(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6530764号
(P6530764)
(45)発行日　令和1年6月12日(2019.6.12)　(24)登録日　令和1年5月24日(2019.5.24)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 207/12	(2006.01)	C07D	207/12	CSP
A61P 11/06	(2006.01)	A61P	11/06	
A61P 11/14	(2006.01)	A61P	11/14	
A61P 37/08	(2006.01)	A61P	37/08	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	

請求項の数 12　(全 292 頁)　最終頁に続く

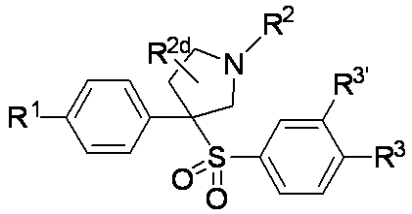
(21)出願番号	特願2016-562465(P2016-562465)
(86)(22)出願日	平成27年1月5日(2015.1.5)
(65)公表番号	特表2017-501236(P2017-501236A)
(43)公表日	平成29年1月12日(2017.1.12)
(86)国際出願番号	PCT/US2015/010089
(87)国際公開番号	WO2015/103509
(87)国際公開日	平成27年7月9日(2015.7.9)
審査請求日	平成30年1月4日(2018.1.4)
(31)優先権主張番号	61/923,896
(32)優先日	平成26年1月6日(2014.1.6)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州　プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉　英燦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＲＯＲγ調節因子としてのピロリジニルスルホン誘導体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式：
【化１】



[式中、
R^1は、ハロ、0～3つのR^{1a}で置換されたフェニルまたは0～3つのR^{1a}で置換されたC_{1-6}アルキルであり；
R^{1a}は、各々独立して、水素、CF_3、ハロ、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-OR^bおよび0～3つのR^aで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-フェニルであり；
R^2は、水素、SO_2R^{2c}、0～3つのR^{2a}で置換されたC_{1-6}アルキル、-CO_2R^{2b}、-C(O)R^{2d}、-C(O)$NR^{11}R^{11}$であるか；または、0～3つのR^{2a}で置換された5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり、
R^{2a}は、水素または0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキルであり、

R^{2b}は、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～3つのR^aで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つのR^aで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-フェニルであり；

R^{2c}は、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{3-10}シクロアルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{6-10}アリールまたは0～3つのR^aで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-5～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)$_p$から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2d}は、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C(O)$NR^{11}R^{11}$、0～2つのR^dで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～2つのR^aで置換された$(CR^{2e}R^{2f})$r-フェニルまたは0～3つのR^aで置換された4～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)$_p$から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)；

R^{2e}およびR^{2f}は、各々独立して、水素、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；

R^3および$R^{3'}$は、独立して、水素、ハロ、N_3、CN、OR^{3b}、-NH_2、NH(C_{1-6}アルキル)、N(C_{1-6}アルキル)$_2$、0～3つのR^{3a}で置換されたC_{1-6}アルキルおよび0～3つのR^{3a}で置換されたC_{3-10}シクロアルキルから選択され；

R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、$OCHF_2$、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-S(O)pR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C(O)R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C(O)OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-OC(O)R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$NR^{11}R^{11}$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C(O)$NR^{11}R^{11}$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$NR^bC(O)R^c$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-S(O)$_p$$NR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、0～3つの$R^a$で置換された$C_{1-6}$アルキル、0～3つの$R^a$で置換された$C_{2-6}$アルケニル、0～3つの$R^a$で置換された$C_{2-6}$アルキニル、$C_{1-6}$ハロアルキル、0～3つの$R^a$で置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-3～14員炭素環または0～3つの$R^a$で置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{3b}は、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキルまたは0～3つのR^aで置換されたフェニルであり；

R^{11}は、各々独立して、水素、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、CF_3、0～3つのR^fで置換されたC_{3-10}シクロアルキル、0～3つのR^dで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-フェニル、または0～3つのR^dで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；あるいは

1つのR^{11}および第2のR^{11}は、同じ窒素原子に双方結合しており、一緒になって0～3つのR^dで置換されたヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており；

R^aは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-S(O)pR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C(O)R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C(O)OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-OC(O)R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$NR^{11}R^{11}$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C(O)$NR^{11}R^{11}$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$NR^bC(O)R^c$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-S(O)$_p$$NR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、0～3つの$R^f$で置換された$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$ハロアルキル、0～3つの$R^a$で置換された$C_{2-6}$アルケニル、0～3つの$R^a$で置換された$C_{2-6}$アルキニル、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-3～14員炭素環、または0～3つの$R^f$で置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^bは、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、0～3つのR^dで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つのR^dで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-6～10炭素環であり；

R^cは、各々独立して、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C_{3-6}シクロアルキルまたは0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-フェニルであり、

R^dは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、-OR^e、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-C(O)R^c、-NR^eR^e、-$NR^eC(O)OR^c$、C(O)NR^eR^e、-$NR^eC(O)R^c$、-CO_2R^c、-$NR^eSO_2R^c$、SO_2R^c、0～3つ

のR^{f}で置換されたC$_{1-6}$アルキル、0～3つのR^{f}で置換されたC$_{3-6}$シクロアルキル、0～3つのR^{f}で置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-フェニルまたは0～3つのR^{f}で置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{e}は、各々独立して、水素、-C(O)NR^{f}R^{f}、C$_{1-6}$アルキル、C$_{3-6}$シクロアルキルおよび0～3つのR^{f}で置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-フェニルから選択され；

R^{f}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、CN、NH$_2$、NH(C$_{1-6}$アルキル)、N(C$_{1-6}$アルキル)$_2$、SO$_2$(C$_{1-6}$アルキル)、CO$_2$H、CO$_2$(C$_{1-6}$アルキル)、OH、C$_{3-6}$シクロアルキル、CF$_3$またはO(C$_{1-6}$アルキル)であるか；あるいは

R^{f}は、各々独立して、所望により置換されていてもよい-(CR^{2e}R^{2f})r-5～10員のヘテロアリール(炭素原子と、N、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたはC$_{3-6}$シクロアルキルであり、各基は、所望によりハロ、CN、CF$_3$、C$_{1-6}$アルキルまたはO(C$_{1-6}$アルキル)で置換されていてもよく；

pおよびqは、各々独立して、0、1または2であり；ならびに

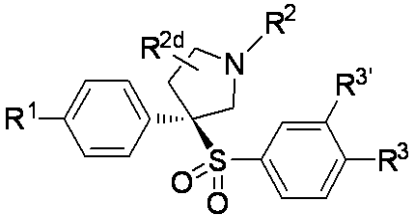
rは、0、1または2である]

の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項２】

式：

【化２】

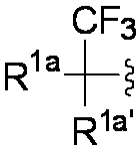


を有する、請求項１記載の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項３】

R^{1}が、

【化３】

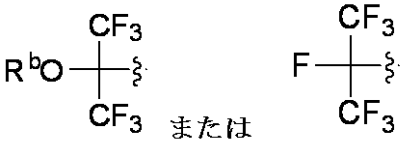


である、請求項１または２記載の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項４】

R^{1}が、

【化４】



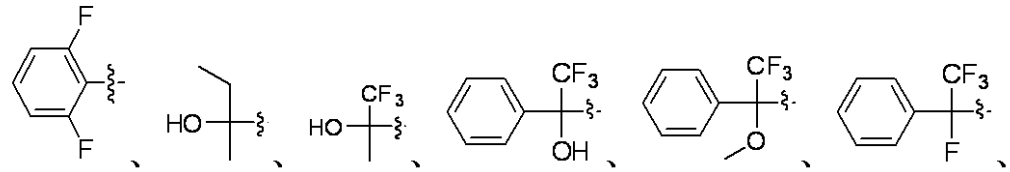
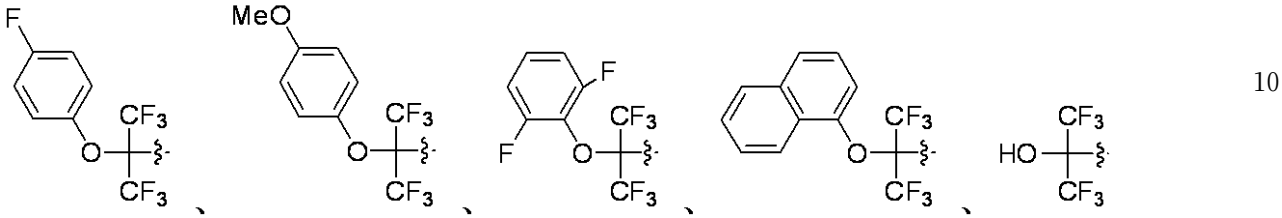
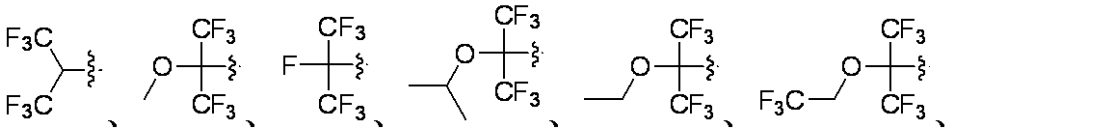
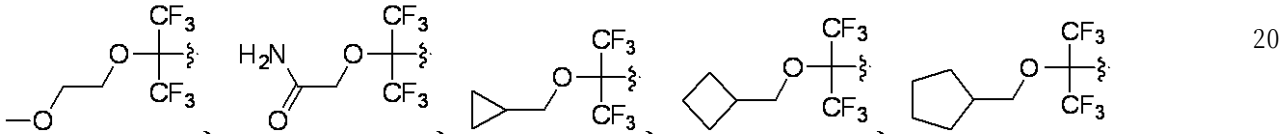
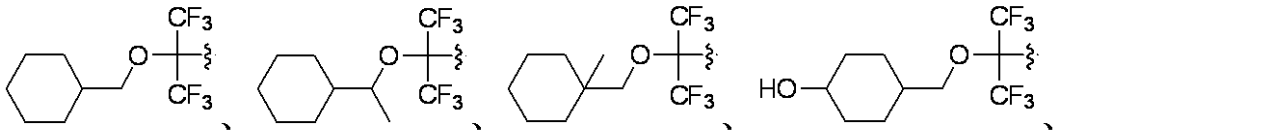
または

である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

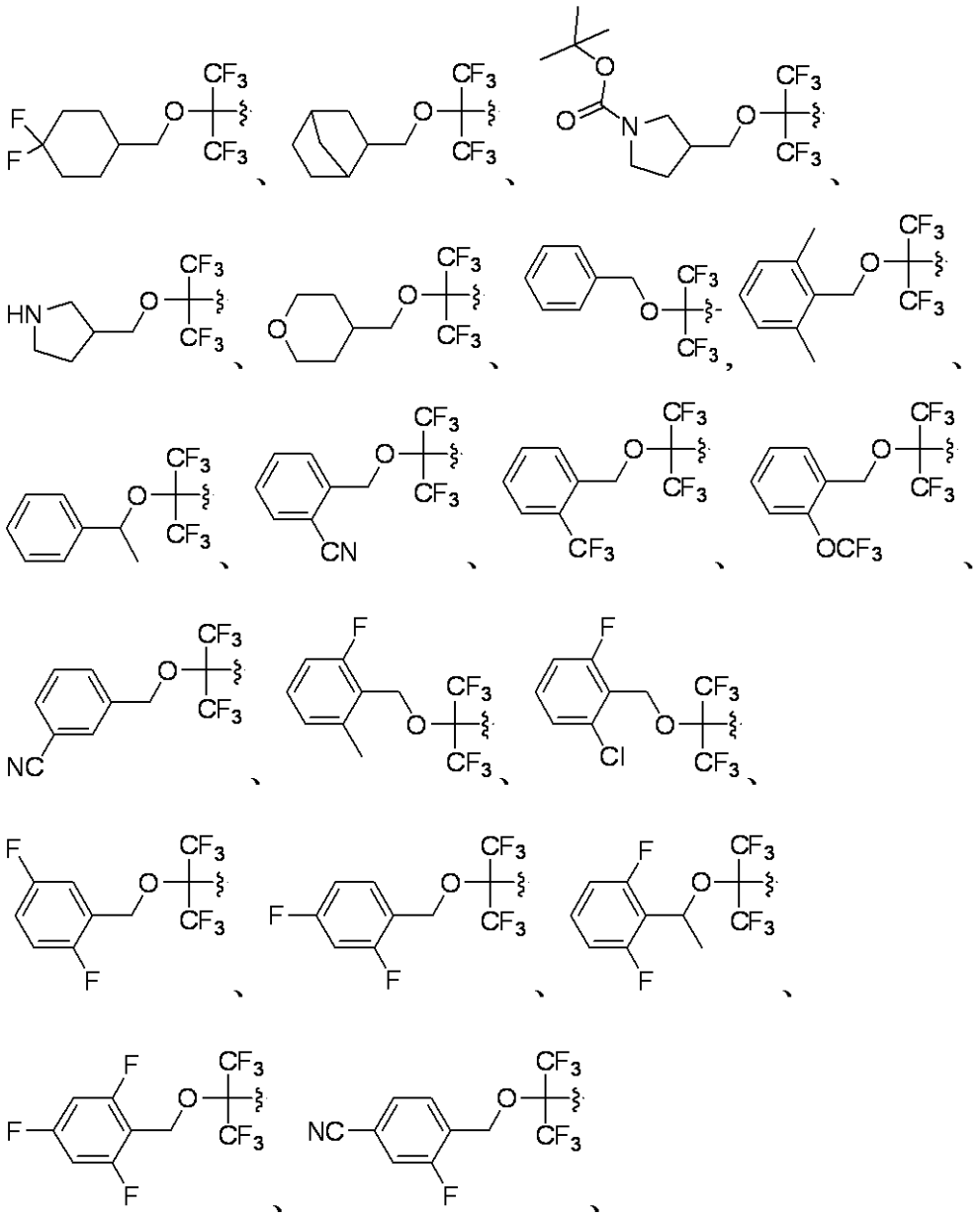
【請求項５】

R^{1}が、

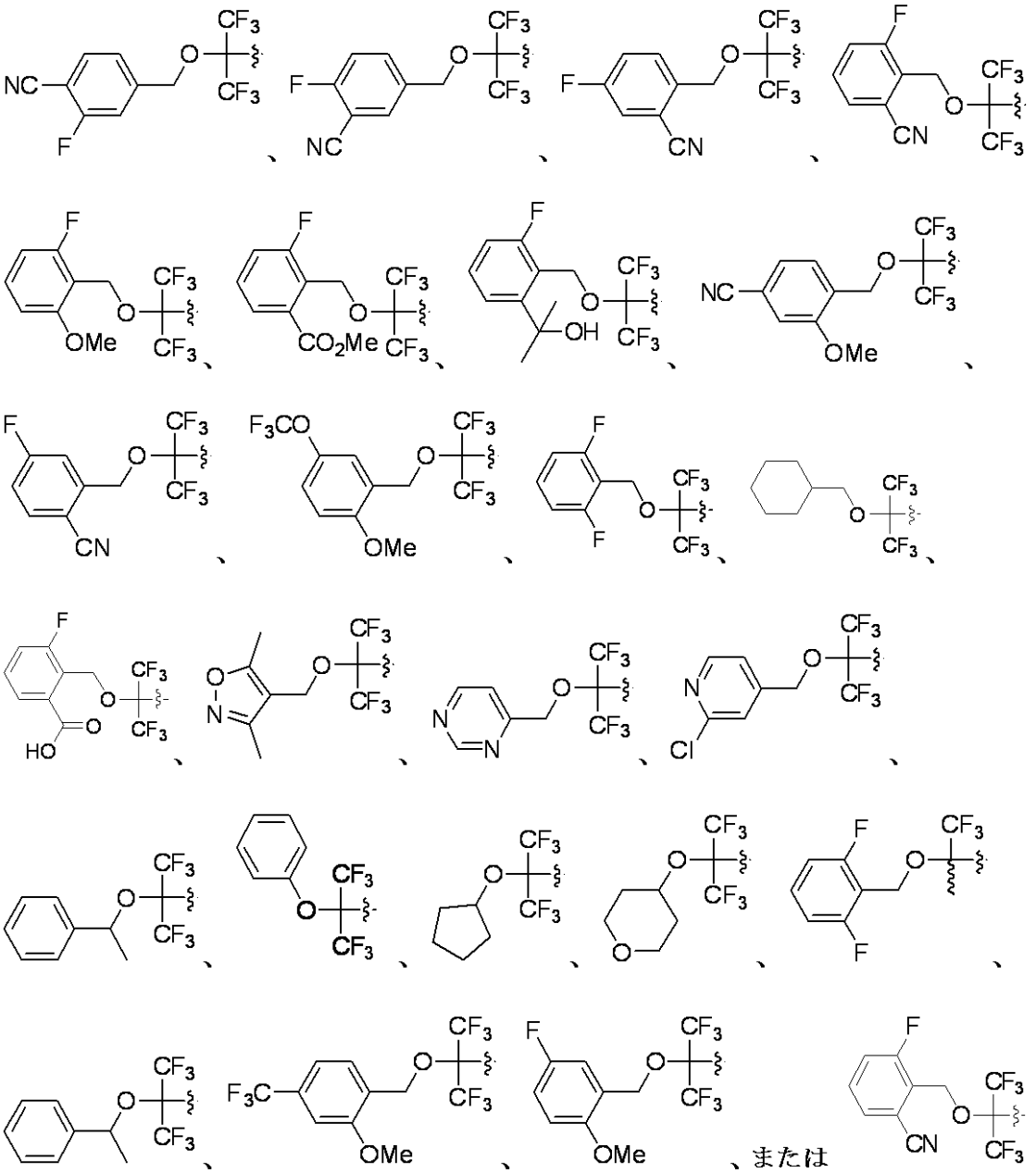
【化５】

I、 





【化６】



【化７】



である、請求項１または２記載の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

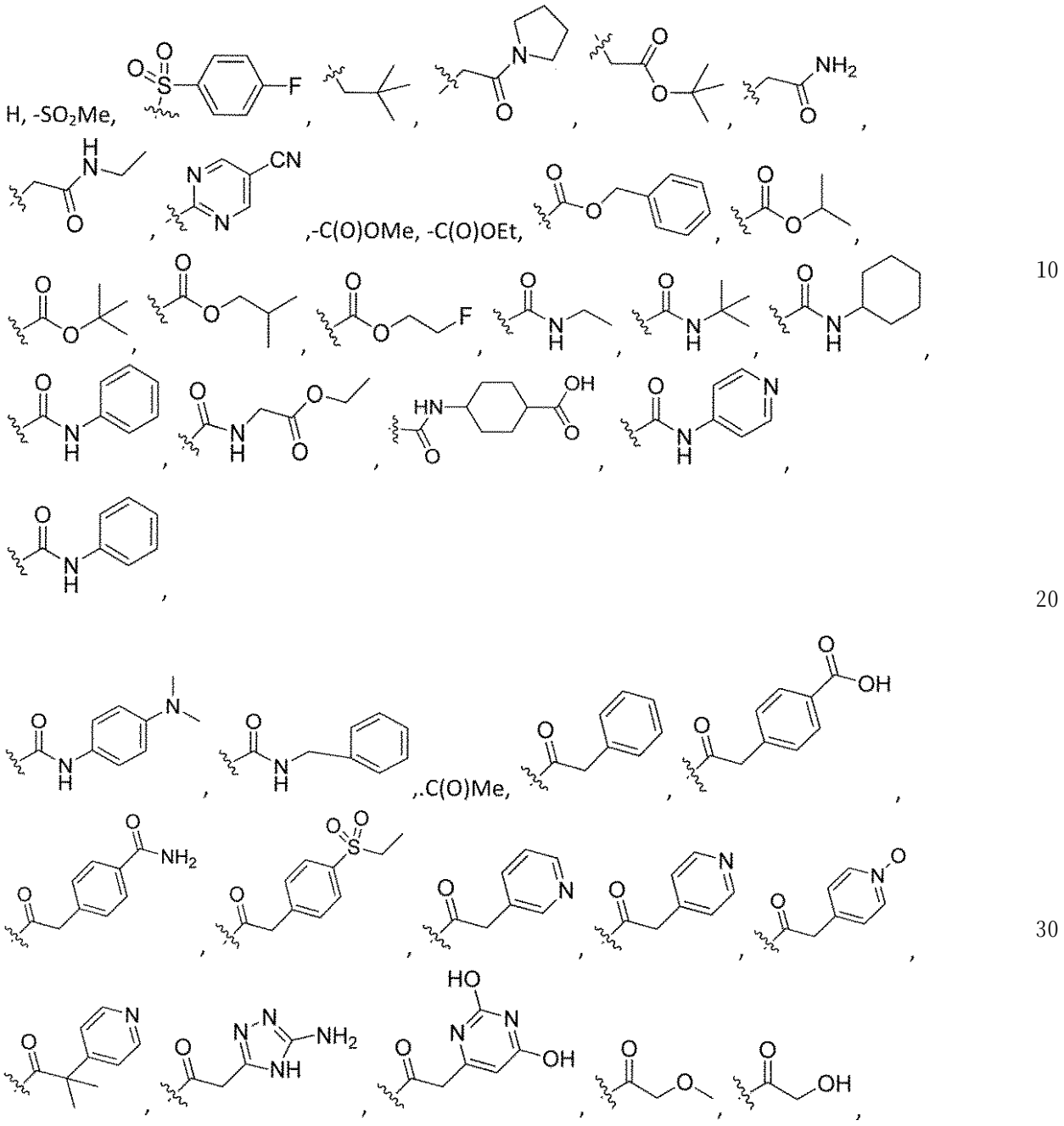
【請求項６】

R^2が、CO_2R^{2b}、$-C(O)R^{2d}$または$-C(O)NR^{11}R^{11}$である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

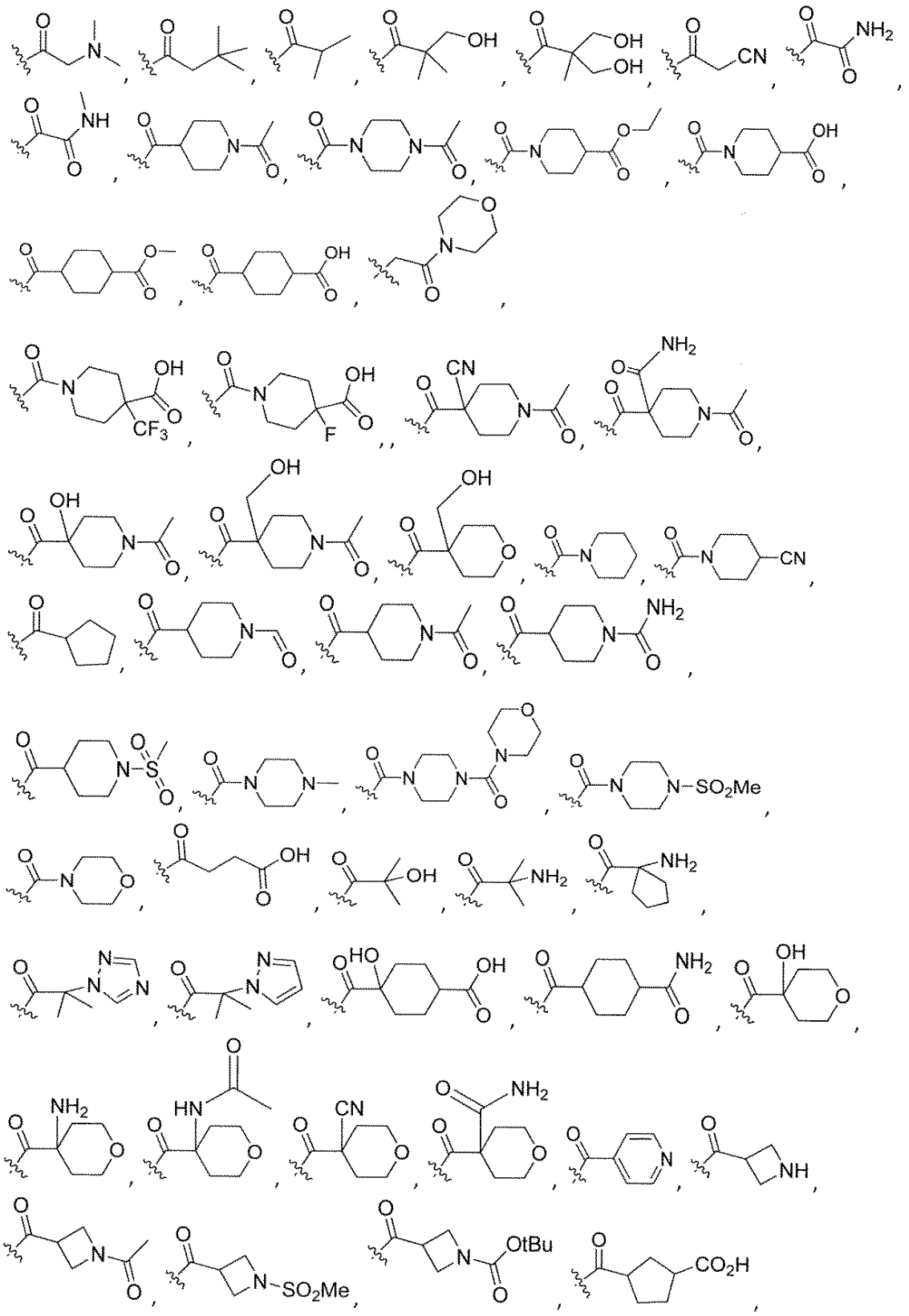
【請求項７】

R^2が、

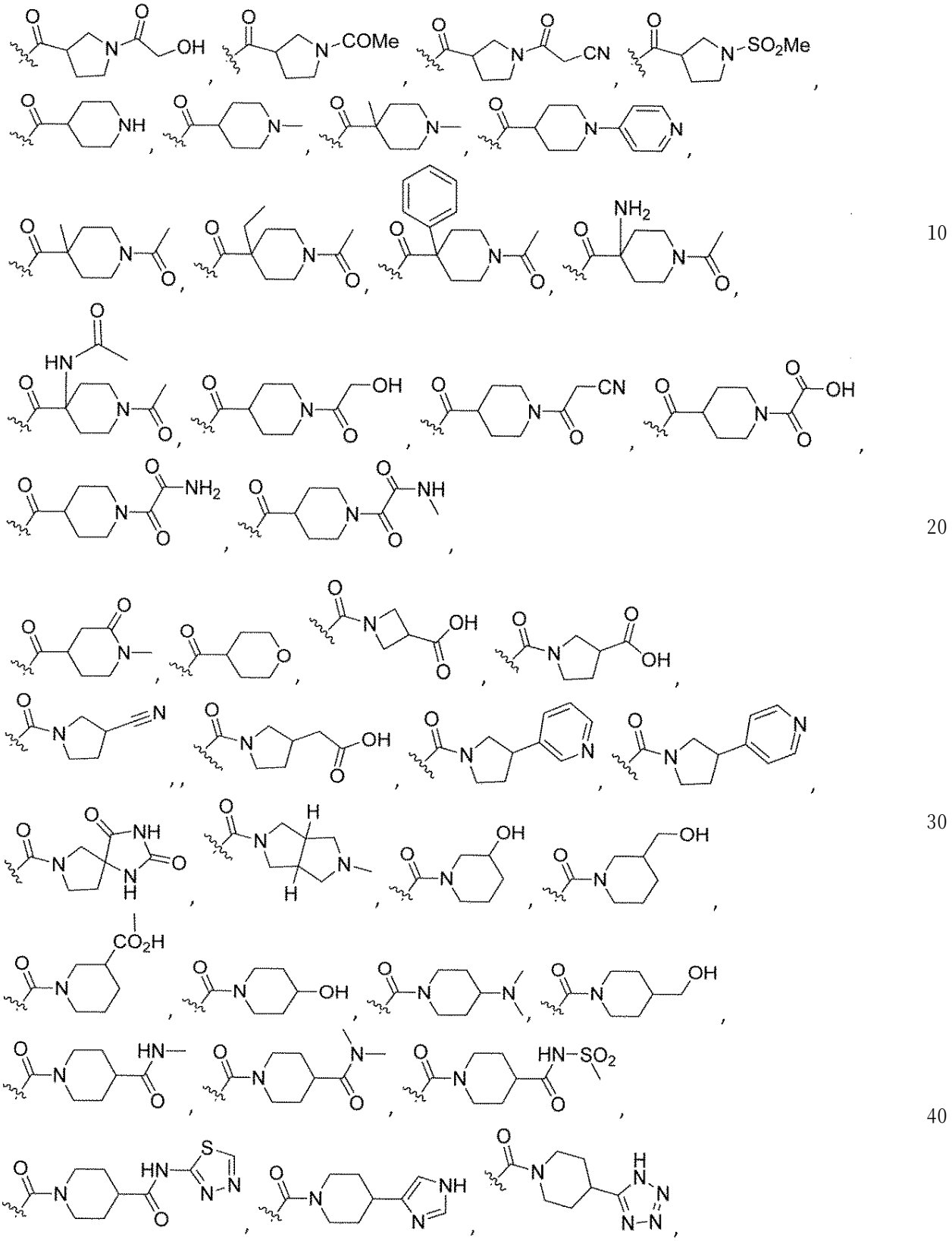
【化８】



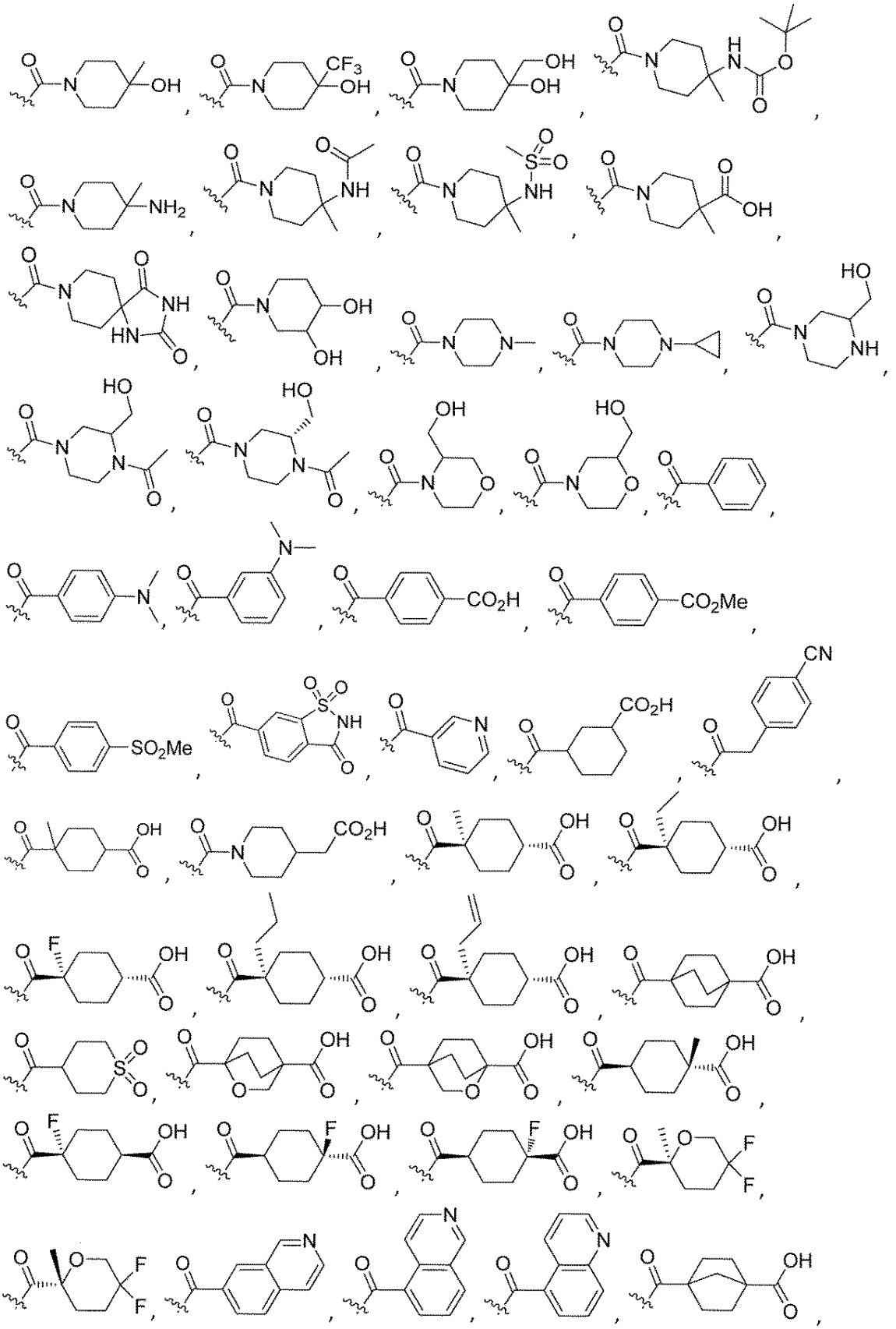
【化９】



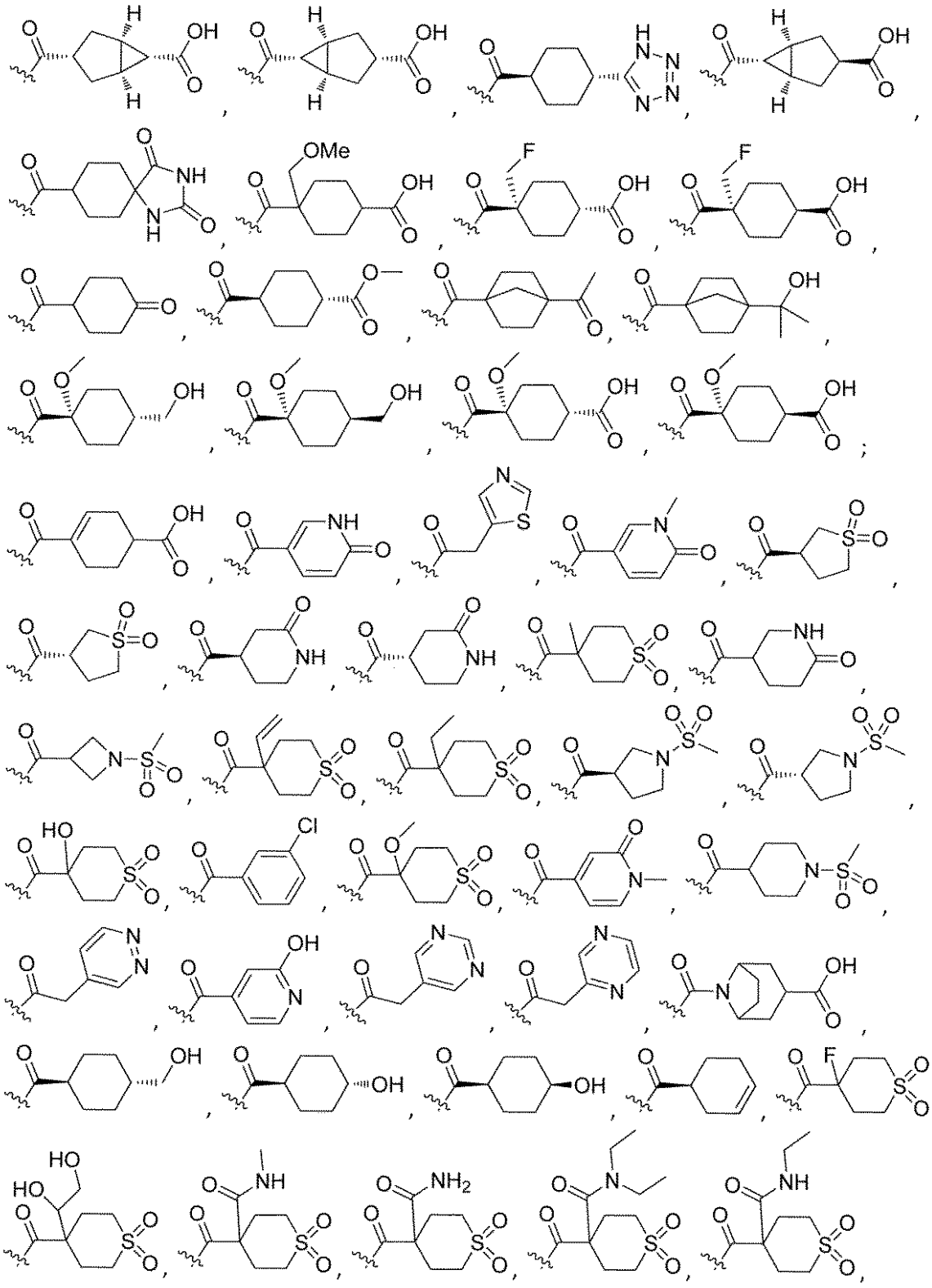
【化１０】



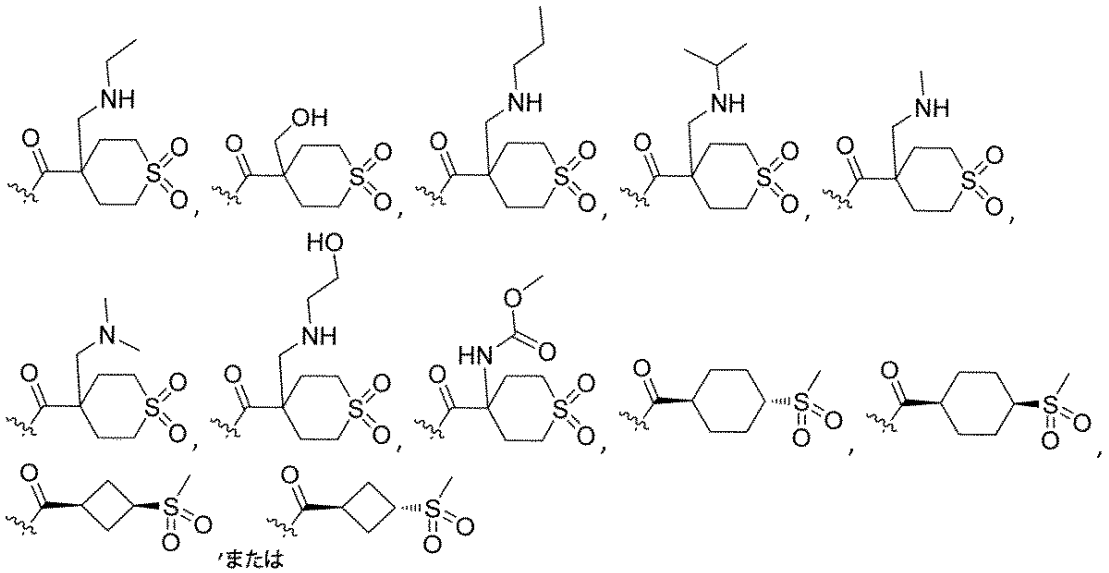
【化１１】



【化１２】



【化１３】



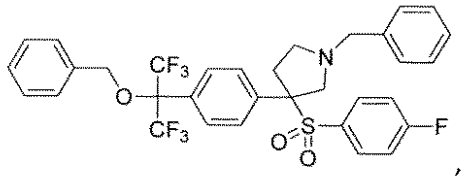
である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

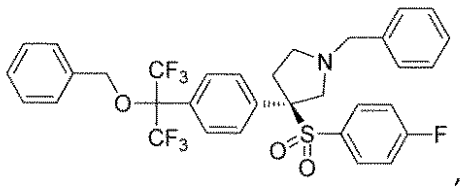
【請求項８】

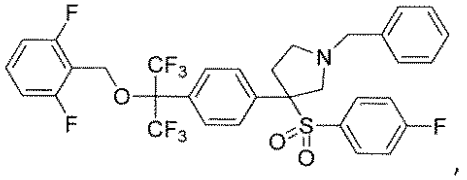
R^3および$R^{3'}$が、独立して、水素、ハロ、N_3、CN、-O(フェニル)、$-NH_2$、NH(C_{1-6}アルキル)、N(C_{1-6}アルキル)$_2$、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルである、
請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項９】

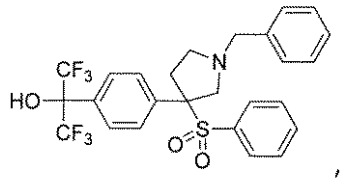
【化１４】

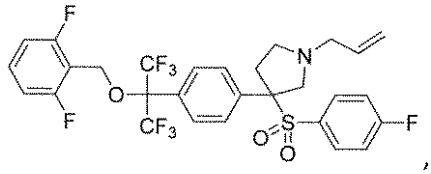


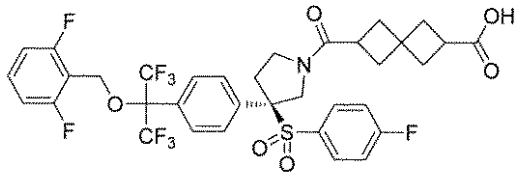


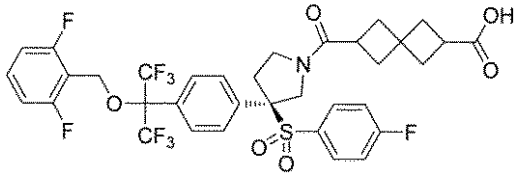


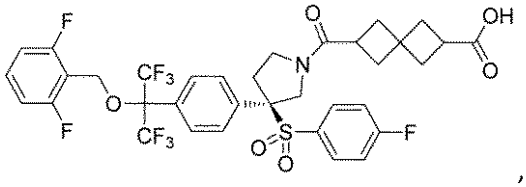
【化１５】

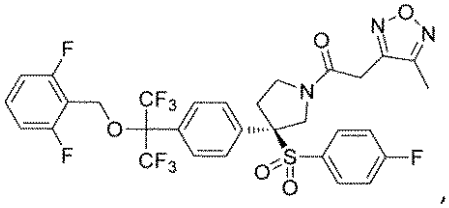

,

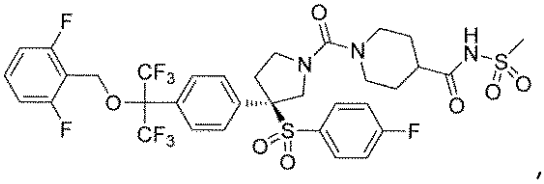

,

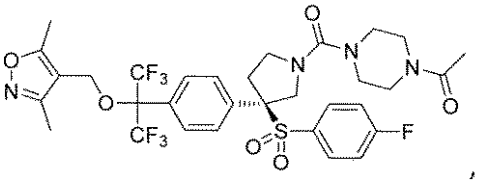

,


,

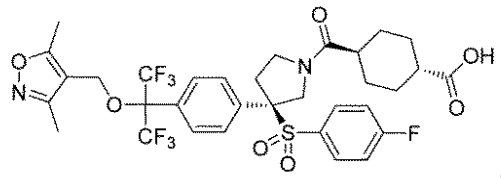

,

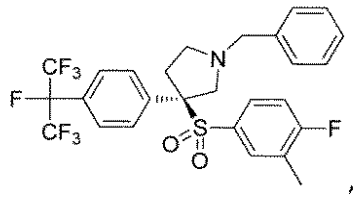

,

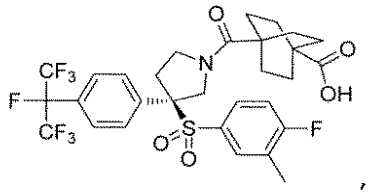

,

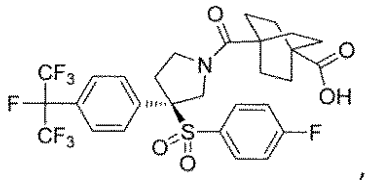

,

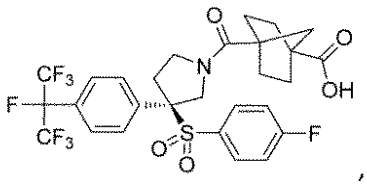
【化１６】

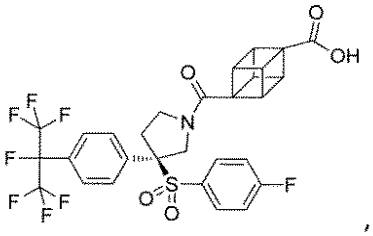

,

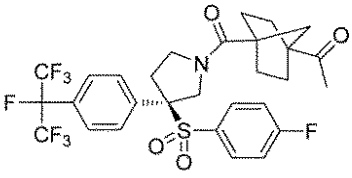

,


,

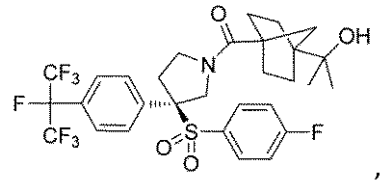

,

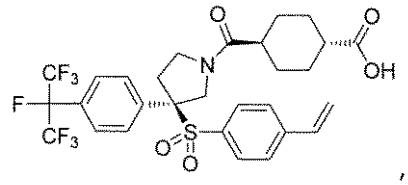

,

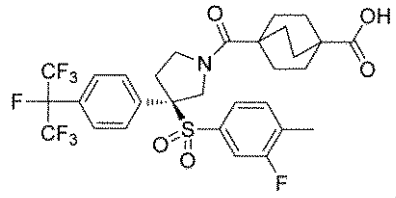

,

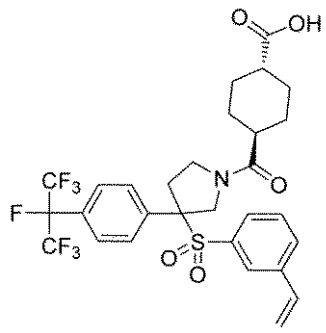

,

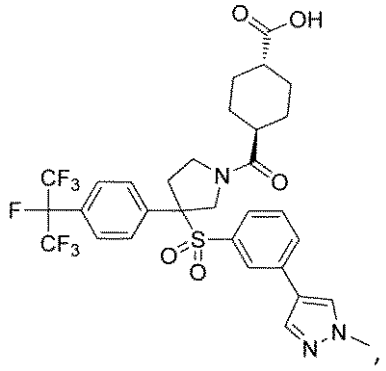
【化１７】


,

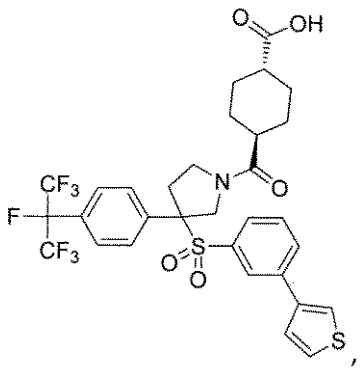

,


,

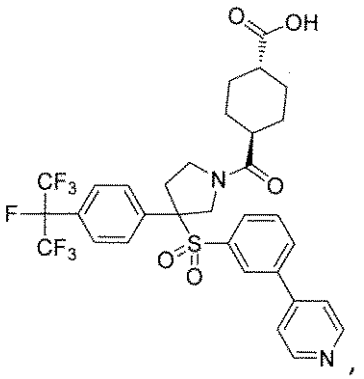

,


,

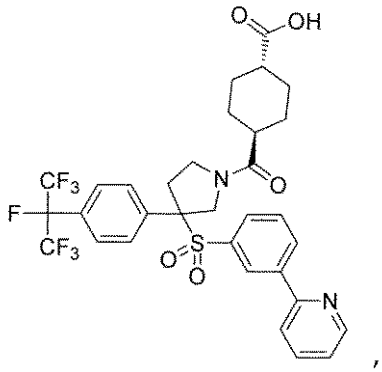
【化１８】



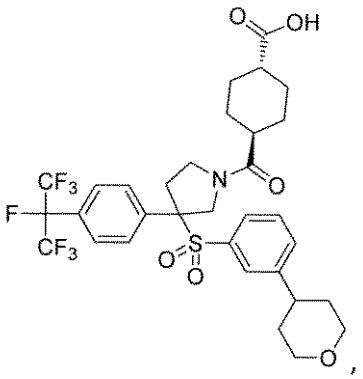
,



,

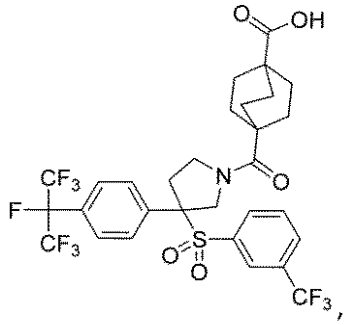


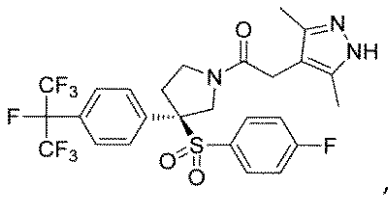
,

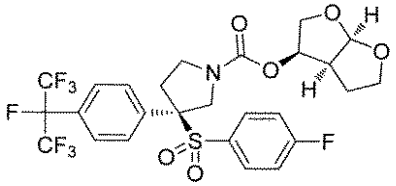


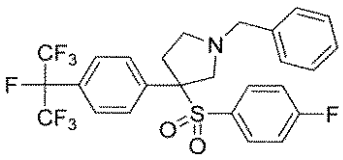
,

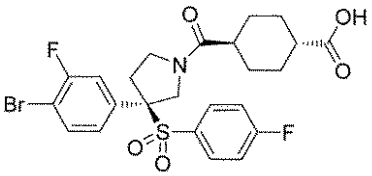
【化１９】

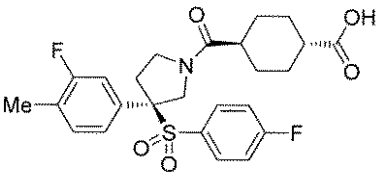

,

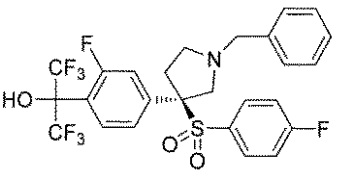

,


,

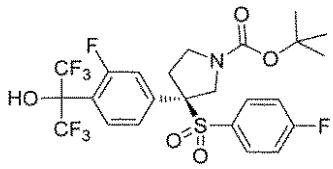

,

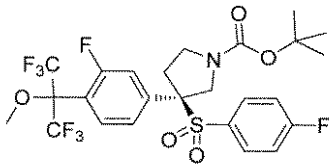

,

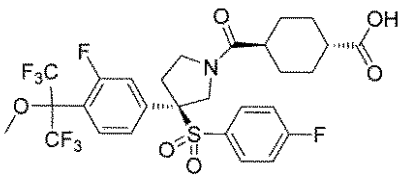

,

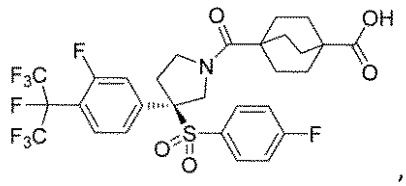

,

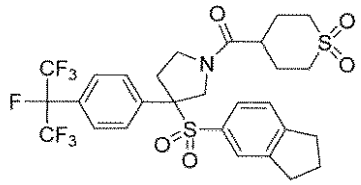
【化２０】

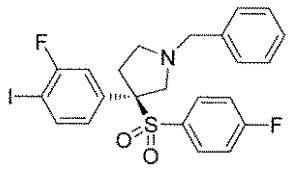

,

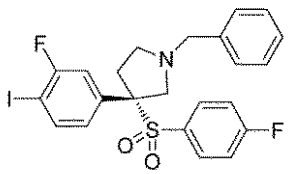

,

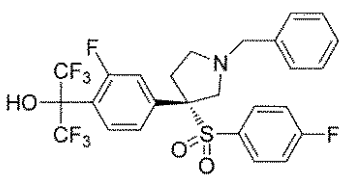

,


,

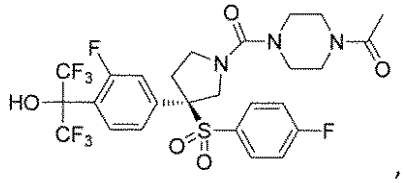

,

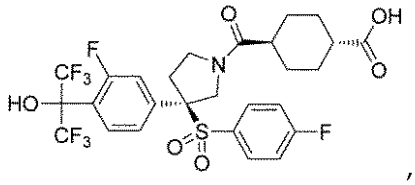

,

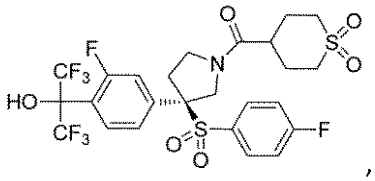

,

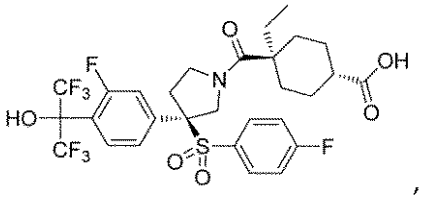

,

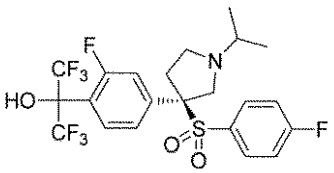
【化２１】

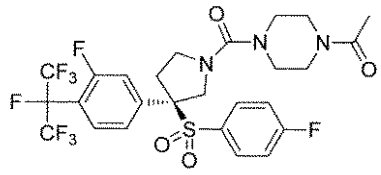

,

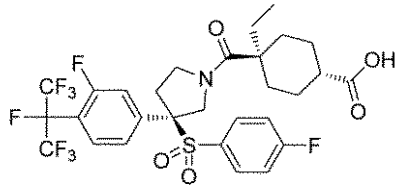

,

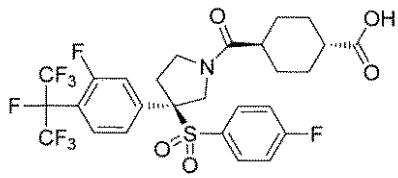

,


,

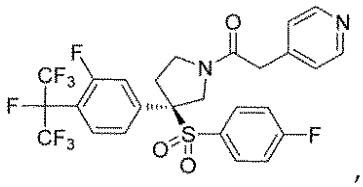

,

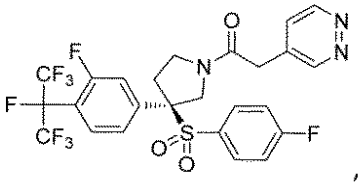

,

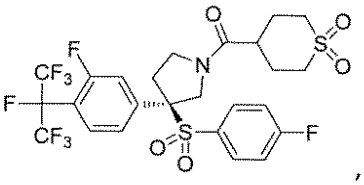

,

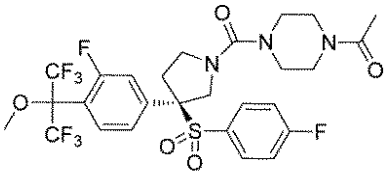

,

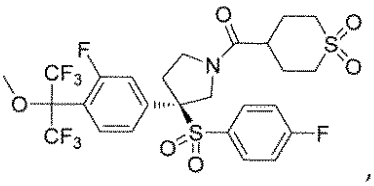
【化２２】

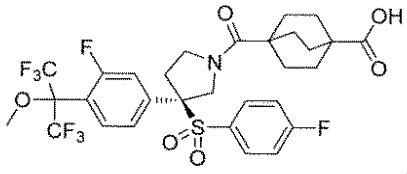

,

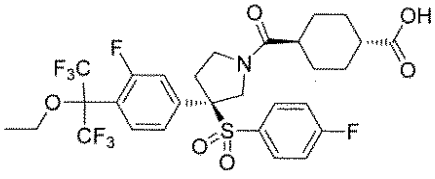

,

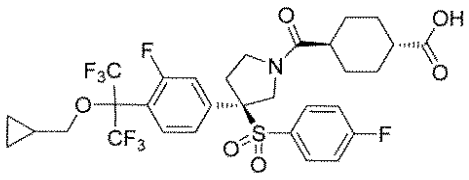

,


,

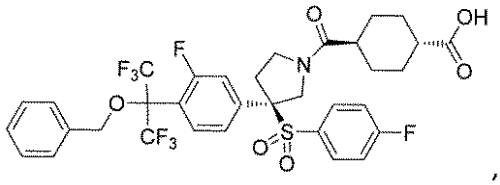

,

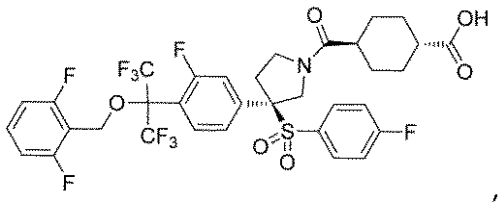

,

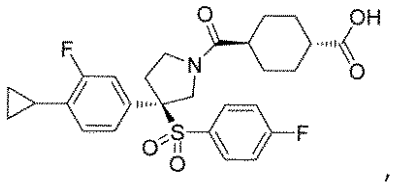

,

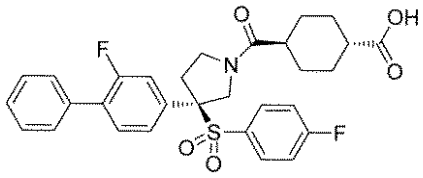

,

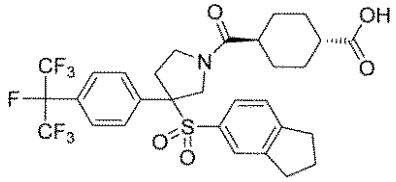
【化２３】

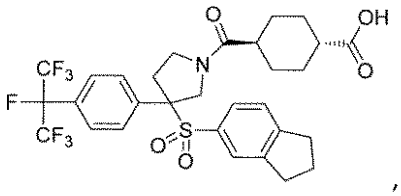

,

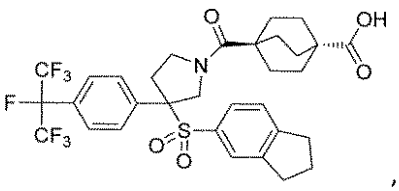

,


,


,


,


, または


,

の化合物、またはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項１０】

請求項１～９のいずれか一項に記載の1以上の化合物またはその立体異性体または医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含んでいる、医薬組成物。

【請求項１１】

請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体または医薬的に許容される塩を含む自己免疫疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害、および癌から選択される疾患または障害を診断、予防または治療するための剤。

【請求項１２】

自己免疫疾患または障害が、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症から選択される、請求項１１記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

(関連出願の相互関係)

本出願は、2014年1月6日に提出された米国仮出願番号第61/923,896号の優先権の利益を主張するものであり、出典明示によりその全てを本明細書に組み込む。

【背景技術】

【０００２】

（発明の分野）

本発明は、レチノイド関連オーファン受容体RORγの調節因子および該調節因子を使用する方法に関する。本明細書に記載の化合物は、ヒトおよび動物において様々な疾患および障害を診断、予防または治療するために特に有用であり得る。疾患の例には、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０００３】

（発明の背景）

レチノイド関連オーファン受容体RORα、RORβおよびRORγは、多くの生物学的プロセス、例えば、臓器形成、免疫、代謝および概日リズムにおいて重要な役割を果たす。例えば、非特許文献１；非特許文献２；非特許文献３；および非特許文献４を参照されたい。

【０００４】

RORγは、幾つかの組織、例えば胸腺、腎臓、肝臓および筋肉で発現している。RORγの2つのアイソフォーム：RORγ1およびRORγ2(各々、RORγおよびRORγtとしても知られている)が同定されている。例えば、非特許文献５；非特許文献６；および非特許文献７を参照されたい。RORγtの発現は、リンパ系細胞型、例えば、$CD4^+CD8^+$胸腺細胞、IL-17産生Tヘルパー(Th17)細胞、リンパ系組織誘導細胞(LTi)およびγδ細胞に限定されている。RORγtは、リンパ節およびパイエル板の発達、ならびにTh17、γδおよびLTi細胞の正常な分化にとって必須である。例えば、非特許文献３；非特許文献８；非特許文献９；非特許文献１０；および非特許文献１１を参照されたい。

【０００５】

炎症促進サイトカイン類［例えば、Th17細胞および他のRORγ+リンパ球により産生されるIL-17A(IL-17とも呼ばれる)、IL-17FおよびIL-22］は、細胞外病原体に対する免疫応答を活性化し、統括する。例えば、非特許文献１０；および非特許文献１２を参照されたい。RORγは、IL-17の転写を直接制御しており、マウスにおいてRORγを破壊することにより、IL-17の産生が低減する。例えば、非特許文献８を参照されたい。

【０００６】

制御されていないIL-17の産生は、いくつかのヒト自己免疫疾患および炎症性疾患、例えば多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)および喘息と関連がある。例えば、非特許文献１３；非特許文献１４；非特許文献１５；非特許文献１６；非特許文献１７；非特許文献１８；非特許文献１９；非特許文献２０；非特許文献２１；および非特許文献２２を参照されたい。これらの疾患のマウスモデルにおいて、中和抗体、IL-17またはIL-17受容体の遺伝子破壊によるIL-17機能阻害によって、疾患の進行または臨床的

症状が緩和される。例えば、非特許文献２３を参照されたい。

【０００７】

マウスにおいてRORγを破壊すると、自己免疫疾患および炎症疾患（例えば、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、イミキモド(imiquimod)誘導性乾癬、大腸炎およびアレルギー性気道疾患）の動物モデルにおける疾患の進行または重症度も軽減する。例えば、非特許文献８；非特許文献２４；非特許文献２５；非特許文献２６；および非特許文献２７を参照されたい。

【０００８】

従来技術の欄に記載された各文献は、あらゆる目的のためにその全てが本明細書に組み込まれる。

【０００９】

様々な炎症および自己免疫疾患を治療するために複数の治療薬が存在しているが、これらの治療領域において重大な未解決の医学的要求が依然として存在している。ヒトの疾患におけるIL-17の役割ならびにマウス疾患モデルにおける標的としてのIL-17およびRORγの検証が得られれば、RORγt活性を調節することができる化合物は、複数の免疫および炎症性疾患の治療における治療的価値を提供することが理解される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

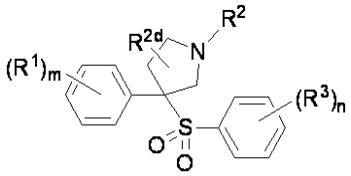
【００１０】

【非特許文献１】Dussault et al. in Mech. Dev. (1998) vol. 70, 147-153
【非特許文献２】Andre et al. in EMBO J. (1998) vol. 17, 3867-3877
【非特許文献３】Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373
【非特許文献４】Jetten in Nucl. Recept. Signal.(2009) vol. 7, 1-32
【非特許文献５】Hirose et al. in Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) vol. 205, 1976-1983
【非特許文献６】Oritz et al. in Mol. Endocrinol. (1995) vol. 9, 1679-1691
【非特許文献７】He et al. in Immunity (1998) vol. 9, 797-806
【非特許文献８】Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133
【非特許文献９】Eberl et al. in Nat. Immunol.(2004) vol. 5, 64-73
【非特許文献１０】Ivanov et al. in Semin. Immunol. (2007) vol. 19, 409-417
【非特許文献１１】Cua and Tato in Nat. Rev. Immunol.(2010)vol. 10, 479-489
【非特許文献１２】Marks and Craft in Semin. Immunol. (2009) vol. 21, 164-171
【非特許文献１３】Lock et al. in Nat. Med. (2002) vol. 8, 500-508
【非特許文献１４】Tzartos et al. in Am. J. Pathol. (2008) vol. 172, 146-155
【非特許文献１５】Kotake et al. in J. Clin. Invest. (1999) vol. 103, 1345-1352
【非特許文献１６】Kirkham et al. in Arthritis Rheum.(2006) vol. 54, 1122-1131
【非特許文献１７】Lowes et al. in J. Invest. Dermatol.(2008) vol. 128, 1207-1211
【非特許文献１８】Leonardi et al. in N. Engl. J. Med. (2012) vol. 366, 1190-1199
【非特許文献１９】Fujino et al. in Gut (2003) vol. 52, 65-70
【非特許文献２０】Seiderer et al. in Inflamm. Bowel Dis. (2008) vol.14, 437-445
【非特許文献２１】Wong et al. in Clin. Exp. Immunol. (2001) vol. 125, 177-183
【非特許文献２２】Agache et al. in Respir. Med. (2010) 104：1131-1137
【非特許文献２３】Hu et al. in Ann. N.Y. Acad. Sci. (2011) vol. 1217, 60-76
【非特許文献２４】Yang et al. in Immunity(2008) vol. 28, 29-39
【非特許文献２５】Pantelyushin et al. in J. Clin. Invest. (2012) vol. 122, 2252-2256
【非特許文献２６】Leppkes et al. in Gastroenterology (2009) vol. 136, 257-267
【非特許文献２７】Tilley et al. in J. Immunol. (2007) vol. 178, 3208-3218

【発明の概要】

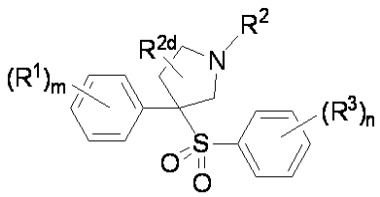
【課題を解決するための手段】

【００１１】
（発明の概要）
一態様において、本発明は、式(I)：
【化１】



(I)

［式中、全ての置換基は本明細書において定義される］
の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。本発明は、その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む。
【００１２】
別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、式(I)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を含む。
【００１３】
別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、細胞を、有効量の式(I)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする、細胞内のRORγ作用に拮抗するための方法を含む。この態様は、インビトロまたはインビボで行われ得る。
【００１４】
別の態様において、本発明は、RORγにより調節される疾患または障害に罹患している患者を治療するための方法を含んでおり、前記方法は、本明細書に記載したとおり、治療上有効な量の式(I)の化合物、立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を、対象に投与することを特徴とする。
【００１５】
別の態様において、本発明は、対象における炎症性疾患または障害、自己免疫疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および／または癌から選択される疾患または障害を治療するための方法を含んでおり、前記方法は、本明細書に記載したとおり、治療上有効な量の式(I)の化合物または立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を患者に投与することを特徴とする。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
(発明の詳細な説明)
一態様において、本発明は、式(I)：
【化２】



(I)

[式中、
R^1は、H、ハロ、0～3つのR^{1a}で置換されたC_{1-6}アルキルおよび0～3つのR^{1a}で置換された-$(CR^{2e}R^{2f})$r-3～14員炭素環から選択され；
R^{1a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、CF_3、OCF_3、CN、NO_2、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$S(O)_pR^b$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$C(O)R^b$、-$(CR^{2e}R^{2f})$r-$C(O)OR^b$、-$(CR^{2e}R2f)$r-$OC(O)R^b$、-

$(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)R^{c}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)OR^{c}$、$-NR^{b}C(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_{p}NR^{11}R^{11}$、$-NR^{b}S(O)_{p}R^{c}$、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$ハロアルキル、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{2-6}$アルケニル、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{2-6}$アルキニル、0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$3～14員炭素環、または0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2}は、水素、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)R^{2d}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)OR^{2b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-S(O)2R^{2c}$、0～3つの$R^{2a}$で置換された$C_{1-6}$アルキル、0～3つの$R^{2a}$で置換された$C_{2-6}$アルケニル、0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$3～10員炭素環および0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$4～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

R^{2a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、CN、NO_2、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-S(O)_{p}R^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)R^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)OR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OC(O)R^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)R^{c}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)OR^{c}$、$-NR^{b}C(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_{p}NR^{11}R^{11}$、$-NR^{b}S(O)_{p}R^{c}$、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$ハロアルキル、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{2-6}$アルケニル、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{2-6}$アルキニル、0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$3～14員炭素環または0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$4～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2b}は、各々独立して、水素、CF_3、$-(CR^{2e}R^{2f})qOR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qS(O)pR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)R^{1d}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)OR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qOC(O)R^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qNR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qNRbC(O)R^{1c}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qNRbC(O)OR^{c}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qNR^{b}C(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qS(O)_{2}NR_{11}R_{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})qNR^{b}S(O)_{2}R^{c}$、0～2つの$R^{a}$で置換された$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$ハロアルキル、0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$3～14員炭素環または0～2つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2c}は、各々独立して、水素、0～3つのR^{a}で置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^{a}で置換されたC_{2-6}アルケニル、0～3つのR^{a}で置換されたC_{3-10}シクロアルキル、0～3つのR^{a}で置換されたC_{6-10}アリールまたは0～3つのR^{a}で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$5～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2d}は、各々独立して、水素、0～2つのR^{d}で置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$C(O)NR^{11}R^{11}$、0～3つのR^{d}で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-C_{3-10}$シクロアルキル、0～2つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$フェニルまたは$-(CR^{2e}R^{2f})r-$4～10員ヘテロ環であり、ここで前記ヘテロ環は、0～3つのR^{a}で置換された縮合環、架橋環またはスピロ環(N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であってもよい；

R^{2e}およびR^{2f}は、各々独立して、水素、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；

R^{3}は、水素、ハロ、N_3、CN、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^{3b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{11}R^{11}$、0～3つの$R^{3a}$で置換された$C_{1-6}$アルキル、0～3つの$R^{3a}$で置換された$C_{3-10}$シクロアルキルから選択され；ならびに、0～3つの$R^{3a}$で置換されたフェニルまたは0～3つの$R^{3a}$で置換された4～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか、あるいは

隣接する炭素原子上に位置する2つのR^{3}が連結して、5～7員炭素環または5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており、この双方は所望により0～3つのR^{3a}で置換されていてもよい；

R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、$OCHF_2$、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-S(O)pR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)R^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)OR^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OC(O)R^{b}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)R^{c}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)OR^{c}$、$-NR^{b}C(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_{p}NR^{11}R^{11}$、$-NR^{b}S(O)_{p}R^{c}$、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{1-6}$アルキル、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{2-6}$アルケニル、0～3つの$R^{a}$で置換された$C_{2-6}$アルキニル、$C_{1-6}$ハロアルキル、0～3つの$R^{a}$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$3～1

4員炭素環または0～3つのR^aで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、0および$S(0)_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{3b}は、各々独立して、水素、CF_3、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$S(0)$_p$R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C(0)R^{1d}、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C(0)OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$OC(0)R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$NR^{11}R^{11}、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C(0)NR^{11}R^{11}、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$NRbC(0)R^{1c}、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$NRbC(0)OR^c、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$NRbC(0)NR^{11}R^{11}、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$S(0)$_2$NR^{11}R^{11}、-$(CR^{2e}R^{2f})_q$NRbS(0)2R^c、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、0～3つのR^aで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-3～14員炭素環または0～3つのR^aで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0および$S(0)_p$から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{11}は、各々独立して、水素、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、CF_3、0～3つのR^fで置換されたC_{3-10}シクロアルキル、0～3つのR^dで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-フェニルまたは0～3つのR^dで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(0)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；あるいは、

1つのR^{11}および第2のR^{11}は、同じ窒素原子に双方結合しており、一緒になって0～3つのR^dで置換されたヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(0)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており；

R^aは、各々独立して、水素、=0、ハロ、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-S(0)$_p$R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C(0)R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C(0)OR^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-OC(0)R^b、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-NR^{11}R^{11}、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C(0)NR^{11}R^{11}、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-NR^{b}C(0)R^c、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-NR^{b}C(0)OR^c、-NR^{b}C(0)NR^{11}R^{11}、-S(0)$_p$NR^{11}R^{11}、-NR^{b}S(0)$_p$R^c、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルキニル、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-3～14員炭素環または0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(0)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^bは、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、0～3つのR^dで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(0)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)、あるいは0～3つのR^dで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-6～10員炭素環であり；

R^cは、各々独立して、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C_{3-6}シクロアルキルあるいは0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-フェニルであり；

R^dは、各々独立して、水素、=0、ハロ、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、-OR^e、-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-C(0)R^c、-NR^{e}R^e、-NR^{e}C(0)OR^c、C(0)NR^{e}R^e、-NR^{e}C(0)R^c、CO_2R^c、-NR^{e}SO$_2$R^c、SO$_2$R^c、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^fで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-フェニルまたは0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(0)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^eは、各々独立して、水素、C(0)NR^{f}R^f、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルまたは0～3つのR^fで置換された-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-フェニルから選択され；

R^fは、各々独立して、水素、=0、ハロ、CN、NH_2、NH(C_{1-6}アルキル)、N(C_{1-6}アルキル)$_2$、SO_2(C_{1-6}アルキル)、CO_2H、CO_2(C_{1-6}アルキル)、OH、C_{3-6}シクロアルキル、CF_3またはO(C_{1-6}アルキル)であるか；あるいは

R^fは、各々独立して、所望により置換されていてもよい-$(CR^{2e}R^{2f})_r$-5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、0および$S(0)_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、各基は、所望により、ハロ、CN、CF_3、C_{1-6}アルキルまたはO(C_{1-6}アルキル)で置換されていてもよい；

mおよびnは、0、1、2および3から独立して選択され；

pおよびqは、各々独立して、0、1または2であり；

rは、0、1、2、3または4である]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物また

はプロドラッグを含む。

【００１７】

別の態様において、R^1が、ハロ、0～3つのR^{1a}で置換されたフェニルまたは0～3つのR^{1a}で置換されたC_{1-6}アルキルであり；R^{1a}が、各々独立して、水素、CF_3、ハロ、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^b$および0～3つのR^aで置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$フェニルである、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【００１８】

別の態様において、

R^2が、水素、SO_2R^{2c}、0～3つのR^{2a}で置換されたC_{1-6}アルキル、$-CO_2R^{2b}$、$-C(O)R^{2d}$、$-C(O)NR^{11}R^{11}$であるか；または、0～3つのR^aで置換された5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり、

R^{2a}が、水素または0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキルであり；

R^{2b}が、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～3つのR^aで置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つのR^aで置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$フェニルであり；

R^{2c}が、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{3-10}シクロアルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{6-10}アリールまたは0～3つのR^aで置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$5～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)$_p$から選択される1～4個のヘテロ原子)であり；

R^{2d}が、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、$C(O)NR^{11}R^{11}$、0～2つのR^dで置換されたC_{3-6}シクロアルキル(好ましくは、シクロアルキルは、0～2つのR^dで置換されたシクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルである)、0～2つのR^aで置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$フェニルあるいは0～3つのR^aで置換された4～10員ヘテロ環（N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4つのヘテロ原子を含有する）である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。好ましくは、ヘテロ環は、フリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、アジリジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピリジルまたはベンゾイソチアゾリルであって、各々0～3つのR^aで置換されている。

【００１９】

別の態様において、R^3が、水素、ハロ、N_3、CN、OR^{3b}、$-NH_2$、$NH(C_{1-6}$アルキル)、$N(C_{1-6}$アルキル)$_2$、0～3つのR^{3a}で置換されたC_{1-6}アルキルまたは0～3つのR^{3a}で置換されたC_{3-10}シクロアルキルであり；

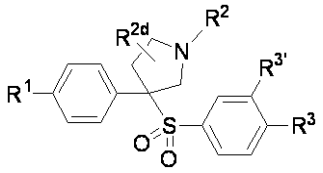
R^{3a}が、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、$OCHF_2$、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^b$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-S(O)pR^b$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)R^b$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)OR^b$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-OC(O)R^b$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^bC(O)R^c$、$-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^bC(O)OR^c$、$-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、$-S(O)_pNR^{11}R^{11}$、$-NR^bS(O)_pR^c$、0～3つの$R^a$で置換された$C_{1-6}$アルキル、0～3つの$R^a$で置換された$C_{2-6}$アルケニル、0～3つの$R^a$で置換された$C_{2-6}$アルキニル、$C_{1-6}$ハロアルキル、0～3つの$R^a$で置換された$-(CR^{2e}R^{2f})r-$3～14員炭素環または$-(CR^{2e}R^{2f})r-$5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；ならびに、

R^{3b}が、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキルまたは0～3つのR^aで置換されたフェニルである、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【００２０】

別の態様において、以下の式：

【化３】



[式中、

R^1は、ハロ、0～3つのR^{1a}で置換されたフェニルまたは0～3つのR^{1a}で置換されたC_{1-6}アルキルであり；

R^{1a}は、各々独立して、水素、CF_3、ハロ、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^{b}および0～3つのR^aで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-フェニルであり；

R^2は、水素、SO_2R^{2c}、0～3つのR^{2a}で置換されたC_{1-6}アルキル、CO_2R^{2b}、-C(O)R^{2d}、-C(O)NR^{11}R^{11}であるか；または、0～3つのR^{2a}で置換された5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり、

R^{2a}は、水素または0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキルであり、

R^{2b}は、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル(Me、Et、tBu)、0～3つのR^aで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、-(CR^{2e}R^{2f})r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)、あるいは0～3つのR^aで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-フェニルであり；

R^{2c}は、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{3-10}シクロアルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{6-10}アリールあるいは0～3つのR^aで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-5～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2d}は、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1-6}アルキル(Me)、C_{1-6}ハロアルキル、C(O)NR^{11}R^{11}、0～2つのR^dで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～2つのR^aで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-フェニルあるいは0～3つのR^aで置換された4～10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)$_p$から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^3および$R^{3'}$は、独立して、水素、ハロ、N_3、CN、OR^{3b}、-NH_2、NH(C_{1-6}アルキル)、N(C_{1-6}アルキル)$_2$、0～3つのR^{3a}で置換されたC_{1-6}アルキルおよび0～3つのR^{3a}で置換されたC_{3-10}シクロアルキルから選択され；

R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、$OCHF_2$、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-S(O)pR^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)OR^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-OC(O)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{11}R^{11}、-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}、-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)R^c、-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)OR^c、-NR^{b}C(O)NR^{11}R^{11}、-S(O)$_p$NR^{11}R^{11}、-NR^{b}S(O)$_p$R^c、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、0～3つのR^aで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-3～14員炭素環、または0～3つのR^aで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{3b}は、各々独立して、水素、0～3つのR^aで置換されたC_{1-6}アルキルまたは0～3つのR^aで置換されたフェニルであり；

R^{11}は、各々独立して、水素、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、CF_3、0～3つのR^fで置換されたC_{3-10}シクロアルキル、0～3つのR^dで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-フェニルまたは0～3つのR^dで置換された-(CR^{2e}R^{2f})r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；あるいは、

1つのR^{11}および第2のR^{11}は、同じ窒素原子に双方結合しており、一緒になって0～3つのR^dで置換されたヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)$_p$から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており；

R^aは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、CF_3、CHF_2、CN、NO_2、-(CR^{2e}R^{2f})r-OR^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-S(O)pR^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)OR^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-OC(O)R^b、-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{11}R^{11}、-(CR^{2e}R^{2f})r-C(O)NR^{11}R^{11}、-(CR^{2e}R^{2f})r-NR^{b}C(O)R^c、-(CR^{2e}

R^{2f})r-$NR^bC(O)OR^c$、-$NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$、-$S(O)_pNR^{11}R^{11}$、-$NR^bS(O)_pR^c$、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルケニル、0～3つのR^aで置換されたC_{2-6}アルキニル、-($CR^{2e}R^{2f}$)r-3～14員炭素環、または0～3つのR^fで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^bは、各々独立して、水素、0～3つのR^dで置換されたC_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、0～3つのR^dで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～3つのR^fで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つのR^dで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-6～10炭素環であり；

R^cは、各々独立して、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^fで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-C_{3-6}シクロアルキルまたは0～3つのR^fで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-フェニルであり、

R^dは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF_3、CF_3、CN、NO_2、-OR^e、-($CR^{2e}R^{2f}$)r-$C(O)R^c$、-NR^eR^e、-$NR^eC(O)OR^c$、$C(O)NR^eR^e$、-$NR^eC(O)R^c$、CO_2R^c、-$NR^eSO_2R^c$、SO_2R^c、0～3つのR^fで置換されたC_{1-6}アルキル、0～3つのR^fで置換されたC_{3-6}シクロアルキル、0～3つのR^fで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-フェニルまたは0～3つのR^fで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^eは、各々独立して、水素、$C(O)NR^fR^f$、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルおよび0～3つのR^fで置換された-($CR^{2e}R^{2f}$)r-フェニルから選択され；

R^fは、各々独立して、水素、=O、ハロ、CN、NH_2、NH(C_{1-6}アルキル)、N(C_{1-6}アルキル)$_2$、SO_2(C_{1-6}アルキル)、CO_2H、CO_2(C_{1-6}アルキル)、OH、C_{3-6}シクロアルキル、CF_3またはO(C_{1-6}アルキル)であるか；または

R^fは、各々独立して、所望により置換されていてもよい-($CR^{2e}R^{2f}$)r-5～10員のヘテロアリール(炭素原子と、N、OおよびSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む)、フェニルまたはC_{3-6}シクロアルキルであり、各基は、所望によりハロ、CN、CF_3、C_{1-6}アルキルまたはO(C_{1-6}アルキル)で置換されていてもよい；

pおよびqは、各々独立して、0、1または2であり；ならびに

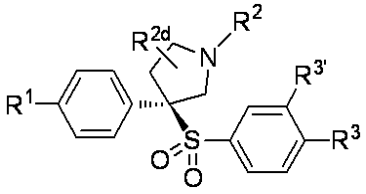
rは、0、1または2である]

を有する化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【００２１】

別の態様において、以下の式：

【化４】

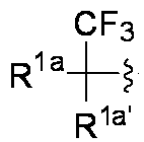


の化合物、あるいはその互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【００２２】

別の態様において、R^1が、

【化５】



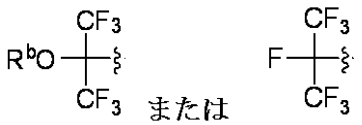
である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩

