

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-502940

(P2012-502940A)

(43) 公表日 平成24年2月2日 (2012. 2. 2)

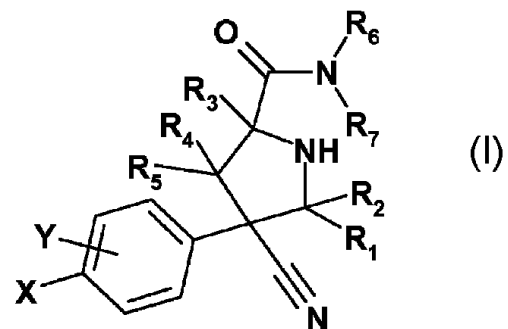
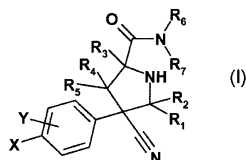
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 207/16 (2006. 01)	C 0 7 D 207/16 C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/40 (2006. 01)	A 6 1 K 31/40	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4025 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4025	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 506 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-527289 (P2011-527289)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成21年9月8日 (2009. 9. 8)		エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月16日 (2011. 5. 16)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/061610		E AKTIENGESELLSCHAF
(87) 国際公開番号	W02010/031713		T
(87) 国際公開日	平成22年3月25日 (2010. 3. 25)		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(31) 優先権主張番号	61/097, 884		グレンツァーヘルストラツセ124
(32) 優先日	平成20年9月18日 (2008. 9. 18)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	61/225, 633	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成21年7月15日 (2009. 7. 15)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換ピロリジン-2-カルボキサミド

(57) 【要約】

式 (I) (式中、X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 及びR₇ は明細書中に記載されるとおりである) の化合物及びそのエナンチオマー及びその医薬上許容される塩及びそのエステルが提供される。その化合物は抗がん剤として有用である。

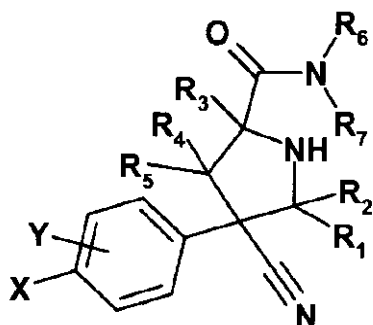


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式

【化 1】



I

10

(上式中、XはH, F, Cl, Br, I, シアノ、ニトロ、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル及びメトキシからなる群より選ばれ、 20

YはH, F, Cl, Br, I, CN, OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、COOR', OCOR', CONR'R'', NR'COR'', NR'SO₂R', SO₂NR'R''及びNR'R''からなる群より独立に選ばれる1～4個の基であり、

R'及びR''は、H、置換もしくは未置換低級アルキル、置換もしくは未置換低級シクロアルキル、置換もしくは未置換低級アルケニル、置換もしくは未置換低級シクロアルケニル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、そして

R'及びR''が独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成することができる場合には、 30

R₁及びR₂の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そして他方は水素又は低級アルキルであり、

R₃はH又は低級アルキルであり、

R₄及びR₅の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そして他方は水素であり、 40

R₆及びR₇は (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH 50

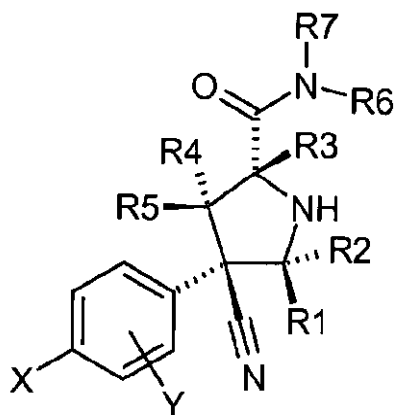
$_2)_n\text{-OH}$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-OR}'$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-NR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-NR}'\text{COR}''$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-COOH}$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-COOR}'$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-CONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{R}'$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-COR}'$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_m\text{-(CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{SOR}'$ 及び $\text{SO}_2\text{R}'$ からなる群より選ばれ、ここで、 R' 及び R'' は上記と同一の定義であり、

m , n 及び p は独立に 0 ～ 6 である) の化合物ならびにその医薬上許容される塩及びエステル。

【請求項 2】

下記式

【化 2】



II

(上式中、 X は H , F , Cl , Br , I 、シアノ、ニトロ、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル及びメトキシからなる群より選ばれ、

Y は H , F , Cl , Br , I , CN , OH 、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、 COOR' , OCOR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, $\text{NR}'\text{COR}''$, $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 及び $\text{NR}'\text{R}''$ からなる群より独立に選ばれる 1 ～ 4 個の基であり、

R' 及び R'' は H 又は置換もしくは未置換低級アルキル、置換もしくは未置換低級シクロアルキル、置換もしくは未置換低級アルケニル、置換もしくは未置換低級シクロアルケニル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、

R' 及び R'' は独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成してよく、

R_1 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、

R_2 は水素又は低級アルキルであり、

R_3 は H 又は低級アルキルであり、

R_5 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、

R₄ は水素であり、

R₆ 及び R₇ は (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR' R'', (CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂)_n-SO₂NR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR' R'', -COR', -SOR' 及び SO₂R' からなる群より選ばれ、ここで、R' 及び R'' は上記と同一の定義であり、

10

m, n 及び p は独立に 0~6 である、請求項 1 記載の化合物ならびにその医薬上許容される塩及びエステル。

【請求項 3】

X は F, Cl 又は Br であり、

Y は H, F, Cl, Br, I, CN, OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級シクロアルケニル及び低級アルキニルからなる群より独立に選ばれる 1~2 個の基であり、

20

R₁ は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、

R₂ は水素であり、

R₃ は H であり、

R₅ はアリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールからなる群より選ばれ、

30

R₄ は水素であり、

R₆ 及び R₇ は (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR' R'', (CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂)_n-SO₂NR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR' R'', -COR', -SOR' 及び SO₂R' からなる群より選ばれ、ここで、

40

R' 及び R'' は H 又は置換もしくは未置換低級アルキル、置換もしくは未置換低級シクロアルキル、置換もしくは未置換低級アルケニル、置換もしくは未置換低級シクロアルケニル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、

