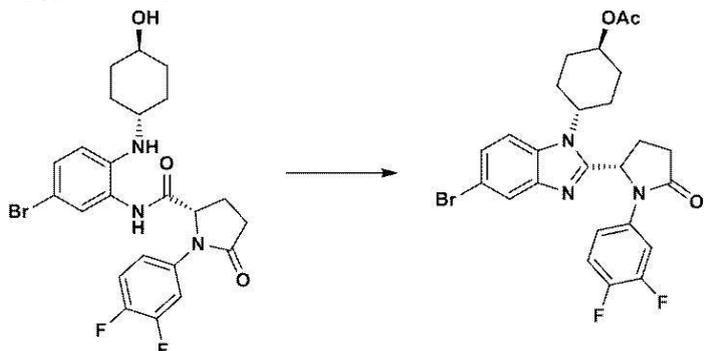
【 1 2 4 6 】

trans-(1r,4r)-4-(5-ブロモ-2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル アセテート

【 1 2 4 7 】

50

【化313】



10

【1248】

(S)-N-(5-ブromo-2-((trans-(1*r*,4*r*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)フェニル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド (1.36 g, 2.68 mmol) を酢酸 (10.72 mL, 187 mmol) に溶解し、70 °C で72時間攪拌した。反応をRTまで冷却し、減圧下で濃縮した。粗茶色油状物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10) で精製した。関連するフラクションを濃縮し、残渣をDCM (50 mL) に溶解し、NaHCO₃ 飽和の溶液 (2*50mL) で洗浄した。有機物を相分離器で乾燥し、減圧下で濃縮して、単離されたベージュ色固体として、(S)-5-(5-ブromo-1-((1*r*,4*s*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (365 mg, 26%) を得た; Rt 2.36 min; m/z 534 (M+H)⁺ (ES⁺).

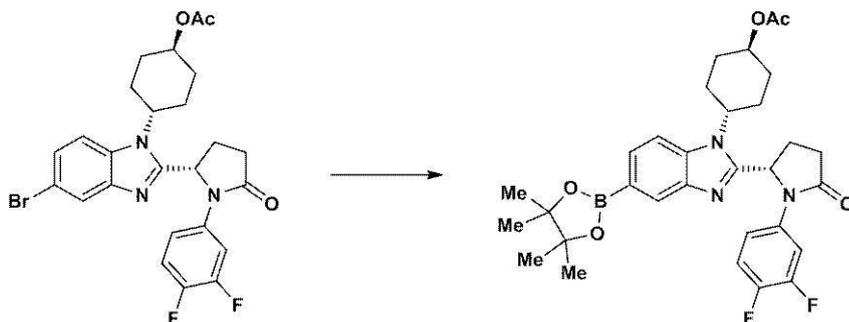
20

【1249】

trans-(1*r*,4*r*)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル アセテート 1555-88

【1250】

【化314】



30

【1251】

trans-(1*r*,4*r*)-4-(5-ブromo-2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル アセテート (0.345g, 0.648 mmol) およびビス-(ピナコラト) ジボロン (0.247 g, 0.972 mmol) の1,4-ジオキササン (5.40 ml, 0.648 mmol) 溶液に、カリウム ジカーボネート (0.204 g, 2.074 mmol) およびPdCl₂(dppf) (0.045 g, 0.062 mmol) を加えた。混合物を窒素で脱気し、85 °C で2時間加熱し、次いで、RTまで冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (12 g カラム, 0-100% AcOEt / DCM) で精製して、trans-(1*r*,4*r*)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) シクロヘキシル アセテート (0.244 g, 60%) を茶色固体として得た; Rt 2.45 min; m/z 580 (M+H)⁺ (ES⁺).

40

【1252】

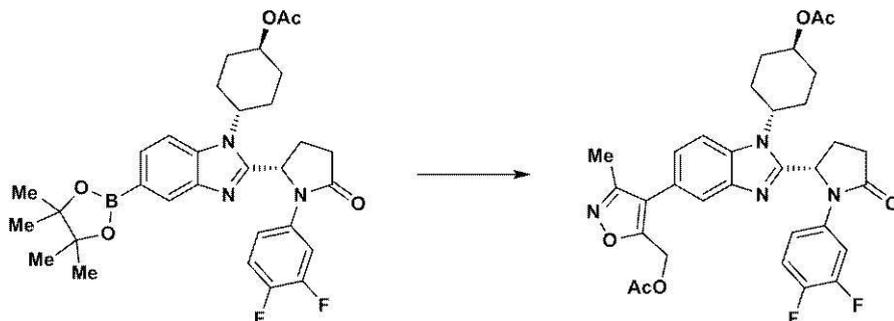
(4-(1-(trans-(1*r*,4*s*)-4-アセトキシシクロヘキシル)-2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル

50

)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル アセテート

【 1 2 5 3 】

【 化 3 1 5 】



10

【 1 2 5 4 】

水(0.293 ml, 16.26 mmol)およびtrans-(1r,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル アセテート (0.244 g, 0.421 mmol)および(4-プロモ-3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル アセテート (0.068 g, 0.292 mmol)のPdCl₂(dppf) (0.021 g, 0.029 mmol)および炭酸カリウム (0.121 g, 0.877 mmol)中の混合物を、N₂で10分間パージした。次いで、1,4-ジオキサン (1.626 ml, 19.01 mmol)を加えた。反応混合物を90 °Cで4.5 h加熱した。反応をRTまで冷却し、減圧下で濃縮した。有機層を減圧下で濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィー (12 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製し、次いで、フラッシュクロマトグラフィーカラム(12 g, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製して、単離された茶色固体として、(4-(1-(trans-(1r,4r)-4-アセトキシシクロヘキシル)-2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル アセテート (100 mg, 39%)を得た; Rt 2.17 min; m/z 607 (M+H)⁺ (ES⁺).

20

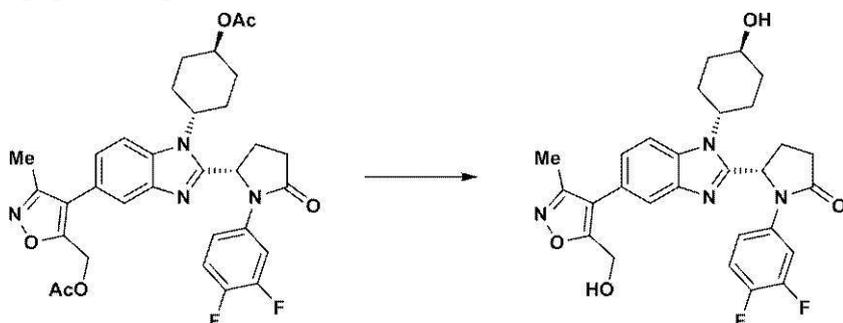
【 1 2 5 5 】

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1r,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

30

【 1 2 5 6 】

【 化 3 1 6 】



40

【 1 2 5 7 】

(4-(1-(trans-(1r,4s)-4-アセトキシシクロヘキシル)-2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル アセテート(107 mg, 0.123 mmol)をMeOH (4.995 mL, 123 mmol)で希釈した。炭酸カリウム (171 mg, 1.235 mmol)を加え、懸濁液をRTで24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、固体をDCM (5 mL)に溶解し、超音波処理し、シリカゲル上に充填乾燥した。化合物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM

50

/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製して、白色固体として単離された、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (30 mg, 46%)を得た; Rt 1.55 min; m/z 523 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 10.7, 9.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.39 (m+d, 3 H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 2.82 - 2.53 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.36 (m, 2H).