、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【００２３】

別の態様において、R^1が、

【化６】

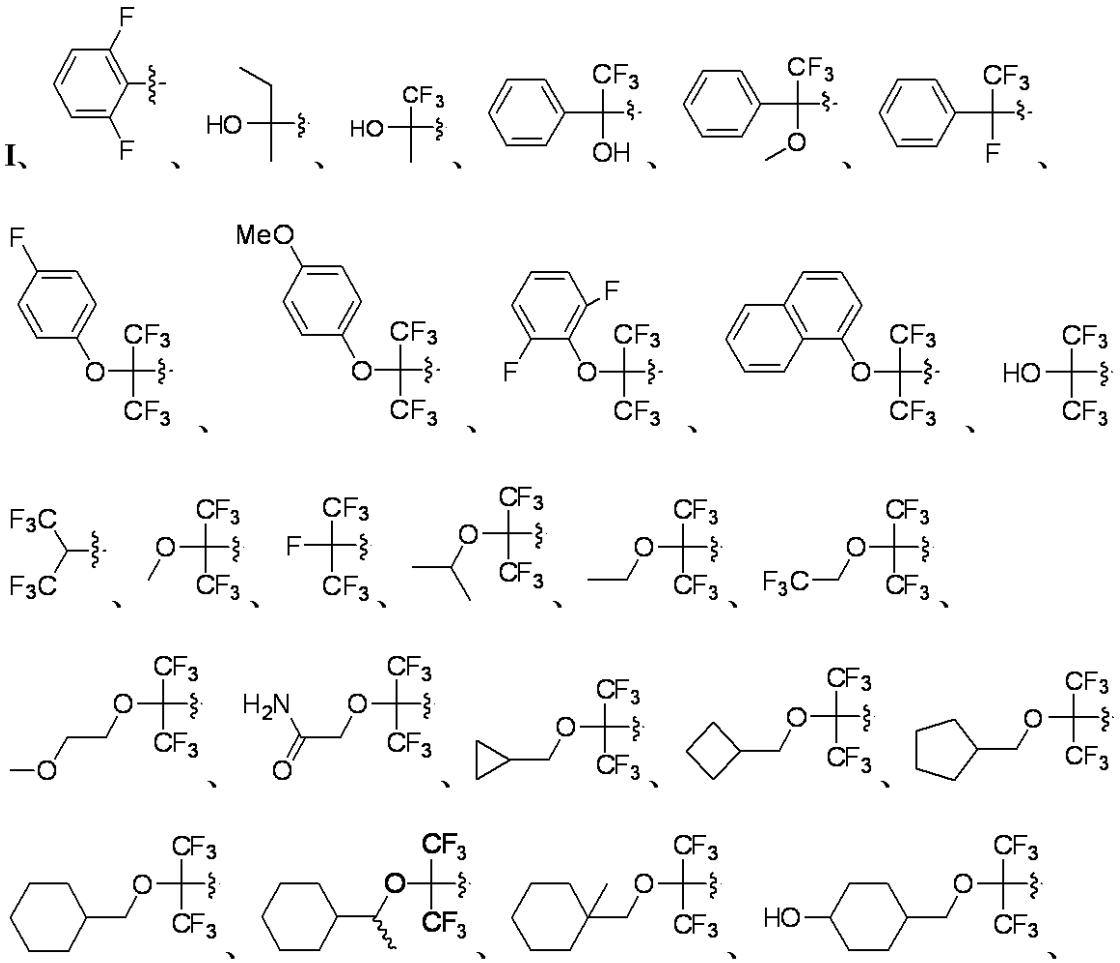


である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

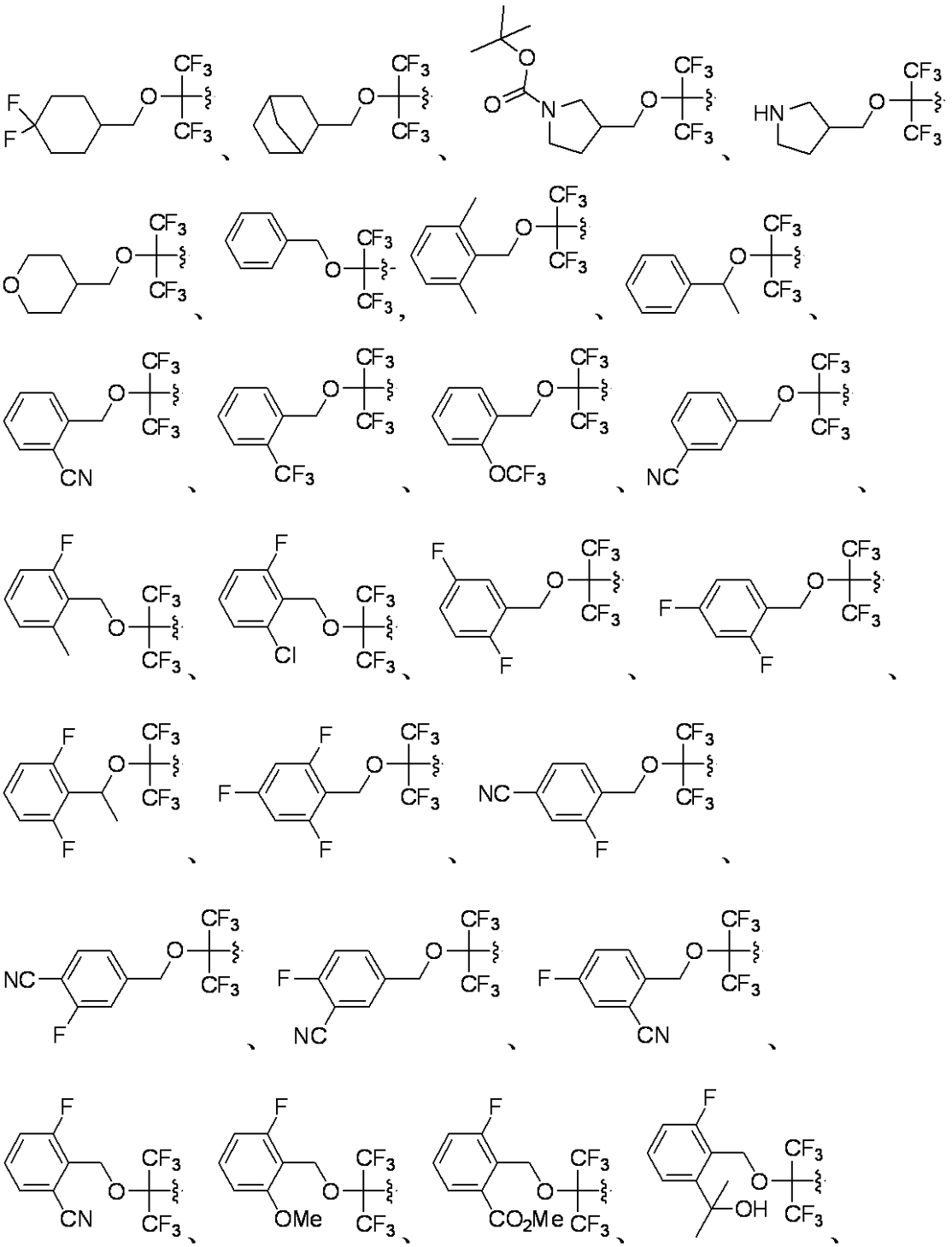
【００２４】

別の態様において、R^1が、

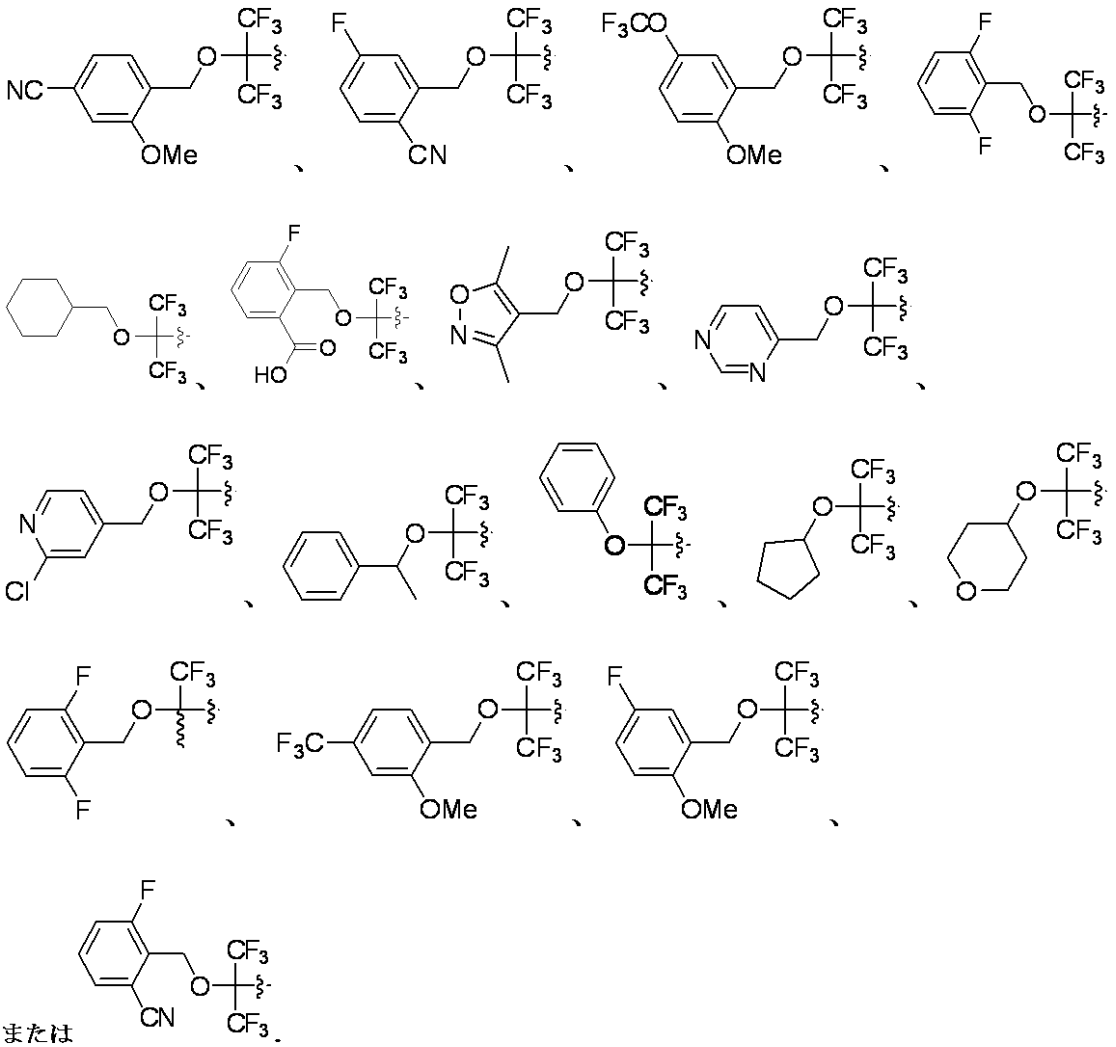
【化７】



【化８】



【化９】



または

である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

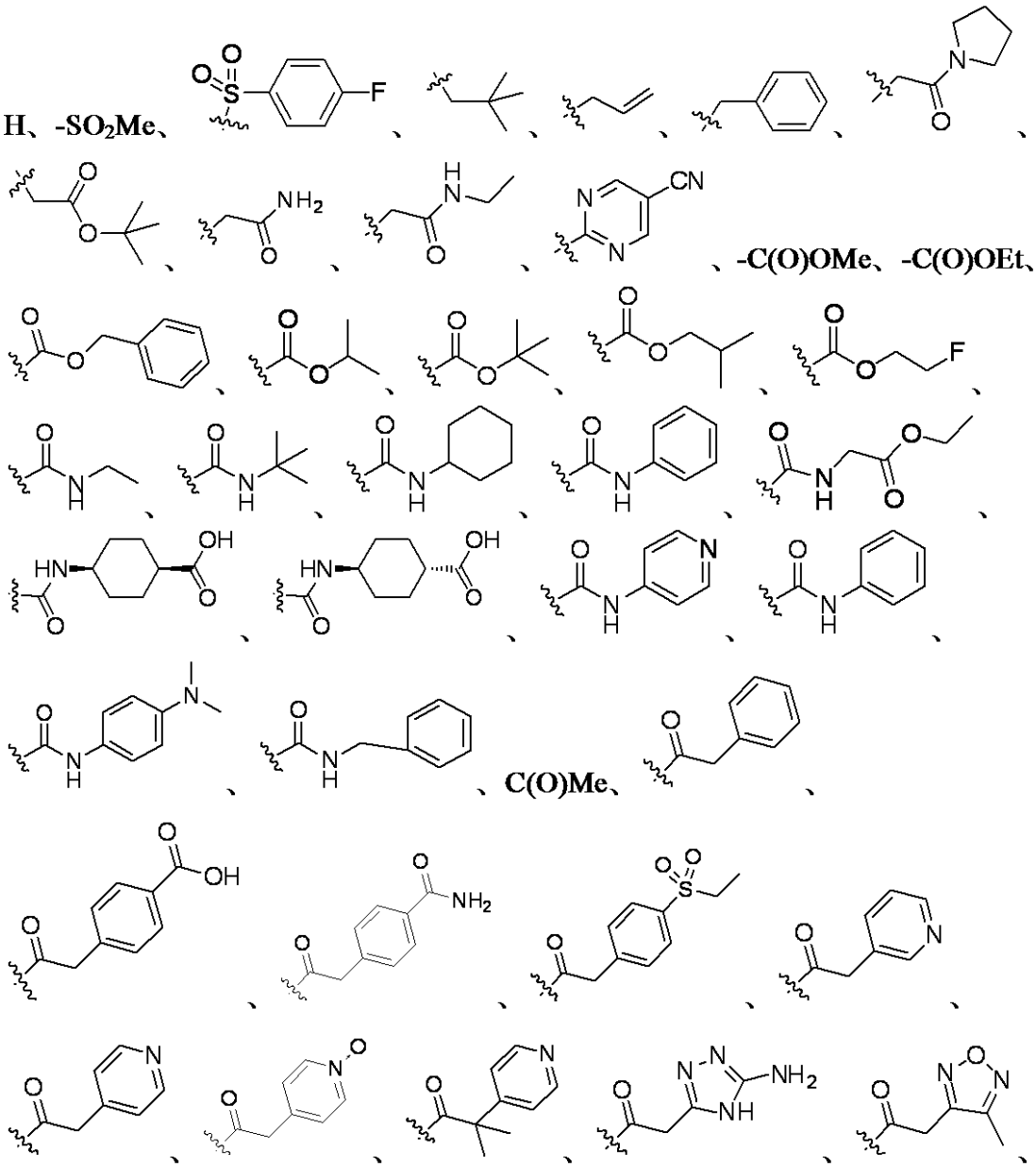
【００２５】

別の態様において、R^2が、$-CO_2R^{2b}$、$-C(O)R^{2d}$または$C(O)NR^{11}R^{11}$である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

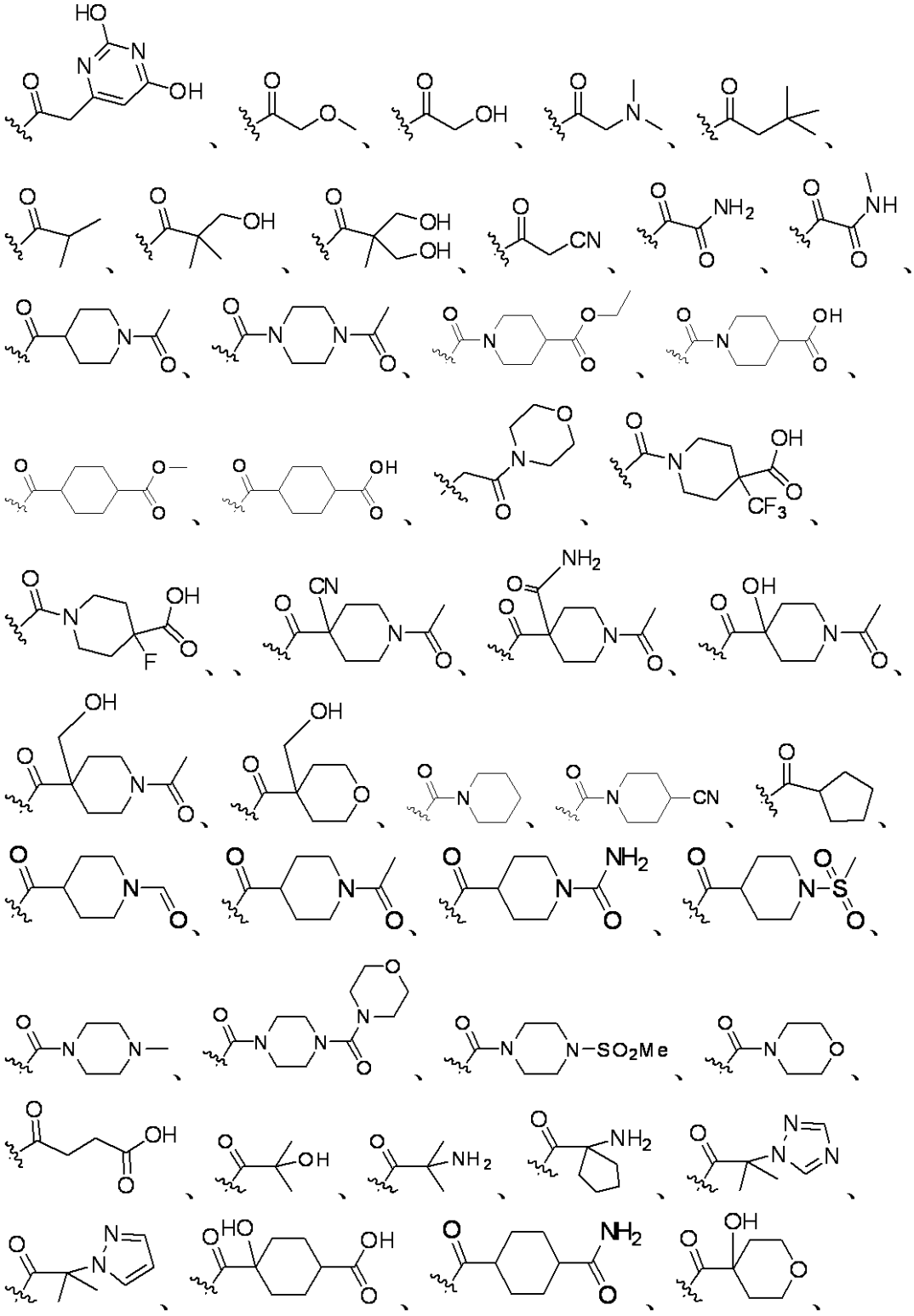
【００２６】

別の態様において、R^2が、

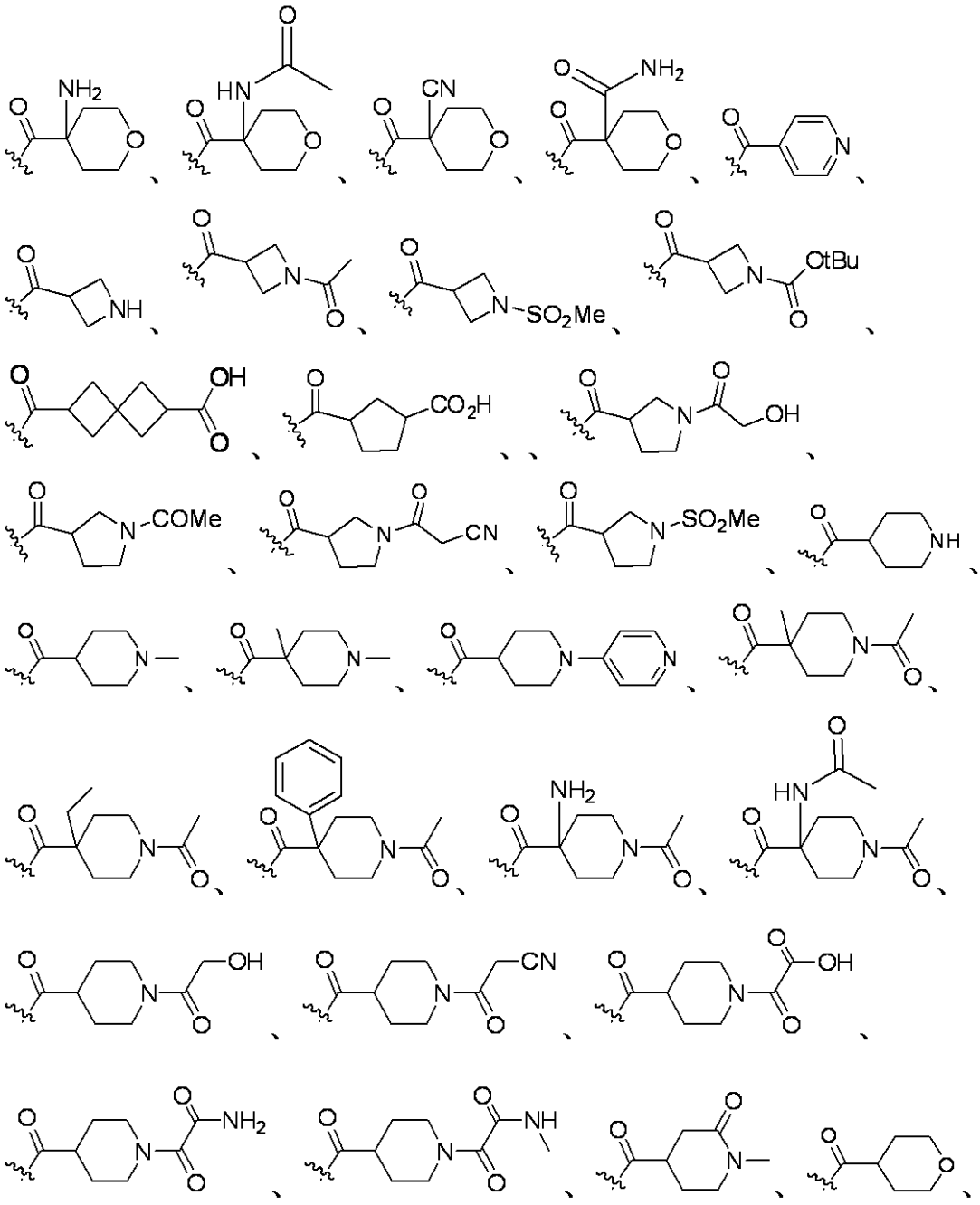
【化１０】



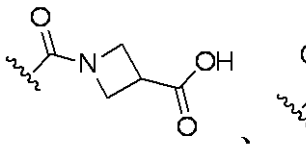
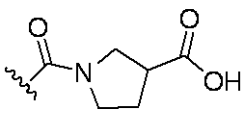
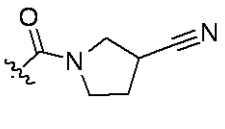
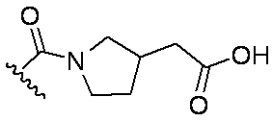
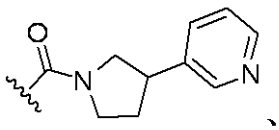
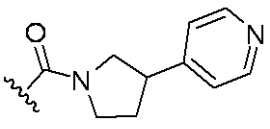
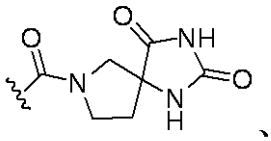
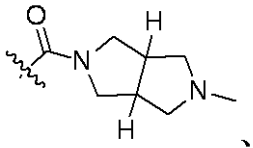
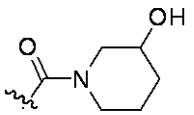
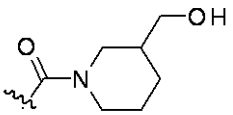
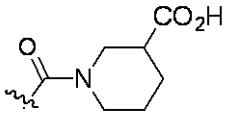
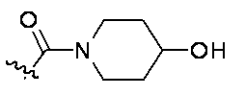
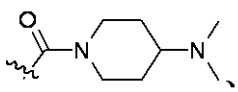
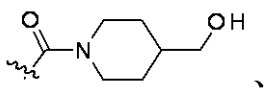
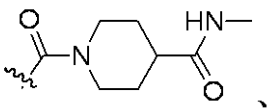
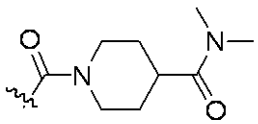
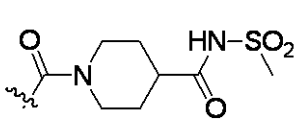
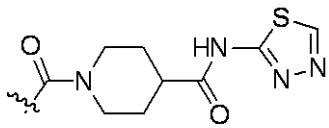
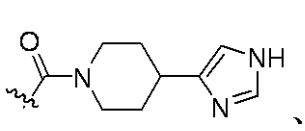
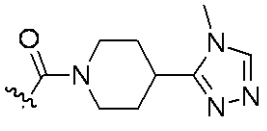
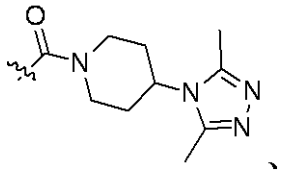
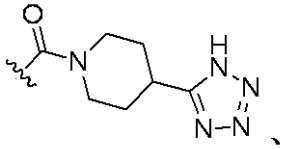
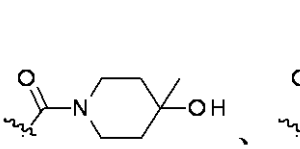
【化１１】

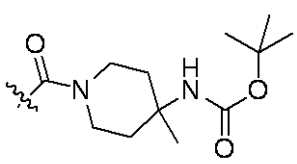
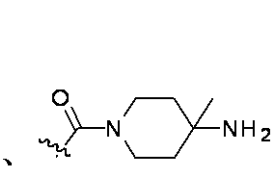
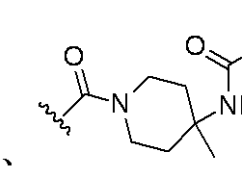
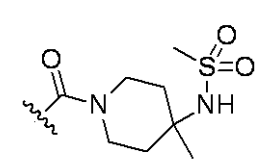
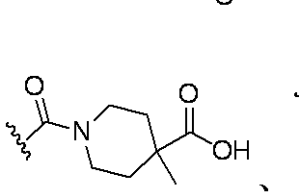
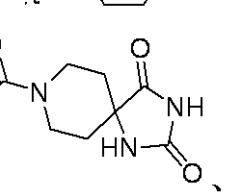
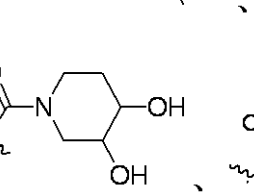
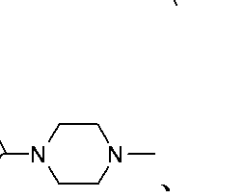
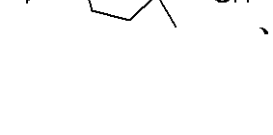


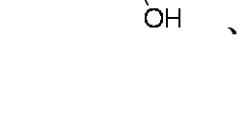
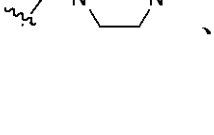
【化１２】



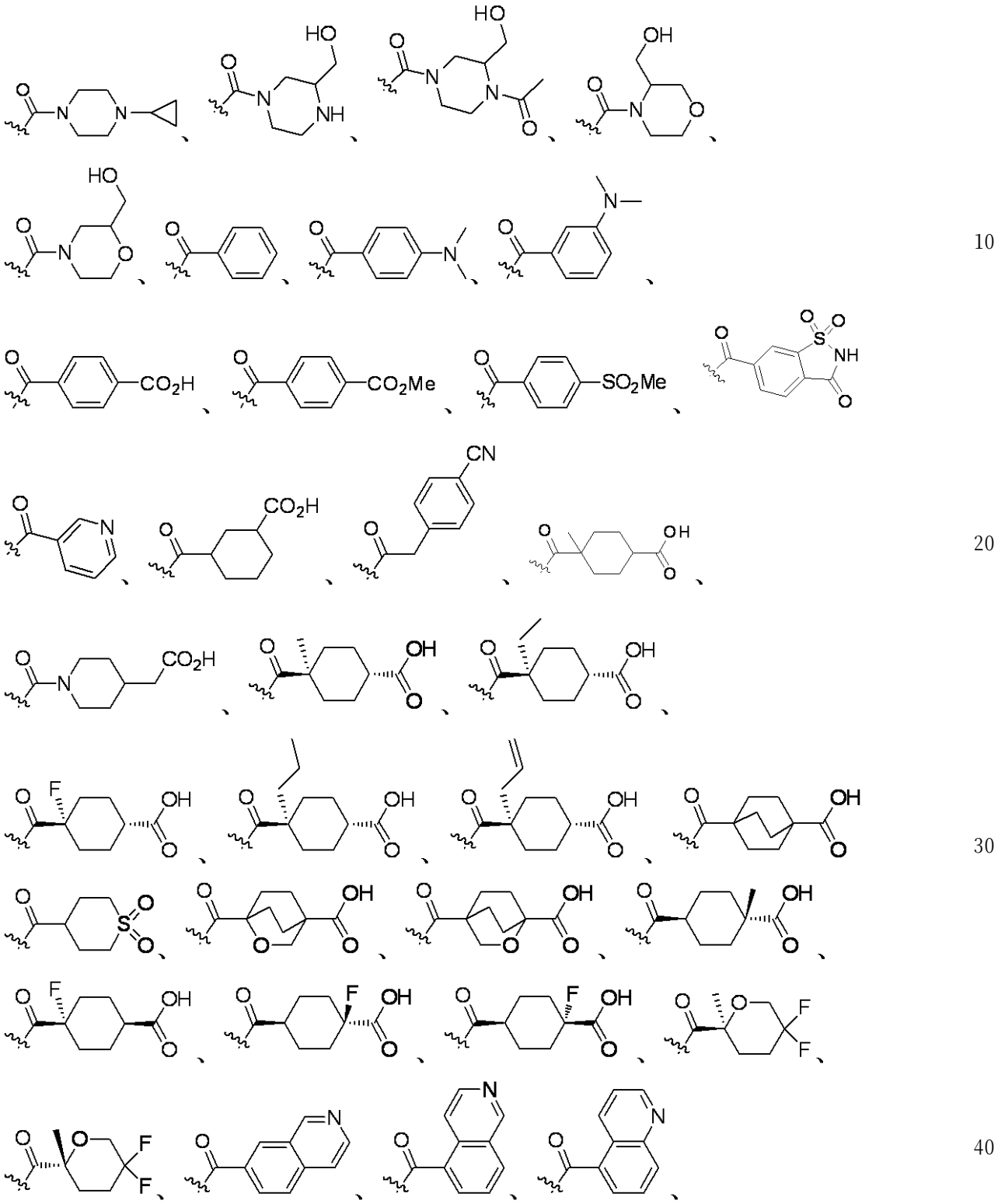
【化１３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

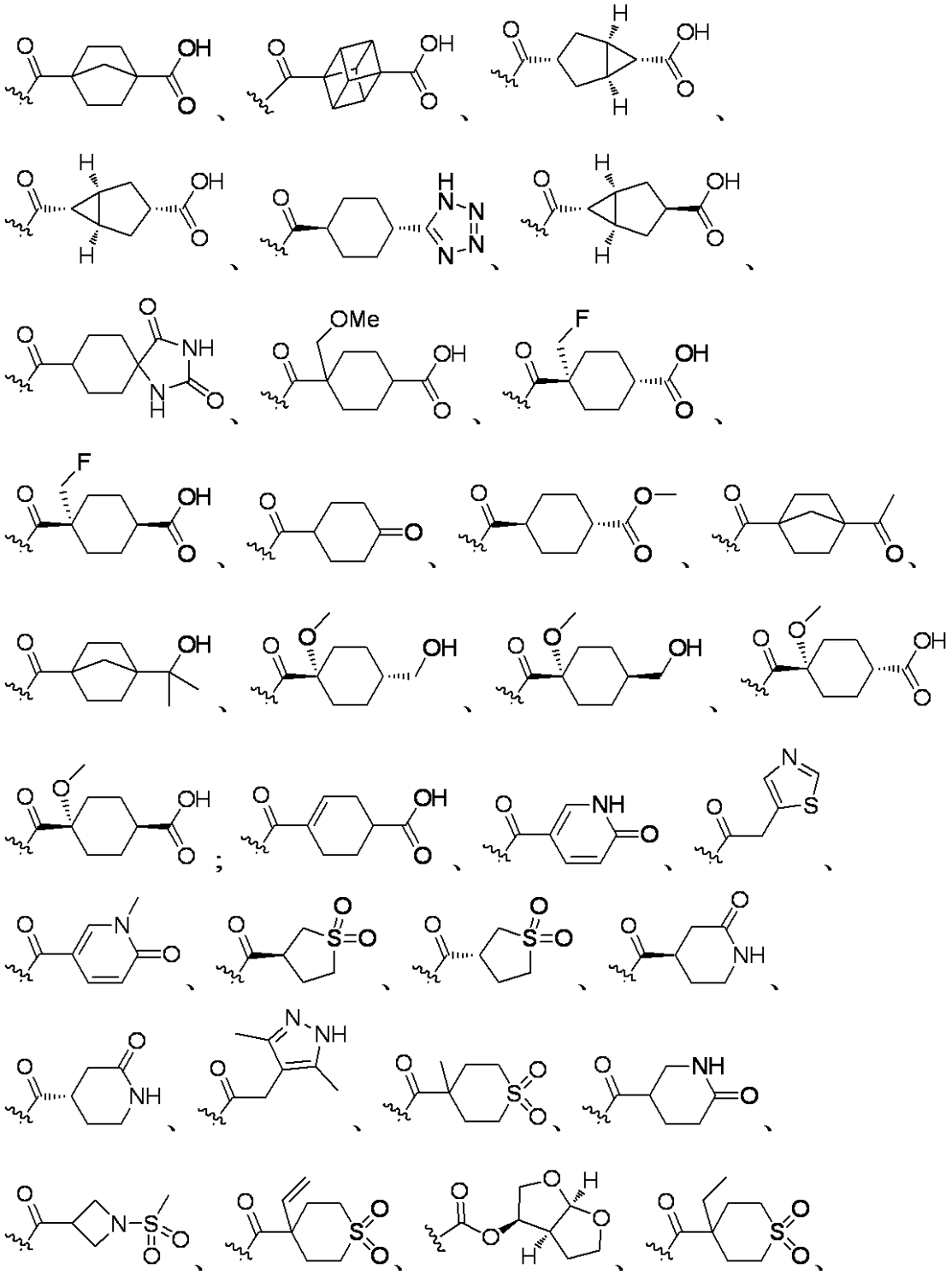
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

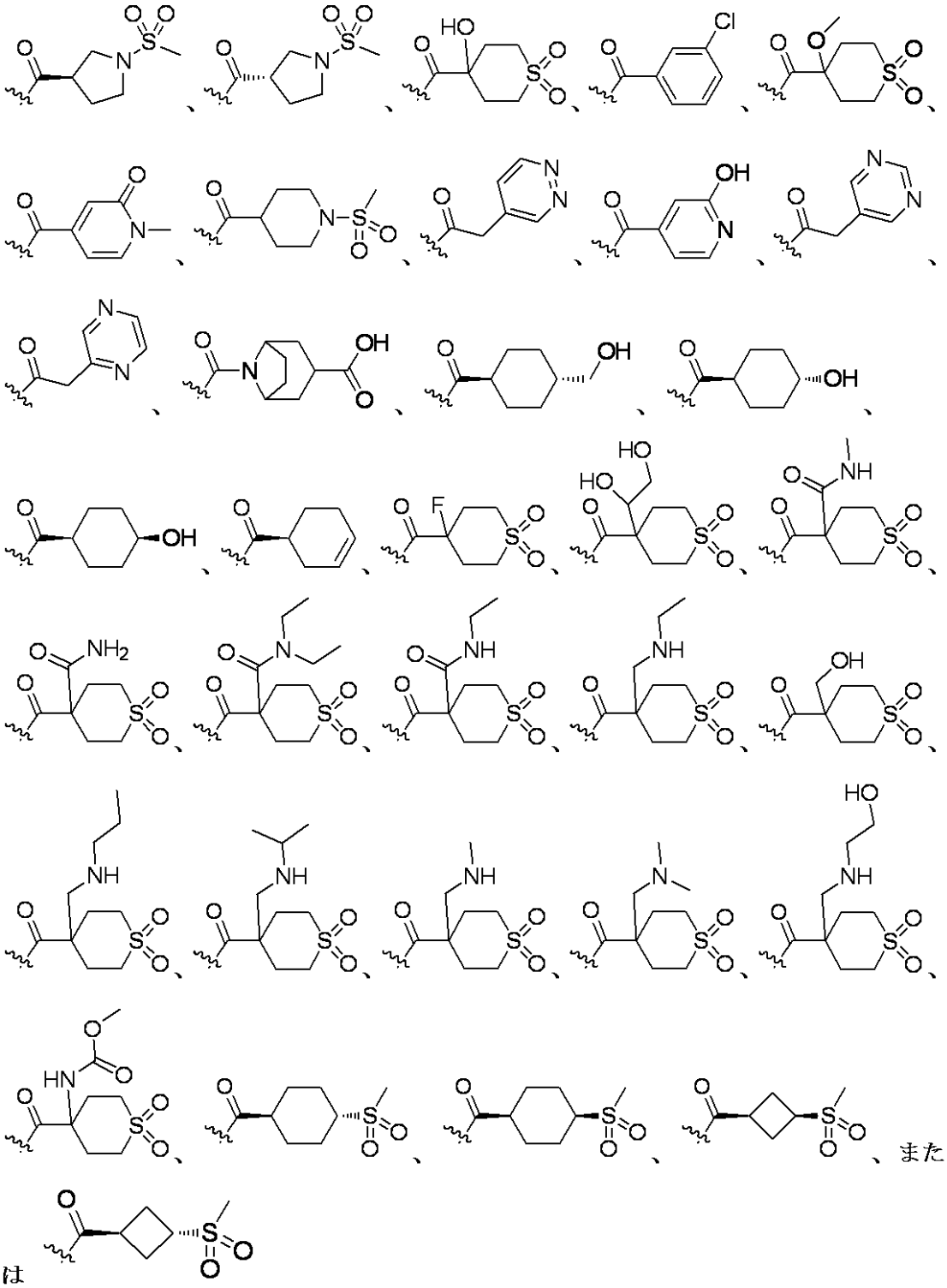
【化１４】



【化１５】



【化１６】

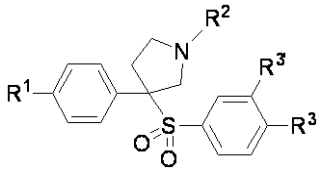


である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【００２７】

別の態様において、R^3および$R^{3'}$が、独立して、水素、ハロ、N_3、CN、-O(フェニル)、-NH_2、NH(C_{1-6}アルキル)、N(C_{1-6}アルキル)$_2$、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-6}シクロアルキルである以下の構造：

【化１７】



を有する、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。好ましくは、R^3は、F、H、OMe、NH_2、N_3、CN、OPh、シクロプロピルまたはCH_3であり、$R^{3'}$は水素またはCH_3である。

【００２８】

別の態様において、第一態様の範囲内において実施例から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が提供される。

【００２９】

別の態様において、上記態様のいずれかの範囲内において、任意の化合物のサブセットリストから選択される化合物が提供される。

【００３０】

別の実施形態において、本発明は、医薬的に許容される担体および治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を含む医薬組成物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を提供する。

【００３１】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物の製造方法を提供する。

【００３２】

別の実施形態において、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物を提供する。

【００３３】

別の実施形態において、本発明は、治療の際に同時、別々に、または連続的に使用するための本発明の化合物および別の治療薬(複数可)の組合せ製剤を提供する。

【００３４】

別の実施形態において、本発明は、疾患の治療に使用するための本発明の化合物(または疾患を治療するための方法)を提供するものであり、ここで炎症とは、限定しないが、疾患、例えば乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症に関与する要素である。

【００３５】

以下の記載は本明細書および添付した特許請求の範囲にて使用される用語の定義である。本明細書において一の基または用語に付与される最初の定義は、別段の記載がない限り、該明細書および特許請求の範囲を通して、個々の基または他の基の一部として、その基または用語に適用するものとする。

【００３６】

本発明の化合物は、1または複数の不斉中心を有してもよい。特に断りがなければ、本発明の化合物のキラル体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体はすべて本発明に含まれる。オレフィン、C=Nの二重結合等の多くの幾何異性体も本発明の化合物に含めることができ、あらゆるそのような安定した異性体も本発明の範囲内にあると考えられる。本発明の化合物のシス-およびトランス-幾何異性体が記載されており、それらの異性体の混合物として、あるいは別々の異性体として単離されてもよい。本発明の化合物は、光学活性な形態またはラセミ体にて単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性な出発物質からの合成などの、光学活性な形態の調製の仕方は当該分野にて周知である。特定の立体化学または異性体の形態が特に限定されない限り、全てのキラル体(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体ならびにすべての構造の幾何異性体の形態が含まれる。

【００３７】

任意の可変基(例えば、R^3)が、化合物のいずれかの構成成分または式中に１回以上現れる場合、その他の出現毎におけるその定義とは独立しているものとする。故に、例えば、基が0～2つのR^3で置換されることを示すならば、前記基は、所望により2つまでのR^3基で置換されていてもよく、そして各々のR^3は、R^3の定義から独立して選択される。また、あらゆる置換基の組合せおよび／または可変基は、かかる組合せが安定な化合物となる場合にのみ許容される。

【００３８】

置換基への結合が、環内の２個の原子を連結する結合を横切るように示される場合、かかる置換基はその環上の任意の原子と結合され得る。その置換基が、所与の式の化合物の残余部分とかかる置換基が結合している原子を指定することなく記載されている場合、かかる置換基は、置換基中のいずれの原子によっても結合され得る。置換基および／または可変基の組合せは、かかる組合せが安定な化合物となる場合にのみ許容される。

【００３９】

本発明の化合物に窒素原子が存在する場合（例えば、アミン類）、これらは酸化剤（例えば、MCPBAおよび／または過酸化水素）の処理によりN-オキシド類に変換されて、本発明の別の化合物を提供できる。このため、全ての示される窒素原子および請求の範囲に記載の窒素原子は、この示された窒素原子およびそのN-オキシド（N→O）誘導体の両方を包含すると見做される。

【００４０】

当該分野にて使用される慣習によれば、

【化２２】

は、反応基または置換基とコアまたは骨格構造との結合点である結合を示すために本明細書の構造式に使用される。

【００４１】

2つの文字または記号の間にないダッシュ記号「－」は、ある置換基の結合点を示すのに使用される。例えば、$-CONH_2$は炭素原子を介して結合する。

【００４２】

式I((例えば、所望により置換されていてもよいヘテロアリール基)の化合物の特定部分に関連して、用語「所望により置換された」は、0、1、2またはそれ以上の置換基を有する部分をいう。例えば、「所望により置換されていてもよいアルキル」は、以下に規定したとおり「アルキル」および「置換されたアルキル」の双方を包含する。それは、当業者には理解されるが、1以上の置換基を含有する任意の基に関して、かかる基は、立体的に実現困難であり、非実用的であり、合成的に実行不可能であり、および／または本質的に不安定である任意の置換または置換タイプを導入することは意図されない。

【００４３】

本明細書に使用されるとおり、用語「少なくとも1つの化学成分」は、用語「化合物」と互換性がある。

【００４４】

本明細書で用いられるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする。例えば、「C_{1-10}アルキル」(またはアルキレン)は、C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9およびC_{10}アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「C_1-C_6アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、置換されていないか、あるいはその複数の水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)等が挙げられる

。

【００４５】

「アルケニル」または「アルケニレン」には、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所に起こり得る直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置ならびに1以上の炭素-炭素の二重結合を有する炭化水素を包含することを意図される。例えば、「C_{2-6}アルケニル」(またはアルケニレン)は、C_2、C_3、C_4、C_5、およびC_6アルケニル基を包含することが意図される。アルケニルの例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが包含されるが、これに限定されるものではない。

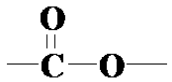
【００４６】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所に起こり得る直鎖または分枝鎖のいずれかの立体配置ならびに1以上の炭素-炭素の三重結合を有する炭化水素を包含することを意図される。例えば、「C_{2-6}アルキニル」(またはアルキニレン)は、C_2、C_3、C_4、C_5およびC_6アルキニル基；例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを包含することが意図される。

【００４７】

当業者は、記号表示「CO_2」が本明細書で使用される場合、この記号は、基

【化１８】



を指すことが意図されることは理解されよう。

【００４８】

用語「アルキル」は、別の基と共に使用される場合、例えば「アリールアルキル」、この連語は、置換されたアルキルが含有している少なくとも１つの置換基の高い特性を規定している。例えば、「アリールアルキル」は、上記に定義された置換されたアルキル基を指し、この場合、少なくとも1つの置換基がアリール、例えばベンジルである。このように、用語アリール(C_{0-4})アルキルは、少なくとも1つのアリール置換基を有する置換された低級アルキルを包含し、また別の基、即ちアリール(C_0)アルキルと直接結合されたアリールを包含する。用語「ヘテロアリールアルキル」とは、少なくとも1つの置換基がヘテロアリールである場合、上記に定義された置換されたアルキル基を指す。

【００４９】

置換されたアルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基として参照が為される場合、これらの基は、置換されたアルキル基について上記規定されたような1～3つの置換基で置換される。

【００５０】

用語「アルコキシ」は、本明細書に規定されたとおりの、アルキルまたは置換されたアルキルにより、置換された酸素原子を指す。例えば、用語「アルコキシ」には、基-O-C_{1-6}アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどが含まれる。「低級アルコキシ」は、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基をいう。

【００５１】

あらゆる基(例えば、アルコキシ、チオアルキルおよびアミノアルキル)についての選択は、安定な化合物を提供するために当業者により為し得ることは理解されよう。

【００５２】

本明細書において言及されるように、「置換された」なる語は、指定された原子または基上の1または複数の水素原子が置き換えられることを意味するが、但し提示された原子の正常な価数が超えることはない。置換基がオキソまたはケト(即ち、=0)である場合、前

記原子上の2つの水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族の基上には存在しない。特段の記載が無ければ、置換基は、コア構造のなかで名付けられる。例えば、(シクロアルキル)アルキルが、可能な置換基として挙げられる場合、この置換基のコア構造との結合点は、アルキル基部分の内にあると理解されるべきである。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合(例えば、C＝C、C＝NまたはN＝N)である。

【００５３】

置換基および／または可変基の組み合わせは、かかる組合せが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合にのみ、許容され得る。安定な化合物または安定な構造は、反応混合物から有用な程度の純度に単離し、その後有効な治療薬へと製剤するために耐えるのに十分に頑強である化合物を指すことを意味する。ここで引用される化合物は、N-ハロ、$S(O)_2H$または$S(O)H$基を有することが好ましい。

【００５４】

用語「シクロアルキル」とは、環化アルキル基、例えば、単環式、二環式または多環式環系を指す。C_{3-7}シクロアルキルは、C_3、C_4、C_5、C_6およびC_7シクロアルキル基を包含することが意図される。シクロアルキル基の例示には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが挙げられる。本明細書に使用されるとおり、「炭素環」または「炭素環式基」は、任意の安定な3、4、5、6または7員の単環式または二環式、あるいは7-、8-、9-、10-、11-、12-または13員の二環式または三環式の環を意味し、これらのあらゆる環は、飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよいことが意図される。かかる炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アンスラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられるが、これに限定するものではない。上記に示したとおり、架橋環は、炭素環(例えば、[2.2.2]ビシクロクタン)の定義に含まれる。好ましい炭素環は、別段の記載がない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびフェニルである。用語「炭素環」が使用される場合、「アリール」を包含することが意図される。架橋環は、2つの隣接しない炭素原子を連結する場合に起こる。好ましい架橋は、1個または2個の炭素原子である。それは、架橋により、単環式環が二環式環へと常に変換されることに注目されたい。環が架橋である場合、環に引用される置換基は、架橋上にも存在し得る。

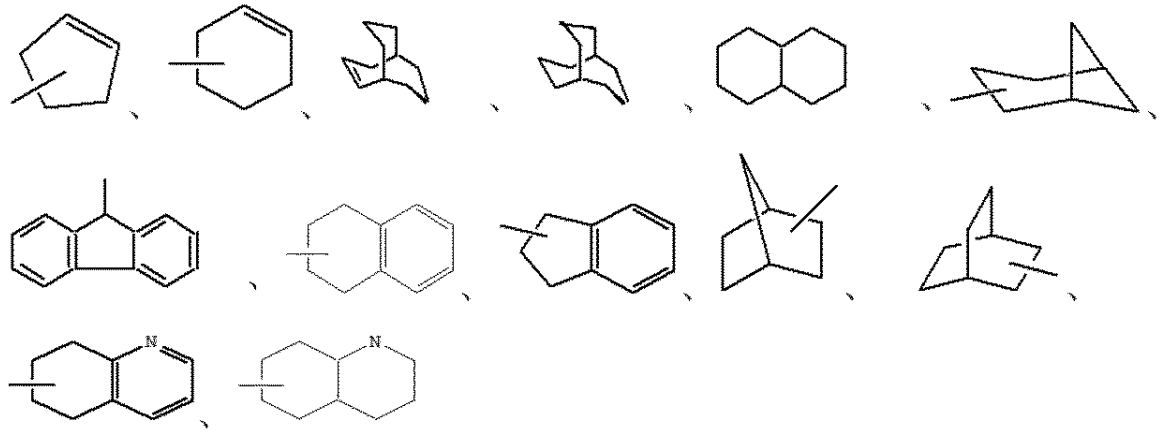
【００５５】

用語「アリール」は、単環式または二環式の芳香族炭化水素基を言い、その環部分に、例えばフェニルおよびナフチル基に6～12個の炭素原子を有し、これら各々の基は置換されていてもよい。

【００５６】

従って、式Iの化合物において、用語「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロオクチルなど、ならびに以下の環系：

【化１９】



などが挙げられ、これは所望により環の利用可能な任意の原子で置換されていてもよい。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび

【化２０】

である。

【００５７】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードをいう。

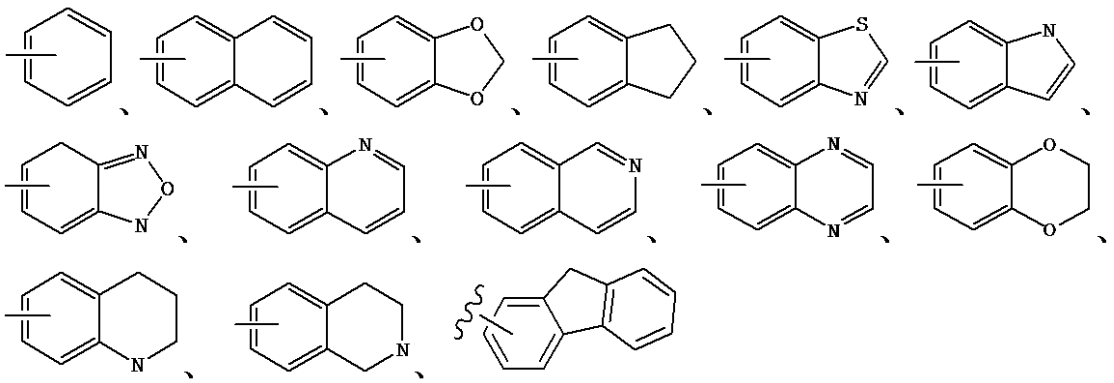
用語「ハロアルキル」は、1以上のハロ置換基を有する置換されたアルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」は、モノ、ジおよびトリフルオロメチルを含む。

用語「ハロアルコキシ」は、1以上のハロ置換基を有するアルコキシ基である。例えば、「ハロアルコキシ」はOCF_3を包含する。

【００５８】

従って、アリール基の例示には、

【化２１】



(フルオレニル)などが含まれ、これらは、所望により任意の利用可能な炭素または窒素原子で置換され得る。好ましいアリール基は、所望により置換されていてもよいフェニルである。

【００５９】

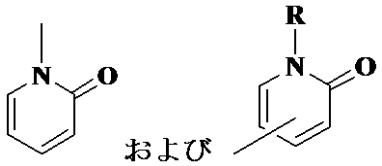
用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環の」または「ヘテロサイクリル」は、互換的に使用され得て、かつ置換および非置換3～7員単環式基、7～11員二環式基および10～15員三環式基を指し、この少なくとも1つの環は、少なくとも1つのヘテロ原子(0、SまたはN)を有しており、前記ヘテロ原子含有環は、0、Sおよ

びNから選択される1、2または3つのヘテロ原子を有しているのが好ましい。ヘテロ原子を含有するかかる基の各環は、1または2つの酸素または硫黄原子、および／または1～4個の窒素原子を含有し得るが、但し、各環内のヘテロ原子の全数は、4またはそれ以下であって、さらに該環が少なくとも1つの炭素原子を含有するものとする。窒素および硫黄原子は、所望により酸化されていてもよく、また窒素原子は、所望により四級化されていてもよい。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含有し、飽和、部分飽和または完全不飽和であってもよい。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合され得る。本明細書で使用されるとおり、用語「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」および「ヘテロサイクリル」は、下記に定義されるような「ヘテロアリール」基を包含する。

【００６０】

ヘテロアリール基に加えて、以下に記載されるとおり、単環式ヘテロサイクル基の例示は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアモルホリニル スルホン、1,3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロシクロ基の例示には、キヌクリジニルが挙げられる。追加の単環式ヘテロサイクリル基には、

【化２２】



が挙げられる。

【００６１】

用語「ヘテロアリール」とは、置換および非置換芳香族5または6員単環式基、9または10員二環式基および11～14員三環式基を指し、これは、少なくとも1つの環において少なくとも1個のヘテロ原子(O、SまたはN)を有し、前記ヘテロ原子含有環は、O、SまたはNより選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有するのが好ましい。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基の各環は、1または2個の酸素または硫黄原子および／または1ないし4個の窒素原子を含有することができるが、但し各環のヘテロ原子の総数は4以下であって、各環は少なくとも1個の炭素原子を有するものとする。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含有し得て、飽和、部分飽和または不飽和であり得る。窒素および硫黄原子は、所望により酸化されていてもよく、また窒素原子は所望により四級化されていてもよい。二環式または三環式であるヘテロアリール基は、少なくとも1つの完全な芳香族の環を含む必要があるが、他の縮合環または環は、芳香族であっても、または芳香族以外の基であってもよい。ヘテロアリール基は、任意の環のあらゆる利用可能な窒素または炭素原子にて結合されていてもよい。原子価が許されるならば、前記別の環が、シクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、それは、所望により更に=O(オキソ)で置換されていてもよい。

【００６２】

単環式のヘテロアリール基の例としては、ピロリル，ピラゾリル，ピラゾリニル，イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

【００６３】

二環式のヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオ

キソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

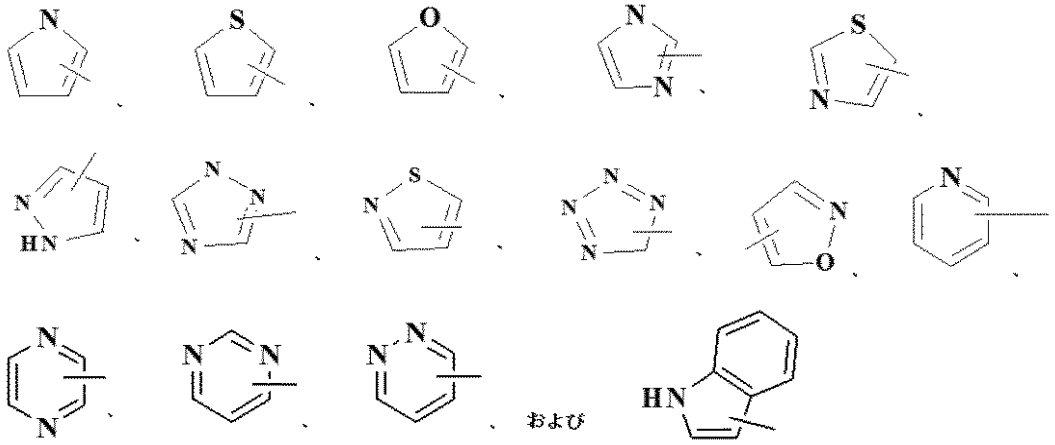
【００６４】

三環式のヘテロアリール基の例としては、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル(phenanthrollinyl)、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

【００６５】

式Iの化合物において、好ましいヘテロアリール基には、

【化２３】



などが挙げられ、これは所望により任意の利用可能な炭素または窒素原子で置換されていてもよい。

【００６６】

別段の記載が無ければ、具体的な名前としてアリール(例えば、フェニル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロ(例えば、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニル)またはヘテロアリール(例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリルおよびフリル)が言及される場合、この言及は、0～3つ、好ましくは0～2つの置換基を有する環を包含することが意図され、この置換基は、必要に応じて、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび／またはヘテロアリール基として上記に引用されたものから選択され得る。

【００６７】

用語「炭素環」、「カルボサイクリル」または「炭素環の」とは、飽和または不飽和の単環式または二環式環を指し、この全ての環の全ての原子は炭素である。従って、この用語は、シクロアルキルおよびアリール環を包含する。単環式炭素環は、3～6個の環原子を有しており、また更に典型的には5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、7～12個の環原子、例えば、ビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]または[6,6]系として配置されるか、あるいはビシクロ[5,6]または[6,6]系として配置された9または10個の環原子を有する。単環式および二環式の炭素環の例示は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、フェニルおよびナフチルが挙げられる。炭素環式環は、置換されていてもよく、この場合、置換基は、シクロアルキルおよびアリール基として上記に引用されたものから選択される。

【００６８】

「ヘテロ原子」なる用語は、酸素、硫黄および窒素を包含する。

【００６９】
本明細書に使用される用語「不飽和」は、環または基を言い、前記環または基は、完全に不飽和または部分的に不飽和であり得る。
【００７０】
明細書を通して、その基および置換基は、安定な成分および化合物、ならびに医薬的に許容される化合物として有用な化合物および／または医薬的に許容される化合物を製造する際に有用な中間体化合物を提供するように当業者により選択され得る。
【００７１】
式Iの化合物は、遊離形態において存在し得るか(イオン化がない)、または本発明の範囲内にある塩を形成し得る。別段の記載が無い限り、本願化合物に関する言及は、遊離形態およびその塩に関する参照を包含すると理解される。用語「塩(複数含む)」は、無機および／または有機酸および塩基と形成される酸性塩および／または塩基性塩を意味する。さらに、用語「塩(複数可)」は、例えば、式(I)の化合物が、塩基性部分(例えばアミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環)および酸性部分(例えばカルボン酸)の両方を含有する場合には、両性イオン(内塩)を含みうる。医薬的に許容される(すなわち、無毒性で生理学的に許容される)塩は、例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に大きく関与しない許容される金属塩およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、製造中に用いることができる単離または精製工程において有用であり得るので、本発明の範囲であると考えられる。式(I)の化合物の塩は、例えば、媒体(例えば、塩を沈殿させるもの)または水性媒体中で、式(I)の化合物を、ある量の(例えば、同量の)酸または塩基と反応させて、次いで凍結乾燥させることによって、形成されうる。
【００７２】
酸付加塩の例として、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸と形成されるもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩(camphorate)、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩(塩酸と形成される塩)、臭化水素酸塩(臭化水素と形成される塩)、ヨウ化水素酸塩、2－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と形成される塩)、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と形成される塩)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩(例えば、本明細書に記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えばトシル酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。
【００７３】
塩基性付加塩の例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩；バリウム塩、亜鉛塩、およびアルミニウム塩；有機塩基(例えば、有機アミン)、例えばトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは同様の医薬的に許容されるアミン類との塩ならびにアミノ酸(例えば、アルギニン、リジンなど)との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、物質、例えば、ハロゲン化低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ブチル、および硫酸ジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ハロゲン化アラルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)などで四級化されうる。好ましい塩には、一塩酸塩、硫酸水素塩、

メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が含まれる。

【００７４】

本明細書で用いる用語「医薬的に許容される」とは、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応が無いか、または他の問題や合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織に接触して用いるのに適している、化合物、物質、組成物および/または剤形を意味する。

【００７５】

本明細書で用いる「医薬的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性塩もしくは塩基性塩を製造することにより修飾される開示された化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩もしくは有機酸塩;カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩もしくは有機塩;などが挙げられる。医薬的に許容される塩には、例えば無毒の無機酸または有機酸から形成された親化合物の、通常の無毒の塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような通常の無毒の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などといった無機酸由来のもの;ならびに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などといった有機酸から製造された塩が含まれる。

【００７６】

本発明の医薬的に許容される塩は、通常の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中またはその2つの混合液中において、遊離酸もしくは塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって製造することができ;一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)に記載されており、該開示は引用により本明細書に援用される。

【００７７】

本発明の化合物のあらゆる立体異性体は、混合物または純粋または実質的に純粋な形態にあるいずれかに含まれる。立体異性体は、1以上のキラル原子を保有することによる光学アイソマーである化合物、ならびに1以上の結合について制限された回転(アトロプ異性体)を理由とする光学アイソマーである化合物を包含し得る。本発明の化合物の定義には、全ての起こり得る立体異性体およびその混合物が包含される。それは特に、特定された活性を有する、ラセミ形態および単離された光学アイソマーが包含される。このラセミ形態は、物理的方法(例えば、分画結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離または結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離など)により分割される。個々の光学アイソマーは、従来方法（例えば、光学活性な酸との塩形成、その後の結晶化など）によるラセミ化合物から得られ得る。

【００７８】

本発明の化合物とは、本発明の化合物に出現する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定されることなく、水素の同位体にはジュウテリウム(D)およびトリチウム(T)が含まれる。炭素の同位体としては^{13}Cおよび^{14}Cが挙げられる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に公知の通常の技法によるか、または本明細書に記載されたものと類似した方法によって、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体-標識試薬を用いて、製造することができる。

【００７９】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた含まれる。用語「プロドラッグ」とは、患者への投与により、代謝過程または化学過程により化学変換を受けて、式Iの化

合物および／またはその塩および／または溶媒和物を提供する化合物を表す。インビボで変換されて、生物学的に活性な剤(即ち、式Iの化合物)を提供するあらゆる化合物は、本発明の範囲内のプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式Ｉの化合物それ自体となることによりプロドラッグとしての機能を果たす生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下において起こるため、かかるプロドラッグは、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合、または加水分解が血中で起こる場合に用いられ得る。式Ｉの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例示には、C_{1-6}アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C_{1-6}アルカノイルオキシ-C_{1-6}アルキル、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ-C_{1-6}アルキル、例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチルおよびその他の公知の生理学的に加水分解可能なエステル、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野で用いられる生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。かかるエステルは、当分野で周知の一般的技法により製造することができる。

【００８０】

様々な形態のプロドラッグが当分野において周知であり、そのようなプロドラッグ誘導体の例は、以下を参照されたい:

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier(1985)およびWidder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112：309-396, Academic Press(1985)；

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers(1991)；および

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8：1-38(1992)、この各々は出典明示により本明細書に組み込まれる。

【００８１】

式Iの化合物およびその塩は、その互変異性型にて存在してもよく、ここで水素原子は、分子の他の部分に転置され、そして分子の原子間の化学結合が結果として再編される。それは、全ての互変異性型は、それらが存在する限り、発明の範囲内に含まれることが理解されるべきである。更に、本発明の化合物は、トランスおよびシスアイソマーを有し得る。

【００８２】

式Iの化合物の溶媒和物(例えば、水和物)もまた本発明の範囲内にあるということは更に理解されるであろう。溶媒和方法は、一般的に当分野において知られている。

【００８３】

本発明の別の態様は、本明細書に記載したとおりの化合物、立体異性体、医薬用塩、溶媒和物または水和物を含む医薬組成物である。本明細書に記載した医薬組成物は、一般的に、本明細書に記載した化合物の組み合わせおよび医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む。かかる組成物は、医薬的に許容し得ない成分を実質的には含まない、すなわち当該出願時の米国の規制要件により許容される医薬的に許容し得ない成分の含有量よりも少ない量を含む。この態様のいくつかの実施態様において、化合物が、水に溶解または懸濁される場合には、この組成物は、所望により、別の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤をさらに含み得る。別の実施態様において、本明細書に記載された医薬組成物は、固体医薬組成物(例えば、錠剤、カプセル剤など)である。

【００８４】

これらの組成物は、医薬分野において周知の方法で製造され得て、そして局所または全身処置が望まれるかどうか、また治療される部位に依拠して、様々な経路により投与され得る。投与は、局所投与(例えば、鼻腔内、膣および直腸送達を含めた眼および粘膜への

投与)、肺投与(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入、あるいは送気、例えばネブライザーによる；気管内、鼻腔内、経表皮および経皮)、経眼投与、経口投与または非経腸投与であってもよい。眼送達のための方法には、局所的投与(点眼)、結膜下、眼周囲または硝子体内の注射、バルーンカテーテルあるいは結膜嚢内に外科的に留置された眼挿入物による導入が挙げられ得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内の注射または点滴；あるいは脳内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であるか、または例えば連続注入ポンプであってもよい。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏剤、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液剤および散剤が挙げられ得る。従来の医薬用担体、水性、粉状または油状の基剤、増粘剤および同類のものが、必要とされるか、または好ましいかもしれない。

【００８５】

また、医薬組成物は、活性成分として本発明に記載の1以上の化合物を、1以上の医薬的に許容される担体と組み合わせて含有し得る。本明細書に記載の組成物を製造する際に、活性成分は、通常、賦形剤と混合され、賦形剤により希釈され、かかる担体の中に、例えばカプセル、サシュ、ペーパーまたはその他の容器の形態で同封される。賦形剤が希釈剤として作用する場合、それは固体、半固体または液体材であってもよく、これは活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として機能する。従って、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体または液体培地として)、軟膏剤（例えば、10重量%まで活性化合物を含有する）、柔および硬ゼラチン、カプセル剤、坐剤、滅菌注射溶液および滅菌梱包された散剤の形態をとり得る。

【００８６】

製剤を製造する際に、活性化合物は、粉砕され、他の成分と共に組み合わせる前に適切な粒子サイズで提供され得る。活性化合物が実質的に不溶性であるならば、活性化合物は200メッシュ以下の粒子サイズに粉砕され得る。活性化合物が実質的に水溶性であるならば、粒子サイズは、製剤内で実質的に均一に分散するように、粉砕により調整され得る(例えば、約40メッシュ)。

【００８７】

適切な賦形剤の幾つかの例には、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤には、以下のものが更に含まれ得る：滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤、例えばメチルおよびプロピルヒドロキシ-ベンゾエート；甘味剤；および香料。本明細書に記載した組成物は、患者へ投与した後に活性成分の迅速な放出、持続的放出または遅延放出を提供できるように製剤され得る。

【００８８】

活性化合物は、広範囲の用量域にわたって有効であり得、また一般的には医薬上有効量にて投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、例えば治療される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の対象の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などの関連する条件に従って、通常、医師により決定されるということは理解されよう。

【００８９】

例えば、錠剤などの固体組成物を製造するためには、主要な活性成分は、医薬用賦形剤と共に混合されて、本明細書に記載した化合物の均一な混合物を含有する固体前配合組成物を形成する。これらの前配合組成物を均一なものとして指す場合、前記組成物が、均一で有効な単位剤形（例えば、錠剤、ピルおよびカプセル剤）へと容易に細分割され得るように、活性成分は、組成物全体にわたり均一に分散されている。この固体前配合物は、その後、本明細書に記載した化合物の活性成分を、例えば0.1～約500 mgにて含有する上記

タイプの単位剤形へとさらに分割される。

【００９０】

錠剤またはピルは、持続性作用の利点が得られる剤形を提供するように被覆または調合され得る。例えば、錠剤またはピルは、内側の投薬成分および外側の投薬成分を含むことができ、後者は前者を覆う膜の形態をとることができる。これらの2つの成分を、胃内での崩壊に耐えるように作用する腸溶性層により分断して、内側の成分を十二指腸へとそのまま通過させるか、放出を遅らせることができる。様々な材料を、前記腸溶性層または被覆に使用することが可能であって、かかる物質には、多くのポリマー性の酸ならびにポリマー性の酸とセラック、セチルアルコールおよびセルロースアセテートとの混合物が挙げられる。

【００９１】

経口または注射による投与のために化合物および組成物を組み込むことができる液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液ならびに食用油（例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油または落花生油）で風味付けされた乳濁液、ならびにエリキシル剤および類似の医薬用ビヒクルが挙げられる。

【００９２】

吸入または送気用の組成物には、医薬的に許容される水性または有機性溶媒あるいはその混合物中の溶液および懸濁液、ならびに散剤が挙げられる。液体または固体組成物は、上掲した適切な医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。いくつかの実施態様において、組成物は、局所または全身的効果のために、口や鼻の呼吸器経路により投与される。組成物は、不活性ガスを用いて霧状化され得る。霧状化された溶液は、ネブライザー器具から直接吸入されてもよいか、またはネブライザー器具はフェイスマスクテントまたは間欠的陽圧人工呼吸器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液または粉体組成物は、製剤を適切な様式にて送達する装置から、経口または経鼻的に投与され得る。

【００９３】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されているもの、投与目的、例えば予防または治療、患者の状態、投与様式などに依って変わる。治療適用において、組成物は、既に疾患に罹患している患者に、治癒または少なくとも部分的には疾患の症状およびその副作用を抑制するに十分な量で投与され得る。有効用量は、治療される疾患の症状、ならびに疾患の重症度、対象の年齢、体重および一般的条件などの要因に拠る主治医の判断に拠っても変化する。

【００９４】

対象に投与される組成物は、上記した医薬組成物の形態にて存在し得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術により滅菌され得るか、または濾過滅菌されてもよい。水溶液を、そのまま使用するために包装されるか、または凍結乾燥されてもよく、この凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と混合される。前記化合物調製物のpHは、典型的には、3～11、より好ましくは5～9、最も好ましくは7～8である。ある特定の前記賦形剤、担体または安定化剤を使用することにより、医薬用塩が形成することは理解されよう。

【００９５】

化合物の治療用量は、例えば、治療を実施するための特定用途、化合物の投与様式、対象の健康および症状ならびに処方時の医師の判断に依存する。医薬組成物中の本明細書に記載した化合物の割合または濃度は、用量、化学特性(例えば、疎水特性)および投与経路などの多くの要因に拠って変化し得る。例えば、本明細書に記載した化合物は、非経口投与のためには、約0.1～約10% w/vの化合物を含有する生理緩衝水溶液にて提供され得る。幾つかの典型的な用量範囲は、約1μg/kg～約1g/kg/体重/日である。いくつかの実施態様において、用量範囲は、約0.01 mg/kg～約100 mg/kg/体重/日である。用量は、疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定対象の全般の健康状態、選択された化合物の生理学的相対効力、賦形剤の剤形およびその投与経路のような前記変数に拠り変化する傾向がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデルの試験系から得られる用量応答曲線から外挿され得る。

【００９６】
本発明の化合物は、ヒトまたは動物において様々な医学的障害を予防、診断および治療するために有用である。化合物は、同一化合物の非存在下において、RORγ受容体と比較して、RORγ受容体に関連する1以上の活性を阻害または低下させるために使用される。従って、発明の一態様において、対象における自己免疫疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を治療する方法は、本明細書に記載したような、治療上有効な量の式(I)の化合物、立体異性体、N-オキシド、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物または医薬組成物を対象に投与することを特徴とする。例えば、L.A. Solt et al.,“Action of RORs and their ligands in (patho)physiology,” Trends Endocrinol Metab., preprint available online July 11, 2012 at http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000926; M.S. Maddur et al.,“Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies,” Am. J. Pathol. 2012 Jul;181(1):8-18;および A.M. Jetten,“Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism,” Nucl. Recept. Signal. 2009;7:e003を参照されたい；これらは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。ある実施態様において、自己免疫疾患または障害は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬および乾癬性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患ならびに狼瘡から選択される。ある実施態様において、アレルギー性疾患または障害は、アレルギー性鼻炎および皮膚炎から選択される。ある実施態様において、代謝性疾患または障害は、肥満症、肥満症誘導性インスリン耐性およびII型糖尿病から選択される。

【００９７】
ある実施態様において、疾患または障害は、関節リウマチである。例えば、上記に引用されたL.A. Solt et al.ならびに従来技術の項目内で議論された文献を参照されたい。

【００９８】
別の実施態様において、疾患または障害は、多発性硬化症である。例えば、L. Codarri et al.,“RORγt drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation,”Nat. Immunol., 2011 Jun；12(6):560-7を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【００９９】
別の実施態様において、疾患または障害は、強直性脊椎炎である。例えば、E. Toussirot,“The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases,”Inflamm. Allergy Drug Targets, 2012 Apr；11(2):159-68を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１００】
別の実施態様において、疾患または障害は、炎症性腸疾患である。例えば、M. Leppkes et al.,“ROR gamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F,”Gastroenterology, 2009 Jan；136(1):257-67を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０１】
別の実施態様において、疾患または障害は、狼瘡である。例えば、K. Yoh et al.,“Overexpression of RORγt under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice,” Eur. J. Immunol., 2012 Aug；42(8):1999-2009を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０２】

別の実施態様において、疾患または障害は、乾癬である。例えば、S. Pantelyushin et al.,“RORγt+ innate lymphocytes and γδ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice,”J. Clin. Invest., 2012 Jun 1；122(6):2252-6；およびS.P. Raychaudhuri,“Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis,”Clin. Rev. Allergy Immunol., (2012年2月24日の時点でhttp://rd.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8307-1(PubMed PMID：22362575)にて別刷りがオンラインで入手できる)を参照されたい；これらは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０３】

別の実施態様において、疾患または障害は、乾癬性関節炎である。例えば、S.P. Rachaudhuriを参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０４】

別の実施態様において、疾患または障害は、移植片対宿主病(GVHD)である。例えば、Y. Yu et al.,“Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and RORγt in mice,”Blood, 2011 Nov 3；118(18):5011-20を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０５】

別の実施態様において、疾患または障害は、自己免疫性ブドウ膜炎である。例えば、R. Horai et al.,“Cytokines in autoimmune uveitis,”J. Interferon Cytokine Res., 2011 Oct；31(10):733-44を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０６】

別の実施態様において、疾患または障害は、肥満症および／またはインスリン耐性である。例えば、B. Meissburger et al.,“Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma,”EMBO Mol. Med., 2011 Nov；3(11):637-51を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０７】

別の実施態様において、疾患または障害は、悪性黒色腫である。例えば、Purwar R, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. Nat. Med., 2012 Jul:18:1248-53を参照されたい；これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０８】

ある態様において、本発明で開示された化合物を使用して診断、治療または予防される医学的障害は、例えば自己免疫疾患であり得る。別の実施態様において、本発明で開示された化合物を使用して診断、治療または予防される前記障害は、炎症性障害であり得る。例えば、特定の態様において、前記障害は、関節炎、糖尿病、多発性硬化症、ブドウ膜炎、関節リウマチ、乾癬、喘息、気管支、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性の肺疾患、アテローム性動脈硬化症、ピロリ(H. pylori)感染および炎症性腸疾患から選択される。別の実施態様において、障害は、クローン病、潰瘍性大腸炎、スプルーおよび食物アレルギーから選択される。別の実施態様において、疾患は、実験性自己免疫性脊髄炎、イミキモド誘導性乾癬、大腸炎またはアレルギー性気道疾患である。

【０１０９】

本明細書において使用される場合、用語「治療上有効な量」とは、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる生物学的または薬理学的応答を誘起する活性化合物または医薬製剤の量を言う。

【０１１０】

ある実施態様において、治療上有効な量とは、1)疾患の予防;例えば、疾患、症状また

は障害に罹患しやすいが疾患の病理または症状を経験または示したことがない個体における疾患、症状または障害の予防；(2)疾患の阻害；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の阻害；または(3)疾患の寛解；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の寛解(即ち、病理および/または症状を好転させる)(例えば、疾患の重症度を低下させる)のために適切な量であり得る。

【０１１１】

本明細書において用いられる、用語「治療」または「治療する」は、(i)上記疾患状態を緩和すること、例えば疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体において、疾患、症状または障害を緩和すること(即ち、その病変および／または症状を好転または改善すること)、例えば疾患の重症度を低下させること；(ii)研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる組織、体系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または薬物応答を誘発すること；または(iii)上記疾患状態を阻害すること；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害を阻害することを意味する。

【０１１２】

製造方法

本発明の化合物は、有機化学における当業者にとって利用可能な多くの方法により合成され得る。本発明の化合物を製造するための一般的な合成スキームは、下記に記述される。これらのスキームは、例示的であって、当業者に利用可能な技術を制限することを意味するものではなく、本明細書に開示された化合物を製造するために使用され得る。本発明の化合物を製造するための種々の方法は、当業者には明らかである。更に、合成中の種々の工程を、別の順序で行い、目的とする化合物または化合物を得ることもできる。一般的スキームに記述された方法により製造された本発明の化合物の例は、製造および後記に記載された実施例のセクションに示される。ホモキラルな実施例化合物の製造は、当業者には既知の技術により実施され得る。例えば、ホモキラルな化合物は、キラル相分取HPLCによるラセミ生成物の分離により製造され得る。あるいは、例示化合物は、所定のエナンチオマーを多く含む生成物を得るために知られる方法により製造され得る。

【０１１３】

スキーム1は、化合物10の一般的合成を図示する。適切に官能基化されたベンジルハライド1は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、エタノールまたはN,N-ジメチルホルムアミド中で、塩基(例えば、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウム)を用いて、官能化されたチオフェノール2と反応されて、スルフィド中間体3を提供することができる。3のスルホン4への酸化は、mCPBAまたは他の酸化剤、例えばオキソンおよびタングステンナトリウムを用いて達成され得る。別法として、スルホン4は、溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中で、1をベンゼンスルフィン酸ナトリウム5で処理することにより、1ステップで合成され得る。n-ブチルリチウムで処理することにより、4の得られるアニオン誘導体は、エッシェンモーザー塩(ジメチルメチリデンアンモニウムヨウ化物)と反応して、アミン誘導体6を得て、これを無水酢酸およびトルエン中で加熱後にビニルスルホン7に変換できる。ビニルスルホン7は、N,N-ジメチルホルムアミド中でN,N,N',N'-テトラメチルメチレンジアミンおよび無水酢酸と加熱することにより、4から直接合成され得る。ビニルスルホン7から、ピロリジン8は、トリフルオロ酢酸を触媒として用いて、N-(メトキシメチル)-N-(トリメチルシリルメチル)ベンジルアミンと反応させて合成できる。

【０１１４】

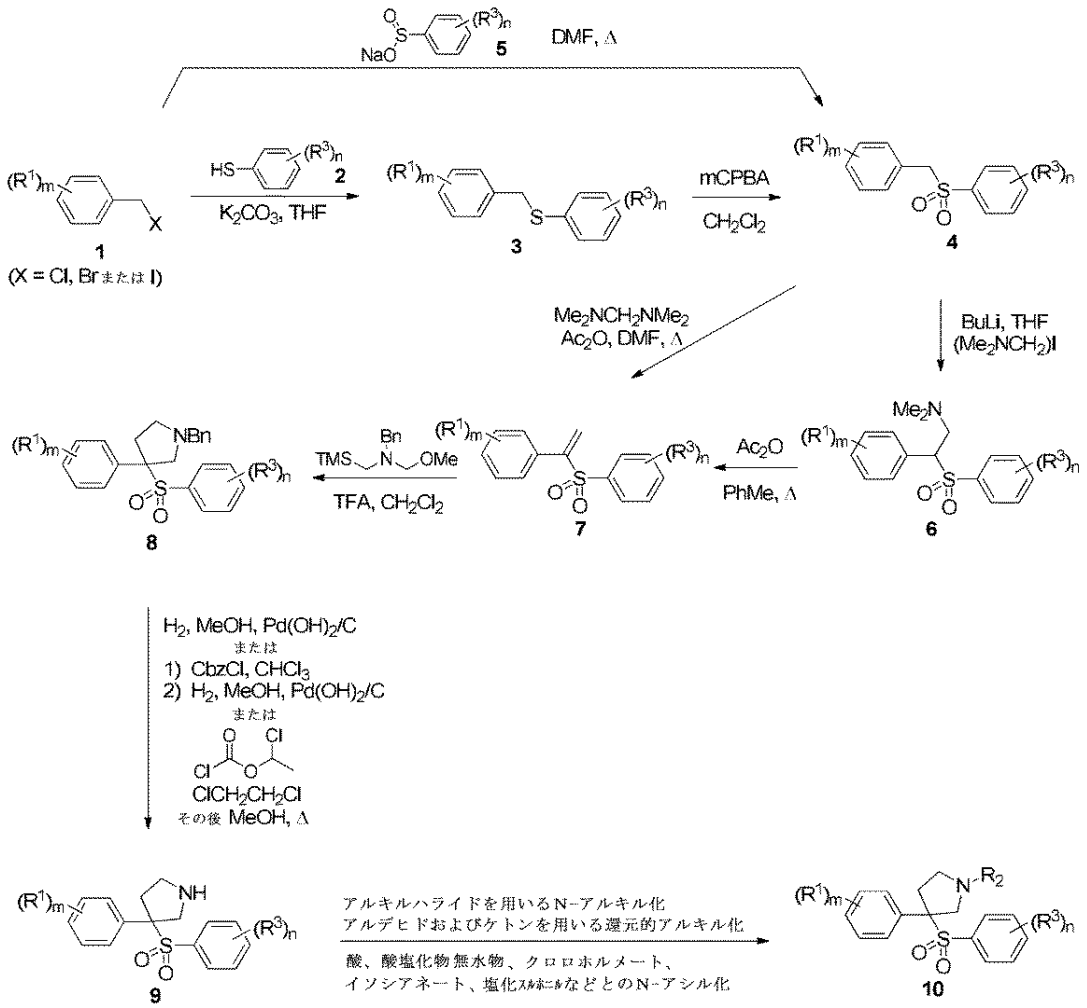
8におけるベンジル基の除去は、溶媒(例えば、メタノールまたはエタノール)中で、水酸化パラジウム(II)が触媒する加水分解により達成され得る。別法として、ベンジルアミン8を、ベンジルクロロホルメートを用いるCbz保護された中間体に変換できる。その後、水酸化パラジウム(II)により触媒される加水分解により、同じアミン中間体9が得られる。ベンジルアミン8は、1-クロロエチルクロロホルメートと反応させて、メタノールの後処理後に、目的とする中間体9を直接得て、1-クロロエチルカルバメート中間体を分解す

ることもできる。最終的に、直前の中間体9の官能基化は、様々な周知の変換、例えばアルキルハライドおよび塩基(例えば、ヒューニッヒ塩基)を用いるアルキル化反応、アルデヒド/ケトンとの還元的アルキル化、ならびに還元試薬(例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム)、活性化剤、例えばBOPまたはHOBt/EDCを用いるカルボン酸とのカップリング反応、ならびに酸塩化物、無水物、クロロホルメート、イソシアネートおよび塩化スルホニルを用いる他のアシル化反応を用いて達成される。所望により、8、9および10のエナンチオマーを、キラルHPLCを用いて分離してもよく、必要であれば、各エナンチオマーを、個々に反応にすすめて、ホモキラル形態の生成物10を得ることができる。

【０１１５】

【化２４】

スキーム 1



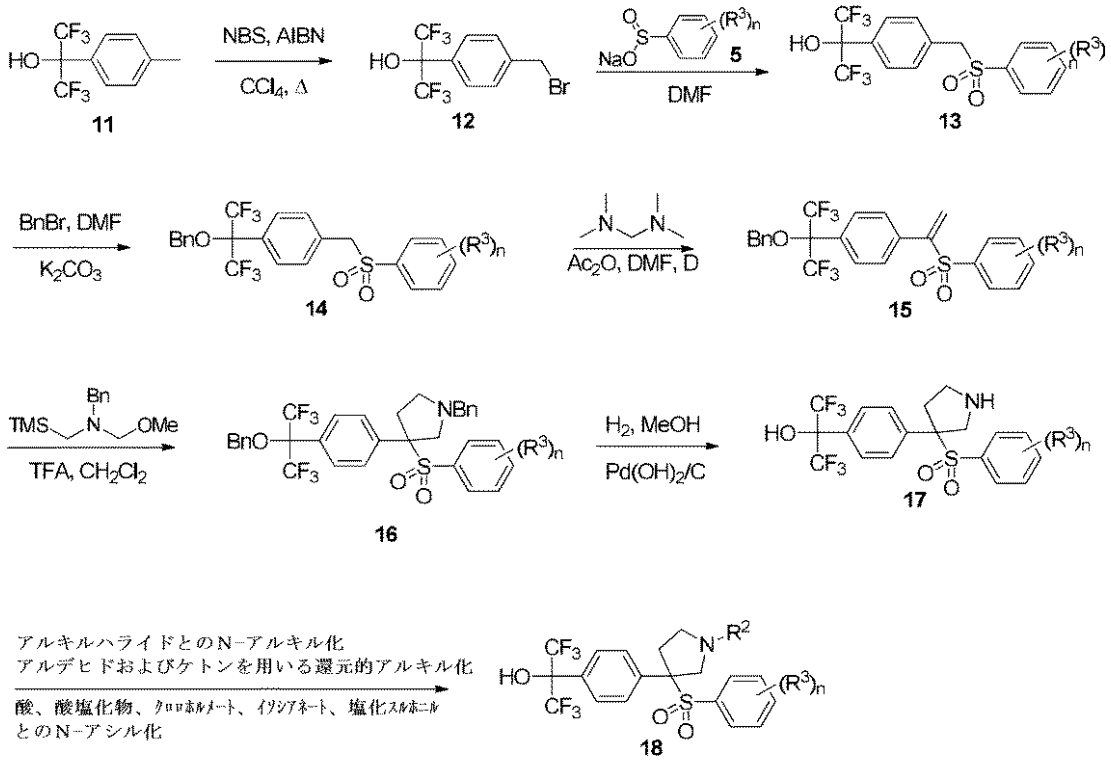
スキーム2は、一連の化合物18(式中、R^1が、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル基である)の合成を図示する。購入可能な1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オール(11)を、ラジカル開始剤としてAIBNを用いて、四塩化炭素を還流する際に、N-ブロモスクシンイミドを用いて選択的に臭素化して、ブロミド12を得ることができる。12を、溶媒中(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中で、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム5と反応させて、スルホン生成物13とすることができる。13におけるヒドロキシル基は、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中で臭化ベンジルおよび炭酸カリウムなどの条件を用いて、ベンジルエーテルとして保護され得る。ビニルスルホン15は、N,N,N',N'-テトラメチルメチレンジアミンおよび無水酢酸/N,N-ジメチルホルムアミドと共に加熱することにより、14から合成され得る。ビニルスルホン15から、ピロリジン16は、トリフルオロ酢酸を触媒として用いて、N-(メトキシメチル)-N-(トリメチルシリルメチ

ル)ベンジルアミンと反応させることにより合成され得る。この段階で、ラセミ体16を、最終生成物へと進めるか、またはキラルHPLCを用いて分割して、各エナンチオマーを別々に分けた。水酸化パラジウム(II)が触媒する16の加水分解により、ベンジルエーテルおよびベンジルアミンの双方を解裂させて、アミノアルコール17を得て、これを先に述べた条件に従って最終化合物18に変換できる。

【０１１６】

【化２５】

スキーム 2

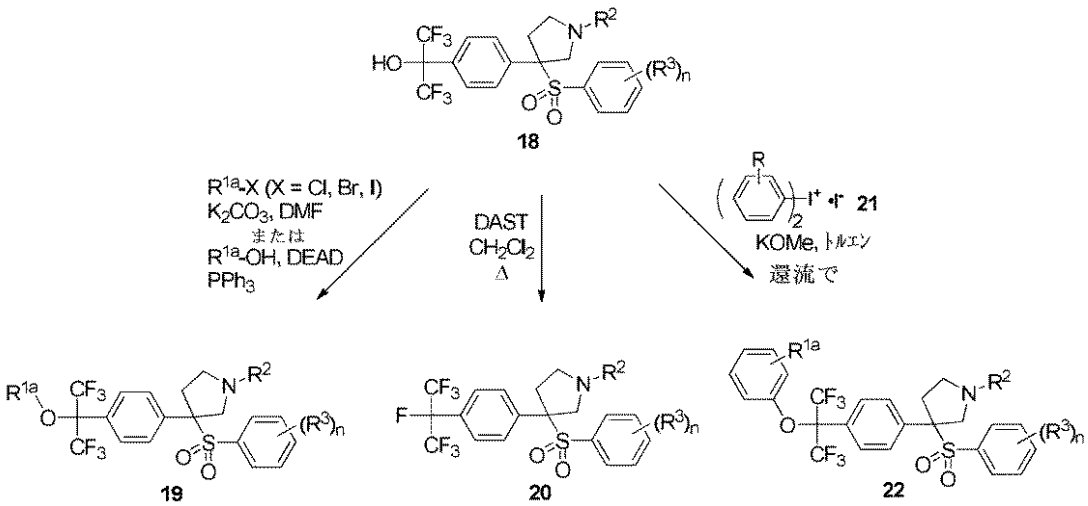


化合物18は、さらなる誘導体化(スキーム3)のための有用な中間体でもあり得る。例えば、それは、塩基性条件下(例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム)にて、R^{1a}-ハライド(塩化物、フッ化物またはヨウ化物)でアルキル化され、19を得ることができる。別法として、化合物19は、アゾジカルボキシレート(例えば、DEAD)およびホスフィンリガンド(例えばトリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィン)を含むミツノブ条件を用いて、18およびアルコールR^{1a}-OHから合成され得る。18におけるヒドロキシル基も、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(DAST)を用いてフルオロ基で置換して、パーフルオロイソプロピルアナログ20を得ることができる。さらに、18におけるOH基は、塩基、例えばカリウムメトキシドまたは水素化ナトリウムを用いて、ジフェニルヨードニウムのヨウ化物21を用いてアリール化され、フェニルエーテル22を得ることができる。スキーム3における全ての変換は、適切に保護されたピロリジン18(R^2=保護基、例えばBn、BocまたはCbz)に対して実施され得る。その後の脱保護とR^2基を組み込む化学操作により、合成が完了する。

【０１１７】

【化２６】

スキーム３

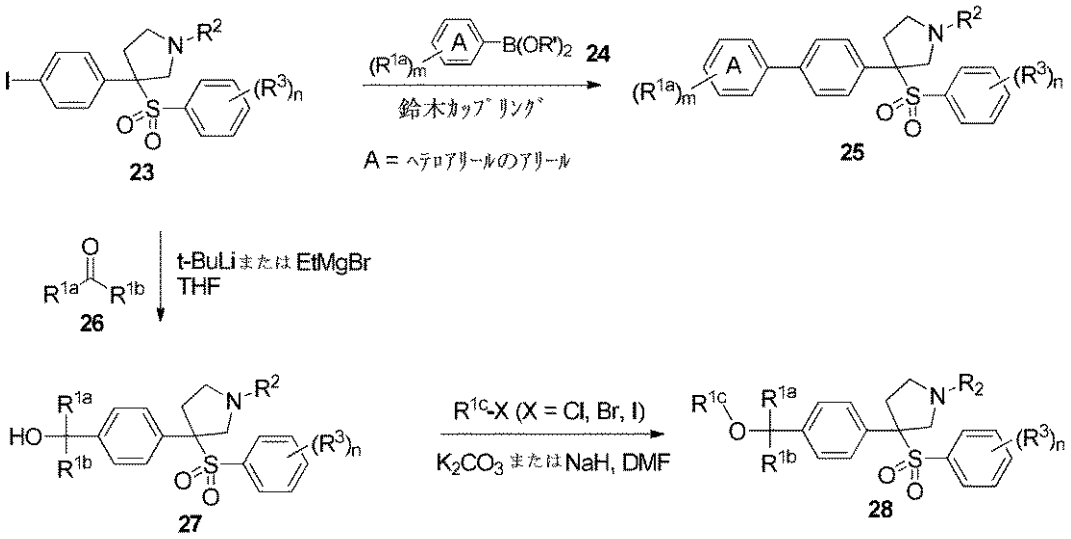


スキーム1に概説した手順から製造したヨウ化物23は、25、27および28(スキーム4)を製造するためのさらなる多様性のために有用な中間体であり得る。それを、触媒、例えばパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)またはPd(dppf)Cl_2を用いて、周知の鈴木カップリング条件下にて、アリール/ヘテロアリールボロン酸(またはエステル)24と反応させて、化合物25を得ることができる。また、化合物25は、ボロン酸24の代わりにアリール/ヘテロアリール錫を用いるスティルカップリング条件を用いても得ることができる。ヨウ化物23もまた、tert-ブチルリチウムまたは臭化エチルマグネシウムで処理することにより、対応するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム類を得て、これをケトン26と反応させて、アルコール27を得ることができる。化合物27は、順に、前記条件を用いて、エーテル28に変換され得る。スキーム4における全ての変換は、適切に保護されたピロリジン23(R^2=保護基、例えばBn、BocまたはCbz)に対して実施され得る。その後の脱保護とR^2基を組み込む化学操作により、合成が完了する。

【０１１８】

【化２７】

スキーム ４



【実施例】

【０１１９】
実施例
以下の実施例は、本発明の特定の実施態様および好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。化学物質の略語および記号、ならびに科学関連の略語および記号は、別段特定されていなければ、その通常の意味および慣習的意味を有する。本願の実施例およびそれ以外で用いられる別の略語は上記に規定されている。共通する中間体は、1つ以上の実施例の製造のために一般的に有用であり、逐次同定され(例えば、中間体1、中間体2など）、Int.1、Int.2などとして略される。実施例の化合物は、それらが製造された実施例および工程により規定されるか(例えば、「1-A」は、実施例1、工程Aを表す)、または化合物が実施例の表題化合物である場合にのみ実施例により規定される(例えば、「1」は、実施例1の表題化合物を表す)。場合により、中間体または実施例の別の製造法が記述される。化学合成分野の技術者は、1以上の検討事項、例えば、反応時間の短縮、安価な出発物質、操作容易性、触媒の適合性、毒性試薬の回避、特殊機器の利用可能性および工程数の減少に基づいて、好ましい別の製造物を考案することができる。別の製造法を記載する意図は、本発明の実施例の製造を更に可能とすることである。場合により、概説された実施例および請求の範囲において、幾つかの官能基は、当分野では既知の生物学的等価性置換（例えば、カルボン酸基とテトラゾールまたはリン酸基の置換）により置き換えられてもよい。

【０１２０】
HPLC条件
条件A：
カラム：YMC Combiscreen ODS-A 4.6 x 50 mm(4 min.)；4分かけて0～100%溶媒Bの直線グラジエント(100%Bで1分間保持する)；220 nmでUV可視化；溶媒A = 10%MeOH, 90% H_2O, 0.2% H_3PO_4；溶媒B = 90% MeOH, 10% H_2O, 0.2% H_3PO_4；流速：4 mL/min.
条件B：
カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：3分かけて0～100%B、次いで100%Bにて0.75分間保持；流速：1.11 mL/min.
条件C：
カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：3分かけて0～100%B、次いで100%Bにて0.75分間保持；流速：1.11 mL/min.
条件D：
カラム：XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて10～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：1 mL/min.
条件E：
カラム：ZORBAX CN, 4.6 x 150 mm, 5 micron；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて10～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：1 mL/min.
条件F：
カラム：SUNFIRE C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて10～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：1 mL/min.
条件G：
カラム：Ascentis Express C18(4.6X50)mm, 2.7 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸ア

ンモニウムを含む)；温度：45℃；グラジエント：4分かけて0～100%B；流速：4.00 mL/min.