R' 及び R'' は独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置

50

換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成してもよく、

m, n及びpは独立に0~6である、請求項2記載の化合物ならびにその医薬上許容される塩及びエステル。

【請求項4】

XはF, Cl又はBrであり、

YはH又はFから選ばれるモノ置換基であり、そして

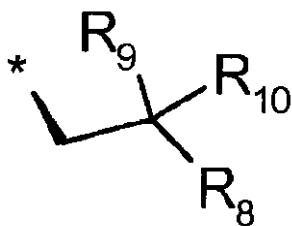
R₁ は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれる、請求項2記載の化合物。

10

【請求項5】

R₁ は下記式

【化3】



20

の置換低級アルキルであり、ここで、R₈, R₉ は両方ともメチルであるか、又は、結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基を形成し、

R₁₀ は(CH₂)_m-R₁₁であり、

m は0, 1又は2であり、

30

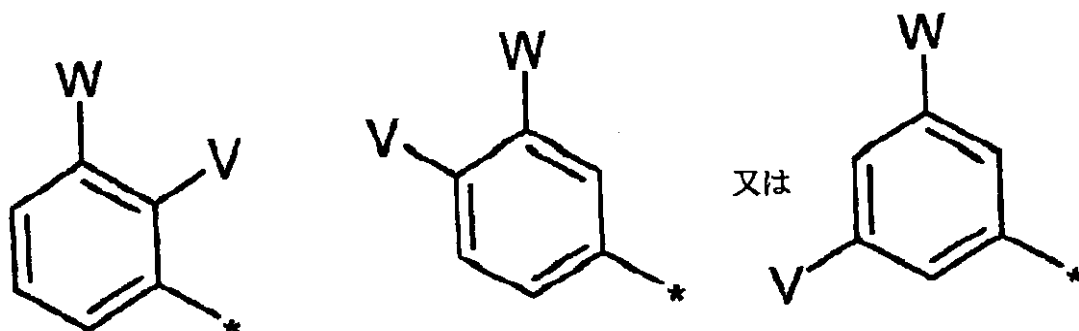
R₁₁ は水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクルから選ばれ、

R₂ はHであり、

R₃ はHであり、

R₅ は

【化4】



40

から選ばれる置換フェニルであり、

WはF、Cl又はBrであり、

VはH又はFであり、

R₄ は水素であり、

R₆ 及びR₇ の一方は水素であり、そして他方は(CH₂)_n-R'であり、

nは0又は1であり、そして

R' はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクルから選ばれる、請求項2記載の化合物。

【請求項6】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド、

10

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ジメチルアミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

20

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-ブチル)-アミド、

30

及び、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アミド、

(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸メチルエステル、

40

(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル) ピロリジン-2-カルボン酸 (3,3-ジメチルブチル)-アミド、

50

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2-ジメチルプロピル)-アミド、
(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル) ピロリジン-3-カルボニトリル、及び、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチルアミド
からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド、

10

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エチル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-シクロプロピル-エチル)-アミド、

rac-(3-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、

20

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-プロピル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、及び、

30

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド
からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-アミド、

40

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル)-アミド、

50

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロ
ピル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-
ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 シクロプロピルメトキシ-アミ
ド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピ
ロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミ
ド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピ
ロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、及び、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチ
ル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シ
アノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチ
ル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-
(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-ア
ミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブ
チル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブ
チル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチ
ル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル
-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブ
ロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロ
ヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フ
ェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロ
キシ-ブチル)-アミド、及び、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-
ブチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェ
ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒド
ロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シア

10

20

30

40

50

ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、及び、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェ

10

20

30

40

50

ニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、及び、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項13】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-

10

20

30

40

50

シ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (キノリン-3-イルメチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-エチル-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド トリフルオロ酢酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-カルボニル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-アミド、及び、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルアミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項14】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

キラル2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((

10

20

30

40

50

R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル}-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル}-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、及び、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド
 からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項15】

rac- {(S)-3-[2-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチルエトキシ]-2-ヒドロキシ-プロピルアミノ}-酢酸、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチルアミノ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、
 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド、
 rac- (2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド、
 、

10

20

30

40

50

rac- (2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンジルアミド、及び

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミドからなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

10

【請求項16】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-アミノ-エトキシ)-エチル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メタンスルホニル-エチル)-アミド、

20

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -シクロヘキシルアミノ-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシルアミノトリフルオロ酢酸塩、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシル-N-メタンスルホンアミド、

30

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシル-N-メタンスルホンアミド、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシル-(1,1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジン、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシル-ウレア、及び、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-4-イル]アミド

40

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項17】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピペリジン-1-スルホン酸アミド、

rac 3- { 4- [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -酢酸、

50

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミド、

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミド、

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N-(3-メトキシ-プロピル)-アセトアミド、

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - アセトアミド、

rac (2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N-[2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アセトアミド、

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N-((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アセトアミド、

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} - 酢酸メチルエステル、及び、

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} - 酢酸塩酸塩

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項18】

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} - アセトアミド、

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} - N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミド、

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} - N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アセトアミド、

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} - N-(2-ヒドロキシ-プロピル)-アセトアミド、

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 酢酸tert-ブチルエステル、

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 酢酸トリフルオロ酢酸塩、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸カルバモイルメチル-アミド、

10

20

30

40

50

{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ 酢酸塩、

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸エチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミド、及び、

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸 tert-ブチルエステル

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-アミド、

rac (3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(アミノスルホニル-アミノ)-プロピル]-アミド、

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸 tert-ブチルエステル、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸 tert-ブチルエステル、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸エチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド、及び、

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸エチルエステル

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ

-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸、

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド、

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ウレアド-プロピル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、及び、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルフィニル-フェニル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項21】

3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ

10

20

30

40

50

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド、

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド、及び、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メチルスルファニル-フェニル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 2】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、

4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 tert-ブチルエステル、

4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

4- {[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-トリフルオロ-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、及び、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-

10

20

30

40

50

4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac 5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -2-フルオロ-安息香酸エチルエステル、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-3-クロロ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-フルオロ-フェニル)-アミド、及び、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-フルオロ-フェニル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 4】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-クロロ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -2-フルオロ-安息香酸 tert-ブチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-エチルカルバモ