10

【1258】

実施例177: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

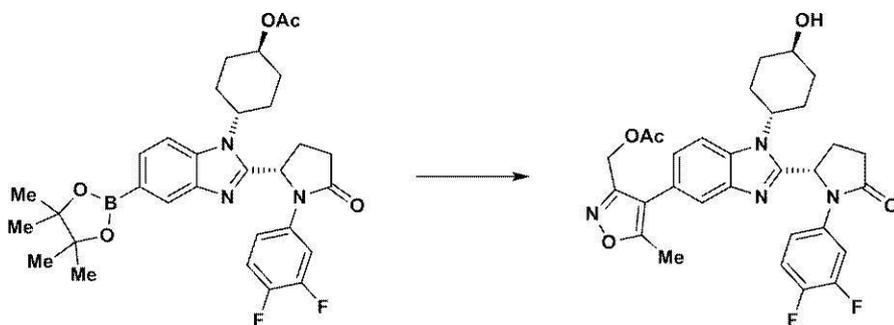
【1259】

(4-(1-((1*r*,4*S*)-4-アセトキシシクロヘキシル)-2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル アセテート

【1260】

【化317】

20



【1261】

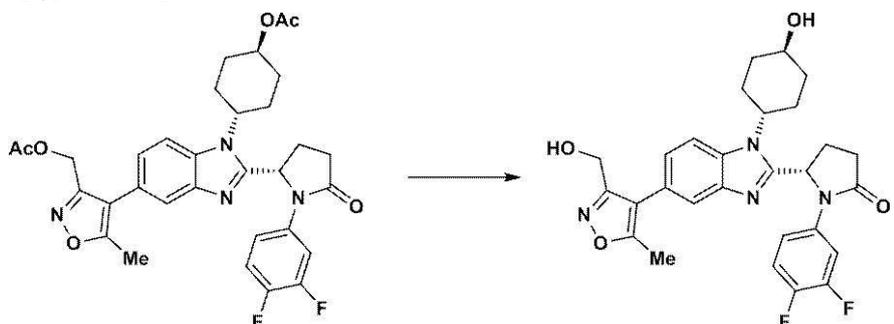
30

(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1262】

【化318】

40



【1263】

(4-(1-((1*r*,4*S*)-4-アセトキシシクロヘキシル)-2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソピロリジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル アセテート (36.9 mg, 0.054 mmol)をMeOH (2166 μ L, 53.5 mmol)で希釈した。炭酸カリウム (22.19 mg, 0.161 mmol)を加え、懸濁液をRTで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、固体をDCM (5 mL)に溶解し、超音波処

50

理し、シリカゲル上に充填乾燥した。化合物をクロマトグラフィーカラム(DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製して、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (8 mg, 28%)を白色固体として得た; Rt 1.61 min; *m/z* 523 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (q, *J* = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m+d, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.39 (m, 2H).

10

【 1 2 6 4 】

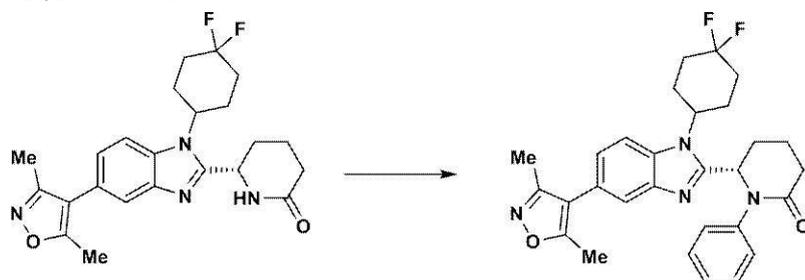
実施例178: (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピペリジン-2-オン

【 1 2 6 5 】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピペリジン-2-オン

【 1 2 6 6 】

【 化 3 1 9 】



20

【 1 2 6 7 】

CuTMEDA (60 mg, 0.129 mmol)を、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.163 mmol)のピリジン (3 mL)の攪拌懸濁液に40 °Cで加え、次いで、15分間攪拌した。フェニルボロン酸 (100 mg, 0.820 mmol)を加え、次いで混合物を40 °Cで終夜攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL)で希釈し、次いで、水(2 x 15 mL)、続いて飽和食塩水 (15 mL)で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製した。生成物をジエチルエーテル中でトリチュレーションして、((S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピペリジン-2-オン (64 mg, 74%)を白色固体として得た; Rt 2.12 min; *m/z* 505 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.73 (dd, *J* = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.09 (m, 6H), 5.76 - 5.64 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 1.79 (m, 9H), 1.10 - 1.01 (m, 1H).

30

40

【 1 2 6 8 】

実施例179: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

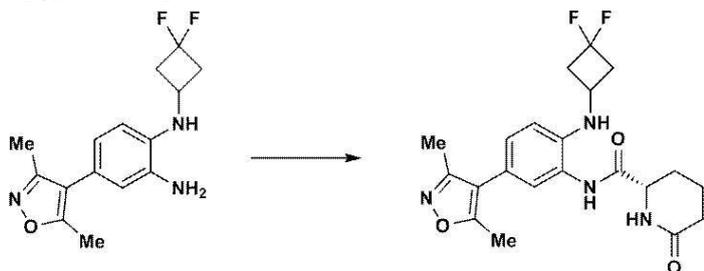
【 1 2 6 9 】

(S)-N-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド

【 1 2 7 0 】

50

【化320】



【1271】

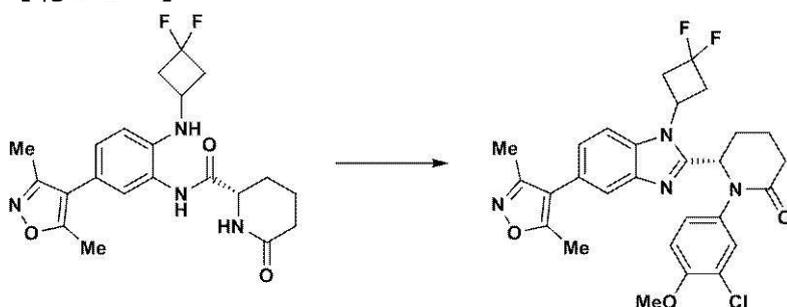
TEA (1.58 mL, 11.35 mmol)を、N¹-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.11 g, 3.78 mmol)、(S)-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (0.596 g, 4.16 mmol)およびHATU (1.583 g, 4.16 mmol)のDMF (10 mL)溶液に加え、次いで、RTで18時間攪拌した。混合物を水 (30 mL)で希釈し、次いで、DCM (100 mL)で抽出した。有機相を水(30 mL)で洗浄し、次いで、PhaseSepカートリッジに通し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(S)-N-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (751 mg, 46%)を粘性の赤茶色油状物として得た; Rt 1.78 min; m/z 419 (M+H)⁺ (ES⁺).

【1272】

(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1273】

【化321】



【1274】

(S)-N-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)アミノ)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル)-6-オキソピペリジン-2-カルボキサミド (1.58 g, 3.78 mmol)の酢酸 (5 mL)溶液を、80 °Cで18時間加熱した。溶媒を除去し 真空下、粗生成物を最小DCMで取り出し、クロマトグラフィー (40 g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (497 mg, 32%)をベージュ色固体として得た; Rt 1.70 min; m/z 401 (M+H)⁺ (ES⁺).

【1275】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピペリジン-2-オン

【1276】

10

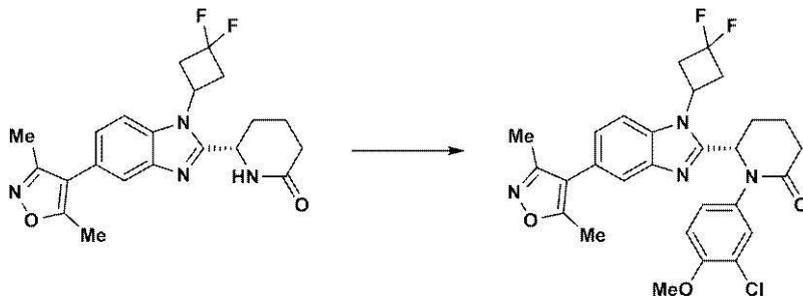
20

30

40

50

【化322】



10

【1277】

(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.250 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (58.0 mg, 0.125 mmol) を加えた。反応混合物を 40 °C で 15 分間攪拌し、次いで、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (116 mg, 0.624 mmol) を加え、反応混合物を 40 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を RT まで冷却し、酢酸エチル (20 mL) および水 (10 mL) 間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4 g シリカ, 0-4% MeOH in DCM, 勾配溶離) で精製して、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (74 mg, 55%) をベージュ色固体として得た; Rt 2.17 min; m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (dq, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 - 3.33 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.50 - 2.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.77 (s, 1H).