条件H：

カラム：Ascentis Express C18(2.1X50)mm, 2.7 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：3.4分かけて0～100%B；流速：1.11 mL/min.

条件I：

Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50)mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：1分かけて2～98%B、次いで98% Bで0.5分間保持；流速：0.80 mL/min.

条件J：

カラム：XBridge Phenyl, 3.0 x 150 mm, 3.5 micron；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；グラジエント：12分かけて10～100%B、次いで100%Bで3分間保持；流速：1 mL/min.

条件K：

カラム：Phenomenex Kinetex C18(2.1 x 50)mm, 2.6 micron；移動相A：10：90 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 アセトニトリル：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：1.5分かけて0～100%B、次いで100%Bにて0.5分間保持；流速：1 mL/min.

条件L：

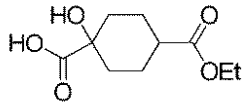
カラム：SUNFIRE C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 micron；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；グラジエント：12分かけて10～100%B、次いで100%Bで3分間保持；流速：1 mL/min.

【０１２１】

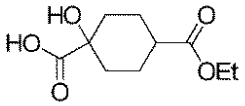
中間体1および2

4-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸

【化２８】



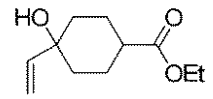
アイソマー-1



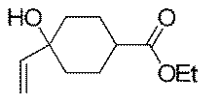
アイソマー-2

工程A：エチル 4-ヒドロキシ-4-ビニルシクロヘキサンカルボキシレート

【化２９】



アイソマー -1



アイソマー-2

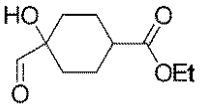
塩化セリウム(III)(3.04 g、12.34 mmol)を、エチル 4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(2.10 g、12.34 mmol)/テトラヒドロフラン(20 mL)の溶液に加えた。周囲温度で30分間後に、混合物を、-78℃まで冷却して、10分かけて臭化ビニルマグネシウムの1.0 M テトラヒドロフラン溶液(12.34 mL, 12.34 mmol)を滴加した。得られる混合物を、-78℃で30分間攪拌して、0℃まで1時間昇温させた。得られる混合物を、飽和塩化アンモニウム(10 mL)でクエンチして、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～15%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするエチル4-ヒドロキシ-4-ビニルシクロヘキサンカルボキシレートのアイソマー1(530 mg, 22%収率)を、カラムからの第一溶出物として得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3)δ ppm 5.94(dd, J=17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.26(dd, J=17.3, 1.2 Hz, 1H), 5.04(dd, J=10.8, 1.1 Hz, 1H), 4.16(dq,

J=18.3, 7.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.64(m, 1H), 2.55 - 2.41(m, 2H), 2.41 - 2.15(m, 2H), 2.04(ddd, J=14.6, 9.8, 4.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.77(m, 2H), 1.74 - 1.65(m, 1H), 1.40 - 1.06(m, 3H). それを目的とするエチル 4-ヒドロキシ-4-ビニルシクロヘキサンカルボキシレートのアイソマー2(790 mg, 32%収率)をカラムの第二溶出物として得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3)δ ppm 6.03(dd, J=17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.60 - 5.22(m, 1H), 5.14(dd, J=10.8, 1.1 Hz, 1H), 4.13(q, J=7.2 Hz, 2H), 2.44(tt, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.08 - 1.88(m, 2H), 1.89 - 1.66(m, 4H), 1.61 - 1.52(m, 2H), 1.34 - 1.08(m, 3H).

【０１２２】

工程B：エチル 4-ホルミル-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート

【化３０】



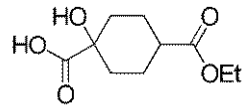
アイソマー-1

オゾンを、-78℃で、エチル 4-ヒドロキシ-4-ビニルシクロヘキサンカルボキシレートのアイソマー1(310 mg, 1.564 mmol)/ジクロロメタン(10 mL)の溶液に、混合物が青色に変わるまでバブリングした。オゾンを除去して、青色が消失するまで窒素でバブリングさせた。混合物を、ジメチルスルフィド(0.231 mL, 3.13 mmol)に加えて、室温で15時間攪拌した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、0～50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的とするエチル 4-ホルミル-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート(126 mg, 40%収率)のアイソマー1を得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3)δ ppm 9.51(s, 1H), 4.24 - 4.06(m, 2H), 2.97(s, 1H), 2.43 - 2.12(m, 1H), 2.09 - 1.78(m, 4H), 1.78 - 1.50(m, 4H), 1.32 - 1.18(m, 3H).

【０１２３】

工程C：4-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸

【化３１】



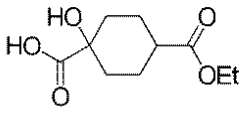
アイソマー-1

リン酸二水素ナトリウム(162 mg, 1.348 mmol)および亜塩素酸ナトリウム(244 mg, 2.70 mmol)を、tert-ブタノール(6 mL)および水(1.2 mL)中のエチル 4-ホルミル-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートのアイソマー1(180 mg, 0.899 mmol)および2-メチルブタ-2-エン(4.49 mL, 8.99 mmol)の2.0 M テトラヒドロフラン溶液の混合物に加えた。得られる混合物を、室温で15時間攪拌した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、ジクロロメタン(10 ml)で希釈して、0.5N 水酸化ナトリウム水溶液(2x10 mL)で抽出した。水層を合わせて、1Nの塩酸水溶液を用いてpH2～3に酸性化して、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする4-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸のアイソマー1を、粗製物(120 mg)として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M-1)：215.3；LC保持時間：1.07分(HPLC分析の方法I)；1HNMR(400MHz, CDCl3)δ ppm 4.14(quin, J=7.0 Hz, 2H), 2.42 - 2.22(m, 1H), 1.99 - 1.67(m, 8H), 1.31 - 1.18(m, 3H).

【０１２４】

工程D：4-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸

【化３２】



アイソマー-2

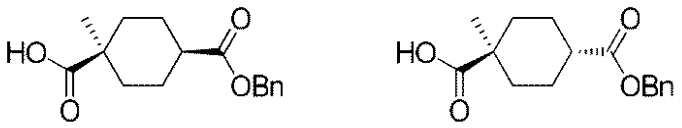
工程BおよびCと類似した方法に従って、エチル 4-ヒドロキシ-4-ビニルシクロヘキサンカルボキシレートのアイソマー2(320 mg, 1.614 mmol, 工程Aから)を、粗製物質(230 mg)として目的とする4-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸のアイソマー2へと変換した。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M-1)：215.4；LC保持時間：1.04分(HPLC分析の方法I)；1HNMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 4.24 - 4.09(m, 2H), 2.64 - 2.54(m, 1H), 2.00 - 1.83(m, 6H), 1.67 - 1.57(m, 2H), 1.31 - 1.11(m, 3H).

【０１２５】

中間体3および4

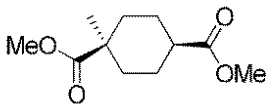
(1s,4s)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸&(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸

【化３３】



工程A：(1s,4s)-ジメチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化３４】

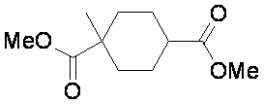


ブチルリチウムの2.5M ヘキサン溶液(3.78 mL, 9.44 mmol)を、-78℃でジイソプロピルアミン(1.345 mL, 9.44 mmol)/テトラヒドロフラン(30 mL)の別の溶液に加えて、0℃で30分間攪拌した。混合物を、-78℃に冷却して、10分かけて、(1r,4r)-ジメチル シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1.80 g, 8.99 mmol)/テトラヒドロフラン(10 mL)の溶液を滴加した。得られる混合物を、-78℃で30分間攪拌して、ヨードメタン(0.562 mL, 8.99 mmol)を加えた。混合物を、室温まで昇温させて、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(5 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、水(30 mL)、塩水(30 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1s,4s)-ジメチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1.51g, 78%収率)を得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 3.74 - 3.57(m, 6H), 2.35 - 2.16(m, 2H), 1.95 - 1.82(m, 2H), 1.80 - 1.71(m, 1H), 1.67 - 1.59(m, 1H), 1.55 - 1.38(m, 2H), 1.23 - 1.18(m, 1H), 1.16(s, 3H).

【０１２６】

工程B：ジメチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化３５】



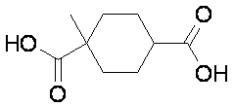
ブチルリチウム(2.96 mL, 7.40 mmol)の2.5M ヘキサン溶液を、-78℃で、別のジイソプロピルアミン(1.055 mL, 7.40 mmol)/テトラヒドロフラン(20 mL)溶液に加えて、0℃で30

分間攪拌した。混合物を、-78℃に冷却して、(1s,4s)-ジメチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1.51 g, 7.05 mmol)/テトラヒドロフラン(5 mL)の溶液に加えた。-78℃で1時間攪拌の後に、混合物を、メタノール(2 mL)でクエンチして、室温まで昇温させた。混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするジメチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1.25 g, 83%収率)を2つのアイソマーの2：3の混合物として得た。1H NMRにより、シスおよびトランスアイソマーについての2組みのシグナルが示された。

【０１２７】

工程C：1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸

【化３６】

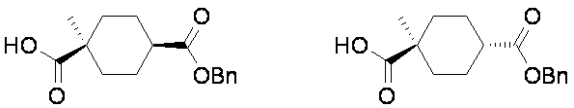


1N 水酸化リチウム水溶液(13.72 mL, 13.72 mmol)を、ジメチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(490 mg, 2.287 mmol)/テトラヒドロフラン(20 mL)の混合物に加えた。周囲温度で48時間攪拌した後に、混合物を、1Nの塩酸水溶液を用いてpH2～3に酸性化した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(100 mL)で処理して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(400 mg, 94%収率)を粗製物として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M-1)：185.3；LC保持時間：0.17分(HPLC分析の方法I)；1H NMRにより、シスおよびトランスアイソマーについての2組みのシグナルが示された。

【０１２８】

工程D：(1s,4s)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸 & (1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸

【化３７】



N,N-ジメチルホルムアミド(0.1 mL)を、ジクロロメタン(10 mL)中の1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(400 mg, 2.148 mmol)および塩化オキサリル(1.128 mL, 12.89 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で2時間攪拌した後に、混合物を減圧下にて濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解して、ピリジン(1.390 mL, 17.19 mmol)を加えて、0℃に冷却した。混合物を、ベンジルアルコール(0.223 mL, 2.148 mmol)/ジクロロメタン(2 mL)の溶液に加えた。周囲温度で1時間攪拌した後に、混合物を、ジクロロメタン(100 mL)で希釈して、1N 塩化水素水溶液(40 mL)、塩水(40 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～5% メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸(410 mg, 69%収率)を、2つのアイソマーの混合物として得た。それを、キラルOJ-Hカラム(0.46x25cm、5μm);CO_2/メタノール(90/10), 40℃, 100 barsにより更に分離して、目的とする(1s,4s)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸(160 mg)をカラムの第一溶出物として得た。LC/MS(M-1)：275.3；LC保持時間：1.27分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 7.65 - 6.95(m, 5H), 5.10(s, 2H), 2.51 - 2.21(m, 3H), 1.93(dd, J=14.0, 3.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.47(m, 2H), 1.23(s, 3H), 1.19 - 0.80(m, 2H)。目的とする(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸(130 mg)をカラムの第二溶出物として得た。LC/MS(M-1)：275.3；LC保持時間：1.15分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 7.63 - 7.24(m, 5H), 5.11(s, 2H), 2.41(dd, J=8.1, 4.2 Hz, 1H), 2.

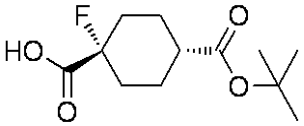
02 - 1.74(m, 6H), 1.74 - 1.43(m, 2H), 1.23(s, 3H).

【０１２９】

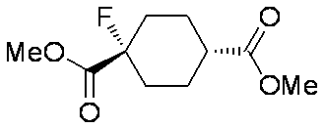
中間体5

(1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フルオロシクロヘキサンカルボン酸

【化３８】



工程A：(1s,4s)-ジメチル 1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

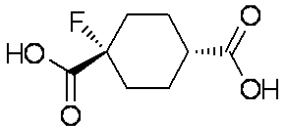


ブチルリチウム(4.07 mL, 10.16 mmol)の2.5M ヘキサン溶液を、-78℃でジイソプロピルアミン(1.448 mL, 10.16 mmol)/テトラヒドロフラン(30 mL)の別の溶液に加えて、0℃で30分間攪拌した。混合物を、-78℃に冷却して、(1r,4r)-ジメチル シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1.85 g, 9.24 mmol)/テトラヒドロフラン(15 mL)の溶液を、10分かけて滴加した。得られる混合物を、-78℃で30分間攪拌して、N-フルオロベンゼンスルホンイミド(3.06 g, 9.70 mmol)/テトラヒドロフラン(15 mL)の溶液を加えた。混合物を、室温まで昇温させて、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(20 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、水(30 mL)、塩水(30 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1s,4s)-ジメチル 1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(330 mg, 16%収率、マイナーなアイソマー)を、カラムの第二溶出物として得た。1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 3.76(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.44 - 2.29(m, 1H), 2.26 - 1.73(m, 8H).

【０１３０】

工程B：(1s,4s)-1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸

【化３９】

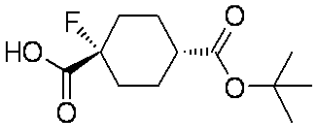


1N 水酸化リチウム水溶液(4.95 mL, 4.95 mmol)を、(1s,4s)-ジメチル 1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(180 mg, 0.825 mmol)/テトラヒドロフラン(6 mL)の混合物に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、1Nの塩酸水溶液を用いてpH 2～3に酸性化した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(100 mL)で処理して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする(1s,4s)-1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸を粗製物(142 mg, 91%収率)として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。1H NMR(400MHz,-CDC3OD) δ ppm 2.55 - 2.33(m, 1H), 2.33 - 2.11(m, 1H), 2.10 - 1.80(m, 5H), 1.72(qd, J=12.6, 3.6 Hz, 2H).

【０１３１】

工程C：(1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フルオロシクロヘキサンカルボン酸

【化４０】



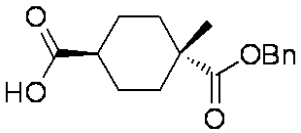
N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(9.64 mg, 0.079 mmol)を、tert-ブタノール(2 mL)中の(1s,4s)-1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(50 mg, 0.263 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(0.073 mL, 0.316 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で処理して、0.2N 塩化水素水溶液(5 mL)、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮して、目的とする(1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フルオロシクロヘキサンカルボン酸を粗製物(55 mg)として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M-1)：244.9；LC保持時間：0.94分(HPLC分析の方法I).

【０１３２】

中間体6

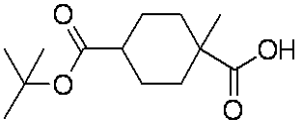
(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸

【化４１】



工程A：4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸

【化４２】

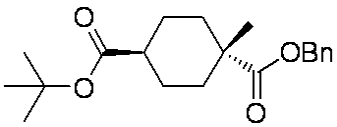


N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(49.2 mg, 0.403 mmol)を、tert-ブタノール(8 mL)中の、1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(250 mg, 1.343 mmol, 中間体3,工程Cから)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(0.468 mL, 2.104 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、酢酸エチル(100 mL)で処理して、0.2N 塩化水素水溶液(10 mL)、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸を、粗製物(310 mg)として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。1H NMRにより、シスおよびトランスアイソマーとして2組のシグナルが示された。

【０１３３】

工程B：(1r,4r)-1-ベンジル 4-tert-ブチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化４３】



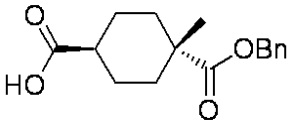
炭酸カリウム(214 mg, 1.548 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボン酸(250 mg, 1.032 mmol)および臭化ベンジル(0.184 mL, 1.548 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、酢酸エチル(100 mL)で処理して、飽和塩化アンモニウム(10 mL)、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～5% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする1-ベンジル 4-tert-ブチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレートを、2つのアイソマーの混合物(300 mg)として得た。それを、キラル AD Column(0.46x25cm, 5μm)；CO_2/メタノール(90/10), 40℃, 100 bar によりさらに分離して、目的とする(1r,4r)-1-ベンジル 4-tert-ブチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(130 mg, 38%収率)をカラムの第二溶出物として得た。1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 7.43 - 7.27(m, 5H), 5.12(s, 2H), 2.30 - 2.12(m, 1H), 1.91 - 1.76(m, 2H), 1.76 - 1.53(m, 6H), 1.44

(s, 9H), 1.22(s, 3H).

【０１３４】

工程C：(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸

【化４４】



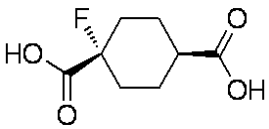
トリフルオロ酢酸(0.33 mL, 4.28 mmol)を、(1r,4r)-1-ベンジル 4-tert-ブチル 1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(20 mg, 0.060 mmol)/ジクロロメタン(2 mL)の溶液に加えた。周囲温度で1時間攪拌した後に、混合物を、減圧下にて濃縮して、目的とする(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-メチルシクロヘキサンカルボン酸(16 mg, 96%収率)を得た。LC/MS(M+23)：299.2；LC保持時間：0.89分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400MHz,-CD3OD) δ ppm 7.74 - 7.06(m, 5H), 5.14(s, 2H), 2.45 - 2.31(m, 1H), 1.93 - 1.68(m, 7H), 1.68 - 1.60(m, 1H), 1.22(s, 3H).

【０１３５】

中間体7

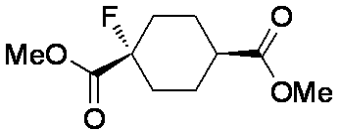
(1r,4r)-1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸

【化４５】



工程A：(1r,4r)-ジメチル 1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化４６】

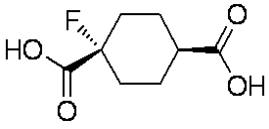


ブチルリチウム(4.07 mL, 10.16 mmol)の2.5Mヘキサン溶液を、-78℃でジイソプロピルアミン(1.448 mL, 10.16 mmol)/テトラヒドロフラン(30 mL)の別の溶液に加えて、0℃で30分間攪拌した。混合物を、-78℃に冷却して、10分かけて(1r,4r)-ジメチル シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1.85 g, 9.24 mmol)/テトラヒドロフラン(15 mL)の溶液に滴加した。得られる混合物を、-78℃で30分間攪拌して、N-フルオロベンゼンスルホンイミド(3.06 g, 9.70 mmol)/テトラヒドロフラン(15 mL)の溶液に加えた。混合物を、室温まで昇温させて、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(20 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、水(30 mL)、塩水(30 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1r,4r)-ジメチル 1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(940 mg, 47%収率、主要アイソマー)をカラムの第一溶出物として得た。1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 3.74(s, 3H), 3.67(s, 3H), 2.60(t, J=4.7 Hz, 1H), 2.15 - 1.72(m, 8H).

【０１３６】

工程B：(1r,4r)-1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸

【化４７】



1N 水酸化リチウム水溶液(7.52 mL, 7.52 mmol)を、(1r,4r)-ジメチル 1-フルオロシク

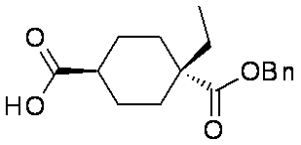
ロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(205 mg, 0.939 mmol)/THF(8 mL)の混合物に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、1Nの塩酸水溶液を用いてpH2～3に酸性化した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(100 mL)で処理して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする(1r,4r)-1-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(170 mg, 95%収率)を粗製物として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。1H NMR(400MHz,-CDC3OD) δ ppm 2.61(t, J=4.6 Hz, 1H), 2.24 - 1.94(m, 5H), 1.93 - 1.74(m, 4H).

【０１３７】

中間体8

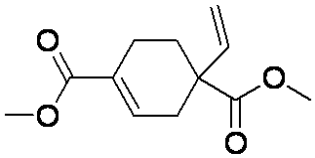
(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチルシクロヘキサンカルボン酸

【化４８】



工程A：ジメチル 4-ビニルシクロヘキサ-1-エン-1,4-ジカルボキシレート

【化４９】

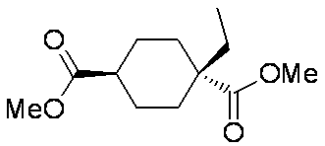


メチル 3-ヒドロキシ-2-メチレンブタノエート(2.56 g, 21.13 mmol)/DCM(150 mL)の攪拌した溶液に、不活性雰囲気下にて、0℃で、TEA(11.78 mL, 85 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル(2.14 mL, 27.5 mmol)を加えた。反応混合物を、室温に到達させて、攪拌し続けた。12時間後に、反応混合物を、水(50 mL)でクエンチして、DCM(3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、1.5N HCl(2 x 50 mL)、次いで飽和塩水溶液(50 mL)で洗い、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製物(3.7 gm)を淡黄色液体として得た。粗生成物を、ISCO Combi-Flash Chromatogram(24 g Red-Sep シリカカラムを使用した；5～7%EtOAc/石油エーテルで溶出した)により精製して、ジメチル 4-ビニルシクロヘキサ-1-エン-1,4-ジカルボキシレート(1.9 g, 8.47 mmol, 40.1 %収率)を無色液体として得た。^{1}H NMR(300 MHz,-CDCl3)：δ ppm 6.97(m, 1H), 5.89(dd, J = 18, 9 Hz, 1H), 5.02-5.20(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.92-2.72(m, 1H), 2.45-2.25(m, 3H), 2.20-2.02(m, 1H), 1.92-1.72(m, 1H).

【０１３８】

工程B：(1r,4r)-ジメチル 1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化５０】



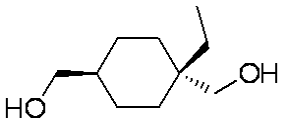
ジメチル 4-ビニルシクロヘキサ-1-エン-1,4-ジカルボキシレート(1g, 4.46 mmol)/DCM(100 mL)の溶液に、クラブトリー触媒(0.072 g, 0.089 mmol)を加えた。溶液を、水素雰囲気下(ブラダー圧)にて攪拌した。反応の進行を、^{1}H-NMRによりモニターした。24時間後、^{1}H-NMRから、δ 6.9 ppmでプロトンシグナルが示され、反応が完了していないことを示した。クラブトリー触媒(0.072 g, 0.089 mmol)の別の部分を、再度、反応混合物に加えて、攪拌を、更に24時間続けた。完了後に、DCMを、減圧下にて、反応混合物から完全に蒸発させて、褐色味を帯びたガム状固体粗製物(1.2 g)を得た。粗生成物に、ジエチルエーテル(30 mL)を加えて、5分間攪拌すると、黄色味を帯びた固体が溶液から析出した。溶液を濾過して、固体をジエチル-エーテル(15 mL)で2回洗った。エーテル溶液を合わせて

、蒸発させて、粗製黄色液体(1.1 gm)を得た。このようにして得られた物質を、ISCO Combi Flash Chromatogram(12 g Red-Sep シリカカラムを使用した；5% EtOAc/石油エーテルにより溶出)により精製して、(1r,4r)-ジメチル 1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(1 g, 4.38 mmol, 98%収率)を無色液体として得た。^{1}H NMR(300 MHz,-CDCl3)：δ ppm 3.69(s, 6H), 2.52-2.28(m, 1H), 1.90-1.50(m, 10H), 0.82(t, J = 3.9 Hz, 3H).

【０１３９】

工程C：((1r,4r)-1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジイル)ジメタノール

【化５１】

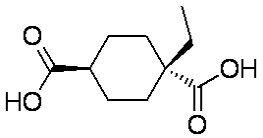


(1r,4r)-ジメチル 1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(200 mg, 0.876 mmol)のトルエン(25 mL)溶液を、アルゴン雰囲気下にて、-78℃に冷却した。上記溶液に、ゆっくりと(10分かけて滴加した)、DIBAL-H(4.38 mL, 4.38 mmol)を加えた。添加完了後に、それを室温に到達させて、1時間攪拌した。反応の進行を、TLC(10% EtOAc/ヘキサンを用いて)によりモニターした。変換が完了した後に、反応混合物を、0℃に冷却して、塩化アンモニウム飽和溶液(～5 mL)でゆっくりとクエンチした。混合物を、塩化アンモニウム溶液(30 mL)でさらに希釈して、EtOAc(3 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、分離して、塩水(40 mL)で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下にて濃縮して、((1r,4r)-1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジイル)ジメタノール(150 mg, 0.871 mmol, 99 %収率)を無色液体として得た。^{1}H NMR(300 MHz,-CDCl3)：δ ppm 3.52-3.45(m, 2H), 3.35-3.29(m, 2H), 1.67-1.50(m, 3H), 1.43(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.28-1.05(m, 6H), 0.79(t, J = 7.6 Hz, 3H).

【０１４０】

工程D：(1r,4r)-1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸

【化５２】

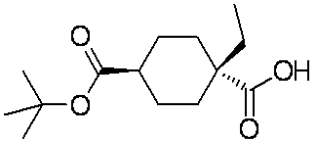


((1r,4r)-1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジイル)ジメタノール(150 mg, 0.871 mmol)/アセトン(15 mL)の溶液に、0℃で、新たに調整したクロム酸溶液[H_2SO_4(0.278 mL, 5.22 mmol)を、0℃で10分間攪拌しながら重クロム酸ナトリウム・$2H_2O$(1038 mg, 3.48 mmol)/水(5 mL)の冷溶液に加えて調整した]をゆっくりと加えた。得られる反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応を、TLCによりモニターした。反応の完了後に、アセトンを、減圧下でエバポレートして、残留水溶液の部分を、EtOAc(3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせて(若干赤味を帯びた色)、有機層が無色となるまで、塩水(各洗浄を15mLで)で繰り返し洗った。無色の有機層を、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、白色固体の(1r,4r)-1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(117 mg, 0.584 mmol, 67.1 %収率)を得た。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)：δ ppm 12.08(br-s, 2H), 2.35-2.24(m, 1H), 1.73-1.57(m, 6H), 1.55-1.40(m, 4H), 0.75(t, J = 8.0 Hz, 3H).

【０１４１】

工程E：(1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-エチルシクロヘキサンカルボン酸

【化５３】

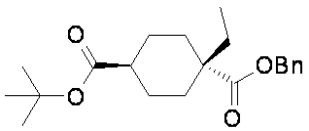


Boc_2O(0.139 mL, 0.599 mmol)およびDMAP(7.32 mg, 0.060 mmol)を、(1r,4r)-1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(120 mg, 0.599 mmol)/t-BuOH(0.23 mL)の混合溶液に加えた。混合物を、25℃で3時間撹拌した。t-BuOHを、混合物から蒸発させて、残留するガム状物質を、水(15 mL)で洗った。混合水溶液を、EtOAc(3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせて、分離して、塩水(20 mL)で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下に濃縮して、粗生成物の淡黄色味を帯びたガム状固体(115 mg)を得て、これを分取HPLCにより精製して、純粋な(1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-エチルシクロヘキサンカルボン酸(59.33 mg, 0.231 mmol, 38.5 %収率)の白色固体を得た。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6)：δ ppm 12.10(s, 1H), 2.25-2.30(m, 1H), 1.45-1.80(m, 10H), 1.39(s, 9H), 0.74(t, J = 7.6 Hz, 3H). LCMS(ELSD)：方法に関する情報：ACN/H_2O(NH_4COOHを含む), Ascentis Express C18(50 x 2.1mm-2.7 μm), グラジエント = 4 min；98.73% 生成物 @ RT=2.04 min [ADC1 A, ADC1-CHANNEL A]；MS(ES)：m/z = 255.2 [M-1；-Ve mode]. HPLC 純度(ELSD)：方法に関する情報：95/05～05/95 H_2O/CH_3CN；0.05% TFA, 流速=1mL/min, グラジエント = 30min, Xbridge-Phenyl 3.5 μm 150 x 4.6mm：RT = 14.00 min；99.81%純度.

【０１４２】

工程F：(1r,4r)-1-ベンジル 4-tert-ブチル 1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化５４】

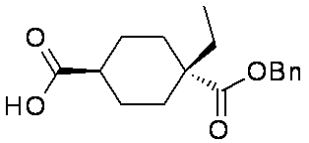


炭酸カリウム(20.2 mg, 0.146 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の(1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-エチルシクロヘキサンカルボン酸(25 mg, 0.098 mmol)および臭化ベンジル(0.017 mL, 0.146 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で15時間撹拌した後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で処理して、飽和塩化アンモニウム(5 mL)、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～5% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1r,4r)-1-ベンジル 4-tert-ブチル 1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(29 mg, 86%収率)を得た。1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 7.56 - 7.23(m, 5H), 5.12(s, 2H), 2.43 - 2.13(m, 1H), 1.89 - 1.53(m, 10H), 1.44(s, 9H), 0.76(t, J=7.5 Hz, 3H).

【０１４３】

工程G：(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチルシクロヘキサンカルボン酸

【化５５】



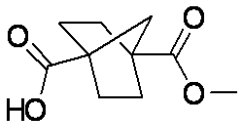
トリフルオロ酢酸(0.30 mL, 3.89 mmol)を、(1r,4r)-1-ベンジル 4-tert-ブチル 1-エチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(29 mg, 0.084 mmol)/ジクロロメタン(1 mL)の溶液に加えた。周囲温度で1時間撹拌した後に、混合物を、減圧下にて濃縮して、目的とする(1r,4r)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-エチルシクロヘキサンカルボン酸(24 mg, 99%収率)を得た。LC/MS(M+23)：313.2；LC保持時間：0.94分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400MHz,-CD3OD) δ ppm 7.81 - 7.14(m, 5H), 5.13(s, 2H), 2.63 - 2.23(m, 1H), 1.98 - 1.58(m, 10H), 0.75(t, J=7.6 Hz, 3H).

【０１４４】

中間体9

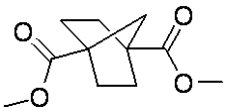
(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

【化５６】



工程A：(1r,4r)-ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1,4-ジカルボキシレート

【化５７】

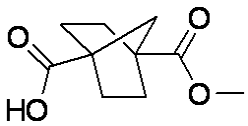


2.5Mのブチルリチウムのヘキサン溶液(2.74 mL, 6.85 mmol)を、-78℃で、ジイソプロピルアミン(0.976 mL, 6.85 mmol)/テトラヒドロフラン(15 mL)の別の溶液に加えて、0℃で30分間攪拌した。混合物を、-78℃に冷却して、(1R,3S)-ジメチル シクロペンタン-1,3-ジカルボキシレート(510 mg, 2.74 mmol)/テトラヒドロフラン(2 mL)の溶液を5分かけて滴加した。得られる混合物を、-78℃で30分間攪拌して、1-ブロモ-2-クロロエタン(589 mg, 4.11 mmol)/テトラヒドロフラン(2 mL)の溶液に加えた。混合物を、室温まで昇温させて、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(5 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1r,4r)-ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1,4-ジカルボキシレート(425 mg, 73%収率)を得た。1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 3.69 - 3.56(m, 6H), 2.00(m, 4H), 1.88(s, 2H), 1.69 - 1.60(m, 4H).

【０１４５】

工程B：(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

【化５８】



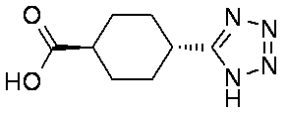
水酸化ナトリウム(80 mg, 2.002 mmol)/メタノール(1 mL)の溶液を、(1r,4r)-ジメチル ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1,4-ジカルボキシレート(425 mg, 2.002 mmol)/テトラヒドロフラン(15 mL)の混合物に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、有機溶媒を、減圧除去した。残留物を、水(10 mL)に溶解して、1N 塩酸水溶液を用いてpH2～3まで酸性化して、酢酸エチル(3x30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸(310 mg, 78%収率)を、粗製物として得た。それをさらなる精製をせずに使用した。1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 3.70(s, 3H), 2.13 - 2.00(m, 4H), 1.95(s, 2H), 1.77 - 1.60(m, 4H).

【０１４６】

中間体10

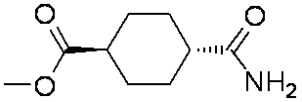
(1r,4r)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【化５９】



工程A：(1r,4r)-メチル 4-カルバモイルシクロヘキサンカルボキシレート

【化６０】

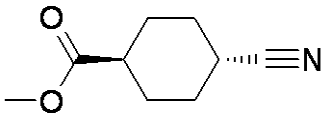


N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(560 mg, 3.01 mmol)、BOP(1397 mg, 3.16 mmol)および30%アンモニア水溶液(0.868 mL, 12.03 mmol)の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(200 mL)で希釈して、水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする(1r,4r)-メチル 4-カルバモイルシクロヘキサンカルボキシレートを粗製物(530 mg, 95%収率)として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M+1)：186.2；LC保持時間：0.84分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz, CDCl3) δ ppm 3.67(s, 3H), 2.40 - 2.22(m, 1H), 2.21 - 1.96(m, 5H), 1.88 - 1.84(m, 2H), 1.57 - 1.42(m, 4H).

【０１４７】

工程B：(1r,4r)-メチル 4-シアノシクロヘキサンカルボキシレート

【化６１】

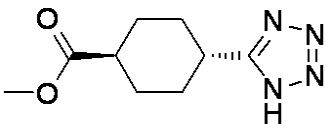


トリフルオロ酢酸無水物(2.379 mL, 16.84 mmol)を、0℃で、(1r,4r)-メチル 4-カルバモイルシクロヘキサンカルボキシレート(520 mg, 2.81 mmol)/ピリジン(1.817 mL, 22.46 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で2時間攪拌した後に、混合物をジクロロメタン(100 mL)で希釈して、1N 塩化水素水溶液(10 mL)、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1r,4r)-メチル 4-シアノシクロヘキサンカルボキシレート(320 mg, 68%収率)を得た。1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 3.70(br. s, 3H), 2.64 - 2.32(m, 2H), 2.26 - 1.97(m, 4H), 1.72 - 1.39(m, 4H).

【０１４８】

工程C：(1r,4r)-メチル 4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボキシレート

【化６２】

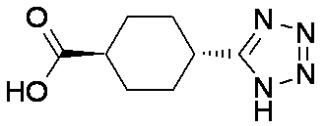


1,4-ジオキサン(0.8 mL)およびN-メチルピロリドン(0.2 mL)中の(1r,4r)-メチル 4-シアノシクロヘキサンカルボキシレート(150 mg, 0.897 mmol)およびアジドトリブチル錫(0.737 mL, 2.69 mmol)の混合物を、マイクロ波下にて、200℃で1時間加熱した。混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下に濃縮した。0～10% メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1r,4r)-メチル 4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボキシレート(95 mg, 50%収率)を得た。LC/MS(M+1)：211,1；LC保持時間：0.56分(HPLC分析の方法C).

【０１４９】

工程D：(1r,4r)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸

【化６３】



1N 水酸化リチウム水溶液(1.808 mL, 1.808 mmol)を、(1r,4r)-メチル 4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボキシレート(95 mg, 0.452 mmol)/テトラヒドロフラン(4 mL)の混合物に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、テトラヒドロフランを、減圧下にて除去した。残留物を、水(5 mL)で希釈して、1N 塩酸水溶液を用いてpH2～3まで酸

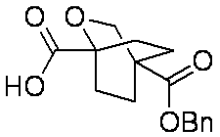
性化して、酢酸エチル(3x30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする(1r,4r)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロヘキサンカルボン酸(85 mg, 96%収率)を粗製物として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M+1)：197.2；LC保持時間：0.46分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400MHz,-CD3OD) δ ppm 3.13 - 2.98(m, 1H), 2.40(t, J=3.4 Hz, 1H), 2.23 - 2.14(m, 4H), 1.70 - 1.59(m, 4H).

【０１５０】

中間体11

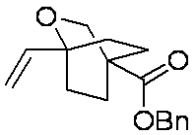
4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【化６４】



工程A：ベンジル 1-ビニル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート

【化６５】

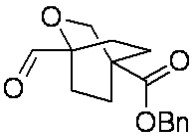


炭酸カリウム(1.775 g, 12.84 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中のベンジル 1-ビニル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート(780 mg, 4.28 mmol, WO2013003383文献の方法に従い製造した)および臭化ベンジル(0.764 mL, 6.42 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、酢酸エチル(200 mL)で処理して、飽和塩化アンモニウム(20 mL)、水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするベンジル 1-ビニル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート(990 mg, 85%収率)を得た。LC/MS(M+1)：273.1；LC保持時間：1.03分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 7.48 - 7.28(m, 5H), 5.81(dd, J=17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.16(dd, J=17.5, 1.3 Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 5.03(dd, J=11.0, 1.3 Hz, 1H), 4.06(t, J=1.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.85(m, 6H), 1.81 - 1.67(m, 2H).

【０１５１】

工程B：ベンジル 1-ホルミル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート

【化６６】



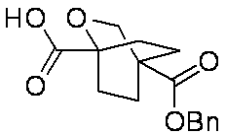
混合物が青色に変わるまで、-78℃で、ベンジル 1-ビニル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート(505 mg, 1.854 mmol)/ジクロロメタン(10 mL)の溶液にオゾンを吹き込んだ。オゾンを除去して、青色が消失するまで、窒素でバブリングさせた。混合物を、ジメチルスルフィド(0.274 mL, 3.71 mmol)に加えて、室温で15時間攪拌した。混合物を、ジクロロメタン(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下に濃縮して、目的とするベンジル 1-ホルミル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート(530 mg)を粗製物として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 9.56(s, 1H), 7.60 - 7.25(m, 5H), 5.10(s, 2H), 4.09(s, 2H), 2.13 - 1.69(m, 8H).

【０１５２】

工程C：4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン

酸

【化６７】



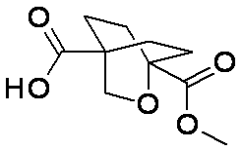
リン酸二水素ナトリウム(334 mg, 2.78 mmol)および塩化ナトリウム(503 mg, 5.57 mmol)を、tert-ブタノール(30 mL)および水(10 mL)中の、ベンジル 1-ホルミル-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート(509 mg, 1.856 mmol)および2-メチルブタ-2-エンの2.0M テトラヒドロフラン溶液(9.28 mL, 18.56 mmol)の混合物に加えた。得られる混合物を、室温で15時間攪拌した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、水(30 ml)で処理して、酢酸エチル(3x50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(460 mg, 85%収率)を粗製物として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M+1)：291.1；LC保持時間：0.81分(HPLC分析の方法C)；1HNMR(400MHz,-CD3OD) δ ppm 7.54 - 7.18(m, 5H), 5.13(s, 2H), 4.04(s, 2H), 2.22 - 1.86(m, 8H), 1.54 - 1.17(m, 1H), 0.98 - 0.80(m, 1H).

【０１５３】

中間体12

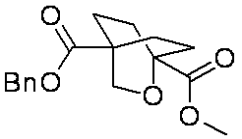
1-(メトキシカルボニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸

【化６８】



工程A：4-ベンジル 1-メチル 2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジカルボキシレート

【化６９】

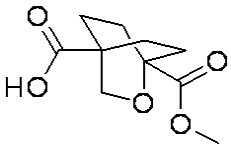


トリメチルシリルジアゾメタン(1.722 mL, 1.033 mmol)の0.6M ヘキサン溶液を、トルエン(8 mL)およびメタノール(2 mL)中の4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(150 mg, 0.517 mmol, 中間体11)の混合物に加えた。周囲温度で1時間攪拌した後に、混合物を減圧下にて濃縮した。0～40% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする4-ベンジル 1-メチル 2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジカルボキシレート(130 mg, 83%収率)を得た。LC/MS(M+1)：305.1；LC保持時間：0.92分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400MHz,-CD3OD) δ ppm 7.46 - 7.17(m, 5H), 5.09(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.19 - 1.86(m, 8H).

【０１５４】

工程B：1-(メトキシカルボニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸

【化７０】



メタノール(10 mL)中の4-ベンジル 1-メチル 2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-

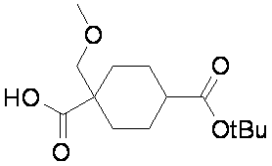
ジカルボキシレート(130 mg, 0.427 mmol)および10% パラジウム炭素(45.5 mg, 0.043 mmol)の混合物を、パールシェーカーを用いて、2時間、40 psiの水素下にて、水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去する。濾液を濃縮して、目的とする1-(メトキシカルボニル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸(90 mg, 98%収率)を得た。LC/MS(M+1)：215.1；LC保持時間：0.55分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-CD3OD) δ ppm 4.04(s, 2H), 3.73(s, 3H), 2.19 - 1.91(m, 8H).

【０１５５】

中間体13

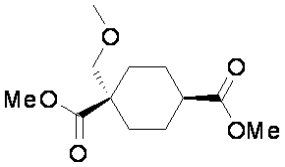
4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(メトキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸

【化７１】



工程A：(1s,4s)-ジメチル 1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化７２】

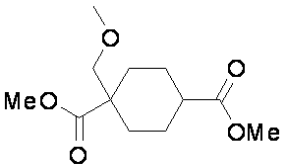


ブチルリチウム(2.088 mL, 5.22 mmol)の2.5M ヘキサン溶液を、-78℃で、ジイソプロピルアミン(0.744 mL, 5.22 mmol)/テトラヒドロフラン(20 mL)の別の溶液に加えて、0℃で30分間攪拌した。混合物を、-78℃に冷却して、ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(950 mg, 4.74 mmol)/テトラヒドロフラン(10 mL)の溶液に、10分かけて滴加した。得られる混合物を、-78℃で30分間攪拌して、ブロモ(メトキシ)メタン(652 mg, 5.22 mmol)に加えた。混合物を、室温まで昇温させて、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(10 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、水(30 mL)、塩水(30 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下に濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(1s,4s)-ジメチル 1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(310 mg, 27%収率)を得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 3.69(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.30(s, 2H), 3.28(s, 3H), 2.34 - 2.22(m, 2H), 1.98 - 1.84(m, 2H), 1.76(m, 1H), 1.59 - 1.38(m, 3H), 1.22(m, 2H).

【０１５６】

工程B：ジメチル 1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート

【化７３】



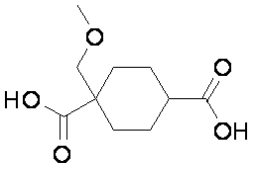
ブチルリチウムの2.5M ヘキサン溶液(0.486 mL, 1.216 mmol)を、-78℃で、ジイソプロピルアミン(0.173 mL, 1.216 mmol)/テトラヒドロフラン(10 mL)の別の溶液に加えて、0℃で30分間攪拌した。混合物を、-78℃に冷却して、(1s,4s)-ジメチル 1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(270 mg, 1.105 mmol)/テトラヒドロフラン(5 mL)の溶液に滴加した。-78℃で1時間攪拌した後に、混合物を、メタノール(2 mL)でクエンチして、室温まで昇温させた。混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した

。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1：1の2つのアイソマーの混合物(203 mg, 75%収率)として、目的とするジメチル 1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレートを得た。1H NMRにより、シスおよびトランスアイソマーについての2組みのシグナルを示した。

【０１５７】

工程C：1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸

【化７４】

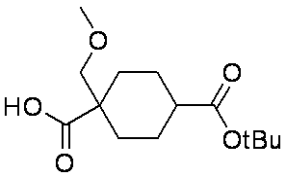


1N 水酸化リチウム水溶液(6.58 mL, 6.58 mmol)を、ジメチル 1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボキシレート(201 mg, 0.823 mmol)/THF(10 mL)の混合物に加えて、50℃で15時間加熱した。室温に冷却した後に、混合物を、1Nの塩酸水溶液を用いてpH2～3に酸性化した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(100 mL)で処理して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(170 mg, 96%収率)を粗製物として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。1H NMRにより、シスおよびトランスアイソマーについての2組みのシグナルが示された。

【０１５８】

工程D：4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(メトキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸

【化７５】



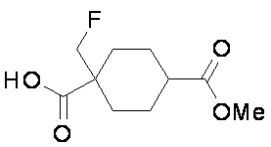
N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(28.8 mg, 0.236 mmol)を、tert-ブタノール(3 mL)中の1-(メトキシメチル)シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸(170 mg, 0.786 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(0.201 mL, 0.865 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で15時間撹拌した後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で処理して、0.2N 塩化水素水溶液(5 mL)、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(メトキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸(130 mg)を粗製物として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。1H NMRから、それは夾雑物を含んでいることが示された。

【０１５９】

中間体14

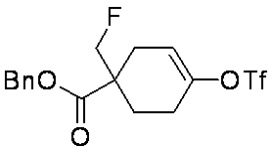
1-(フルオロメチル)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化７６】



工程A：ベンジル 1-(フルオロメチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート

【化７７】

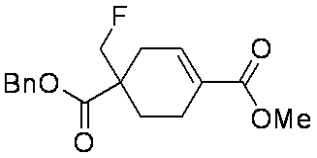


カリウム ビス(トリメチルシリル)アミドの0.5Mトルエン溶液(7.74 mL, 3.87 mmol)を、-78℃で10分かけて、テトラヒドロフラン(20 mL)中の、ベンジル 1-(フルオロメチル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(930 mg, 3.52 mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(1.38 g, 3.87 mmol)の混合物に滴加した。得られる混合物を、0℃に昇温させて、30分間攪拌した。それを-78℃に冷却して、飽和塩化アンモニウム(10 mL)を用いてクエンチした。混合物を、室温に昇温させて、酢酸エチル(200 mL)で希釈して、水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするベンジル 1-(フルオロメチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(910 mg, 65%収率)を得た。LC/MS(M+18)：414.3；LC保持時間：1.08分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.50 - 7.30(m, 5H), 5.76(t, J=4.0 Hz, 1H), 5.45 - 4.94(m, 2H), 4.66 - 4.34(m, 2H), 2.92 - 2.68(m, 1H), 2.50 - 2.14(m, 4H), 1.97 - 1.85(m, 1H).

【０１６０】

工程B：4-ベンジル 1-メチル 4-(フルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1,4-ジカルボキシレート

【化７８】

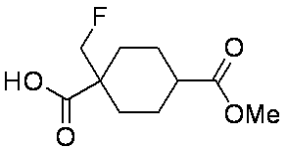


メタノール(2 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中のベンジル 1-(フルオロメチル)-4-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(380 mg, 0.959 mmol)、ヒューニッヒ塩基(0.502 mL, 2.88 mmol)およびパラジウムテトラキス(55.4 mg, 0.048 mmol)の混合物を、脱気して、密封バイアル内で、一酸化炭素と交換した。混合物を、50℃で20時間、一酸化炭素の1大気下にて攪拌した。冷却後に、室温に下げて、混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする4-ベンジル 1-メチル 4-(フルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1,4-ジカルボキシレート(120 mg, 41%収率)を得た。LC/MS(M+1)：307.2；LC保持時間：0.98分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.49 - 7.27(m, 5H), 7.06 - 6.84(m, 1H), 5.16(d, J=1.1 Hz, 2H), 4.70 - 4.28(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.80(dt, J=18.5, 2.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.17(m, 3H), 2.10 - 1.93(m, 1H), 1.78(dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1H).

【０１６１】

工程C：1-(フルオロメチル)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化７９】



エタノール(10 mL)中の4-ベンジル 1-メチル 4-(フルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1,4-ジカルボキシレート(80 mg, 0.261 mmol)および10% パラジウム炭素(27.8 mg, 0.02

6 mmol)の混合物を、パールシェーカーを用いて、15時間、40 psi水素下にて、水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去する。濾液を濃縮して、目的とする1-(フルオロメチル)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(56 mg, 98%収率)を得た。LC/MS(M+18)：236.1；LC保持時間：0.92分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 4.81 - 4.15(m, 2H), 3.84 - 3.55(m, 3H), 2.52 - 2.15(m, 2H), 2.12 - 1.50(m, 5H), 1.49 - 1.05(m, 2H).

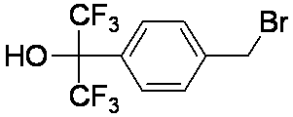
【０１６２】

実施例1

1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

工程A：2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化８０】

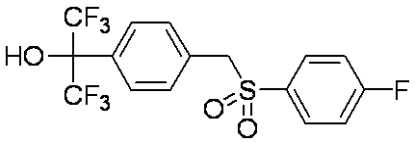


N-ブロモスクシンイミド(13.79 g, 77 mmol)および2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(0.025 g, 0.155 mmol)を、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オール(20.00 g, 77 mmol)/四塩化炭素(80 mL)の溶液に加えた。得られる懸濁液を、窒素下に4時間還流加熱して、室温まで冷却して、セライトパッドを通して濾過した。フィルターケーキを、エーテルで濯ぎ、濾液を減圧下にて濃縮した。残留物を、エーテル(100 mL)およびヘキサン(50 mL)で処理して、15分間撹拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、真空下で乾燥させて、粗生成物(27.07 g)を黄褐色液体として得た。1H NMR分析は、目的とする2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、未反応1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オールおよび2-(4-(ジブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールが、69：15：16のモル比であることを示した。混合物をさらなる精製をせずに使用した(目的とする2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールは～70%純度であると推定された)。

【０１６３】

工程B：1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((フェニルスルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール

【化８１】



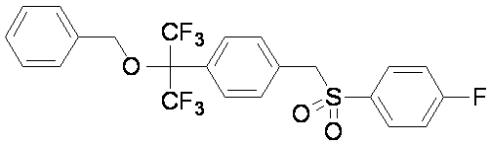
ナトリウム 4-フルオロベンゼンスルフィネート(12.62 g, 69.3 mmol)を、少量ずつ、2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(20.00 g, 工程Aから～70%純粋)/N,N-ジメチルホルムアミド(80 mL)の攪拌した溶液に加えた。混合物は、添加中にわずかに昇温した。周囲温度で6時間後に、混合物を、酢酸エチル(1 L)で希釈して、水(3x200 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(40 mL)に溶解して、ヘキサン(400 mL)を用いて磨砕して、30分間撹拌して、濾過した。フィルターケーキを、ヘキサン(100 mL)で洗い、真空下で乾燥させて、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((フェニルスルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(14.84 g, 82%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+23)：439.2；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.64(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 - 7.54(m, 2H), 7.20(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.15 - 7.06(m, 2H), 4.34(s, 2H), 3.59(s, 1H).

【０１６４】

工程C：1-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-(((4-

フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ベンゼン

【化８２】

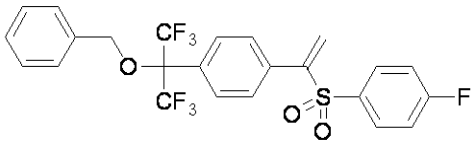


N,N-ジメチルホルムアミド(150 mL)中の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(14.84 g, 35.6 mmol)、臭化ベンジル(6.71 g, 39.2 mmol)および炭酸カリウム(14.78 g, 107 mmol)の混合物を、窒素下にて16時間室温で攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム(100 mL)でクエンチして、酢酸エチル(800 mL)で希釈して、水(2x200 mL)、塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。残留物を、トルエン(40 mL)に溶解して、ヘキサン(500 mL)を用いて磨砕して、30分間攪拌して、濾過した。フィルターケーキを、ヘキサン(100 mL)で洗い、真空下で乾燥させて、第一バッチの1-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ベンゼン(14.239 g)を、黄色の固体として得た。濾液を濃縮した。5～30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、第二バッチの目的とする生成物(1.480 g)を、白色固体として得た。生成物を合算収率は、87%である。LC/MS(M+18)：524.3；LC保持時間：4.486分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.67 - 7.60(m, 2H), 7.56(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.45 - 7.31(m, 5H), 7.23(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.11(t, J=8.6 Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 4.34(s, 2H).

【０１６５】

工程D：1-[2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル]-4-[1-(4-フルオロベンゼンスルホニル)エテニル]ベンゼン

【化８３】

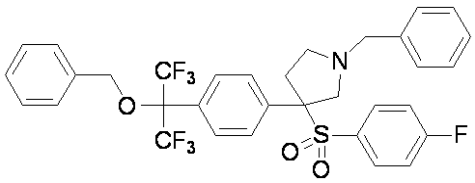


N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(15.34 mL, 112 mmol)および無水酢酸(10.61 mL, 112 mmol)を、室温で、N,N-ジメチルホルムアミド(140 mL)中の、1-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ベンゼン(14.239 g, 28.1 mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(15.34 mL, 112 mmol)の溶液に加えた。反応フラスコを、コンデンサーに取り付けて、60℃の油浴中に置いて、15時間窒素下にて攪拌した。更にN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(15.34 mL, 112 mmol)および無水酢酸(10.61 mL, 112 mmol)を加えた。更に60℃で8時間後に、更なる無水酢酸(10.61 mL, 112 mmol)を加えた。60℃で4時間後に、混合物を、酢酸エチル(1.2 L)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(3x200 mL)、水(200 mL)、塩水(200 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。2～25%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする1-[2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル]-4-[1-(4-フルオロベンゼンスルホニル)エテニル]ベンゼン(8.062 g, 55%収率)を無色粘性油状物として得た。LC/MS(M+23)：541.2；LC保持時間：4.606分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.74 - 7.66(m, 2H), 7.56(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.32(m, 7H), 7.14 - 7.03(m, 2H), 6.66(s, 1H), 6.03(s, 1H), 4.61(s, 2H).

【０１６６】

工程E：1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化８４】



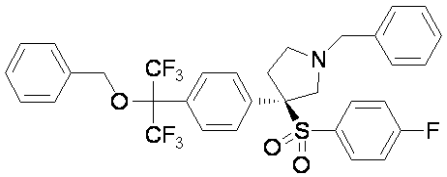
トリフルオロ酢酸(3.11 mL, 0.622 mmol)の0.2M ジクロロメタン溶液を、0℃で、ジクロロメタン(50 mL)中の1-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)ベンゼン(8.062 g, 15.55 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(7.38 g, 31.1 mmol)の溶液に滴加した。窒素下にて0℃で10分間、そして室温で1時間攪拌した後に、得られる混合物を、酢酸エチル(400 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(2x50 mL)および塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。5～40%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、実施例1(9.721 g, 96%収率)をオフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+1)：652.1；LC保持時間：4.196分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400MHz, CDCl3) δ ppm 7.50(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.20(m, 14H), 7.00 - 6.86(m, 2H), 4.63(s, 2H), 3.77 - 3.62(m, 3H), 3.28(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.09 - 2.87(m, 2H), 2.78(td, J=8.1, 4.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.46(m, 1H).

【０１６７】

実施例2

(R)-1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化８５】



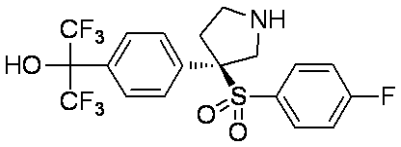
1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(9.72 g, 実施例1から)を、キラル OJ-H Column；15% メタノール(0.1% ジエチルアミンを含む), CO_2, 35℃, 100 barsを用いて、そのホモキラル成分に分離して、(S)-1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(4.065 g)をカラムの第一溶出物として、そして(R)-1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(実施例2, 4.177 g)をカラムの第二溶出物として得た。実施例2についての分光学データ：LC/MS(M+1)：652.0；LC保持時間：4.145分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.50(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.21(m, 14H), 6.99 - 6.90(m, 2H), 4.63(s, 2H), 3.77 - 3.62(m, 3H), 3.28(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.07 - 2.98(m, 1H), 2.97 - 2.89(m, 1H), 2.78(td, J=8.2, 4.4 Hz, 1H), 2.59 - 2.49(m, 1H).

【０１６８】

実施例3

(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化８６】



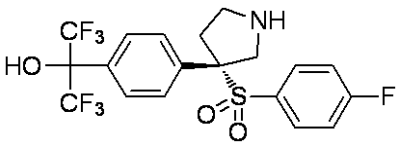
メタノール(40 mL)中の(R)-1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(4.18 g, 6.41 mmol, 実施例2から)、1M 塩酸水溶液(12.83 mL, 12.83 mmol)および20%水酸化パラジウム/炭素(1.126 g, 1.604 mmol)の混合物を、40 psi 水素下にて、パールシェーカーを用いて15時間水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去する。濾液を濃縮して、(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール塩酸塩(3.22 g, 98%収率)を、オフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+1)：472.0；LC保持時間：3.246分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500 MHz,-CD3OD)δ ppm 7.68(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.31(m, 2H), 7.26 - 7.18(m, 2H), 7.16 - 7.07(m, 2H), 4.53(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.96(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89(ddd, J=11.6, 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.66(ddd, J=11.7, 9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.32(m, 1H), 2.78(dt, J=14.8, 9.7 Hz, 1H).

【０１６９】

実施例4

(S)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化８７】



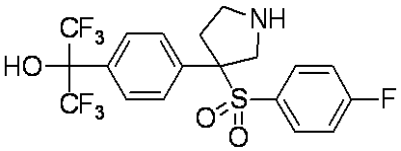
実施例3に類似した以下の条件に従って、(S)-1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(4.050 g, 6.22 mmol, 実施例2から)を、(S)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール塩酸塩(3.143 g)に変換した。LC/MS(M+1)：472.0；LC保持時間：3.250分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500 MHz,-CD3OD)δ ppm 7.67(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.32(m, 2H), 7.25 - 7.18(m, 2H), 7.17 - 7.10(m, 2H), 4.53(d, J=13.3 Hz, 1H), 3.97(d, J=13.3 Hz, 1H), 3.89(ddd, J=11.4, 9.8, 7.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.62(m, 1H), 3.40 - 3.32(m, 1H), 2.79(dt, J=14.8, 9.7 Hz, 1H).

【０１７０】

実施例5

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化８８】



実施例3に類似した以下の条件に従って、1-ベンジル-3-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(0.674 g, 1.034 mmol, 実施例1)を、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール塩酸塩(480 mg)に変換した。LC/MS(M+1)：472.0；LC保持時間：1.528分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ ppm 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24(dd, J=

8.2, 5.2 Hz, 2H), 7.16(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.03(t, J=8.4 Hz, 2H), 4.83 - 4.72(m, 1H), 4.14(d, J=13.9 Hz, 1H), 3.50 - 3.40(m, 1H), 3.16 - 2.99(m, 2H), 2.59 - 2.48(m, 1H).

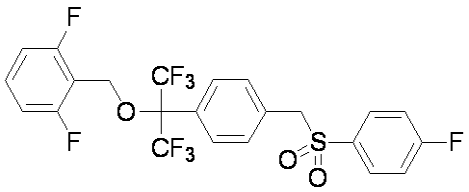
【０１７１】

実施例6

1-ベンジル-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

工程A：1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン

【化８９】

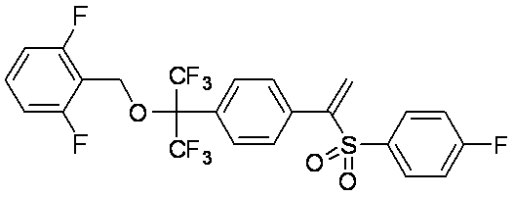


N,N-ジメチルホルムアミド(120 mL)中の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(12.625 g, 30.3 mmol, 実施例1の工程Bから)、2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(6.59 g, 31.8 mmol)および炭酸カリウム(12.57 g, 91 mmol)の混合物を、窒素下にて室温で22時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム(100 mL)でクエンチして、酢酸エチル(800 mL)で希釈して、水(3x100 mL)、塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(20 mL)およびトルエン(40 mL)で処理して、超音波処理して、ヘキサン(500 mL)を用いて磨砕して、15分間撹拌して、濾過した。フィルターケーキを、ヘキサン(100 mL)で洗い、真空下で乾燥させて、第一バッチの1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(14.881 g)を白色固体として得た。濾液を濃縮した。5～30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、第二バッチの目的とする生成物(0.735 g)を白色固体として得た。この生成物の合算量は、15.616 g(95%収率)である。LC/MS(M+18)：560.2；LC保持時間：4.460分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.68 - 7.57(m, 4H), 7.37(tt, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.21(m, 2H), 7.15 - 7.07(m, 2H), 7.01 - 6.91(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.36(s, 2H).

【０１７２】

工程B：1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン

【化９０】



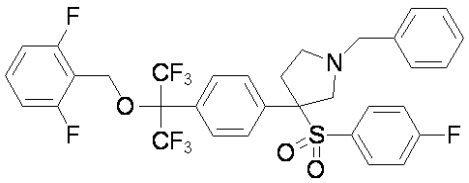
無水酢酸(10.35 mL, 110 mmol)を、室温で、N,N-ジメチルホルムアミド(140 mL)中の1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(14.88 g, 27.4 mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(14.97 mL, 110 mmol)の溶液に加えた。反応フラスコを、コンデンサーに取り付けて、60℃の油浴中に置いて、窒素下にて5時間撹拌した。追加のN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(14.97 mL, 110 mmol)および無水酢酸(10.35 mL, 110 mmol)を滴加して、混合物を、60℃で15時間撹拌した。追加の無水酢酸(5 mL)を加えた。さらに60℃で1時間後に、混合物を、酢酸エチル(1.2 L)で希釈して、飽

和炭酸水素ナトリウム(3x200 mL)、水(200 mL)、塩水(200 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。5～25% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋でない1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(8.834 g)を褐色固体として得た。この物質を、さらなる精製をせずに次の反応に用いた。

【０１７３】

工程C：1-ベンジル-3-(4-{2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メトキシ]-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル}フェニル)-3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)ピロリジン

【化９１】



トリフルオロ酢酸(3.55 mL, 0.710 mmol)の0.2M ジクロロメタン溶液を、0℃で、ジクロロメタン(60 mL)中の純粋でない1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(9.840 g)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(8.43 g, 35.5 mmol)の溶液に滴加した。得られる混合物を、窒素下にて、0℃で10分間、そして室温で1時間攪拌した。混合物を、次いで酢酸エチル(600 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(2x100 mL)および塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。5～40% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋でない1-ベンジル-3-(4-{2-[(2,6-ジフルオロフェニル)メトキシ]-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル}フェニル)-3-(4-フルオロベンゼンスルホニル)ピロリジン(11.86 g)をオフホワイトの白色固体として得た。この物質を、精製をせずに次工程に用いた。

【０１７４】

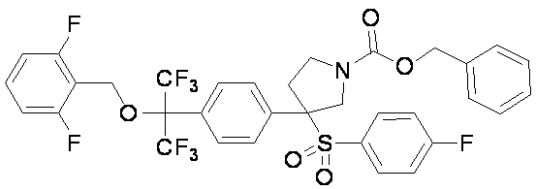
少量の上記物質の試料(18 mg)を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて45～100% B、次いで100%Bにて5分保持；流速：25 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例6(8.3 mg)を得た。LC/MS(M+1)：688.2；LC保持時間：2.74分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ ppm 7.58(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.40(m, 1H), 7.38 - 7.25(m, 9H), 7.03(dt, J=11.4, 8.2 Hz, 4H), 4.79-4.65(m, 3H), 3.81 - 3.64(m, 3H), 3.12 - 3.04(m, 1H), 3.03 - 2.94(m, 1H), 2.82(td, J=8.2, 4.5 Hz, 1H), 2.63(dt, J=14.0, 7.1 Hz, 1H).

【０１７５】

実施例7

tert-ブチル 3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化９２】



ベンジル クロロホルメート(4.92 mL, 34.5 mmol)を、純粋でない1-ベンジル-3-(4-(2-

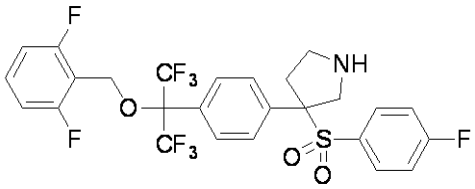
((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(11.86 g, 実施例6の工程Cから)/クロロホルム(150 mL)の溶液に加えた。得られる溶液を、窒素下にて、36時間攪拌した。追加のベンジルクロロホルメート(2.5 mL)を加えた。60℃で4時間後に、混合物を濃縮した。5～50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物を分離した。生成物のピークの中央分画物を合わせて、実施例7(7.50 g, 3工程全体で57%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：732.0；LC保持時間：4.781分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 7.58(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.29(m, 7H), 7.28 - 7.23(m, 1H), 7.20(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.84(m, 4H), 5.30 - 5.11(m, 2H), 4.76 - 4.59(m, 3H), 3.99 - 3.80(m, 2H), 3.68 - 3.57(m, 1H), 3.39 - 3.10(m, 1H), 2.66 - 2.49(m, 1H). フロントおよびバックショルダーの画分を合わせて、余り純粋ではない別の生成物(684 mg)を得た。

【０１７６】

実施例8

3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化９３】



ベンジル 3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(7.500 g, 10.25 mmol, 実施例7から)、20% 水酸化パラジウム/炭素(2.159 g, 3.08 mmol)、メタノール(160 mL)および酢酸エチル(80 mL)の混合物を、水素バルーン圧下において、2時間攪拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過して、フィルターケーキを、メタノール：酢酸エチル(1：1の混合物)で濯いだ。濾液を濃縮して、メタノール(100 mL)、ジクロロメタン(100 mL)および4N HCl/ジオキサン(5 mL)で処理して、15分間攪拌して、0.45 μM ナイロンメンブレンで濾過して、黒色の不純粒子を除去した。濾液を濃縮して、3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(6.296 g, 97%収率)を、褐色固体として得た。LC/MS(M+1)：598.2；LC保持時間：3.946分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD3OD) δ ppm 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51(tt, J=8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.39(m, 2H), 7.32(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.14(m, 2H), 7.13 - 7.03(m, 2H), 4.72(s, 2H), 4.58(d, J=13.4 Hz, 1H), 3.99(d, J=13.4 Hz, 1H), 3.91(ddd, J=11.6, 9.9, 7.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.62(m, 1H), 3.40(ddd, J=14.7, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 2.81(dt, J=14.7, 9.7 Hz, 1H).

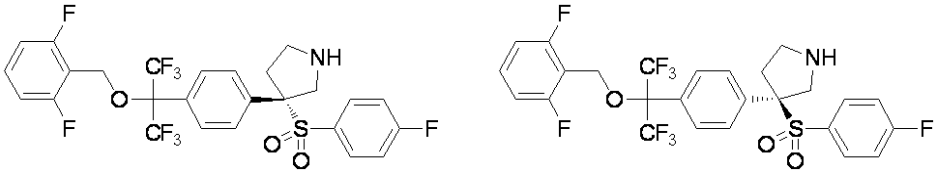
【０１７７】

実施例9および10

(S)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジンおよび

(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジンの各々

【化９４】



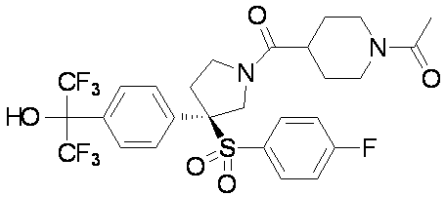
3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(6.29 g, 実施例8から)を、キラル Lux セルロース-4(3x25cm, 5μm);CO_2/メタノール(65/35), 40℃で, 100 barsを用いて、そのホモキラル成分に分離して、(S)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(実施例9、2.94 g)をカラムの第一溶出物として、そして(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(実施例10、2.88 g)をカラムの第二溶出物として得た。単結晶X線解析により、実施例9がS-配置を有することが確立された。実施例9についての分光学データ：LC/MS(M+1)：597.9；LC保持時間：3.945分(HPLC分析の方法A)；^{1}H NMR(500 MHz,-CD3OD) δ ppm 7.63(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.47(m, 1H), 7.45 - 7.39(m, 2H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.14(m, 2H), 7.12 - 7.02(m, 2H), 4.72(s, 2H), 4.58(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.98(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.91(ddd, J=11.5, 9.8, 8.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.62(m, 1H), 3.44 - 3.36(m, J=7.4, 7.4, 3.3 Hz, 1H), 2.81(dt, J=14.7, 9.7 Hz, 1H)。実施例10についての分光学データ：LC/MS(M+1)：597.9；LC保持時間：3.968分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500 MHz,-CD3OD) δ ppm 7.63(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.51(tt, J=8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.38(m, 2H), 7.32(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.15(m, 2H), 7.12 - 7.04(m, 2H), 4.72(s, 2H), 4.58(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.98(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.91(ddd, J=11.6, 9.8, 7.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.62(m, 1H), 3.40(ddd, J=14.7, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 2.81(dt, J=14.8, 9.7 Hz, 1H).

【０１７８】

実施例11

(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノン

【化９５】



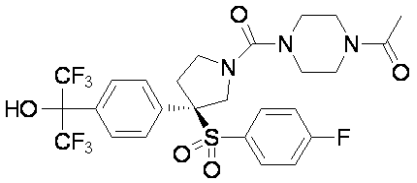
ヒューニッヒ塩基(0.258 mL, 1.477 mmol)を、ジクロロメタン(8 mL)中の(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール塩酸塩(150 mg, 0.295 mmol, 実施例3から)および1-アセチルピペリジン-4-カルボニル塩化物(140 mg, 0.738 mmol)の懸濁液に滴加した。室温で1時間後に、混合物を、酢酸エチル(80 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(2x20 mL)、水(20 mL)および塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～8% メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、実施例11(174 mg, 94%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：625.0；LC保持時間：3.780分(HPLC分析の方法A)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの混合物が示された。

【０１７９】

実施例12

(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化９６】



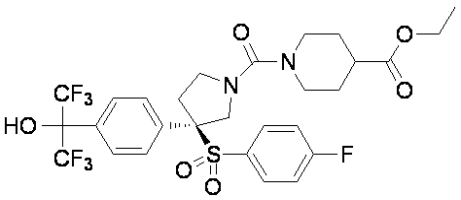
ヒューニッヒ塩基(0.413 mL, 2.363 mmol)を、ジクロロメタン(12 mL)中の(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール塩酸塩(300 mg, 0.591 mmol, 実施例3から)および4-アセチルピペラジン-1-カルボニル塩化物(169 mg, 0.886 mmol)の懸濁液に滴加した。室温で1時間後に、混合物を、酢酸エチル(80 mL)で希釈して、水(2x20 mL)および塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、実施例12(349 mg, 94%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：626.0；LC保持時間：3.848分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ ppm 7.66(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.26(m, 2H), 7.17(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.04(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.66(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.03(d, J=12.5 Hz, 1H), 3.98(q, J=8.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.54(m, 5H), 3.48 - 3.27(m, 4H), 3.20(ddd, J=13.7, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 2.62(dt, J=13.9, 8.8 Hz, 1H), 2.15(s, 3H).

【０１８０】

実施例13

(R)-エチル 1-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【化９７】



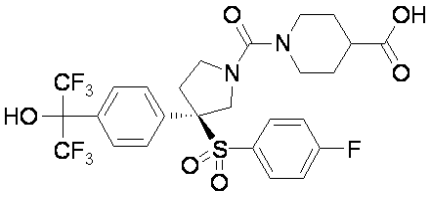
ヒューニッヒ塩基(0.138 mL, 0.788 mmol)を、ジクロロメタン(4 mL)中の(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール塩酸塩(100 mg, 0.197 mmol, 実施例3から)およびエチル 1-(クロロカルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(78 mg, 0.354 mmol)の懸濁液に滴加した。室温で1時間後に、混合物を、シリカゲルカラムに直接重層して、0～8% メタノール/ヘキサンで溶出して、実施例13(127 mg, 99%収率)をホフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+1)：655.0；LC保持時間：4.230分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.58(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.23(m, 2H), 7.11(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.92(m, 2H), 5.02(br. s., 1H), 4.47(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.12(m, 2H), 4.09(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.93(td, J=9.3, 7.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.68(m, 2H), 3.52(td, J=9.3, 3.1 Hz, 1H), 3.20(ddd, J=13.7, 7.3, 2.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.82(m, 2H), 2.54 - 2.42(m, 2H), 2.00 - 1.90(m, 2H), 1.82 - 1.65(m, 2H), 1.27(t, J=7.1 Hz, 3H).

【０１８１】

実施例14

(R)-1-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化９８】



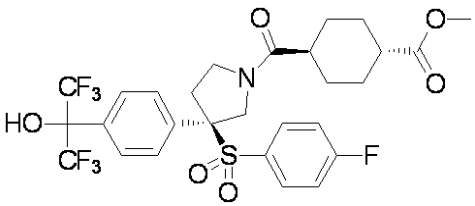
(R)-エチル 1-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(13.0 mg, 0.020 mmol, 実施例13から)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)、メタノール(0.5 mL)およびテトラヒドロフラン(0.5 mL)の混合物を、室温で14時間攪拌した。混合物を、1N 塩酸を用いてpH～4-5に中和した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(20 mL)で処理して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて0～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例14(10.8 mg, 84%収率)を得た。LC/MS(M+1)：627.1；LC保持時間：1.43分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1のCDCl$_3$-CD$_3$OD混合物) δ ppm 7.65(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.28(m, 2H), 7.18(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.09 - 6.98(m, 2H), 4.59(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.02(d, J=12.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.88(m, 1H), 3.80 - 3.67(m, 2H), 3.54(td, J=9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.23 - 3.12(m, 1H), 2.99 - 2.87(m, 2H), 2.67 - 2.43(m, 2H), 2.05 - 1.91(m, 2H), 1.81 - 1.64(m, 2H).

【０１８２】

実施例15

(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート

【化９９】



ヒューニッヒ塩基(0.344 mL, 1.969 mmol)を、ジクロロメタン(6 mL)中の(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール塩酸塩(200 mg, 0.394 mmol, 実施例3から)、trans-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸モノメチルエステル(147 mg, 0.788 mmol)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(348 mg, 0.788 mmol)の懸濁液に滴加した。室温で1時間後に、混合物を、酢酸エチル(30 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(2x10 mL)、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～8% メタノール/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋でない(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(326 mg)を得た。物質を、ジクロロメタン(4 mL)に溶解して、ヘキサン(8 mL)を用いて磨砕して、15分間攪拌した。得られる懸濁液を濾過して、フィルターケーキを、ジクロロメ

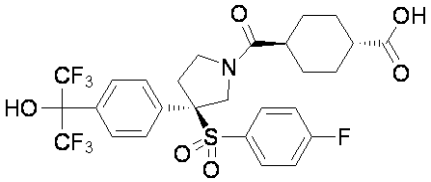
タン-ヘキサン(1：2、2x2 mL)で洗い、実施例15(222 mg, 84%収率)を得た。LC/MS(M+1)：640.0；LC保持時間：4.236分(HPLC分析の方法A)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマー混合物が示された。

【０１８３】

実施例16

(1R,4r)-4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１００】



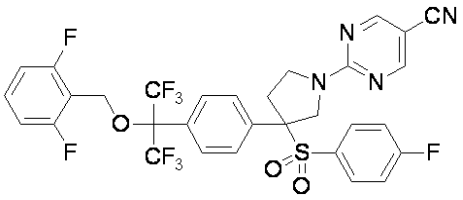
1N 水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を、0℃で、メチル(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(15 mg, 0.023 mmol, 実施例15から)、テトラヒドロフラン(1 mL)およびメタノール(1 mL)の混合物に加えた。得られる混合物を、0℃で5分間、室温で30分間攪拌して、1N 塩酸を用いてpH 2～3に酸性化した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(10 mL)で処理して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：110分かけて0～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例16(12.5 mg, 87%収率)を得た。LC/MS(M+1)：626.2；LC保持時間：1.33分(HPLC分析の方法B)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの混合物が示された。

【０１８４】

実施例17

2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル

【化１０１】



N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の、3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(10 mg, 0.016 mmol, 実施例8から)、2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(4.40 mg, 0.032 mmol)および炭酸カリウム(8.72 mg, 0.063 mmol)の混合物を、密封バイアル内で、80℃で15時間攪拌した。混合物を濾過して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：10分かけて35～100% B、次いで100%Bにて5分

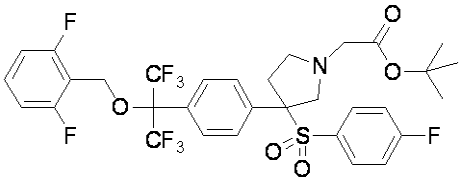
間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例17(8.2 mg, 72%収率)を得た。LC/MS(M+1)：701.0；LC保持時間：2.443分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.87(d, J=2.5 Hz, 1H), 8.81(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.53(m, 3H), 7.48 - 7.36(m, 4H), 7.32 - 7.17(m, 4H), 5.04(d, J=13.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.59(m, 2H), 4.12(d, J=13.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.68(m, 2H), 3.31 - 3.22(m, 1H), 2.83(dt, J=14.2, 9.5 Hz, 1H).

【０１８５】

実施例18

tert-ブチル 2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)アセテート

【化１０２】



ヒューニッヒ塩基(0.138 mL, 0.789 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)中の3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(50 mg, 0.079 mmol, 実施例8から)およびtert-ブチル 2-ブロモアセテート(61.5 mg, 0.315 mmol)の混合物に加えた。17時間の後に、室温で、混合物を、水酸化アンモニウム(0.05 mL)でクエンチして、30分間攪拌し、酢酸エチル(30 mL)で希釈して、水(2x5 mL)および塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。10～50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、実施例18(50.7 mg, 86%収率)を無色の液体として得た。LC/MS(M+1)：712.1；LC保持時間：4.270分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.56(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.28(m, 5H), 6.95(td, J=8.2, 2.5 Hz, 4H), 4.76 - 4.61(m, 2H), 3.84 - 3.66(m, 2H), 3.47 - 3.28(m, 2H), 3.16 - 3.07(m, 1H), 3.06 - 2.92(m, 2H), 2.65 - 2.55(m, 1H), 1.47(s, 9H).

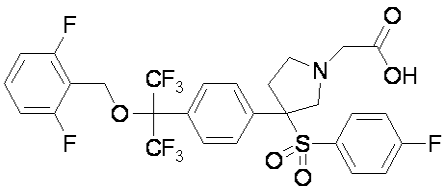
【０１８６】

実施例19

2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)-1-モルホリノエタノン

工程A：2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)酢酸

【化１０３】

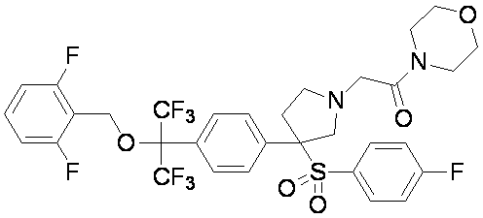


塩化水素(2 mL)の4M ジオキサン溶液を、tert-ブチル 2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)アセテート(46.3 mg, 0.065 mmol, 実施例18から)/ジクロロメタン(4 mL)の溶液に加えた。室温で2時間後に、追加の塩化水素(2 mL)を加えた。更に18時間後に、反応が完了した。混合物を濃縮して、真空下で乾燥させて、粗製2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)酢酸塩酸塩を得て、これを精製せずに使用した。LC/MS(M+1)：656.0.

【０１８７】

工程B：2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)-1-モルホリノエタノン

【化１０４】



ヒューニッヒ塩基(0.014 mL, 0.081 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)中の、粗製2-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)酢酸塩酸塩(工程A由来の物質の25%, 推定0.0162 mmol)、モルホリン(7.06 mg, 0.081 mmol)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(10.75 mg, 0.024 mmol)の混合物に加えた。室温で1時間後に、混合物を濃縮して、メタノール(1.5 mL)で処理して、濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて35～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例19(6.6 mg, 53%収率 2工程にわたり)を得た。LC/MS(M+1)：725.1；LC保持時間：2.14分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.64 - 7.55(m, 1H), 7.52(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.38(dd, J=8.7, 5.2 Hz, 2H), 7.31 - 7.17(m, 4H), 4.63(s, 2H), 3.67(d, J=10.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.49(m, 2H), 3.48 - 3.36(m, 9H), 2.97 - 2.87(m, 1H), 2.79(t, J=6.2 Hz, 2H), 2.61 - 2.53(m, 1H).

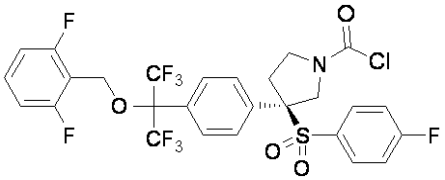
【０１８８】

実施例20

(R)-1-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸

工程A：(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル塩化物

【化１０５】



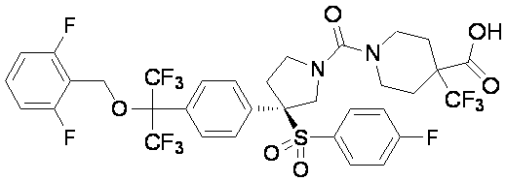
ピリジン(0.230 mL, 2.84 mmol)を、-78℃で、トリホスゲン(281 mg, 0.946 mmol)/ジクロロメタン(15 mL)の濁った溶液に加えた。得られる懸濁液を、それが均質溶液となるまで(～15分)、-78℃で5分間、周囲温度で攪拌した。(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(300 mg, 0.473 mmol, 実施例10から)およびピリジン(37.5 mg)/ジクロロメタン(6 mL)の懸濁液を、上記溶液に加えた。容器を、ジクロロメタン(2x2 mL)で濯いで、加えた。得られる淡褐色溶液を、窒素下にて、室温で15時間攪拌した。混合物を、ジクロロメタン(50 mL)で希釈して、1N HCl-塩水(1：1混合物、2x12

mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル塩化物(309 mg, 99%収率)を褐色固体として得た。LC/MS(M+18)：677.3.

【０１８９】

工程B：(R)-1-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボン酸

【化１０６】



ヒューニッヒ塩基(0.015 mL, 0.083 mmol)を、テトラヒドロフラン(1 mL)中の(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニルクロライド(11 mg, 0.017 mmol)およびエチル 4-フルオロピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩(10.58 mg, 0.050 mmol)の溶液に加えた。室温で1時間後に、LCMS分析により、尿素形成が完了したことが示された。混合物を、メタノール(1 mL)で希釈して、0℃に冷却した。1N 水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加えた。混合物を、0℃で10分間、そして周囲温度で30分間攪拌して、1N 塩酸を用いてpH3～4に酸性化した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(20 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：10分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例20(10.4 mg, 79%収率)を得た。LC/MS(M+1)：771.2；LC保持時間：1.77分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の混合物-CD_3OD-$CDCl_3$) δ ppm 7.60(t, J=4.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.41(m, 1H), 7.41 - 7.36(m, 2H), 7.29(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.12 - 6.97(m, 4H), 4.70(s, 2H), 4.67 - 4.60(m, 1H), 4.07(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.01 - 3.92(m, 1H), 3.71(t, J=12.8 Hz, 2H), 3.59(td, J=9.4, 3.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.12(m, 3H), 2.71 - 2.59(m, 1H), 2.33 - 2.09(m, 2H), 2.04 - 1.91(m, 2H).

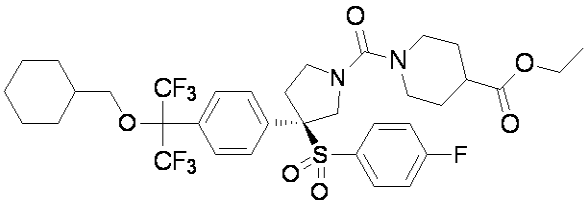
【０１９０】

実施例21

(R)-1-(3-(4-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸

工程A：(R)-エチル 1-(3-(4-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【化１０７】



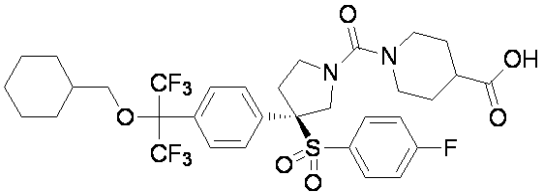
シクロヘキシルメタノール(10.47 mg, 0.092 mmol)を、室温で窒素下に、トルエン(0.5

mL)中の(R)-エチル 1-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(20 mg, 0.031 mmol, 実施例13から)、トリフェニルホスフィン(24.04 mg, 0.092 mmol)およびN1,N1,N2,N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド(15.78 mg, 0.092 mmol)の溶液に添加した。反応バイアルを、窒素で5分間パージして、密封し、80℃で2.5時間攪拌した。室温に冷却して、溶媒をエバポレートした後に、残留物を、メタノール(2 mL)に溶解して、分取RP-HPLCにより精製して(6分間で20～100% 溶媒B, 20 mL/min, Phenomenex Luna C18 S5 21x100 mm)、(R)-エチル 1-(3-(4-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(19.7 mg)を無色油状物として得た。LC/MS(M+1)：751.6.

【０１９１】

工程B：(R)-1-(3-(4-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化１０８】



1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.25 mL, 0.250 mmol)を、(R)-エチル 1-(3-(4-(2-(シクロヘキシルメトキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(19.7 mg)/メタノール(0.25 mL)およびテトラヒドロフラン(0.25 mL)の溶液に、室温で加えた。室温で15時間後、混合物を、1N 塩酸(0.25 mL)で中和して、メタノール(1 mL)で希釈して、濾過した。濾液を濃縮して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて35～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例21(13.5 mg, 2工程にわたり60%収率)を得た。LC/MS(M+1)：723.5；LC保持時間：2.24分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(400 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ ppm 7.50(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.33(m, 2H), 7.25(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.08(t, J=8.6 Hz, 2H), 4.62(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.03(d, J=12.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.87(m, 1H), 3.80 - 3.67(m, 2H), 3.54(td, J=9.5, 3.5 Hz, 1H), 3.40 - 3.34(m, 2H), 3.26 - 3.13(m, 1H), 3.03 - 2.86(m, 2H), 2.69 - 2.47(m, 2H), 2.04 - 1.92(m, 2H), 1.88 - 1.65(m, 8H), 1.41 - 1.16(m, 3H), 1.11 - 0.96(m, 2H).