10

20

30

40

50

イル-3-フルオロ-フェニル)-アミド、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミド、

rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステル、

rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド、及び、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項25】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸メチルエステル、

rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸、

rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸、

rac 5-プロモ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ア

10

20

30

40

50

ミノ} -2-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
 rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メチル-安息香酸メチルエステル、及び、

rac 2-クロロ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステル

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステル、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メチル-安息香酸、

rac 2-クロロ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]チアゾール-3-イル)-フェニル]-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、及び、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 7】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

10

20

30

40

50

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、及び、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 28】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

10

20

30

40

50

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、及び、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

10

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 29】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,2-ジメチルブチル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

20

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-ベンゾイルアミノ-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

30

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチルプロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

40

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、及び、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 30】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-フルオロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フ

50

ェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、及び、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド
 からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

10

20

30

【請求項31】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド、
 rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ニコチン酸メチルエステル、
 rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-ニコチンアミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキシ

40

50

-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-
-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド、
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [5-((S)-1,2-ジヒドロ
ロキシ-エチル)-ピラジン-2-イル]-アミド、
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-
2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド、及び、
rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フ
ラン-2-カルボン酸メチルエステル
からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項32】

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -
フラン-2-カルボン酸、
rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フ
ラン-2-カルボン酸 アミド、
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-クロロ-ピリダジ
ン-3-イル)-アミド、
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メチル-ピリジン
-3-イル)-アミド、
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-
エトキシ)-フェニル]-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エト
キシ)-フェニル]-アミド、
rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チ
オフェン-2-カルボン酸メチルエステル、
rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チ
オフェン-2-カルボン酸、
5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェ
ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフ
ェン-2-カルボン酸、
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メトキシ-ピリジ
ン-4-イル)-アミド、及び、
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-ピリ
ジン-4-イル)-アミド
からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項33】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチル-フェニル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ブromo-アセチル)-フェニル]-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-フェニル]-アミド、

rac-(5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸、

rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イル)-酢酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミド、

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アゼチジン3-カルボン酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-カルバモイルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、及び、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド

からなる群より選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項34】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニルアミノ-プロピル)-アミド、

キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、

キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、

rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-シクロプロパンカルボン酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチル-フェニル)-アミド、

10

20

30

40

50

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(4-ヒドロキシ-
 ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
 ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチル-チオフ
 ェン-3-イル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
 ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-チ
 オフェン-3-イル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェ
 ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((S)-3-ジメチ
 ルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ア
 ミノ} -安息香酸、及び、
 rac-[4-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオ
 ロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}
 -ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-酢酸
 からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 3 5】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ
 -フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-
 アミノ} -安息香酸、
 rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
 息香酸メチルエステル、
 rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
 息香酸、
 rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
 息香酸メチルエステル、
 rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
 息香酸、
 rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-プロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-
 シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチル
 エステル、
 rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-プロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-
 シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、
 rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-
 シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチル
 エステル、
 rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-
 シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、及び
 、
 rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ア
 ミノ} -安息香酸メチル エステル
 からなる群より選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

20

30

40

【請求項 3 6】

50

請求項 1～35 のいずれか 1 項記載の化合物を医薬上許容される付形剤もしくはキャリアとともに含む、医薬組成物。

【請求項 37】

医薬としての使用のための請求項 1～35 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 38】

ガン、特に、固形腫瘍、より特定的には、乳腺腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の治療のための医薬としての使用のための請求項 1～35 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 39】

ガン、特に、固形腫瘍、より特定的には、乳腺腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の治療のための医薬の製造のための請求項 1～35 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 40】

実質的に上述したとおりの新規の化合物、方法（プロセス）、方法（メソッド）及び使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

p53 は、癌発症からの防御において中心的な役割を担う腫瘍抑制タンパク質である。本タンパク質は細胞の完全性を監視し、永久損傷を受けた細胞クローンに成長停止やアポトーシスを誘導することで、その伝播を防いでいる。分子レベルでは、p53 は、細胞周期やアポトーシスの制御に関与する遺伝子パネルを活性化し得る転写因子である。細胞レベルでは、p53 は強力な細胞周期阻害物質であり、MDM2 によって緊密に調節されている。MDM2 と p53 とは、フィードバック制御ループを形成している。MDM2 は p53 に結合して、p53 による p53 調節遺伝子の転写活性化能を阻害し得る。加えて、MDM2 は p53 のユビキチン依存的分解を媒介する。p53 は MDM2 遺伝子の発現を活性化することにより、MDM2 タンパク質の細胞レベルを上昇させ得る。このフィードバック制御ループによって、正常な増殖細胞では、MDM2 及び p53 の双方が低いレベルに抑えられている。また、MDM2 は、細胞周期調節において中心的な役割を担っている E2F の補因子でもある。

【0002】

多くの癌では、p53（E2F）に対する MDM2 の比率の調節不全が見られる。例えば、p16INK4/p19ARF 座位に頻繁に生じる分子欠損が、MDM2 タンパク質の分解に影響を及ぼすことが示されている。野生型の p53 を有する腫瘍細胞において MDM2-p53 相互作用を阻害すれば、p53 の蓄積、細胞周期停止及び／又はアポトーシスが生じるはずである。従って、MDM2 アンタゴニストは単剤として、或いは他の広範なスペクトルの抗腫瘍治療との組み合わせで、癌治療に対する新たなアプローチを提供する。この方策が実現可能であることは、種々の高分子ツールを用いた MDM2-p53 相互作用の阻害（例えば抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチド等）によって示されている。また、MDM2 は、p53 から保存された結合領域を介して E2F に結合し、サイクリン A の E2F 依存性転写を活性化することから、MDM2 アンタゴニストが p53 変異細胞に影響を及ぼし得ることが示唆される。

【発明の概要】

【0003】

本発明は下記式

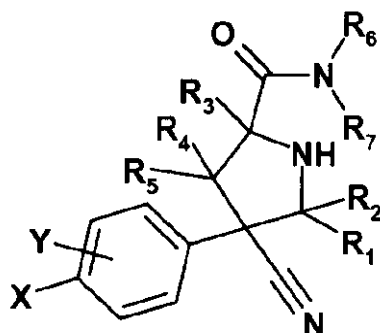
10

20

30

40

【化 1】



I

【0004】

(上式中、XはH, F, Cl, Br, I、シアノ、ニトロ、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル及びメトキシからなる群より選ばれ、