20

【1278】

実施例 180: (S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン

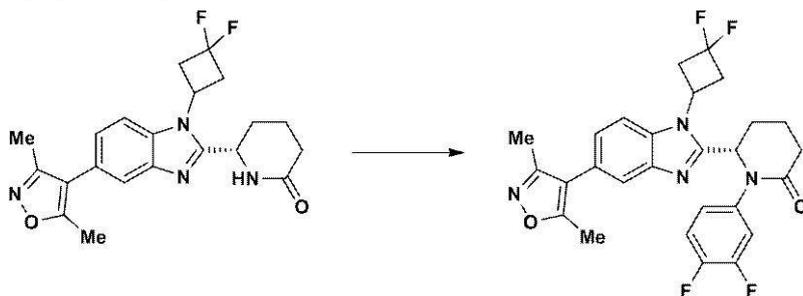
30

【1279】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-フェニルピペリジン-2-オン

【1280】

【化323】



40

【1281】

(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.250 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (58.0 mg, 0.125 mmol)

50

を加えた。反応混合物を40℃で15分間攪拌し、次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (99 mg, 0.624 mmol)を加え、反応混合物を40℃で18時間攪拌した。反応混合物をRTまで冷却し、酢酸エチル (20 mL)および水 (10 mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10 mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (4 g シリカ, 0-4% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2-オン (78 mg, 60%) をオフホワイト色固体として得た; Rt 2.18 min; m/z 513 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 3H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 5.14 (td, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.61 - 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

10

【1282】

実施例181: (S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

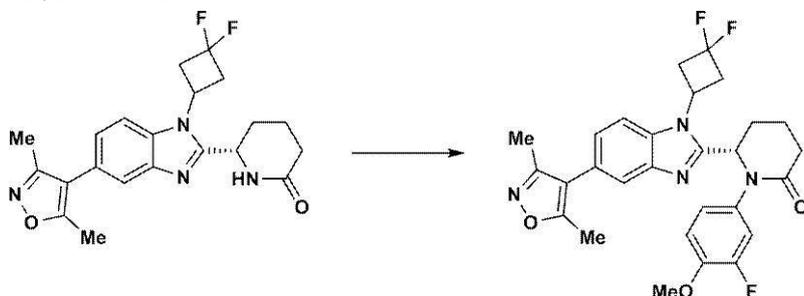
【1283】

(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【1284】

20

【化324】



30

【1285】

(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.250 mmol)のピリジン (3 mL)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (58.0 mg, 0.125 mmol)を加えた。反応混合物を40℃で15分間攪拌し、次いで、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (106 mg, 0.624 mmol)を加え、反応混合物を40℃で18時間攪拌した。反応混合物をRTまで冷却し、酢酸エチル (20 mL)および水 (10 mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10 mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4 g シリカ, 0-4% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、(S)-6-(1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (85 mg, 64%)をベージュ色固体として得た; Rt 2.09 min; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 5.68 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.14 (td, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (dt, J = 16.8, 8.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.59 - 2.41 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (m, 1H).

40

【1286】

実施例182: (1S,4r)-メチル 4-(2-((S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン

50

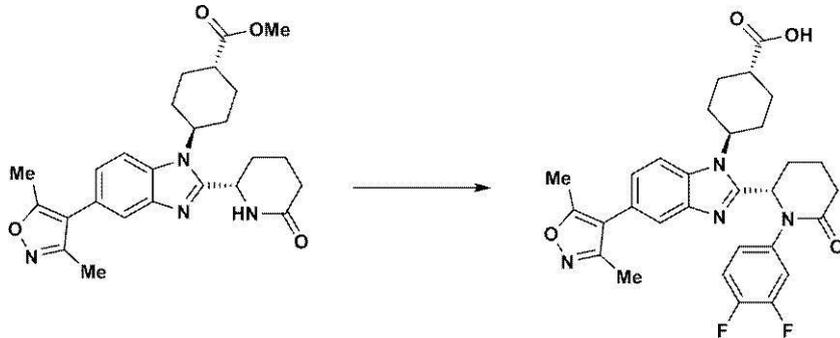
-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボキシラート

【1287】

(1*S*,4*r*)-メチル 4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボキシラート

【1288】

【化325】



10

【1289】

CuTMEDA (0.722 g, 1.554 mmol)を、(1*S*,4*r*)-メチル4-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2-((*S*)-6-オキソピペリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボキシラート (1.4 g, 3.11 mmol)のピリジン (37.4 mL, 463 mmol)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分間40 °Cで攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (1.300 g, 8.23 mmol)を加え、次いで混合物を40 °Cに2.5 h加熱し、次いで、RTで終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、緑色残渣を得た。これを酢酸エチル (100 mL)で希釈し、セライトパッド通してろ過して銅塩を除去した。有機相を水 (3 x 100 mL)および飽和食塩水 (100mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗生成物をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (24 g カラム, DCM/MeOH: 100/0ないし90/10)で精製し、次いで、フラッシュクロマトグラフィー (12 g, DCM/AcOEt: 100/0ないし0/100)で再精製して、桃色フォーム状物として単離された、(1*S*,4*r*)-メチル 4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボキシラート (1.0 g, 55%)を得た; Rt 2.15 min; m/z 563 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 5.78 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H).

20

30

【1290】

実施例183: (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【1291】

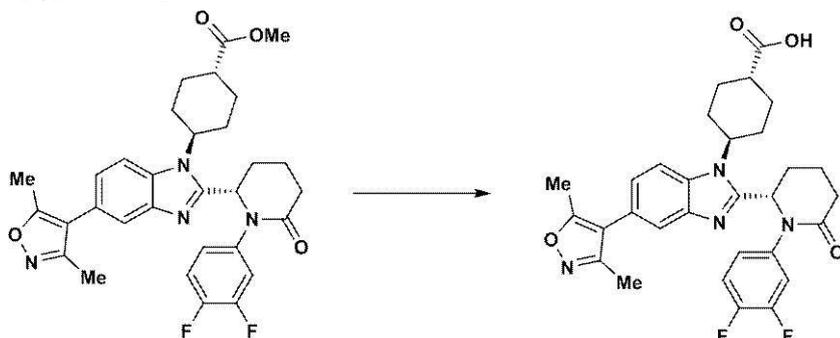
(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【1292】

40

50

【化326】



10

【1293】

LiOH (0.054 g, 2.240 mmol)の水 (15.85 mL, 880 mmol)溶液を、(1*S*,4*r*)-メチル4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボキシラート (0.900 g, 1.600 mmol)のTHF (15.86 mL, 194 mmol)溶液に加えた。溶液を50℃で2時間攪拌した。RTで、1*M* HCl水溶液 (3 mL)を加えた(pH=2)。得られた白色固体をろ過し、水で洗浄し (3 x 10 mL)、ジエチルエーテル (3 x 5 mL)で洗浄した。固体を真空下40℃で15時間乾燥して、(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸 (698 mg, 77%)を白色固体として得た; Rt 1.86 min; m/z 549 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 12.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 0H), 5.80 (t, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H).