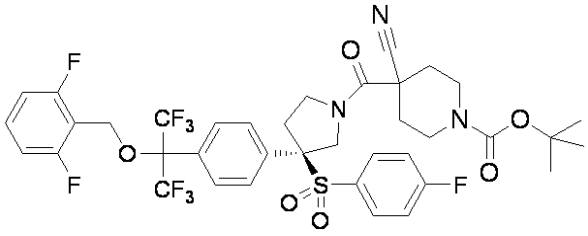
【０１９２】

実施例22

(R)-1-アセチル-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

工程A：(R)-tert-ブチル 4-シアノ-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化１０９】

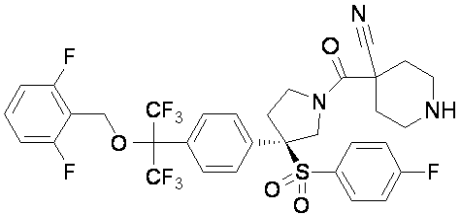


ヒューニッヒ塩基(0.033 mL, 0.189 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(20 mg, 0.032 mmol, 実施例10から)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-シアノピペリジン-4-カルボン酸(20.06 mg, 0.079 mmol)およびHATU(30.0 mg, 0.079 mmol)の溶液に加えた。得られる溶液を、70℃で2時間攪拌して、室温に冷却して、酢酸エチル(25 mL)で希釈して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製(R)-tert-ブチル 4-シアノ-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得て、これを精製せずに次反応に用いた。LC/MS(M-56+1)：778.3.

【０１９３】

工程B：(R)-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化１１０】

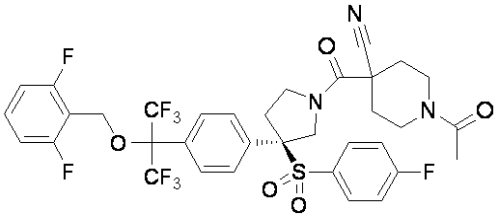


工程Aからの粗製(R)-tert-ブチル 4-シアノ-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート、4N HCl/ジオキサン(2 mL)およびジクロロメタン(2 mL)の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、真空下で終夜乾燥させて、粗製(R)-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩を褐色固体として得た。この物質を、精製せずに次反応に用いた。LC/MS(M+1)：734.4.

【０１９４】

工程C：(R)-1-アセチル-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化１１１】



ヒューニッヒ塩基(0.045 mL, 0.256 mmol)を、工程Bからの粗製(R)-4-(3-(4-(2-((2,6-

ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩、無水酢酸(0.012 mL, 0.128 mmol)およびジクロロメタン(1 mL)の混合物に、室温で加えた。得られる褐色溶液を、室温で1時間攪拌して、水酸化アンモニウム(1滴)でクエンチして、5分間攪拌して、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて35～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例22(18.1 mg, 2工程全体で73%収率)を得た。LC/MS(M+1)：776.3；LC保持時間：2.16(HPLC分析の方法B)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの存在を理由とする幾つかのプロトンについて2組みのシグナルを示した。

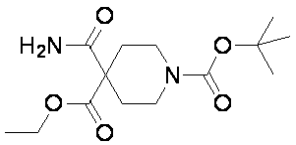
【０１９５】

実施例23

(R)-1-アセチル-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

工程A：1-tert-ブチル 4-エチル 4-カルバモイルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート

【化１１２】

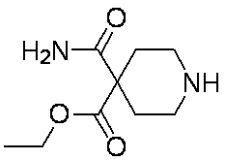


ヒューニッヒ塩基(0.614 mL, 3.52 mmol)およびアンモニア(0.377 mL, 2.64 mmol, 7 M 溶液/メタノール)を、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.265 g, 0.879 mmol, Sinovaからの不純)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.467 g, 1.055 mmol)の溶液に加えた。室温で15時間後、混合物を、酢酸エチル(80 mL)で希釈して、水(2x20 mL)および塩水(20 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋でない1-tert-ブチル 4-エチル 4-カルバモイルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(244 mg)を無色の液体として得て、これをさらなる精製をせずに用いた。

【０１９６】

工程B：エチル 4-カルバモイルピペリジン-4-カルボキシレート

【化１１３】

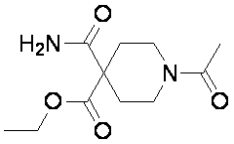


工程A(244 mg)からの純粋でない1-tert-ブチル 4-エチル 4-カルバモイルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート、4N HCl/ジオキサン(4 mL)およびジクロロメタン(4 mL)の混合物を、室温で2時間攪拌して、濃縮して、真空下で乾燥させて、純粋でないエチル 4-カルバモイルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩を、無色のガラス状物として得た。この物質を、さらなる精製をせずに次工程に使用した。

【０１９７】

工程C：エチル 1-アセチル-4-カルバモイルピペリジン-4-カルボキシレート

【化１１４】

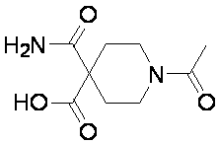


ヒューニッヒ塩基(0.614 mL, 3.52 mmol)を、工程Bからの純粋でないエチル 4-カルバモイルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩、無水酢酸(0.149 mL, 1.582 mmol)およびジクロロメタン(5 mL)の混合物に加えた。得られる溶液を、1時間撹拌して、水酸化アンモニウム(0.05 mL)でクエンチして、シリカゲルカラムに直接重層した。0～10% メタノール/ジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、エチル 1-アセチル-4-カルバモイルピペリジン-4-カルボキシレート(118 mg)を得た。1H NMRにより、物質が依然として純粋でないことを示した。

【０１９８】

工程D：1-アセチル-4-カルバモイルピペリジン-4-カルボン酸

【化１１５】

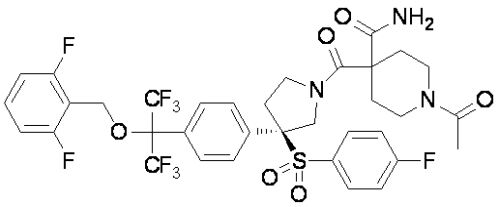


密封バイアル内で、テトラヒドロフラン(1 mL)、メタノール(1 mL)および1N 水酸化ナトリウム(1 mL)中の工程C(118 mg)からの純粋でないエチル 1-アセチル-4-カルバモイルピペリジン-4-カルボキシレートの混合物を、80℃で1時間、そして長時間週末にわたり室温で攪拌した。混合物を、1N 塩酸を用いてpH～2に酸性化して、減圧濃縮して、乾固させた。固体残留物を、メタノール(1 mL)および酢酸エチル(4 mL)で処理して、1分間超音波処理して、30分間撹拌して、濾過した。濾液を濃縮して、粗製1-アセチル-4-カルバモイルピペリジン-4-カルボン酸(120 mg)を無色油状物として得た。1H NMRにより、主要成分は目的とする生成物に一致することが示されたが、しかしこの物質は純粋ではなかった。この物質を、精製せずに次反応に使用した。

【０１９９】

工程E：(R)-1-アセチル-4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化１１６】



ヒューニッヒ塩基(0.023 mL, 0.130 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(16.5 mg, 0.026 mmol, 実施例10から)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(28.8 mg, 0.065 mmol)および工程D(16.7 mg)からの純粋でない1-アセチル-4-カルバモイルピペリジン-4-カルボン酸の混合物に加えた。反応バイアルを密封して、70℃で1時間撹拌して、室温に冷却して、濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて25～65% B、次いで65% Bで10分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成

物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例23(9.7 mg, 47%収率)を得た。LC/MS(M+1)：794.2；LC保持時間：1.95(HPLC分析の方法B)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの存在を理由とする幾つかのプロトンについての2組のシグナルが示された。

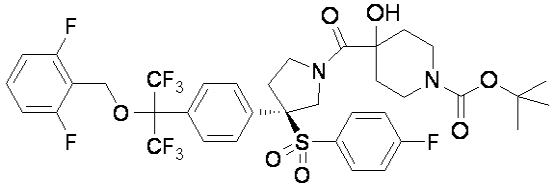
【０２００】

実施例24

(R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エタノン

工程A：(R)-tert-ブチル 4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【化１１７】

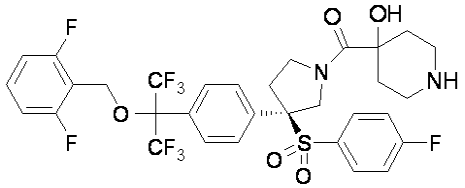


ヒューニッヒ塩基(0.017 mL, 0.099 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(18 mg, 0.028 mmol, 実施例10から)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(25.1 mg, 0.057 mmol)および1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-カルボン酸(13.93 mg, 0.057 mmol)の混合物に加えた。反応バイアルを密封して、70℃で2時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(25 mL)で希釈して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製(R)-tert-ブチル 4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートを得て、これをさらなる精製をせずに次工程に用いた。LC/MS(M-56+1)：769.4.

【０２０１】

工程B：(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メタノン

【化１１８】



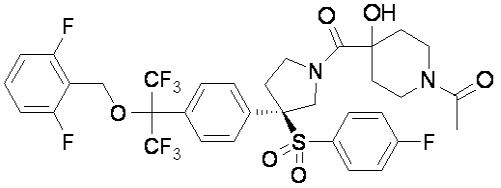
HCl(2 mL)の4N ジオキサン溶液を、工程Aからの粗製(R)-tert-ブチル 4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート/ジクロロメタン(2 mL)の溶液に加えた。室温で2時間後に、混合物を濃縮して、真空下で乾燥させて、粗製(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メタノン塩酸塩を得た。この物質を、精製をせずに次工程に用いた。LC/MS(M+1)：725.4.

【０２０２】

工程C：(R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフル

オロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エタノン

【化１１９】



ヒューニッヒ塩基(0.017 mL, 0.099 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の、工程Bからの粗製(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)メタノン塩酸塩、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(25.1 mg, 0.057 mmol)および酢酸(3.41 mg, 0.057 mmol)の懸濁液に加えた。室温で1時間後に、混合物を、水酸化アンモニウム(1滴)でクエンチして、10分間攪拌した。揮発性物質のジクロロメタンを蒸発させた後に、残留物を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)で希釈して、濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例24(13.8 mg, 3工程に全体で63%収率)を得た。LC/MS(M+1)：767.2；LC保持時間：2.01(HPLC分析の方法B)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの存在を理由とする幾つかのプロトンについての2組のシグナルが示された。

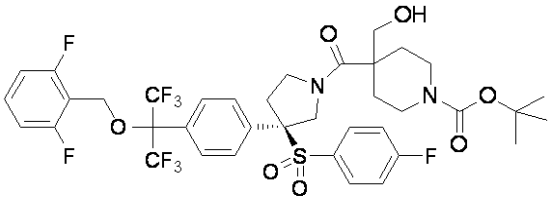
【０２０３】

実施例25

(R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

工程A：(R)-tert-ブチル 4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化１２０】



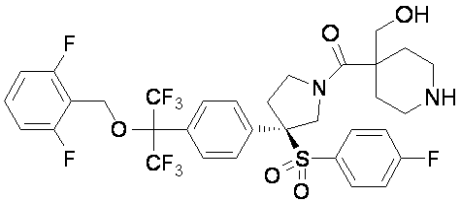
ヒューニッヒ塩基(0.033 mL, 0.189 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(20 mg, 0.032 mmol, 実施例10から)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジンカルボン酸(20.45 mg, 0.079 mmol)およびHATU(30.0 mg, 0.079 mmol)の混合物に加えた。反応バイアルを密封して、75℃で3.5時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル(20 mL)で希釈して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製(R)-tert-ブチル 4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)

スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得て、これをさらなる精製をせずに次工程に用いた。LC/MS(M+1)：839.6.

【０２０４】

工程B：(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)メタノン

【化１２１】

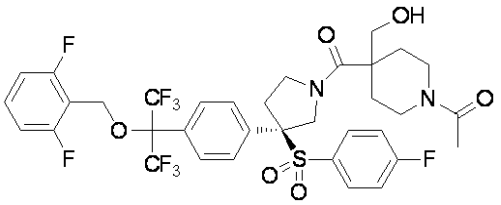


工程Aからの粗製(R)-tert-ブチル 4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、4 N HCl/ジオキサン(2 mL)およびジクロロメタン(4 mL)の混合物を、室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、真空下で乾燥させて、粗製(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)メタノン塩酸塩を、褐色固体として得た。この物質を、精製をせずに次工程に用いた。LC/MS(M+1)：739.5.

【０２０５】

工程C：(R)-1-(4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

【化１２２】



ヒューニッヒ塩基(0.045 mL, 0.256 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)およびテトラヒドロフラン(1 mL)中の、工程Cからの粗製(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)メタノン塩酸塩、酢酸(7.33 μl、0.128 mmol)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(18.40 mg, 0.042 mmol)の懸濁液に加えた。室温で1時間後に、混合物を、水酸化アンモニウム(2滴)でクエンチして、10分間攪拌して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて40～80% B、次いで80% Bで10分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例25(12.3 mg, 3工程かけて49%収率)を得た。LC/MS(M+1)：781.4；LC保持時間：2.01(HPLC分析の方法B)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの存在を理由とする幾つかのプロトンについての2組のシグナルが示された。

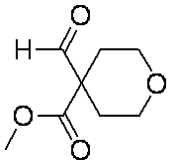
【０２０６】

実施例26

(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン

工程A：メチル 4-ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート

【化１２３】

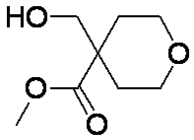


ジイソブチルアルミニウム水素化物(24.73 mL, 24.73 mmol)の1M トルエン溶液を、10分かけて、-78℃で、ジメチル ジヒドロ-2H-ピラン-4,4(3H)-ジカルボキシレート(2.50 g, 12.36 mmol)/ジクロロメタン(50 mL)の溶液に加えた。-78℃で3時間後に、混合物を、飽和塩化アンモニウム(2 mL)および1N 塩酸(4 mL)でクエンチした。冷浴を外して、混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。得られる懸濁液を、濾過して、フィルターケーキをジクロロメタン(50 mL)で洗った。濾液を濃縮して、真空下で乾燥させて、メチル 4-ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(2.022 g)を無色の液体として得た。1H NMRにより、アルデヒドプロトンが主要成分として存在するが、しかしこの物質は純粋でないことが示された。この物質を、精製せずに次工程に使用した。

【０２０７】

工程B：メチル 4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート

【化１２４】

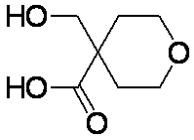


粒状の水素化ホウ素ナトリウム(0.234 g, 6.18 mmol)を、0℃で、工程Aからの純粋でないメチル 4-ホルミルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(2.022 g)/メタノール(10 mL)の溶液に加えた。0℃で1時間後に、混合物を、飽和塩化アンモニウム(10 mL)でクエンチした。メタノールを、減圧下でエバポレートした。水性残留物を、水(10 mL)で希釈して、ジクロロメタン(5x15 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。20～100% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、メチル 4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(1.266 g, 2工程にわたり59%収率)を無色液体として得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3) δ ppm 3.82(dt, J=12.0, 4.2 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.67(d, J=6.2 Hz, 2H), 3.60 - 3.49(m, 2H), 2.15 - 1.99(m, 3H), 1.57(ddd, J=14.0, 10.0, 4.4 Hz, 2H).

【０２０８】

工程C：4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸

【化１２５】



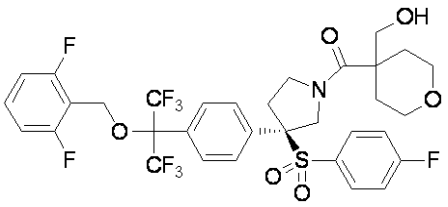
テトラヒドロフラン(3 mL)およびメタノール(3 mL)中のメチル 4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(257 mg)および1N 水酸化ナトリウム(3 mL)の混合物を、密封バイアル内で、70℃で15時間攪拌した。得られる混合物を、室温に冷却して、1N 塩酸を用いてpH2～3に酸性化して、減圧濃縮して、乾固させた。固体残留物を、酢酸エチル(10 mL)およびメタノール(1 mL)で処理して、1分間超音波処理して、1時間

攪拌して、濾過した。濾液を濃縮して、真空下で乾燥させて、4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(226 mg, 95%収率)を白色固体として得た。1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 3.82(dt, J=11.6, 3.9 Hz, 2H), 3.58(s, 2H), 3.54(td, J=11.5, 2.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.94(m, 2H), 1.55(ddd, J=13.9, 11.2, 4.5 Hz, 2H).

【０２０９】

工程D：(R)-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン

【化１２６】



ヒューニッヒ塩基(0.018 mL, 0.104 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の、(R)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン塩酸塩(16.5 mg, 0.026 mmol, 実施例27から)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(20.72 mg, 0.047 mmol)および4-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(7.50 mg, 0.047 mmol)の混合物に加えた。反応バイアルを、密封して、70℃で2時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて35～75% B、次いで75% Bで10分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例26(10.5 mg, 54%収率)を得た。

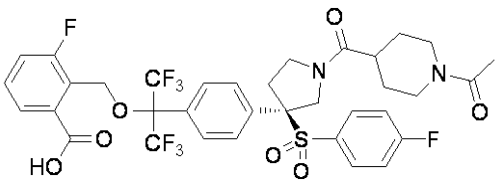
LC/MS(M+1)：740.2；LC保持時間：2.06(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ ppm 7.59(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.43(m, J=6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.6, 5.0 Hz, 2H), 7.28(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.14 - 6.99(m, 4H), 4.70(br. s., 2H), 4.38(br. s., 4H), 4.23 - 4.05(m, 2H), 3.84(br. s., 2H), 3.75(d, J=10.2 Hz, 2H), 3.66(d, J=9.8 Hz, 2H), 2.84 - 2.59(m, 1H), 2.42 - 2.25(m, 2H), 1.79 - 1.53(m, 2H).

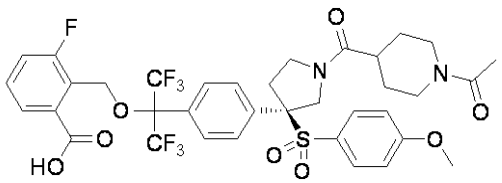
【０２１０】

実施例27および28

(R)-2-(((2-(4-(1-(1-アセチルピペリジン-4-カルボニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-3-フルオロ安息香酸、および(R)-2-(((2-(4-(1-(1-アセチルピペリジン-4-カルボニル)-3-((4-メトキシフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-3-フルオロ安息香酸の各々

【化１２７】





1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 mL)を、テトラヒドロフラン(0.5 mL)およびメタノール(0.5 mL)中の(R)-メチル 2-(((2-(4-(1-(1-アセチルピペリジン-4-カルボニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-3-フルオロベンゾエート(30 mg, 0.038 mmol)の溶液

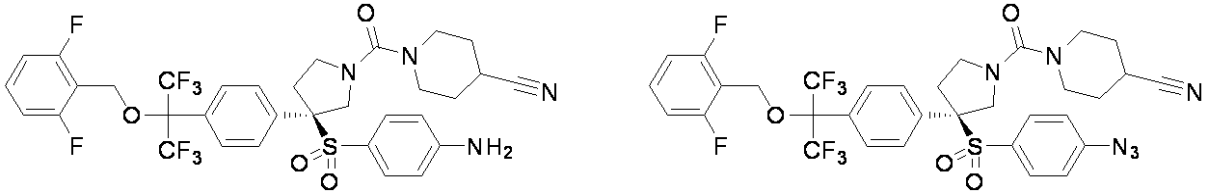
に加えた。得られる混合物を、室温で2日間攪拌した。LCMSにより、出発物質は消費されており、双方の生成物はおおよそ1：1の比で形成したことが示された。混合物を、1N 塩酸を用いてpH5に中和した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、酢酸エチル(15 mL)に溶解して、水(5 mL)および塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて10～50% B、次いで100% Bで0分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例27(7.8 mg, 25%収率)および実施例28(7.7 mg, 25%収率)を得た。実施例27についての分光学データ：LC/MS(M+1)：777.2；LC保持時間：1.41(HPLC分析の方法B)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの存在を理由とする幾つかのプロトンについての2組のシグナルが示された。実施例28についての分光学データ：LC/MS(M+1)：789.3；LC保持時間：1.38(HPLC分析の方法B)；1H NMRにより、シスおよびトランスのアミドアイソマーの存在を理由とする幾つかのプロトンについての2組のシグナルが示された。

【０２１１】

実施例29および30

(R)-1-(3-((4-アミノフェニル)スルホニル)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル、および(R)-1-(3-((4-アジドフェニル)スルホニル)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化１２８】



N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の(R)-1-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル(23.2 mg, 32 mmol)およびアジ化ナトリウム(29.6 mg, 0.455 mmol)の混合物を、密封バイアル内で、100℃で18時間攪拌した。LCMS分析により、予測されたテトラゾール生成物は観察されなかったことが示された。その代わりに、実施例29および30に対応する2つの生成物が形成された。混合物を、酢酸エチル(20 mL)で希釈して、水(5 mL)および塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて20～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例29(5.8 mg, 25%収率)および実施例30(10.0 mg, 41%収率)を得た。実施例29についての分光学データ：LC/MS(M+1)：731.1；LC保持時間：2.091(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ ppm 7.64 - 7.56(m, 2H), 7.49 - 7.38(m, 1H), 7.29(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.07 - 6.92(m, 4H), 6.53 - 6.42(m, 2H), 4.71(s, 2H), 4.56(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.03(d, J=12.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.84(m, 1H), 3.61 - 3.44(m, 3H), 3.29 - 3.10(m, 3H), 2.97(tt, J=8.2, 4.0 Hz, 1H), 2.59(dt, J=13.9, 8.9 Hz, 1H), 2.09 - 1.95(m, 2H), 1.95 - 1.79(m, 2H)。実施例30についての分光学データ：LC/MS(M+1)：757.3；LC保持時間：2.35

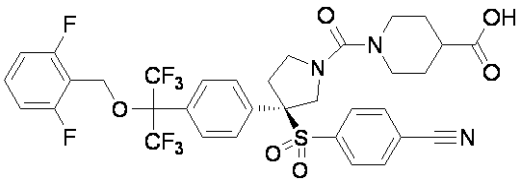
7(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ ppm 7.59(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.50 - 7.41(m, 1H), 7.36 - 7.31(m, 2H), 7.27(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.08 - 6.92(m, 4H), 4.69(s, 2H), 4.67 - 4.61(m, 1H), 4.04(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.90(m, 1H), 3.63 - 3.49(m, 3H), 3.32 - 3.16(m, 3H), 3.01 - 2.94(m, 1H), 2.63(dt, J=13.9, 8.9 Hz, 1H), 2.02(dtd, J=13.7, 7.0, 3.6 Hz, 2H), 1.95 - 1.81(m, 2H).

【０２１２】

実施例31

(R)-1-(3-((4-シアノフェニル)スルホニル)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化１２９】



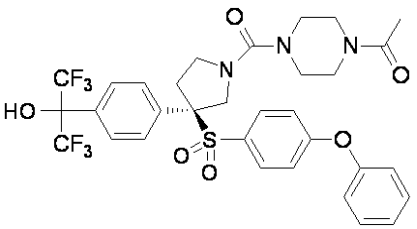
(R)-1-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(12 mg, 0.016 mmol)、シアン化カリウム(5.19 mg, 0.080 mmol)、炭酸カリウム(22.04 mg, 0.159 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL) の混合物を、密封バイアル内で、90℃で40時間攪拌した。混合物を濾過して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて18～100%B、次いで100% Bで0分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例31(9 mg, 70%収率)を得た。LC/MS(M+1)：760.3；LC保持時間：1.84(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ ppm 7.70(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.57(m, 2H), 7.53(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.50 - 7.41(m, 1H), 7.27(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.03(t, J=7.9 Hz, 2H), 4.05(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.92(m, 1H), 3.83 - 3.70(m, 2H), 3.59(td, J=9.4, 3.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.19(m, 1H), 3.01 - 2.91(m, 2H), 2.66(dt, J=14.1, 8.7 Hz, 1H), 2.59 - 2.48(m, 1H), 2.00(d, J=13.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.66(m, 2H), 3つのプロトンは、水のピーク下に存在しており、同定されなかった。

【０２１３】

実施例32

(R)-1-(4-(3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フェノキシフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化１３０】



(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(15 mg, 0.024 mmol)、フェノール(18.05 mg, 0.192 mmol)、炭酸カリウム(49.7 mg, 0.360 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)の混合物を、密封バイアル内で、90℃で15時間攪拌した。混合物を濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/M

Sにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：10分かけて25～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例32(16.1 mg, 96%収率)を得た。

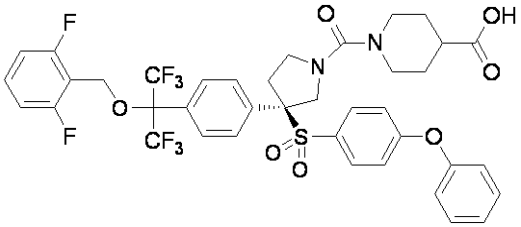
LC/MS(M+1)：700.2；LC保持時間：1.89(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1 の混合物-$CDCl_3$-CD_3OD) δ ppm 7.66(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.44(t, J=7.9 Hz, 2H), 7.29 - 7.24(m, 1H), 7.21(dd, J=12.3, 8.7 Hz, 4H), 7.09 - 7.01(m, 2H), 6.83(d, J=8.9 Hz, 2H), 4.64(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.04(d, J=12.5 Hz, 1H), 3.96(q, J=8.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.54(m, 5H), 3.47 - 3.27(m, 4H), 3.19(ddd, J=10.3, 7.1, 3.6 Hz, 1H), 2.62(dt, J=14.0, 8.9 Hz, 1H), 2.15(s, 3H).

【０２１４】

実施例33

(R)-1-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フェノキシフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸

【化１３１】



(R)-1-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(12 mg, 0.016 mmol)、フェノール(12.00 mg, 0.128 mmol)、炭酸カリウム(33.1 mg, 0.239 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)の混合物を、密封バイアル内で、90℃で12時間攪拌して、混合物を濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：10分かけて25～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流速：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例33(8.8 mg, 66%収率)を得た。LC/MS(M+1)：827.3；LC保持時間：2.17(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1 の混合物-$CDCl_3$-CD_3OD) δ ppm 7.58(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.39(m, 1H), 7.38 - 7.33(m, 2H), 7.27(dd, J=11.9, 8.9 Hz, 4H), 7.22 - 7.16(m, 1H), 7.03 - 6.95(m, 4H), 6.82(d, J=8.9 Hz, 2H), 4.65(s, 2H), 4.58(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.03(d, J=12.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.85(m, 1H), 3.71(dd, J=17.9, 14.0 Hz, 2H), 3.52(td, J=9.4, 3.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.14(m, 1H), 2.96 - 2.86(m, 2H), 2.60(dt, J=13.9, 8.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.45(m, 1H), 2.00 - 1.90(m, J=13.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.61(m, 2H).

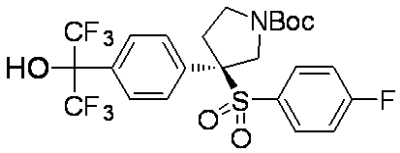
【０２１５】

実施例34

(R)-2-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)アセトアミド

工程A：(R)-tert-ブチル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化１３２】

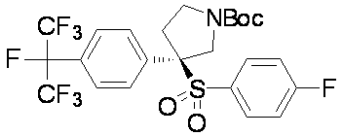


ヒューニッヒ塩基(0.095 mL, 0.546 mmol)を、室温で、ジクロロメタン(2 mL)中の(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(103 mg, 0.219 mmol, 実施例3から)およびジ-ｔ-ブチルジカーボネート(0.066 mL, 0.284 mmol)の溶液に加えた。室温で2時間攪拌した後に、混合物を濃縮した。20～60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(R)-tert-ブチル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(120 mg, 96%収率)を得た。LC/MS(M-55)：515.9.

【０２１６】

工程B：(R)-tert-ブチル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化１３３】

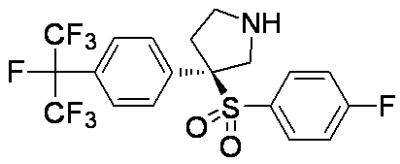


(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.277 mL, 2.100 mmol)を、室温で、(R)-tert-ブチル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(120 mg, 0.210 mmol)/ジクロロメタン(1 mL)の混合物に加えた。得られる混合物を、50℃に24時間加熱した。室温に冷却した後に、混合物を、注意深くメタノール(0.5 mL)でクエンチして、濃縮した。0～40% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(R)-tert-ブチル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(95 mg, 79%収率)を得た。LC/MS(M+18)：591.1；^{1}H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.58 - 7.47(m, 2H), 7.34(dd, J=8.4, 5.1 Hz, 2H), 7.29 - 7.13(m, 2H), 7.11 - 6.90(m, 2H), 4.61(d, J=13.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.81(m, 1H), 3.80 - 3.65(m, 1H), 3.58 - 3.44(m, 1H), 3.36 - 2.96(m, 1H), 2.62 - 2.40(m, 1H), 1.55 - 1.39(m, 9H).

【０２１７】

工程C：(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化１３４】



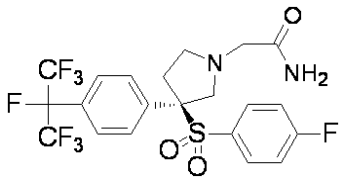
トリフルオロ酢酸(0.438 mL, 3.31 mmol)を、室温で(R)-tert-ブチル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(95 mg, 0.166 mmol)/ジクロロメタン(2 mL)の溶液に加えた。1時間攪拌後に、混合物を濃縮して、真空下で乾燥させて、(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジントリフルオロ酢酸塩(96 mg, 99%収率)を得た。LC/MS(M+1)：473,9；^{1}H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.61(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.28(m, 4H), 7.22 - 7.05(m, 2H), 4.56(d, J=13.4 Hz, 1H), 3.99(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.85(m, 1H), 3.76 - 3.62(m, 1H), 3.44 - 3.35(m, 1H), 2.

80(m, 1H).

【０２１８】

工程D：(R)-2-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)アセトアミド

【化１３５】



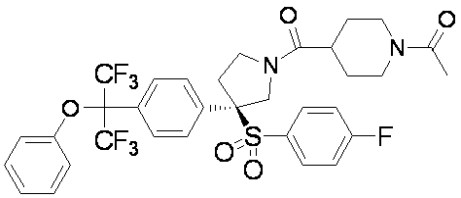
ヒューニッヒ塩基(0.030 mL, 0.170 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)中の(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジントリフルオロ酢酸塩(10 mg, 0.017 mmol)および2-ブロモアセトアミド(9.39 mg, 0.068 mmol)の混合物に加えた。混合物を、1時間攪拌して、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(R)-2-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)アセトアミド(5.6 mg, 62%収率)を得た。LC/MS(M+1)：531.2；HPLC RT=1.63分(HPLC分析の方法A)；^{1}H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ ppm 7.52(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.17(m, 5H), 7.14 - 6.86(m, 2H), 3.99(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.12(m, 4H), 2.90 - 2.77(m, 1H), 2.71 - 2.45(m, 1H).

【０２１９】

実施例35

(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-フェノキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノン

【化１３６】



カリウムメトキシド(2.53 mg, 0.036 mmol)を、室温で窒素下に、トルエン(0.5 mL)およびテトラヒドロフラン(0.5 mL)中の(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノン(15 mg, 0.024 mmol)の混合物に加えた。1時間攪拌した後に、混合物を濃縮した。粗製残留物に、トルエン(1 ml)、次いでジフェニルヨードニウムのヨウ化物(11.76 mg, 0.029 mmol)を加えた。得られる懸濁液を、4時間還流加熱して、室温に冷却した、メタノール(1 mL)でクエンチして、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 100 mm；移動相A：10：90 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：10：90 水：メタノール(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：15分かけて10～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：30 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、真空下で乾燥させて、表題化合物(3.3 mg, 20%収率)を得た。LC/MS(M+1)：701.0；HPLC RT=4.44 min.(HPLC分析の方法B)；^{1}H NMR(400 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ ppm 7.60(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.31(m, 3H), 7.31 - 7.21(m, 3H), 7.21 - 7.06(

m, 3H), 6.84(d, J=8.1 Hz, 2H), 5.09 - 4.90(m, 1H), 4.66 - 4.46(m, 1H), 4.23 - 3.95(m, 2H), 3.95 - 3.74(m, 3H), 3.27 - 2.96(m, 2H), 2.85 - 2.67(m, 2H), 2.19 - 2.07(m, 3H), 2.03 - 1.83(m, 1H), 1.83 - 1.48(m, 3H).

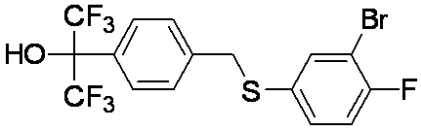
【０２２０】

実施例36

1-(4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-エチル-4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程A：2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)チオ)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化１３７】

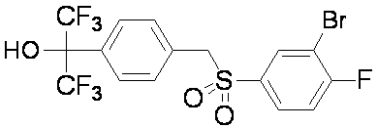


炭酸カリウム(206 mg, 1.492 mmol)を、室温で、テトラヒドロフラン(1 mL)中の、3-ブロモ-4-フルオロベンゼンチオール(103 mg, 0.497 mmol)および2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(251 mg, 0.746 mmol, ～70%純度)の混合物に加えた。混合物を、15時間攪拌して、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)チオ)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(260 mg)を得た。物質を、精製をせずに次工程に直接用いた。LC/MS(M-1)：463.1.

【０２２１】

工程B：2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化１３８】

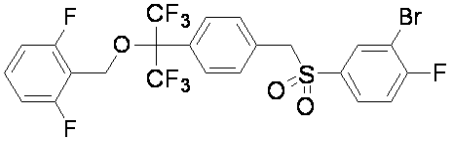


3-クロロ過安息香酸(172 mg, 0.994 mmol, 77% 純粋)を、室温で、2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)チオ)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(230 mg)/ジクロロメタン(5 mL)の混合物に加えた。2時間攪拌の後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(130 mg, 2工程に対して53%収率)を得た。LC/MS(M-1)：495.0；^{1}H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.77(m, 1H), 7.68(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52(m, 1H), 7.32 - 7.19(m, 2H), 7.15(t, J=8.3 Hz, 1H), 4.35(s, 2H).

【０２２２】

工程C：2-(((2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-1,3-ジフルオロベンゼン

【化１３９】



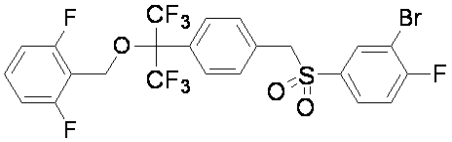
N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニ

ル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(130 mg, 0.263 mmol)、2-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(65.2 mg, 0.315 mmol)および炭酸カリウム(109 mg, 0.788 mmol)の混合物を、室温で5時間、窒素下において攪拌した。水(5 mL)および酢酸エチル(60 mL)の添加後に、混合物を、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、2-(((2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(130 mg, 80%収率)を得た。LC/MS(M-1)：621.1；^{1}H NMR(400 MHz,-CDCl$_3$)δ ppm 7.78(dd, J=6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.64(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57(m, 1H), 7.43 - 7.33(m, 1H), 7.29 - 7.24(m, 2H), 7.17(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 - 6.90(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.40(s, 2H).

【０２２３】

工程D：2-(((2-(4-(1-((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-1,3-ジフルオロベンゼン

【化１４０】

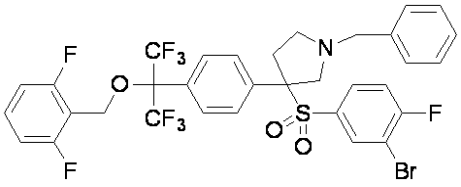


N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の2-(((2-(4-(((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(90 mg, 0.145 mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(89 mg, 0.869 mmol)の混合物に、室温で窒素下に、無水酢酸(0.082 mL, 0.869 mmol)を加えて、1分かけて滴加した。混合物を、密封管内で65℃に15時間加熱して、室温に冷却して、飽和炭酸水素ナトリウム(2 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3x10 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～20% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、2-(((2-(4-(1-((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(65 mg, 70%収率)を得た。LC/MS(M+23)：655.3；^{1}H NMR(400 MHz,-CDCl$_3$)δ ppm 7.86(dd, J=6.2, 2.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.57(m, 3H), 7.52 - 7.43(m, 2H), 7.44 - 7.32(m, 1H), 7.17 - 7.08(m, 1H), 7.00 - 6.89(m, 2H), 6.71(s, 1H), 6.09(s, 1H), 4.68(s, 2H).

【０２２４】

工程E：1-ベンジル-3-((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化１４１】



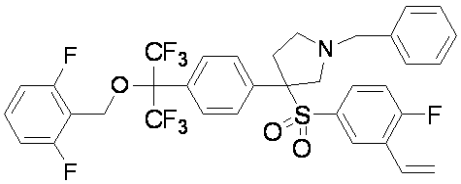
トリフルオロ酢酸(0.021 mL, 4.11 μmol)の0.2M ジクロロメタン溶液を、0℃で、ジクロロメタン(2 mL)中の2-(((2-(4-(1-((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)オキシ)メチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(65 mg, 0.103 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(73.1 mg, 0.308 mmol)の溶液を滴加した。得られる溶液を、0℃で5分間、周囲温度で15時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(1 mL)でクエンチした後に、酢酸エチル(30 mL)で希釈して、混合物を、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム

)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1-ベンジル-3-((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(30 mg, 38%収率)を得た。LC/MS(M+1)：766.3；^{1}H NMR(400 MHz,-CD_3OD)δ ppm 7.72 - 7.51(m, 3H), 7.54 - 7.44(m, 2H), 7.41(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.15(m, 6H), 7.10 - 6.84(m, 2H), 4.71(s, 2H), 3.75(d, J=11.2 Hz, 1H), 3.64(s, 2H), 3.39 - 3.30(m, 1H), 3.09 - 2.97(m, 1H), 2.89 - 2.80(m, 1H), 2.75 - 2.39(m, 2H).

【０２２５】

工程F：1-ベンジル-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロ-3-ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化１４２】

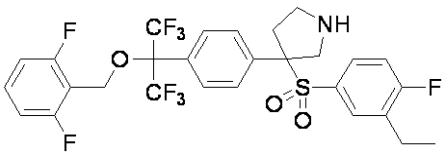


N,N-ジメチルホルムアミド(0.7 mL)中の、1-ベンジル-3-((3-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(30 mg, 0.039 mmol)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボレート(10.49 mg, 0.078 mmol)、$PdCl_2$(dppf)(5.73 mg, 7.83 μmol)および2.0 M リン酸塩水溶液(0.078 mL, 0.157 mmol)の混合物に、室温で3分間、窒素を吹き込んだ。反応バイアルを密封して、90℃で2時間加熱した。室温に冷却した後に、酢酸エチル(30 mL)を加えた。混合物を、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1-ベンジル-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロ-3-ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン(22 mg, 79%収率)を得た。LC/MS(M+1)：714.3；^{1}H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ ppm 7.56(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.14(m, 10H), 7.02 - 6.85(m, 3H), 6.64(dd, J=17.8, 11.2 Hz, 1H), 5.63(d, J=17.6 Hz, 1H), 5.36(d, J=11.2 Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 3.87 - 3.74(m, 1H), 3.74 - 3.63(m, 2H), 3.30(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.13 - 2.91(m, 2H), 2.82(td, J=8.1, 4.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.44(m, 1H).

【０２２６】

工程G：3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-エチル-4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化１４３】



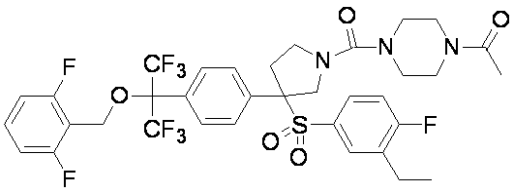
メタノール(5 mL)中の1-ベンジル-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロ-3-ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン(22 mg, 0.031 mmol)、10% パラジウム炭素(32.8 mg, 0.031 mmol)の混合物を、50 psiの水素下にて2時間攪拌した。不溶性触媒を除去するために濾過した後に、濾液を濃縮して、3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-エチル-4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(18 mg, 93%収率)を得た。LC/MS(M+1)：626.3；^{1}H NMR(400 MHz,-CD_3OD)δ ppm 7.64(d, J=6.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.45(m, 1H), 7.34(d, J=7.9 Hz, 3H), 7.29 - 7.12(m, 2H), 7.08(t, J=8.0 Hz, 2H), 4.73(s, 2H), 4.63 - 4.49(m, 1H), 4.04 - 3.85(m, 2

H), 3.67(m., 1H), 3.46 - 3.38(m, 1H), 2.89 - 2.69(m, 1H), 2.56(q, J=7.2 Hz, 2H), 1.10(t, J=7.4 Hz, 3H).

【０２２７】

工程H：1-(4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-エチル-4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化１４４】



ヒューニッヒ塩基(10.05 μl, 0.058 mmol)を、室温で、ジクロロメタン(1 mL)中の3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-エチル-4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(9 mg, 0.014 mmol)および4-アセチルピペラジン-1-カルボニル塩化物(5.49 mg, 0.029 mmol)の混合物に加えた。3時間攪拌の後に、混合物を濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、1-(4-(3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-エチル-4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(6.8 mg, 60%収率)を得た。LC/MS(M+1)：780.4；HPLC RT=2.26 min.(HPLC分析の方法A)；^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 - 7.50(m, 3H), 7.42(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.18(m, 5H), 4.66(s, 2H), 4.56(d, J=12.5 Hz, 1H), 3.96(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.65(m, 1H), 3.59 - 3.35(m, 2H), 3.30 - 2.98(m, 6H), 2.66 - 2.56(m, 3H), 2.03(s, 3H), 1.05(t, J=7.4 Hz, 2H).

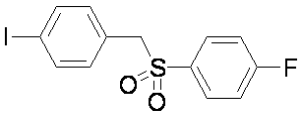
【０２２８】

実施例37および38

(S)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートおよび(R)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートの各々

工程A：1-フルオロ-4-((4-ヨードベンジル)スルホニル)ベンゼン

【化１４５】

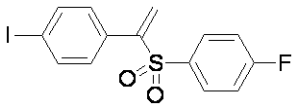


ナトリウム 4-フルオロベンゼンスルフィネート(3.52 g, 19.33 mmol)を、1-(ブロモメチル)-4-ヨードベンゼン(4.10 g, 13.81 mmol)/N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)の攪拌した溶液に数回に分けて加えた。反応によりわずかに発熱した。得られる懸濁液を、窒素下にて15時間攪拌して、水(120 mL)で希釈して、15分間撹拌して、濾過した。フィルターケーキを水(3x30 mL)で洗い、真空下で乾燥させて、1-フルオロ-4-((4-ヨードベンジル)スルホニル)ベンゼン(5.130 g, 99%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+23)：399.1；HPLC RT=3.773分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.69 - 7.58(m, 4H), 7.15(t, J=8.6 Hz, 2H), 6.87 - 6.79(m, 2H), 4.23(s, 2H).

【０２２９】

工程B：1-フルオロ-4-((1-(4-ヨードフェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン

【化１４６】

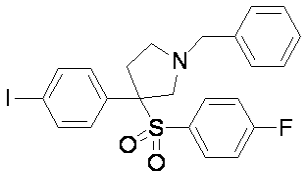


N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の1-フルオロ-4-((4-ヨードベンジル)スルホニル)ベンゼン(1.05 g, 2.79 mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(1.711 g, 16.75 mmol)の混合物に、室温で窒素下に、無水酢酸(1.580 mL, 16.75 mmol)を5分かけて滴加した。混合物を、密封管内で65℃に72時間加熱した。室温に冷却した後に、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)でクエンチして、酢酸エチル(2x100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～20% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1-フルオロ-4-((1-(4-ヨードフェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン(495 mg, 46%収率)を得た。LC/MS(M+23)：411.0；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ ppm 7.76 - 7.60(m, 4H), 7.18 - 6.97(m, 4H), 6.63(s, 1H), 5.96(s, 1H).

【０２３０】

工程C：1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン

【化１４７】

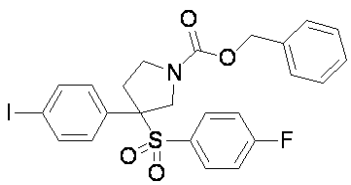


トリフルオロ酢酸(2.86 ml, 0.572 mmol)の0.2M ジクロロメタン溶液に、0℃で、ジクロロメタン(70 mL)中の1-フルオロ-4-((1-(4-ヨードフェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン(5.55 g, 14.30 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(10.18 g, 42.9 mmol)の攪拌した溶液に滴加した。0℃で20分間、そして室温で16時間後に、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム(50 mL)でクエンチして、30分間攪拌した。ジクロロメタン相を、分離して、濃縮した。0～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(8.12 g, 90% 純粋, 98%収率)を淡黄色油状物として得た。LC/MS(M+23)：522.2；HPLC RT=3.431 min.(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CDCl3)δ ppm 7.60(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.38(m, 2H), 7.35 - 7.30(m, 3H), 7.26 - 7.22(m, 2H), 7.08 - 7.01(m, 2H), 6.90(d, J=8.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.61(m, 3H), 3.16(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.87(m, 2H), 2.72(td, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 2.52 - 2.44(m, 1H)；19F NMR(400 MHz,-CDCl3)d -103.41.

【０２３１】

工程D：ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化１４８】



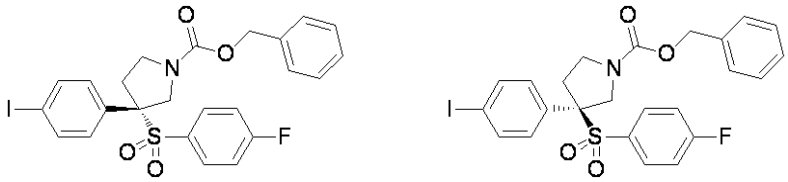
ベンジルクロロホルメート(1.315 g, 7.71 mmol)を、室温で、1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(2.01 g, 3.86 mmol)/クロロホルム(20 mL)の溶液に加えて、得られる混合物を、3時間還流加熱した。室温に冷却した後に、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム(20 mL)でクエンチして、酢酸エチル(200 mL

)で希釈して、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。10～70% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.70 g, 78%収率)を得た。LC/MS(M+1)：565.8；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.60(dd, J=8.3, 3.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.29(m, 7H), 7.13 - 6.91(m, 2H), 6.84 - 6.67(m, 2H), 5.20 - 5.07(m, 2H), 4.59(m, 1H), 3.99 - 3.66(m, 2H), 3.59 - 3.46(m, 1H), 3.28 - 3.01(m, 1H), 2.60 - 2.33(m, 1H).

【０２３２】

工程E：(S)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレートおよび(R)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化１４９】



ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1.70 g, 3.01 mmol)を、Chiral OD-H 25 X 3 cm ID(5um), 23% メタノール/CO_2を用いて、そのホモキラル成分に分離した。(S)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(実施例37, 530 mg, 30%収率)をカラムの第一溶出物として、そして(R)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(実施例38, 520 mg, 29%収率)をカラムの第二溶出物として得た。実施例37についての分析データ：LC/MS(M+1)：565.9；HPLC RT=4.50分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.65(t, J=8.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.25(m, 7H), 7.21(t, J=8.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.04(m, 1H), 6.93 - 6.78(m, 2H), 5.19 - 5.08(m, 2H), 4.69(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.73 - 3.62(m, 1H), 3.59 - 3.43(m, 1H), 3.23 - 3.03(m, 1H), 2.76 - 2.42(m, 1H).実施例38についての分析データ：LC/MS(M+1)：565.9；HPLC RT=4.50分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.65(t, J=8.5 Hz, 2H), 7.53 - 7.25(m, 7H), 7.21(t, J=8.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.04(m, 1H), 6.93 - 6.78(m, 2H), 5.19 - 5.08(m, 2H), 4.69(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.73 - 3.62(m, 1H), 3.59 - 3.43(m, 1H), 3.23 - 3.03(m, 1H), 2.76 - 2.42(m, 1H).

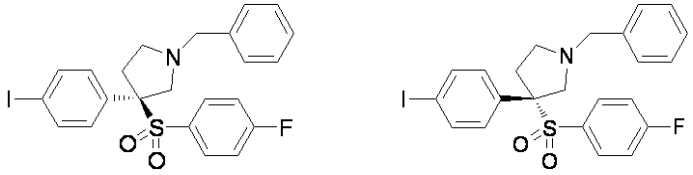
【０２３３】

実施例39

(1R,4r)-4-((R)-3-(2',6'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

工程A：(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジンおよび(S)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン

【化１５０】



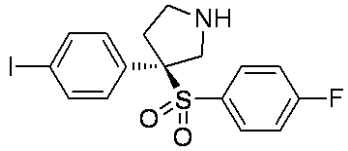
1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(8.12 g, 14.02 mmol)を、キラルSFC分離カラム：Chiral AD-H(25 x 3 cm ID, 5 um)、50% メタノール/CO_2を用いて、そのホモキラル成分に分離した。(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(3.13 g, 43%収率)を第一溶

出物として得て、(S)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(1.93 g, 26%収率)をカラムの第二溶出物として得た。(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジンについての分析データ：LC/MS(M+1)：522.2；HPLC RT=3.426分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CDCl$_3$) δ ppm 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.37(m, 2H), 7.36 - 7.21(m, 5H), 7.08 - 7.00(m, 2H), 6.90(d, J=8.6 Hz, 2H), 3.72 - 3.60(m, 3H), 3.16(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.03 - 2.87(m, 2H), 2.72(td, J=8.0, 4.6 Hz, 1H), 2.52 - 2.42(m, 1H)；19F NMR(376 MHz,-CDCl$_3$)d -103.41. (S)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジンについての分析データ：LC/MS(M+1)：522.2；HPLC RT=3.420分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CDCl$_3$) δ ppm 7.63 - 7.57(m, 2H), 7.44 - 7.37(m, 2H), 7.36 - 7.21(m, 5H), 7.09 - 6.99(m, 2H), 6.93 - 6.87(m, 2H), 3.72 - 3.60(m, 3H), 3.16(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.86(m, 2H), 2.72(td, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 2.52 - 2.42(m, 1H)；19F NMR(376 MHz,-CDCl$_3$) δ ppm -103.41.

【０２３４】

工程B：(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン

【化１５１】

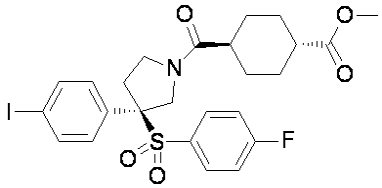


1-クロロエチルクロロホルメート(0.016 mL, 0.147 mmol)を、室温で、(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(51 mg, 0.098 mmol)/1,2-ジクロロエタン(0.5 mL)の攪拌した溶液に加えた。50℃で4時間後に、追加の1-クロロエチルクロロホルメート(16 μL)を加えた。50℃で19時間、そして90℃で2時間後に、追加の1-クロロエチル クロロホルメート(32 μL)を加えた。90℃で更に16時間の後に、混合物を、室温に冷却して、減圧下に濃縮した。残留物を、メタノール(0.5 mL)で処理して、70℃で1時間加熱した。粗製物質を、分取RP-HPLC(10分間の間に0～100% 溶媒B、次いでアイソクラティック@ 12分まで100%, 20 mL/min, Phenomenex Luna Axia-C18 5u 30x100 mm；溶媒 A：95%水+5%MeCN+0.05% トリフルオロ酢酸；溶媒 B：5%水+95%MeCN+0.05% トリフルオロ酢酸)により精製して、(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジントリフルオロ酢酸塩(42.5 mg, 80%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：432.2；HPLC RT=3.103分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD$_3$OD) δ ppm 7.71 - 7.65(m, 2H), 7.47 - 7.41(m, 2H), 7.29 - 7.21(m, 2H), 6.88 - 6.82(m, 2H), 4.46(d, J=13.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.82(m, 2H), 3.62(ddd, J=11.7, 9.5, 3.5 Hz, 1H), 3.26(td, J=7.2, 3.2 Hz, 1H), 2.70(dt, J=14.9, 9.6 Hz, 1H).

【０２３５】

工程C：(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート

【化１５２】



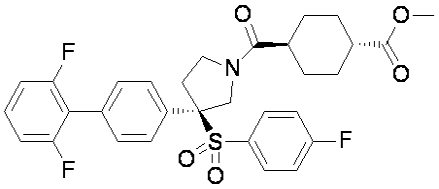
ヒューニッヒ塩基(0.067 mL, 0.385 mmol)を、室温で、アセトニトリル(0.5 mL)中の(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジントリフルオロ酢酸塩(42 mg, 0.077 mmol)、(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(15 mg, 0.081 mmol)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(38 mg, 0.086 mmol)の攪拌した溶液に加えた。室温で1時間後に、LCMS分析により、反応は完了したことが示された。粗製混合物を

、0～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(0.0263 g, 57%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：600.3；HPLC RT=4.100分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ ppm 7.66 - 7.58(m, 2H), 7.40 - 7.32(m, 2H), 7.12 - 7.03(m, 2H), 6.87 - 6.74(m, 2H), 4.75 - 4.64(m, 1H), 4.05 - 3.96(m, 1H), 3.83 - 3.76(m, 1H), 3.73 - 3.64(m, 4H), 3.38(ddd, J=14.0, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.27(m, 2H), 2.19 - 1.95(m, 2H), 1.82 - 1.38(m, 4H).

【０２３６】

工程D：(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(2',6'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート

【化１５３】

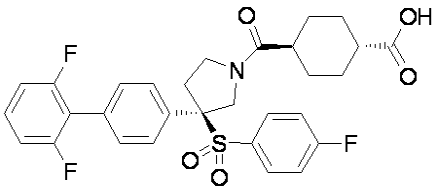


(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(10 mg, 0.017 mmol)、(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸(39.5 mg, 0.250 mmol)、$Pd_2(dba)_3$・クロロホルム(1.5 mg, 1.6 μmol)、X-Phos(1.591 mg, 3.34 μmol)および三塩基性リン酸カリウム水溶液(0.042 mL, 0.083 mmol, 2M 溶液)の混合物を、ジオキサン(0.5 mL)と混合した。バイアルを、直ちに真空-N_2の再充填サイクルを2回行ない、脱気して、密封し、90℃に3時間加熱した。粗製物質を、0～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(2',6'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(10.8 mg)を白色固体として得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3)δ ppm 7.40 - 7.29(m, 5H), 7.19 - 7.09(m, 2H), 7.07 - 6.96(m, 4H), 4.84 - 4.73(m, 1H), 4.15 - 4.03(m, 1H), 3.94 - 3.87(m, 1H), 3.80 - 3.72(m, 1H), 3.71 - 3.68(m, 3H), 3.52 - 3.42(m, 1H), 2.69(dt, J=14.1, 9.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.32(m, 2H), 2.16 - 2.00(m, 3H), 1.82(d, J=12.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.60(m, 2H), 1.54 - 1.41(m, 2H).

【０２３７】

工程E：(1R,4r)-4-((R)-3-(2',6'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１５４】



工程Dからの(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(2',6'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート、水酸化リチウム水溶液(0.5 mL, 1 N)およびテトラヒドロフラン(0.5 mL)の混合物を、室温で40分間攪拌した。LCMS分析により、反応が約30%完了したことが示された。メタノール(0.18 mL)およびメチルスルホキシド(0.54 mL)を、出発物質の可溶化を助けるために加えた。室温で1時間後に、反応が完了した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて20～90% B、

次いで100%Bで7分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例39(5.1 mg, 2工程に対して53%収率)を得た。LC/MS(M+1)：572.2；HPLC RT=1.48分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ ppm 7.40 - 7.30(m, 5H), 7.21 - 7.06(m, 4H), 7.05 - 6.98(m, 2H), 4.92 - 4.78(m, 1H), 4.20 - 4.00(m, 1H), 3.94 - 3.79(m, 2H), 3.70 - 3.33(m, 1H), 2.80 - 2.55(m, 1H), 2.48 - 1.74(m, 6H), 1.64 - 1.39(m, 4H).

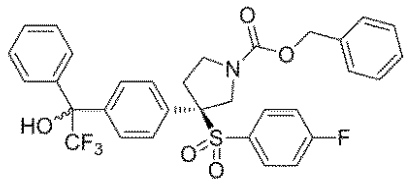
【０２３８】

実施例40

(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程A：(3R)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化１５５】



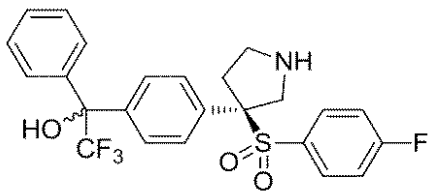
2つのジアステレオマー混合物

イソプロピルマグネシウム塩化物(0.106 mL, 0.212 mmol)の2.0M エーテル溶液を、0℃で、(R)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(40 mg, 0.071 mmol)/テトラヒドロフラン(0.8 mL)の溶液に加えた。0℃で30分間攪拌した後に、2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエタノン(37.0 mg, 0.212 mmol)を加えた。0℃で30分間、そして室温で1時間攪拌した後に、混合物を、飽和塩化アンモニウム(1 mL)でクエンチして、酢酸エチル(40 mL)で希釈して、水、塩水で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。残留物を、0～40% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(3R)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(30 mg, 69%収率)を得た。LC/MS(M+1)：614.0；HPLC RT=4.453分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.54 - 7.24(m, 14H), 7.16 - 7.05(m, 3H), 7.00(t, J=8.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.09(m, 2H), 4.77 - 4.62(m, 1H), 3.98 - 3.80(m, 1H), 3.81 - 3.64(m, 1H), 3.64 - 3.47(m, 1H), 3.24 - 2.97(m, 1H), 2.69 - 2.44(m, 1H).

【０２３９】

工程B：2,2,2-トリフルオロ-1-(4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1-フェニルエタノール

【化１５６】



2つのジアステレオマー混合物

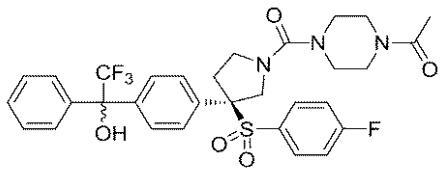
(R)-ベンジル 3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-((S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(30 mg, 0.049 mmol)および20% 水酸化パラジウム/炭素(6.87 mg, 9.78 μmol)およびメタノール(5 mL)の混合物を、水素バルーン下にて2時間攪拌した。混合物を濾過して、触媒を除去した。濾液を濃縮して、真空下で乾燥させて、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-((R)-3-((4-フルオロ

フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1-フェニルエタノール(20 mg, 85%収率)を得た。LC/MS(M+1)：480.0；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ ppm 7.55 - 7.27(m, 8H), 7.22 - 6.99(m, 2H), 6.99 - 6.68(m, 3H), 4.01 - 3.64(m, 1H), 3.34 - 3.18(m, 1H), 3.11 - 2.75(m, 2H), 2.58 - 2.42(m, 1H), 2.15 - 1.88(m, 1H).

【０２４０】

工程C：(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化１５７】



2つのジアステレオマーの混合物

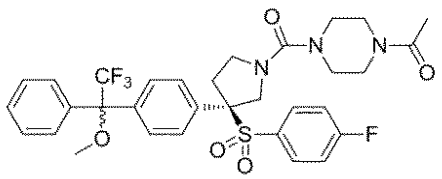
ヒューニッヒ塩基(0.029 mL, 0.167 mmol)を、室温で、ジクロロメタン(1 mL)中の(S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1-フェニルエタノール(20 mg, 0.042 mmol)および4-アセチルピペラジン-1-カルボニル塩化物(11.93 mg, 0.063 mmol)の混合物に加えた。室温で2時間後に、混合物を濃縮して、分取HPLCにより精製して、実施例40(12 mg, 43%収率)を得た。LC/MS(M+1)：634.0；HPLC RT=3.85分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD)δ ppm 7.52 - 7.44(m, 2H), 7.44 - 7.30(m, 7H), 7.25 - 6.89(m, 4H), 4.63(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.98 - 3.84(m, 1H), 3.76 - 3.46(m, 5H), 3.45 - 3.37(m, 4H), 3.15(m, 1H), 2.72 - 2.55(m, 1H), 2.13(s, 3H).

【０２４１】

実施例41

(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化１５８】



2つのジアステレオマーの混合物

水素化ナトリウム(1.894 mg, 0.047 mmol, 鉱油中で60% 懸濁液)を、室温で、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の1-(4-((3R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(10 mg, 0.016 mmol)およびヨードメタン(2.96 μl、0.047 mmol)の混合物に加えた。室温で1時間攪拌した後に、混合物を水(1 mL)でクエンチした。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例41(9.1 mg, 89%収率)を得た。LC/MS(M+1)：648.2；HPLC RT=2.04分(HPLC分析の方法B).

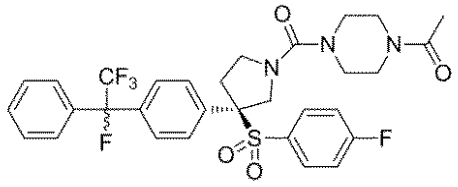
【０２４２】

実施例42

(R)-1-(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,2,2,2-テトラフルオロ-1-フェ

ニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化１５９】



2つのジアステレオマーの混合物

(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.031 mL, 0.237 mmol)を、室温で、1-(4-((3R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(15 mg, 0.024 mmol)/ジクロロメタン(0.5 mL)の混合物に加えた。室温で1時間攪拌した後に、混合物を、メタノール(0.5 mL)でクエンチして、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例42を得た。LC/MS(M+1)：636.2；HPLC RT=1.99分(HPLC分析の方法B). 1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ ppm 7.52 - 7.44(m, 5H), 7.44 - 7.25(m, 4H), 7.16(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.04(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.65(m, 1H), 4.09 - 3.85(m, 2H), 3.72 - 3.53(m, 4H), 3.47 - 3.40(m, 5H), 3.22 - 3.11(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.15(s, 3H).

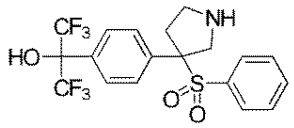
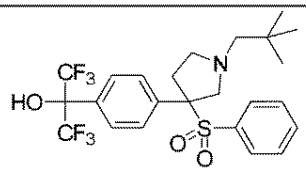
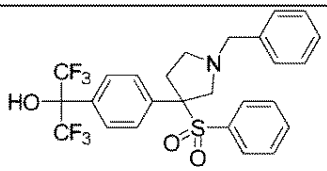
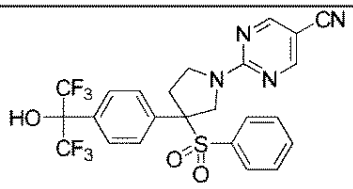
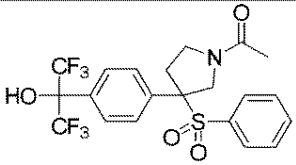
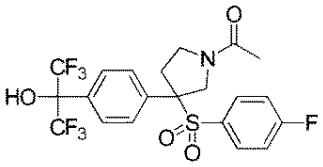
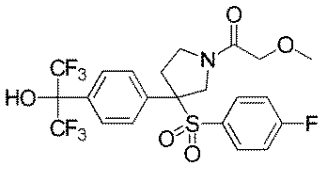
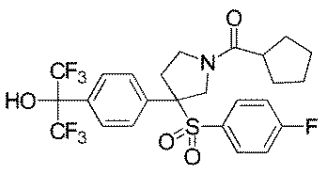
【０２４３】

以下の表1の実施例を、上記実施例において概説した手法と同じ手法で製造した。

表1

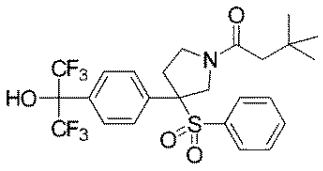
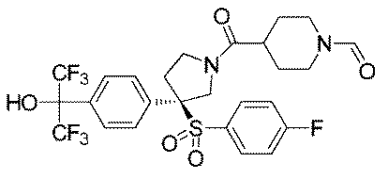
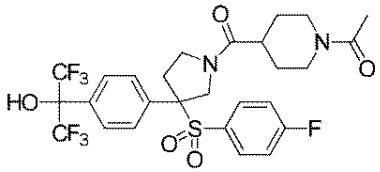
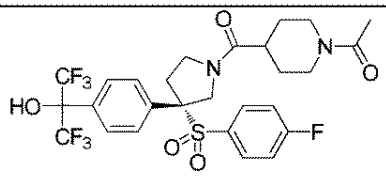
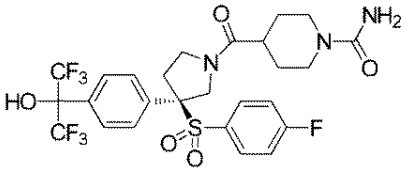
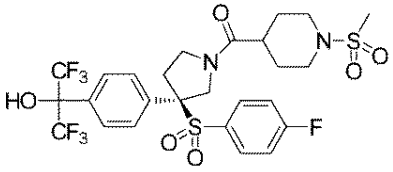
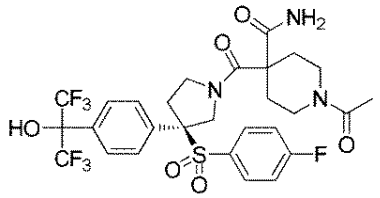
【表１－１】

表１

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
43		454.1	1.302	B
44		524.2	2.083	B
45		544.1	1.878	B
46		557.1	1.610	B
47		496.1	1.362	B
48		514.0	1.42	C
49		544.0	1.43	C
50		568.1	1.68	C

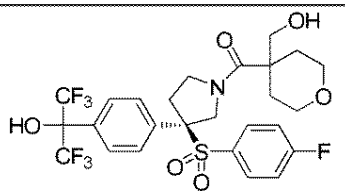
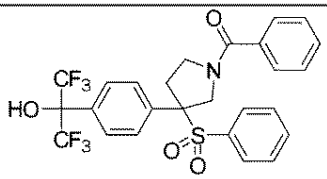
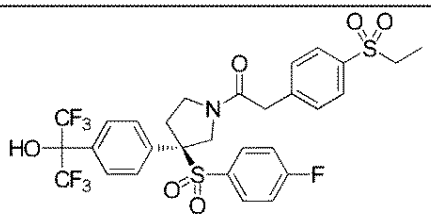
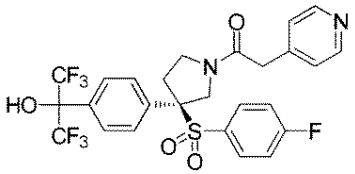
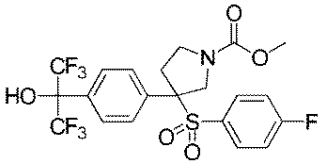
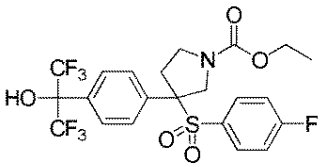
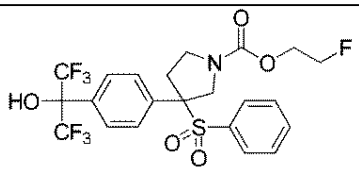
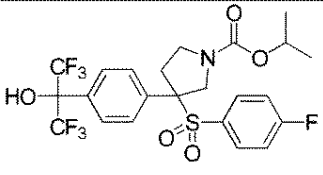
【０２４４】

【表１－２】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
51		552.1	2.714	B
52		611.1	1.51	B
53		625.1	1.638	A
54		625.0	3.780	A
55		626.1	1.44	B
56		661.2	1.61	B
57		668.2	1.41	B

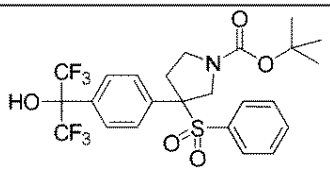
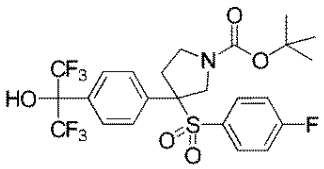
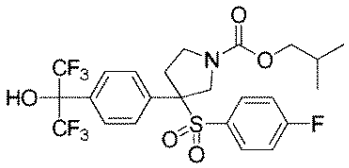
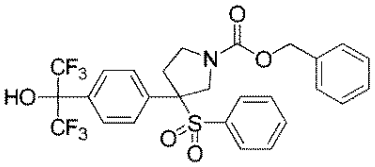
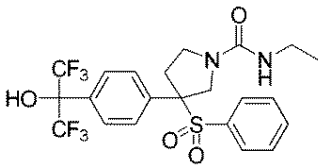
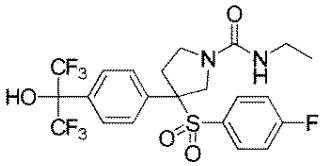
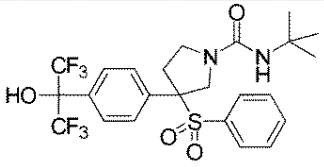
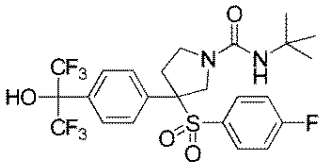
【０２４５】

【表１－３】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
58		614.2	1.50	B
59		558.1	1.563	B
60		682.0	1.71	B
61		591.2	1.58	B
62		529.9	1.80	C
63		544.0	1.64	C
64		544.1	1.523	B
65		558.1	1.72	B

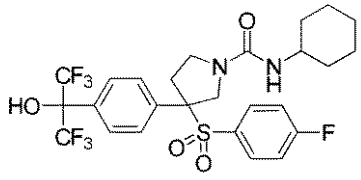
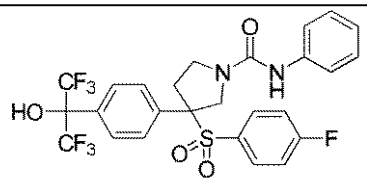
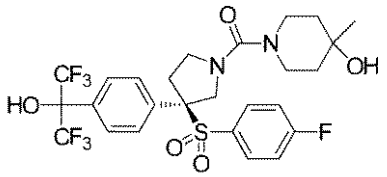
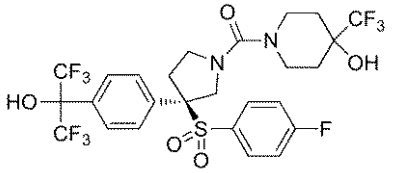
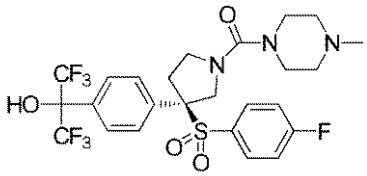
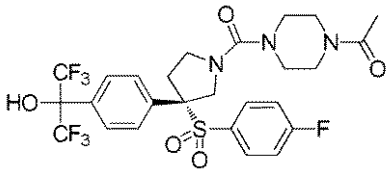
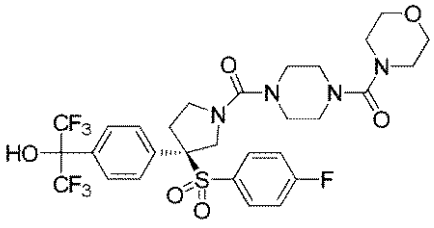
【０２４６】

【表１－４】

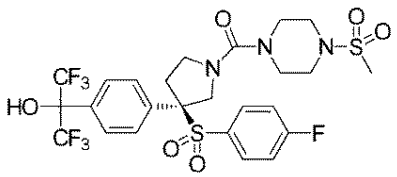
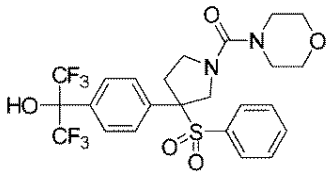
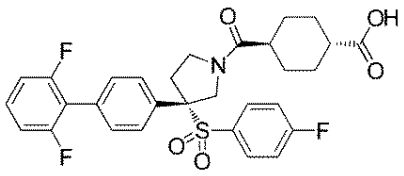
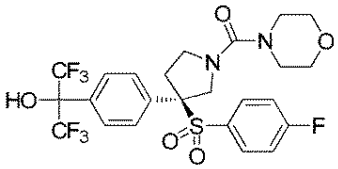
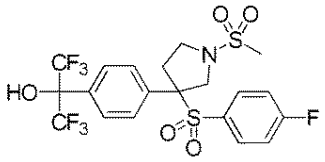
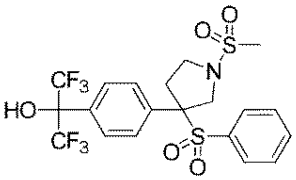
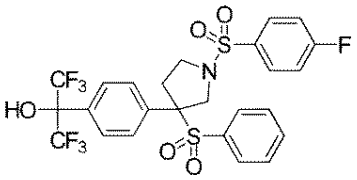
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
66		571.1 (M+18)	1.751	B
67		516.2 (M-56+1)	4.311	A
68		572.1	1.82	B
69		588.1	1.753	B
70		525.1	1.385	B
71		543.1	1.44	C
72		553.1	1.572	B
73		571.1	1.62	B

【０２４７】

【表１－５】

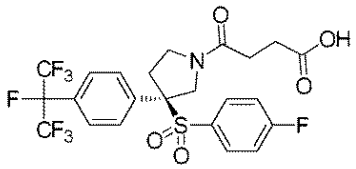
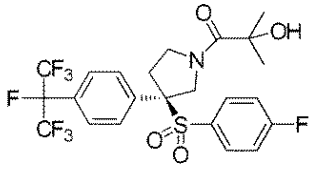
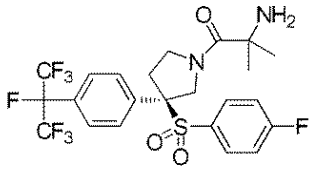
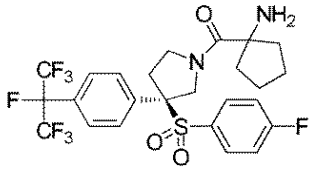
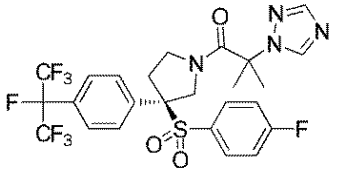
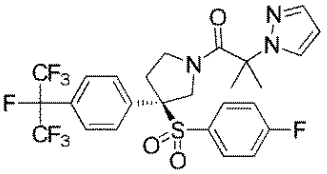
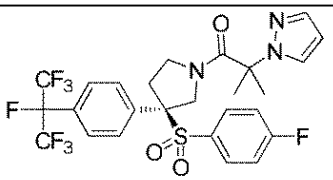
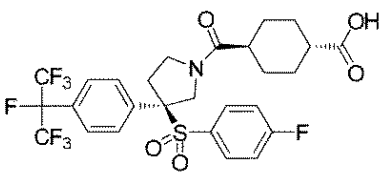
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
74		597.0	1.66	B
75		591.0	1.61	C
76		613.1	1.75	B
77		667.1	1.92	B
78		598.1	1.45	B
79		626.1	1.51	B
80		696.7 (M)	1.58	B

【表１－６】

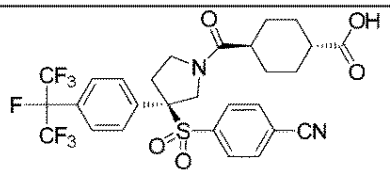
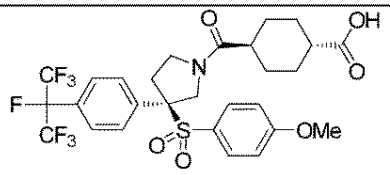
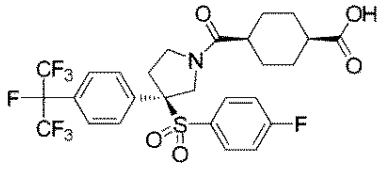
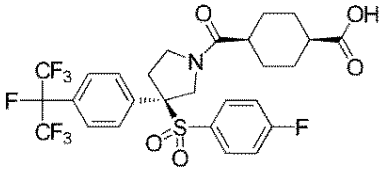
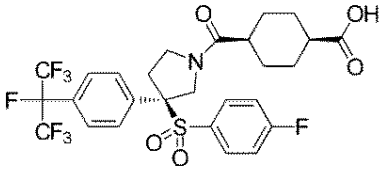
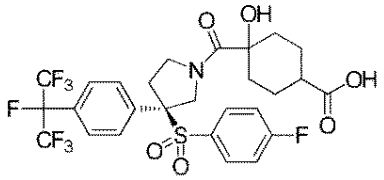
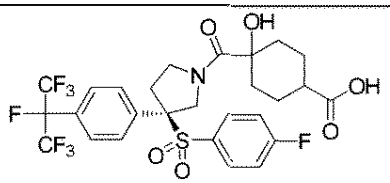
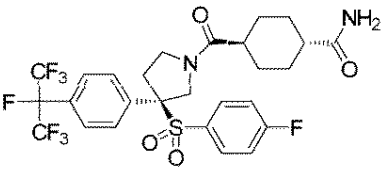
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
81		662.2	1.64	B
82		567.1	1.422	B
83		572.2	1.48	B
84		585.1	1.62	B
85		550.0	1.53	B
86		532.1	1.473	B
87		612.0	1.737	B

【０２４８】

【表１－７】

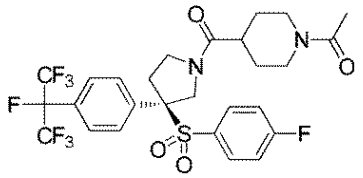
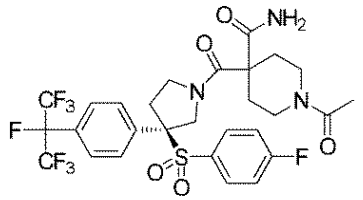
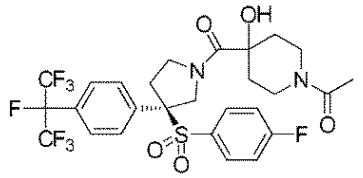
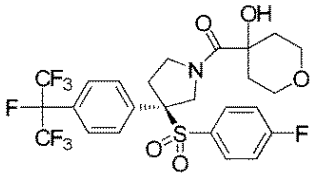
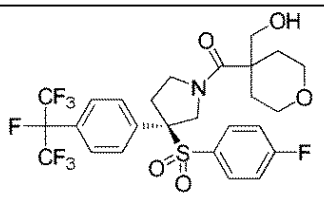
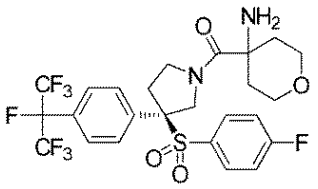
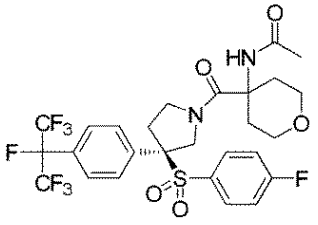
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
88		574.2	1.56	B
89		560.2	1.98	B
90		559.2	1.67	B
91		585.2	1.92	B
92		611.2	1.90	B
93		610.2	2.11	B
94		640.3	1.77	B
95		628.1	1.74	B

【表１－８】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
96		635.3	1.83	B
97		640.3	1.61	B
98		628.2	1.72	B
99		642.3	4.336	A
100		642.3	4.369	A
101	 ジアステレオマー A	644.4	4.20	A
102	 ジアステレオマー B	644.4	4.223	A
103		637.3	1.84	B

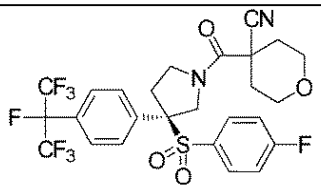
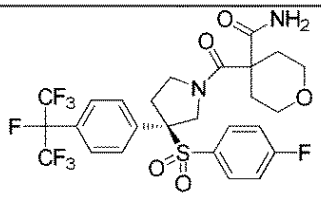
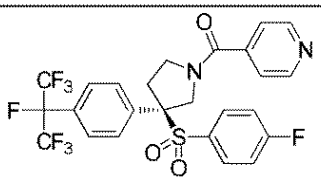
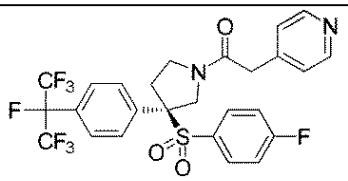
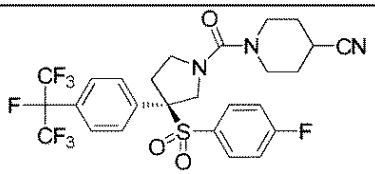
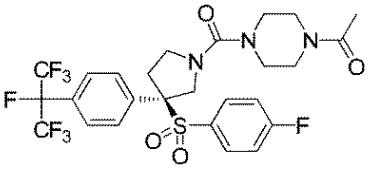
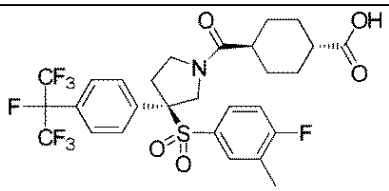
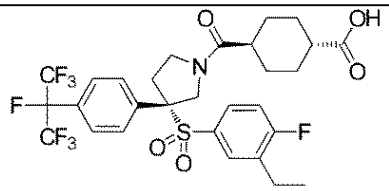
【０２４９】

【表１－９】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
104		627.2	2.04	B
105		670.2	1.72	B
106		643.3	1.81	B
107		602.2	1.88	B
108		616.1	1.83	B
109		601.2	1.88	B
110		643.3	1.80	B

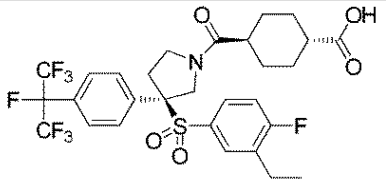
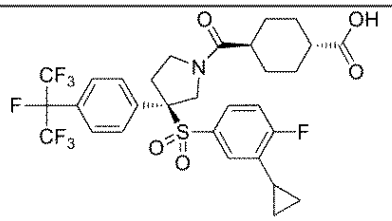
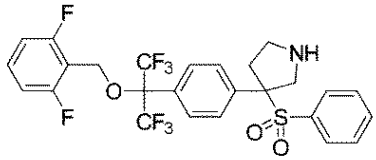
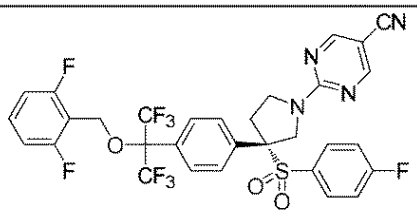
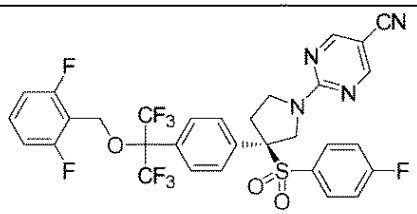
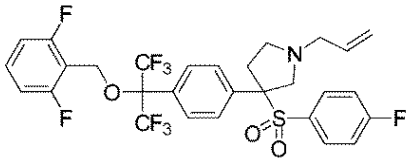
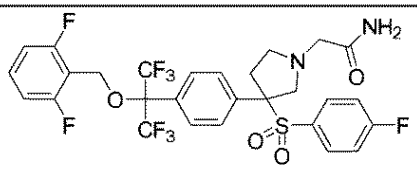
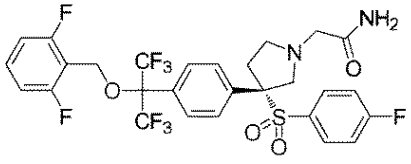
【０２５０】

【表１－１０】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
111		611.2	2.10	B
112		629.2	1.80	B
113		579.3	1.96	B
114		593.3	1.93	B
115		609.9	4.235	A
116		628.1	1.87	B
117		642.3	4.383	A
118		656.4	4.480	A

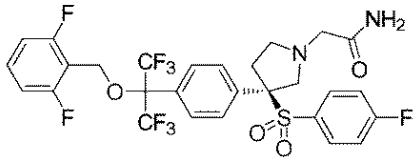
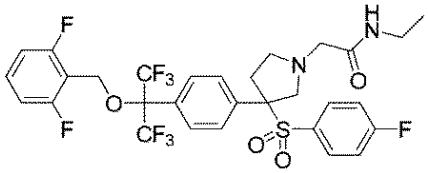
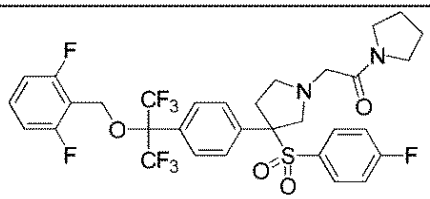
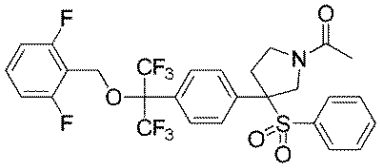
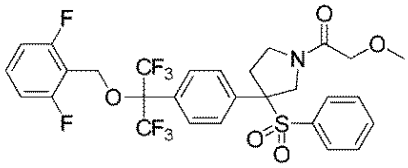
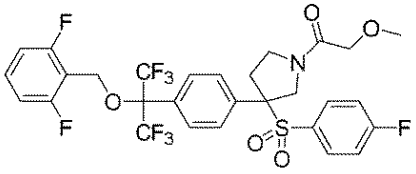
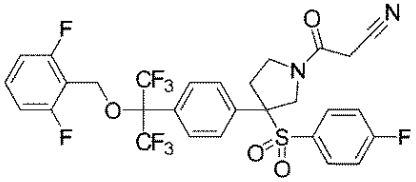
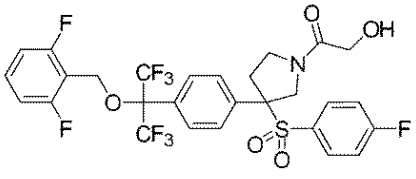
【０２５１】

【表１－１１】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
119		656.3	4.490	A
120		668.4	4.488	A
121		580.2	3.846	A
122		701.0	2.41	B
123		701.1	2.41	B
124		638.1	2.297	B
125		655.1	1.991	B
126		655.0	2.11	B

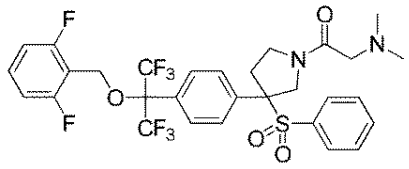
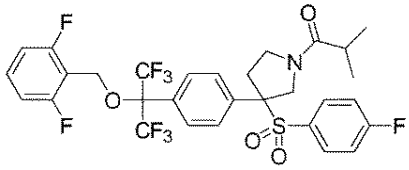
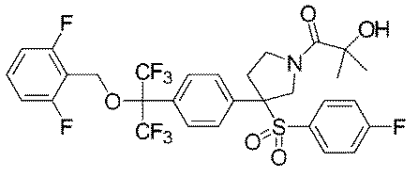
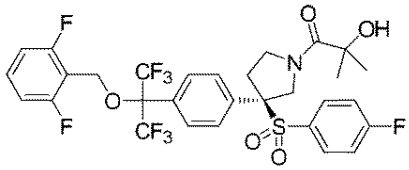
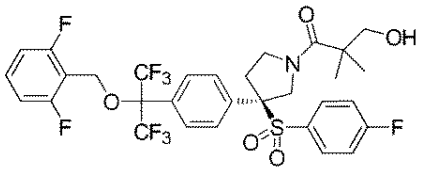
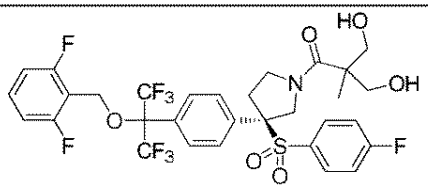
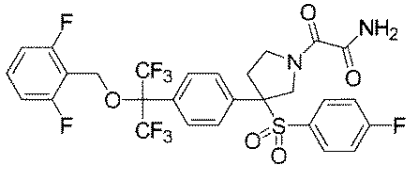
【０２５２】