YはH, F, Cl, Br, I, CN, OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、COOR', OCOR', CONR' R'', NR' COR'', NR'' SO₂R', SO₂NR' R'' 及び NR' R'' からなる群より選ばれる 1～4 個の基であり、

R' 及び R'' はH、置換もしくは未置換低級アルキル、置換もしくは未置換低級シクロアルキル、置換もしくは未置換低級アルケニル、置換もしくは未置換低級シクロアルケニル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルからなる群より独立に選ばれ、そして

R' 及び R' ' が置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成するように独立に結合することができる場合には、

R₁ 及び R₂ の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そしてもう一方は水素又は低級アルキルであり、

R₃ はH又は低級アルキルであり、

R₄ 及び R₅ の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そしてもう一方は水素であり、

R₆ 及び R₇ は (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR' R'', (CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-SO₂R'', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂)_n-SO₂NR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR' R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR' R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR' R'', (CH₂)_p-

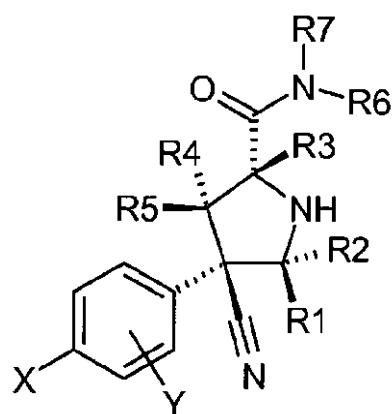
$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{COR}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{R}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}'$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SONR}'\text{R}''$, $(\text{CH}_2)_p-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{COR}'$, $-\text{SOR}'$ 及び $\text{SO}_2\text{R}'$ からなる群より選ばれ、ここで、 R' 及び R'' は上記のと通りの同一の定義であり、

m , n 及び p は独立に 0~6 である) の化合物ならびにその医薬上許容される塩及びそのエステルを提供する。

【0005】

式 II

【化 2】



II

【0006】

(上式中、 X は H , F , Cl , Br , I , シアノ、ニトロ、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル及びメトキシからなる群より選ばれ、

Y は H , F , Cl , Br , I , CN , OH , ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、 COOR' , OCOR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, $\text{NR}'\text{COR}''$, $\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 及び $\text{NR}'\text{R}''$ からなる群より独立に選ばれる 1~4 個の基であり、

R' 及び R'' は H 又は置換もしくは未置換低級アルキル、置換もしくは未置換低級シクロアルキル、置換もしくは未置換低級アルケニル、置換もしくは未置換低級シクロアルケニル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、そして

R' 及び R'' は独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成してよく、

R_1 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、

R_2 は水素又は低級アルキルであり、

R_3 は H 又は低級アルキルであり、

R_5 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロ

アルケニルからなる群より選ばれ、

R_4 は水素であり、

R_6 及び R_7 は $(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_n-SR'$, $(CH_2)_n-SOR'$, $(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_n-SO_3H$, $(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $-COR'$, $-SOR'$ 及び SO_2R' からなる群より選ばれ、ここで、 R' 及び R'' は上記と同一の定義であり、

10

m , n 及び p は独立に 0~6 である) として示すとおり立体化学構造を有する式 I の化合物、その医薬上許容される塩及びそのエステルは好ましい。

【0007】

式 II (式中、 X は F , Cl 又は Br であり、

20

Y は H , F , Cl , Br , I , CN , OH 、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級シクロアルケニル及び低級アルキニルからなる群より独立に選ばれる 1~2 個の基であり、

R_1 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、

R_2 は水素であり、

R_3 は H であり、

R_5 はアリール、置換アリール、ヘテロアリール及び置換ヘテロアリールからなる群より選ばれ、

30

R_4 は水素であり、

R_6 及び R_7 は $(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_n-SR'$, $(CH_2)_n-SOR'$, $(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_n-SO_3H$, $(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$, $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $-COR'$, $-SOR'$ 及び SO_2R' からなる群より選ばれ、

40

R' 及び R'' は H 、低級アルキル、置換低級アルキル、低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、低級シクロアルケニル、置換低級シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、そして R' 及び R'' は、また

50

、独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成してよく、

m, n及びpは独立に0~6である)の化合物、その医薬上許容される塩及びそのエステルは特に好ましい。

【0008】

式II(式中、XはF, Cl又はBrであり、

YはH又はFから選ばれるモノ置換基であり、そして

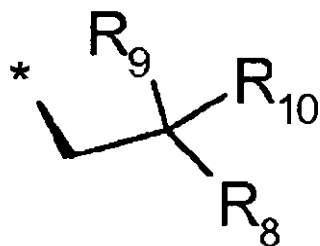
R₁は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれる)の化合物はさらに好ましい。

10

【0009】

さらに好ましいR₁は

【化3】



20

【0010】

から選ばれる置換低級アルキルであり、ここで、R₈, R₉は両方ともメチルであるか、又は、結合してシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基を形成し、