20

【1294】

実施例184: (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-*N*-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド

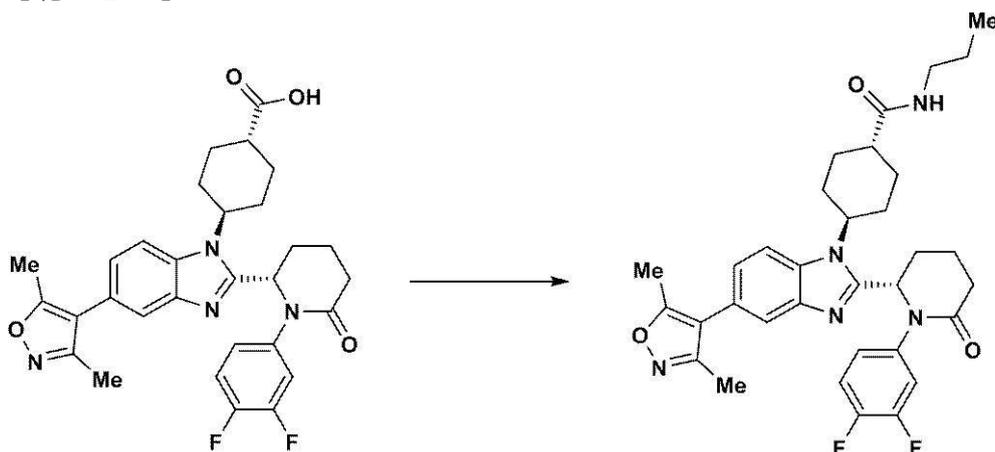
30

【1295】

(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-*N*-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド

【1296】

【化327】



40

50

【 1 2 9 7 】

DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)を、プロパン-1-アミン (8.23 μ l, 0.100 mmol)、(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸(50 mg, 0.091 mmol)およびHATU (45.0 mg, 0.118 mmol)のDMF (0.303 mL, 3.91 mmol)溶液に加えた。茶色溶液をRTで15時間攪拌し、次いで、反応混合物をAcOEt (30 mL)で希釈し、水(3 x 20 mL)および食塩水 (20 mL)で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗物質としてベージュ色フォーム状物を得た。粗物質をCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/AcOEt: 100/0ないし0/100)で精製して、白色固体として単離された、(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-*N*-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド (36 mg, 収率66%)を得た; Rt 1.99 min; m/z 590 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 5.79 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 1H), 3.02 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.94 (m, 4H), 1.93 - 1.74 (m, 4H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.41 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

10

【 1 2 9 8 】

実施例185: (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-*N*-メチル-*N*-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド

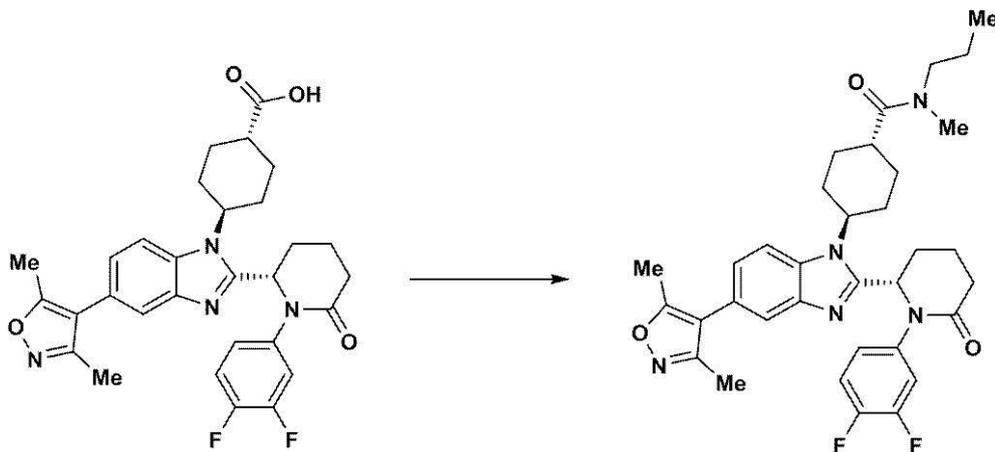
20

【 1 2 9 9 】

(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-*N*-メチル-*N*-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド

【 1 3 0 0 】

【 化 3 2 8 】



30

40

【 1 3 0 1 】

DIPEA (0.040 mL, 0.228 mmol)を、*N*-メチルプロパン-1-アミン (10.27 μ l, 0.100 mmol)、(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸 (50 mg, 0.091 mmol)およびHATU (45.0 mg, 0.118 mmol)のDMF (0.303 mL, 3.91 mmol)溶液に加えた。黄色溶液をRTで2時間攪拌した。反応混合物AcOEt (30 mL)で希釈し、水(3 x 20mL)および食塩水(20 mL)で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗物質としてベージュ色フォーム状物を得た。これをCompanion上のフラッシュクロマトグラフィー (4 g, DCM/AcOEt: 100/0

50

ないし0/100)で精製して、((1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-オキソピペリジン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-*N*-メチル-*N*-プロピルシクロヘキサンカルボキサミド (35.1 mg, 62%)を黄色ガラス状物として得た; Rt 2.12 min; *m/z* 604 (*M*+*H*)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.97 - 7.86 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.15 (ddd, *J* = 8.5, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.06 (s, 1.6H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.80 (s, 11.4H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.44 - 2.29 (m+d, 6H), 2.29 - 2.13 (m+d, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.61 (m, 6H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.46 (h, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 1.4H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 1.6H).

10

【1302】

実施例186: (*S*)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン

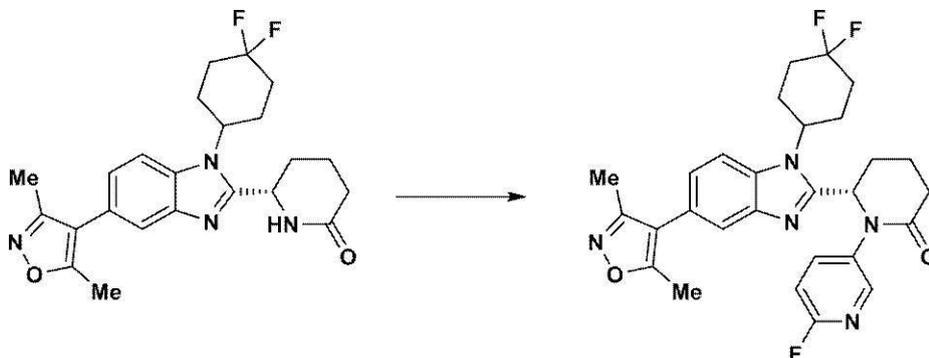
【1303】

(*S*)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン

【1304】

【化329】

20



30

【1305】

CuTMEDA (60 mg, 0.129 mmol)を、(*S*)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.163 mmol)のピリジン (3 mL)の攪拌懸濁液に40 °Cで加え、次いで、15分間攪拌した。(6-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (100 mg, 0.710 mmol)を加え、次いで混合物を40 °Cで終夜攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL)で希釈し、次いで、水(2 x 15 mL)、続いて飽和食塩水 (15 mL)で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% THF/DCM)で精製した。生成物をジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(*S*)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン (11 mg, 12%)を白色固体として得た; Rt 2.10 min; *m/z* 524 (*M*+*H*)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.16 - 8.04 (m, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.7, 7.3, 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 5.77 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (dd, *J* = 34.4, 15.8 Hz, 5H), 1.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 1H).