【表１－１２】

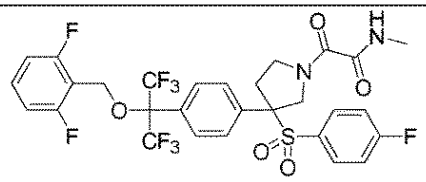
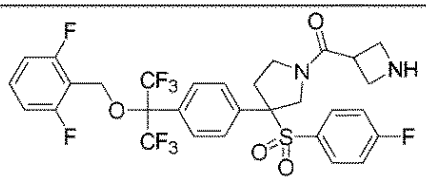
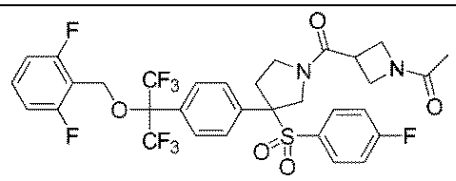
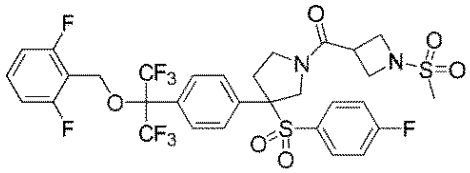
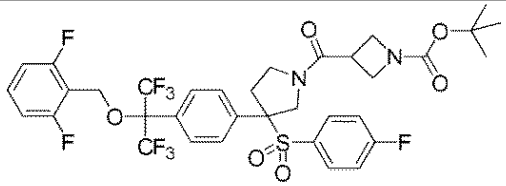
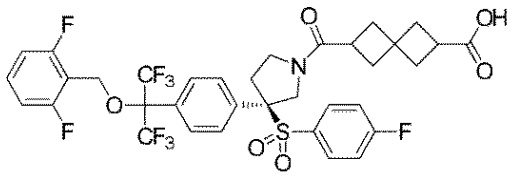
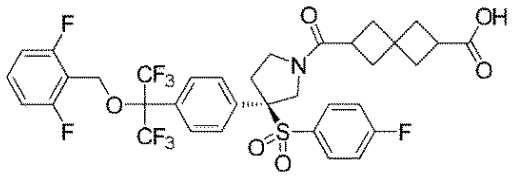
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
127		655.1	2.11	B
128		683.1	2.21	B
129		709.1	2.22	B
130		622.1	2.15	B
131		652.1	2.16	C
132		669.8	2.16	B
133		682.1 (M+18)	2.11	B
134		656.0	2.01	B

【０２５３】

【表１－１３】

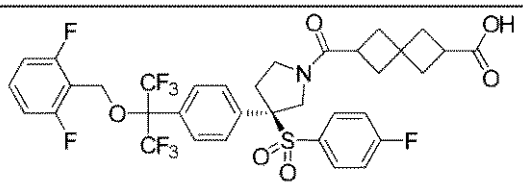
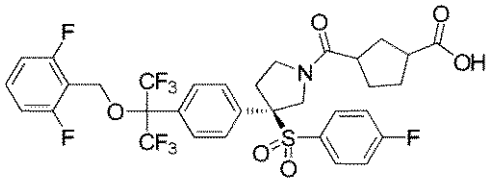
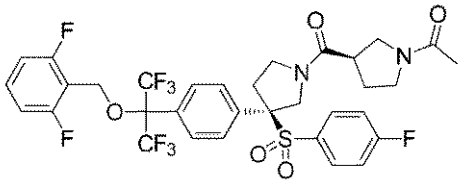
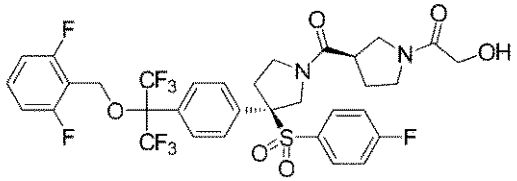
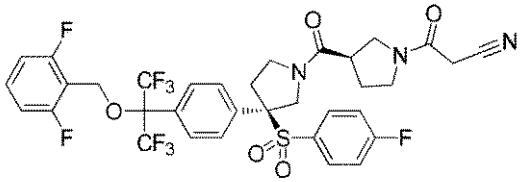
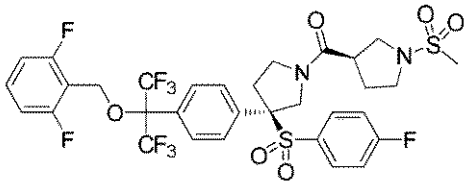
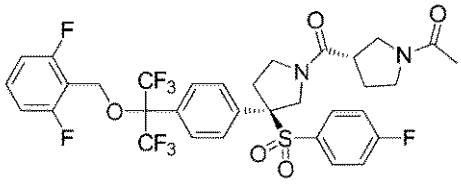
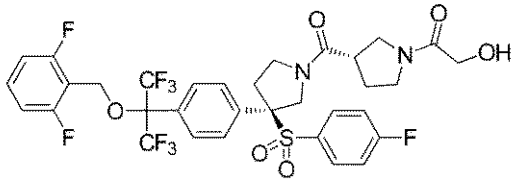
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
135		665.1	1.89	C
136		667.9	2.34	C
137		684.0	2.12	B
138		684.2	2.17	B
139		698.2	2.20	B
140		714.2	2.05	B
141		686.0 (M+18)	2.04	B

【表１－１４】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
142		683.0	2.239	B
143		681.0	1.82	B
144		723.2	2.03	B
145		759.2	2.15	B
146		725.0 (M-56+1)	4.636	A
147	 2つのジアステレオマーの混合物	764.1	2.006	B
148	 ジアステレオマーA	764.6	4.516	A

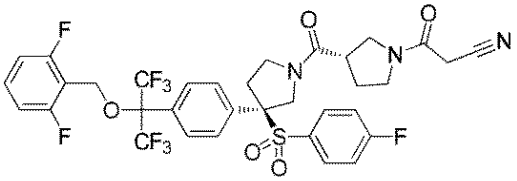
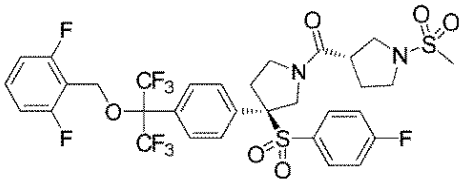
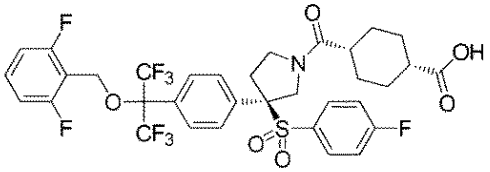
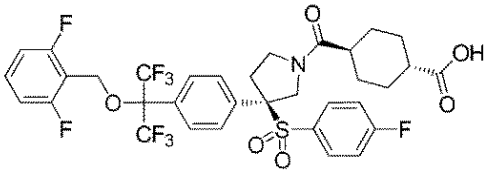
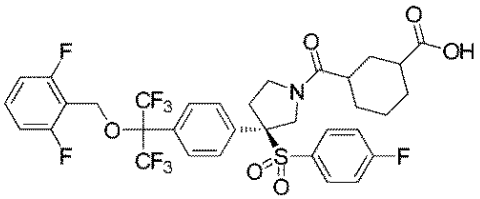
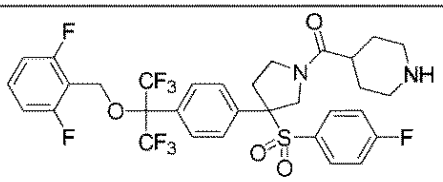
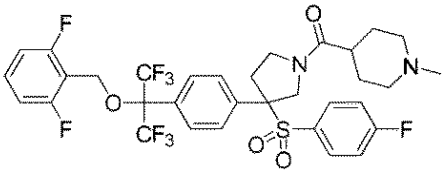
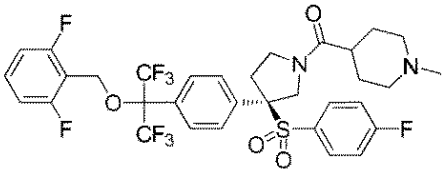
【０２５４】

【表１－１５】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
149	 ジアステレオマーB	764.6	4.516	A
150	 cis二酸からの2つのジアステレオマーの混合物	738.2	1.91	B
151		737.0	2.02	B
152		753.2	2.16	B
153		762.2	2.24	B
154		773.0	2.13	B
155		737.0	2.02	B
156		753.2	2.16	B

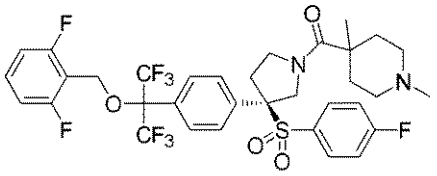
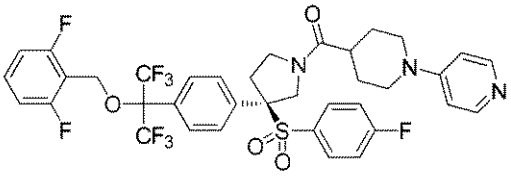
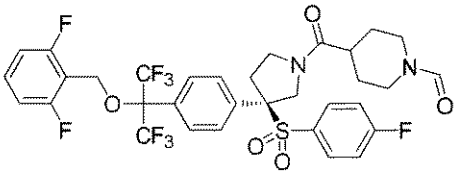
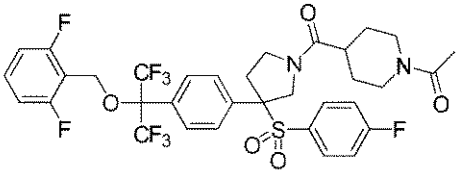
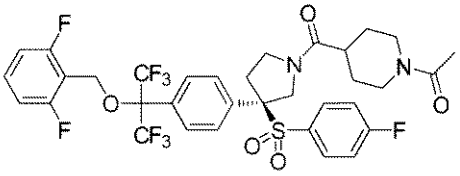
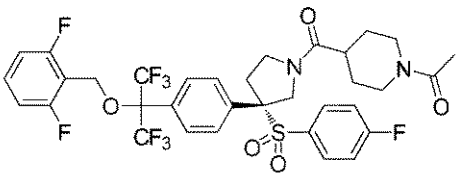
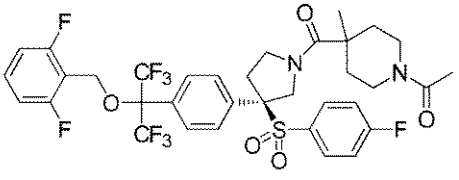
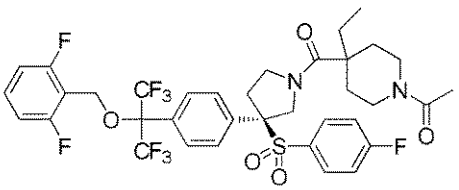
【０２５５】

【表１－１６】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
157		762.2	2.24	B
158		773.0	2.13	B
159		752.2	2.10	B
160		752.2	2.00	B
161	 cis二酸からの2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物	752.2	1.92	B
162		709.0	1.86	B
163		723.1	1.91	B
164		723.3	1.95	B

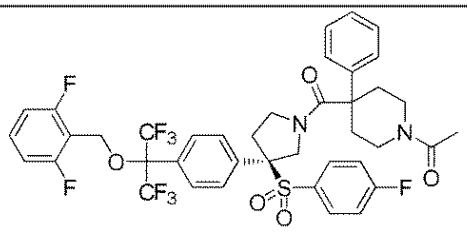
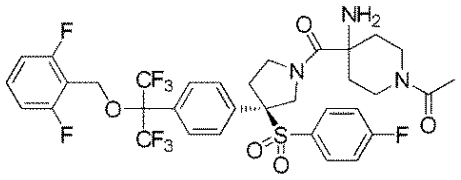
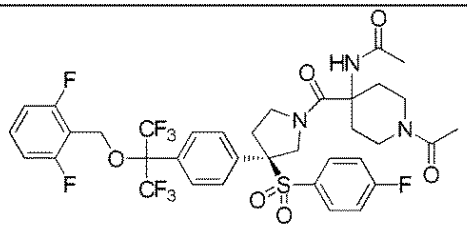
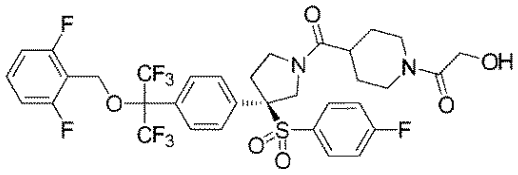
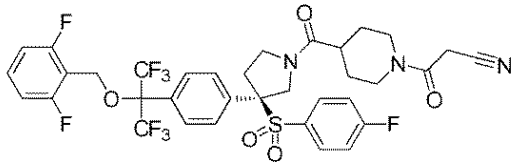
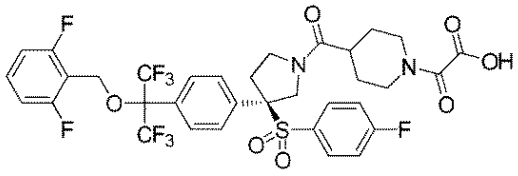
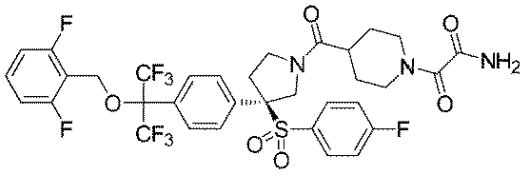
【０２５６】

【表１－１７】

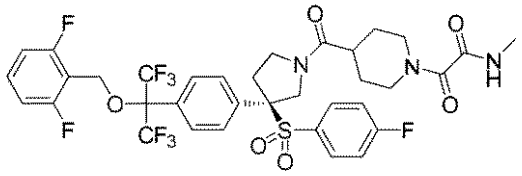
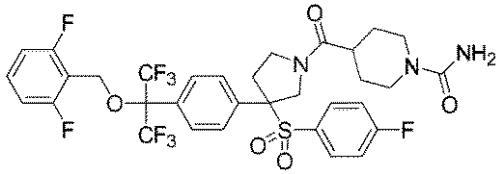
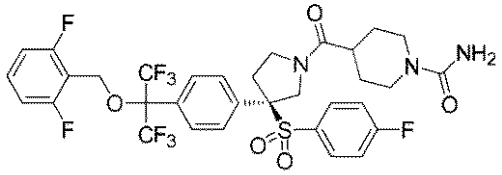
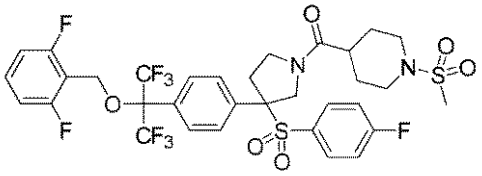
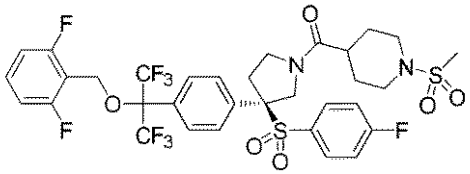
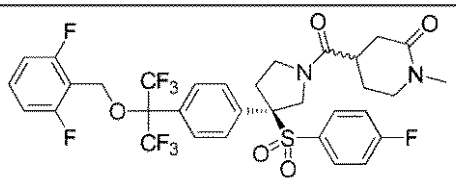
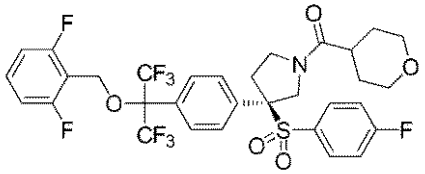
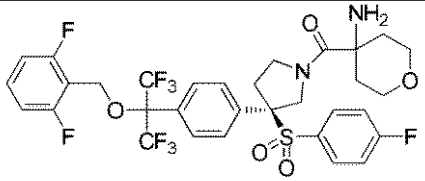
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
165		737.3	1.96	B
166		786.3	2.05	B
167		737.3	2.14	B
168		751.1	2.001	B
169		751.0	4.401	A
170		751.0	4.386	A
171		765.4	2.15	B
172		779.3	2.30	B

【０２５７】

【表１－１８】

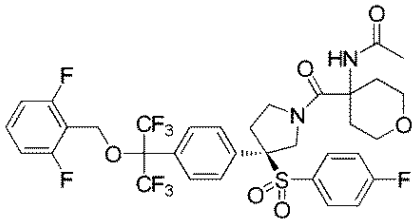
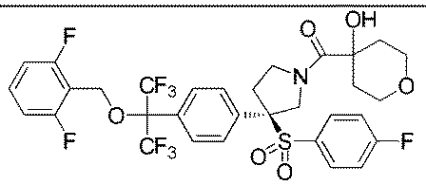
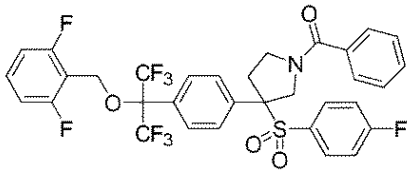
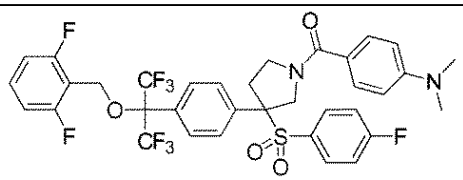
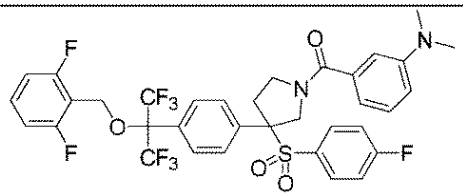
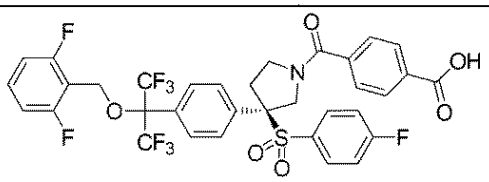
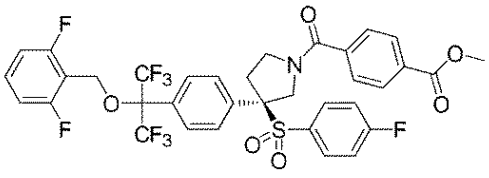
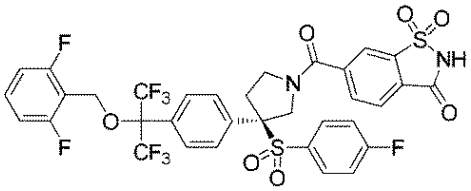
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
173		827.3	2.40	B
174		766.5	1.90	B
175		808.5	2.02	B
176		767.3	2.16	B
177		776.0	2.10	B
178		798.2 (M+18)	1.76	B
179		780.3	1.99	B

【表１－１９】

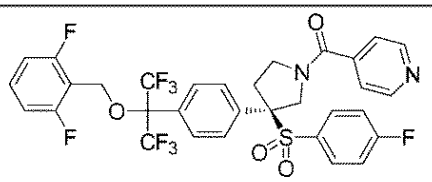
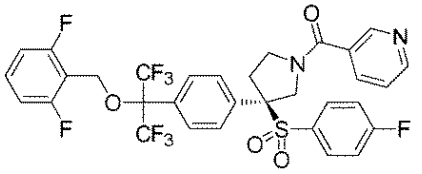
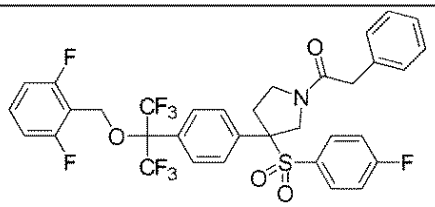
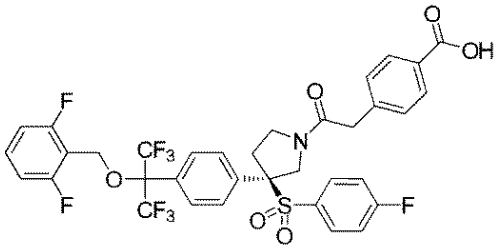
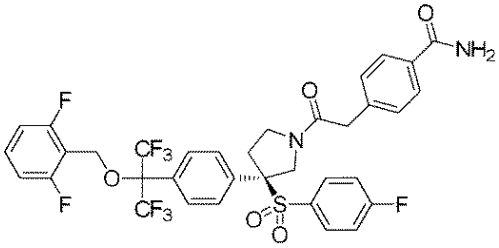
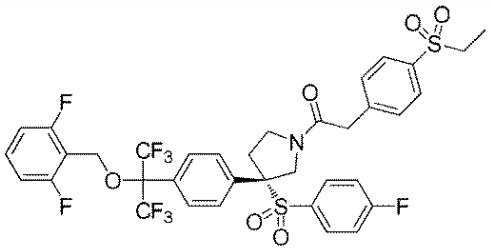
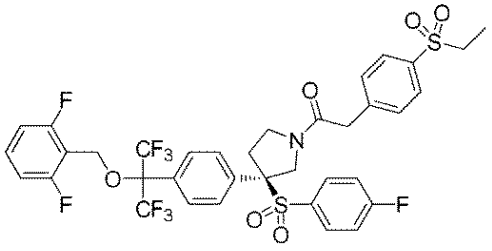
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
180		794.3	2.04	B
181		752.0	2.078	B
182		752.0	1.97	B
183		787.0	2.14	B
184		787.0	2.15	B
185	 （2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物）	737.3	2.13	B
186		710.0	2.16	B
187		725.4	1.96	B

【０２５８】

【表１－２０】

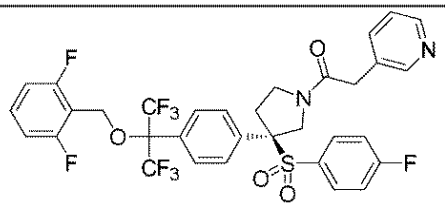
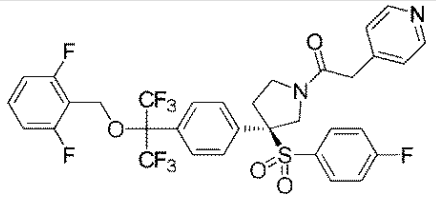
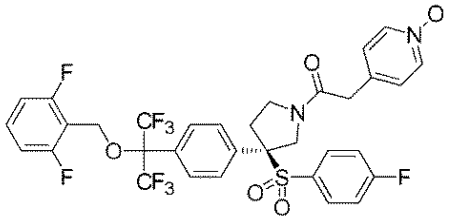
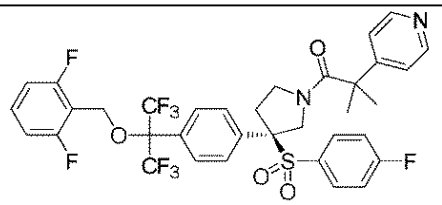
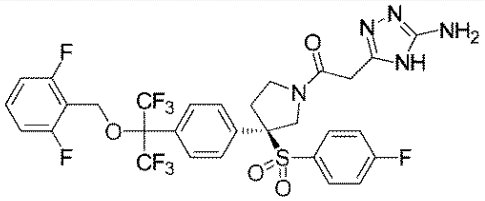
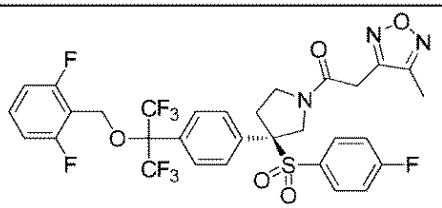
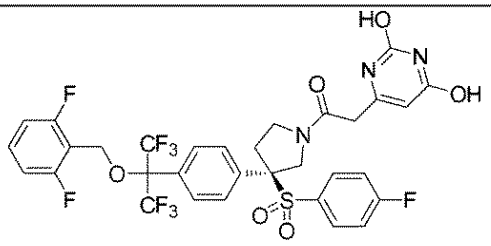
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
188		767.5	2.07	B
189		726.2	2.09	B
190		702.0	2.43	B
191		745.0	2.50	B
192		745.1	2.51	B
193		746.2	1.95	B
194		760.2	2.47	B
195		824.0 (M+18)	1.80	B

【表１－２１】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
196		703.1	2.13	B
197		703.2	2.13	B
198		715.8	2.40	B
199		760.2	1.90	B
200		759.2	2.13	B
201		808.1	2.24	B
202		808.1	2.24	B

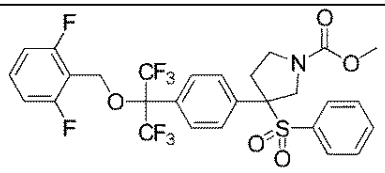
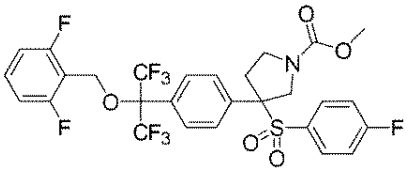
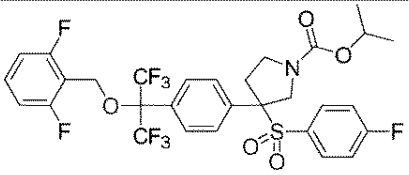
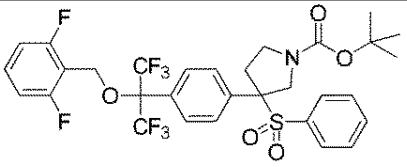
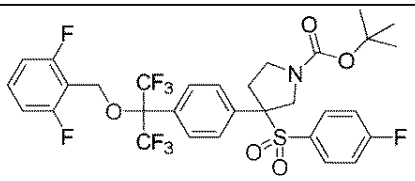
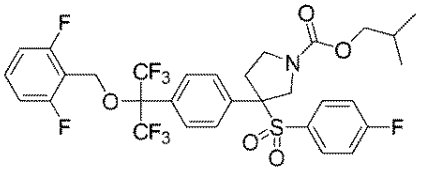
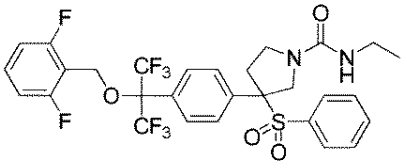
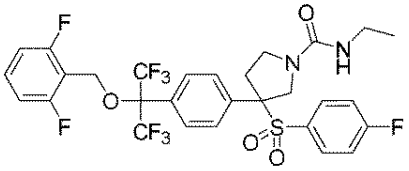
【０２５９】

【表１－２２】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
203		717.1	2.11	B
204		717.2	2.10	B
205		733.2	2.01	B
206		745.2	2.30	B
207		722.2	1.95	B
208		722.1	2.37	B
209		750.2	2.03	B

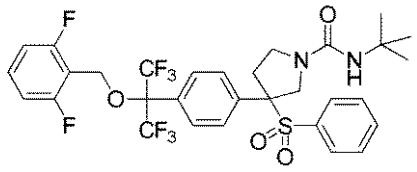
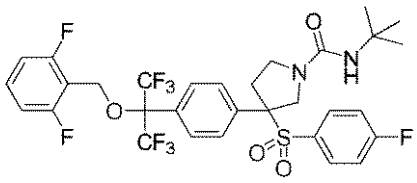
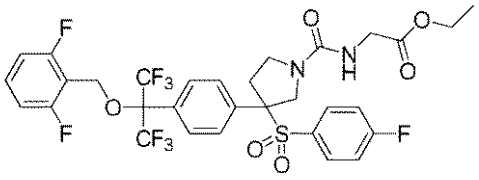
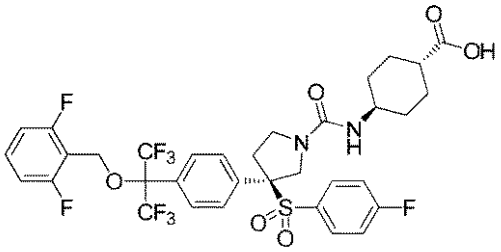
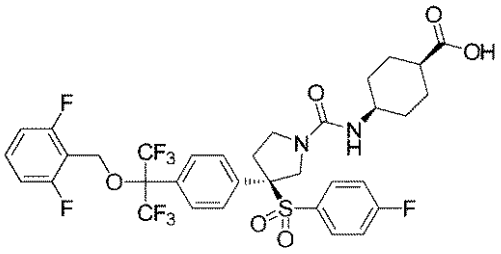
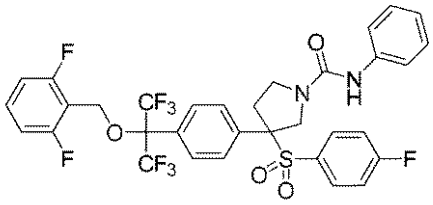
【０２６０】

【表１－２３】

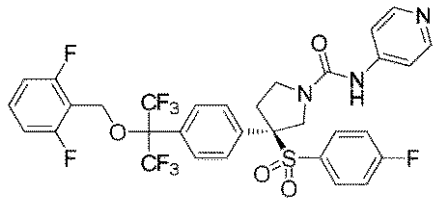
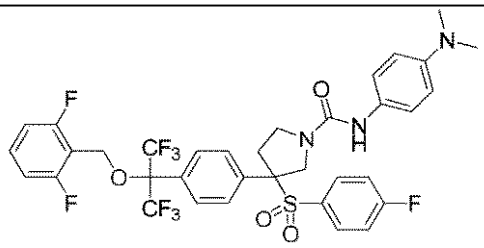
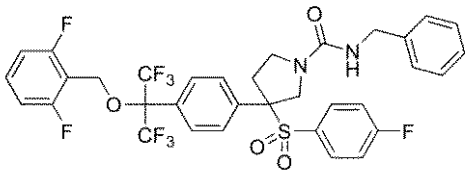
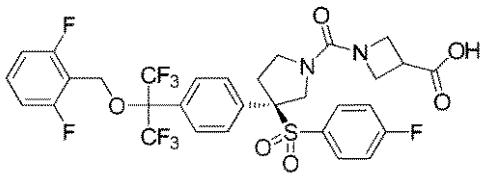
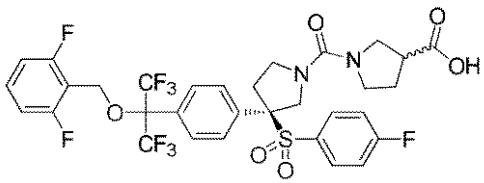
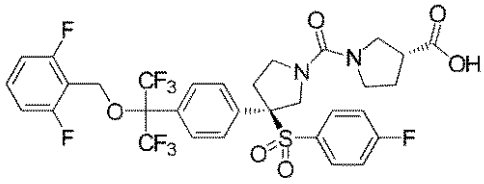
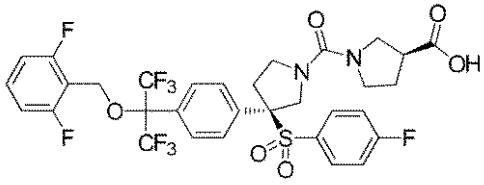
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
210		638.1	2.33	C
211		655.8	2.34	B
212		683.8	2.52	C
213		697.3 (M+18)	4.723	A
214		642.2 (M-56+1)	4.753	A
215		697.8	2.58	B
216		651.1	2.17	C
217		668.8	2.16	B

【０２６１】

【表１－２４】

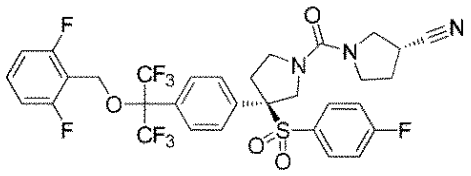
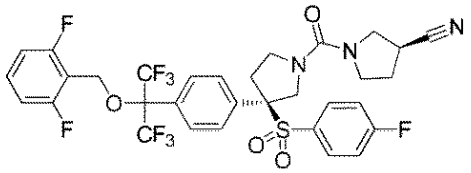
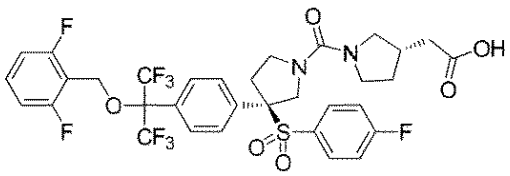
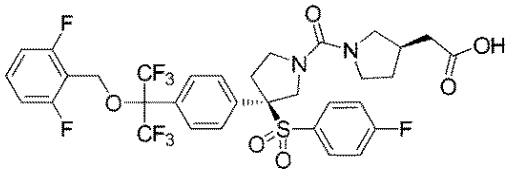
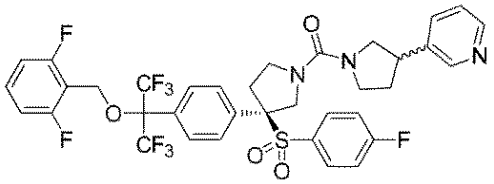
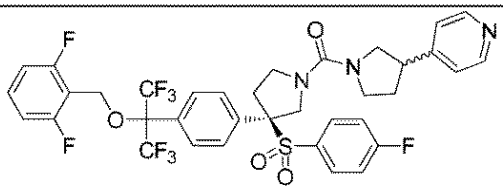
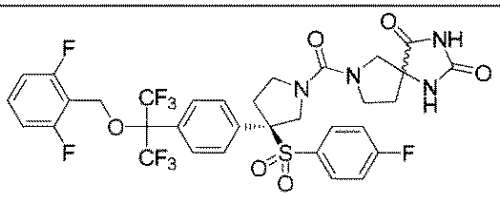
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
218		679.1	2.38	C
219		696.9	2.38	B
220		727.0	2.25	C
221		767.1	1.89	B
222		767.2	1.94	B
223		716.8	2.36	B

【表１－２５】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
224		718.2	2.20	B
225		760.0	2.02	C
226		731.0	2.39	B
227		725.1	1.755	B
228	 （2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物）	739.2	1.77	B
229		739.1	1.75	B
230		739.2	1.76	B

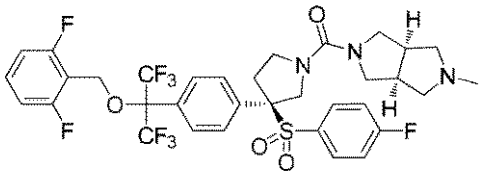
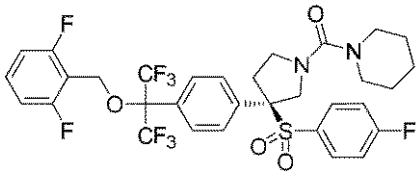
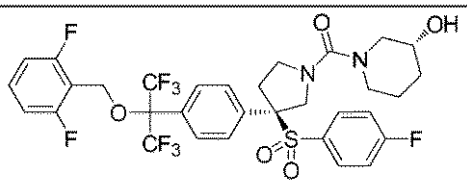
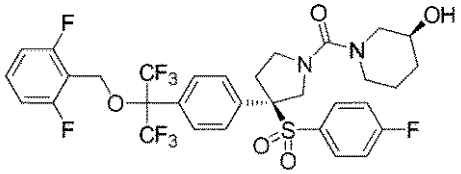
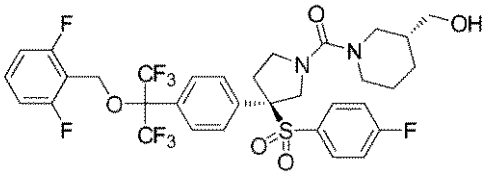
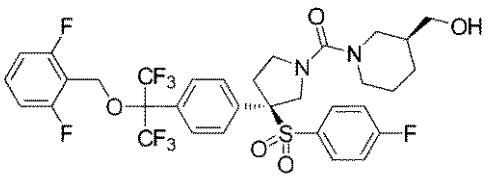
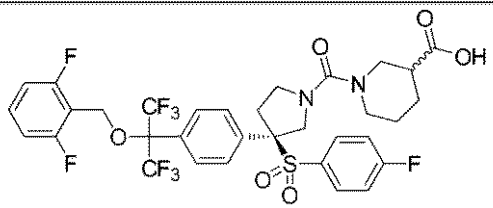
【０２６２】

【表１－２６】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
231		720.2	2.28	B
232		720.2	2.28	B
233		753.2	1.98	B
234		753.2	1.92	B
235	 (2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物)	772.3	2.20	B
236	 (2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物)	772.3	1.98	B
237	 (2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物)	779.2	1.98	B

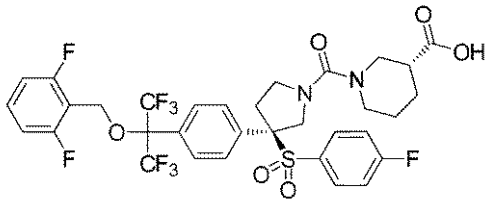
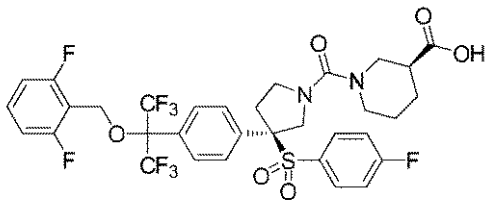
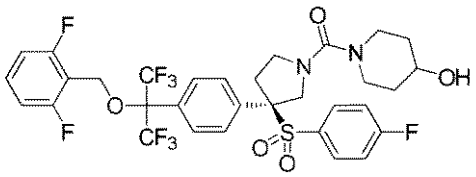
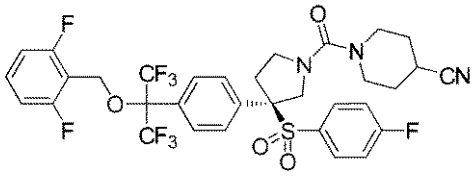
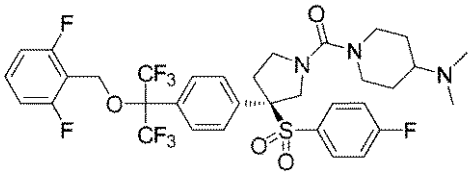
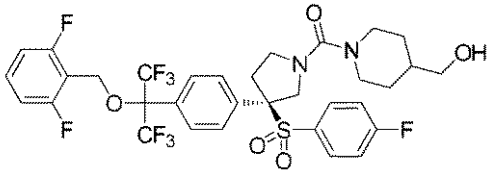
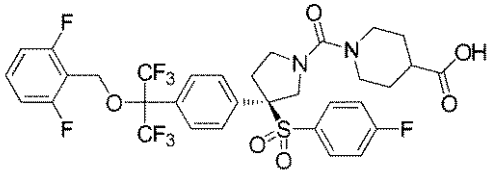
【０２６３】

【表１－２７】

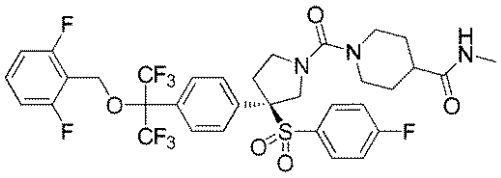
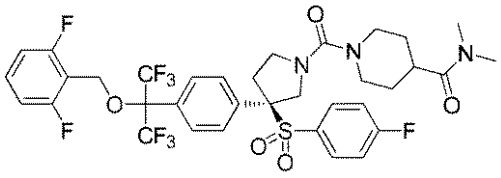
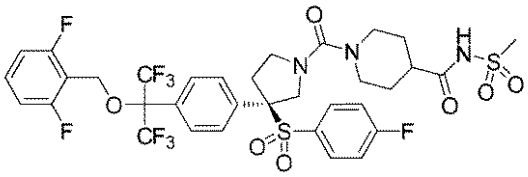
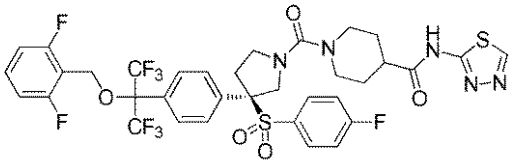
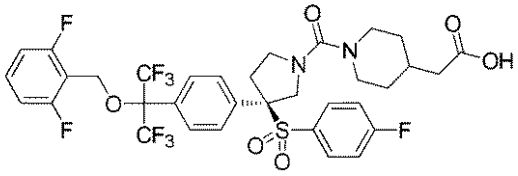
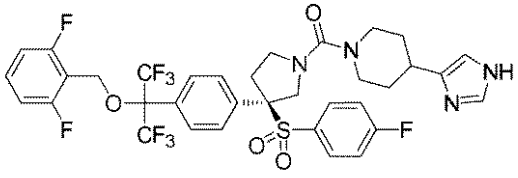
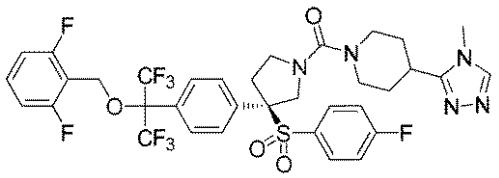
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
238		750.1	2.018	B
239		709.2	2.51	B
240		725.2	2.14	B
241		725.2	2.14	B
242		739.4	2.20	B
243		739.4	2.19	B
244	 （2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物）	753.2	1.89	B

【０２６４】

【表１－２８】

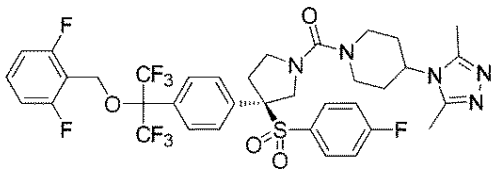
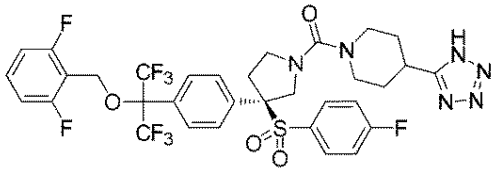
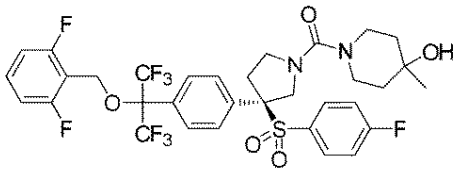
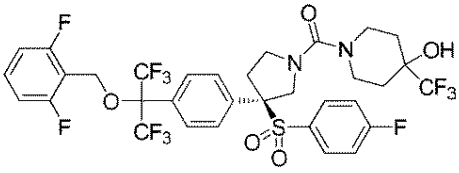
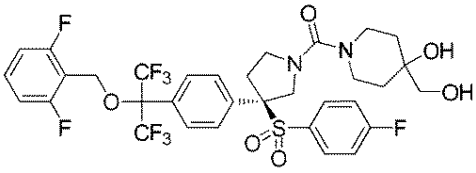
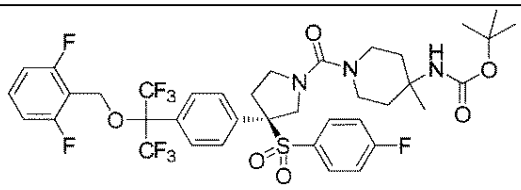
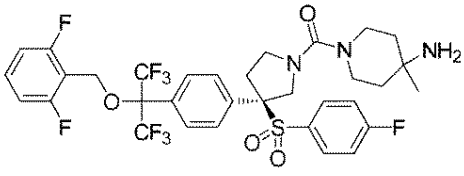
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
245		753.2	1.87	B
246		753.2	1.81	B
247		725.2	2.20	B
248		734.3	2.32	B
249		752.0	2.010	B
250		739.2	2.25	B
251		753.2	1.95	B

【表１－２９】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
252		766.2	2.19	B
253		780.3	2.27	B
254		830.4	1.84	B
255		836.2	2.21	B
256		767.2	1.88	B
257		775.4	2.08	B
258		790.2	2.08	B

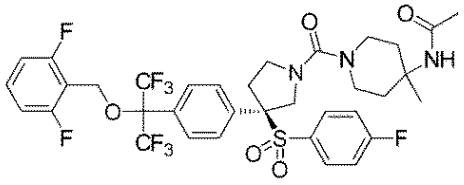
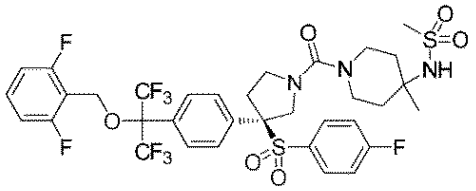
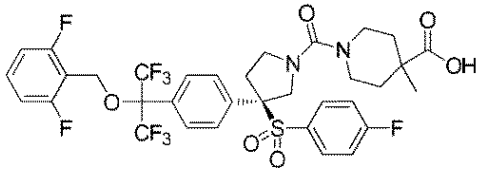
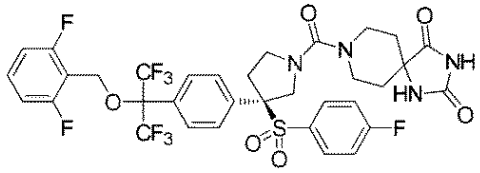
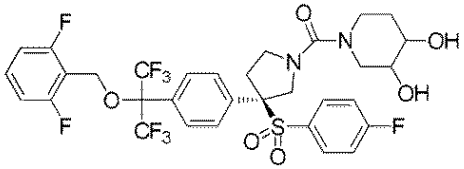
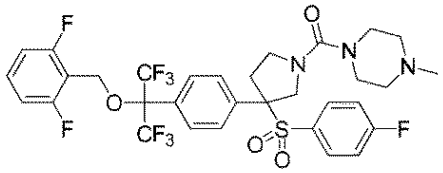
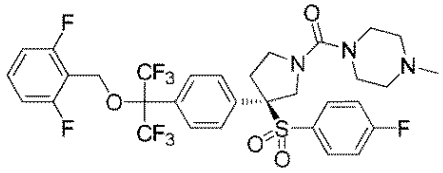
【０２６５】

【表１－３０】

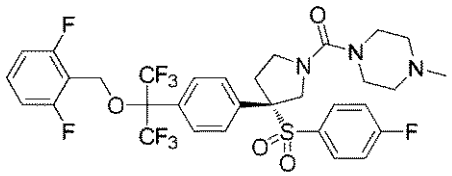
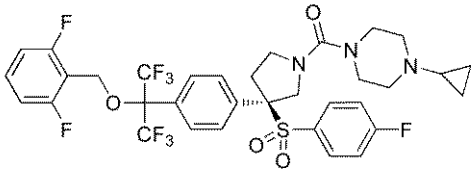
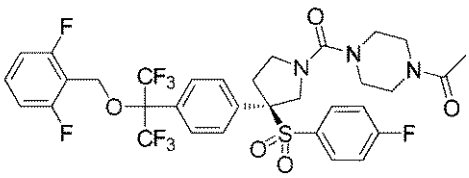
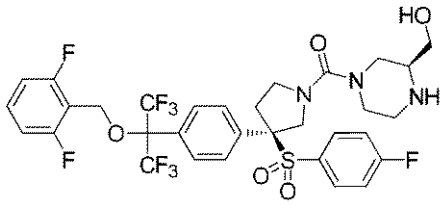
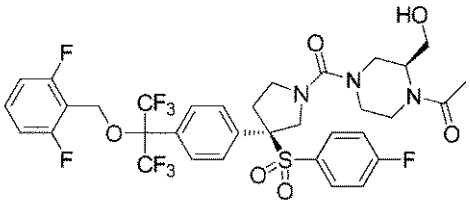
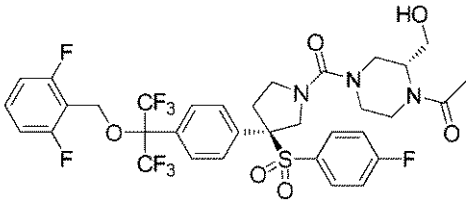
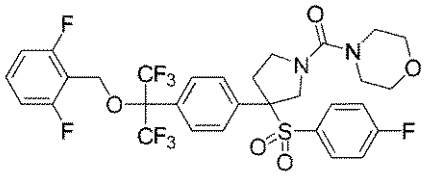
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
259		804.3	2.21	B
260		777.3	1.88	B
261		739.2	2.28	B
262		793.1	2.351	B
263		755.2	2.01	B
264		838.3	2.61	B
265		738.2	2.02	B

【０２６６】

【表１－３１】

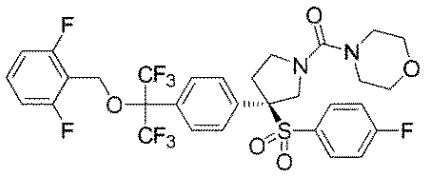
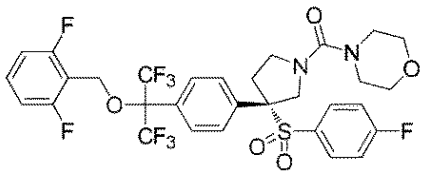
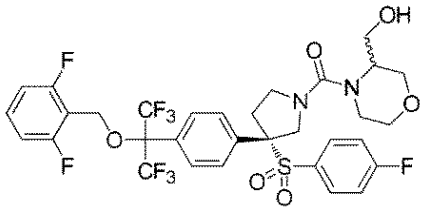
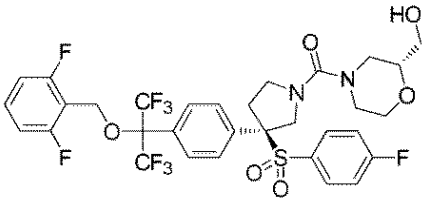
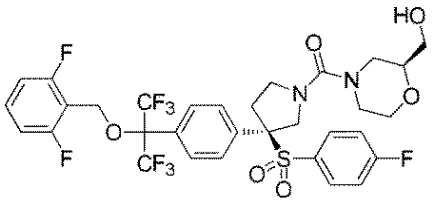
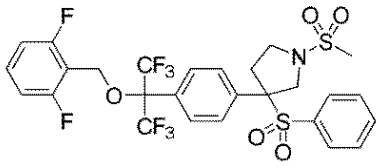
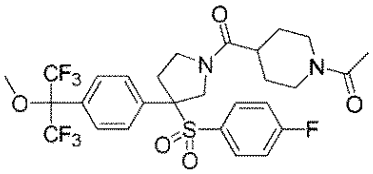
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
266		780.2	2.26	B
267		816.3	2.30	B
268		767.1	2.019	B
269		793.1	2.02	B
270	 トランスジオールからの2つのジアステレオマー	741.4	2.01	B
271		724.3	2.14	B
272		724.0	4.001	A

【表１－３２】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
273		724.0	4.001	A
274		750.3	2.39	B
275		752.3	2.20	B
276		740.2	1.86	B
277		782.2	2.01	B
278		782.4	2.06	B
279		711.2	2.26	B

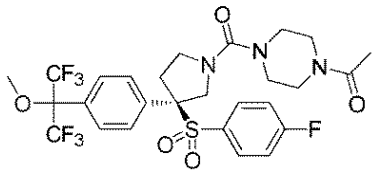
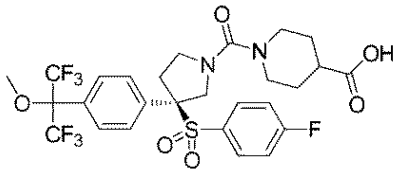
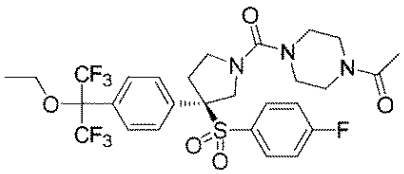
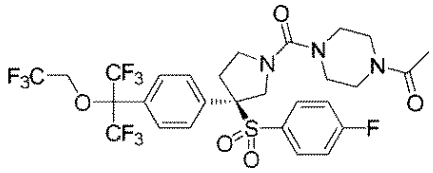
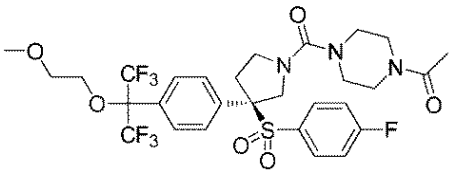
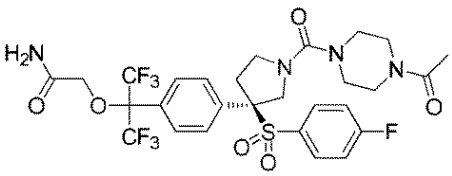
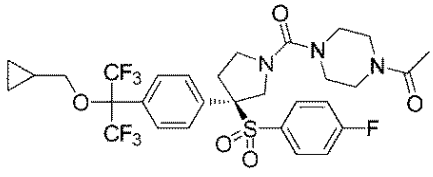
【０２６７】

【表１－３３】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
280		711.1	2.19	B
281		711.1	2.20	B
282	 (2つのジアステレオマー混合物)	741.2	2.08	B
283		741.2	2.07	B
284		741.3	2.07	B
285		675.0 (M+18)	2.28	B
286		639.2	1.90	B

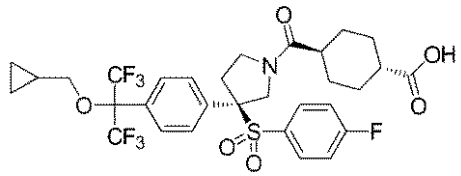
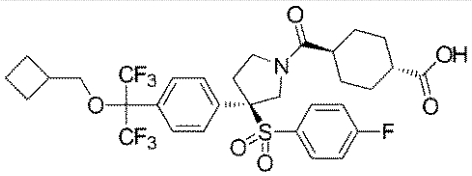
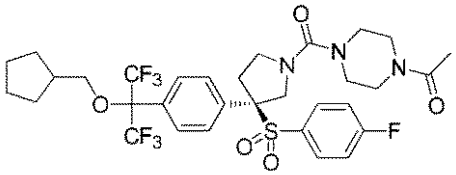
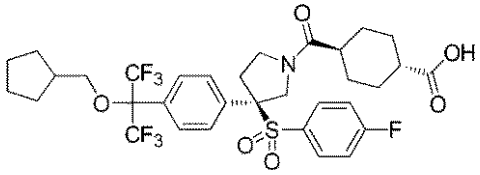
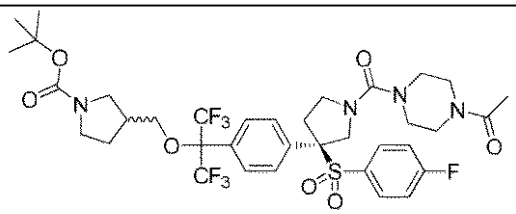
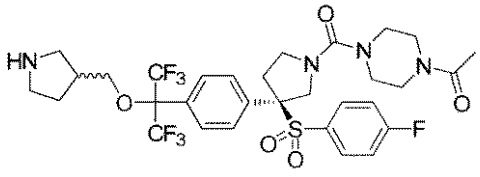
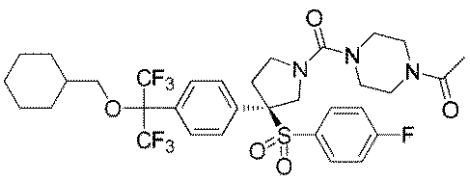
【０２６８】

【表１－３４】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
287		640.0	1.81	B
288		641.2	1.57	B
289		654.1	1.92	B
290		708.2	1.94	B
291		684.3	1.89	B
292		683.0	1.42	B
293		680.3	2.09	B

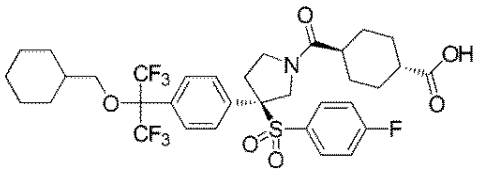
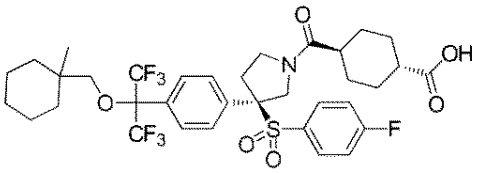
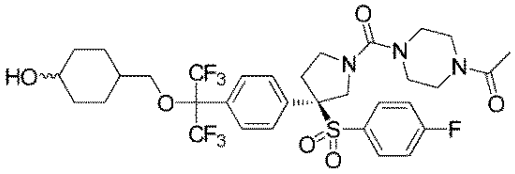
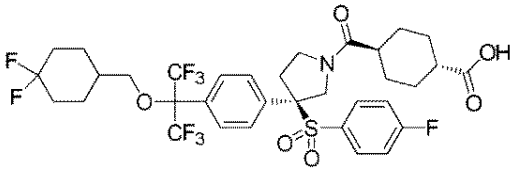
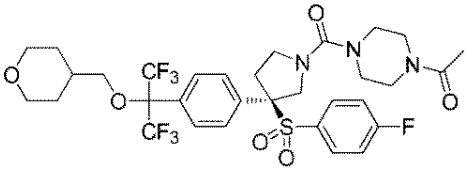
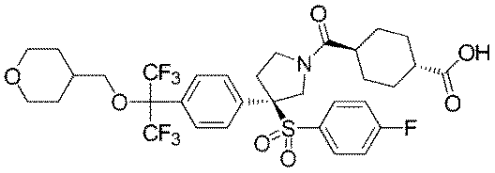
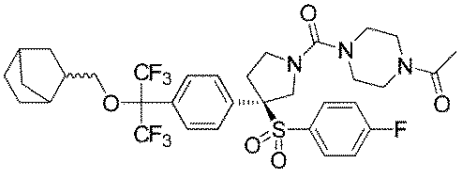
【０２６９】

【表１－３５】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
294		680.4	1.97	B
295		694.5	2.11	B
296		708.3	2.39	B
297		708.2	2.26	B
298	 (2つのジアステレオマー混合物)	809.5	4.556	A
299	 (2つのジアステレオマー混合物)	709.3	1.37	B
300		722.3	4.868	A

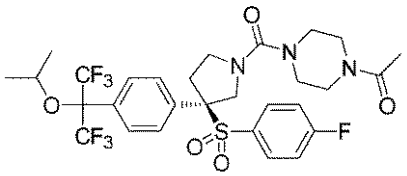
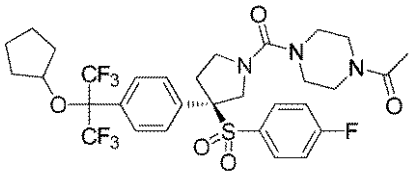
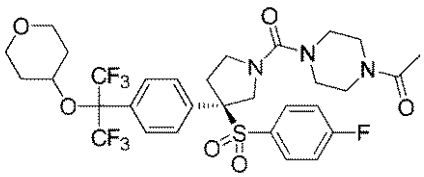
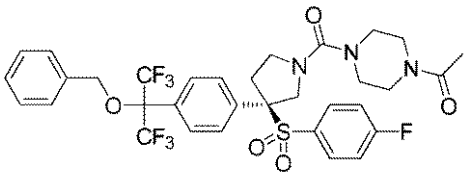
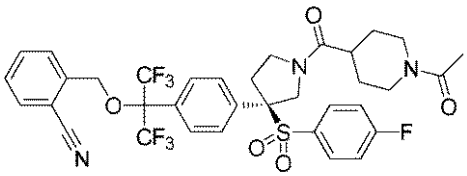
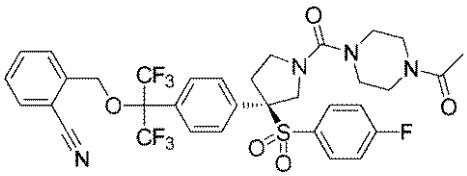
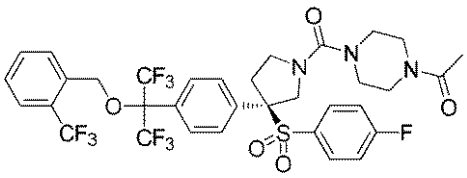
【０２７０】

【表１－３６】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
301		722.3	2.33	B
302		736.2	2.479	B
303	 (cisおよびtrans-4-(ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ)ｼｸﾛﾍｷｻﾉｰﾙからの2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物)	737.4	1.68	B
304		758.4	4.641	A
305		724.3	1.98	B
306		724.5	1.81	B
307	 (2つのジアステレオマー混合物)	734.4	2.49	B

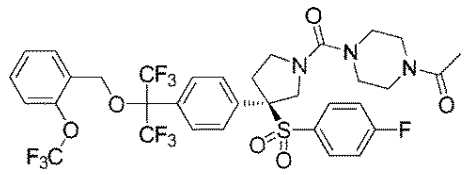
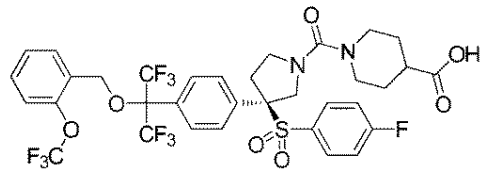
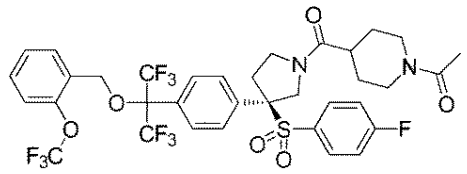
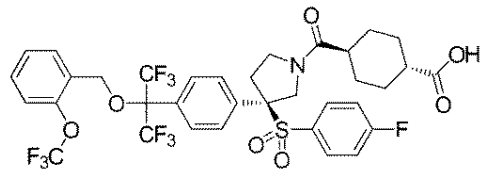
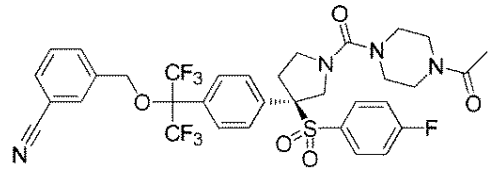
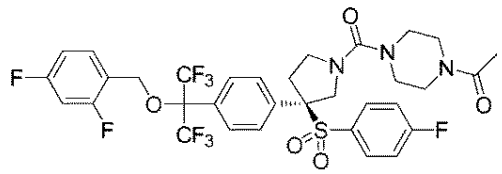
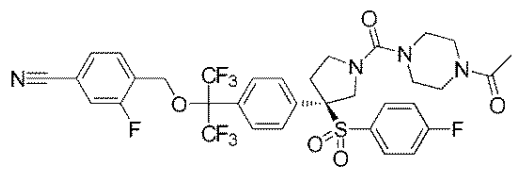
【０２７１】

【表１－３７】

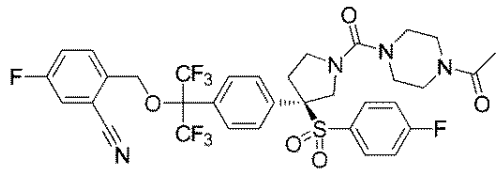
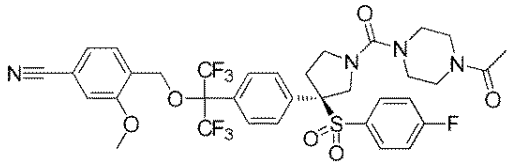
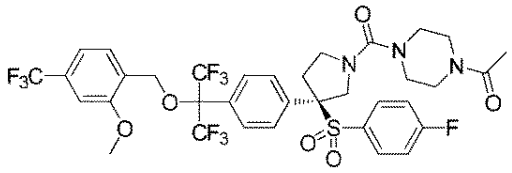
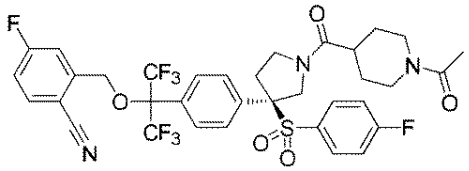
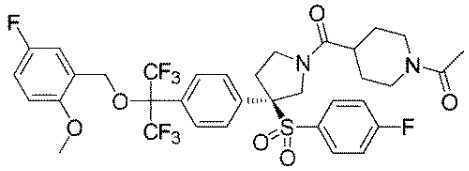
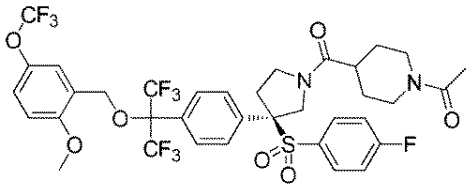
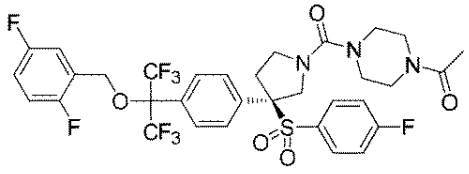
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
308		668.2	4.428	A
309		694.2	4.618	A
310		710.2	4.241	A
311		716.3	2.09	B
312		740.1	2.048	B
313		741.3	1.95	B
314		784.2	2.39	B

【０２７２】

【表１－３８】

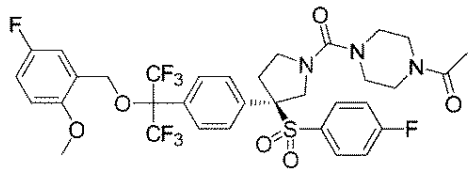
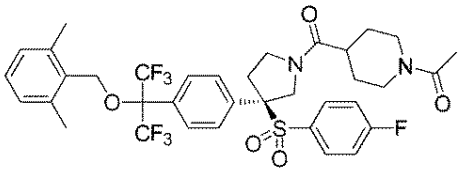
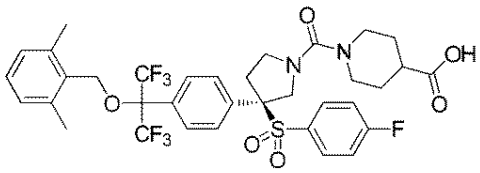
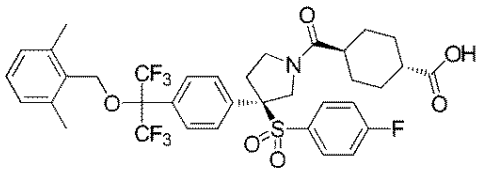
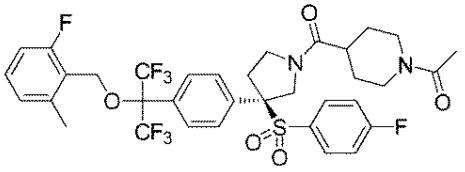
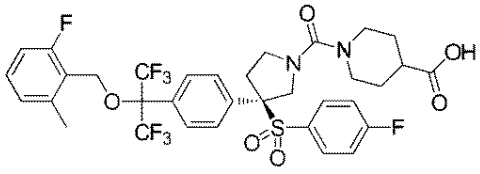
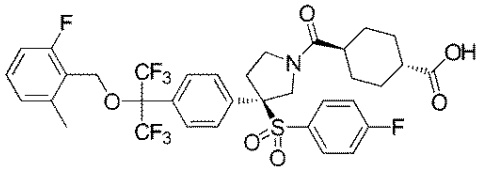
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
315		800.2	2.23	B
316		801.0	2.072	B
317		799.0	2.327	B
318		800.3	2.16	B
319		741.0	1.98	B
320		752.2	2.11	B
321		759.2	2.00	B

【表１－３９】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
322		759.2	1.98	B
323		771.3	2.06	B
324		814.3	2.44	B
325		758.2	2.18	B
326		763.1	2.235	B
327		829.3	2.47	B
328		752.2	2.10	B

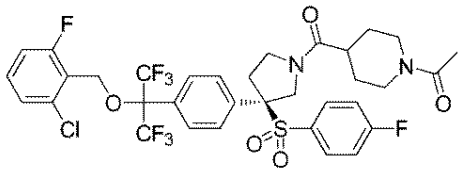
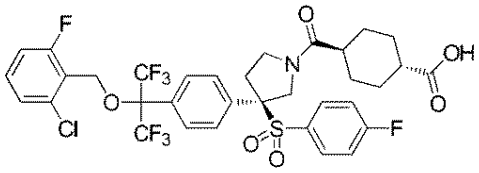
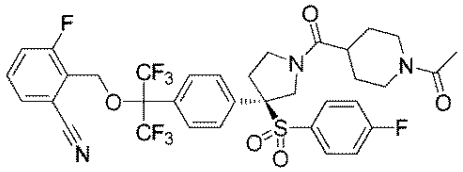
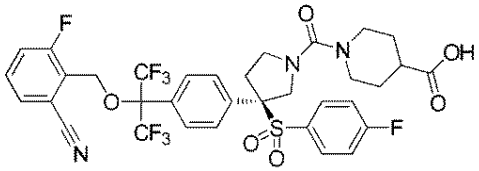
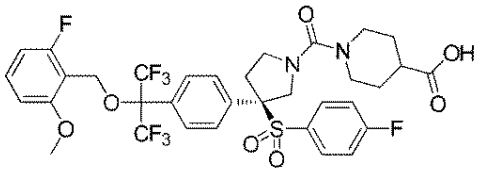
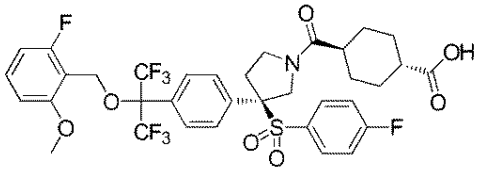
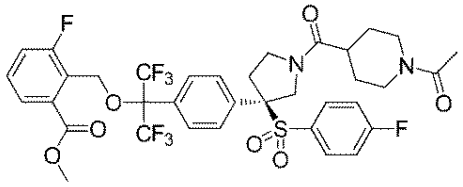
【０２７３】

【表１－４０】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
329		764.2	2.29	B
330		743.5	2.31	B
331		745.4	2.08	B
332		744.3	2.16	B
333		747.4	2.23	B
334		749.4	1.99	B
335		748.5	2.06	B

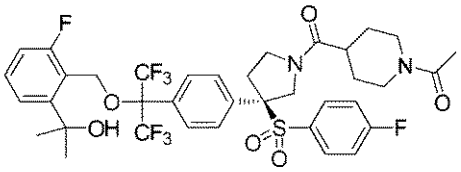
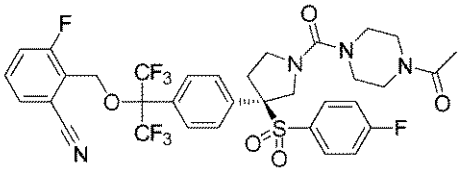
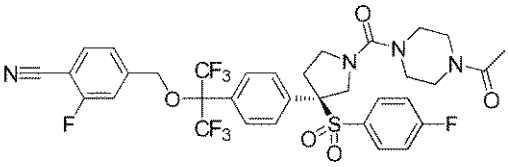
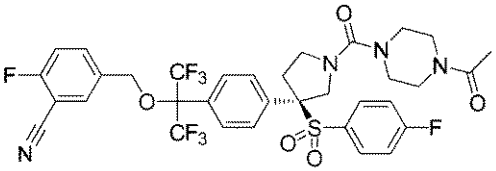
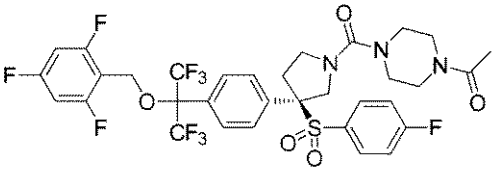
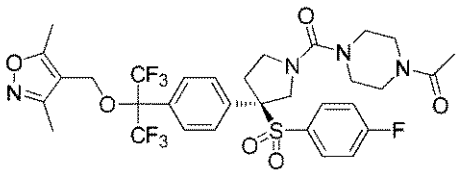
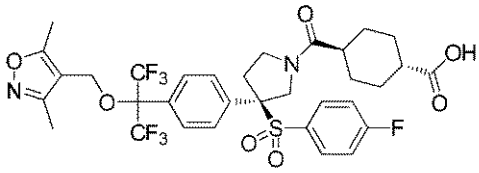
【０２７４】

【表１－４１】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
336		767.2	2.30	B
337		768.2	2.06	B
338		758.1	2.010	B
339		760.2	1.87	B
340		765.1	1.923	B
341		764.2	2.01	B
342		791.0	4.441	A

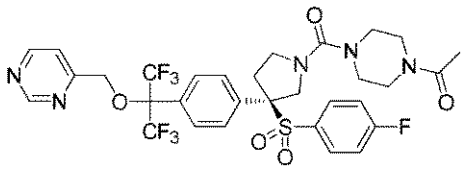
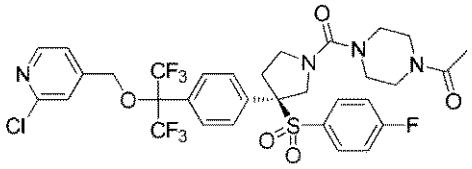
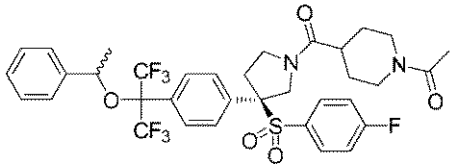
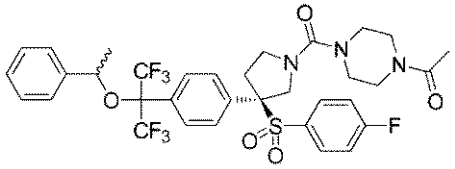
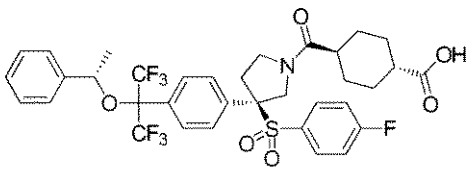
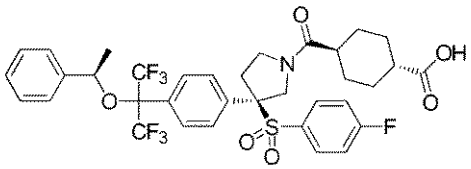
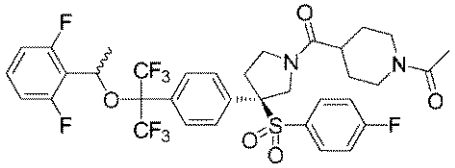
【０２７５】

【表１－４２】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
343		791.2	2.080	B
344		759.2	2.06	B
345		759.2	2.16	B
346		759.2	2.15	B
347		770.0	2.11	B
348		735.3	1.88	B
349		735.3	1.77	B

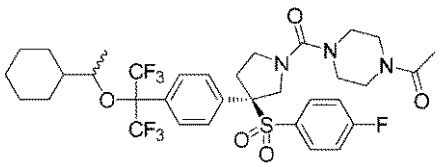
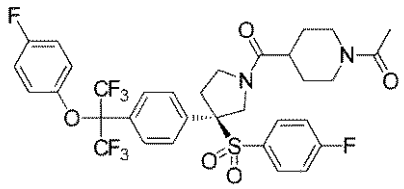
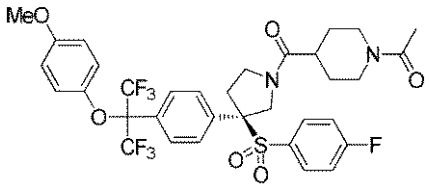
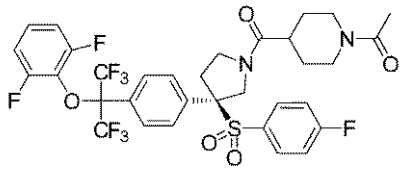
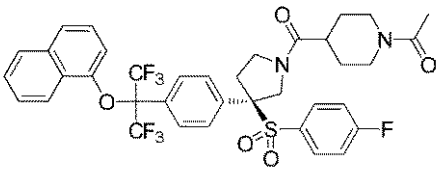
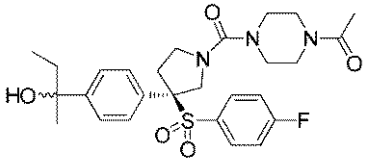
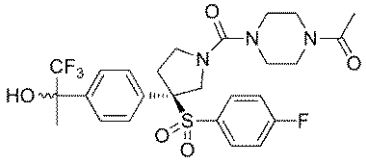
【０２７６】

【表１－４３】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
350		718.2	1.67	B
351		751.2	2.10	B
352	 (2つのジアステレオマーの混合物)	729.3	2.19	B
353	 (2つのジアステレオマーの混合物)	730.2	2.35	B
354		730.2	2.02	B
355		730.2	2.01	B
356	 (2つのジアステレオマーの混合物)	765.2	2.18	B

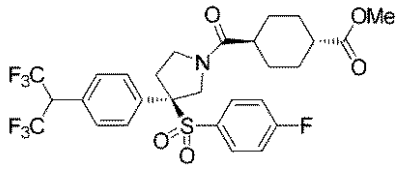
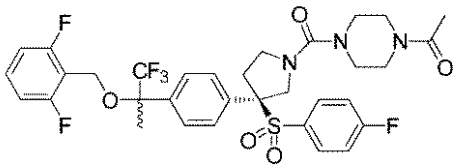
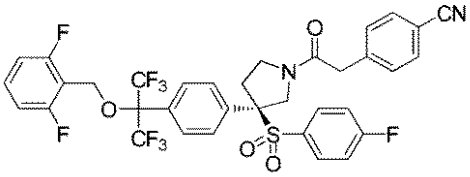
【０２７７】

【表１－４４】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
357	 (2つのジアステレオマーの混合物)	736.6	4.958	A
358		719.2	2.08	B
359		731.2	2.07	B
360		737.2	2.22	B
361		751.3	2.29	B
362	 2つのジアステレオマーの混合物	532.2	1.29	B
363	 2つのジアステレオマーの混合物	572.1	1.42	B

【０２７８】

【表１－４５】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
364		624.3	4.190	A
365	 2つのジアステレオマーの混合物	798.4	4.233	B
366		741.2	2.28	B

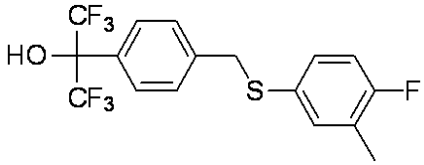
【０２７９】

実施例367

(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

工程A：1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メチルフェニル)チオ)メチル)フェニル)プロパン-2-オール

【化１６０】

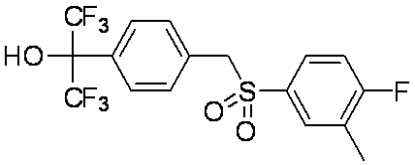


炭酸カリウム(14.61 g, 106 mmol)を、4-フルオロ-3-メチルベンゼンチオール(5.01 g, 35.2 mmol)および2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(17.81 g, 52.9 mmol)/THF(60 mL)の溶液に加えた。周囲温度で15時間後に、混合物を、酢酸エチル(500 mL)で希釈して、水(200 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。混合物を、室温で15時間攪拌した。それを、酢酸エチル(300 ml)で希釈して、水、塩水で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮して、粗生成物(19.5 g)を得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M-1)：397.3.

【０２８０】

工程B：1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール

【化１６１】

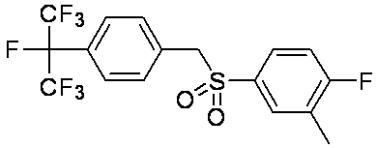


mCPBA(17.36 g, 77 mmol)を、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メチルフェニル)チオ)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(14.02 g, 35.2 mmol)/ジクロロメタン(100 mL)の溶液に加えた。周囲温度で5時間後に、混合物を、飽和重炭酸ナトリウム(100 mL)でクエンチして、酢酸エチル(500 mL)で希釈して、水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(10.3 g, 2工程にわたり68%収率)を得た。LC/MS(M-1)：429.3；LC保持時間：1.11分(HPLC分析の方法C)；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.44(m, 1H), 7.34(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.21(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.12 - 6.95(m, 1H), 4.34(s, 2H), 2.21(s, 3H).

【０２８１】

工程C：1-フルオロ-2-メチル-4-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)ベンゼン

【化１６２】

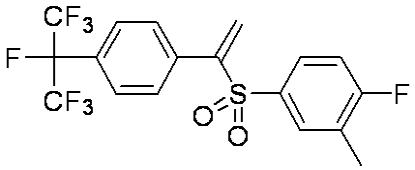


(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(4.61 mL, 34.9 mmol)を、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(2.50 g, 5.81 mmol)/ジクロロメタン(6 mL)の混合物に加えた。得られる混合物を、密封バイアル内で50℃に15時間加熱した。それを、氷水浴を用いて0℃に冷却した。反応を、0℃でメタノール(5 mL)を用いて注意深くクエンチした。混合物を、酢酸エチル(400 mL)で希釈して、水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする1-フルオロ-2-メチル-4-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)ベンゼン(2.05 g, 82%収率)を得た。LC/MS(M+18)：450.1；LC保持時間：1.21分(HPLC分析の方法C)；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.63 - 7.51(m, 2H), 7.48(ddd, J=8.4, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.31(m, 1H), 7.31 - 7.18(m, 2H), 7.08(t, J=8.7 Hz, 1H), 4.35(s, 2H), 2.23(s, 3H).

【０２８２】

工程D：1-フルオロ-2-メチル-4-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン

【化１６３】



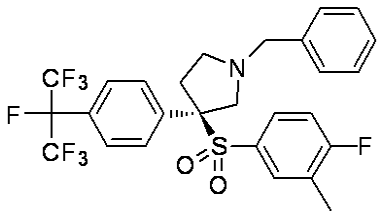
N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(5.70 g, 55.8 mmol)および無水酢酸(5.26 mL, 55.8 mmol)を、室温で、1-フルオロ-2-メチル-4-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)ベンゼン(4.02 g, 9.30 mmol)/N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)の溶液に加えた。混合物を、密封バイアル内において、室温で1時間攪拌して、65℃に15時

間加熱した。混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル(400 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(3x80 mL)、水(80 mL)、塩水(80 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする1-フルオロ-2-メチル-4-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン(1.95 g, 47%収率)を得た。LC/MS(M+1)：445.2；LC保持時間：1.12分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.62 - 7.40(m, 6H), 7.03(t, J=8.7 Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.01(s, 1H), 2.21(d, J=2.0 Hz, 3H).

【０２８３】

工程E：(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化１６４】



トリフルオロ酢酸(0.878 mL, 0.176 mmol)の0.2M ジクロロメタン溶液に、0℃で、ジクロロメタン(30 mL)中の1-フルオロ-2-メチル-4-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン(1.95 g, 4.39 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(3.13 g, 13.17 mmol)の溶液を滴加した。窒素下に、0℃で10分間、そして室温で1時間攪拌の後に、得られる混合物を、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(2x50 mL)および塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(1.90 g)をラセミ体として得た。それを、キラル Lux セルロース-4(3x25cm, 5μm)；CO_2/メタノール(65/35), 40℃, 100 barsを用いて、そのホモキラル成分に分離して、目的とする実施例367(410 mg, 15%収率)をカラムの第二溶出物として得た。LC/MS(M+1)：578.3；LC保持時間：4.01分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55 - 7.41(m, 2H), 7.36 - 7.13(m, 8H), 7.02 - 6.72(m, 2H), 3.78 - 3.62(m, 3H), 3.28(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.12 - 2.88(m, 2H), 2.88 - 2.68(m, 1H), 2.57 - 2.46(m, 1H), 2.17 - 1.92(m, 3H)。カラムからの最初の溶出物を、(S)-1-ベンジル-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(705 mg, 25%収率)として割り当てる。LC/MS(M+1)：578.3；LC保持時間：4.01分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55 - 7.41(m, 2H), 7.36 - 7.13(m, 8H), 7.02 - 6.72(m, 2H), 3.78 - 3.62(m, 3H), 3.28(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.12 - 2.88(m, 2H), 2.88 - 2.68(m, 1H), 2.57 - 2.46(m, 1H), 2.17 - 1.92(m, 3H).

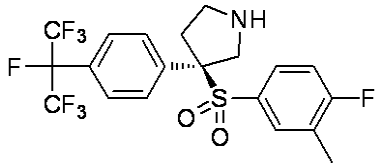
【０２８４】

実施例368

(R)-1-(4-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程A：(R)-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化１６５】

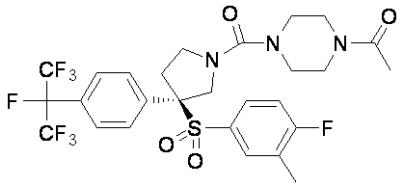


メタノール(10 mL)中の(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(530 mg, 0.918 mmol, 実施例367から)および10% パラジウム炭素(98 mg, 0.092 mmol)の混合物を、パールシェーカーを用いて、5時間、40 psiの水素下にて水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去する。濾液を濃縮して、目的とする(R)-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(440 mg, 98%収率)を得た。LC/MS(M+1)：488.3；LC保持時間：0.88分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.26(m, 3H), 7.15(t, J=8.9 Hz, 1H), 7.11 - 6.93(m, 1H), 4.54(d, J=13.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.94(m, 1H), 3.94 - 3.84(m, 1H), 3.74 - 3.57(m, 1H), 3.47 - 3.37(m, 1H), 2.95 - 2.61(m, 1H), 2.15(d, 3H).

【０２８５】

工程B：(R)-1-(4-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化１６６】



ヒューニッヒ塩基(0.011 mL, 0.063 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)中の(R)-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(10 mg, 0.021 mmol)および4-アセチルピペラジン-1-カルボニルクロライド(5.87 mg, 0.031 mmol)の混合物に滴加した。室温で1時間後に、混合物を、減圧下にて濃縮した。残留物を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例368(7.0 mg, 53%収率)を得た。LC/MS(M+1)：642.3；LC保持時間：2.08分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.35(m, 3H), 7.35 - 7.26(m, 1H), 7.11(d, J=4.7 Hz, 1H), 4.53(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.96(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.56(m, 1H), 3.58 - 3.29(m, 3H), 3.27 - 2.94(m, 7H), 2.70 - 2.56(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.03(s, 3H).

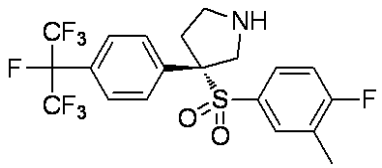
【０２８６】

実施例369

(S)-1-(4-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

工程A：(S)-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化１６７】



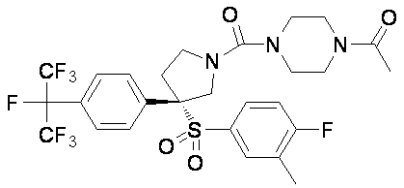
メタノール(10 mL)中の(S)-1-ベンジル-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(705 mg, 1.22 mmol, 実施例367から)および10% パラジウム炭素(130 mg, 0.122 mmol)の混合物を、パールシェーカーを用いて、40 psi水素下にて5時間、水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去する。濾液を濃縮して、目的とする(R)-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4

-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(590 mg, 99%収率)を得た。LC/MS(M+1)：488.3；LC保持時間：0.88分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.26(m, 3H), 7.15(t, J=8.9 Hz, 1H), 7.11 - 6.93(m, 1H), 4.54(d, J=13.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.94(m, 1H), 3.94 - 3.84(m, 1H), 3.74 - 3.57(m, 1H), 3.47 - 3.37(m, 1H), 2.95 - 2.61(m, 1H), 2.15(d, 3H).