30

R₁₀は(CH₂)_m-R₁₁であり、

mは0, 1又は2であり、

R₁₁は水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクルから選ばれ、

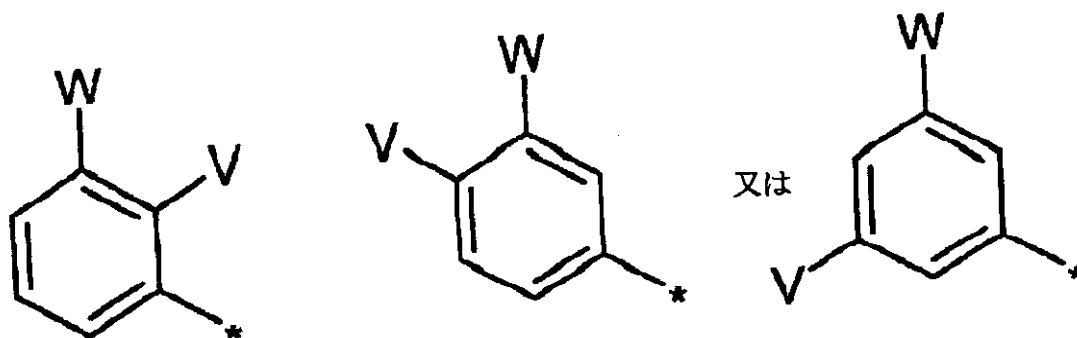
R₂はHであり、

R₃はHであり、

R₅は

【0011】

【化 4】



10

【0012】

から選ばれる置換フェニルであり、

W はF, Cl又はBrであり、

VはH又はFであり、

R₄ は水素であり、

R₆ 及びR₇ の一方は水素であり、そしてもう一方は (CH₂)_n-R' であり、

Nは0又は1であり、そして

R' はアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクルから選ばれる。

20

【0013】

特に好ましいのは下記からなる銀より選ばれる化合物である：

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ジメチルアミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アミド、

30

40

50

(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 メチル エステル、

(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸、

【 0 0 1 4 】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル) ピロリジン-2-カルボン酸 (3,3-ジメチルブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2-ジメチルプロピル)-アミド、

(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチルアミド、

(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エチル]-アミド、

【 0 0 1 5 】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-シクロプロピル-エチル)-アミド、

rac-(3- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-プロピル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-

10

20

30

40

50

アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエ
チル)-アミド、

【0016】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプ
ロピル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-
エチル]-アミド、

10

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル)-ア
ミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-イミダゾイル-1-イル-プロ
ピル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-
ブチル)-アミド、

20

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 シクロプロピルメトキシ-アミ
ド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピ
ロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミ
ド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピ
ロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチ
ル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

30

【0017】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル
)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-
(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-ア
ミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブ
チル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

40

rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブ
チル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチ
ル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル
-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブ
ロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロ
ヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フ

50

ェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0018】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブromo-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0019】

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-ア

10

20

30

40

50

ミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0020】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

10

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

20

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフエン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0021】

30

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

40

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

50

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0022】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

10

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

20

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (キノリン-3-イルメチル)-アミド、

【0023】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミド、

30

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-エチル-ブチル)-アミド、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メタンスルホニルピペリジン-4-イル)-アミド、

40

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-カルボニル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-アミド、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルアミド、

50

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

【0024】

キラル2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

10

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1- {2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル} -1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、

20

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1- {2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル} -1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド、

【0025】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド、

30

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、

rac- {(S)-3-[2-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチルエトキシ]-2-ヒドロキシ-プロピルアミノ} -酢酸、

40

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチルアミノ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、

50

【0026】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-トリフルオロメチル-ベンジルアミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンジルアミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミド、

【0027】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-アミノ-エトキシ)-エチル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-プロピル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メタンスルホニル-エチル)-アミド、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -シクロヘキシルアミノ-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシルアミノトリフルオロ酢酸塩、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシル-N-メタンスルホンアミド、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシル-N-メタンスルホンアミド、

【0028】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシル-(1,1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジン、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-

10

20

30

40

50

フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-トランス-シクロヘキシル-ウレア、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-4-イル]アミド、

rac-4- { [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピペリジン-1-スルホン酸アミド、

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -酢酸、

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミド、

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミド、

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N-(3-メトキシ-プロピル)-アセトアミド、

【0029】

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -アセトアミド、

rac (2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -N-[2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アセトアミド、

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -N-((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アセトアミド、

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸メチルエステル、

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸ヒドロクロリド塩、

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -アセトアミド、

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミド、

【0030】

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アセトアミド、

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ

10

20

30

40

50

-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-N-(2-ヒドロキシ-プロピル)-アセトアミド、

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸tert-ブチル エステル、

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ酢酸塩、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 カルバモイルメチル-アミド、

10

{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ酢酸塩、

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸エチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミド、

20

【0031】

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸tert-ブチルエステル、

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-アミド、

30

rac (3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(アミノスルホニル-アミノ)-プロピル]-アミド、

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸tert-ブチル エステル、

40

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸tert-ブチルエステル、

【0032】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸エチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ

50

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド、

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸エチルエステル、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミド、

【0033】

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ウレアド (uread o) -プロピル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルフィニル-フェニル)-アミド、

3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

【0034】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェ

10

20

30

40

50

ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド、

10

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド、

20

【0035】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メチルスルファニル-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、

30

4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸tert-ブチルエステル、

4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

4- {[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド、

40

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド、

【0036】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ

50

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-トリフルオロ-メ
タンスルホニルアミノ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-メチル-1H-テト
ラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(2-メチル-1H-テト
ラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ
-ピリジン-3-イル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5
-イル)-フェニル]-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5
-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-メチル-1H-テト
ラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

【0037】

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1-メチル-1H-テト
ラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac 5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -2-
フルオロ-安息香酸エチルエステル、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5
-イル)-フェニル]-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5
-イル)-フェニル]-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-
4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-3-クロ
ロ-フェニル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-クロロ-4-(1H-テ
トラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-フルオロ-フェニ
ル)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-フルオロ-フェニ
ル)-アミド、

【0038】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-クロロ-フェニル
)-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ

10

20

30

40

50

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸tert-ブチルエステル、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-エチルカルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-アミド、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミド、

rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステル、

rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステル、

【0039】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸メチルエステル、

rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸、

rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノ-フェニル)-アミド、

【0040】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-

10

20

30

40

50

4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸、

rac 5-ブromo-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸メチルエステル、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メチル-安息香酸メチルエステル、

rac 2-クロロ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステル、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステル、

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メチル-安息香酸、

【0041】

rac 2-クロロ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-アミド、

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0042】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-

10

20

30

40

50

4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0043】

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0044】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

10

20

30

40

50

ル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,2-ジメチルブチル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0045】

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-ベンゾイルアミノ-2,2-ジメチルブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチルプロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

【0046】

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、

10

20

30

40

50

ル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、

10

20

【0047】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド、
 rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-シクロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド、
 rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ニコチン酸メチルエステル、

30

40

【0048】

rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-ニコチンアミド、
 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-アセチルアミノ-