40

【1306】

実施例187: (*S*)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール

50

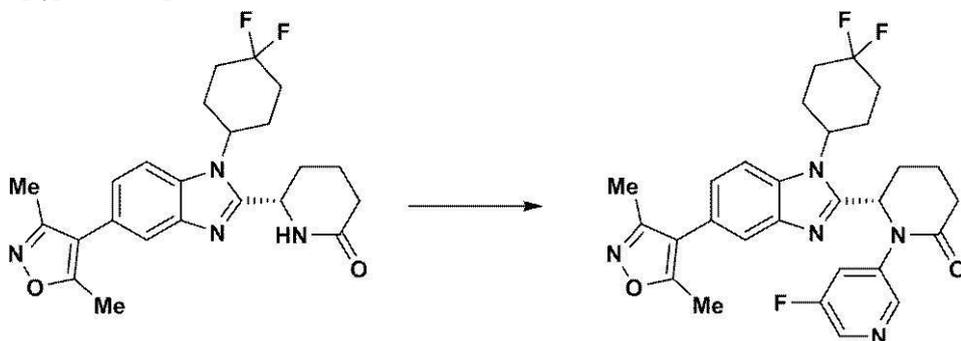
ル-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン

【1307】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン

【1308】

【化330】



10

【1309】

CuTMEDA (60 mg, 0.129 mmol)を、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (70 mg, 0.163 mmol)のピリジン (3 mL)の攪拌懸濁液に40 で加え、次いで、15分間攪拌した。(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (100 mg, 0.710 mmol)を加え、次いで混合物を40 で終夜攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL)で希釈し、次いで、水(2 x 15 mL)、続いて飽和食塩水 (15 mL)で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製した。生成物をジエチルエーテル中でトリチュレーションして、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン (5 mg, 6%)を白色固体として得た； ; Rt 2.06 min; m/z 524 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (ddd, J = 10.3, 2.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.85 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.55 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (t, J = 23.0 Hz, 5H), 1.98 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

20

30

【1310】

実施例188: (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン

【1311】

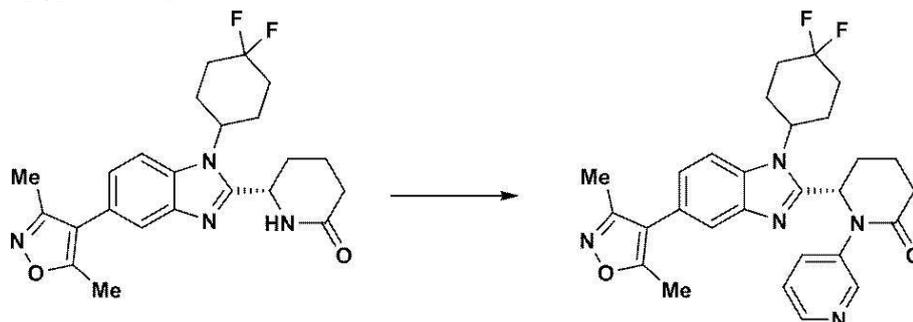
(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン

40

【1312】

50

【化331】



10

【1313】

CuTMEDA (60 mg, 0.129 mmol)を、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.233 mmol)のピリジン (3 mL)の攪拌懸濁液に40 で加え、次いで、15分間攪拌した。ピリジン-3-イルボロン酸 (100 mg, 0.814 mmol)を加え、次いで混合物を40 で終夜攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL)で希釈し、次いで、水 (2 x 15 mL)、続いて飽和食塩水 (15 mL)で洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、次いで、Companion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50%THF/DCM)で精製し、次いで、分取HPLC (Waters, 酸性(0.1%ギ酸), 酸性, Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19x50 mm カラム, 25-70%MeCN in 水)で精製して、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-2-オン (26 mg, 21%)を白色固体として得た; Rt 1.87 min; m/z 506 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.43 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.1, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.79 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.90 (m, 7H), 1.83 (s, 1H), 1.33 - 1.17 (m, 1H).

20

【1314】

実施例195: (S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-オン

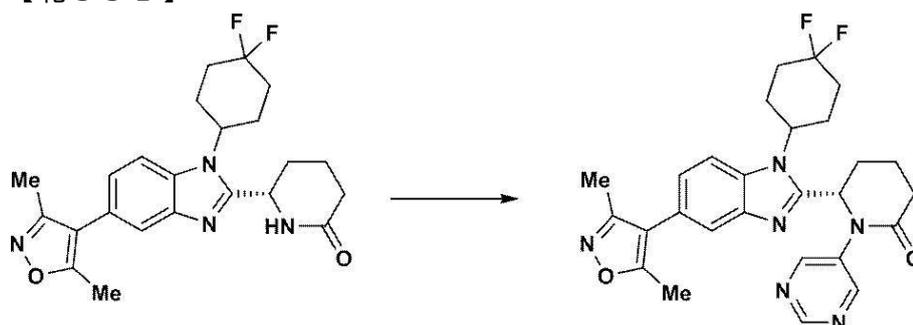
30

【1315】

(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-オン

【1316】

【化332】



40

【1317】

CuTMEDA (27.1 mg, 0.058 mmol)を、(S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-2-オン (50 mg, 0.117 mmol)のピリジン (2 ml, 24.73 mmol)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分間40 で攪拌した。ピリミジン-5-イルボロン酸 (38.3 mg, 0.309

50

mmol)を加え、次いで混合物を40 ℃に2時間加熱した。混合物を酢酸エチル (25 mL)で希釈し、次いで、水 (3 x 25 mL)および飽和食塩水 (25 mL)で洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (24 g カラム, 0-10% MeOH/DCM)で精製して、((S)-6-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(ピリジン-5-イル)ピペリジン-2-オン (8 mg, 13%)を無色固体として得た; Rt 1.96 min; m/z 507 (M+H)⁺ (ES⁺); 1H NMR (d6-DMSO) : 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.89 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 4H), 2.05 - 1.80 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 1H).

【 1 3 1 8 】

一般的ルート E : アザベンズイミダゾール類似体への非収束的アプローチ

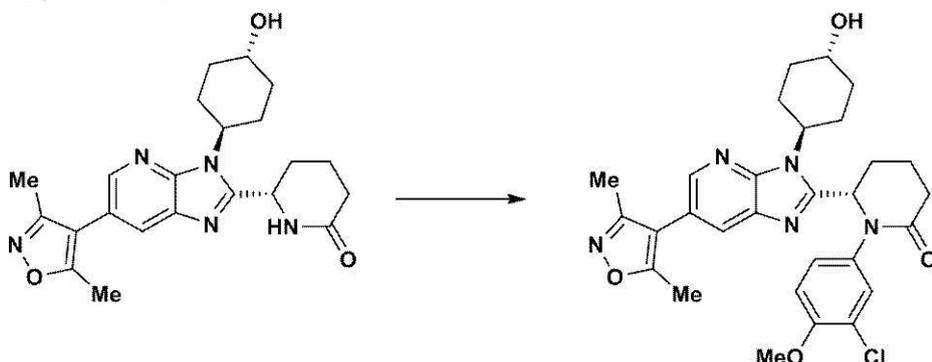
実施例189 (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 1 9 】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 2 0 】

【 化 3 3 3 】



【 1 3 2 1 】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.244 mmol)のピリジン (3ml)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (56.7 mg, 0.122 mmol)を加えた。反応混合物を40 ℃で15分間攪拌し、次いで、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (114 mg, 0.611 mmol)を加え、反応混合物を40 ℃で18時間攪拌した。反応混合物をrtまで冷却し、酢酸エチル (20mL)および水 (10mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (66 mg, 49%)をベージュ色固体として得た; Rt 1.76 min; m/z 550 (M+H)⁺ (ES⁺); 1H NMR (d6-DMSO) : 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.69 - 2.46 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.95 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.72 (d, J =

12.5 Hz, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.16 - 1.06 (m, 1H).

【 1 3 2 2 】

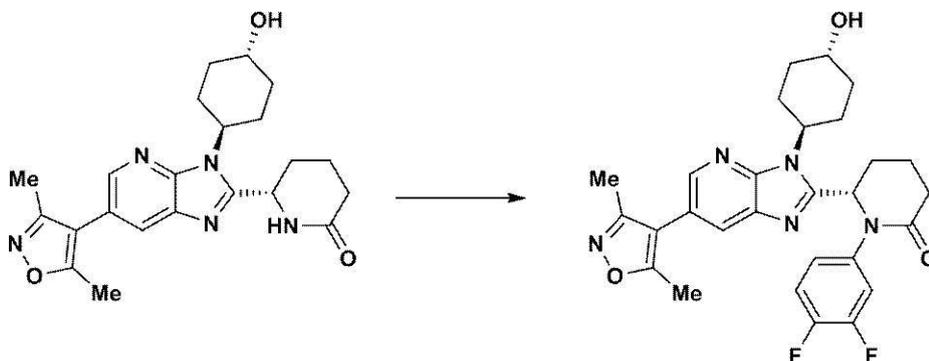
実施例190: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 2 3 】