【０２８７】

工程B：(S)-1-(4-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化１６８】



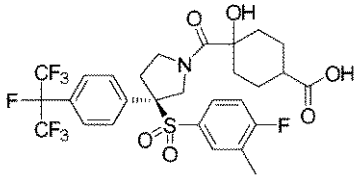
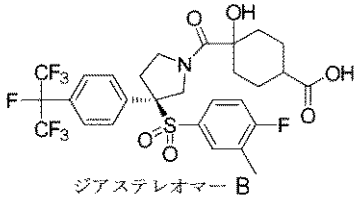
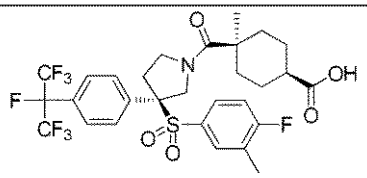
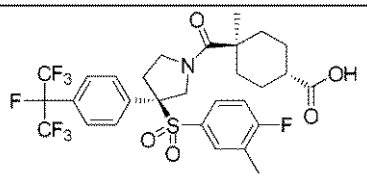
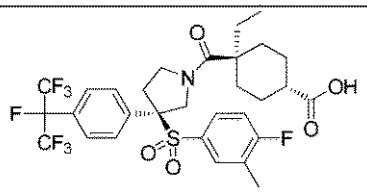
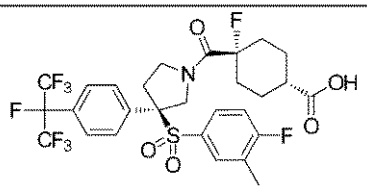
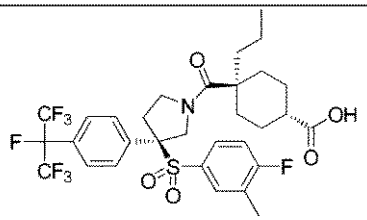
ヒューニッヒ塩基(0.011 mL, 0.063 mmol)を、ジクロロメタン(1 mL)中の(R)-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(10 mg, 0.021 mmol)および4-アセチルピペラジン-1-カルボニル塩化物(5.87 mg, 0.031 mmol)の混合物に滴加した。室温で1時間後に、混合物を、減圧下にて濃縮した。残留物を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例369(9.3 mg, 71%収率)を得た。LC/MS(M+1)：642.3；LC保持時間：2.08分(HPLC分析の方法B)；1HNMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.63(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.35(m, 3H), 7.35 - 7.26(m, 1H), 7.11(d, J=4.7 Hz, 1H), 4.53(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.96(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.56(m, 1H), 3.58 - 3.29(m, 3H), 3.27 - 2.94(m, 7H), 2.70 - 2.56(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.03(s, 3H).

【０２８８】

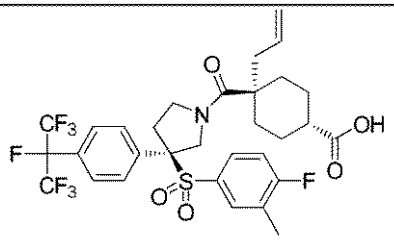
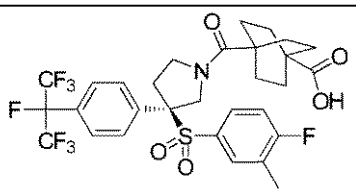
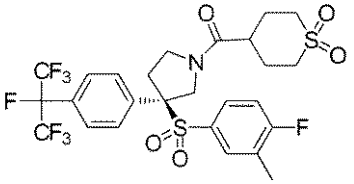
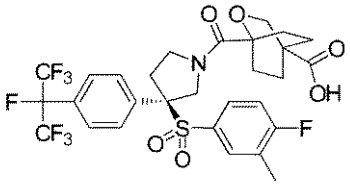
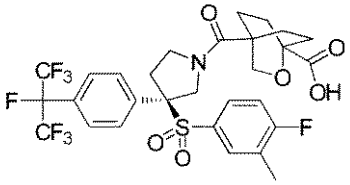
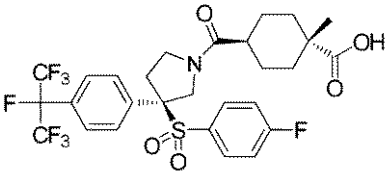
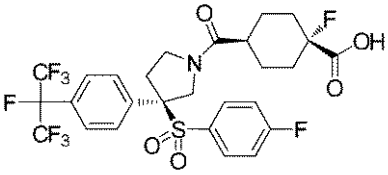
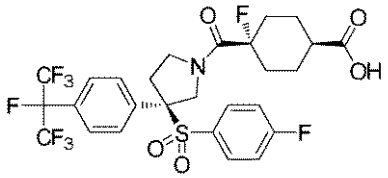
以下の表2中の実施例を、上記実施例に概説した手法と同様の手法にて製造した。

【表２－１】

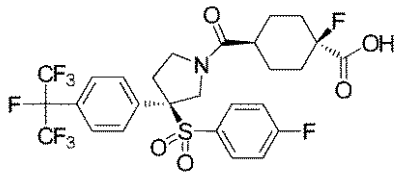
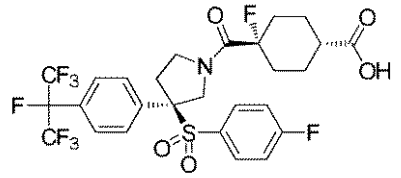
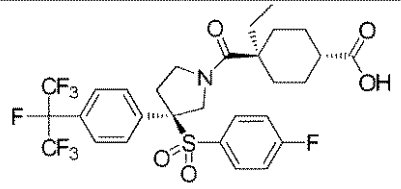
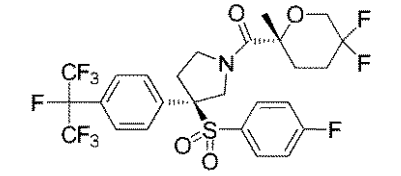
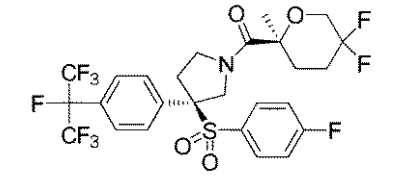
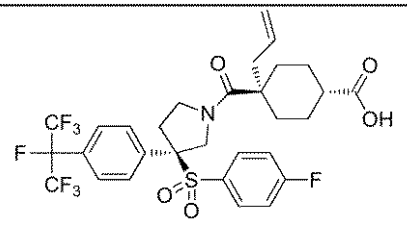
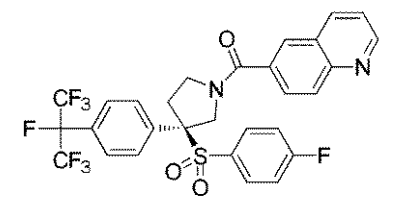
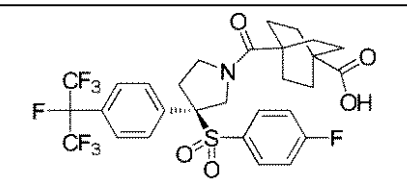
表 2

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
370	 ジアステレオマー A	658.2	4.343	A
371	 ジアステレオマー B	658.3	4.356	A
372		656.2	4.466	A
373		656.2	4.450	A
374		670.1	4.511	A
375		660.1	4.498	A
376		684.3	2.249	B

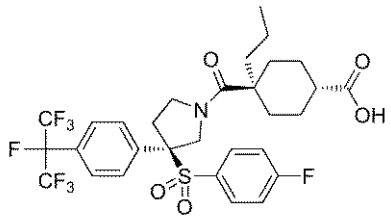
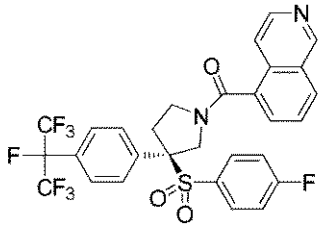
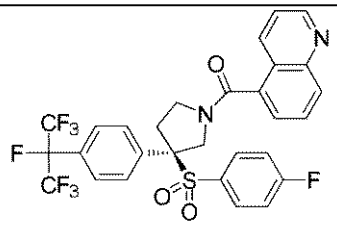
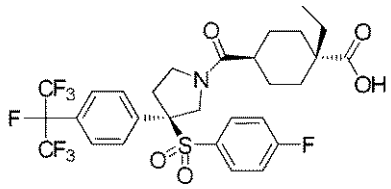
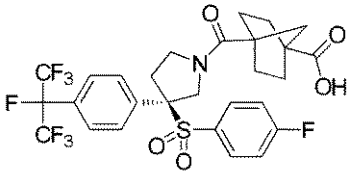
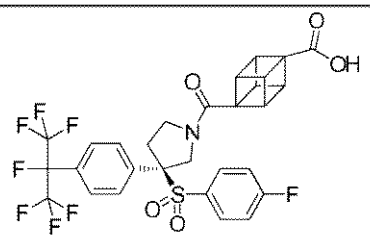
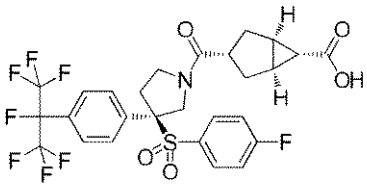
【表２－２】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
377		682.3	2.543	D
378		668.3	2.089	B
379		648.1	2.078	B
380		670.2	1.974	B
381		670.2	1.717	B
382		642.3	2.027	B
383		646.3	4.25	A
384		646.3	4.44	A

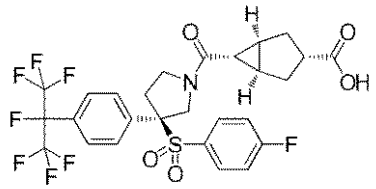
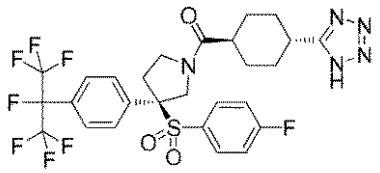
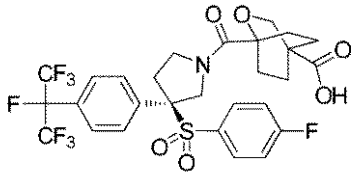
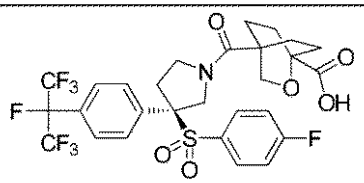
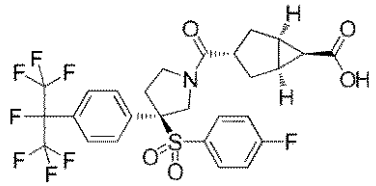
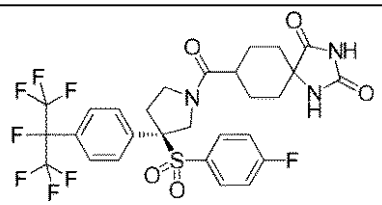
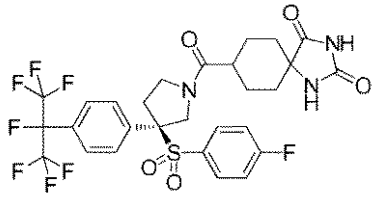
【表２－３】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
385		646.3	4.19	A
386		646.3	4.35	A
387		656.1	4.40	A
388		636.1	2.405	B
389		636.1	2.399	B
390		668.1	2.226	B
391		629.1	0.92	C
392		654.2	1.872	B

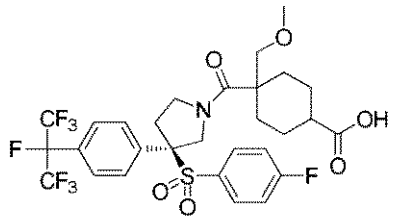
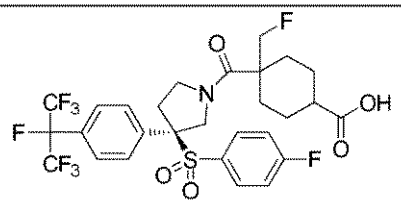
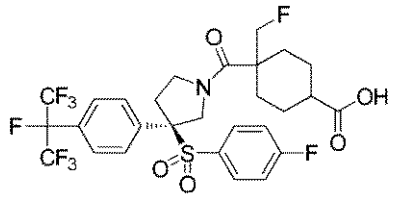
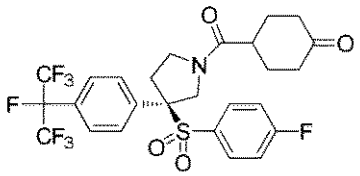
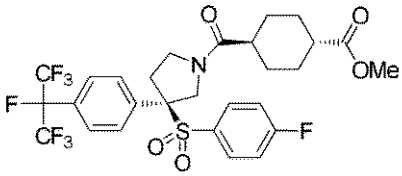
【表２－４】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
393		670.1	1.07	C
394		629.1	2.122	B
395		629.1	2.139	B
396		656.3	2.047	B
397		640.4	1.868	B
398		648.4	4.25	A
399		626.2	1.733	B

【表２－５】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
400		626.1	4.20	A
401		652.1	1.698	B
402		656.2	1.655	B
403		656.1	1.585	B
404		626.1	1.690	B
405	 ジアステレオマー A	668.1	4.13	A
405	 ジアステレオマー B	668.1	4.20	A

【表２－６】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
407		672.1	4.33	A
	 ジアステレオマーA	660.1	4.26	A
409	 ジアステレオマーB	660.1	4.28	A
410		598.1	4.18	A
411		642.2	4.37	A

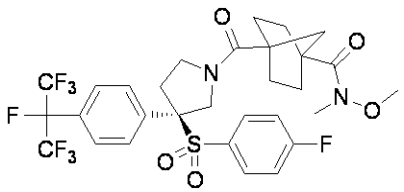
【０２８９】

実施例412

1-((1R,4r)-4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エタノン

工程A：4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-N-メトキシ-N-メチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド

【化１６９】

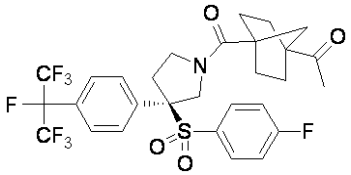


ヒューニッヒ塩基(0.021 mL, 0.119 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸(19 mg, 0.030 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩(16.94 mg, 0.045 mmol)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(4.35 mg, 0.045 mmol)の混合物に加えた。周囲温度で2時間攪拌した後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。10～60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-N-メトキシ-N-メチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド(7.0 mg, 35%収率)を得た。LC/MS(M+1)：682.4；LC保持時間：1.04分(HPLC分析の方法C).

【０２９０】

工程B：1-((1R,4r)-4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エタノン

【化１７０】



臭化メチルマグネシウム(10.25 μl、0.031 mmol)の3.0M ジエチルエーテル溶液を、(1R,4r)-4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-N-メトキシ-N-メチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド(7 mg, 10.25 μmol)/テトラヒドロフラン(1 mL)の混合物に加えて、0℃で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(1 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(50 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下に濃縮した。10～70% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、実施例412(3.5 mg, 48%収率)を得た。LC/MS(M+1)：638.3；LC保持時間：4.32分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.66 - 7.51(m, 2H), 7.47 - 7.30(m, 4H), 7.16(t, J=8.6 Hz, 2H), 5.12 - 4.91(m, 1H), 4.24 - 4.01(m, 1H), 3.99 - 3.83(m, 2H), 3.22 - 2.97(m, 1H), 2.82 - 2.53(m, 1H), 2.26 - 2.17(m, 3H), 2.13 - 1.64(m, 10H).

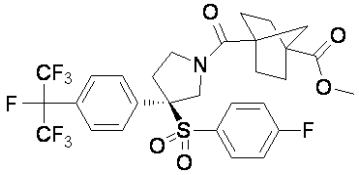
【０２９１】

実施例413

((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノン

工程A：メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシレート

【化１７１】

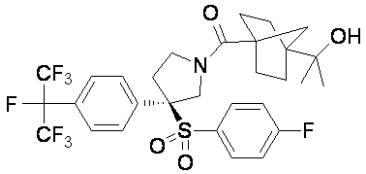


ヒューニッヒ塩基(0.054 mL, 0.306 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジントリフルオロ酢酸塩(45 mg, 0.077 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩(43.7 mg, 0.115 mmol)および(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸(22.78 mg, 0.115 mmol)の混合物に加えた。周囲温度で2時間攪拌の後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。10～60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするメチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシレート(30.0 mg, 60%収率)を得た。LC/MS(M+1)：654.4；LC保持時間：1.09分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.50(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.17(m, 4H), 7.04 - 6.83(m, 2H), 4.81(d, J=14.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.01(m, 1H), 4.07 - 3.87(m, 1H), 3.79(t, J=9.1 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.53 - 3.31(m, 1H), 2.64 - 2.55(m, 1H), 2.19 - 1.61(m, 10H).

【０２９２】

工程B：((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メタノン

【化１７２】



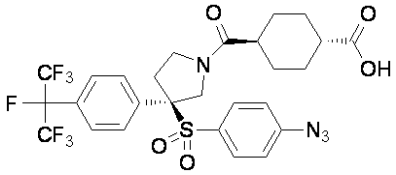
臭化メチルマグネシウム(0.026 mL, 0.038 mmol)の1.6M ジエチルエーテル溶液を、(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシレート(10 mg, 0.015 mmol)/テトラヒドロフラン(1 mL)の混合物に加えて、-78℃で30分間攪拌した。メタノール(0.2 mL)を用いてクエンチした後に、混合物を室温まで昇温させた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例413(5.1 mg, 50%収率)を得た。LC/MS(M+1)：648.2；HPLC RT=2.334分(HPLC分析の方法B). 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 - 7.50(m, 2H), 7.56 - 7.35(m, 4H), 7.35 - 7.21(m, 2H), 5.02 - 4.64(m, 1H), 4.22 - 3.95(m, 1H), 3.88 - 3.65(m, 1H), 3.51(d, J=9.8 Hz, 1H), 3.22 - 2.90(m, 1H), 2.85 - 2.60(m, 1H), 2.05 - 1.44(m, 8H), 1.40 - 1.18(m, 2H), 1.16 - 1.02(m, 6H).

【０２９３】

実施例414

(1R,4r)-4-((R)-3-((4-アジドフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１７３】



N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(20 mg, 0.032 mmol, 実施例95)およびアジ化ナトリウム(20.72 mg, 0.319 mmol)の混合物を、80℃で15時間攪拌して、室温に冷却した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例414(16.0 mg, 73%収率)を得た。LC/MS(M+1)：651.1；HPLC RT=4.32分(HPLC分析の方法A). 1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.59(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.16(m, 4H), 7.10 - 6.85(m, 2H), 5.07 - 4.93(m, 1H), 4.16 - 3.75(m, 2H), 3.78 - 3.58(m, 1H), 2.83 - 2.52(m, 1H), 2.53 - 2.20(m, 2H), 2.20 - 1.76(m, 4H), 1.68 - 1.44(m, 4H).

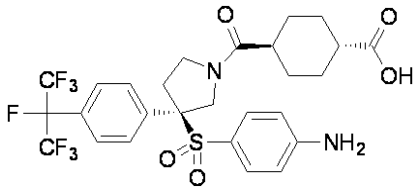
【０２９４】

実施例415

(1R,4r)-4-((R)-3-((4-クロロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

工程A：(1R,4r)-4-((R)-3-((4-アミノフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１７４】

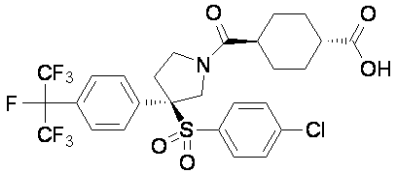


メタノール(10 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-((4-アジドフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(20 mg, 0.031 mmol)および10% パラジウム炭素(6.54 mg, 0.0062 mmol)の混合物を、パールシェーカーを用いて、40 psi 水素下にて4時間、水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去する。濾液を濃縮して、目的とする(1R,4r)-4-((R)-3-((4-アミノフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(18 mg, 93%収率)を得た。LC/MS(M+1)：652.1；LC保持時間：3.89分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.29(m, 2H), 7.12 - 6.88(m, 2H), 6.69 - 6.32(m, 2H), 4.80 - 4.58(m, 1H), 3.83(m, 2H), 3.26 - 3.07(m, 1H), 2.77 - 2.32(m, 2H), 2.02(m, 5H), 1.65 - 1.33(m, 5H).

【０２９５】

工程B：(1R,4r)-4-((R)-3-((4-クロロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１７５】



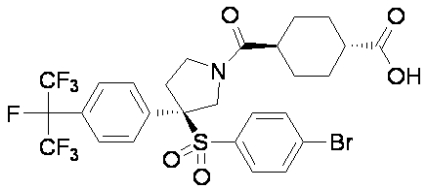
(1R,4r)-4-((R)-3-((4-アミノフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(10 mg, 0.016 mmol)/アセトニトリル(0.5 mL)の溶液を、アセトニトリル(0.5 mL)中の亜硝酸tert-ブチル(2.477 mg, 0.024 mmol)および銅(I)塩化物(2.378 mg, 0.024 mmol)の混合物に、65℃で3分かけて滴加した。65℃で15分間の攪拌後に、混合物を、室温に冷却して、1N 塩化水素水溶液(0.1 mL)を加えた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例415(3.0 mg, 26%収率)を得た。LC/MS(M+1)：644.0；HPLC RT=4.39分(HPLC分析の方法A). 1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.69 - 7.49(m, 2H), 7.49 - 7.19(m, 6H), 5.05 - 4.88(m, 1H), 4.25 - 3.89(m, 2H), 3.88 - 3.51(m, 2H), 2.79 - 2.56(m, 1H), 2.56 - 2.19(m, 2H), 2.16 - 1.79(m, 4H), 1.67 - 1.45(m, 4H).

【０２９６】

実施例416

(1R,4r)-4-((R)-3-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１７６】



アセトニトリル(1 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-((4-アミノフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(50 mg, 0.080 mmol)の溶液を、65℃で5分かけて、亜硝酸tert-ブチル(12.4 mg, 0.120 mmol)および臭化銅(II)(26.8 mg, 0.120 mmol)/アセトニトリル(1 mL)の混合物に滴加した。65℃で15分間攪拌の後に、混合物を、室温に冷却して、1N塩化水素水溶液(0.2 mL)を加えた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例416(22.0 mg, 36%収率)を得た。LC/MS(M+1)：690.0；HPLC RT=4.38分(HPLC分析の方法A)。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.59 - 7.44(m, 4H), 7.21(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.06(m, 2H), 4.82(d, J=13.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.00(m, 1H), 3.94 - 3.83(m, 1H), 3.83 - 3.72(m, 1H), 3.48(d, J=5.7 Hz, 1H), 2.67(dt, J=14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.31(m, 2H), 2.28 - 2.10(m, 2H), 2.05(d, J=13.4 Hz, 1H), 1.84(d, J=12.7 Hz, 1H), 1.72 - 1.57(m, 2H), 1.57 - 1.35(m, 2H)。

副生成物：(1R,4r)-4-((R)-3-((3,4-ジブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(8.0 mg, 13%収率)も得た。LC/MS(M+1)：768.0；HPLC RT=1.09分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.74 - 7.48(m, 3H), 7.32 - 7.13(m, 4H), 4.85 - 4.66(m, 1H),

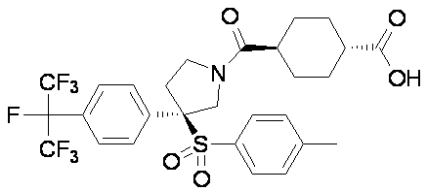
4.14 - 3.99(m, 1H), 3.87(d, J=14.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.64(m, 1H), 3.43(dd, J=13.8, 6.7 Hz, 1H), 2.65(dt, J=14.2, 9.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.27(m, 2H), 2.15(t, J=15.5 Hz, 2H), 2.02(d, J=13.0 Hz, 1H), 1.80(d, J=11.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.57(m, 2H), 1.57 - 1.37(m, 2H).

【０２９７】

実施例417

(1R,4r)-4-((R)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-トシルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１７７】



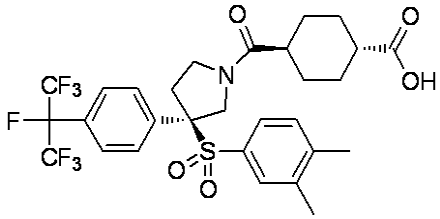
N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(13 mg, 0.019 mmol)、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン(3.56 mg, 0.028 mmol)、パラジウムテトラキス(4.36 mg, 3.78 μmol)および2.0M リン酸カリウム水溶液(0.019 mL, 0.038 mmol)の混合物を、密封バイアル内において、窒素で脱気して、90℃で2時間加熱した。混合物を、室温に冷却して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例417(5.0 mg, 40%収率)を得た。LC/MS(M+1)：624.1；HPLC RT=4.25分(HPLC分析の方法A)。1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.58(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.29(m, 2H), 7.29 - 7.14(m, 4H), 4.96(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.26 - 3.57(m, 3H), 3.17(d, J=16.8 Hz, 1H), 2.86 - 2.58(m, 1H), 2.44 - 2.38(m, 3H), 2.37 - 2.24(m, 2H), 2.20 - 1.99(m, 2H), 1.99 - 1.74(m, 2H), 1.72 - 1.42(m, 4H).

【０２９８】

実施例418

(1R,4r)-4-((R)-3-((3,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１７８】



実施例417に類似した方法に従って、(1R,4r)-4-((R)-3-((3,4-ジブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(8.0 mg, 0.00104 mmol, 実施例416からの副生成物)を、実施例418(3.5 mg, 50%収率)に変換した。LC/MS(M+1)：638.2；HPLC RT=4.36分(HPLC分析の方法A).

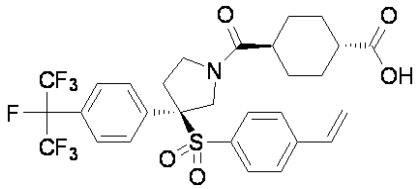
1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.72 - 7.54(m, 2H), 7.42 - 7.28(m, 2H), 7.27 - 7.12(m, 2H), 7.03 - 6.84(m, 1H), 5.08 - 4.93(m, 1H), 4.22 - 3.92(m, 1H), 3.90 - 3.56(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.84 - 2.56(m, 1H), 2.51 - 2.41(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.15 - 2.03(m, 3H), 2.00 - 1.75(m, 2H), 1.68 - 1.42(m, 4H).

【０２９９】

実施例419

(1R,4r)-4-((R)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１７９】



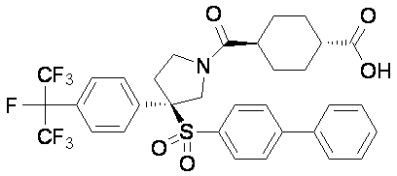
N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(20 mg, 0.029 mmol)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボレート(7.78 mg, 0.058 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(4.25 mg, 5.81 μmol)および2.0 Mリン酸カリウム水溶液(0.019 mL, 0.038 mmol)の混合物を、密封バイアル内において窒素を用いて脱気して、90℃で2時間加熱した。混合物を、室温に冷却して、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例419(12 mg, 62%収率)を得た。LC/MS(M+1)：636.2；HPLC RT=4.34分(HPLC分析の方法A). 1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.71 - 7.52(m, 2H), 7.53 - 7.41(m, 2H), 7.41 - 7.21(m, 4H), 6.91 - 6.67(m, 1H), 6.14 - 5.89(m, 1H), 5.66 - 5.38(m, 1H), 5.12 - 4.90(m, 1H), 4.27 - 3.58(m, 3H), 3.23 - 3.03(m, 1H), 2.81 - 2.56(m, 2H), 2.50 - 2.22(m, 2H), 2.18 - 1.98(m, 2H), 1.95 - 1.76(m, 2H), 1.59 - 1.47(m, 3H).

【０３００】

実施例420

(1R,4r)-4-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１８０】



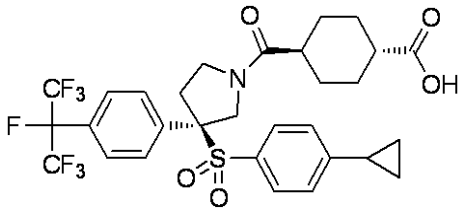
実施例417に類似した方法に従って、(1R,4r)-4-((R)-3-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(13 mg, 0.019 mmol)を、実施例420(7.0 mg, 54%収率)に変換した。LC/MS(M+1)：686.2；HPLC RT=2.744分(HPLC分析の方法B). 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 - 7.66(m, 4H), 7.68 - 7.57(m, 2H), 7.57 - 7.31(m, 7H), 4.97 - 4.65(m, 1H), 4.21 - 3.82(m, 1H), 3.79(d, J=13.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.52(m, 1H), 3.45 - 2.96(m, 1H), 2.83 - 2.57(m, 1H), 2.26 - 1.92(m, 2H), 1.92 - 1.74(m, 2H), 1.73 - 1.36(m, 3H), 1.36 - 1.11(m, 3H).

【０３０１】

実施例421

(1R,4r)-4-((R)-3-((4-シクロプロピルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１８１】



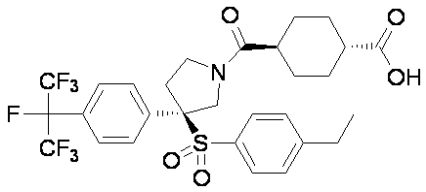
実施例417に類似した方法に従って、(1R,4r)-4-((R)-3-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(13 mg, 0.019 mmol)を、実施例421(6.7 mg, 52%収率)に変換した。LC/MS(M+1)：650.2；HPLC RT=2.972分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 - 7.52(m, 2H), 7.51 - 7.32(m, 2H), 7.21(t, J=8.1 Hz, 2H), 7.17 - 6.99(m, 2H), 4.95 - 4.59(m, 1H), 4.15 - 3.52(m, 4H), 3.18 - 2.94(m, 1H), 2.57 - 2.42(m, 1H), 2.27 - 2.05(m, 2H), 2.05 - 1.77(m, 4H), 1.77 - 1.41(m, 2H), 1.37 - 1.25(m, 3H), 1.08(d, J=8.1 Hz, 2H), 0.74(d, J=4.4 Hz, 2H).

【０３０２】

実施例422

(1R,4r)-4-((R)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化１８２】



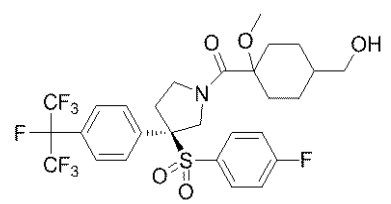
メタノール(10 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(6 mg, 9.44 μmol, 実施例419からの)および10% パラジウム炭素(5.02 mg, 0.0047 mmol)の混合物を、パールシェーカーを用いて、40 psi 水素下にて4時間水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去する。濾液を濃縮して、実施例422(5.5 mg, 87%収率)を得た。LC/MS(M+1)：638.3；LC保持時間：4.40分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400 MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.67 - 7.51(m, 2H), 7.46 - 7.33(m, 2H), 7.33 - 7.16(m, 4H), 5.00 - 4.89(m, 1H), 4.24 - 3.54(m, 3H), 3.23 - 3.05(m, 1H), 2.84 - 2.54(m, 3H), 2.41(m, 1H), 2.22 - 1.94(m, 2H), 1.89 - 1.68(m, 2H), 1.67 - 1.39(m, 5H), 1.27 - 1.16(m, 3H).

【０３０３】

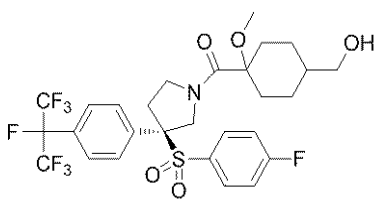
実施例423 & 424

(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン

【化１８３】



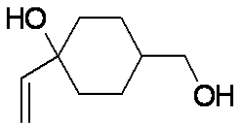
ｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰ A



ｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰ B

工程A：4-(ヒドロキシメチル)-1-ビニルシクロヘキサノール

【化１８４】

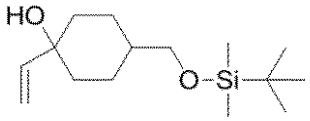


1.0 M水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液(9.99 mL, 9.99 mmol)を、0℃で、エチル 4-ヒドロキシ-4-ビニルシクロヘキサンカルボキシレート(1.98 g, 9.99 mmol)/テトラヒドロフラン(60 mL)の混合物に加えて、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(10 mL)でクエンチした後に、混合物を、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、水(30 mL)、塩水(30 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。50～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする4-(ヒドロキシメチル)-1-ビニルシクロヘキサノールを、2つのアイソマーの2：3の混合物(1.10 g, 71%収率)として得た。1H NMRにより、シスおよびトランスアイソマーについての2組みのシグナルが示された。

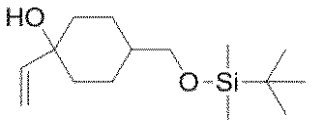
【０３０４】

工程B：4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-ビニルシクロヘキサノール

【化１８５】



アイソマーA



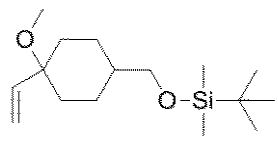
アイソマーB

tert-ブチルジメチルシリル塩化物(1.167 g, 7.75 mmol)を、0℃で、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の4-(ヒドロキシメチル)-1-ビニルシクロヘキサノール(1.10 g, 7.04 mmol)およびイミダゾール(1.198 g, 17.60 mmol)の溶液に加えた。周囲温度で3時間攪拌した後に、混合物を、飽和塩化アンモニウム(20 mL)でクエンチして、酢酸エチル(200 mL)で希釈して、水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-ビニルシクロヘキサノールのアイソマーA(560 mg, 29%収率)を、カラムの第一溶出物として得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ ppm 5.91(dd, J=17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.20(dd, J=17.4, 1.1 Hz, 1H), 4.98(dd, J=10.8, 1.1 Hz, 1H), 3.42(d, J=6.2 Hz, 2H), 1.61(d, J=9.5 Hz, 4H), 1.53 - 1.23(m, 5H), 0.87(s, 9H), 0.02(s, 6H)。目的とする4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-ビニルシクロヘキサノールのアイソマーB(650 mg, 34%収率)をカラムの第二溶出物として得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ ppm 6.13 - 5.98(m, 1H), 5.29(dd, J=17.5, 1.2 Hz, 1H), 5.12(dd, J=10.9, 1.2 Hz, 1H), 3.41(d, J=6.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.67(m, 4H), 1.56 - 1.35(m, 3H), 1.16 - 1.03(m, 2H), 0.87(s, 9H), 0.01(s, 6H).

【０３０５】

工程C：tert-ブチル((4-メトキシ-4-ビニルシクロヘキシル)メトキシ)ジメチルシラン

【化１８６】



アイソマーA

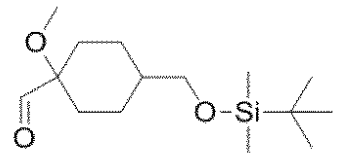
60% NaH(78 mg, 1.941 mmol)/鉱油を、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-ビニルシクロヘキサノール(350 mg, 1.294 mm

ol，アイソマーA)の溶液に加えた。周囲温度で30分攪拌した後に、ヨウ化メチル(0.121 mL，1.941 mmol)を加えた。得られる混合物を、15時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム(5 mL)でクエンチして、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするtert-ブチル((4-メトキシ-4-ビニルシクロヘキシル)メトキシ)ジメチルシランアイソマーA(330 mg，90%収率)を得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 5.70(dd，J=17.6，11.0 Hz，1H)，5.20 - 4.97(m，2H)，3.40(d，J=6.4 Hz，2H)，3.06(s，3H)，1.85(dd，J=14.1，2.4 Hz，2H)，1.65 - 1.49(m，2H)，1.49 - 1.36(m，1H)，1.36 - 1.11(m，4H)，0.86(s，9H)，0.00(s，6H)．

【０３０６】

工程D：4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキサンカルボアルデヒド

【化１８７】



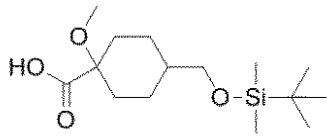
アイソマーA

混合物が青色に変わるまで、-78℃で、tert-ブチル((4-メトキシ-4-ビニルシクロヘキシル)メトキシ)ジメチルシラン(330 mg，1.160 mmol，アイソマーA)/ジクロロメタン(10 mL)の溶液中にオゾンをバブリングした。オゾンを除去し、青色が消失するまで窒素でバブリングさせた。混合物を、ジメチルスルフィド(0.214 mL，2.90 mmol)に加えて、室温で15時間攪拌した。有機溶媒の蒸発後に、残留物を、0～15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的とする4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキサンカルボアルデヒド(170 mg，51%収率)のアイソマーAを得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 9.56(s，1H)，3.40(d，J=6.4 Hz，2H)，3.25(s，3H)，1.85(dd，J=14.6，2.8 Hz，2H)，1.65(dd，J=13.2，3.3 Hz，2H)，1.53 - 1.23(m，3H)，1.19(d，J=3.1 Hz，2H)，0.86(s，9H)，0.18 - -0.13(m，6H)．

【０３０７】

工程E：4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキサンカルボン酸

【化１８８】



アイソマーA

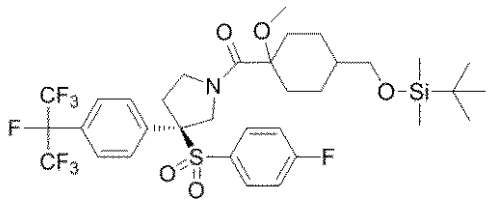
リン酸二水素ナトリウム(107 mg，0.890 mmol)および塩化ナトリウム(161 mg，1.78 mmol)を、tert-ブタノール(5 mL)および水(1 mL)中の4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキサンカルボアルデヒド(170 mg，0.593 mmol，アイソマーA)および2-メチルブタ-2-エンの2.0 M テトラヒドロフラン溶液(2.97 mL，5.94 mmol)の混合物に加えた。得られる混合物を、室温で15時間攪拌した。有機溶媒の蒸発後に、この残留物を、酢酸エチル(100 mL)で処理して、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮して、目的とする4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキサンカルボン酸のアイソマーA(173 mg)を粗製物質として得た。それを、さらなる精製をせずに使用した。LC/MS(M-1)：301.0；LC保持時間：1.25分(HPLC分析の方法I)；1HNMR(400MHz，$CDCl_3$) δ ppm 3.39(d，J=6.4 Hz，2H)，3.25(s，3H)，2.00(d，J=13.0 Hz，2H)，1.75 - 1.56(m，4H)，1.56 - 1.37(m，1H)，1.31 - 1.

02(m, 2H), 0.85(s, 9H), 0.01(s, 6H).

【０３０８】

工程F：(R)-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキシル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化１８９】



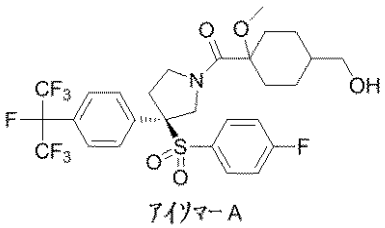
アイソマーA

ヒューニッヒ塩基(0.036 mL, 0.204 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の、(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジントリフルオロ酢酸塩(30 mg, 0.051 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩(22.5 mg, 0.061 mmol)および4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキサンカルボン酸(18.54 mg, 0.061 mmol, アイソマーA)の混合物に加えた。周囲温度で2時間攪拌した後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。10～60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(R)-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキシル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(24.0 mg, 62%収率)のアイソマーAを得た。LC/MS(M+1)：758.2；LC保持時間：1.38分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.61 - 7.37(m, 2H), 7.27 - 7.07(m, 4H), 6.98 - 6.88(m, 2H), 5.36 - 4.59(m, 1H), 4.28 - 3.81(m, 2H), 3.48 - 3.24(m, 3H), 3.20 - 3.08(m, 3H), 2.71 - 2.33(m, 1H), 2.33 - 1.88(m, 2H), 1.88 - 1.39(m, 6H), 1.30 - 1.04(m, 2H), 0.95 - 0.83(m, 9H), 0.01(s, 6H).

【０３０９】

工程G：(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン

【化１９０】



アイソマーA

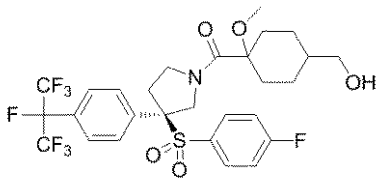
テトラブチルフッ化アンモニウム(0.058 mL, 0.058 mmol)の1.0M テトラヒドロフラン溶液を、テトラヒドロフラン(1 mL)中の(R)-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキシル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(22 mg, 0.029 mmol, アイソマーA)の混合物に加えた。周囲温度で4時間攪拌した後に、粗製混合物を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を

含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例423(8.0 mg, 41%収率)を得た。LC/MS(M+1)：644.2；LC保持時間：4.20分(HPLC分析の方法A)；1HNMR(500MHz,-CDCl$_3$)δ ppm 7.55 - 7.42(m, 2H), 7.36 - 7.09(m, 4H), 6.98(t, J=8.5 Hz, 2H), 5.44 - 4.66(m, 1H), 4.36 - 4.14(m, 1H), 4.14 - 3.96(m, 1H), 3.85 - 3.34(m, 2H), 3.29 - 3.08(m, 3H), 2.69 - 2.34(m, 1H), 2.36 - 2.09(m, 1H), 2.01 - 1.65(m, 8H), 1.41 - 1.19(m, 2H).

【０３１０】

工程H：(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン

【化１９１】



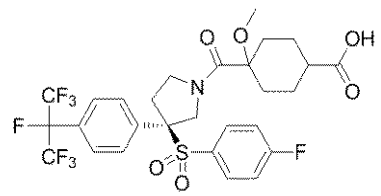
工程C～Gに類似した方法に従って、4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-ビニルシクロヘキサノール(50 mg, 0.136 mmol, 工程BからのアイソマーB)を、実施例424(11 mg, 12%収率)に変換した。LC/MS(M+1)：644.1；LC保持時間：4.39分(HPLC分析の方法A)；1HNMR(500MHz,-CDCl$_3$)δ ppm 7.56 - 7.43(m, 2H), 7.26 - 7.14(m, 4H), 6.98(t, J=8.5 Hz, 2H), 5.38 - 4.61(m, 1H), 4.27 - 3.95(m, 3H), 3.77 - 3.51(m, 2H), 3.27 - 3.19(m, 3H), 2.68 - 2.12(m, 3H), 1.90 - 1.72(m, 2H), 1.65 - 1.24(m, 6H).

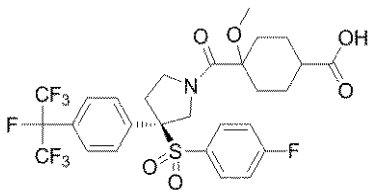
【０３１１】

実施例425 & 426

(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸

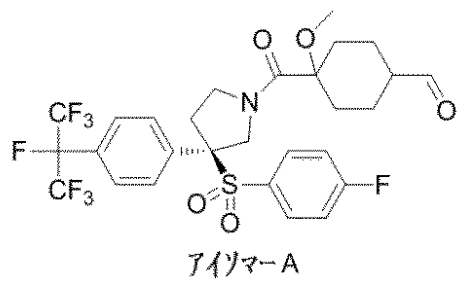
【化１９２】





工程A：(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボアルデヒド

【化１９３】



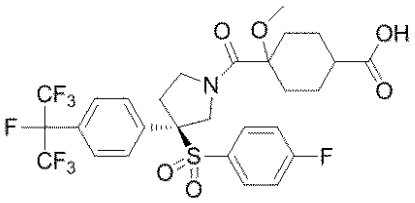
デス-マーチンペルヨージナン(26.4 mg, 0.062 mmol)を、(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン(20 mg, 0.031 mmol, 実施例423)/ジクロロメタン(5 mL)の溶液に加えた。周囲温度で4時間攪拌した後に、混合物を、飽

和重炭酸ナトリウム(5 mL)でクエンチして、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。10～50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボアルデヒドのアイソマーA(15 mg, 75%収率)を得た。LC/MS(M+1)：642.2；LC保持時間：1.12分(HPLC分析の方法C)；1HNMR(500MHz,-$CDCl_3$)δ ppm 10.05 - 9.46(m, 1H), 7.62 - 7.44(m, 2H), 7.31 - 7.13(m, 4H), 7.06 - 6.89(m, 2H), 5.61 - 4.74(m, 1H), 4.32 - 3.91(m, 2H), 3.83 - 3.35(m, 1H), 3.27 - 3.16(m, 3H), 3.00(dt, J=12.2, 4.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.39(m, 1H), 2.39 - 2.18(m, 2H), 1.98 - 1.52(m, 7H).

【０３１２】

工程B：(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸

【化１９４】



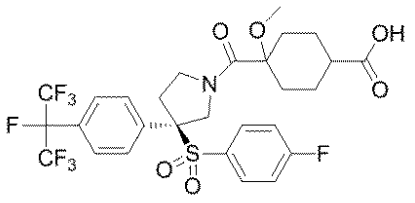
アイソマー A

リン酸二水素ナトリウム(4.21 mg, 0.035 mmol)および塩化ナトリウム(6.34 mg, 0.070 mmol)を、tert-ブタノール(0.5 mL)および水(0.1 mL)中の、(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボアルデヒドのアイソマーA(15 mg, 0.023 mmol)および2-メチルブタ-2-エン(0.117 mL, 0.234 mmol)の2.0 M テトラヒドロフラン溶液の混合物に加えた。周囲温度で2時間撹拌した後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下に濃縮した。残留物を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例425(9.6 mg, 59%収率)を得た。LC/MS(M+1)：658.2；LC保持時間：2.02分(HPLC分析の方法B)；1HNMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60(d, J=6.1 Hz, 2H), 7.45 - 7.08(m, 6H), 5.40 - 4.60(m, 1H), 4.26 - 3.85(m, 2H), 3.83 - 3.35(m, 1H), 3.21 - 3.00(m, 3H), 3.00 - 2.93(m, 1H), 2.68 - 2.57(m, 1H), 2.28 - 2.07(m, 1H), 2.05 - 1.90(m, 2H), 1.84 - 1.39(m, 6H).

【０３１３】

工程C：(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸

【化１９５】



アイソマー B

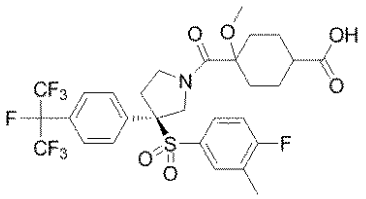
工程AおよびBに類似した方法に従って、(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン(14 mg, 0.022 mmol, 実施例424)を、実施例426(3.0 mg, 25%収率)に変換した。LC/MS(M+1)：658.1；LC保持時間：4.43分(HPLC分析の方法A)；1HNMR(500MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.58(d, J=7.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.27(m, 4H), 7.12(q, J=8.9 Hz, 2H), 5.60 - 4.88(m, 1H), 4.27 - 3.62(m, 4H), 3.26 - 3.12(m, 3H), 2.77 - 2.54(m, 1H), 2.47 - 2.11(m, 2H), 1.92 - 1.65(m, 3H), 1.65 - 1.37(m, 4H).

【０３１４】

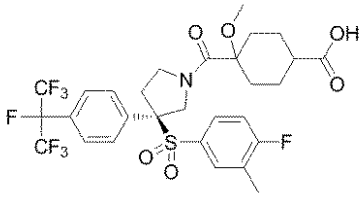
実施例427 & 428

(R)-4-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸

【化１９６】



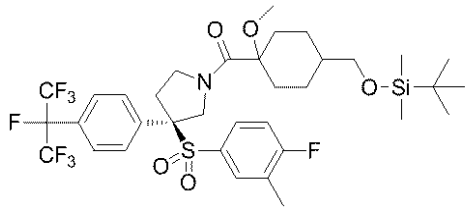
ジアステレオマー A



ジアステレオマー B

工程A：(R)-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキシル)(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化１９７】



アイソマー A

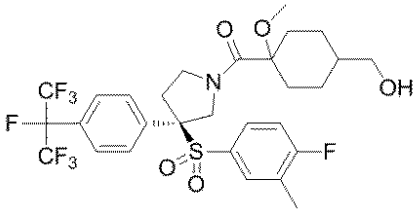
ヒューニッヒ塩基(0.058 mL, 0.333 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の、(R)-3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジントリフルオロ酢酸塩(50 mg, 0.083 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩(44.1 mg, 0.100 mmol)および4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキサンカルボン酸(25.1 mg, 0.083 mmol, 実施例423の工程Eからのアイソマー A)の混合物に加えた。周囲温度で2時間攪拌した後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(R)-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキシル)(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンのアイソマーA(40 mg, 62%収率)を得た。LC/MS(M+1)：772.3；LC保持時間：1.39分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.53 - 7.39(m, 2H), 7.26 - 7.09(m, 3H), 6.91(t, J=8.7 Hz, 2H), 5.24 - 4.61(m, 1H), 4.24 - 3.54(m, 3H), 3.47 - 3.31(m, 2H), 3.18 - 3.09(m, 3H), 2.62 - 2.16(m, 2H), 2.11 - 2.03(m, 3H), 1.97 - 1.73(m, 2H), 1.71 - 1.41(m, 5H), 1.26 - 1.09(m, 2H), 0.89 - 0.81(m, 6H).

【０３１５】

工程B：(R)-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパ

ン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン

【化１９８】



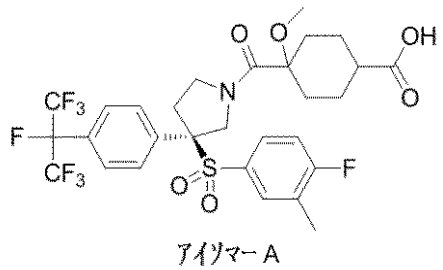
アイソマー A

テトラブチルアンモニウムフルオリド(0.104 mL, 0.104 mmol)の1.0M テトラヒドロフラン溶液を、テトラヒドロフラン(1 mL)中の(R)-(4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-メトキシシクロヘキシル)(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(40 mg, 0.052 mmol, アイソマーA)の混合物に加えた。周囲温度で4時間攪拌した後に、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム(5 mL)でクエンチして、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、目的とする(R)-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン(35 mg)を粗製物質として得た。LCMS(M+1)：644.1；1.07分(HPLC分析の方法C)。それを、さらなる精製をせずに使用した。

【０３１６】

工程C：(R)-4-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸

【化１９９】



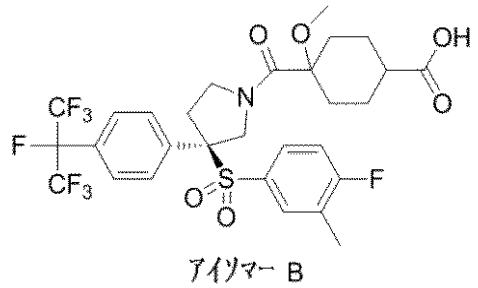
アイソマー A

デス-マーチンペルヨージナン(58.0 mg, 0.137 mmol)を、ジクロロメタン(5 mL)中の、(R)-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1-メトキシシクロヘキシル)メタノン(30 mg, 0.046 mmol, アイソマーA)の溶液に加えた。周囲温度で4時間攪拌した後に、混合物を、飽和重炭酸ナトリウム(5 mL)でクエンチして、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例427(9.7 mg, 32%収率)を得た。LC/MS(M+1)：672.2；LC保持時間：2.14分(HPLC分析の方法B)；1HNMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.12(m, 4H), 7.08 - 6.87(m, 1H), 5.36 - 4.45(m, 1H), 4.19 - 3.88(m, 2H), 3.83 - 3.32(m, 1H), 3.16 - 3.03(m, 3H), 2.94 - 2.66(m, 1H), 2.36 - 2.15(m, 1H), 2.16 - 2.04(m, 3H), 2.04 - 1.87(m, 2H), 1.82 - 1.39(m, 7H).

【０３１７】

工程D：(R)-4-(3-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸

【化２００】



アイソマー B

工程A～Cに類似した方法に従って、4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-ビニルシクロヘキサノール(24 mg, 0.080 mmol, 実施例423の工程BからのアイソマーB)を、実施例428(6.0 mg, 23%収率)に変換した。LC/MS(M+1)：672.1；LC保持時間：4.54分(HPLC分析の方法A)；1HNMR(500MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.21(m, 3H), 7.17 - 6.82(m, 2H), 5.50(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.32 - 3.86(m, 3H), 3.29 - 3.16(m, 3H), 3.11 - 2.66(m, 1H), 2.66 - 2.43(m, 1H), 2.31 - 2.04(m, 3H), 2.17 - 1.61(m, 9H).

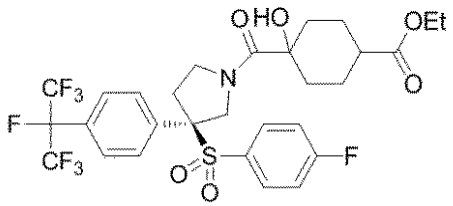
【０３１８】

実施例429

4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸

工程A：(R)-エチル 4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート

【化２０１】



アイソマー 1

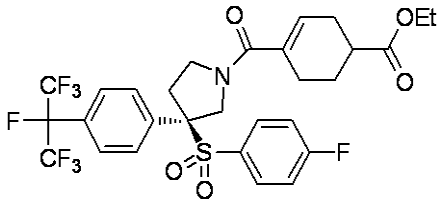
ヒューニッヒ塩基(0.059 mL, 0.338 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の、(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(40 mg, 0.084 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩(56.1 mg, 0.124 mmol)および4-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(27.4 mg, 0.124 mmol, 中間体1)の混合物に加えた。周囲温度で2時間攪拌の後に、混合物を、酢酸エチル(60 mL)で希釈して、水(5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。50～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする(R)-エチル 4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートのアイソマー1(38 mg, 67%収率)を得た。

LC/MS(M+1)：672.3；LC保持時間：1.05分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.50(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.11(m, 4H), 6.98(t, J=8.6 Hz, 2H), 4.82(m, 1H), 4.44 - 4.24(m, 1H), 4.15(q, J=7.0 Hz, 2H), 4.10 - 3.89(m, 2H), 3.48 - 3.19(m, 1H), 2.52 - 2.24(m, 3H), 2.11 - 1.58(m, 8H), 1.27(t, J=7.0 Hz, 3H).

【０３１９】

工程B：エチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート

【化２０２】

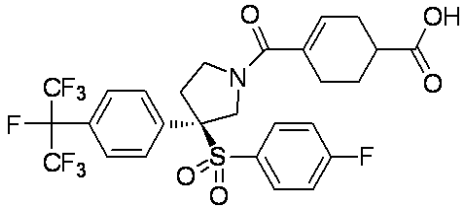


(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.018 mL, 0.027 mmol)を、-78℃でジクロロメタン(1 mL)中の(R)-エチル 4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート(18 mg, 0.027 mmol)の混合物に加えて、30分間攪拌した。混合物を、-78℃で、メタノール(0.5 mL)でクエンチして、室温に昇温させた。混合物を、酢酸エチル(100 mL)で希釈して、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。10～60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするエチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(9.0 mg, 51%収率)を得た。LC/MS(M+1)：654.3；LC保持時間：1.10分(HPLC分析の方法C)；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.52(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.24(m, 2H), 7.18(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00(t, J=8.4 Hz, 2H), 6.24 - 5.96(m, 1H), 4.97 - 4.69(m, 1H), 4.31 - 4.15(m, 2H), 4.15 - 3.85(m, 2H), 3.76(t, J=9.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.35(m, 1H), 2.69 - 2.52(m, 2H), 2.52 - 2.24(m, 3H), 2.17 - 2.00(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.41 - 1.15(m, 3H).

【０３２０】

工程C：4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-3-エンカルボン酸

【化２０３】



水酸化リチウム(0.183 mL, 0.183 mmol)の1N 水溶液を、テトラヒドロフラン(0.5 mL)中のエチル 4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-3-エンカルボキシレート(9 mg, 0.014 mmol)の混合物に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、1Nの塩酸水溶液を用いてpH2～3に酸性化した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100% Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例429(6.0 mg, 70%収率)を得た。LC/MS(M+1)：626.2；HPLC RT=4.26分(HPLC分析の方法A). 1H NMR(500MHz,-CD_3OD) δ ppm 7.80 - 7.46(m, 2H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 4H), 7.24 - 6.94(m, 2H), 6.22 - 5.96(m, 1H), 5.02 - 4.92(m, 1H), 4.03 - 3.85(m, 2H), 3.85 - 3.50(m, 1H), 2.84 - 2.57(m, 2H), 2.57 - 2.23(m, 4H), 2.19 - 2.01(m, 2H), 2.00 - 1.67(m, 1H).

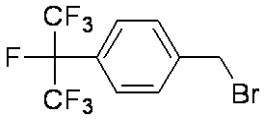
【０３２１】

実施例430

(R)-1-ベンジル-3-((3-フルオロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

工程A：1-(ブロモメチル)-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンゼン

【化２０４】

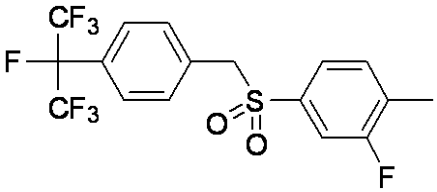


(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(8.82 mL, 66.8 mmol)を、2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(15.0 g, 44.5 mmol)/ジクロロメタン(20 mL)の混合物に加えた。周囲温度で15時間攪拌した後に、混合物を、氷水浴を用いて0℃に冷却して、メタノール(8 mL)で注意深くクエンチした。混合物を、酢酸エチル(400 mL)で希釈して、水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする1-(ブロモメチル)-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンゼン(7.6 g, 50%収率)を得た。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 - 7.39(m, 4H), 4.50(s, 2H).

【０３２２】

工程B：2-フルオロ-1-メチル-4-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)ベンゼン

【化２０５】

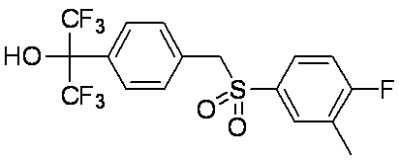


リン酸ナトリウム二塩(2.144 g, 15.10 mmol)および亜硫酸ナトリウム(3.57 g, 28.3 mmol)を、30℃で水(100 mL)に溶解した。この溶液を、次いで、3-フルオロ-4-メチルベンゼン-1-塩化スルホニル(2.95 g, 14.16 mmol)に加えると、クリーム状の懸濁液が形成した。得られる混合物を、60℃に15時間加熱した。次に、1-(ブロモメチル)-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンゼン(3.20 g, 9.44 mmol)/アセトン(10 mL)の溶液を、10分かけて滴加した。60℃で15時間攪拌した後に、混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル(3x200 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする2-フルオロ-1-メチル-4-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)ベンゼン(2.90 g, 71%収率)を得た。LC/MS(M+18)：450.0；LC保持時間：1.11分(HPLC分析の方法C)；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.18(m, 5H), 4.34(s, 2H), 2.34(d, J=2.1 Hz, 3H).

【０３２３】

工程C：1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール

【化２０６】



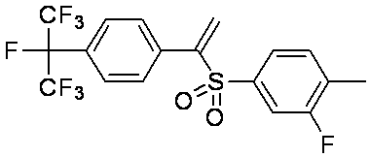
mCPBA(17.36 g, 77 mmol)を、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メ

チルフェニル)チオ)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(14.02 g, 35.2 mmol)/ジクロロメタン(100 mL)の溶液に加えた。周囲温度で5時間後に、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム(100 mL)でクエンチして、酢酸エチル(500 mL)で希釈して、水(100 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(10.3 g, 68%収率 2工程にわたり)を得た。LC/MS(M-1)：429.3；LC保持時間：1.09分(HPLC分析の方法C)；^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50 - 7.44(m, 1H), 7.34(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.21(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.12 - 6.95(m, 1H), 4.34(s, 2H), 2.21(s, 3H).

【０３２４】

工程D：2-フルオロ-1-メチル-4-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン

【化２０７】

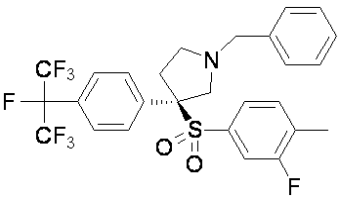


N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(1.70 g, 16.7 mmol)および無水酢酸(1.57 mL, 16.7 mmol)を、室温で2-フルオロ-1-メチル-4-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)ベンゼン(1.20 g, 2.78 mmol)/N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)の溶液に加えた。混合物を、密封バイアル内において、室温で1時間攪拌して、65℃で3時間加熱した。混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム(3x50 mL)、水(50 mL)、塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする2-フルオロ-1-メチル-4-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン(340 mg, 28%収率)を得た。LC/MS(M+1)：445.0；LC保持時間：1.15分(HPLC分析の方法C)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ ppm 7.67 - 7.43(m, 4H), 7.40 - 7.27(m, 2H), 7.27 - 7.11(m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.05(s, 1H), 2.30(d, J=1.8 Hz, 3H).

【０３２５】

工程E：(R)-1-ベンジル-3-((3-フルオロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化２０８】



トリフルオロ酢酸(0.189 mL, 0.038 mmol)の0.2M ジクロロメタン溶液を、ジクロロメタン(10 mL)中の2-フルオロ-1-メチル-4-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン(420 mg, 0.945 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(449 mg, 1.89 mmol)の溶液に、0℃で滴加した。窒素下にて0℃で10分間、そして室温で1時間攪拌した後に、得られる混合物を、酢酸エチル(200 mL)で希釈して、飽和重炭酸ナトリウム(2x20 mL)および塩水(20 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。0～20%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(490 mg)をラセミ体として得た。キラルODHカラム(5x25cm, 5μm)；CO_2/イソプロパノール(90/10), 35℃

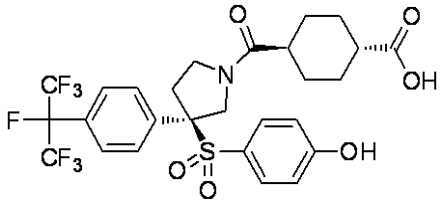
, 100バールを用いて、そのホモキラル成分を分離して、目的とする実施例430(195 mg, 34%収率)を、カラムの第二溶出物として得た。LC/MS(M+1)：578.2；LC保持時間：4.02分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ ppm 7.49(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.26(m, 8H), 7.19 - 7.05(m, 1H), 6.98(dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1H), 6.93(dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.57(m, 3H), 3.27(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.10 - 2.99(m, 1H), 2.99 - 2.89(m, 1H), 2.78(td, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.48(m, 1H), 2.30(d, J=1.7 Hz, 3H).

【０３２６】

実施例431

(1R,4r)-4-((R)-3-((4-ヒドロキシフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化２０９】



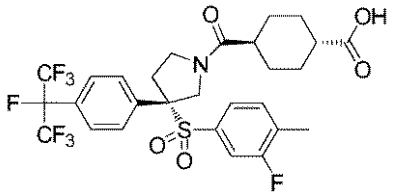
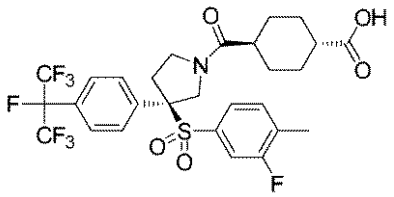
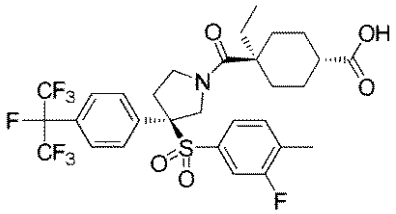
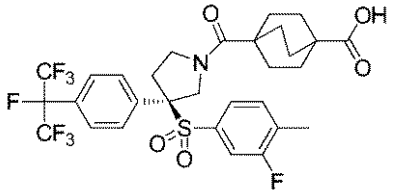
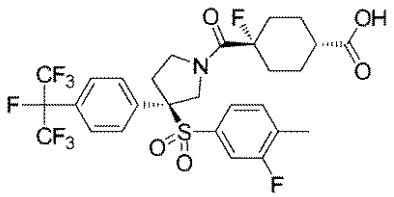
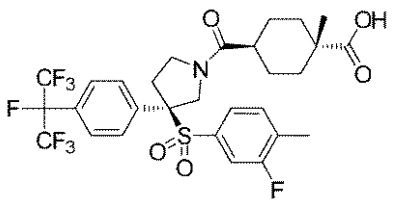
ジメチルスルホキシド(0.5 mL)中の(1R,4r)-4-((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(20 mg, 0.032 mmol, 実施例95)および水酸化カリウム(8.94 mg, 0.159 mmol)の混合物を、80℃で5時間攪拌して、室温に冷却して、1N 塩化水素水溶液(0.2 mL)でクエンチした。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例431(2.0 mg, 10%収率)を得た。LC/MS(M+1)：636.3；HPLC RT=1.585分(HPLC分析の方法B). 1H NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 7.68 - 7.54(m, 2H), 7.46(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.04(m, 2H), 6.80 - 6.61(m, 2H), 4.92 - 4.57(m, 1H), 4.16 - 3.72(m, 1H), 3.71 - 3.25(m, 2H), 3.15 - 2.92(m, 1H), 2.79 - 2.62(m, 1H), 2.30 - 2.06(m, 2H), 2.04 - 1.79(m, 3H), 1.73 - 1.60(m, 2H), 1.48 - 1.30(m, 3H).

【０３２７】

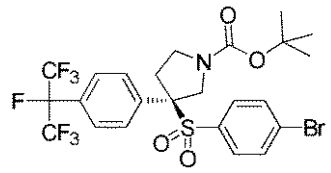
以下の表3の実施例を、上記実施例に概説したものと同じ方法で製造した。

【表３－１】

表 3

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
432		642.2	4.331	A
433		642.3	-	-
434		670.2	2.23	E
435		668.2	1.86	E
436		660.1	1.82	E
437		656.2	1.83	E

【表３－２】

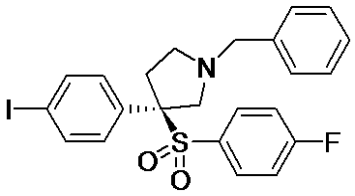
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
438		579.9 (M-56+1)	4.688	A

【０３２８】

実施例439(1R,4r)-4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1,2-テトラフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸の2つのジアステレオマーの混合物

工程A：(R)-1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン

【化２１０】

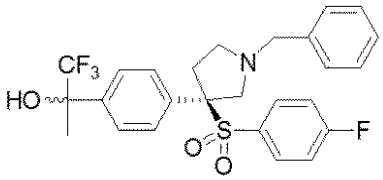


rac-1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(8.12 g，実施例37および38の工程Cにおいて製造した)を、分取キラルSFC(Chiralpak AD-H 3x25 cm，5μm 粒子，50% メタノール/CO_2，150 mL/min)により、そのホモキラル成分に分離して、(R)-1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(3.13 g，43%収率)を、カラムの第一溶出物として、そして(S)-1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(1.93 g，26%収率)をカラムの第二溶出物として得た。R-アイソマーについての分析データ：LC/MS(M+1)：522.2；キラルHPLC保持時間：6.12分(Chiralpak AD-H 0.46x25 cm，5μm 粒子，35% メタノール/CO_2，3 mL/min)；1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ 7.60(d，J=8.4 Hz，2H)，7.44 - 7.37(m，2H)，7.36 - 7.21(m，5H)，7.08 - 7.00(m，2H)，6.90(d，J=8.6 Hz，2H)，3.72 - 3.60(m，3H)，3.16(d，J=11.0 Hz，1H)，3.03 - 2.87(m，2H)，2.72(td，J=8.0，4.6 Hz，1H)，2.52 - 2.42(m，1H)．S-アイソマーについての分析データ：LC/MS(M+1)：522.2；キラルHPLC保持時間：10.33 min(Chiralpak AD-H 0.46x25 cm，5μm 粒子，35% メタノール/CO_2，3 mL/min)；1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ 7.63 - 7.57(m，2H)，7.44 - 7.37(m，2H)，7.36 - 7.21(m，5H)，7.09 - 6.99(m，2H)，6.93 - 6.87(m，2H)，3.72 - 3.60(m，3H)，3.16(d，J=10.8 Hz，1H)，3.02 - 2.86(m，2H)，2.72(td，J=8.0，4.5 Hz，1H)，2.52 - 2.42(m，1H)．

【０３２９】

工程B：(R)-2-(4-(1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールの2つのジアステレオマー混合物

【化２１１】



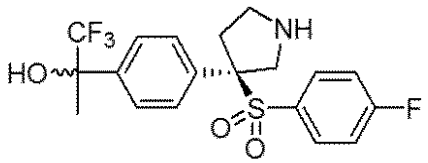
2つのジアステレオマーの混合物

1.7M tert-ブチルリチウム/ペンタン(0.427 mL, 0.726 mmol)を、-78℃でN_2下にて、(R)-1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-ヨードフェニル)ピロリジン(172 mg, 0.330 mmol)の攪拌したTHF(2.5 mL)溶液に滴加した。5分後に、1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン(0.059 mL, 0.660 mmol)を加えた。混合物を、-78℃で1時間攪拌して、飽和NH_4Cl(4 mL)を加えることによりクエンチした。粗製物質を、周囲温度まで温めた後に、2相に分離した。水相を、EtOAc(4 mL)で抽出した。有機相を合わせて、濃縮した。0～50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(R)-2-(4-(1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールのジアステレオマー混合物(43.9 mg, 26%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：508.2；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.45(dd, J=8.4, 3.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.24(m, 7H), 7.17(dd, J=8.7, 1.6 Hz, 2H), 7.00 - 6.93(m, 2H), 3.75 - 3.64(m, 3H), 3.27(dd, J=11.0, 1.6 Hz, 1H), 3.05 - 2.90(m, 2H), 2.80 - 2.67(m, 2H), 2.59 - 2.50(m, 1H), 1.78 - 1.73(m, 3H).

【０３３０】

工程C：(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-(3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オールの2つのジアステレオマー混合物

【化２１２】



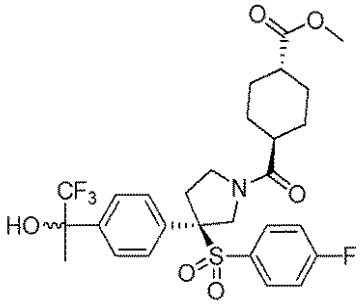
2つのジアステレオマーの混合物

(R)-2-(4-(1-ベンジル-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールのジアステレオマー混合物(43 mg, 0.085 mmol)のMeOH(1 mL)溶液およびパールマン触媒(11.90 mg, 0.017 mmol)を、周囲温度で16時間、50psi H_2下にて攪拌した。1M HCl(185 uL, 0.185 mmol)および追加のパールマン触媒(35 mg)を加えた。水素化を、更に15時間再開した。混合物を濾過して、濾液を濃縮して、(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-(3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(30.6 mg)のジアステレオマー粗製混合物を白色固体として得た。それを、さらなる精製をせずに工程Dに使用した。LC/MS(M+1)：418.2

【０３３１】

工程D：(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートの2つのジアステレオマー混合物

【化２１３】



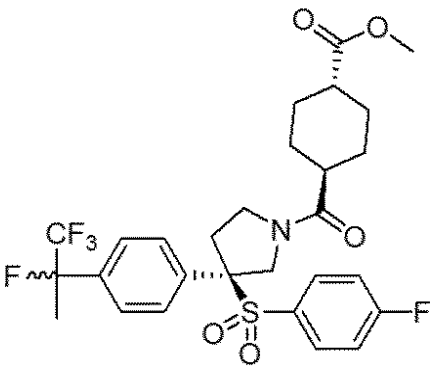
2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-(3-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(30 mg, 0.072 mmol)、(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(20 mg, 0.107 mmol)、BOP(34 mg, 0.077 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.063 mL, 0.359 mmol)の粗製ジアステレオマー混合物のアセトニトリル溶液(0.5 mL)を、周囲温度で20分間攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex 1-Phen Luna Axia-C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント： 10分かけて10～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(27.6 mg, 66%収率)のジアステレオマー混合物を褐色固体として得た。LC/MS(M+1)：586.3；1H NMR(400MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.55 - 7.45(m, 2H), 7.29 - 7.21(m, 2H), 7.12 - 6.97(m, 4H), 4.86 - 4.73(m, 1H), 4.12 - 3.96(m, 1H), 3.88 - 3.74(m, 2H), 3.69 - 3.63(m, 3H), 3.06 - 2.30(m, 3H), 2.15 - 1.94(m, 3H), 1.84 - 1.74(m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.63 - 1.38(m, 4H).

【０３３２】

工程E：(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1,2-テトラフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートの2つのジアステレオマー混合物

【化２１４】



2つのｼﾞｱｽﾃﾚｵﾏｰの混合物

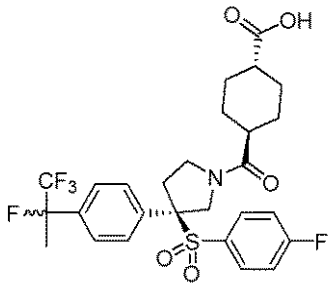
(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.026 mL, 0.195 mmol)を、(1R,4r)-メチル 4-((3R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(19 mg, 0.032 mmol)のジアステレオマー混合物の攪拌した$ClCH_2CH_2Cl$(0.5 mL)溶液に加えた。混合物を、40分間周囲温度で攪拌して、次いでゆっくりとMeOH(1 mL)を加えた。得られる溶液を濃縮して、(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1

,1,1,2-テトラフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(推定0.032 mmol)のジアステレオマー粗製混合物を得た。この物質を、さらなる精製をせずに工程Fに使用した。LC/MS(M+1)：588.3.

【０３３３】

工程F：(1R,4r)-4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1,2-テトラフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸の2つのジアステレオマー混合物

【化２１５】



2つのジアステレオマーの混合物

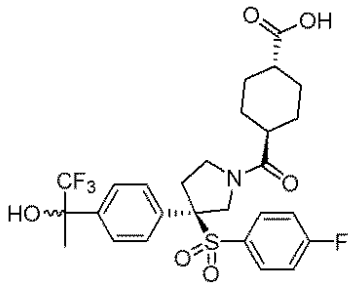
粗製(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1,2-テトラフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(推定0.032 mmol)のジアステレオマー混合物を、THF(0.5 mL)およびDMSO(0.25 mL)に溶解した。それに、1M NaOH(0.5 mL, 0.5 mmol)を加えた。混合物を、周囲温度で19時間攪拌した。反応を、1M HCl(0.5 mL, 0.5 mmol)を加えてクエンチして、水(2 mL)で希釈した。白色固体が析出した。固体を、以下の条件を用いて分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて15～85%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1R,4r)-4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1,2-テトラフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(9.8 mg, 53%)のジアステレオマー混合物を得た。LC/MS(M+1)：574.3；LC保持時間：1.59分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.44 - 7.37(m, 2H), 7.35 - 7.27(m, 2H), 7.22 - 7.11(m, 2H), 7.10 - 7.02(m, 2H), 4.90 - 4.78(m, 1H), 4.14 - 3.97(m, 1H), 3.87 - 3.76(m, 2H), 3.67 - 3.33(m, 1H), 2.75 - 2.37(m, 2H), 2.35 - 2.25(m, 1H), 2.18 - 1.94(m, 3H), 1.92 - 1.84(m, 3H), 1.79(d, J=13.0 Hz, 1H), 1.63 - 1.37(m, 4H)

【０３３４】

実施例440

(1R,4r)-4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸の2つのジアステレオマー混合物

【化２１６】



2つのジアステレオマーの混合物

(1R,4r)-メチル 4-((3R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(7.8 mg, 0.013 mmol 実施例439の工程Dから)および1M LiOH(0.25 mL, 0.25 mmol)のTHF(0.25 mL)溶液を、周囲温度で4時間攪拌した。反応完了後に、粗生成物を、1M HCl(0.25 mL, 0.25 mmol)でクエンチして、MeOH(1 mL)で希釈した。得られる溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて0～100%B、次いで100%Bで3分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1R,4r)-4-((R)-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-3-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(6 mg, 74%)を得た。LC/MS(M+1)：572.3；LC保持時間：1.29分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.54 - 7.46(m, 2H), 7.31 - 7.22(m, 2H), 7.14 - 7.00(m, 4H), 4.88 - 4.76(m, 1H), 4.14 - 3.97(m, 1H), 3.88 - 3.75(m, 2H), 2.75 - 2.38(m, 2H), 2.34 - 2.23(m, 1H), 2.18 - 1.93(m, 3H), 1.79(d, J=12.5 Hz, 1H), 1.70(s, 3H), 1.63 - 1.38(m, 4H).

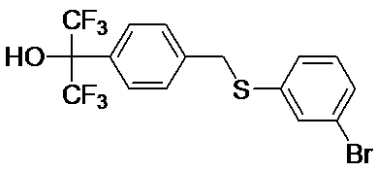
【０３３５】

実施例441

1-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノンのエナンチオマー1

工程A：2-(4-((3-ブロモフェニルチオ)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化２１７】

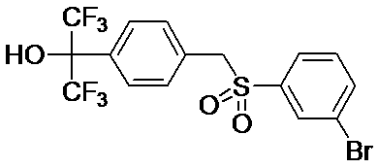


実施例1の工程Aからの2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(21.87 g, 43.5 mmol)および3-ブロモベンゼンチオール(8.33 g, 44.1 mmol)のTHF(87 ml)懸濁液を、周囲温度で20時間攪拌した。懸濁液をCeliteのショートベッドを通して濾過した。ベッドを、THF(50 mL)で洗った。濾液を合わせて、真空濃縮した。粗製2-(4-(((3-ブロモフェニル)チオ)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(推定43.5 mmol)を、黄色油状物として得て、それをさらなる精製をせずに工程Bに使用した。

【０３３６】

工程B：2-(4-((3-ブロモフェニルスルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化２１８】

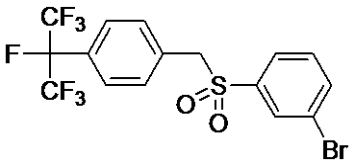


mCPBA(21.45 g, 96 mmol)を、2-(4-(((3-ブロモフェニル)チオ)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(推定43.5 mmol)のCH_2Cl_2(124 mL)溶液に一度で加えた。反応を、周囲温度で1時間攪拌した。懸濁液をCeliteのショートベッドを通して濾過して、大部分の過剰なmCPBAを除去した。このベッドをCH_2Cl_2(200 mL)で洗った。濾液を合わせて、飽和$NaHCO_3$(200 mL)、水(20 mL)および塩水(20 mL)で各々洗った。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、2-(4-((3-ブロモフェニルスルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(15.89 g, 77%)を白色固体として得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ 7.77 - 7.72(m, 2H), 7.67(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.51(m, 1H), 7.35 - 7.29(m, 1H), 7.25 - 7.21(m, 2H), 4.36(s, 2H).

【０３３７】

工程C：1-ブロモ-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジルスルホニル)ベンゼン

【化２１９】

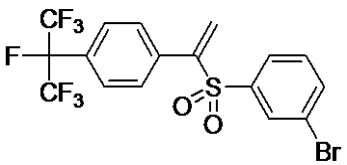


2-(4-(((3-ブロモフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(15.89 g, 33.3 mmol)および(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(24 mL, 182 mmol)の攪拌した$ClCH_2CH_2Cl$(33.3 ml)溶液を、4つの密封したバイアルに分割して、各バイアルを60℃で16時間加熱した。反応混合物を、周囲温度に冷却して、次いで攪拌しながら冷MeOH(0℃、100 mL)に滴加した。得られる溶液を濃縮した。残留物を、Et_2O(50 mL)に溶解した。CO_2がもはや放出されなくなるまで、Et_2O溶液を飽和$NaHCO_3$(150 mL)および固体K_2CO_3を用いて塩基性にした。2相を分離した。エーテル相を、0.5M HCl(100 mL)、水(50 mL)および塩水(50 mL)各々で洗った。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1-ブロモ-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジルスルホニル)ベンゼン(13.85 g, 87%)を黄色固体として得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ 7.78 - 7.72(m, 2H), 7.60 - 7.54(m, 3H), 7.36 - 7.32(m, 1H), 7.30 - 7.27(m, 2H), 4.37(s, 2H).

【０３３８】

工程D：1-ブロモ-3-(1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニルスルホニル)ベンゼン

【化２２０】



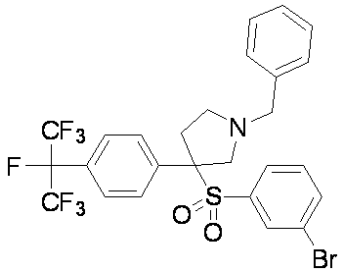
無水酢酸(10.63 ml, 113 mmol)を、1-ブロモ-3-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)ベンゼン(9 g, 18.78 mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(15.56 ml, 113 mmol)のDMF溶液(37.6 mL)に加えた。混合物を、室温で20分間攪拌して、次いで60℃で2時間温めた。追加の無水酢酸(10.63 ml, 113 mmol)を加えた。オープンフラスコを、90℃で30分加熱した。周囲温度に冷却した後に、粗製物質を、ゆっくり

と、飽和$NaHCO_3$(200 mL)に加えた。水溶液のpHが塩基性と判定されるまで、さらなる固体K_2CO_3を加えた。水溶液を、EtOAc(2x300 mL)で抽出した。EtOAc溶液を合わせて、10% LiCl(100 mL)および塩水(100 mL)各々で洗った。それをNa_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、濃縮した。0～30% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1-ブロモ-3-(1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニルスルホニル)ベンゼン(6.4 g, 69%)を、淡黄色油状物として得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ 7.79(t, J=1.8 Hz, 1H), 7.69(ddd, J=8.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.55(m, 3H), 7.51 - 7.45(m, 2H), 7.30(t, J=7.9 Hz, 1H), 6.72(d, J=0.4 Hz, 1H), 6.08(d, J=0.4 Hz, 1H).

【０３３９】

工程E：rac-1-ベンジル-3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化２２１】

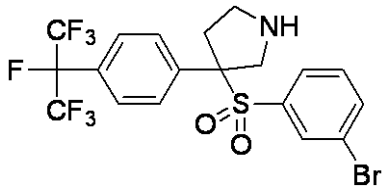


TFA(0.045 mL, 0.581 mmol)を、1-ブロモ-3-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)ベンゼン(7.14 g, 14.5 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(10.35 g, 43.6 mmol)の撹拌したCH_2Cl_2(72.7 mL)溶液に滴加した。混合物を、周囲温度で17時間撹拌した。粗製物質を、飽和$NaHCO_3$(50 mL)でクエンチして、30分間撹拌して、CH_2Cl_2層を分離して、濃縮した。0～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、rac-1-ベンジル-3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(10.37 g, 93%)を、淡黄色油状物として得た。LC/MS(M+1)：624.0, 626.0；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ 7.68(ddd, J=7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.52(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.45(t, J=1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.23(m, 8H), 7.21 - 7.16(m, 1H), 3.77 - 3.63(m, 3H), 3.26(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.08 - 3.01(m, 1H), 3.00 - 2.92(m, 1H), 2.78(td, J=8.2, 4.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.50(m, 1H).

【０３４０】

工程F：rac-3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化２２２】



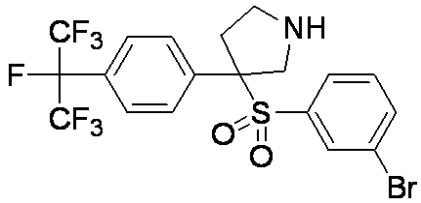
1-クロロエチルカルボノクロリデート(0.832 mL, 7.64 mmol)を、周囲温度で、rac-1-ベンジル-3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(1.54 g, 2.47 mmol)の撹拌した$ClCH_2CH_2Cl$(14 mL)溶液に加えた。反応混合物を入れた安全に密封されたバイアルを、90℃で24時間加熱した。追加の1-クロロエチルカルボノクロリデート(0.536 mL)を加えて、混合物を、追加に42時間加熱した。溶媒を蒸発させて、残留物を、MeOH(10 mL)に溶解した。得られる溶液を、安全に密封されたバイアル内で9時間加熱した。0～10% MeOH/CH_2Cl_2(10%NH_4OHを含む)を用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、rac-3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(0.9522 g, 72%収率)を褐色粘性固体とし

て得た。LC/MS(M+1)：534.1，536.1；1H NMR(400 MHz，1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.76 - 7.71(m，1H)，7.52(d，J=8.4 Hz，2H)，7.32 - 7.18(m，5H)，4.12(d，J=13.4 Hz，1H)，3.47 - 3.37(m，1H)，3.26(d，J=13.4 Hz，1H)，3.12 - 2.94(m，2H)，2.54 - 2.44(m，1H)．

【０３４１】

工程G：3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジンのエナンチオマー1および2

【化２２３】



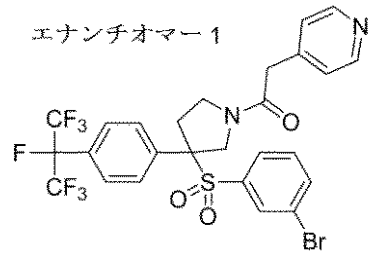
rac-3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(0.9522 g)を、分取キラルSFC(Chiralpak AD-H 5x25 cm，5μm 粒子，35% メタノール/CO_2(0.2% NH_4OHを含む)，150 mL/min)により、そのホモキラル成分に分離して、カラムからの第一溶出物(エナンチオマー1，0.4863 g)および第二溶出物(エナンチオマー2、0.3699 g)を得た。

エナンチオマー1についての分析データ：LC/MS(M+1)：534，536；キラルHPLC保持時間：1.55 min(Chiralpak AD-H 0.46x25 cm，5μm 粒子，35% メタノール/CO_2(0.2% NH_4OHを含む)，3 mL/min)；1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.77 - 7.71(m，1H)，7.52(d，J=8.4 Hz，2H)，7.32 - 7.26(m，2H)，7.26 - 7.19(m，3H)，4.12(d，J=13.4 Hz，1H)，3.46 - 3.37(m，1H)，3.27(d，J=13.4 Hz，1H)，3.12 - 2.94(m，2H)，2.54 - 2.44(m，1H)．エナンチオマー2についての分析データ：LC/MS(M+1)：534，536；キラルHPLC保持時間：2.68 min(Chiralpak AD-H 0.46x25 cm，5μm 粒子，35% メタノール/CO_2(0.2% NH_4OHを含む)，3 mL/min)；1H NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ 7.78 - 7.70(m，1H)，7.52(d，J=8.4 Hz，2H)，7.32 - 7.26(m，2H)，7.25 - 7.18(m，3H)，4.12(d，J=13.4 Hz，1H)，3.46 - 3.37(m，1H)，3.27(d，J=13.4 Hz，1H)，3.11 - 2.95(m，2H)，2.54 - 2.43(m，1H)．

【０３４２】

工程H：1-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノンのエナンチオマー1

【化２２４】



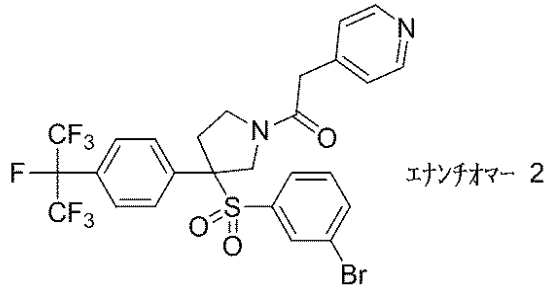
実施例439の工程Dと同様にして、3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(8 mg，0.015 mmol)のエナンチオマー1、2-(ピリジン-4-イル)酢酸,HCl(5 mg，0.029 mmol)を、1-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノン(8 mg，82%のエナンチオマー1)に変換した。LC/MS(M+1)：653.1，655.1；LC保持時間：2.17分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz，d6-DMSO)δ 8.48(dd，J=15.1，5.4 Hz，2H)，7.98 - 7.87(m，1H)，7.68 - 7.58(m，2H)，7.56 - 7.37(m，4H)，7.34 - 7.10(m，3H)，4.83 - 4.67(m，1H)，4.25 - 3.40(m，5H)，3.24 - 2.99(m，1H)，2.82 - 2.57(m，1H)．

【０３４３】

実施例442

1-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノンのエナンチオマー2

【化２２５】



実施例439の工程Dと同様にして、3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(8 mg, 0.015 mmol, 実施例441の工程Gから)のエナンチオマー2を、1-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノン(8.3 mg, 85%)のエナンチオマー2に変換した。LC/MS(M+1)：653.1, 655.1；LC保持時間：2.17分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, d6-DMSO) δ 8.50(dd, J=14.8, 4.4 Hz, 2H), 7.94(d, J=4.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.57(m, 2H), 7.55 - 7.37(m, 4H), 7.35 - 7.11(m, 3H), 4.82 - 4.68(m, 1H), 4.25 - 3.56(m, 4H), 3.49 - 3.38(m, 1H), 3.24 - 3.01(m, 1H), 2.82 - 2.57(m, 1H).