50

ピリジン-3-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [5-((S)-1,2-ジヒドロキシ-エチル)-ピラジン-2-イル]-アミド、

10

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド、

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フラン-2-カルボン酸メチルエステル、

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フラン-2-カルボン酸、

20

【0049】

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フラン-2-カルボン酸アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミド、

30

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミド、

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミド、

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸メチル エステル、

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸、

40

5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸、

【0050】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-ピリ

50

ジン-4-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチル-フェニル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ブromo-アセチル)-フェニル]-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-フェニル]-アミド、

rac-(5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸、

rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イル)-酢酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミド、

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル、

rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アゼチジン-3-カルボン酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-カルバモイルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニルアミノ-プロピル)-アミド、

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、

キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド、

【0051】

rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-シクロプロパンカルボン酸、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸

10

20

30

40

50

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(4-ヒドロキシ-
ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチル-チオフ
エン-3-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-チ
オフエン-3-イル)-アミド、

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((S)-3-ジメチ
ルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ア
ミノ} -安息香酸、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
息香酸メチル エステル、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
息香酸、

【0052】

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
息香酸メチルエステル、

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安
息香酸、

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-
シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチル
エステル、

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-
シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-
シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチル
エステル、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-
シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ア
ミノ} -安息香酸メチルエステル、及び、

rac-[4-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオ
ロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}
-ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-酢酸。

【0053】

示された本明細書中において、種々の基は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アル
キニル、ジオキソ-低級アルキレン (たとえば、ベンゾジオキシル基を形成する)、ハロゲ
ン、ヒドロキシ、CN、CF₃、NH₂、N(H, 低級アルキル)、N(低級アルキル)₂、アミノカルボ
ニル、カルボキシ、NO₂、低級アルコキシ、チオ-低級アルコキシ、低級アルキルスルホニ
ル、アミノスルホニル、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級
アルコキシカルボニル、低級アルキル-カルボニル-NH、フルオロ-低級アルキル、フルオ

10

20

30

40

50

ロ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-カルボニル-低級アルコキシ、カルボキシ-低級アルコキシ、カルバモイル-低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、 NH_2 -低級アルコキシ、 $\text{N}(\text{H}$, 低級アルキル)-低級アルコキシ、 $\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ -低級アルコキシ、低級アルキル-1-オキシラニル-低級アルコキシ-低級アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、(1, 1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジン、3-低級アルキルスルフィニル、置換もしくは未置換複素環、置換もしくは未置換アリール環、置換もしくは未置換ヘテロアリール環、トリフルオロ-低級アルキルスルホニルアミノ-アリール、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル-アリール、ヒドロキシカルバモイル-フェニル、ベンジルオキシ-低級アルコキシ、モノ-もしくはジ-低級アルキル置換アミノ-スルホニル及び低級アルキルであって、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、 NH_2 , $\text{N}(\text{H}$, 低級アルキル)又は $\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ により置換されていてよいものからなる群より独立に選ばれる1～5個の、又は、1～3個の置換基によって置換されてよい。シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロサイクル環のための好ましい置換基は、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシ低級アルコキシ、オキソ及びCNである。アルキルのための好ましい置換基はアルコキシ及び $\text{N}(\text{低級アルキル})_2$ である。

10

【0054】

用語「アルキル」とは、1～約20個の炭素原子を有する直鎖もしくは枝分かれ鎖飽和炭化水素基を指し、たとえば、1～約7個の炭素原子を有する基である。ある実施形態において、アルキル置換基は低級アルキル置換基であってよい。用語「低級アルキル」は1～6個の炭素原子、そしてある実施形態において、1～4個の炭素原子を有するアルキル基である。アルキル基の例としては、限定するわけではないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル及びs-ペンチルが挙げられる。

20

【0055】

本明細書中で使用されるときに、「シクロアルキル」は任意の環が飽和である炭素原子のみからなる任意の安定な単環式又は多環式系を指すことが意図される。また、用語「シクロアルケニル」は少なくとも1つの環が部分的に不飽和である、炭素原子のみからなる任意の安定な単環式又は多環式系を指すことが意図される。好ましくは、「シクロアルキル」は、本明細書中に用いられるときに、3～10個の炭素原子からなり、そして「シクロアルケニル」は5～10個の炭素原子からなる。シクロアルキルの例としては、限定するわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、ビスシクロアルキル、たとえば、ビスシクロオクタン、たとえば、[2.2.2]ビスシクロオクタン又は[3.3.0]ビスシクロオクタン、ビスシクロノナン、たとえば、[4.3.0]ビスシクロノナン及びビスシクロデカン、たとえば、[4.4.0]ビスシクロデカン(デカリン)又はスピロ化合物が挙げられる。シクロアルケニルの例としては、限定するわけではないが、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルが挙げられる。

30

【0056】

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用されるときに、1個の二重結合を含みかつ2～6個、好ましくは2～4個の炭素原子を有する飽和直鎖もしくは枝分かれ鎖脂肪族炭化水素基を意味する。このような「アルケニル基」の例はビニル、エテニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル及び5-ヘキセニルである。

40

【0057】

用語「アルキニル」は、本明細書中において使用されるときに、1個の三重結合を含みかつ2～6個、好ましくは2～4個の炭素原子を有する不飽和直鎖もしくは枝分かれ鎖脂肪族炭化水素基を意味する。このようなアルキニル基の例はエチニル、1-プロピニル、

50

2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル及び5-ヘキシニルである。

【0058】

用語「ハロゲン」とは、定義に使用されるときに、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味し、好ましくはフッ素及び塩素である。

【0059】

「アリール」とは、一価の単環式又は二環式の芳香族炭素環炭化水素基であり、好ましくは、6~10員芳香環系を意味する。好ましいアリール基としては、限定するわけではないが、フェニル、ナフチル、トリル及びキシリルが挙げられる。アリール基が二環式である場合には、好ましい基は1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル基である。