(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 2 4 】

【 化 3 3 4 】



【 1 3 2 5 】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.244 mmol)のピリジン (3ml)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (56.7 mg, 0.122 mmol)を加えた。反応混合物を40 °Cで15分間攪拌し、次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(96 mg, 0.611 mmol)を加え、反応混合物を40 °Cで18時間攪拌した。反応混合物をrtまで冷却し、酢酸エチル (20mL)および水 (10mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (61 mg, 47%)をクリーム色固体として得た; Rt 1.77 min; m/z 522 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 5.82 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.67 - 2.48 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.76 (t, J = 15.8 Hz, 3H), 1.38 (m, 3H), 1.20 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

【 1 3 2 6 】

実施例191: (S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 2 7 】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 2 8 】

10

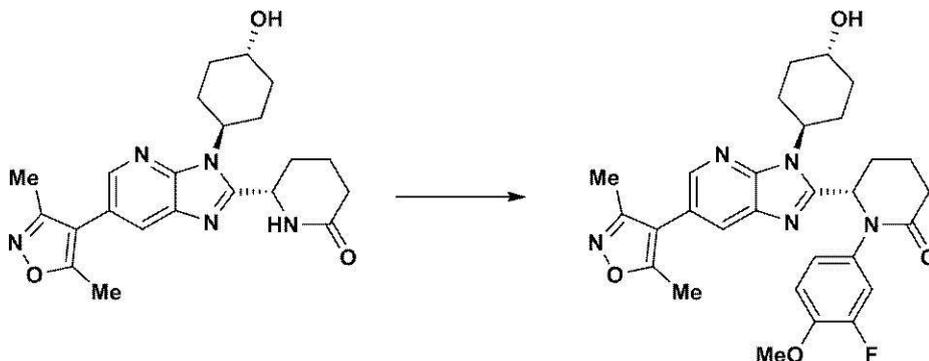
20

30

40

50

【化335】



10

【1329】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (100 mg, 0.244 mmol)のピリジン (3ml)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (56.7 mg, 0.122 mmol)を加えた。反応混合物を40 °Cで15分間攪拌し、次いで、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (104 mg, 0.611 mmol)を加え、反応混合物を40 °Cで18時間攪拌した。反応混合物をrtまで冷却し、酢酸エチル (20mL)および水 (10mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (59 mg, 45%)をベージュ色固体として得た; Rt 1.70 min; m/z 534 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 5.77 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 2.67 - 2.37 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.11 (m, 2H).

20

30

【1330】

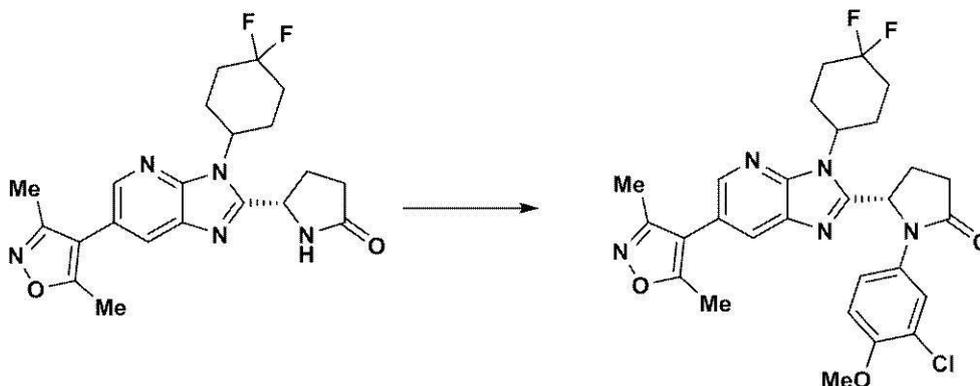
実施例192: (S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン

【1331】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【1332】

【化336】



40

50

【 1 3 3 3 】

(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (100 mg, 0.241 mmol)のピリジン (3ml)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (55.9 mg, 0.120 mmol)を加えた。反応混合物を40 °Cで15分間攪拌し、次いで、(3-クロロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (112 mg, 0.602 mmol)を加え、反応混合物を40 °Cで18時間攪拌した。反応混合物をrtまで冷却し、酢酸エチル (20mL)および水 (10mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-1-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (33 mg, 24%)を茶色固体として得た; Rt 2.35 min; m/z 556 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d₆-DMSO) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (dt, J = 23.5, 11.8 Hz, 2H), 2.83 - 2.50 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 8H), 1.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

10

【 1 3 3 4 】

実施例193: (S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン

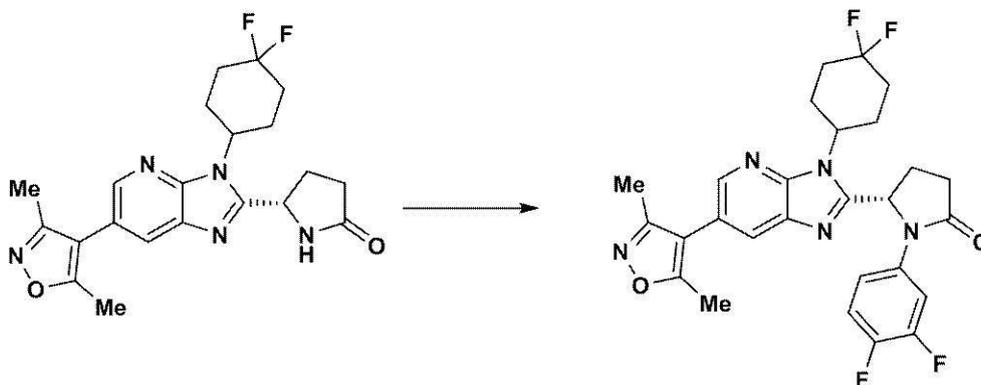
20

【 1 3 3 5 】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【 1 3 3 6 】

【 化 3 3 7 】



30

【 1 3 3 7 】

(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (100 mg, 0.241 mmol)のピリジン (3ml)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (55.9 mg, 0.120 mmol)を加えた。反応混合物を40 °Cで15分間攪拌し、次いで、(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (95 mg, 0.602 mmol)を加え、反応混合物を40 °Cで18時間攪拌した。反応混合物をrtまで冷却し、酢酸エチル (20mL)および水 (10mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4g シリカ, 0-10%MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イ

40

50

ミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-オン (70 mg, 55%)を淡桃色固体として得た; Rt 2.39 min; m/z 528 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 13.2, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 7.19 (dddd, J = 9.0, 3.9, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.16 - 6.08 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 5H), 1.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

【1338】

実施例194: (S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

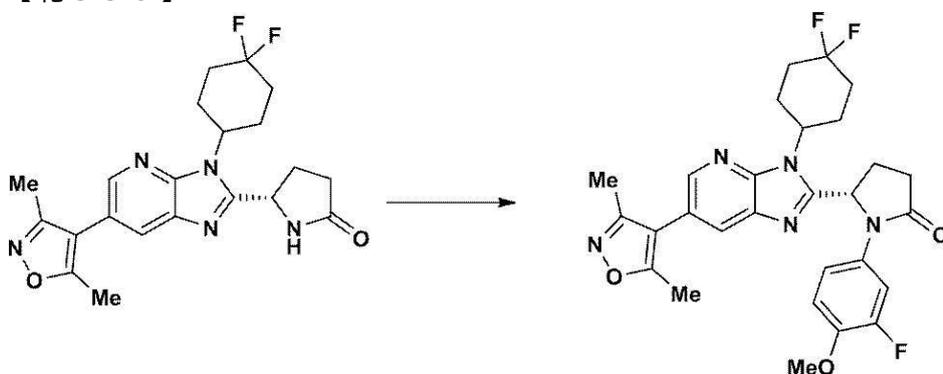
10

【1339】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-((1*r*,4*S*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン

【1340】

【化338】



20

【1341】

(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン (100mg, 0.241 mmol)のピリジン (3ml)溶液を含むシンチレーションバイアルに、CuTMEDA (55.9 mg, 0.120 mmol)を加えた。反応混合物を40 °Cで15分間攪拌し、次いで、(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (102 mg, 0.602 mmol)を加え、反応混合物を40 °Cで18時間攪拌した。反応混合物をrtまで冷却し、酢酸エチル (20mL)および水 (10mL)間で分配した。有機相をさらに一部の水 (2 x 10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製した。生成物のフラクションを合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルでトリチュレーションして、(S)-5-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン (38 mg, 29%)を茶色固体として得た; Rt 2.28 min; m/z 540 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.10 - 6.02 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.51 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 5H), 1.96 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

30

40

【1342】

実施例196: (S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン

【1343】

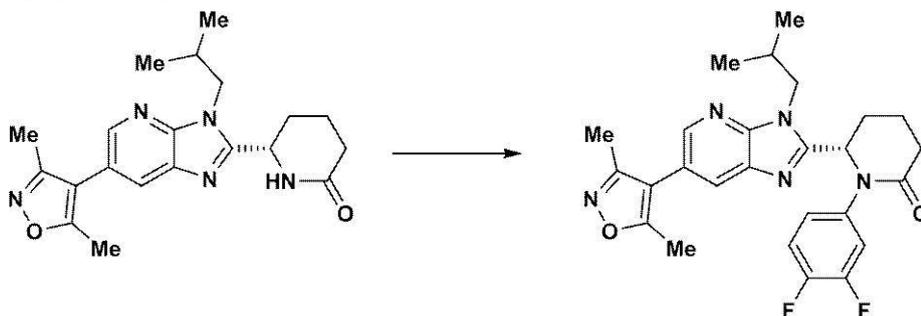
(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソ

50

ブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 4 4 】

【 化 3 3 9 】



10

【 1 3 4 5 】

CuTMEDA (0.063 g, 0.136 mmol)を、(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (0.1 g, 0.272 mmol)のピリジン (3.28 ml, 40.6 mmol)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分間40 で攪拌した。(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (0.107 g, 0.680 mmol)を加え、次いで混合物を40 に15時間加熱した。反応をRTまで冷却した。反応をr.tまで冷却した。混合物を減圧下で濃縮して、緑色残渣を得た。これをDCM (10mL)で希釈した。次いで、水(3 x 10 mL)および飽和食塩水 (10 mL)で洗浄した。有機相を相分離器を通してろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (4 g シリカ, 0-10% MeOH in DCM, 勾配溶離)で精製して、茶桃色固体として単離された、(S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (45 mg, 33%)を得た; Rt 2.17 min; m/z 480 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 5.64 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 14.1, 8.8 Hz, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m+s, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

20

【 1 3 4 6 】

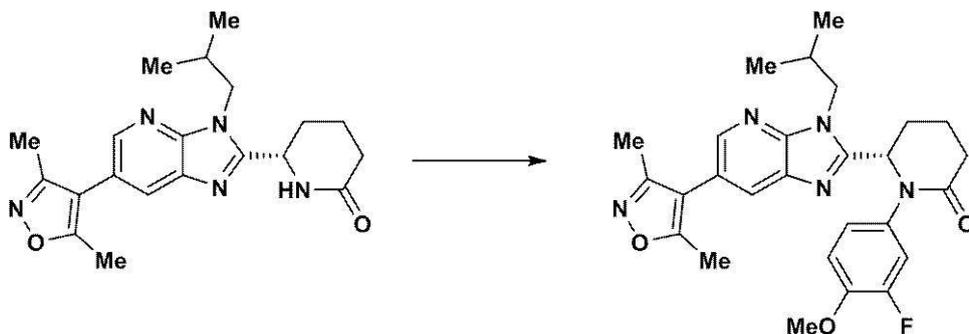
実施例197: (S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 4 7 】

(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン

【 1 3 4 8 】

【 化 3 4 0 】



40

【 1 3 4 9 】

CuTMEDA (0.063 g, 0.136 mmol)を、(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ピペリジン-2-オン (0.1 g, 0.272 mmol)のピリジン (3.28 ml, 40.6 mmol)の攪拌溶液に加え、次いで混合物を15分

50

間40 で攪拌した。(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ボロン酸 (0.116 g, 0.680 mmol) を加え、次いで混合物を40 に15時間加熱した。反応をRTまで冷却した。反応をr.tまで冷却した。混合物を減圧下で濃縮して、緑色残渣を得た。これをDCM (10mL)で希釈し、次いで、水 (3 x 10 mL)および飽和食塩水 (10 mL)で洗浄した。有機相を相分離器を通してろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー (4 g シリカ, 0-10% Me OH in DCM, 勾配溶離)で精製して、茶色ガラス状物として単離された、(S)-6-(6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-イソブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピペリジン-2-オン (48 mg, 35%)を得た; Rt 2.02 min; m/z 492 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 14.1, 8.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

【1350】

一般的ルートF: N-アルキルラクタム類似体への収束的アプローチ

実施例198: (S)-1-ベンジル-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

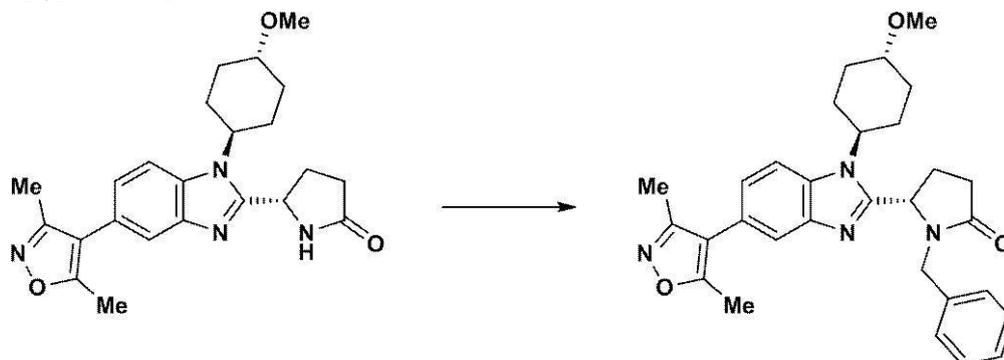
【1351】

(S)-1-ベンジル-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

20

【1352】

【化341】



30

【1353】

(S)-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (50 mg, 0.121 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)溶液を、テトラヒドロフラン (125 μ l, 0.125 mmol)中の1.0 M NaHMDSで処理し、次いで、室温で5分間攪拌した。ベンジル プロミド (21 mg, 0.123 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)溶液を加え、次いで、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水 (6 mL)で希釈し、次いで、ジクロロメタン(2 x 6 mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (6 mL)で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物をCompanion上のクロマトグラフィー (4 g カラム, 0-50% THF/DCM)で精製し、次いで、ジエチルエーテル:イソヘキサン (1:1, 8 mL)中でトリチュレーションして、(S)-1-ベンジル-5-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1-((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (42 mg, 66%)を白色固体として得た; . Rt 1.97 min; m/z 499 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) : 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 - 2.

40

50

1.2 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.39 - 1.13 (m, 2H).