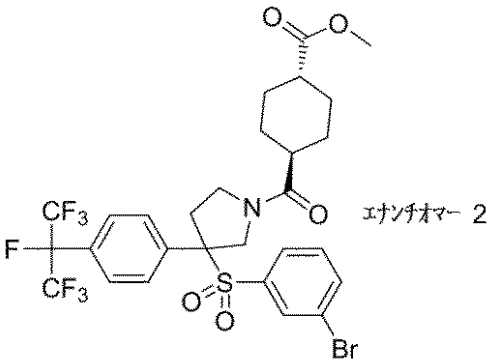
【０３４４】

実施例443

(1R,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２２６】

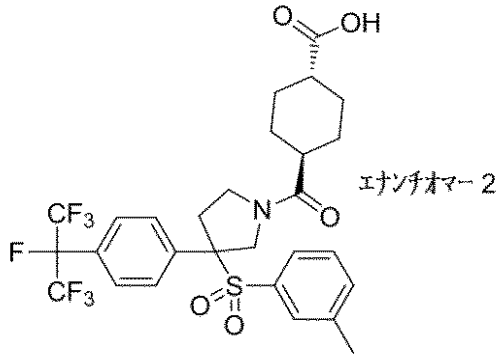


実施例439の工程Dと同様にして、3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(125 mg, 0.234 mmol, 実施例441の工程Gから)のエナンチオマー2を、白色固体として(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(164 mg, 100%)のエナンチオマー2に変換した。LC/MS(M+1)：702.3, 704.3；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.68(m, 1H), 7.59 - 7.50(m, 2H), 7.39 - 7.31(m, 1H), 7.26 - 7.16(m, 4H), 4.77(d, J=14.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.01(m, 1H), 3.89(d, J=13.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.63(m, 4H), 3.44(dd, J=14.2, 6.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.59(m, 1H), 2.43 - 2.30(m, 2H), 2.07 - 1.97(m, 2H), 1.82 - 1.74(m, 1H), 1.69 - 1.37(m, 5H).

【０３４５】

工程B：(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２２７】



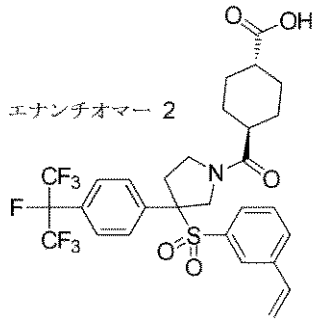
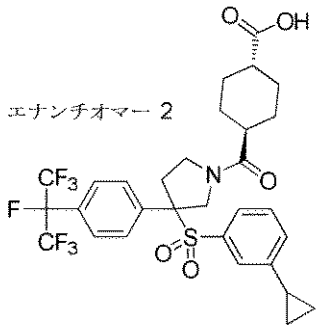
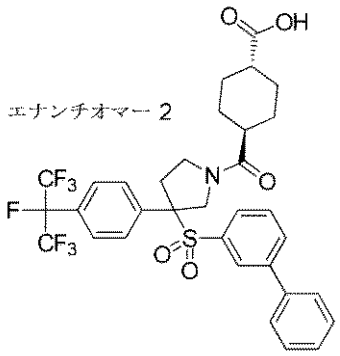
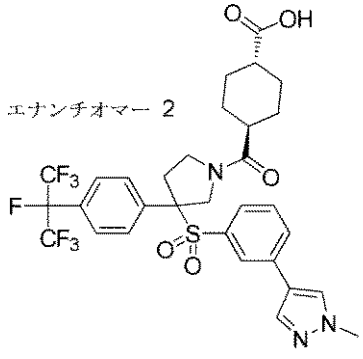
(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(15 mg, 0.021 mmol)のエナンチオマー2、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン(8.2 mg, 0.065 mmol)、$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$(1.955 mg, 2.135 μmol)、X-Phos(2.036 mg, 4.27 μmol)および2M リン酸カリウム三塩基(0.032 mL, 0.064 mmol)の混合物を、ジオキサン(0.5 mL)に溶解した。バイアルを、真空-N_2の再充填サイクルを2回行ない脱気した。密封管を、95℃で75分加熱して、次いで周囲温度に冷却した。1M LiOH(0.5 mL)を加えて、混合物を周囲温度で80分攪拌した。粗生成物を、1M HCl(0.5 mL)を加えて中和して、濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(10 mg, 71%収率)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：624.3；LC保持時間：1.80分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.57 - 7.41(m, 3H), 7.35 - 7.16(m, 4H), 6.98 - 6.89(m, 1H), 4.92 - 4.78(m, 1H), 4.15 - 3.98(m, 1H), 3.88 - 3.76(m, 2H), 3.68 - 3.33(m, 1H), 2.76 - 2.52(m, 1H), 2.47 - 2.26(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.16 - 1.93(m, 3H), 1.78(d, J=13.1 Hz, 1H), 1.63 - 1.37(m, 4H).

【０３４６】

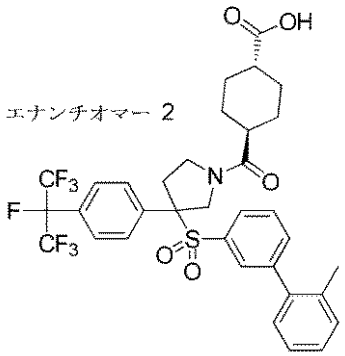
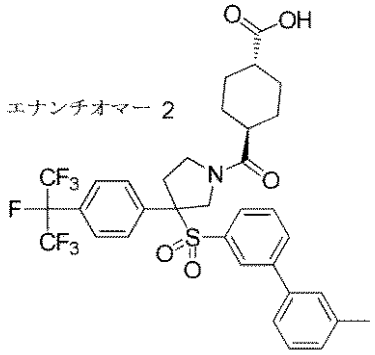
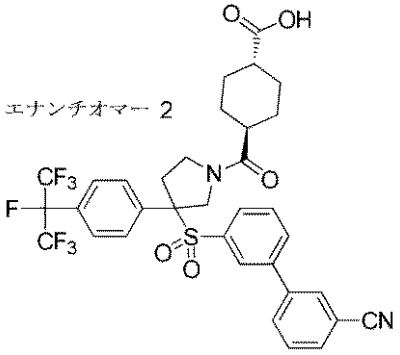
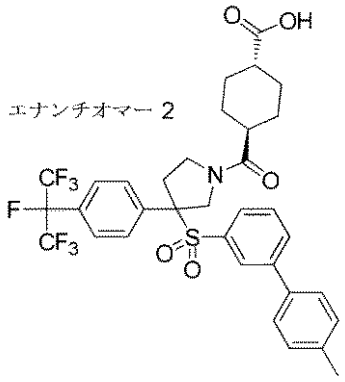
下記表4にある実施例を、適切なボロン酸またはエステル試薬で置き換えて、上記実施例443に概説した方法と同じ方法で製造した。

【表４－１】

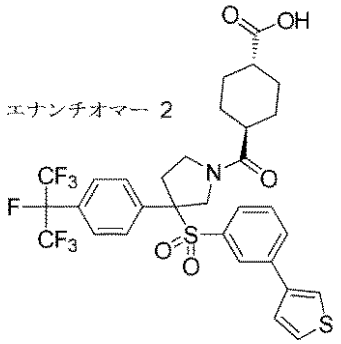
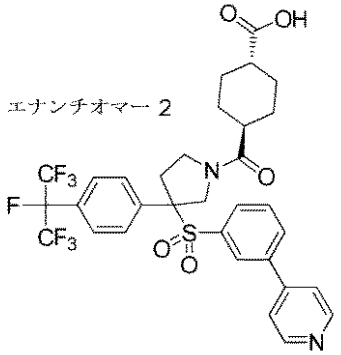
表 4

実施例	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
444		636.2	1.85	B
445		650.2	1.74	B
446		686.3	2.02	B
447		690.3	1.67	B

【表４－２】

実施例	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
448		700.2	2.09	B
449		700.1	2.12	B
450		711.2	1.84	B
451		700.2	2.11	B

【表４－３】

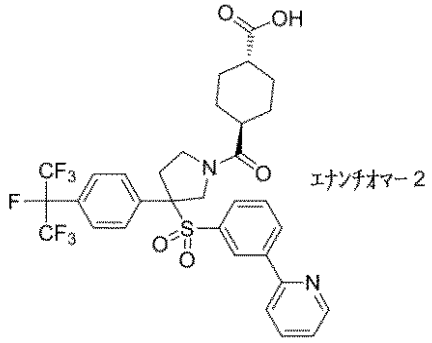
実施例	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
452		692.2	1.99	B
453		687.3	1.65	B

【０３４７】

実施例454

(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(ピリジン-2-イル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２２８】



(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(15 mg, 0.021 mmol, 実施例443の工程Aから)のエナンチオマー2、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(15.7 mg, 0.043 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(1.5 mg, 2.1 μmol)の混合物を、ジオキサン(0.5 mL)に溶解した。バイアルを、真空-N_2の再充填サイクルを2回行ない脱気した。次いで、密封管を90℃で3時間加熱した。周囲温度に冷却した後に、1M NaOH(0.25 mL)を加えて、混合物を40分攪拌した。粗製物質を、1M HCl(0.25 mL)を加えて中和して、MeOH(1 mL)で希釈して、濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm

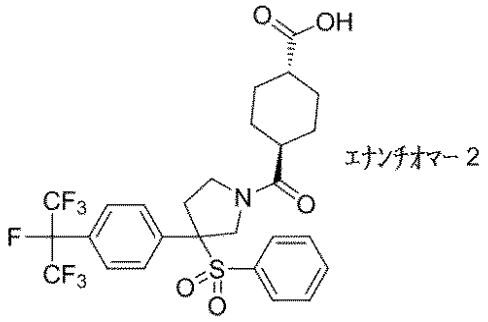
粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～65%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(ピリジン-2-イル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(7.1 mg, 47%収率)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：687.3；LC保持時間：1.79分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 8.67 - 8.58(m, 1H), 8.27 - 8.17(m, 1H), 7.87 - 7.78(m, 2H), 7.65 - 7.58(m, 2H), 7.53 - 7.23(m, 6H), 4.97 - 4.85(m, 1H), 4.16 - 4.01(m, 1H), 3.91 - 3.76(m, 2H), 3.68 - 3.34(m, 1H), 2.76 - 2.54(m, 1H), 2.46 - 2.18(m, 2H), 2.14 - 1.93(m, 3H), 1.82 - 1.71(m, 1H), 1.62 - 1.37(m, 4H).

【０３４８】

実施例455

(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２２９】



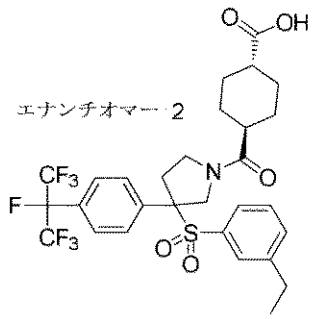
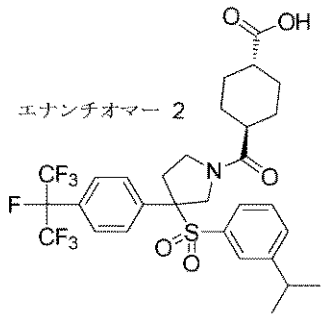
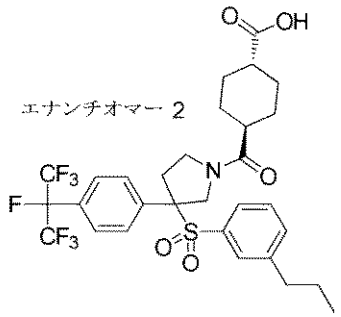
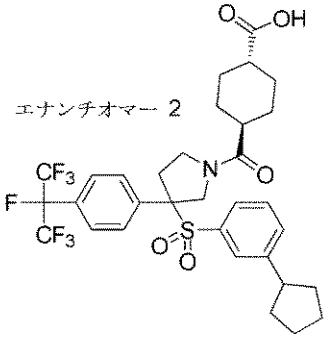
(1r,4r)-メチル 4-((R)-3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(15 mg, 0.021 mmol, 実施例443の工程Aから)のエナンチオマー2のMeOH(0.5 mL)懸濁液およびパールマン触媒(カーボンに対して20 重量%, 3.7 mg, 5.27 μmol)を、50 psi H_2下において、周囲温度で水素化した。4時間後に、1M LiOH(0.5 mL)を加えて、混合物を16時間攪拌した。粗製物質を、MeOH(1 mL)で希釈して、濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(11.4 mg, 87%収率)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：610.3；LC保持時間：1.71分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.63 - 7.60(m, 1H), 7.54 - 7.47(m, 2H), 7.39 - 7.32(m, 2H), 7.32 - 7.26(m, 2H), 7.22(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.81(m, 1H), 4.16 - 3.95(m, 1H), 3.89 - 3.77(m, 2H), 3.66 - 3.33(m, 1H), 2.76 - 2.53(m, 1H), 2.45 - 2.24(m, 2H), 2.16 - 1.92(m, 4H), 1.79(d, J=13.6 Hz, 1H), 1.64 - 1.39(m, 4H).

【０３４９】

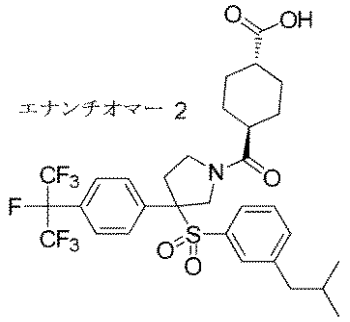
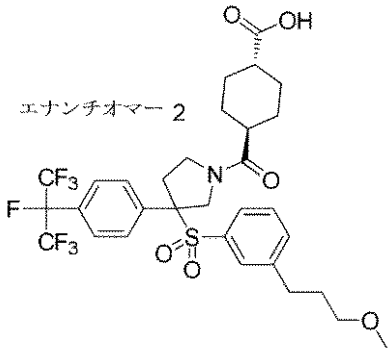
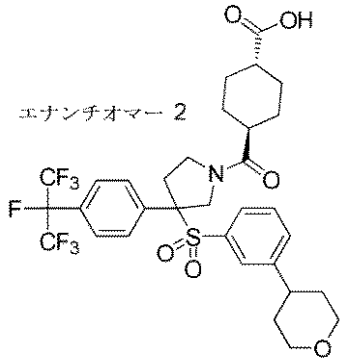
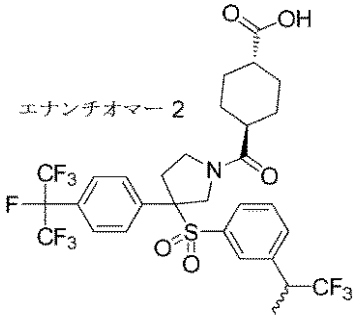
以下の表5における実施例を、適切なボロン酸またはエステルで置き換えて上記した実施例443および455に概説した手法と同じ2工程の手法で製造した。

【表５－１】

表 5

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
456		638.3	1.89	B
457		652.3	2.04	B
458		652.3	2.09	B
459		678.2	2.08	B

【表５－２】

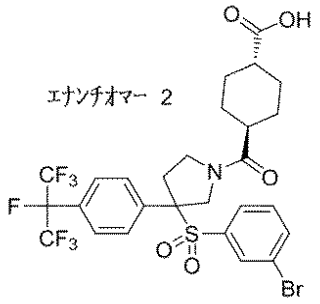
実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
460		666.2	2.14	B
461		682.3	1.82	B
462		694.2	1.66	B
463		706.3	1.97	B

【０３５０】

実施例464

(1r,4r)-4-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２３０】



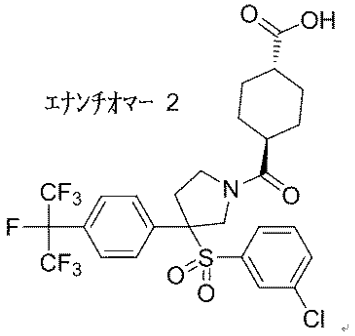
1M NaOH(0.5 mL, 0.5 mmol)を、周囲温度で(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(9.3 mg, 0.013 mmol, 実施例443の工程Aから)のエナンチオマー2の撹拌したジオキサン(0.5 mL)溶液に加えた。1時間後に、粗製物質を、1M HCl(0.5 mL)を加えることにより中和して、MeOH(0.5 mL)で希釈して、濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：12分かけて25～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(3 mg, 31%収率)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：688.1、690.1；LC保持時間：1.64分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.82 - 7.75(m, 1H), 7.61 - 7.52(m, 2H), 7.41 - 7.21(m, 5H), 4.93 - 4.80(m, 1H), 4.17 - 3.99(m, 1H), 3.91 - 3.78(m, 2H), 3.68 - 3.34(m, 1H), 2.77 - 2.54(m, 1H), 2.49 - 2.26(m, 2H), 2.19 - 1.93(m, 3H), 1.79(d, J=13.6 Hz, 1H), 1.65 - 1.35(m, 4H).

【０３５１】

実施例465

(1r,4r)-4-(3-(3-クロロフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２３１】



(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(15 mg, 0.021 mmol, 実施例443の工程Aから)のエナンチオマー2および銅(I)塩化物(6.34 mg, 0.064 mmol)のジメチルアセトアミド(0.5 mL)溶液を、220℃(最大出力 = 400 W)で20分、マイクロウェーブにより加熱した。周囲温度に冷却した後に、1M NaOH(0.5 mL)およびMeOH(0.5 mL)を加えて、混合物を40分間撹拌した。粗製物質を、MeOH(0.5 mL)で希釈して、濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge

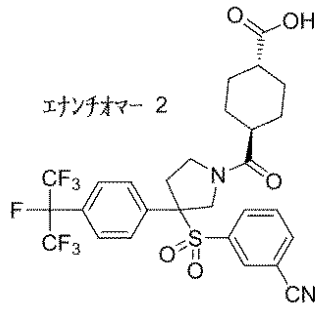
C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：12分かけて25～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-クロロフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(7.9 mg, 54%収率)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：644.2；LC保持時間：1.69分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.65 - 7.52(m, 3H), 7.42 - 7.24(m, 4H), 7.17 - 7.06(m, 1H), 4.92 - 4.81(m, 1H), 4.16 - 3.99(m, 1H), 3.88 - 3.79(m, 2H), 3.68 - 3.33(m, 1H), 2.77 - 2.55(m, 1H), 2.48 - 2.26(m, 2H), 2.17 - 1.95(m, 3H), 1.82 - 1.76(m, 1H), 1.65 - 1.38(m, 4H).

【０３５２】

実施例466

(1r,4r)-4-(3-(3-シアノフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２３２】



(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(12 mg, 0.017 mmol, 実施例443の工程Aから)のエナンチオマー2のDMF懸濁液(0.5 mL)、亜鉛粉末(0.112 mg, 1.708 μmol)、$Pd(Ph_3P)_4$(3.95 mg, 3.42 μmol)およびシアン化亜鉛(6.02 mg, 0.051 mmol)を、真空-N_2の再充填サイクルを2回行ない脱気した。安全に密封されたバイアルを、120℃で2時間加熱した。周囲温度に冷却した後に、1M NaOH(0.5 mL)およびMeOH(0.5 mL)を加えて、混合物を1時間攪拌した。粗生成物を、MeOH(0.5 mL)で希釈して、濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bで7分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-シアノフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(3.1 mg, 27%収率)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：635.2；LC保持時間：1.64分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.98 - 7.92(m, 1H), 7.62 - 7.51(m, 5H), 7.38 - 7.23(m, 2H), 4.97 - 4.81(m, 1H), 4.17 - 4.02(m, 1H), 3.91 - 3.80(m, 2H), 3.68 - 3.35(m, 1H), 2.78 - 2.56(m, 1H), 2.48 - 2.27(m, 2H), 2.17 - 1.95(m, 3H), 1.80(d, J=12.4 Hz, 1H), 1.65 - 1.39(m, 4H).

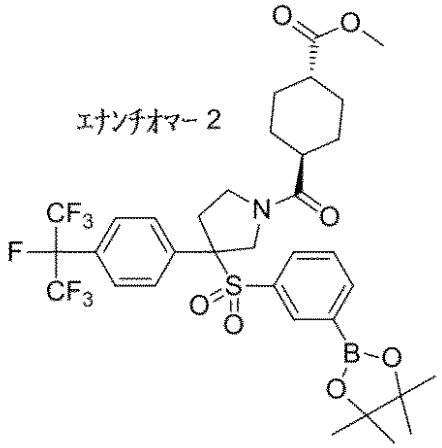
【０３５３】

実施例467

(1r,4r)-4-(3-(3-ヒドロキシフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-メチル 4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２３３】

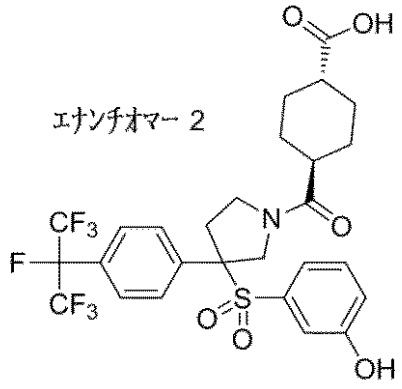


(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2(15 mg, 0.021 mmol, 実施例443の工程Aから)の攪拌したジオキサン(0.25 mL)溶液、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(6.7 mg, 0.026 mmol)、酢酸カリウム(6.2 mg, 0.063 mmol)および$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2付加物(0.5 mg, 0.6 μmol)を、真空-N_2の再充填サイクルを2回行ない、脱気した。安全に密封されたバイアルを、次いで80℃で16時間加熱した。周囲温度に冷却した後に、粗製物質を、MeOH(1.5 mL)で希釈して、濾過した。濾液を濃縮した。得られる残留物(推定0.021 mmol)を、MeOH(0.5 mL)に溶解して、工程Bに使用した。

【０３５４】

工程B：(1r,4r)-4-(3-(3-ヒドロキシフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２３４】



粗製(1r,4r)-メチル 4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(推定0.021 mmol)のエナンチオマー2の攪拌したMeOH(0.5 mL)溶液に、周囲温度で、1M NaOH(0.5 mL)、30wt% 過酸化水素(0.5 mL, 4.41 mmol)を加えた。混合物を、70分間攪拌して、MeOH(2 mL)で希釈して、次いでろ過した。濾液(1.75 mL, 推定0.0105 mmol)の半量を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢

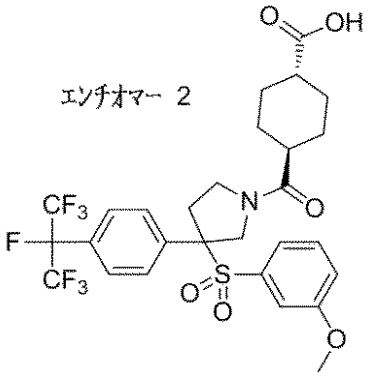
酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて15～85% B、次いで85% Bで5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-ヒドロキシフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(2.7 mg, 41%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：626.3；LC保持時間：1.62分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.95(s, 1H), 7.57 - 7.48(m, 2H), 7.36 - 7.22(m, 2H), 7.16 - 7.09(m, 1H), 7.02(dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.83(m, 1H), 6.65(d, J=7.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.82(m, 1H), 4.15 - 3.90(m, 1H), 3.88 - 3.74(m, 2H), 3.64 - 3.34(m, 1H), 2.76 - 2.52(m, 1H), 2.44 - 2.23(m, 2H), 2.18 - 1.91(m, 3H), 1.77(d, J=13.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.38(m, 4H).

【０３５５】

実施例468

(1r,4r)-4-(3-(3-メトキシフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２３５】



(1r,4r)-4-(3-(3-ヒドロキシフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(1.75 mL, 推定0.0105 mmol, 実施例467の工程Aから)のエナンチオマー2を含有する濾液の半量を濃縮した。この残留物に、DMF(0.5 mL)、炭酸カリウム(50 mg, 0.362 mmol)およびヨードメタン(50 uL、0.800 mmol)を加えた。混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。1M NaOH(0.36 mL)を加えて、混合物を3時間攪拌した。1M HCl(0.36 mL)を加えて、溶液を中和した。得られる溶液を、MeOH(1 mL)で希釈して、次いで濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて30～70% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-メトキシフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(4.2 mg, 63%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：640.3；LC保持時間：1.79分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.57 - 7.50(m, 2H), 7.36 - 7.24(m, 3H), 7.16(dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.96(m, 1H), 6.71(d, J=1.7 Hz, 1H), 4.93 - 4.84(m, 1H), 4.15 - 3.94(m, 1H), 3.88 - 3.76(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.62 - 3.34(m, 1H), 2.76 - 2.54(m, 1H), 2.46 - 2.24(m, 2H), 2.17 - 1.92(m, 3H), 1.78(d, J=13.4 Hz, 1H), 1.63 - 1.38(m, 4H).

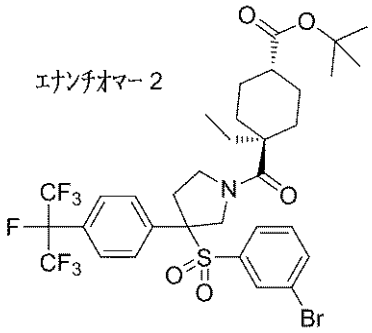
【０３５６】

実施例469

(1r,4r)-4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-tert-ブチル 4-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-エチルシクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２３６】

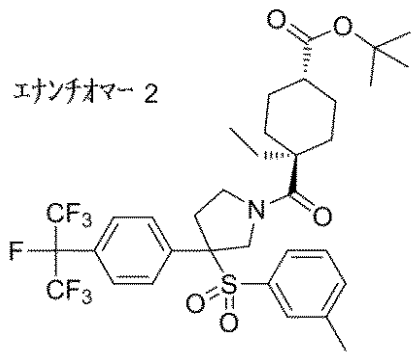


実施例439の工程Dと同様に、3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(20 mg, 0.037 mmol, 実施例441の工程Gから)のエナンチオマー2および(1r,4r)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-エチルシクロヘキサンカルボン酸(9.60 mg, 0.037 mmol)を、カップリングして、(1r,4r)-tert-ブチル 4-(3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-エチルシクロヘキサンカルボキシレート(16.7 mg, 58%)のエナンチオマー2を黄色固体として得た。LC/MS(M+1)：772.1, 774.1；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70(dt, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.28(m, 2H), 7.23(d, J=8.1 Hz, 3H), 4.89 - 4.73(m, 1H), 4.17 - 4.06(m, 2H), 3.84(br. s., 1H), 2.63(br. s., 1H), 2.39 - 2.24(m, 1H), 1.92 - 1.54(m, 11H), 1.47 - 1.44(m, 9H), 0.80(t, J=7.5 Hz, 3H).

【０３５７】

工程B：(1r,4r)-tert-ブチル 4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２３７】

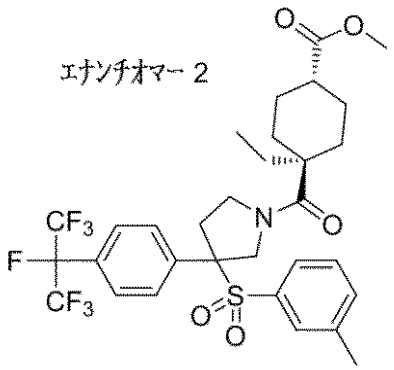


実施例443の工程Bと同様にして、(1r,4r)-tert-ブチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-エチルシクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2(16.7 mg, 0.022 mmol)を、黄色油状物としての(1r,4r)-tert-ブチル 4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(16 mg)のエナンチオマー2に変換した。LC/MS(M+1)：708.2.

【０３５８】

工程C：(1r,4r)-メチル 4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２３８】

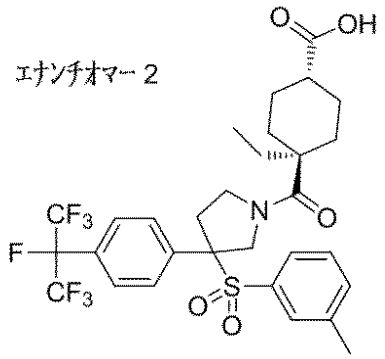


4M HCl/ジオキサン(0.18 mL, 0.72 mmol)を、(1r,4r)-tert-ブチル 4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(16 mg)のエナンチオマー2に加えて、混合物を周囲温度で18時間攪拌した。追加の4M HCl/ジオキサン(0.18 mL, 0.72 mmol)を加えて、混合物をさらに4時間攪拌した。粗製物質を、MeOH(1 mL)で希釈して、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna Axia-C18, 30 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：10分かけて0～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。表題化合物を含む分画物を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-メチル 4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：666.2.

【０３５９】

工程D：(1r,4r)-4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２３９】



(1r,4r)-メチル 4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2を、周囲温度で2時間、その後60℃で1時間、MeOH(0.2 mL)および1M NaOH(0.2 mL)中で加水分解した。粗製物質を、1M HCl(0.2 mL)で中和して、次いでMeOH(1 mL)で希釈して、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna Axia-C18, 30 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：10分かけて20～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-エチル-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(m-トリルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(2.6 mg, 18%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：652.1；LC保持時間：1.07分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(500 MHz,-CD_3OD) δ 7.57(d, J=8.5 Hz, 2H

), 7.48(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.29(m, 3H), 7.22(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 4.23 - 3.54(m, 3H), 2.80 - 2.49(m, 1H), 2.39(d, J=5.2 Hz, 1H), 2.23(s, 3H), 2.00 - 1.62(m, 10H), 0.81(t, J=7.5 Hz, 3H).

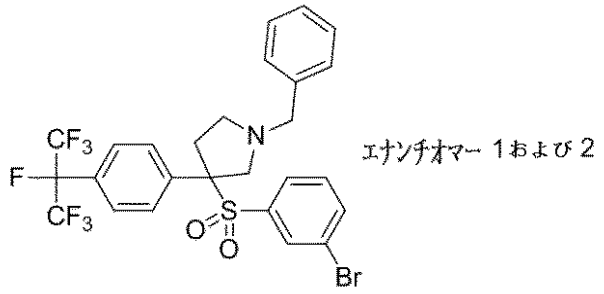
【０３６０】

実施例470

(1r,4r)-4-(3-(3-ベンジルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：1-ベンジル-3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジンのエナンチオマー1および2

【化２４０】

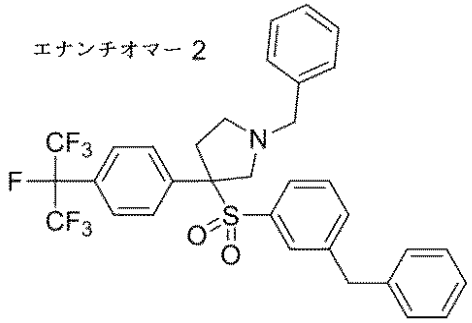


rac-1-ベンジル-3-(3-ブロモフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(9g, 実施例441の工程Eから)を、分取キラルSFC(OD-H 5x25 cm, 5μm 粒子, 15% メタノール/CO_2, 250 mL/min)によりそのホモキラル成分に分離して、カラムの第一溶出物としてエナンチオマー1(4.25 g, 51%収率)ならびにエナンチオマー2として第二溶出物(3.97 g, 47%収率)を得た。エナンチオマー1についての分析データ：LC/MS(M+1)：624.0, 626.0；キラルHPLC保持時間：2.75 min(OD-H 0.46x25 cm, 5μm 粒子, 15% メタノール/CO_2, 3 mL/min)；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.72 - 7.65(m, 1H), 7.52(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.45(t, J=1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.23(m, 8H), 7.22 - 7.15(m, 1H), 3.74 - 3.63(m, 3H), 3.26(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.10 - 2.91(m, 2H), 2.78(td, J=8.2, 4.5 Hz, 1H), 2.60 - 2.50(m, 1H). エナンチオマー2について分析データ：LC/MS(M+1)：624.0, 626.0；キラルHPLC保持時間：3.27 min(OD-H 0.46x25 cm, 5μm 粒子, 15% メタノール/CO_2, 3 mL/min)；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.71 - 7.65(m, 1H), 7.52(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.45(t, J=1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.23(m, 8H), 7.21 - 7.15(m, 1H), 3.77 - 3.65(m, 3H), 3.26(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.92(m, 2H), 2.78(td, J=8.2, 4.4 Hz, 1H), 2.61 - 2.50(m, 1H).

【０３６１】

工程B：1-ベンジル-3-(3-ベンジルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジンのエナンチオマー2

【化２４１】



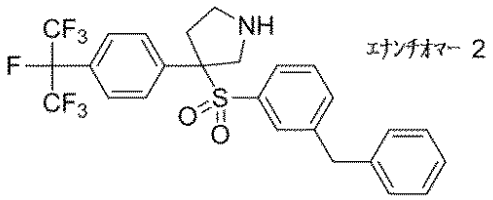
1-ベンジル-3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(25 mg, 0.040 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(2.81 mg, 4.00 μmol)のエナンチオマー2の攪拌したジオキサン(0.5 mL)溶液

を、N_2パージにより脱気した。0.5M ベンジル亜鉛(II)ブロミド/THF(0.160 mL, 0.080 mmol)を、N_2下にて滴加した。混合物を、周囲温度で2時間攪拌した。粗製物質を、1M HCl(0.54 mL)を加えて酸性化して、MeOH(1 mL)で希釈した。溶液を濾過して、濾液(推定0.040 mmol)を、さらなる精製をせずに工程Cに使用した。LC/MS(M+1)：636.1.

【０３６２】

工程C：3-(3-ベンジルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジンのエナンチオマー2

【化２４２】

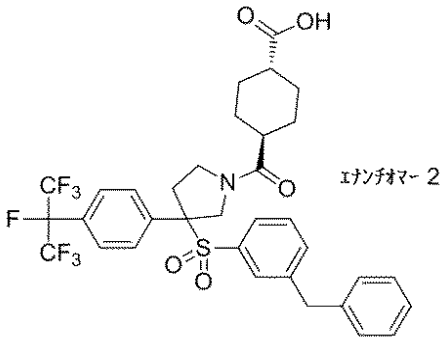


パールマン触媒(15 mg, 20wt%)を、工程Bからの濾液(推定0.040 mmol)に加えた。混合物を、50 psi、H_2下において、周囲温度で19時間水素化した。粗製物質を濾過した。濾液を濃縮して、褐色油状物(11 mg, 50%)を得た。粗製物質を、さらなる精製をせずに工程Dに使用した。LC/MS(M+1)：546.1.

【０３６３】

工程D：(1r,4r)-4-(3-(3-ベンジルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２４３】



実施例439の工程Dと同様にして、3-((3-ベンジルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(11 mg, 0.020 mmol)のエナンチオマー2を、(1r,4r)-4-(3-(3-ベンジルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(7 mg, 48%)の2に変換した。LC/MS(M+1)：700.2；LC保持時間：1.98分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.52 - 7.46(m, 2H), 7.44 - 7.39(m, 1H), 7.31 - 7.15(m, 7H), 7.15 - 7.11(m, 1H), 7.07(d, J=7.5 Hz, 2H), 4.85 - 4.78(m, 1H), 4.09 - 3.91(m, 1H), 3.88 - 3.71(m, 4H), 3.30 - 3.25(m, 1H), 2.70 - 2.23(m, 3H), 2.17 - 1.90(m, 3H), 1.81 - 1.72(m, 1H), 1.62 - 1.37(m, 4H).

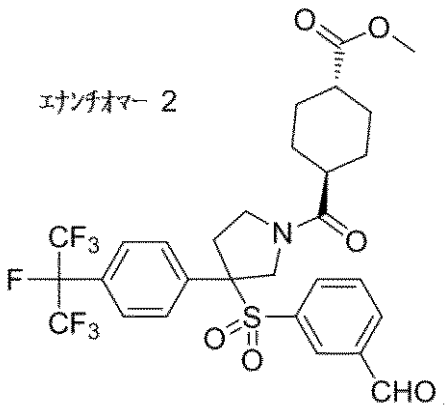
【０３６４】

実施例471

(1r,4r)-4-(3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-ホルミルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２４４】

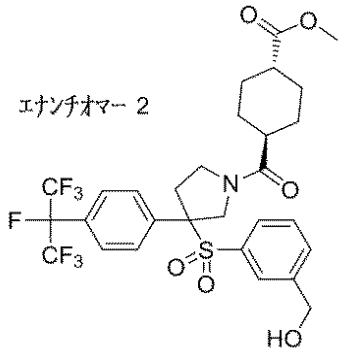


(1r,4r)-メチル 4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(28.7 mg, 0.044 mmol, 実施例444の前駆体から)のエナンチオマー2を、青色溶液の色が10分間持続しながら、-78℃で、CH_2Cl_2(0.5 mL)中でオゾン分解した。次いで、酸素を吹き込んで、過剰なオゾンを除去した。溶液の色が無色に変化した後に、トリフェニルホスフィン化ポリスチレン(200 mg, 0.200 mmol)を加えて、攪拌した混合物をゆっくりと、周囲温度まで1時間昇温させた。粗製物質を濾過した。濾液を濃縮して、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-ホルミルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(29 mg, 100%)のエナンチオマー2を無色油状物として得た。LC/MS(M+1)：652.1.

【０３６５】

工程B：(1r,4r)-メチル 4-((3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２４５】

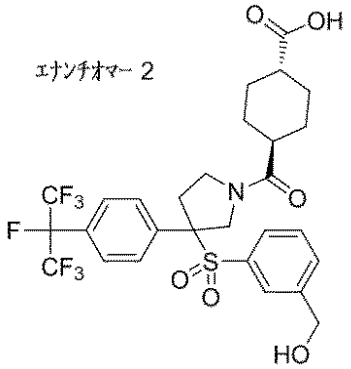


(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-ホルミルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(29 mg, 0.044 mmol)のエナンチオマー2を、THF(0.5 mL)およびMeOH(0.18 mL)に溶解した。それに、水素化ホウ素ナトリウム(2.4 mg, 0.063 mmol)を加えた。混合物を、周囲温度で30分間攪拌した。粗製溶液(推定0.014 mmol)の3分の1を、工程Cに使用した。LC/MS(M+1)：654.1.

【０３６６】

工程C：(1r,4r)-4-(3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２４６】



1M NaOH(0.18 mL, 0.18 mmol)を、粗製(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2の溶液(推定0.014 mmol)に加えた。混合物を、周囲温度で75分攪拌した。粗製物質を、1M HCl(0.18 mL)で中和して、MeOH(1.5 mL)で希釈した。混合物を濾過して、濾液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて20～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(4.3 mg, 48%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：640.2；LC保持時間：1.525分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.66 - 7.60(m, 1H), 7.55 - 7.48(m, 2H), 7.36 - 7.21(m, 4H), 7.13 - 7.05(m, 1H), 4.93 - 4.82(m, 1H), 4.56 - 4.50(m, 2H), 4.15 - 3.96(m, 1H), 3.88 - 3.77(m, 2H), 3.67 - 3.33(m, 1H), 2.76 - 2.53(m, 1H), 2.47 - 2.26(m, 2H), 2.20 - 1.91(m, 3H), 1.85 - 1.75(m, 1H), 1.65 - 1.38(m, 4H).

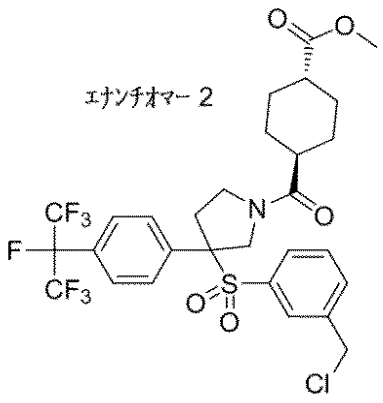
【０３６７】

実施例472

(1r,4r)-4-(3-(3-(メトキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-メチル 4-((3-(3-(クロロメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２４７】



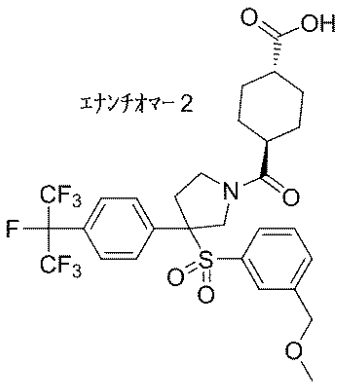
(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレー

ト溶液(実施例471の工程Bから、推定0.028 mmol)の残留粗製エナンチオマー2を濃縮して、トルエン(2 mL)と共に共沸させた。得られる白色固体を、CH_2Cl_2(0.5 mL)に溶解した。塩化チオニル(2.95 μL, 0.040 mmol)を加えて、溶液を周囲温度で18時間攪拌した。追加の塩化チオニル(38.4 μL)を加えて、溶液をさらに30時間攪拌した。反応を、MeOH(0.54 mL)を加えてクエンチして、周囲温度で30分間攪拌した。溶液を濃縮して、残留物(推定0.028 mmol)を、さらなる精製をせずに工程Bで使用した。LC/MS(M+1)：672.1.

【０３６８】

工程B：(1r,4r)-4-(3-(3-(メトキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２４８】



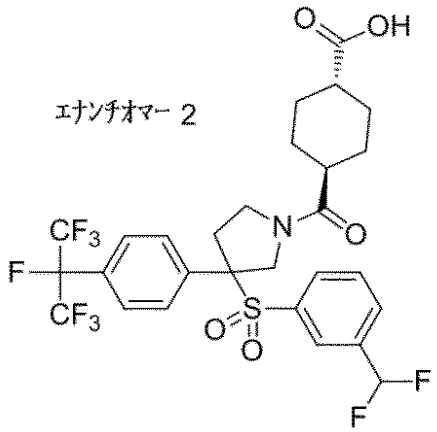
25wt% ナトリウムメトキシド/MeOH(0.5 mL, 2.187 mmol)を、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(クロロメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(推定0.028 mmol)の粗製エナンチオマー2に加えて、得られる懸濁液を周囲温度で52時間攪拌した。粗製物質を、2M HCl(1 mL)を用いて中和して、MeOH(2.5 mL)で希釈した。混合物を濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna Axia-C18, 21 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：8分かけて0～100%B、次いで100%Bで7分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(メトキシメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2(6.1 mg, 33%)を、白色凍結乾燥粉末として得た。LC/MS(M+1)：654.1；LC保持時間：1.00分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$) δ 7.62 - 7.47(m, 3H), 7.37 - 7.30(m, 1H), 7.26 - 7.13(m, 3H), 4.88 - 4.77(m, 1H), 4.36 - 4.28(m, 2H), 4.15 - 4.03(m, 1H), 3.89(d, J=13.9 Hz, 1H), 3.76(td, J=9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.47(dd, J=14.8, 6.6 Hz, 1H), 3.40 - 3.34(m, 3H), 2.64(dt, J=14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.33(m, 2H), 2.25 - 2.02(m, 3H), 1.87 - 1.76(m, 1H), 1.72 - 1.57(m, 2H), 1.56 - 1.41(m, 2H).

【０３６９】

実施例473

(1r,4r)-4-(3-(3-(ジフルオロメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２４９】



(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.021 mL, 0.157 mmol)を、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-ホルミルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2(17 mg, 0.026 mmol, 実施例471の工程Aから)のCH_2Cl_2(0.5 mL)撹拌溶液に加えた。混合物を、周囲温度で1時間撹拌した。追加の(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.04 mL)を加えて、混合物を、更に19時間撹拌した。溶液を濃縮した。得られる残留物を、MeOH(0.9 mL)に溶解した。それに、1M NaOH(1.08 mL)を加えて、得られる溶液を周囲温度で21時間撹拌した。粗製物質を濃縮して、1M HCl(1.08 mL)で中和して、水(5 mL)で希釈した。懸濁液を濾過した。固体を、MeCN(2 mL)に溶解した。溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～75%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(ジフルオロメチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(4.1 mg, 22%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：660.3；LC保持時間：2.47分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.82 - 7.75(m, 1H), 7.56 - 7.46(m, 4H), 7.39 - 7.18(m, 3H), 6.71 - 6.41(m, 1H), 4.90 - 4.79(m, 1H), 4.14 - 4.01(m, 1H), 3.91 - 3.77(m, 2H), 3.68 - 3.33(m, 1H), 2.76 - 2.52(m, 1H), 2.46 - 2.25(m, 2H), 2.18 - 1.94(m, 3H), 1.84 - 1.74(m, 1H), 1.63 - 1.37(m, 4H).

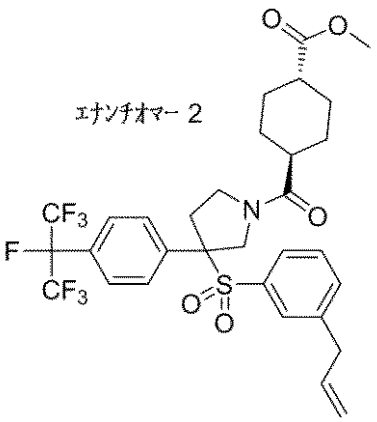
【０３７０】

実施例474

(1r,4r)-4-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸、エナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-アリルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２５０】

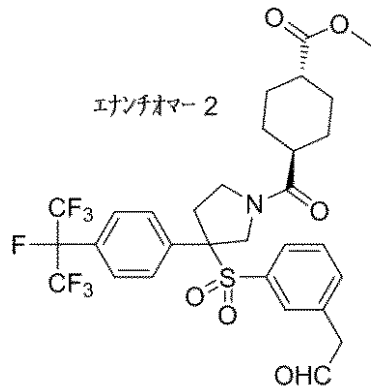


(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2(50 mg, 0.071 mmol, 実施例443の工程Aから)、アリルトリブチルスタンナン(47.1 mg, 0.142 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(5 mg, 7.12 μmol)の混合物を、ジオキサン(0.5 mL)に溶解した。バイアルに、真空-N_2の再充填サイクルを2回行ない脱気した。次いで、密封管を90℃で90分加熱した。追加のアリルトリブチルスタンナン(47 mg)およびビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(5 mg)を加えた。加熱を、更に90分間継続させた。0～100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-アリルフェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2(42.4 mg, 90%)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：664.2；1H NMR(400 MHz, -$CDCl_3$)δ 7.56 - 7.46(m, 2H), 7.45 - 7.38(m, 1H), 7.32 - 7.22(m, 2H), 7.18(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 5.88 - 5.72(m, 1H), 5.15 - 4.96(m, 2H), 4.82 - 4.73(m, 1H), 3.88(d, J=13.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.60(m, 4H), 3.49 - 3.38(m, 1H), 3.30 - 3.21(m, 2H), 2.63(dt, J=14.1, 9.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.28(m, 2H), 2.15 - 1.97(m, 3H), 1.82 - 1.73(m, 1H), 1.68 - 1.40(m, 5H).

【０３７１】

工程B：(1r,4r)-メチル 4-((3-(3-(2-オキソエチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２５１】



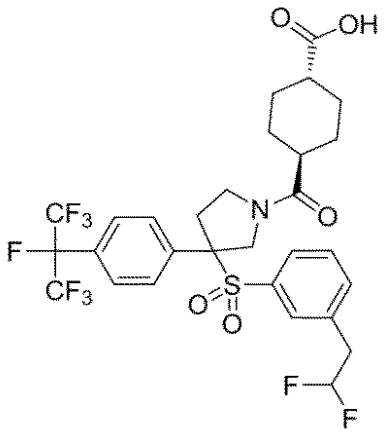
(1r,4r)-メチル 4-((3-((3-アリルフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(11.7 mg, 0.018 mmol)のエナンチオマー2を、-78℃でCH_2Cl_2(0.5 mL)中でオゾン分解し、その間青色の溶液は10分間維持された。次いで、過剰なオゾンを除去するために、酸素を吹き込んだ。溶液の色が無色に変化した後に、トリフェニルホスフィン/ポリスチレン(Nova Biochem)(75 mg, 0.075 mmol)を加えて、攪拌した混合物をゆっくりと周囲温度まで1時間昇温

させた。粗製物質を濾過して、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(2-オキソエチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(推定0.018 mmol)のエナンチオマー2のCH_2Cl_2溶液を得た。LC/MS(M+1)：666.2.

【０３７２】

工程C：(1r,4r)-4-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２５２】



(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.014 mL, 0.106 mmol)を、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(2-オキソエチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(推定0.018 mmol)のエナンチオマー2のCH_2Cl_2(0.5 mL)の攪拌溶液に加えた。混合物を、周囲温度で45分間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を、MeOH(0.18 mL)に溶解した。それに、1M NaOH(0.18 mL)を加えた。混合物を、周囲温度で19時間攪拌した。更にMeOH(0.9 mL)および1M NaOH(0.54 mL)を加えて、混合物を、更に7時間攪拌した。粗製物質を、1M HCl(0.54 mL)を用いて中和して、水(5 mL)で希釈した。懸濁液を濾過した。固体を、MeCN(2 mL)に溶解した。溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5のアセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～70%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(3.5 mg, 28%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：674.3；LC保持時間：2.49分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.57 - 7.47(m, 3H), 7.39 - 7.30(m, 1H), 7.30 - 7.17(m, 4H), 6.07 - 5.75(m, 1H), 4.90 - 4.79(m, 1H), 4.14 - 3.97(m, 1H), 3.89 - 3.75(m, 2H), 3.66 - 3.34(m, 1H), 3.14 - 3.00(m, 2H), 2.69(dt, J=14.3, 9.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.24(m, 2H), 2.18 - 1.91(m, 3H), 1.77(d, J=13.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.37(m, 4H).

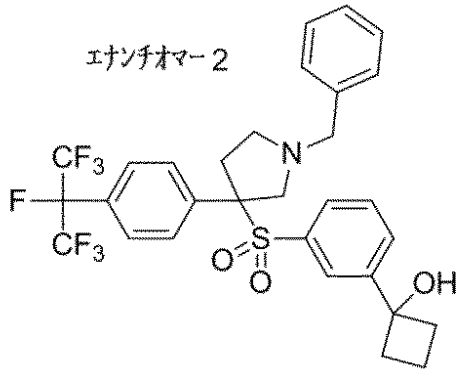
【０３７３】

実施例475

(1r,4r)-4-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：1-(3-(1-ベンジル-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イルスルホニル)フェニル)シクロブタノールのエナンチオマー2

【化２５３】

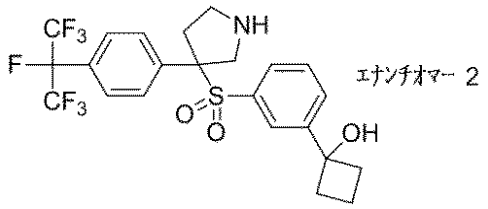


2.5M n-ブチルリチウム/ヘキサン(47.4 μL, 0.119 mmol)を、-78℃で、N_2下にて、1-ベンジル-3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(37 mg, 実施例470の工程Aから0.059 mmol)のエナンチオマー2のTHF(593 μL)の攪拌溶液に加えた。11分後に、-78℃でシクロブタン(18 mg, 0.257 mmol)を加えた。混合物を、更に50分間-78℃で攪拌した。反応を、飽和NH_4Cl(2 mL)を-78℃で加えてクエンチして、次いで周囲温度まで昇温させた。THF層を、分離して、濃縮した。得られる油状物(推定0.059 mmol)を、MeOH(2 mL)に溶解して、さらなる精製をせずに工程Bに使用した。LC/MS(M+1)：616.2.

【０３７４】

工程B：1-(3-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イルスルホニル)フェニル)シクロブタノールのエナンチオマー2

【化２５４】

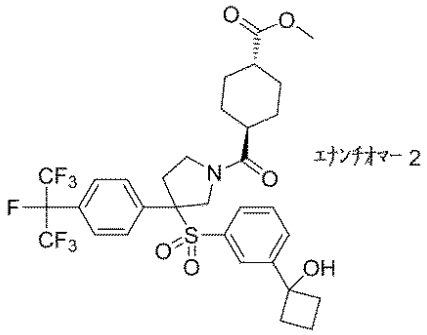


1-(3-(1-ベンジル-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イルスルホニル)フェニル)シクロブタノール(推定0.059 mmol)のエナンチオマー2のMeOH(2 mL)溶液に、パールマン触媒(11 mg)を加えた。混合物を、周囲温度で、65時間、50 psi H_2下において水素化した。追加のパールマン触媒(11 mg)を、次いで1M HCl(0.18 mL)に加えた。混合物を、更に23時間50 psi H_2下にて水素化した。混合物を濾過した。濾液を、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna Axia-C18, 30 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：10分かけて0～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、純粋でない1-(3-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イルスルホニル)フェニル)シクロブタノール(19.7 mg)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：526.1.

【０３７５】

工程C：(1r,4r)-メチル 4-((3-(3-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２５５】

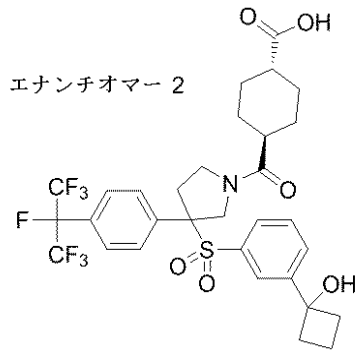


実施例1の工程Dと同様にして、純粋でない1-(3-((3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)スルホニル)フェニル)シクロブタノールのエナンチオマー2(19.7 mg, 推定0.031 mmol)を、白色固体として(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(12.5 mg, 59%)のエナンチオマー2に変換した。LC/MS(M+1)：694.2.

【０３７６】

工程D：(1r,4r)-4-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２５６】



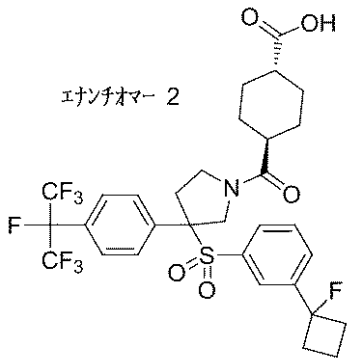
(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(5 mg, 7.21 μmol)のエナンチオマー2のMeOH(0.4 mL)溶液および1M NaOH(180 μL, 0.180 mmol)を、周囲温度で70分攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna-C18, 21 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：10分かけて0～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(2.8 mg, 54%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：680.2. LC保持時間：0.96分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.83 - 7.62(m, 2H), 7.51(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.20(m, 3H), 7.15 - 7.00(m, 1H), 4.89 - 4.78(m, 1H), 4.12 - 3.96(m, 1H), 3.88 - 3.72(m, 2H), 3.27 - 3.05(m, 1H), 2.76 - 2.49(m, 1H), 2.44 - 2.24(m, 5H), 2.16 - 1.92(m, 4H), 1.84 - 1.71(m, 1H), 1.67 - 1.36(m, 6H).

【０３７７】

実施例476

(1r,4r)-4-((3-(3-(1-フルオロシクロブチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２５７】



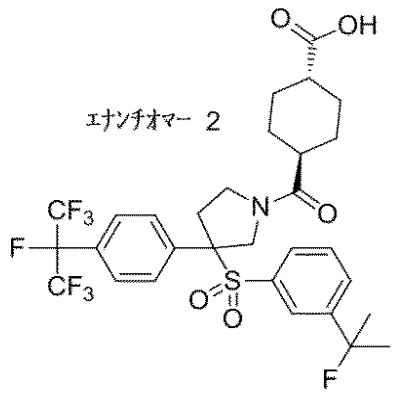
(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.01 mL, 0.076 mmol)を、(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(3.2 mg, 4.61 μmol 実施例475の工程Cからの)のエナンチオマー2の攪拌したCH_2Cl(0.4 mL)溶液に加えた。混合物を、周囲温度で90分攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を、MeOH(0.18 mL)に溶解した。それに、1M NaOH(0.1 mL)を加えた。混合物を、周囲温度で17時間攪拌した。追加のMeOH(0.54 mL)および1M NaOH(0.28 mL)および前記混合物を、さらに7時間攪拌した。粗製生成物を1M HCl(0.38 mL)で中和した。粗製生成物を以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna-C18, 21 x 100 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：10分かけて0～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(1-フルオロシクロブチル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(1.5 mg, 45%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：682.2；LC保持時間：1.05分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.75(dd, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.35(m, 4H), 7.33 - 7.20(m, 3H), 4.89 - 4.79(m, 1H), 4.14 - 3.99(m, 1H), 3.90 - 3.74(m, 2H), 3.67 - 3.33(m, 1H), 2.77 - 2.47(m, 3H), 2.44 - 2.24(m, 4H), 2.18 - 1.95(m, 4H), 1.80 - 1.41(m, 6H).

【０３７８】

実施例477

(1r,4r)-4-((3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２５８】



実施例475および476の合成と同様にして、1-ベンジル-3-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジンのエナンチオマー2を、5工程中で、(1r,4r)-4-(3-(3-(2-フルオロプロパン-2-イル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2に変換した。LC/MS(M+1)：670.3；LC保持時間：1.87分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.70 - 7.64(m, 1H), 7.58 - 7.50(m, 2H), 7.48 - 7.38(m, 2H), 7.36 - 7.17(m, 3H), 4.88 - 4.80(m, 1H), 4.15 - 3.99(m, 1H), 3.87 - 3.59(m, 2H), 2.75 - 2.50(m, 1H), 2.46 - 2.24(m, 2H), 2.17 - 1.94(m, 4H), 1.85 - 1.73(m, 1H), 1.62 - 1.38(m, 10H).

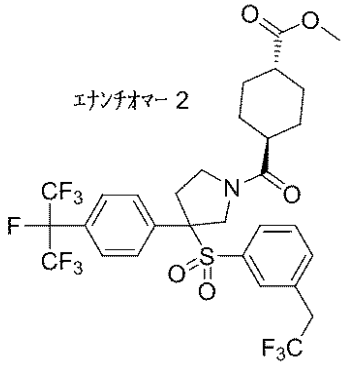
【０３７９】

実施例478

(1r,4r)-4-((3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-メチル 4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２５９】

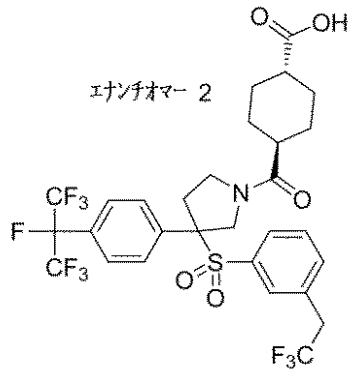


(1r,4r)-メチル 4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(58.5 mg, 0.039 mmol, 実施例467の工程Aから)のエナンチオマー2、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(24 mg, 0.041 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(14.5 mg, 0.016 mmol)および炭酸セシウム(130 mg, 0.399 mmol)の攪拌したジオキサン(1 mL)溶液を、真空-N_2の再充填サイクルを2回行ない、脱気した。1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン(124.5 mg, 0.593 mmol)および水(25 mg, 1.388 mmol)を加えた。密封管を、真空-N_2の再充填サイクルを、2回行い脱気して、90℃で2時間加熱した。0～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(1r,4r)-メチル 4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(24.5 mg, 85%)のエナンチオマー2を、オフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+1)：706.6.

【０３８０】

工程B：(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２６０】



(1r,4r)-メチル 4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(24.5 mg, 0.035 mmol)のエナンチオマー2を、THF(0.18 mL)に溶解した。それに、1M NaOH(0.18 mL)およびMeOH(0.18 mL)を加えた。混合物を、周囲温度で70分間攪拌した。粗製物質を、1M HCl(0.18 mL)を加えることにより中和して、次いで濃縮した。得られる懸濁水溶液を、水(2 mL)で希釈して、次いで濾過した。固体を、水(2 mL)で洗い、真空で終夜乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(15.2 mg, 63%)のエナンチオマー2を白色固体として得た。

LC/MS(M+1)：692.2；LC保持時間：1.03分(HPLC分析の方法I)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.60(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.47(m, 2H), 7.42 - 7.17(m, 5H), 4.90 - 4.79(m, 1H), 4.14 - 3.97(m, 1H), 3.90 - 3.74(m, 2H), 3.39 - 3.33(m, 3H), 2.76 - 2.48(m, 1H), 2.45 - 2.24(m, 2H), 2.19 - 2.03(m, 2H), 1.99 - 1.92(m, 1H), 1.78(d, J=12.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.36(m, 4H).

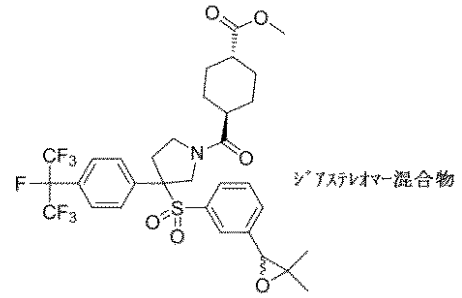
【０３８１】

実施例479

(1r,4r)-4-(3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

工程A：(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのジアステレオマー混合物

【化２６１】



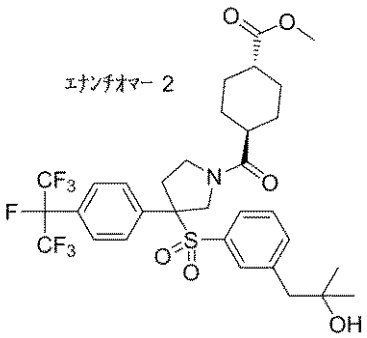
mCPBA(19 mg, 77wt%, 0.085 mmol)の$CHCl_3$(0.5 mL)溶液および(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)フェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(48.5 mg, 0.072 mmol, 実施例463の前駆体から)のエナンチオマー2を、周囲温度で1時間攪拌した。飽和$NaHCO_3$(2 mL)を加えて、10分間激しく撹拌した。相分離の後に、有機層を、10% LiCl(2 mL)で洗い、次いで濃縮した。0～100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボ

ニル)シクロヘキサンカルボキシレート(31 mg, 62%)のジアステレオマー混合物を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：694.2；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ 7.57 - 7.46(m, 3H), 7.38 - 7.28(m, 2H), 7.26 - 7.11(m, 3H), 4.88 - 4.72(m, 1H), 4.11 - 3.99(m, 1H), 3.94 - 3.85(m, 1H), 3.78 - 3.66(m, 4H), 3.52 - 3.36(m, 1H), 2.64(dtd, J=14.0, 9.2, 4.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.28(m, 2H), 2.16 - 1.98(m, 2H), 1.84 - 1.37(m, 10H), 1.01 - 0.95(m, 3H).

【０３８２】

工程B：(1r,4r)-メチル 4-((3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレートのエナンチオマー2

【化２６２】

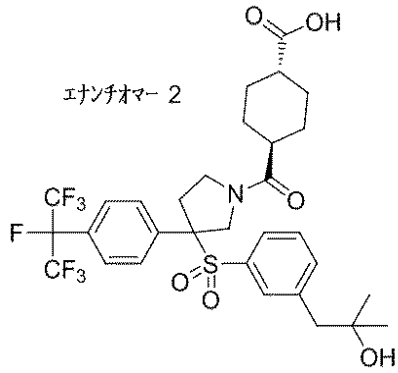


10wt% パラジウム炭素(5 mg, 4.47 μmol)を、(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-(3,3-ジメチルオキシラン-2-イル)フェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(31 mg, 0.045 mmol)のジアステレオマー/酢酸エチル(0.5 mL)、ギ酸(6.86 μL, 0.179 mmol)およびトリエチルアミン(0.025 mL, 0.179 mmol)の撹拌した懸濁液に加えた。混合物を、周囲温度で19時間攪拌した。追加のギ酸(0.343 mL)、トリエチルアミン(0.25 mL)およびパラジウム炭素(15 mg)を加えた。混合物を、さらに27時間攪拌した。粗製物質を濾過した。濾液を濃縮した。得られる残留物を、10% LiCl(2 mL)で希釈して、白色固体を析出させた。固体を、濾過により収集して、水(4 mL)で洗った。固体を、真空で乾燥させて、(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(21.8 mg, 70%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：696.2；1H NMR(500 MHz,-$CDCl_3$)δ 7.53 - 7.43(m, 3H), 7.37 - 7.31(m, 1H), 7.26 - 7.14(m, 3H), 7.13 - 7.02(m, 1H), 4.85 - 4.77(m, 1H), 4.09 - 4.01(m, 1H), 3.91 - 3.81(m, 1H), 3.75 - 3.64(m, 4H), 2.72 - 2.58(m, 2H), 2.42 - 2.29(m, 2H), 2.18 - 1.97(m, 3H), 1.80 - 1.73(m, 1H), 1.70 - 1.34(m, 7H), 1.24 - 1.13(m, 6H).

【０３８３】

工程C：(1r,4r)-4-(3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２６３】



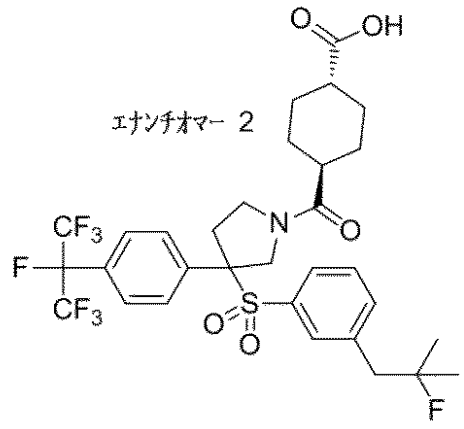
(1r,4r)-メチル 4-(3-(3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(8 mg, 0.011 mmol)のエナンチオマー2を、MeOH(0.5 mL)に溶解した。それに、1M NaOH(0.18 mL)を加えた。混合物を、周囲温度で18時間攪拌した。粗製物質を、1M HCl(0.18 mL)を加えて中和した。溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて20～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(7.9 mg, 59%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：682.3；LC保持時間：1.70分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物) δ 7.51 - 7.44(m, 3H), 7.39 - 7.15(m, 4H), 7.02 - 6.94(m, 1H), 4.91 - 4.80(m, 1H), 4.13 - 3.96(m, 1H), 3.88 - 3.74(m, 2H), 3.65 - 3.32(m, 1H), 2.73 - 2.50(m, 3H), 2.44 - 2.24(m, 2H), 2.16 - 1.91(m, 3H), 1.77(d, J=13.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.37(m, 4H), 1.17 - 1.09(m, 6H).

【０３８４】

実施例480

(1r,4r)-4-((3-(3-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー2

【化２６４】



(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(2.5 μL, 0.019 mmol)を、(1r,4r)-メチル 4-(3-((3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(13 m

g, 0.019 mmol, 実施例479の工程Bから)のエナンチオマー2のCH_2Cl_2(0.5 mL)撹拌溶液に加えた。混合物を、周囲温度で40分間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を、MeOH(0.5 mL)およびTHF(0.2 mL)に溶解した。それに1M NaOH(0.18 mL)を加えた。混合物を、周囲温度で19時間攪拌した。粗生成物を1M HCl(0.18 mL)で中和した。溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～85%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(3-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)フェニルスルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(7.9 mg, 59%)のエナンチオマー2を得た。LC/MS(M+1)：684.3；LC保持時間：1.94分(HPLC分析の方法B)；1H NMR(500 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.53 - 7.44(m, 3H), 7.37 - 7.12(m, 5H), 4.88 - 4.80(m, 1H), 4.13 - 3.96(m, 1H), 3.89 - 3.74(m, 2H), 3.64 - 3.32(m, 1H), 2.93 - 2.50(m, 3H), 2.44 - 2.25(m, 2H), 2.18 - 1.91(m, 3H), 1.77(d, J=13.4 Hz, 1H), 1.64 - 1.40(m, 4H), 1.32 - 1.20(m, 6H).

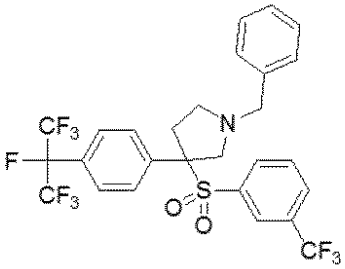
【０３８５】

実施例481

(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー1

工程A：rac-1-ベンジル-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン

【化２６５】



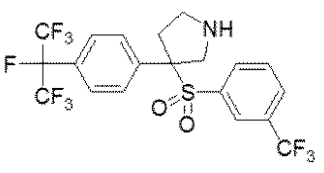
ラセミ体

実施例441の合成と同様にして、4工程にて、rac-1-ベンジル-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン(434 mg)を、2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールおよびナトリウム 3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルフィネートから製造した。LC/MS(M+1)：614.1；1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)δ 7.86 - 7.80(m, 1H), 7.61(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46(m, 4H), 7.38 - 7.27(m, 7H), 3.80 - 3.67(m, 3H), 3.27(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.13 - 3.04(m, 1H), 3.03 - 2.95(m, 1H), 2.80(td, J=8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.62 - 2.51(m, 1H).

【０３８６】

工程B：rac-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン

【化２６６】



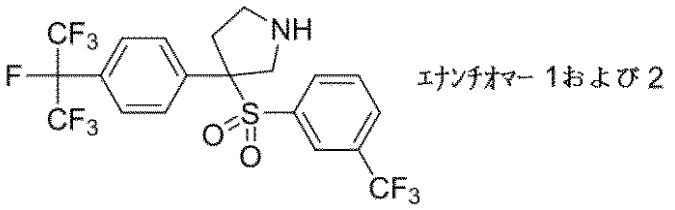
ラセミ体

rac-1-ベンジル-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピロリジン(434 mg, 0.707 mmol)、パールマン触媒(49.7 mg, 20wt%, 0.071 mmol)および1M HCl(0.707 mL, 0.707 mmol)のMeOH(5 mL)撹拌溶液を、50 psi H_2下において、周囲温度で18時間、水素化した。粗製物質を濾過した。濾液を濃縮して、rac-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン(390 mg)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：524.1.

【０３８７】

工程C：3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジンのエナンチオマー1および2

【化２６７】

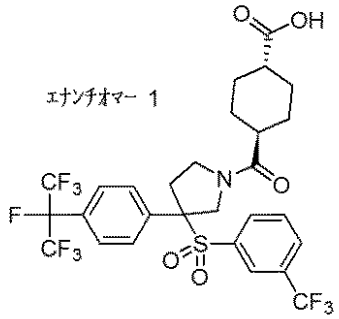


rac-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン(390 mg)を、分取キラルSFC(Chiralpak AD-H 5x25 cm, 5μm 粒子, 10% メタノール/CO_2(0.2% NH_4OHを含む), 150 mL/min)により、そのホモキラル成分に分離して、エナンチオマー1(0.1477 g, 39%収率)としてカラムの第一溶出物を得て、エナンチオマー2(0.1610 g, 42%収率)として第二溶出物を得た。エナンチオマー1についての分析データ：LC/MS(M+1)：524.3；キラルHPLC保持時間：2.46 min(Chiralpak AD-H 0.46x25 cm, 5μm 粒子, 10% メタノール/CO_2(0.2% NH_4OHを含む), 3 mL/min)；1H NMR(500MHz,-$CDCl_3$) δ 7.84(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.56(m, 1H), 7.55 - 7.49(m, 3H), 7.37(s, 1H), 7.18(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.20(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.49(m, 1H), 3.31(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.16 - 3.05(m, 2H), 2.52 - 2.43(m, 1H).エナンチオマー2についての分析データ：LC/MS(M+1)：524.2；キラルHPLC保持時間：3.22 min(Chiralpak AD-H 0.46x25 cm, 5μm 粒子, 10% メタノール/CO_2(0.2% NH_4OHを含む), 3 mL/min)；1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)δ 7.85(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.71(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.49(m, 3H), 7.36(s, 1H), 7.17(d, J=8.5 Hz, 2H), 4.31(d, J=13.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.62(m, 1H), 3.45(d, J=13.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.15(m, 2H), 2.57 - 2.51(m、1H).

【０３８８】

工程D：(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸のエナンチオマー1

【化２６８】



ヒューニッヒ塩基(30 μL, 0.172 mmol)を、3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)ピロリジン(14 mg, 0.027 mmol)のエナンチオマー1、(1r,4r)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(14 mg, 0.075 mmol)およびBOP(27 mg, 0.061 mmol)のアセトニトリル(0.5 mL)溶液に加えた。混合物を、周囲温度で1時間撹拌した。M NaOH(0.18 mLを加えた。混合物を、17時間撹拌

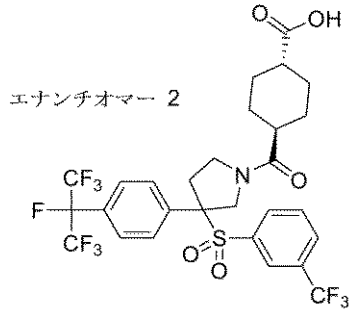
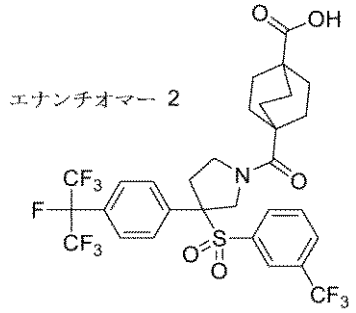
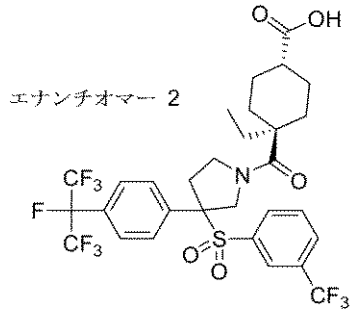
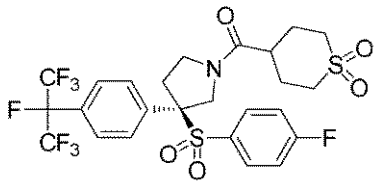
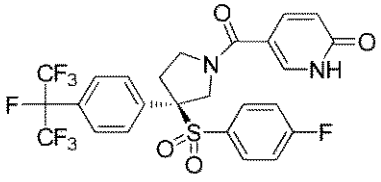
した。追加の1M NaOH(0.54 mL)を加えた。混合物を、さらに3時間攪拌して、次いでMeOH(1 mL)で希釈した。溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、(1r,4r)-4-(3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(16.6 mg, 92%)のエナンチオマー1を得た。LC/MS(M+1)：678.0；LC保持時間：1.928分(HPLC分析の方法B)；1H NMR (400 MHz, 1：1の$CDCl_3$-CD_3OD混合物)δ 7.91(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.62(m, 2H), 7.57 - 7.50(m, 2H), 7.35 - 7.19(m, 3H), 4.92 - 4.79(m, 1H), 4.15 - 4.05(m, 1H), 3.90 - 3.77(m, 2H), 3.69 - 3.33(m, 1H), 2.58 - 2.38(m, 1H), 2.35 - 2.24(m, 1H), 2.16 - 1.95(m, 3H), 1.78(d, J=10.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.38(m, 4H).

【０３８９】

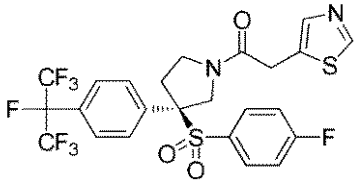
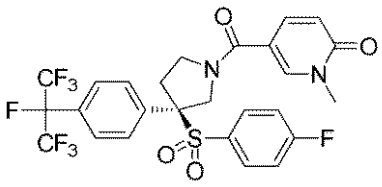
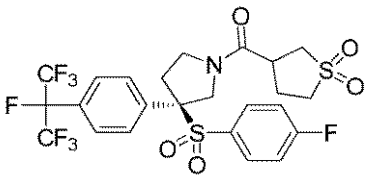
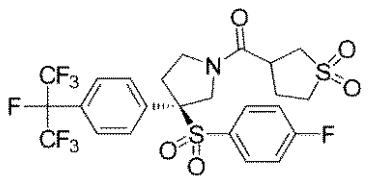
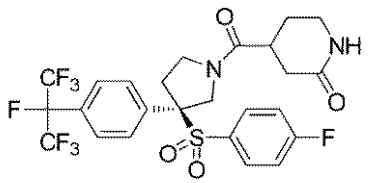
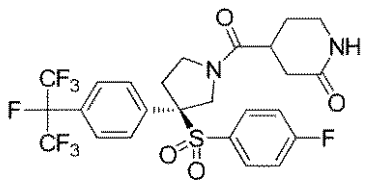
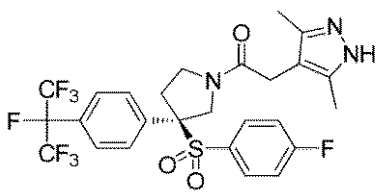
以下の表6における実施例482～484を、上記実施例481の工程Dに概説した方法と同じ方法にて製造した。実施例485～516を、前記実施例について記述された条件を用いて合成した。

【表６－１】

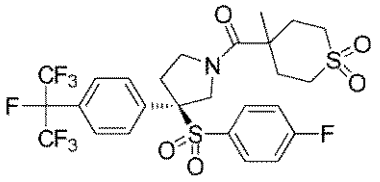
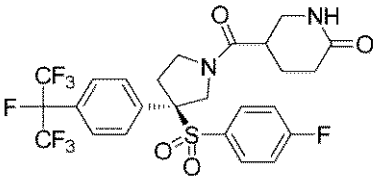
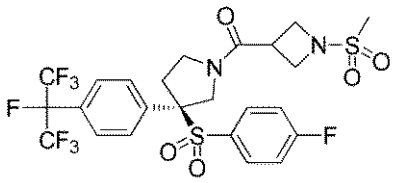
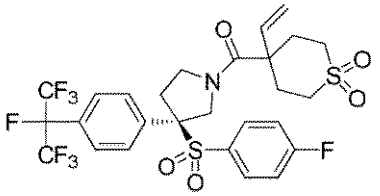
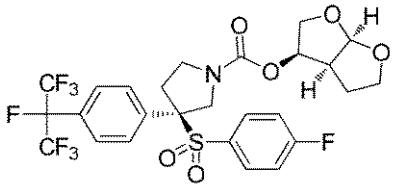
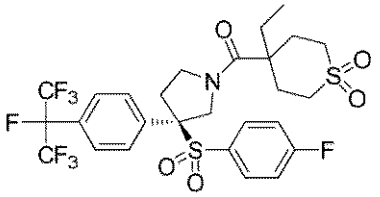
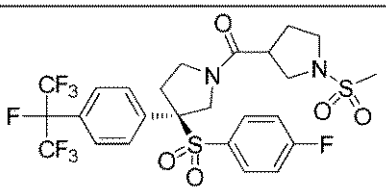
表 6

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
482		678.2	1.78	B
483		704.2	1.89	B
484		706.2	2.00	B
485		634.7	11.3	J
486		595.2	1.76	B

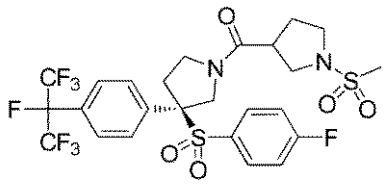
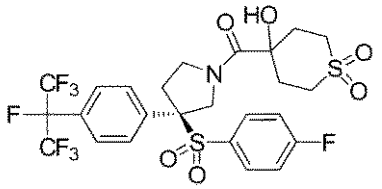
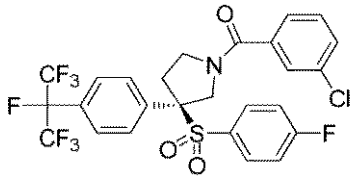
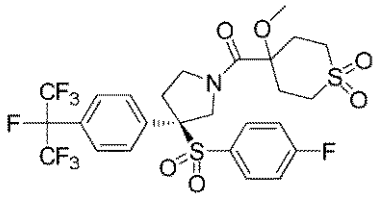
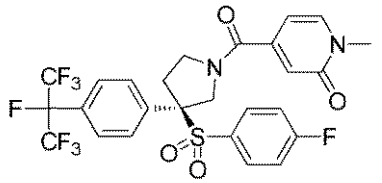
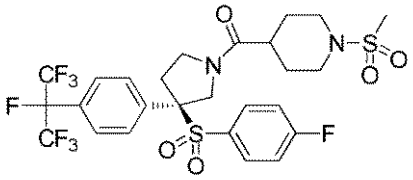
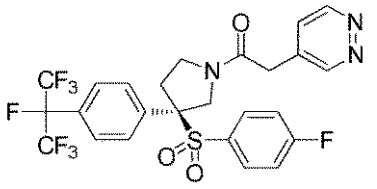
【表６－２】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
487		599.1	1.95	B
488		609.2	1.83	B
489	 ジアステレオマー 1	620.4	11.5	J
490	 ジアステレオマー 2	620.4	11.5	J
491	 ジアステレオマー 1	599.2	1.145	K
492	 ジアステレオマー 2	599.1	1.148	K
493		610.4	10.3	J

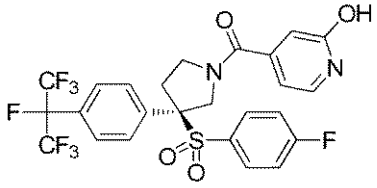
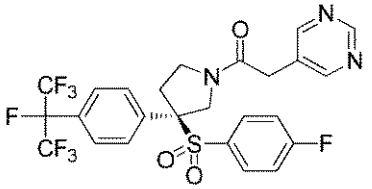
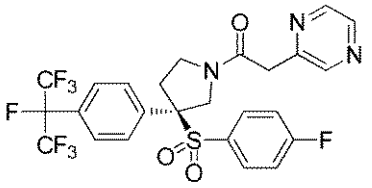
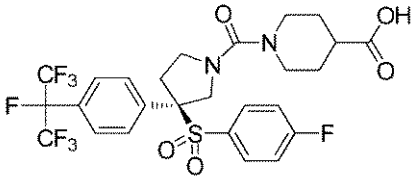
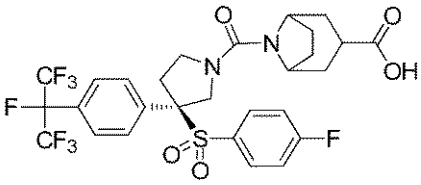
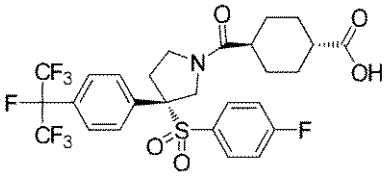
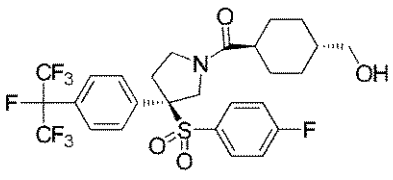
【表６－３】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
494		648.1	11.8	J
495	 ジアステレオマー 1	599.1	1.13	K
496		635.3	1.96	B
497		660.3	2.09	B
498		647.3 (M+18)	2.11	B
499		662.4	12.1	J
500	 ジアステレオマー 1	649.4	11.6	J

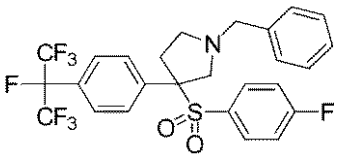
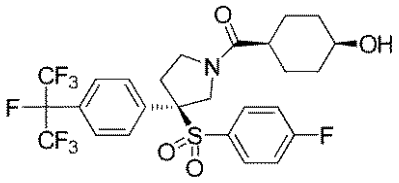
【表６－４】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
501	 ジアステレオマー２	649.4	11.6	J
502		650.3	1.95	B
503		612.2	2.41	B
504		664.1	2.04	B
505		609.3	1.85	C
506		663.1	1.98	C
507		593.9	1.88	B

【表６－５】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
508		595.3	1.77	C
509		594.1	1.83	C
510		594.2	1.91	C
511		629.2	1.65	B
512		655.1	1.85	B
513		628.5	12.94	L
514		614.2	1.98	B

【表６－５】

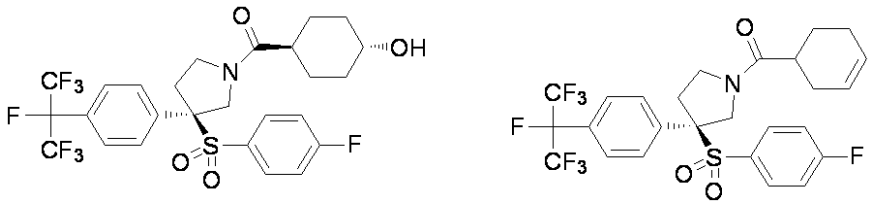
実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
515		564.3	11.30	J
516		600.5	1.228	K

【０３９０】

実施例517および518

((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メタノンおよびシクロヘキサ-3-エン-1-イル((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンの各々

【化２６９】



フラスコに、実施例516からの((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メタノン(70 mg, 0.117 mmol)、4-ニトロ安息香酸(78 mg, 0.467 mmol)、トリフェニルホスフィン(119 mg, 0.455 mmol)および無水テトラヒドロフラン(3 ml)を入れた。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.091 ml, 0.461 mmol)を、0℃で窒素下に滴加した。添加が完了して、溶液を、室温で終夜攪拌した。溶媒および他の揮発性物質の反応成分を、減圧下にて除去した。フラッシュクロマトグラフィーの精製(12g シリカゲルカラム、酢酸エチル/ヘキサンの5～100%からのグラジエント溶出)により、粗製エステル生成物を得た。

【０３９１】

エステルを、メタノール(2 mL)およびジエチルエーテル(1 mL)に溶解した。2M NaOH水溶液(0.2 mL, 0.400 mmol)を加えた。混合物を、RTで2時間攪拌した。混合物を、酢酸で中和して、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～95% B、次いで100% Bで6分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メタ

ノン(5.3 mg, 0.0088 mmol, 7.6%収率)およびシクロヘキサ-3-エン-1-イル((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(15.7 mg, 0.027 mmol, 23%収率)を得た。

((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)((1r,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メタノンについての分析データ：LC/MS(M+1)：600.2；LC保持時間：1.89分(HPLC分析の方法B)；^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 7.59(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.33(m, 4H), 7.32 - 7.24(m, 2H), 4.85 - 4.66(m, 2H), 4.13 - 3.27(m, 4H), 3.22 - 2.93(m, 1H), 2.77 - 2.53(m, 1H), 2.22 - 1.54(m, 5H), 1.41 - 1.06(m, 4H).

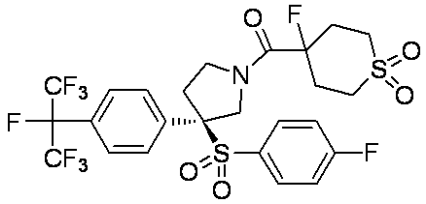
シクロヘキサ-3-エン-1-イル((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンについての分析データ：LC/MS(M+1)：582.2；LC保持時間：2.27分(HPLC分析の方法B)；^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.54(m, 2H), 7.50 - 7.33(m, 4H), 7.33 - 7.22(m, 2H), 5.78 - 5.61(m, 2H), 4.87 - 4.68(m, 1H), 4.17 - 3.28(m, 3H), 3.22 - 2.53(m, 3H), 2.29 - 1.83(m, 4H), 1.81 - 1.34(m, 2H).

【０３９２】

実施例519

(R)-(4-フルオロ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化２７０】



DAST(0.012 mL, 0.092 mmol)を、RTで窒素下において、(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノン(20 mg, 0.031 mmol)の攪拌したCH_2Cl_2(1 mL)溶液に加えた。溶液をRTで終夜攪拌した。反応を、飽和ナトリウム重炭酸水溶液(1.5 mL)でクエンチした。水層を、EtOAc(2 x 1 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて35～75%B、次いで75%Bで5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。(R)-(4-フルオロ-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(9.4 mg, 47%収率)を得た。LC/MS(M+1)：652.1；LC保持時間：2.03分(HPLC分析の方法B)；^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) γ 7.64 - 7.56(m, 2H), 7.46 - 7.33(m, 4H), 7.33 - 7.25(m, 2H), 5.09 - 4.76(m, 1H), 4.27 - 3.83(m, 2H), 3.62 - 3.10(m, 6H), 3.06 - 2.68(m, 1H), 2.62 - 2.35(m, 4H).