10

【0060】

「ヘテロアリール」とは、1~4個、好ましくは1~3個の炭素原子が窒素、酸素又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子により置換されている、芳香族の、好ましくは5~10員の単環もしくは二環芳香族炭素であることを意味する。好ましいヘテロアリール基としては、限定するわけではないが、チエニル、フリル、インドリル、ピロリル、ピリジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアキソリル(thiaxolyl)、キノリニル、ピリミジニル、イミダゾール、置換もしくは未置換トリアゾリル及び置換もしくは未置換テトラゾリルが挙げられる。

20

【0061】

二環式であるアリール又はヘテロアリールの場合には、1つの環がアリールであってよく、もう一方がヘテロアリールであり、そして両方が置換もしくは未置換であることが理解されるべきである。二環式系の場合には、2つの環は縮合していても（すなわち、ナフチルのように）又は単結合により結合していてもよい（すなわち、ビフェニルのように）。

【0062】

「ヘテロサイクル」又は「複素環」は置換もしくは未置換の5~10員の、好ましくは、5~8員の単環もしくは二環式非芳香族炭化水素であり、ここで、1~3個の炭素原子が窒素、酸素又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子によって置換されている。例としては、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピペリジニル、モルホリン-4-イルなどが挙げられ、それは、置換されていてよい。「ヘテロ原子」はN、O及びSから選ばれる原子を意味する。

30

【0063】

「アルコキシ、アルコキシル又は低級アルコキシ」は酸素原子に結合した上記の任意の低級アルキル基を指す。典型的な低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、又はプロポキシ、ブチルオキシなどが挙げられる。アルコキシの意味に含まれるのは、複数のアルコキシ側鎖であり、たとえば、エトキシエトキシ、メトキシエトキシ、メトキシエトキシエトキシなど、及び、置換アルコキシ側鎖、たとえば、ジメチルアミノエトキシ、ジエチルアミノエトキシ、ジメトキシ-ホスホリルメトキシなどである。

40

【0064】

医薬上許容されるキャリア、賦形剤などの「医薬上許容される」は、特定の化合物を投与する対象に薬理学的に許容可能でありかつ実質的に非毒性であることを意味する。

【0065】

「医薬上許容される塩」は本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を維持し、そして適切な無毒性有機もしくは無機酸又は有機もしくは無機塩基から形成される従来の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。例示の酸-付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸などの無機酸から得られるもの、及び、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から得られるものが挙げられる。

50

。例示の塩基一付加塩としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム及び第四級アンモニウムヒドロキシドから得られるもの、たとえば、テトラメチルアンモニウムヒドロキシドが挙げられる。医薬化合物（すなわち、医薬）の塩への化学変性は薬化学によく知られた技術であり、それにより、化合物の改良された物理安定性及び化学安定性、吸湿性、流動性及び可溶性を得る。たとえば、Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995)、pp. 196及び1456- 1457を参照されたい。

【0066】

少なくとも1個の非対称炭素原子を有する式I及びIIの化合物ならびにその塩は、ラセミ体混合物又は異なる立体異性体として存在しうる。様々な異性体は既知の分離方法、たとえば、クロマトグラフィーによって分離されうる。

10

【0067】

本明細書中に開示され、そして上記の式I及びIIによって網羅される化合物は、互変異性体又は構造異性体として示されることができる。本発明は、これらの化合物の任意の互変異性体又は構造異性体、又は、このような形態の混合物を網羅し、そして上記の式中に記載される互変異性体又は構造異性体のいずれか1つに限定されないことが意図される。

【0068】

本発明の化合物は、細胞増殖疾患、特に腫瘍学的疾患の治療又は制御に有用である。これらの化合物及びその化合物を含む製剤は固形腫瘍、たとえば、乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の治療又は制御に特に有用であることができる。

【0069】

20

結果として、本発明に係るさらなる実施形態として、医薬としての使用、より詳細にはがん、より詳細には固形腫瘍、より詳細には、乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の治療における医薬としての使用のための式I及びIIに係る化合物が提供される。

【0070】

本発明に係る化合物の治療有効量は治療対象の疾患の症状を治療し、緩和し又は寛解するか、又は、生存期間を延長するのに有効な量である。治療有効量は当業者により決定される。

【0071】

本発明に係る化合物の治療有効量又は用量は広い範囲で変動可能であり、そして当業者により決定されうる。かかる用量は、各具体的事例における個々の要請に応じて調整される。かかる要請としては、投与される具体的な化合物、投与経路、治療対象の状態、及び、治療される患者が挙げられる。一般に、体重約70Kgの成人に対する経口又は非経口投与の場合には、一日用量としては約10mgから約10,000mg、好ましくは約200mgから約1,000mgが適切であるが、適用がある場合には上限を超えてもよい。一日用量は単回で投与しても分割して投与してもよく、非経口投与の場合には、持続注入で投与してもよい。

30

【0072】

本発明の製剤としては、経口、鼻腔内、局所（頬内及び舌下を含む）、直腸内、腔内、及び／又は非経口投与に適したものが挙げられる。製剤は便宜上、単位剤形として提供することが好ましく、また、調剤分野で周知の任意の調製法を用いて調製することができる。キャリア材料と混合して単回剤形とすることが可能な活性成分の量は、処置される対象に応じて、並びに具体的な投与形態に応じて異なる。キャリア材料と混合して単回剤形とすることが可能な活性成分の量は、一般に、式Iの化合物が治療効果を生じる量であろう。一般に、100パーセントに対する活性成分の量は、約1パーセントから約99パーセント、好ましくは約5パーセントから約70パーセント、最も好ましくは約10パーセントから約30パーセントの範囲内であろう。

40

【0073】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物と、キャリアと、場合により1又は2以上の補助成分とを混ぜ合わせる工程を有する。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体キャリア、微細分割した固体キャリア、或いはその両方と、均一になるよう

50

よく混ぜ合わせ、続いて必要により、製品を成形することによって調製される。

【0074】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル、カシェ (cachets)、サシェ (sachets)、丸剤、錠剤、ロゼンジ (香味基材、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカントを使用)、粉末、顆粒の形態であってよく、水系又は非水系液体中の溶液又は懸濁液でもよく、油中水又は水中油の液体エマルジョンでもよく、エリキシル又はシロップでもよく、トローチ (不活性基材、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアを使用) でもよく、及び／又は、口洗液等でもよい。何れも、所定量の本発明の化合物を活性成分として含有すればよい。また、本発明の化合物は、ポーラス、舐剤又はペーストとして投与してもよい。