【 1 3 5 4 】

実施例199：生物学的試験

EP300、CBPおよびBRD4 BD1への結合の表面プラズモン共鳴 (BIAcore) 解析

EP300およびBRD4への化合物の結合のBIAcoreデータを、T200 BIAcore装置を4で使用して取得した。His-tagged EP300プロモドメイン (1046-1163)、His-tagged CBP プロモドメイン (1081-1197)およびBRD4プロモドメイン1 (49-170) タンパク質を、キャプチャー法およびアミンカップリング法の組み合わせを介してNTAチップ上に捕捉した。NTA基を最初に30mM塩化ニッケルでキレート化し、次に0.2 M N-エチル-N'-(ジエチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC) および0.05 μM N-ヒドロキシコハク酸イミド (NHS) で活性化した。

10

PBS 0.05% Tween-20中9.6Mに希釈されたプロモドメインタンパク質を10l/分で注入し、共有結合させた。エタノールアミン注入は、表面上の未反応部分をキャップして、カップリングしていないタンパク質を除去するために実施した。典型的な固定化は、表面上に~2~4kRUの固定化タンパク質をもたらした。

試験化合物を、ランニングバッファー (0.005% Tween-20を含むPBS, 0.1% DMSO) 中1、10、100、1000および10000 nMの溶液を得るために、段階希釈した。試験は、終始90 μL/分の流量を使用して、ランニングバッファーの5回繰り返しの注射からなるバッファーでの空試験を点在させた、化合物の濃度を上昇させながらの注射から構成された。

20

1:1 相互作用モデルを使用してBIAevaluation (GE Healthcare) でセンサーグラムを解析して k_a および k_d 値を得、結合の結合の速度論を説明した。 K_D 値は、 k_d および k_a の商から導き出した。化合物を、EP300、CBPおよび/またはBRD42プロモドメイン表面に対して2回試験し、速度論および親和性パラメータの幾何平均を得た。試験した全ての化合物が、0.5~10,000 nMの範囲内の K_D 値を示した。例えば、EP300およびCBPに対して、化合物70-140は、1-200 nM範囲の K_D 値を与えた。

【 1 3 5 5 】

細胞生存率解析

22Rv1細胞株はATCC (UK) から取得し、供給者の推奨法に従って培養した。代表的な化合物の細胞増殖阻害活性を、CellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assayキット (Promega, USA) を使用して決定した。

30

22Rv1細胞を、10% ウシ胎児血清、2mM グルタミン、1mM ピルビン酸ナトリウムおよび100ユニットのペニシリン-100 μg のストレプトマイシンを含有するRPMI 1640培地中で維持した。細胞を、37 °Cで、95% O₂および5% CO₂の加湿雰囲気下でインキュベートした。2000個の細胞を、Poly-D-リジン (PDL) コーティングした96ウェルの黒色の透明底プレート (VWR, UK) の各ウェル当たり、50 μLの増殖培地中に播種した。48時間後、培地を除去し、希釈した試験化合物を含有する増殖培地で置換した。化合物の希釈は、DMSO貯蔵液を10mMの最高濃度から半分ログ (half log) 間隔で、合計7回希釈分を段階希釈することによって行った。各希釈時点の1 μlのアリコート、99 μlの増殖培地に添加して、50 μLを細胞を含む各ウェルに添加し、最高濃度の時点 (1% DMSO) で、100 μMの化合物を供給した。1% DMSO処理細胞が、ハイコントロールの役割を果たした。

40

細胞をさらに72時間、37 °Cでインキュベートし、細胞生存率をCellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assayを、製造者の指示に従って使用して決定した。簡単には、増殖培地の容積と等量のCellTiter-Glo (登録商標) 試薬を、各ウェルに添加した。プレートをおよそ2分間振とうさせ、室温 (22°C) で10分間インキュベートした。発光シグナルをEnvisionプレートリーダーを、1秒/ウェルのインテグレーションタイムで使用して測定した。

全データを、6つのハイコントロールの平均値に対して適合させた。最大半抑制濃度 (IC₅₀) を、Dotmaticsソフトウェア (UK) を使用して、データを4パラメーターのロジス

50

ティック曲線にフィットさせて算出した。試験した全ての化合物が、100nM～100μM、典型的には100nM～30μM、の範囲内、のIC50値を示した。

細胞ベースのアッセイは、系の複雑性が原因で、いくらかの変動性を示す可能性があり、アッセイの条件を変動させるために、これらのアッセイの結果も変動し得ることが理解される。いくらかのレベルの細胞増殖阻害は、化合物が特定の細胞におけるいくらかの阻害活性を有することを意味している一方で、試験した最も高い濃度未満での阻害の欠如は必ずしも化合物が細胞に対して阻害活性を有していないことを示すものではない。

【1356】

実施例200：錠剤の組成

それぞれ0.15 gの重さで、25 mgの本発明の化合物を含有する錠剤は、以下の通りに製造される：

10,000個の錠剤の組成

本発明の化合物 (250 g)

乳糖 (800 g)

トウモロコシデンプン (415g)

タルク粉末 (30 g)

ステアリン酸マグネシウム (5 g)

本発明の化合物、乳糖およびトウモロコシデンプンの半分を混合する。混合物を次に、0.5 mmの網目サイズの篩を押し通す。トウモロコシデンプン (10 g) を温かい水 (90 ml) に懸濁する。得られたペーストを使用して、粉末を顆粒化する。顆粒を乾燥させ、1.4 mmの網目サイズの篩上で、小さな断片へと粉碎する。残りの分量のデンプン、タルクおよびマグネシウムを添加し、注意深く混合し、錠剤へと加工する。

【1357】

実施例201：注射用処方物

本発明の化合物 200 mg

塩化水素水溶液0.1Mまたは

水酸化ナトリウム水溶液0.1M適量 pH4.0～7.0に調製

滅菌水適量 10 mLに調製

本発明の化合物を水の大半 (35 ° -40 °) 中に溶解し、pHを必要に応じて塩化水素または水酸化ナトリウムで4.0～7.0の間に調整する。次にバッチの容積を水で整え、滅菌マイクロポアフィルターを通して、滅菌した10 mLの琥珀色のガラスバイアル (タイプ1) 中に濾過し、滅菌した栓およびオーバーシールで密封する。

【1358】

実施例202：筋肉内注射剤

本発明の化合物 200 mg

ベンジルアルコール 0.10 g

グリコフロール75 1.45 g

注射剤に適量の水 3.00 mLに調製

本発明の化合物を、グリコフロール中に溶解する。次にベンジルアルコールを添加して溶解させ、水を3 mLになるまで添加する。次に混合物を滅菌マイクロポアフィルターを通して濾過し、滅菌した3 mLのガラスバイアル (タイプ1) 中に密封する。

【1359】

実施例203：シロップ処方物

本発明の化合物 250 mg

ソルビトール溶液 1.50 g

グリセロール 2.00 g

安息香酸ナトリウム 0.005 g

香料 0.0125 mL

純水適量 5.00 mLに調製

本発明の化合物をグリセロールと純水の大半との混合物中に溶解する。次に、その溶液

10

20

30

40

50

に、安息香酸ナトリウムの水溶液を添加し、次いで、ソルビトール溶液を添加し、最後に香料を添加する。容積を純水で調整し、よく混合する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/4545(2006.01)	F I	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)		A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)		A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	417/14 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	471/04 (2006.01)		C 0 7 D	417/14	
C 0 7 B	61/00 (2006.01)		C 0 7 D	471/04	1 0 7 Z
			C 0 7 B	61/00	3 0 0

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 ペッグ、ネイル アンソニー

イギリス国、ケンブリッジシャー シービー 1 0 1 エックスエル ケンブリッジ、リトル チェスターフォード、チェスターフォード リサーチ パーク、セルセントリック リミテッド内

(72)発明者 オニオンズ、スチュアート トーマス

イギリス国、ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

(72)発明者 タッディ、デイヴィッド マイケル エイドリアン

イギリス国、ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

(72)発明者 シャノン、ジョナサン

イギリス国、ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

(72)発明者 バオレッタ、シルヴィア

イギリス国、ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

(72)発明者 ブラウン、リチャード ジェームス

イギリス国、ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

(72)発明者 スミス、ドン

イギリス国、ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

(72)発明者 ハーボトル、ガレス

イギリス国、ノッティンガムシャー エヌジー 1 1 ジーエフ ノッティンガム、ペニーフット ストリート、バイオシティ、シグネチャー ディスカヴァリー リミテッド内

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 0 8 6 2 0 0 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 6 / 1 7 0 3 2 4 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 6 / 1 7 0 3 2 3 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 7 3 5 8 7 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)