【０３９３】

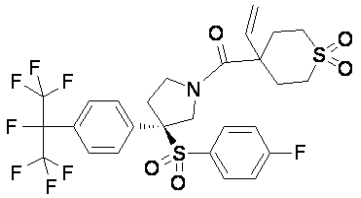
実施例520

(4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

工程A：(R)-(1,1-ジオキシド-4-ビニルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フル

オロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン

【化２７１】

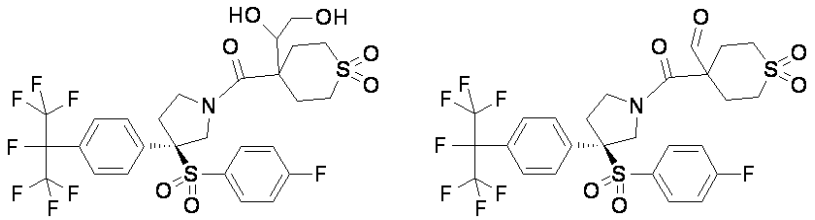


(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(300 mg, 0.634 mmol)、4-ビニルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド(155 mg, 0.760 mmol)[PCT国際出願2013185093]、ヒューニッヒ塩基(0.332 mL, 1.901 mmol)および無水DMF(3 mL)の撹拌混合物に、RTで窒素下にてHATU(361 mg, 0.951 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間撹拌して、濃縮した。残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)で処理して、酢酸エチル(3 x 3 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーの精製(12g シリカゲルカラム, 0～100%の酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント溶出)により、(R)-(1,1-ジオキシド-4-ビニルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(360 mg, 0.546 mmol, 86 %収率)を得た。LC/MS(M+1)：660.4；LC保持時間：1.32分(HPLC分析の方法K).

【０３９４】

工程B：(4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンおよび(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボアルデヒド 1,1-ジオキシド

【化２７２】



(R)-(1,1-ジオキシド-4-ビニルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(335 mg, 0.508 mmol)/THF(3 mL)の透明な溶液に、RTで、50% NMO/水(0.316 mL, 1.524 mmol)および四酸化オスミウムの2.5% tert-ブタノール溶液(0.191 mL, 0.015 mmol)を順に加えた。溶液を、RTで2時間激しく撹拌した。さらに50% NMO/水(0.316 mL, 1.524 mmol)および四酸化オスミウム(0.4 mL)の2.5% tert-ブタノール溶液をRTで加えた。混合物を、RTで終夜撹拌した。追加の四酸化オスミウム(0.4 mL)の2.5% tert-ブタノール溶液を、RTで加えた。混合物を、RTで終夜、そして60℃で4時間撹拌した。

【０３９５】

混合物の6%を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～85%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。(4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)((R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)

ピロリジン-1-イル)メタノン(20 mg, 0.029 mmol, 5.7 %収率). LC/MS(M+1)：694.2；LC保持時間：1.78分(HPLC分析の方法B)。残りの混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(435 mg, 2.032 mmol)/H_2O(4 mL)の溶液を加えた。混合物を、RTで窒素下にて30分間激しく攪拌した。混合物を、酢酸エチル(3 x 3 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製(12g シリカゲルカラム、20～80%の酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント溶出)により、(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボアルデヒド 1,1-ジオキシド(280 mg, 0.423 mmol, 83 %収率)を固体として得た。LC/MS(M+1)：662.5；LC保持時間：1.28分(HPLC分析の方法K).

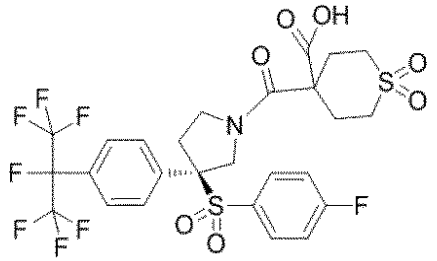
【０３９６】

実施例521

(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド

工程A：(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド

【化２７３】

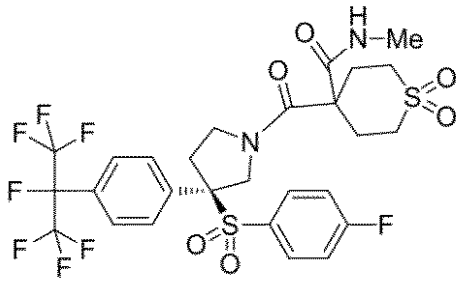


(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボアルデヒド 1,1-ジオキシド(100 mg, 0.151 mmol)、塩化ナトリウム(42.7 mg, 0.378 mmol)、リン酸二水素カリウム(123 mg, 0.907 mmol)、2-メチル-2-ブテン(0.227 ml, 0.453 mmol)、THF(3 mL)、t-BuOH(1 mL)およびH_2O(4 mL)の混合物を、0℃で3時間激しく攪拌した。AcOH(0.078 mL, 1.360 mmol)を加えた。混合物を、次いでヘキサン(4 mL)で希釈した。水層を、分離して、酢酸エチル(3 x 2 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、塩水(1 mL)で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、粗製(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド(120 mg, 0.177 mmol, 117 %収率)を固体として得た。粗生成物を、次工程にそのまま使用した。LC/MS(M+1)：678.5；LC保持時間：1.19分(HPLC分析の方法K).

【０３９７】

工程B：(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド

【化２７４】



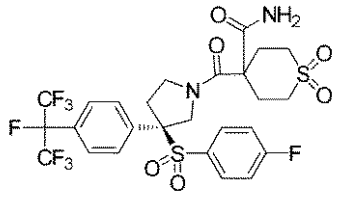
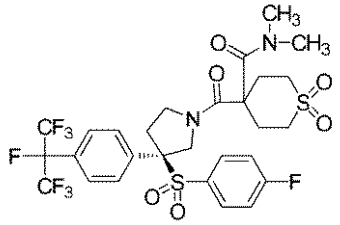
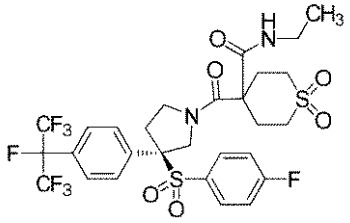
(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド(23 mg, 0.034 mmol)、ヒューニッヒ塩基(0.024 mL, 0.136 mmol)および無水CH_2Cl_2(1 mL)の攪拌した混合物を、RTで窒素下にてBOP(30.0 mg, 0.068 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌して、メチルアミンの2M THF溶液(0.170 mL, 0.339 mmol)を加えた。混合物を、RTで終夜攪拌して、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：20分かけて25～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキシド(17 mg, 0.024 mmol, 72 %収率)を得た。LC/MS(M+1)：691.2；LC保持時間：1.90分(HPLC分析の方法B).

【０３９８】

以下の表7における実施例を、上記実施例に概説した方法と同じ方法で製造した。

【表７】

表７

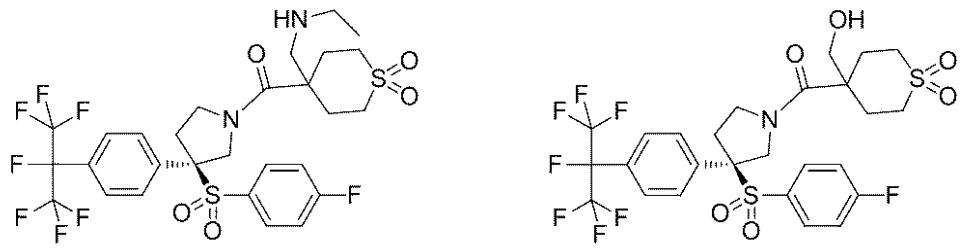
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
522		677.3	1.82	B
523		705.2	1.99	B
524		705.2	1.98	B

【０３９９】

実施例525および526

(R)-(4-((エチルアミノ)メチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンおよび(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノン

【化２７５】



DCE(1.0 ml)中の(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボアルデヒド 1,1-ジオキシド(20 mg, 0.030 mmol)、エチルアミン塩酸塩(12.33 mg, 0.151 mmol)および酢酸カリウム(29.7 mg, 0.302 mmol)の混合物に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(12.81 mg, 0.060 mmol)に加えた。反応を、RTで終夜攪拌した。反応が

完了するまで、更に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを加えた。NaOH水溶液(1N, 1 mL)および水(1 mL)を加えた。水層を分離して、酢酸エチル(2 x 1 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：19分かけて30～80% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。(R)-(4-((エチルアミノ)メチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン(13 mg, 60 %収率)および(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノン(8.9 mg, 40 %収率)を得た。

(R)-(4-((エチルアミノ)メチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)メタノンについての分析データ：LC/MS(M+1)：691.3；LC保持時間：1.95分(HPLC分析の方法B).

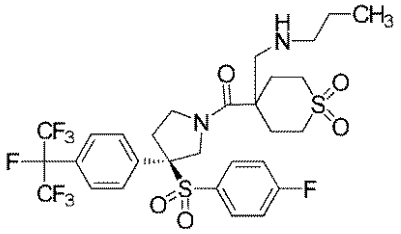
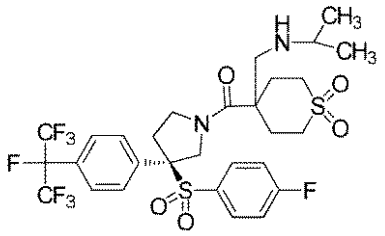
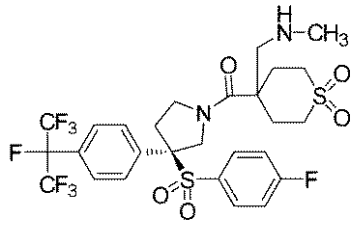
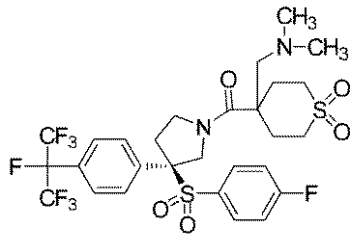
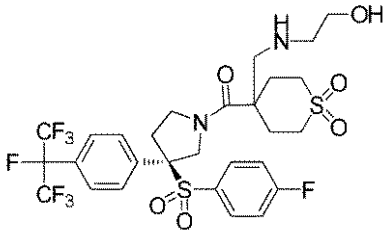
(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノンについての分析データ：LC/MS(M+1)：664.2；LC保持時間：1.87分(HPLC分析の方法B).

【０４００】

以下の表8において実施例を、上記実施例に概説した方法と類似した方法で製造した。

【表８】

表 8

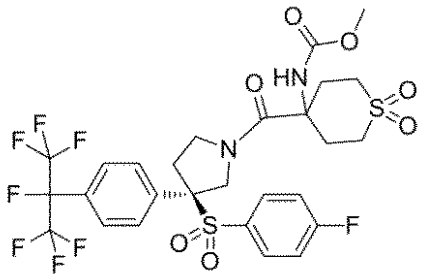
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
527		705.3	2.11	B
528		705.2	2.06	B
529		677.2	1.86	B
530		691.2	2.11	B
531		707.2	1.80	B

【０４０１】

実施例532

(R)-メチル(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)カルバメート

【化２７６】



ヒューニッヒ塩基(9.67 μl、0.055 mmol)を、窒素雰囲気下にて、RTで、(R)-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド(25 mg, 0.037 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(0.016 mL, 0.074 mmol)および無水トルエン(0.5 mL)の攪拌した混合物に加えた。混合物を、80℃で2時間攪拌した。MeOH(0.5 mL)を加えた。得られる混合物を、65℃で終夜攪拌した。溶媒を、減圧除去した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～85%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。

この物質を、以下の条件を用いてさらに分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：20分かけて35～75% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。

(R)-メチル(4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)カルバメート(1.7 mg, 5%収率)を得た。LC/MS(M+1)：707.1；LC保持時間：1.91分(HPLC分析の方法B).

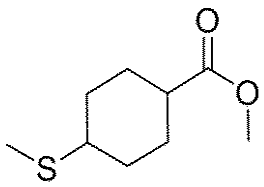
【０４０２】

実施例533および534

(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタノンのジアステレオマー1および2

工程A：メチル 4-(メチルチオ)シクロヘキサンカルボキシレート

【化２７７】



無水ピリジン(8 ml)中のエチル 4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート(1.873 ml, 11.61 mmol)の攪拌した溶液に、RTで窒素下にて、p-トルエン塩化スルホニル(2.214 g, 11.61 mmol)を加えた。混合物を、RTで窒素下にて2時間、そして40℃で2時間攪拌した。水(6 mL)を加えて、クエンチして、反応混合物を、K_2CO_3固体(2.8 g)を用いてゆっくりと塩基性とした。水層を分離して、酢酸エチル(2 x 2 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮した。

【０４０３】

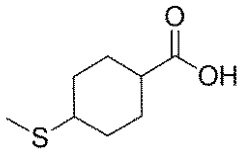
残留物を、ナトリウムチオメトキシド(0.977 g, 13.94 mmol)、アセトン(20 ml)および

メタノール(5 ml)と混合した。混合物を、RTで3日間攪拌した。固体を濾過して、ジエチルエーテルで洗った。濾液を濃縮した。残留物を、水(3 mL)で混合して、エーテル(3 x 3 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーの精製(40g シリカゲルカラム、0～20%のジエチルエーテル/ヘキサンからのグラジエント溶出)により、メチル 4-(メチルチオ)シクロヘキサンカルボキシレート(0.23 g, 1.222 mmol, 10.52 %収率)を液体として得た。

【０４０４】

工程B：4-(メチルチオ)シクロヘキサンカルボン酸

【化２７８】

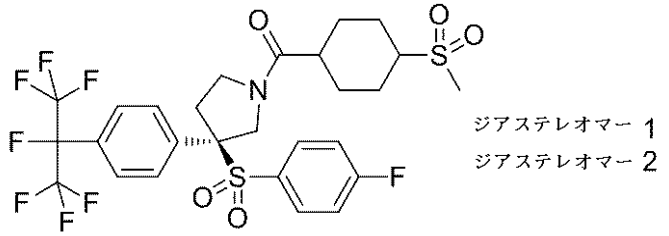


メチル 4-(メチルチオ)シクロヘキサンカルボキシレート(230 mg, 1.222 mmol)、2N NaOH水溶液(1.832 mL, 3.66 mmol)およびTHF(4 mL)の混合物を、窒素下に60℃で3時間激しく攪拌した。混合物を濃縮した。水性残留物を、ヘキサン(3 mL)で洗い、6N HCl水溶液を用いて酸性化してpH=1とした。EtOAc(3 x 2 mL)による抽出により、4-(メチルチオ)シクロヘキサンカルボン酸(210 mg, 1.205 mmol, 99 %収率)を得た。LC/MS(M+1)：175.2.

【０４０５】

工程C：(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタノン

【化２７９】



BOP(67.3 mg, 0.152 mmol)を、RTで窒素下にて、無水CH_2Cl_2(1 mL)中の(R)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(60 mg, 0.127 mmol)および4-(メチルチオ)シクロヘキサンカルボン酸(22.09 mg, 0.127 mmol)の溶液に加えた。ヒューニッヒ塩基(0.044 mL, 0.253 mmol)を、次いで加えた。混合物を、RTで2時間攪拌した。フラッシュクロマトグラフィーの精製(4g シリカゲルカラム、10～100%の酢酸エチル/ヘキサンからのグラジエント溶出)により、(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(メチルチオ)シクロヘキシル)メタノン(70 mg, 0.111 mmol, 88 %収率)を白色固体として得た。

【０４０６】

アミドをDCM(3 mL)に溶解した。mCPBA(94 mg, 0.380 mmol)をRTで加えた。混合物を、RTで2時間攪拌した。混合物を濃縮した。逆相HPLCを用いる精製(Phen Luna 5u 30 x 100 mm(Axia)；7分かけて40～100%の溶媒Bのグラジエント；溶媒 A：10% MeOH：90% H_2O：0.1% TFA；溶媒 B：90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA)、濃縮、K_2CO_3を用いる塩基性化、EtOAc抽出により、(R)-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタノンを得た。SFC分離(カラム：Lux Cell-4(3x25cm, 5um；Column Temp.：35℃；流速：150/min；移動相：CO_2/MeOH = 55/45；インジェクション容量 2.5mL(10mg/ml)；検出波長：220 nm)により、ピーク1(13 mg, 15%収率)およびピーク2(36 mg, 42%収率)を固体として得た。

ピーク1についての分析データ：LC/MS(M+1)：662.1；LC保持時間：11.84分(HPLC分析の方法L)；^{1}H NMR(400MHz, クロロホルム-d)δ ppm 7.56 - 7.48(m, 2H), 7.30 - 7.11(m, 4H), 7.05 - 6.94(m, 2H), 4.88 - 4.76(m, 1H), 4.10 - 4.00(m, 1H), 3.87(d, J=13.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.67(m, 1H), 3.48(dd, J=14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.85(s, 3H), 2.81 - 2.46(m, 2H), 2.36 - 2.03(m, 6H), 1.81 - 1.19(m, 3H).

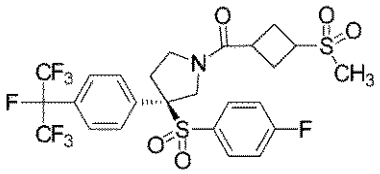
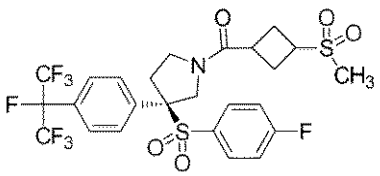
ピーク2についての分析データ：LC/MS(M+1)：662.1；LC保持時間：11.59分(HPLC分析の方法L)；^{1}H NMR(400MHz, クロロホルム-d)δ ppm 7.57 - 7.47(m, 2H), 7.31 - 7.12(m, 4H), 7.03 - 6.94(m, 2H), 4.87 - 4.77(m, 1H), 4.12 - 4.01(m, 1H), 3.84(d, J=13.8 Hz, 1H), 3.76(td, J=9.5, 2.3 Hz, 1H), 3.47(dd, J=14.2, 7.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.89(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.65(dt, J=14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.51 - 2.12(m, 4H), 2.00 - 1.90(m, 1H), 1.80 - 1.59(m, 4H).

【０４０７】

以下の表9における実施例を、上記実施例において概説した手法と同じ手法にて製造した。

【表９】

表9

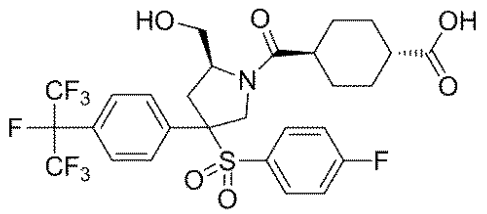
実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
535	 ジアステレオマー 1	634.5	13.52	L
536	 ジアステレオマー 2	634.5	13.24	L

【０４０８】

実施例537

(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

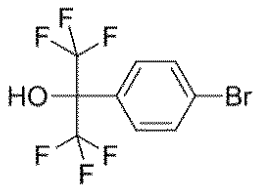
【化２８０】



(ピーク2)

工程A：2-(4-ブロモフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化２８１】

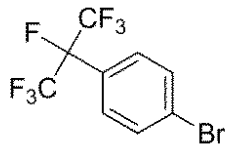


臭化銅(II)(1.293 g, 5.79 mmol)/アセトニトリル(15 mL)の攪拌した溶液に、亜硝酸tert-ブチル(0.764 mL, 5.79 mmol)を、60℃で一度に加えた。2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(1 g, 3.86 mmol)/アセトニトリル(3 mL)の溶液を、次いで60℃で滴加した。60℃で15分間攪拌した後に、混合物を濃縮した。残留物を、水(20 mL)で希釈して、EtOAc(10 mL, 2 x 4 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製(24g シリカゲルカラム, 0～30%の酢酸エチル/ヘキサンからのグラジエント溶出)により、2-(4-ブロモフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(1.3 g, 4.02 mmol, 104 %収率)を液体として得た。

【０４０９】

工程B：1-ブロモ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンゼン

【化２８２】

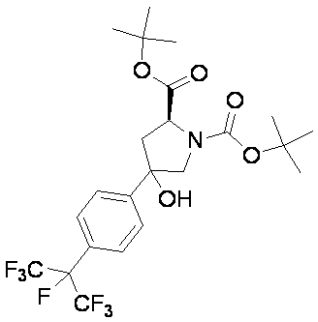


DAST(0.798 mL, 6.04 mmol)を、RTで窒素下にて、2-(4-ブロモフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(1.3 g, 4.02 mmol)/$ClCH_2CH_2Cl$(4 mL)の攪拌した溶液に加えた。溶液を、安全に密封されたバイアルにおいて50℃で3時間攪拌した。MeOH(0.081 mL, 2.012 mmol)を0℃で滴加した。混合物を、RTで5分間攪拌して、その後0℃で水(5 mL)を加えて激しく攪拌した。混合物をRTで15分間攪拌した。水層を分離して、DCM(1 mL)、次いでヘキサン(2 x 3 mL)で溶出した。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー精製(24g シリカゲルカラム、0～20%の酢酸エチル/ヘキサンから溶出するグラジエント)により、1-ブロモ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンゼン(0.7 g, 53.5 %収率)を液体として得た。LC保持時間：1.47分(HPLC分析の方法K)；^{1}H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.66(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.49(d, J=8.4 Hz, 2H).

【０４１０】

工程C：(2S)-ジ-tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート

【化２８３】

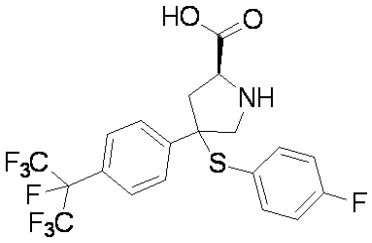


1-ブロモ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンゼン(0.7 g, 2.154 mmol)/無水テトラヒドロフラン(4 mL)の攪拌した溶液に、-78℃で窒素下に、BuLi(1.346 mL, 2.154 mmol)の1.6M ヘキサン溶液を加えた。混合物を、-78℃で1時間攪拌して、臭化マグネシウム(0.397 g, 2.154 mmol)を加えた。温度をRTに昇温させて、RTで1分間攪拌した。n-boc-4-オキソ-l-プロリン tert-ブチル エステル(0.615 g, 2.154 mmol)を、-78℃で加えて、混合物を、-78℃で30分間攪拌した。温度を、30分間かけてRTに昇温させた。混合物を1時間RTで攪拌して、飽和NH_4Cl水溶液(3 mL)を0℃で加えて、反応をクエンチした。水(1 mL)およびヘキサン(4 mL)を加えた。混合物を濾過して、濾液を分離した。水層を、EtOAc(3 x 3 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製(24g シリカゲルカラム、0～50%の酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント溶出)により、(2S)-ジ-tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.38 g, 33.2 %収率)を泡沫状固体として得た。LC/MS(M+1)：532.5；LC保持時間：1.55分(HPLC分析の方法K).

【０４１１】

工程D：(2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化２８４】

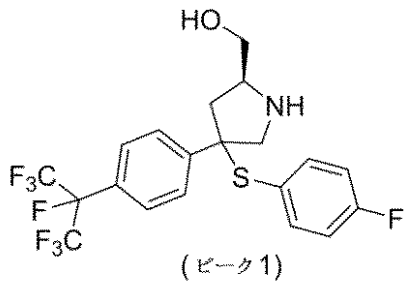


(2S)-ジ-tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(230 mg, 0.433 mmol)および4-フルオロベンゼンチオール(1 mL, 9.39 mmol)の攪拌混合物に、0℃で、メタンスルホン酸(0.6 mL, 9.24 mmol)に滴加した。混合物を、60℃で5時間、RTで終夜攪拌した。EtOAcおよびヘキサン(1：2；5 mL)の混合物を加えた。KOAc水溶液を、中和した混合物に加えた。形成した固体を濾過して、水(3 x 0.5 mL)、EtOAcおよびヘキサン(1：1；3 x 0.5 mL)の混合物で洗い、乾燥させて、(2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(140 mg, 66.6 %収率)を白色固体として得た。 LC/MS(M+1)：486.4；LC保持時間：1.05分(HPLC分析の方法K).

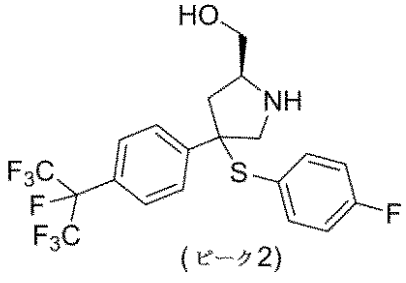
【０４１２】

工程E：((2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-イル)メタノール

【化２８５】



(ピーク1)



(ピーク2)

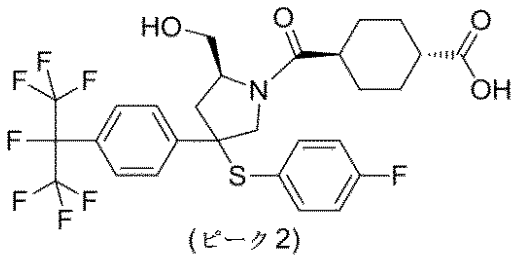
ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.2 mL, 1.200 mmol)の1M THF溶液を、0℃で、窒素下において、(2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(140 mg, 0.288 mmol)および無水テトラヒドロフラン(5 mL)の混合物に滴加した。溶液を、室温で1時間、そして65℃で終夜攪拌した。冷却の後に、MeOH(3 ml)およびH_2SO_4(0.15 ml)を加えた。RTで30分、還流で1時間後に、2M NaOH水溶液を、RTに加えて、混合物を塩基性とした。混合物を、RTで1時間攪拌した。混合物を濃縮して、有機溶媒を除去する。水性残留物を、EtOAc(3 x 4 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。逆相HPLCを用いる精製(Waters Xbridge-C18 19x100 mm；9分かけて30～100%の溶媒Bのグラジエント；溶媒 A：10% MeOH：90% H_2O：0.1% TFA；溶媒 B：90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA)、濃縮、2 M NaOH水溶液をる用いる塩基性化およびEtOAcによる抽出により、((2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-イル)メタノール(91 mg, 66.9 %収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：472.6；LC保持時間：1.04分(HPLC分析の方法K)；^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6) γ 7.50(t, J=7.7 Hz, 2H), 7.30 - 7.15(m, 2H), 7.05 - 6.91(m, 4H), 3.75 - 3.48(m, 2H), 3.46 - 3.13(m, 3H), 2.53 - 2.40(m, 1H), 2.18 - 1.94(m, 1H).

キラルSFC分離[カラム：Whelko(rr)3x25cm, 10um；Column Temp.：30 ℃；流速：250/min；移動相-CO_2/MEOH w/0.1%NH_4OH = 90/10；インジェクション容量：0.4mL(10 mg/mL)；検出波長：220 nm]により、ピーク1(36 mg)およびピーク2(26 mg)を固体として示した。

【０４１３】

工程F：(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化２８６】



(ピーク2)

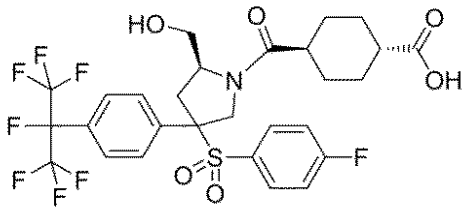
trans-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(14.81 mg, 0.080 mmol)およびヒューニッヒ塩基(27.8 μl、0.159 mmol)/無水CH_2Cl_2(1 mL)の攪拌した溶液に、RTで窒素下にて、BOP(35.2 mg, 0.080 mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌して、((2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-イル)メタノール(ピーク2, 25 mg, 0.053 mmol)を加えた。混合物を、RTで1時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2 mL)を、加えて、反応をクエンチした。水層を分離して、酢酸エチル(3 x 1 mL)で抽出した。有機溶液を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮した。

残留物を、水酸化リチウム一水和物(8.90 mg, 0.212 mmol)、水(0.2 mL)およびTHF(1 mL)と共に混合した。混合物を、RTで2時間攪拌して、60℃で1.5時間攪拌した。反応を、RTに冷却して、AcOH(40 μl, 0.699 mmol)でクエンチした。混合物を濃縮した。物質の3分の1を精製して、特徴分析した。LC/MS(M+1)：626.2；LC保持時間：1.78分(HPLC分析の方法B).

【０４１４】

工程G：(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化２８７】



(ピーク2)

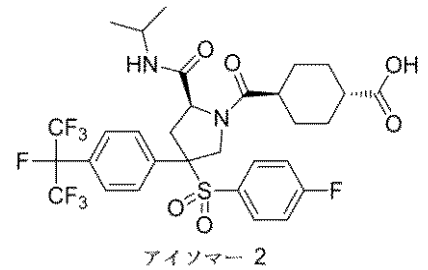
(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(21.89 mg, 0.035 mmol, ピーク2から)を、ジクロロメタン(1 mL)に溶解した。m-CPBA(34.5 mg, 0.140 mmol, 70% 純粋)をRTで加えた。混合物を、RTで1時間攪拌して、その後DMSO(20 μl、0.282 mmol)を加えて、反応をクエンチした。反応混合物を濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて20～60% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(17.0 mg, 70%収率)を得た。LC/MS(M+1)：658.3；LC保持時間：1.52分(HPLC分析の方法B).

【０４１５】

実施例538

(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(イソプロピルカルバモイル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

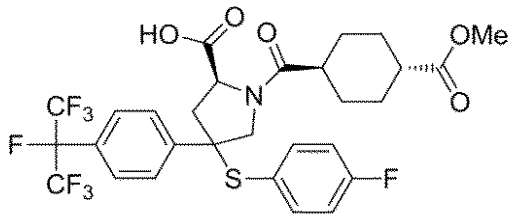
【化２８８】



アイソマー 2

工程A：(2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-1-(trans-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化２８９】



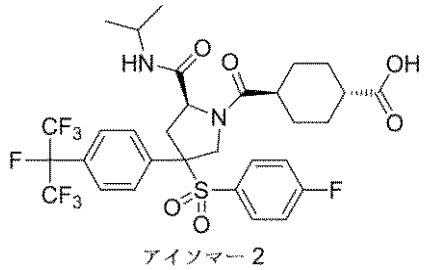
アイソマー１および２

BOP(109 mg, 0.247 mmol)を、RTで窒素下にて、無水DMF(0.5 mL)中のtrans-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸モノメチルエステル(46.0 mg, 0.247 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.06 mL)の溶液に加えた。混合物を、RTで1.5時間攪拌した。得られた溶液を、(2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(60 mg, 0.124 mmol)、ヒューニッヒ塩基(0.06 mL)および無水DMF(0.5 mL)の攪拌した混合物に加えた。混合物を、RTで2時間攪拌した。逆相HPLCを用いる精製(Phen Luna 5u 30 x 100 mm(Axia)；6分かけて50～100%の溶媒Bのグラジエント；溶媒A：10% MeOH：90% H_2O：0.1% TFA；溶媒B：90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA)および濃縮により、(2S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-1-(trans-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸の2つのアイソマーを得た。アイソマー1(3.5 mg, 5.36 μmol, 4.33 %収率)：LC/MS(M+1)：654.5；LC保持時間：1.41分(HPLC分析の方法K). アイソマー2(2.3 mg, 3.52 μmol, 2.85 %収率)：LC/MS(M+1)：654.5；LC保持時間：1.38分(HPLC分析の方法K).

【０４１６】

工程B：(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(イソプロピルカルバモイル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化２９０】



アイソマー２

BOP(3.11 mg, 7.04 μmol)を、RTで窒素下にて、無水CH_2Cl_2(2 mL)中の(2S,4S)-4-((4-フルオロフェニル)チオ)-1-((1r,4S)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2.3 mg, 3.52 μmol, アイソマー2)およびイソプロピルアミン(2 μl, 0.023 mmol)の溶液に加えた。混合物を、RTで1時間攪拌して、次いで濃縮した。

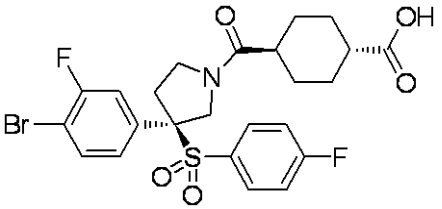
THF(1 mL)および1N NaOH水溶液(200 μl, 0.200 mmol)を加えて、混合物を50℃で1.5時間攪拌した。混合物を、RTに冷却して、その後AcOH(50 μl, 0.873 mmol)を加えた。m-CPBA(1.735 mg, 7.04 μmol)をRTで加えた。RTで1時間攪拌した後に、混合物を濃縮した。逆相HPLC(Waters Xbridge-C18 19x100 mm；7分かけて40～100%の溶媒Bのグラジエント；溶媒A：10% MeOH：90% H_2O：0.1% TFA；溶媒B：90% MeOH, 10% H_2O, 0.1% TFA)を用いる精製、濃縮および凍結乾燥により、(1S,4r)-4-((2S)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(イソプロピルカルバモイル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸(0.56 mg, 0.747 μmol, 21%収率)を固体として得た。LC/MS(M+1)：713.6；LC保持時間：12.12分(HPLC分析の方法J).

【０４１７】

実施例539

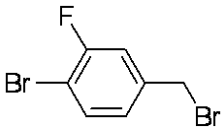
(1R,4r)-4-((R)-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化２９１】



工程A：1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼン

【化２９２】

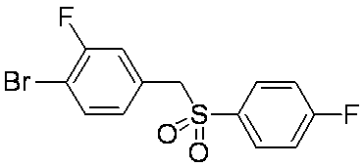


CCl_4(100 mL)中の1-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゼン(20.00 g, 106 mmol)、NBS(18.83 g, 106 mmol)およびAIBN(0.087 g, 0.529 mmol)の懸濁液を、窒素下にて還流で15時間攪拌した。混合物を、室温に冷却して、濾過した。フィルターケーキをエーテルで濯いだ。濾液を濃縮した。残留物を、1：1のEt_2O-ヘキサン混合液(400 mL)で処理して、10分間攪拌して、濾過した。濾液を濃縮して、1：1のEt_2O-ヘキサンの混合物(100 mL)を用いて再度処理して、10分間攪拌して、濾過した。濾液を濃縮して、生成物の混合物(28.21 g)を淡黄色液体として得た。1H NMRにより、67%：16%：17%のモル比(4.41 ppmでのCH_2Br、6.56 ppmでの$CHBr_2$および2.32 ppmでのCH_3の積分)の1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼン、a,a-ジブロモ生成物および未反応出発物質の混合物が示された。目的とする生成物の重量%は67%である。

【０４１８】

工程B：1-ブロモ-2-フルオロ-4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ベンゼン

【化２９３】

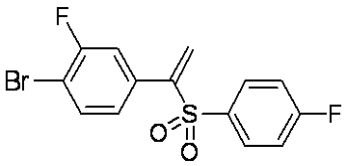


4-フルオロベンゼンスルフィネートナトリウム(15.42 g, 85 mmol)を、数回に分けて、純粋でない1-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼン(28.21 g, 70.5 mmol, ～67%純粋)/DMF(80 mL)の攪拌溶液に加えた。混合物は、添加中にわずかに昇温した。混合物を、周囲温度で1時間、そして70℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後に、混合物を、EtOAc(500 mL)で希釈して、水(2x250 mL)、塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。白色残留物を、CH_2Cl_2(20 mL)およびヘキサン(200 mL)で処理して、固体塊を超音波処理して、30分間攪拌して、濾過した。フィルターケーキを、ヘキサン(200 mL)で洗い、真空下で乾燥させて、目的とする生成物(22.95 g)を白色固体として得た。1H NMR(400MHz, クロロホルム-d)δ ppm 7.73 - 7.64(m, 2H), 7.47(dd, J=8.1, 7.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.14(m, 2H), 6.93(dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.76(dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 4.25(s, 2H).

【０４１９】

工程C：1-ブロモ-2-フルオロ-4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)ベンゼン

【化２９４】

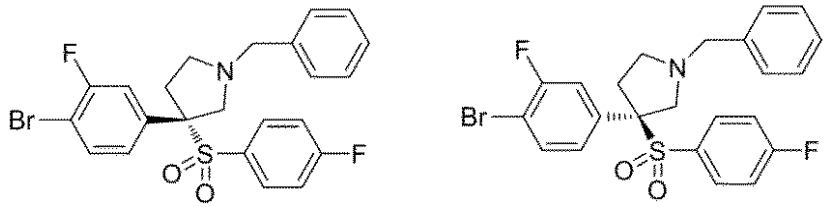


Ac_2O(37.4 mL, 396 mmol)を、窒素下にて、室温で水浴中において、DMF(120 mL)中の1-ブロモ-2-フルオロ-4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ベンゼン(22.94 g, 66.1 mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチルジアミノメタン(40.5 g, 396 mmol)の攪拌溶液に滴加した。混合物はわずかに昇温した。得られる溶液を、60℃で窒素下にて13時間攪拌した。追加のAc_2O(12.5 mL, 2 eq)を加えて、NMe_2の除去を促進させた。60℃で1時間攪拌した後に、更にAc_2O(6.25 mL)を加えた。更に70℃で4時間後に、混合物を、EtOAc(500 mL)で希釈して、飽和$NaHCO_3$(3x200 mL)、次いで2N K_3PO_4(2x100 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。粗製物質を、5～80% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、純粋でない生成物を得た。この物質を、5～25% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで再度精製して、目的とする生成物(10.50 g)を粘性の黄色液体として得た。1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.76 - 7.65(m, 2H), 7.48(dd, J=8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.17(m, 1H), 7.16 - 7.08(m, 2H), 7.02(ddd, J=8.3, 2.0, 0.7 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.01(s, 1H)；LC保持時間：4.038分(HPLC分析の方法A).

【０４２０】

工程D：(R)-1-ベンジル-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化２９５】



(ピーク1)　　(ピーク2)

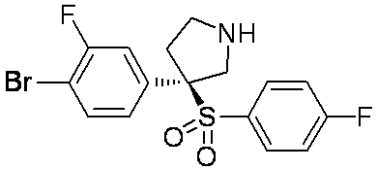
TFA(1.255 mL, 16.29 mmol)/CH_2Cl_2(20 mL)の溶液を、0℃で、CH_2Cl_2(100 mL)中の1-ブロモ-2-フルオロ-4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)ベンゼン(14.63 g, 40.7 mmol)およびN-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(19.34 g, 81 mmol)の攪拌した溶液に滴加した。得られる溶液を、0℃で30分間、周囲温度で2時間攪拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$(2x50 mL)で洗い、乾燥して($MgSO_4$)、濃縮した。5～25% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、部分的に分離した。混合物の画分を合わせて、同様の条件を用いて再度精製した。全ての純粋な画分を合わせて、目的とする生成物を、褐色の粘性油状物(18.18 g, 純粋でない)として得た。2つのエナンチオマーを、キラルSFC LUX Cell-4 columnにより分離して、(S)-1-ベンジル-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(第1ピークのカラム溶出物, 8.120 g)および(R)-1-ベンジル-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(第2ピークのカラム溶出物, 8.110 g)の双方を褐色固体として得た。(R)-1-ベンジル-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジンについての分析データ：LC/MS(M+1)：494.0；LC保持時間：3.401分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.48 - 7.40(m, 3H), 7.35 - 7.24(m, 3H), 7.23 - 7.18(m, 2H), 7.10 - 7.03(m, 2H), 6.96(dd, J=9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.84(dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.57(m, 3H), 3.13(d, J=11.0 Hz, 1H), 2.97(ddd, J=13.6, 7.6, 5.0 Hz, 1H), 2.91 - 2.83(m, 1H), 2.72(td

, J=8.3, 4.9 Hz, 1H), 2.44(ddd, J=13.8, 7.5, 6.7 Hz, 1H).

【０４２１】

工程E：(R)-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化２９６】

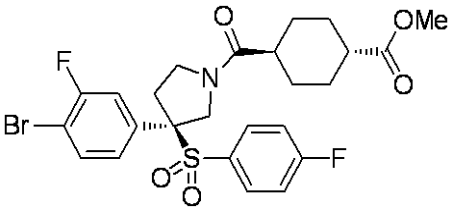


1-クロロエチル クロロホルメート(495 mg, 3.46 mmol)を、(R)-1-ベンジル-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(426 mg, 0.865 mmol)/1,2-ジクロロエタン(6 mL)の溶液に加えた。反応バイアルを密封して、90℃で18時間攪拌した。混合物を濃縮して、MeOH(10 mL)で処理して、1時間還流加熱した。混合物を濃縮した。20～80% 溶媒Bのグラジエント(溶媒A-CH_2Cl_2、溶媒B：10：90：1のMeOH-CH_2Cl_2-NH_4OHの比)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(303 mg, 87%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：403.9；LC保持時間：3.023分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.51(dd, J=8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.39(m, 2H), 7.28 - 7.17(m, 2H), 7.03(dd, J=10.2, 2.3 Hz, 1H), 6.85(dt, J=8.5, 1.1 Hz, 1H), 4.05(d, J=13.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.25(m, 2H), 3.06 - 2.94(m, 2H), 2.50 - 2.37(m, 1H).

【０４２２】

工程F：(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート

【化２９７】

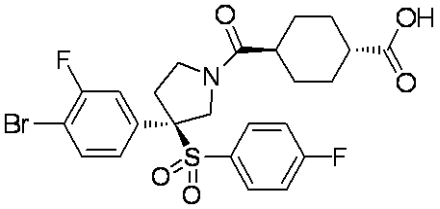


HATU(336 mg, 0.883 mmol)およびDIEA(0.386 mL, 2.208 mmol)を、DMF(5 mL)中の(R)-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(296 mg, 0.736 mmol)およびtrans-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸のモノメチルエステル(164 mg, 0.883 mmol)の攪拌した混合物に加えた。室温で1時間攪拌した後に、混合物を、EtOAc(75 mL)で希釈して、水(2x15 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーを、CH_2Cl_2-トルエンと共に重層して、20～50% EtOAc/ヘキサン(不溶性生成物)、次いで0～10% MeOH/CH_2Cl_2で溶出して、目的とする生成物(421 mg)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：572.0；LC保持時間：4.021分(HPLC分析の方法A).

【０４２３】

工程G：(1R,4r)-4-((R)-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化２９８】



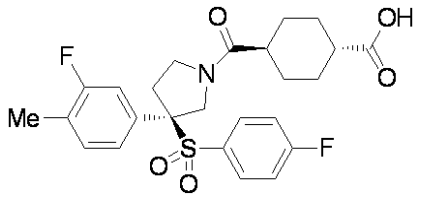
(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(15.8 mg)/1N NaOH(0.5 mL)、MeOH(0.5 mL)およびTHF(1 mL)の混合物を、rtで2時間攪拌した。混合物を、1N HClを用いてpH3～4に調整した。有機溶媒を、真空で蒸発させた。残留物を、水(5 mL)で希釈して、10分間攪拌して、濾過した。フィルターケーキを、水(10 mL)で洗い、真空下で乾燥させて、目的とする生成物(12.9 mg, 84%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：556.0, 558.0；LC保持時間：3.828分(HPLC分析の方法A).

【０４２４】

実施例540

(1R,4r)-4-((R)-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化２９９】



(1R,4r)-メチル 4-((R)-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボキシレート(18 mg, 0.032 mmol)、トリメチルボロキシン(7.92 mg, 0.063 mmol)および$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2付加物(5.15 mg, 6.31 μmol)の混合物を、真空下にてポンプで送り出し、3回窒素で再充填した。三塩基性リン酸カリウム(2M)(0.047 mL, 0.095 mmol)および1,4-ジオキサン(1 mL)を直ぐに加えた。混合物を、直ちに真空下にて送り出し、窒素を用いて3回充填し直して、密封して、100℃で15時間攪拌した。

【０４２５】

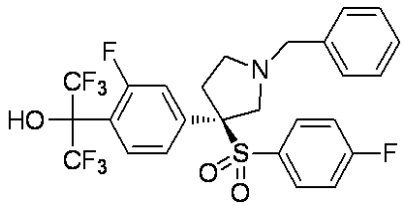
混合物をrtに冷却した。1N NaOH(1 mL)およびMeOH(1 mL)を加えた。1時間攪拌した後に、混合物を、1N HClを用いてpH2～3に酸性化した。有機溶媒を、真空で蒸発させた。残留物を、EtOAc(15 mL)で希釈して、水(2x3 mL)、塩水(3 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて10～50%B、次いで50% Bで5分間保持した；流速：20 mL/min。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、目的とする生成物(10.2 mg, 63%収率)を得た。LC/MS(M+1)：492.2；LC保持時間：1.43分(HPLC分析の方法B).

【０４２６】

実施例541

(R)-2-(4-(1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化３００】



N-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(1.655 mL, 2.65 mmol)を、-78℃で窒素下において、(R)-1-ベンジル-3-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン(1.630 g, 3.31 mmol)/THF(60 mL)の攪拌した溶液に、6分かけて滴加し

た。得られる黄色溶液を、-78℃で15分間攪拌した。窒素インレットを除去した後に、ガス状の$CF_3C(O)CF_3$(～1.53 g)を、ニードルの先端をこの冷却溶液の直ぐ真上に置いて、ニードルからゆっくりと加えて、$CF_3C(O)CF_3$を濃縮させた。$CF_3C(O)CF_3$の重量を、添加の前後の$CF_3C(O)CF_3$-シリンダーを秤量して、算出した。得られる無色溶液を、窒素下にて、-78℃で30分間、周囲温度で30分間攪拌した。混合物を、飽和NH_4Cl(50 mL)でクエンチした。有機溶媒を減圧蒸発させた後に、残留水溶液を、EtOAc(3x50 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。10～40% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(862 mg, 45%収率)を得た。LC/MS(M+1)：580.0；LC保持時間：3.618分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.63(t, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.30(m, 4H), 7.30 - 7.22(m, 3H), 7.05(dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.93(m, 3H), 4.31(br. s., 1H), 3.75 - 3.59(m, 3H), 3.22(d, J=11.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.96(m, 1H), 2.95 - 2.87(m, 1H), 2.79(td, J=8.2, 4.4 Hz, 1H), 2.54 - 2.42(m, 1H).

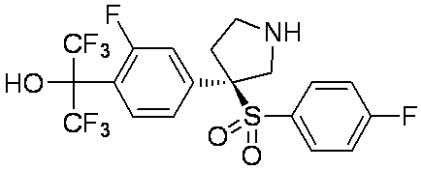
【0427】

実施例542

(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

工程A：(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(2-フルオロ-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化301】

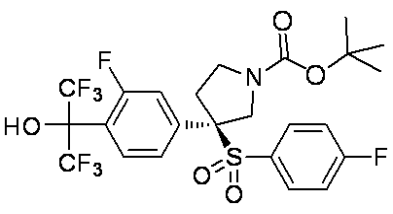


MeOH(30 mL)中の(R)-2-(4-(1-ベンジル-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(862 mg, 1.487 mmol)、20% 水酸化パラジウム/炭素(522 mg, 0.744 mmol)および1N 塩酸(3.72 mL, 3.72 mmol)の混合物を、パールシェーカーを用いて、40 psi H_2下にて15時間、水素化した。触媒を濾去した。フィルターケーキを、MeOH(50 mL)で濯いだ。濾液を濃縮して、目的とする生成物(745 mg, 95%収率)のHCl塩を、白色固体として得た。LC/MS(M+1)：490.0；LC保持時間：3.385分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.85(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.37(m, 2H), 7.24 - 7.14(m, 2H), 7.09(dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.00(dd, J=13.0, 1.8 Hz, 1H), 4.51(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.95(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.87(ddd, J=11.6, 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.65(ddd, J=11.7, 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.37 - 3.32(m, 1H), 2.77(dt, J=14.8, 9.6 Hz, 1H).

【0428】

工程B：(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化302】



ヒューニッヒ塩基(0.742 mL, 4.25 mmol)を、室温で、CH_2Cl_2(15 mL)中の(R)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(2-フルオロ-4-(3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

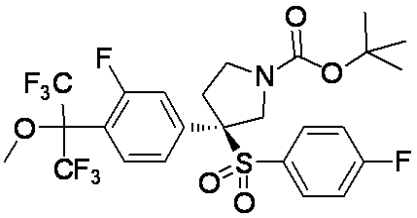
-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール HCl塩(0.745 g, 1.417 mmol)およびBOC無水物(0.464 g, 2.125 mmol)の攪拌した溶液に加えた。室温で2時間後に、混合物を、EtOAc(50 mL)で希釈して、水(2x15 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。20～40% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(773 mg, 91%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M-56+1)：534.0；LC保持時間：4.318分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.81(td, J=8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.42(m, 2H), 7.22 - 7.14(m, 2H), 7.09(dt, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.98(dd, J=13.1, 1.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.60(m, 1H), 3.91 - 3.77(m, 1H), 3.69 - 3.58(m, 1H), 3.54 - 3.43(m, 1H), 3.24 - 3.05(m, 1H), 2.62(tt, J=13.3, 9.3 Hz, 1H), 1.58 - 1.42(m, 9H), t-ブチル基(1.58-1.42)は、2つのシングルピークを示した。

【０４２９】

実施例543

(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化３０３】



ヨードメタン(0.113 mL, 1.815 mmol)を、DMF(1.5 mL)中の(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(107 mg, 0.182 mmol)および炭酸カリウム(125 mg, 0.908 mmol)の攪拌した混合物に加えた。反応バイアルを、室温で18時間攪拌して、EtOAc(30 mL)で希釈して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。10～30% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(104 mg, 95%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M-56+1)：548.0；LC保持時間：4.523分(HPLC分析の方法A)。

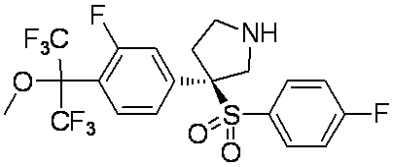
【０４３０】

実施例544

(1R,4r)-4-((R)-3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

工程A：(R)-3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化３０４】



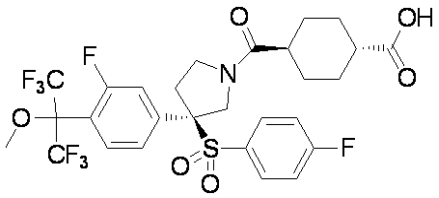
CH_2Cl_2(3 mL)および4N HCl/ジオキサン(3 mL)中の(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(101 mg, 0.167 mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、真空下で乾燥させて、目的とする生成物(101 mg, 理論重量を超える12%)を白色固体として得た。この物質を精製せずに使用した（89%の純度であると推定した)。LC/MS(M+1)：504.0；LC保持時間：3.708分(HPLC分析の方法A).1H NMR(500MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.59(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.43(m, 2H), 7.26 - 7.18(m, 2H), 7.15 - 7.08(m, 2H), 4.54(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.97(d, J=13.6 Hz

, 1H), 3.88(ddd, J=11.6, 9.8, 7.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.62(m, 1H), 3.50(s, 3H), 3.40 - 3.32(m, 1H), 2.78(dt, J=14.8, 9.6 Hz, 1H).

【０４３１】

工程B：(1R,4r)-4-((R)-3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化３０５】



ヒューニッヒ塩基(0.022 mL, 0.124 mmol)を、THF(1 mL)中の(R)-3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジンHCl塩(15 mg, 0.025 mmol, 89% 純粋)、TRANS-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸モノメチルエステル(6.91 mg, 0.037 mmol)およびHATU(14.10 mg, 0.037 mmol)の混合物に加えた。反応バイアルを密封して、70℃で1時間攪拌した。追加のtrans-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸モノメチルエステル(6.91 mg, 0.037 mmol)、HATU(14.10 mg, 0.037 mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.022 mL, 0.124 mmol)を加えた。70℃で更に1時間後に、混合物を、室温に冷却して、1N NaOH(1 mL)およびMeOH(1 mL)を加えた。室温で1時間後に、混合物を、1N HClを用いてpH3～4に酸性化した。有機溶媒を蒸発させた。残留物を、EtOAc(15 mL)、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で処理して、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて15～75%B、次いで100%Bで3分間保持；流速：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、目的とする生成物(11.8 mg, 73%収率)を得た。LC/MS(M+1)：658.2；LC保持時間：1.66分(HPLC分析の方法B).

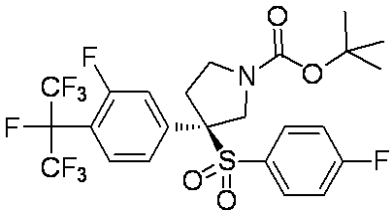
【０４３２】

実施例545

(R)-4-(3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

工程A：(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化３０６】



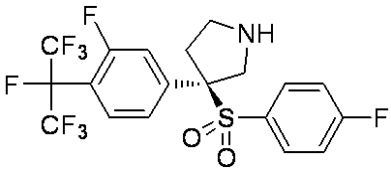
DAST(2.036 mL, 15.41 mmol)を、(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.757 g, 1.284 mmol)/1,2-ジクロロエタン(10 mL)の攪拌懸濁液に加えた。反応バイアルを密封して、60℃で15時間攪拌した。LCMS分析により、目的とする生成物がマイナーピークとして形成されたことが示された。混合物を、室温に冷却して、MeOH(0.5 mL)で注意深くクエンチして、EtOAc(60 mL)で希釈して、飽和$NaHCO_3$を用いて洗った(注：CO_2が発生する)。水相を、分離して、EtOAc(20 mL)で抽出し

た。有機相を合わせて、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。5～40% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(132 mg, 17%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M-56+1)：536.0；LC保持時間：4.558分(HPLC分析の方法A)。未反応の開始物質(612 mg)も回収した。

【０４３３】

工程B：(R)-3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン

【化３０７】

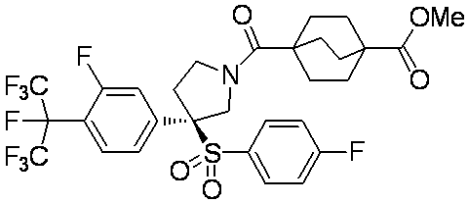


CH_2Cl_2(3 mL)および4N HCl/ジオキサン(3 mL)中の、(R)-tert-ブチル 3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(132 mg, 0.223 mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、真空下で乾燥させて、目的とする生成物(125 mg, 理論重量を超える6%)を、オフホワイトの固体として得た。この物質を精製せずに用いた(純度94%と推定した)。LC/MS(M+1)：492.0；LC保持時間：3.740分(HPLC分析の方法A)；1H NMR(500MHz, メタノール-d4) δ ppm 7.67(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43(m, 2H), 7.27 - 7.15(m, 4H), 4.54(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.96(d, J=13.6 Hz, 1H), 3.89(ddd, J=11.6, 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.62(m, 1H), 3.40 - 3.32(m, 1H), 2.78(dt, J=14.8, 9.6 Hz, 1H).

【０４３４】

工程C：(R)-メチル 4-(3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

【化３０８】

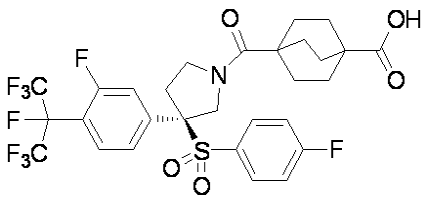


HATU(20.31 mg, 0.053 mmol)およびDIEA(0.031 mL, 0.178 mmol)を、DMF(1 mL)中の(R)-3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン,HCl(20 mg, 0.036 mmol, 94% 純度)および4-(メトキシカルボニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(11.34 mg, 0.053 mmol)の攪拌した混合物に加えた。反応バイアルを密封して、室温で30分間、70℃で1時間攪拌した。混合物を、EtOAc(20 mL)で希釈して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。0～10% MeOH/CH_2Cl_2で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、純粋でない生成物を白色固体として得た。LC/MS(M+1)：686.2；LC保持時間：4.481分(HPLC分析の方法A).

【０４３５】

工程D：(R)-4-(3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

【化３０９】



純粋でない(R)-メチル 4-(3-(3-フルオロ-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート、THF(1 mL)、1N NaOH(1 mL)およびTHF(1 mL)の混合物を、室温で4.5時間攪拌した。混合物を、1N HClを用いてpH3～4に酸性化した。有機溶媒を、真空で蒸発させた。残留物を、EtOAc(20 mL)で希釈して、水(2x5 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、濃縮した。残留物を、以下の条件を用いる分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex LUNA 5μ C18, 21.2 x 100 mm；移動相A：10：90 MeOH：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：90：10 MeOH：水(0.1% TFAを含む)；グラジエント：10分かけて70～100%B、次いで100%Bで2分間保持；流速：20 mL/min。目的とする生成物を、白色固体として得た(15.1 mg, 2工程にわたり63%収率)。LC/MS(M+1)：672.5；LC保持時間：4.348分(HPLC分析の方法A).

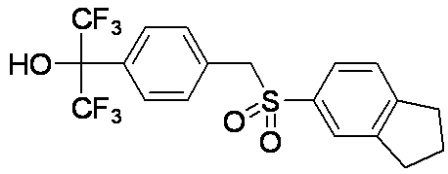
【０４３６】

実施例546

(3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノン

工程A：2-(4-(((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化３１０】

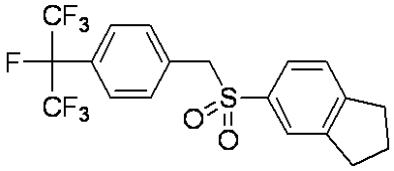


2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(2.063 g, 4.90 mmol)/DMF(20 mL)の攪拌した溶液に、ナトリウム 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルフィネート(1.0 g, 4.90 mmol)/3等量部を加えた(10分の間隔を空けて)。得られる淡黄色の反応混合物を、室温で4時間攪拌した。反応の完了後に、水(50 mL)を加えて、酢酸エチル(2x50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、塩水溶液(50 mL)で洗い、無水Na_2SO_4上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製化合物(3.1 gm)を淡黄色ガム状液体として得た。粗製物質を、Column ISCO Comb flash Chromatogram(30 % 酢酸エチル/石油エーテルを用いて溶出して、40 gm Red-Sep シリカカラムを使用した)により精製して、2-(4-(((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(1.0 g, 2.281 mmol, 46.6 %収率)を結晶性白色固体として得た。LCMS：方法に関する情報：Acquity BEH C18(2.1 x 50 mm)1.7μ)；緩衝液：5mM 酢酸アンモニウムpH 3.5；M相 A：緩衝液：ACN(95：5)；M相 B：緩衝液：ACN(5：95)；方法：%B：0分-5%：1.1分-95%：1.7分-95 %；流速= 0.8 ML/MIN；RT = 1.15 min；94.69 % 生成物 @ 220 nm；m/z = 456.1[m+18]. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.73(s, 1H), 7.64(s, 2H), 7.55-7.26(m, 5H), 4.68(s, 2H), 2.95(t, J = 7.53 Hz, 2H), 2.87(t, J = 7.53 Hz, 2H), 2.12-1.82(m, 2H). ^{19}F NMR(376 MHz)：δ -74.17.

【０４３７】

工程B：5-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

【化３１１】

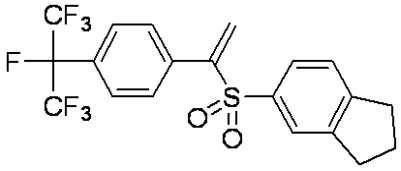


2-(4-(((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)メチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(2.1 g, 4.79 mmol)/DCM(30 ml)の溶液を、不活性雰囲気下にて-78℃に冷却した。混合物に、DAST(2.53 ml, 19.16 mmol)を、15分かけて滴加した。次いで、反応混合物を、ゆっくりと室温まで昇温させて、さらに4時間攪拌した。反応を、0℃に冷却して、10%炭酸水素ナトリウム溶液(～20-25 mL)により反応を注意深くクエンチした。DCM(2 x 50 mL)で抽出して、有機層を合わせて、塩水溶液で洗い、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗生成物を淡黄色ガム状液体として得た。粗製生成物を、ISCO Comb-flash Chromatogram(40 gm red-sep silica columnを用い、かつ20% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出して)により精製して、5-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(1.7 g, 3.86 mmol, 81%収率)を結晶性白色固体として得た。1H NMR(400 MHz,-CDCl3)：δ 7.52(d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.44-7.39(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.30-7.26(m, 3H), 4.32(s, 2H), 2.96(t, J = 7.50 Hz, 2H), 2.85(t, J = 7.50 Hz, 2H), 2.13-2.09(m, 2H). LCMS：方法に関する情報：Acquity BEH C18(2.1 x 50 mm)1.7μ)；緩衝液：5mM 酢酸アンモニウムpH 3.5；M相 A：緩衝液：ACN(95 ：5)；M相 B：緩衝液：ACN(5：95)；方法：%B：0分-5%：1.1分-95%：1.7分-95%；流速=0.8 ML/MIN；RT = 1.30 min；94.69 % 生成物 @ 220 nm；m/z = 458.1 [m+18].

【０４３８】

工程C：5-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

【化３１２】



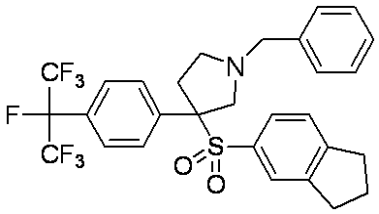
5-((4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンジル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(1.7 g, 3.86 mmol)/DMF(15 mL)の溶液に、N,N,N',N'-テトラメチルジアミノメタン(3.16 mL, 23.16 mmol)、次いでAc_2O(2.185 mL, 23.16 mmol)を周囲温度で加えた。得られる反応混合物を、60℃で14時間攪拌した。反応混合物を、水(50 mL)でクエンチ/希釈して、酢酸エチル(2x50 mL)で抽出した。酢酸エチル層を合わせて、塩水溶液(50 mL)で洗い、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製化合物を赤色液体として得た。粗生成物を、ISCO comb-flash chromatogram(40 gm red-sep sillica columnを用いて、30% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)により精製して、5-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(1.0 g, 0.884 mmol, 22.90 %収率)の透明なガム状液体を得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)：δ 7.58-7.52(m, 2H), 7.52-7.41(m, 4H), 7.23(d, J = 8.07 Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 5.98(s, 1H), 2.92(t, J = 7.54 Hz, 2H), 2.85(t, J = 7.50 Hz, 2H), 2.11-2.07(m, 2H). 19F NMR(376 MHz)：δ -75.85, -182.90. LCMS：方法に関する情報：Acquity BEH C18(2.1 x 50 mm)1.7μ)；緩衝液：5mM 酢酸アンモニウム pH 3.5；M相 A：緩衝液：ACN(95 ：5)；M相 B：緩衝液：ACN(5：95)；方法：%B ：0分-5% ：1.1分-95%：1.7分-95 %；流速= 0.8 ML/MIN；RT = 1.35 min；94.69 % 生成物 @ 220 nm；m/z = 470.1 [m+18].

【０４３９】

工程D：1-ベンジル-3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフル

オロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化３１３】

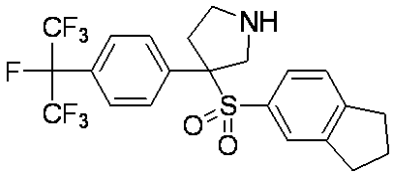


DCM(50 mL)中の5-((1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ビニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(0.6 g, 1.326 mmol)およびN-(メトキシメチル)-N-(トリメチルシリルメチル)ベンジルアミン(0.679 mL, 2.65 mmol)の溶液に、0℃で窒素雰囲気下にて、トリフルオロ酢酸(4.09 μl, 0.053 mmol)/DCMの2M 溶液を加えた。反応を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、飽和10%重炭酸ナトリウム溶液(20 mL)でクエンチして、酢酸エチル(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせて、分離して、塩水溶液で洗い、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロタバップで濃縮して、粗製生成物を淡黄色ガム状液体として得た。粗製化合物を、ISCO comb flash chromatogram(24 gm Red-sep silica columnを用いて、10% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ベンジル-3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(0.55 g, 0.892 mmol, 67.3 %収率)の白色固体を得た。1H NMR(400 MHz,-$CDCl_3$)：δ 7.45(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.17(m, 9H), 7.12(s, 2H), 3.83-3.59(m, 3H), 3.30(d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.13-2.88(m, 4H), 2.85-2.70(m, 3H), 2.55-2.43(m, 1H), 2.15-1.99(m, 2H). 19F NMR(376 MHz)：δ -75.67, -182.80. LCMS：方法に関する情報：Acquity BEH C18(2.1 x 50 mm)1.7μ)；緩衝液：5mM 酢酸アンモニウム pH 3.5；M相 A：緩衝液：ACN(95 ：5)；M相 B：緩衝液：ACN(5：95)；方法：%B：0分-5%：1.1分-95%：1.7分-95%；流速= 0.8 ML/MIN；RT = 1.44 min；94.69 % 生成物 @ 220 nm；m/z = 586.2 [m+1].

【０４４０】

工程E：3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン

【化３１４】



1-ベンジル-3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン(0.55 g, 0.892 mmol)の酢酸(15 mL)溶液に、室温でPd-C(20 mg, 0.019 mmol)を加えて、水素(バルーン、大気圧)下において、1時間室温で攪拌した。完了後に、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過して、酢酸(2 x 15 mL)で洗った。濾液を、減圧下に濃縮して、粗生成物を得て、粗製物質を、分取HPLCにより精製した。分画物の濃縮後に、ガム状無色液体としてそれを得た。こうして得たガム状残留物を、アセトニトリル(2 mL)に溶解して、1N HCl(10 mL)を得た。混合物を、最終的に凍結乾燥して、3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン・HCl(0.325 g, 0.605 mmol, 67.8 %収率)を白色固体として得た。1H NMR(400 MHz, DMSO-d6)：δ 7.60(d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.38-7.27(m, 3H), 7.16(dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 4.29(d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.93(d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.67-3.55(m, 1H), 3.50-3.39(m, 1H), 3.16-3.04(m, 1H), 2.91(t, J = 7.53 Hz, 2H), 2.76-2.61(m, 3H), 2.07-1.88(m, 2H). 19F NMR(376 MHz)：δ -75.13, -182.04. HPLC純度：方法に関する情報：移動相A：0.05% TFA/水：アセトニトリル(95：5)；移動相B：アセトニトリル：0.05% TFA/水 pH 2.5(95：5)；流速：1 ml/m

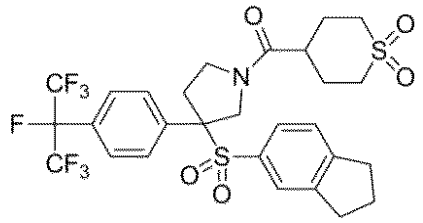
in. XBridge-Phenyl(150 X 4.6mm)3.5 micron；RT = 9.39 min, 純度99.45 % @ 220 nm. Sunfire-C18 3.5μm, 4.6 x 150 mm：RT = 8.06 min；純度 99.79% @220mm. LCMS：方法の情報：Column Kinetex XB-C18(75X3mm-2.6 μm)；M相 A：10mM NH_4COOH/水：ACN(98：02)；M相 B：10mM NH_4COOH/水：ACN(02：98)；流速= 1ML/MIN；RT = 3.46 min, 98.76 % 生成物 @ 220 nm；MS(ES)：m/z = 496.0[M+1].

2つのエナンチオマーを、chiral SFC Cellulose-4 columnで分離して、エナンチオマー1(第一ピークのカラム溶出物, 104 mg)およびエナンチオマー2(第二ピークのカラム溶出物, 93 mg)を得た。

【０４４１】

工程F：(3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-イル)(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノン

【化３１５】



エナンチオマー２

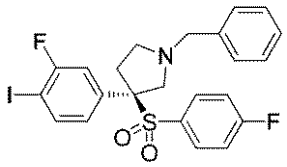
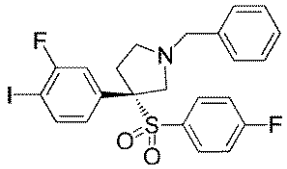
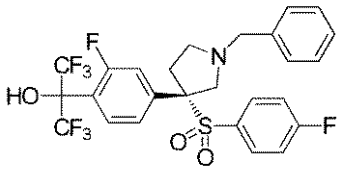
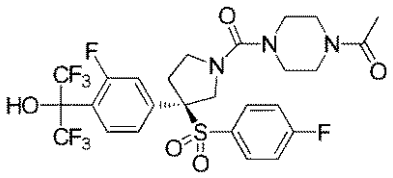
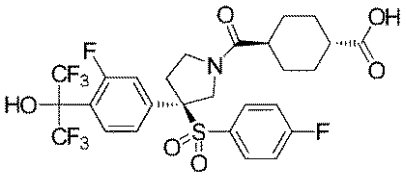
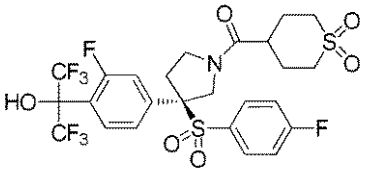
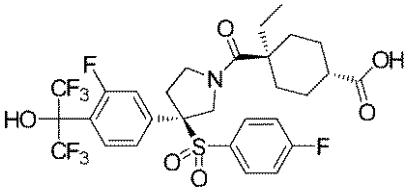
DIEA(0.026 mL, 0.151 mmol)を、THF(1 mL)中の3-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル)-3-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジンのエナンチオマー2(15 mg, 0.030 mmol)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボン酸 1,1-ジオキシド(13.49 mg, 0.076 mmol)およびHATU(28.8 mg, 0.076 mmol)の攪拌した混合物に加えた。反応バイアルを、密封して、70℃で1時間攪拌して、濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：15分かけて30～100%B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、目的とする生成物(11.6 mg, 58 %収率)を得た。LC/MS(M+1)：656.2；LC保持時間：2.10分(HPLC分析の方法B).

【０４４２】

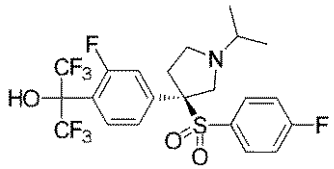
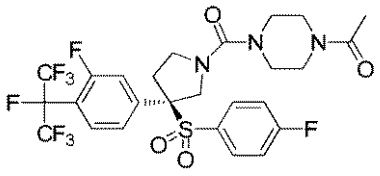
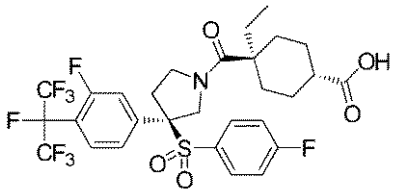
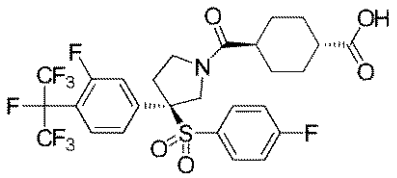
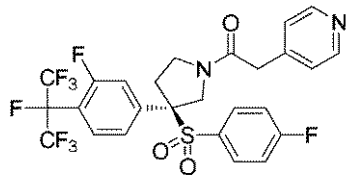
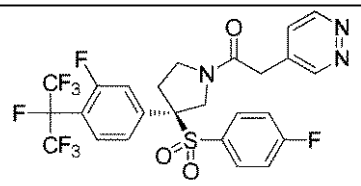
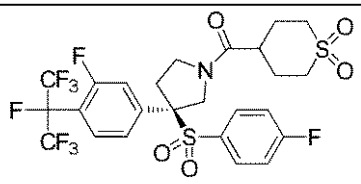
以下の表10における実施例を、上記実施例において概説された手法と同じ手法にて製造した。

【表１０－１】

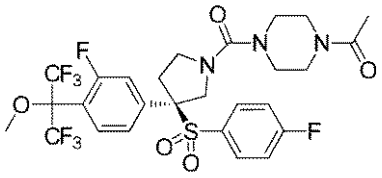
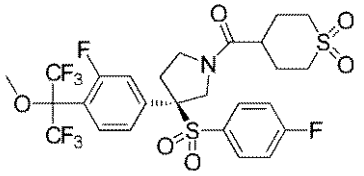
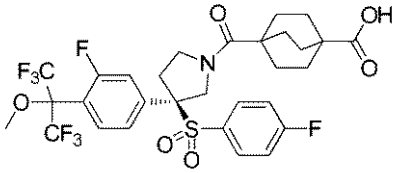
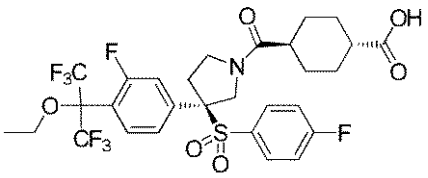
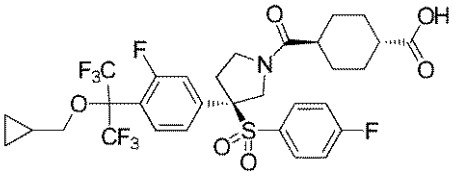
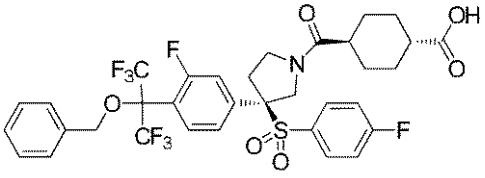
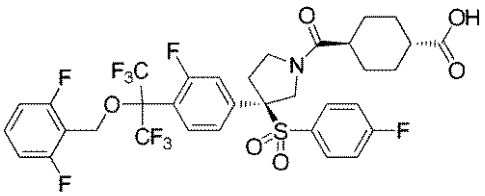
表 10

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
547		540.0	3.390	A
548		540.0	3.401	A
549		580.1	3.631	A
550		644.3	1.62	B
551		644.3	1.38	B
552		650.3	1.65	B
553		672.3	1.66	B

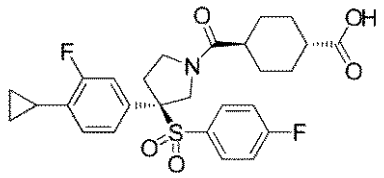
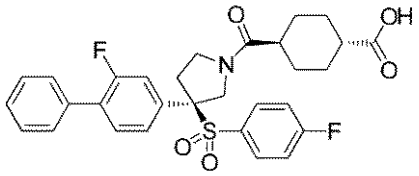
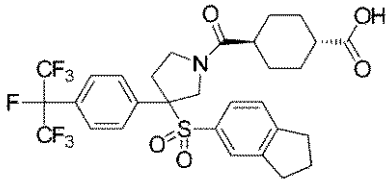
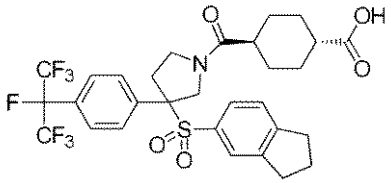
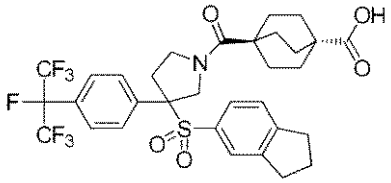
【表１０－２】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
554		532.6	3.388	A
555		646.2	1.89	B
556		674.2	4.375	A
557		646.1	1.66	B
558		611.1	1.94	B
559		612.1	1.84	B
560		652.1	4.236	A

【表１０－３】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 方法
561		658.3	1.86	B
562		664.4	4.021	A
563		684.2	1.85	B
564		672.3	1.74	B
565		698.2	1.83	B
566		734.2	1.92	B
567		770.2	1.89	B

【表１０－４】

実施例番号	構造	MS (M+1)	HPLC保持時間(分)	HPLC方法
568		518.2	1.38	B
569		554.2	1.52	B
570	 エナンチオマー 1	650.3	4.383	A
571	 エナンチオマー 2	650.2	4.390	A
572	 エナンチオマー 2	676.3	2.01	B

【０４４３】

一般的なRORγSPA結合アッセイ

リガンド候補とRORγとの結合は、シンチレーションプロキシミティアッセイ(SPA)の結合アッセイを用いて、[^{3}H]25-ヒドロキシコレステロール(Perkin Elmer NET674250UC)との競合により計測した。N末端Hisタグを付けたヒトRORγのリガンド結合ドメイン(A262-S507)は、E. coliで発現され、ニッケルアフィニティークロマトグラフィーを用いて精製された。15ug/ウェルのRORγ(A262-S507)は、室温で10分間、PBS緩衝溶液(0.5% 脂肪酸不含BSA(Gemini Bio-Products, Cat. #700-107P)および0.1% グリセロール(Sigma Cat# G5516)を含有)(Invitrogen # 14190-144)中で、3倍の連続希釈物中で種々の濃度の試験化合物と共に、16.6 μM～0.28 nMの範囲の最終濃度にてインキュベーションされた。その後、10nMの[^{3}H]25-ヒドロキシコレステロールを添加して、この反応を10分間インキュベートした。銅-His Tag SPA Beads(Perkin Elmer-Cat # RPNQ0095)(10mg/mL)を加えて、混合

物を60分間インキュベートした。この反応を、TopCount Microplate scintillation plate reader(Perkin Elmer)にて読み取った。濃度範囲にわたる試験化合物の競合データは、試験化合物の非存在にて特異的に結合した放射性リガンドの%阻害として(全シグナルの%)プロットした。非特異的結合について校正した後に、IC_{50}値を決定した。IC_{50}値を、[^{3}H] 25-ヒドロキシコレステロールの特異的結合を50%まで低下させるために必要な試験化合物の濃度として定義して、4パラメーターロジスティック方程式を用いて計算して、正規化データを適合させた。RORγ結合アッセイにおける本発明の幾つかの化合物のIC_{50}値は以下に示される。

【０４４４】

【表１１－１】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
1	2.753
2	1.947
3	0.035
4	0.227
5	0.194
6	0.704
7	0.103
8	0.047
9	0.048
10	0.059
11	0.142
12	0.044
13	0.289
14	0.149
15	0.129
16	0.079
17	0.074
18	0.129
19	0.058
20	0.068
21	0.149
22	0.106
23	0.071
24	0.050

【表１１－２】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
25	0.031
26	0.114
27	0.951
28	1.876
29	0.217
30	0.031
31	0.120
32	2.156
33	0.503
34	0.021
35	0.227
36	0.213
37	0.360
38	4.991
39	0.072
40	0.050
41	0.046
42	0.049
43	0.945
44	0.460
45	1.222
46	0.925
47	2.931
48	0.317
49	0.281

【表１１－３】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
50	0.114
51	0.234
52	0.096
53	0.027
54	1.702
55	0.046
56	0.052
57	0.085
58	0.091
59	3.904
60	0.485
61	0.054
62	0.169
63	0.204
64	0.615
65	0.381
66	0.148
67	0.079
68	0.151
69	1.558
70	0.674
71	0.249
72	0.173
73	0.125
74	0.231

【表１１－４】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
75	0.113
76	0.135
77	0.037
78	0.141
79	0.166
80	0.230
81	0.456
82	0.245
83	4.819
84	0.031
85	0.223
86	0.785
87	1.414
88	0.934
89	0.355
90	0.958
91	0.843
92	0.173
93	0.645
94	0.063
95	0.049
96	0.151
97	0.190
98	0.545
99	0.059

【表１１－５】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
100	0.758
101	0.017
102	0.074
103	0.148
104	0.048
105	0.059
106	0.049
107	0.111
108	0.053
109	0.051
110	0.559
111	0.287
112	0.055
113	0.287
114	0.033
115	0.040
116	0.032
117	0.016
118	0.870
119	0.042
120	0.141
121	0.119
122	0.192
123	0.024
124	0.051

【表１１－６】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
125	0.106
126	0.076
127	0.035
128	0.047
129	0.041
130	0.365
131	0.172
132	0.097
133	0.150
134	0.092
135	0.461
136	0.152
137	0.036
138	0.052
139	0.142
140	0.116
141	0.073
142	0.074
143	1.359
144	0.060
145	0.074
146	0.140
147	0.069
148	0.032
149	0.032

【表１１－７】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
150	0.157
151	0.121
152	0.090
153	0.241
154	0.042
155	0.055
156	0.071
157	0.121
158	0.174
159	0.142
160	0.085
161	0.141
162	0.960
163	0.311
164	0.195
165	0.612
166	1.604
167	0.136
168	0.120
169	0.078
170	0.358
171	0.141
172	0.222
173	0.471
174	0.040

【表１１－８】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
175	0.133
176	0.267
177	0.221
178	0.057
179	0.202
180	0.106
181	0.056
182	0.079
183	0.104
184	0.140
185	0.041
186	0.055
187	0.051
188	0.151
189	0.071
190	0.230
191	0.179
192	0.531
193	0.046
194	0.221
195	0.028
196	0.137
197	0.182
198	0.209
199	0.133

【表１１－９】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
200	0.171
201	0.060
202	0.032
203	0.130
204	0.101
205	0.089
206	0.056
207	0.437
208	0.033
209	0.264
210	0.216
211	0.075
212	0.119
213	0.087
214	0.032
215	0.292
216	0.128
217	0.194
218	0.116
219	0.096
220	0.034
221	0.133
222	0.044
223	0.155
224	0.018

【表１１－１０】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
225	2.558
226	0.394
227	0.089
228	0.065
229	0.047
230	0.012
231	0.023
232	0.030
233	0.039
234	0.046
235	0.066
236	0.032
237	0.031
238	0.378
239	0.164
240	0.152
241	0.262
242	0.046
243	0.052
244	0.107
245	0.144
246	0.090
247	0.024
248	0.026
249	1.316

【表１１－１１】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
250	0.108
251	0.048
252	0.080
253	0.787
254	0.172
255	0.206
256	0.132
257	0.067
258	0.710
259	0.620
260	0.039
261	0.044
262	0.080
263	0.065
264	0.658
265	0.102
266	0.115
267	0.113
268	0.202
269	0.028
270	0.111
271	0.016
272	0.044
273	0.058
274	0.398

【表１１－１２】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
275	0.032
276	0.233
277	0.075
278	0.065
279	0.095
280	0.027
281	0.047
282	0.069
283	0.076
284	0.035
285	0.923
286	0.292
287	0.026
288	0.073
289	0.047
290	0.111
291	0.039
292	0.233
293	0.026
294	0.025
295	0.033
296	0.049
297	0.096
298	0.147
299	1.449

【表１１－１３】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
300	0.133
301	0.051
302	1.388
303	0.815
304	0.231
305	0.054
306	0.279
307	0.099
308	0.039
309	0.038
310	0.051
311	0.050
312	0.076
313	0.121
314	0.078
315	0.135
316	0.047
317	0.168
318	0.072
319	0.177
320	0.263
321	0.396
322	0.106
323	0.383
324	0.169

【表１１－１４】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
325	0.084
326	0.254
327	0.707
328	0.073
329	0.093
330	0.188
331	0.075
332	0.081
333	0.221
334	0.181
335	0.166
336	0.211
337	0.054
338	0.078
339	0.075
340	0.056
341	0.155
342	0.153
343	0.041
344	0.070
345	0.206
346	0.446
347	0.216
348	0.096
349	0.074

【表１１－１５】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
350	0.243
351	0.155
352	0.220
353	0.187
354	0.102
355	0.046
356	0.044
357	0.182
358	0.208
359	0.295
360	0.086
361	0.196
362	0.365
363	0.115
364	1.300
365	0.079
366	0.048
367	3.443
368	0.024
369	1.819
370	0.080
371	0.068
372	0.553
373	0.061
374	0.041

【表１１－１６】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
375	0.051
376	0.071
377	0.069
378	0.079
379	0.044
380	0.186
381	0.171
382	0.057
383	1.599
384	0.370
385	0.024
386	0.043
387	0.028
388	0.311
389	0.323
390	0.080
391	1.435
392	0.060
393	0.142
394	2.393
395	2.816
396	0.171
397	1.344
398	0.106
399	0.082

【表１１－１７】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
400	0.159
401	0.109
402	0.051
403	0.040
404	1.283
405	1.265
406	0.259
407	0.066
408	0.955
409	0.080
410	0.089
411	1.186
412	0.266
413	0.320
414	0.062
415	0.092
416	0.079
417	0.121
418	0.074
419	0.055
420	4.621
421	0.166
422	0.110
423	0.426
424	0.140

【表１１－１８】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
425	0.053
426	0.514
427	0.066
428	0.292
429	0.338
430	3.771
431	4.222
432	1.860
433	0.310
434	0.670
435	0.107
436	0.254
437	0.072
438	0.609
439	0.174
440	0.583
441	2.356
442	0.225
443	0.088
444	0.220
445	0.047
446	0.051
447	0.606
448	1.288
449	1.526

【表１１－１９】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
450	2.390
451	0.825
452	0.086
453	0.152
454	0.405
455	0.103
456	0.059
457	0.043
458	0.074
459	0.109
460	0.079
461	0.270
462	0.109
463	0.115
464	0.184
465	0.058
466	1.048
467	0.471
468	0.117
469	0.135
470	0.939
471	2.543
472	0.143
473	0.074
474	0.083

【表１１－２０】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
475	2.452
476	0.074
477	0.286
478	0.072
479	3.228
480	0.116
481	2.705
482	0.082
483	0.186
484	0.155
485	0.054
486	2.025
487	0.293
488	3.718
489	0.058
490	0.133
491	3.665
492	2.054
493	0.460
494	0.095
495	3.918
496	0.064
497	0.065
498	0.137
499	0.054

【表１１－２１】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
500	0.067
501	0.041
502	0.029
503	3.373
504	0.035
505	1.727
506	0.122
507	0.158
508	1.338
509	0.167
510	0.457
511	0.187
512	1.085
513	1.697
514	0.052
515	3.780
516	0.184
517	0.191
518	0.584
519	0.139
520	0.109
521	0.129
522	0.175
523	0.347
524	0.134

【表１１－２２】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
525	1.440
526	0.056
527	0.245
528	0.818
529	0.185
530	0.130
531	0.059
532	0.579
533	0.075
534	0.246
535	0.227
536	0.117
537	0.571
538	2.780
539	0.307
540	0.687
541	0.288
542	0.080
543	0.059
544	0.142
545	0.056
546	0.202
547	1.137
548	2.524
549	1.893

【表１１－２３】

実施例#	RORγ 結合 IC_{50}, uM
550	0.040
551	0.195
552	0.101
553	0.091
554	0.915
555	0.081
556	0.066
557	0.051
558	0.066
559	0.131
560	0.059
561	0.050
562	0.046
563	0.068
564	0.145
565	0.185
566	0.256
567	0.188
568	0.095
569	0.092
570	1.177
571	0.068
572	0.211

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 3/00	*(2006.01)*	A61P	3/00	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	101
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
C07D 401/06	*(2006.01)*	C07D	401/06	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
C07D 413/12	*(2006.01)*	C07D	413/12	
C07D 413/06	*(2006.01)*	C07D	413/06	
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	
C07D 409/06	*(2006.01)*	C07D	409/06	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D	409/12	
C07D 493/04	*(2006.01)*	C07D	493/04	101C
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/40	
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/4025	*(2006.01)*	A61K	31/4025	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61K	31/4439	
A61K 31/4525	*(2006.01)*	A61K	31/4525	
A61K 31/42	*(2006.01)*	A61K	31/42	
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K	31/4245	
A61K 31/415	*(2006.01)*	A61K	31/415	

(72)発明者　ジンウー・ドワン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ティ・ジー・ムラリ・ダール
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ビン・ジアン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ジョンホイ・ルー
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ハイーユン・シャオ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官　松澤　優子

(56)参考文献　特表２００４－５３３４２８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１３／０９２９３９（WO，Ａ１）
国際公開第２０１３／１６９５８８（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）