10

【0075】

「有効量」とは、病気の症状を予防し、軽減し、又は寛解させ、或いは処置対象を延命するのに有効な量を意味する。

【0076】

「 IC_{50} 」とは、具体的に測定される活性の50%を阻害するのに必要な、個々の化合物の濃度を意味する。 IC_{50} は特に、以下に記載する手順で測定することができる。

【0077】

本発明はピロリジン-2-カルボキサミドの合成のための方法を提供する。本発明の化合物は当該技術分野において知られている方法により調製されうる。これらの化合物を合成するための適切な方法を実施例に提供する。

20

【0078】

本発明の化合物は下記の一般スキームにより合成されうる。重要な転化はエミンII及び活性化オレフィンIIIのコンバージェント[2+3]環化付加であり、それにより、立体選択的かつ効率的な様式でピロリジン-3-カルボニトリル化合物IVを生じさせる。

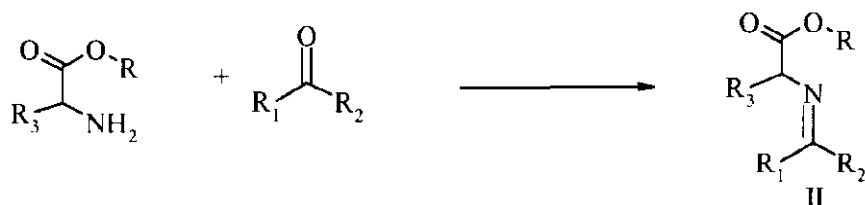
【0079】

出発材料は市販入手可能であるか、又は、当業者に知られた方法により合成されうる。中間体II及びIIIの調製はスキーム1及び2に例示されている。一般に、適切に選択されるアルデヒド又はケトンはグリシンtert-ブチルエステル又はグリシンメチルエステルと反応させて、イミンIIを発生させることができ、そしてそれを未精製生成物として使用した (スキーム1)。

30

【0080】

【化5】



40

試薬及び条件：Rはtert-ブチル又はメチルである。

(1) R1又はR2がH、 CH_2Cl_2 である場合、室温、一晚。

(2) R1又はR2の両方がHではない場合、H、エタノール、 100°C 、48時間。

スキーム1

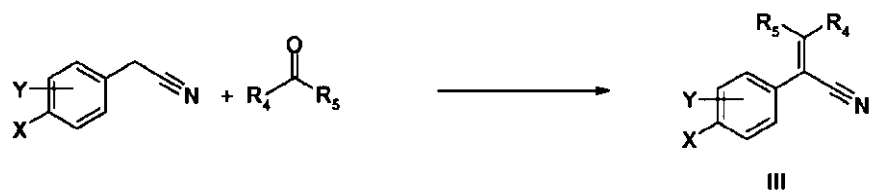
【0081】

式IIIの中間体は、適切に選択された置換-フェニルアセトニトリル及びアルデヒドの塩基触媒縮合反応から製造されうる。反応はZ-異性体を主要な生成物又は排他的な生成物として高度に立体選択的に進行する。

50

【 0 0 8 2 】

【 化 6 】



10

試薬及び条件：R5がHである場合、水性NaOH, iPrOH, 室温、5分、又は、MeOH, 50℃、3時間

スキーム 2

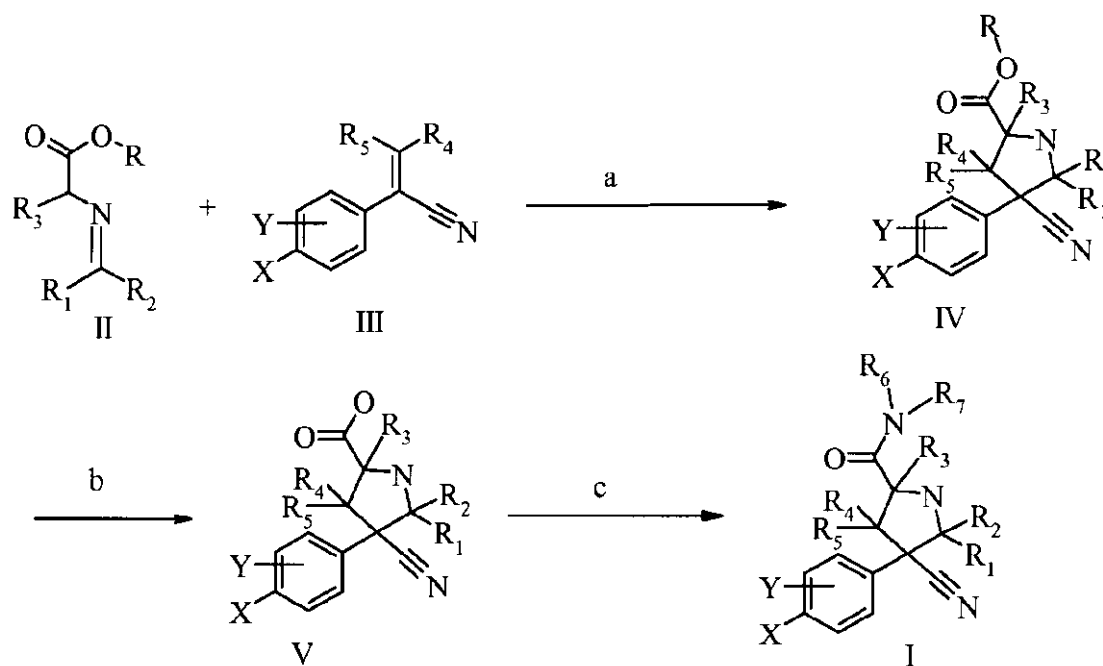
【 0 0 8 3 】

スキーム 3 に例示されるとおり、式IVのピロリジンはルイス酸AgF及びトリエチルアミンにより媒介されるコンバージェント1,3-ダイポーラ環化付加反応により中間体II及びII Iから製造されうる。ピロリジン環を生成するアゾメチン-イリド1,3-ダイポーラとオレフィン系ダイポーラ親和性の[2+3]環化付加反応は刊行物記載手順、たとえば、Jorgensen, K. A. ら(Org. Lett. 2005, Vol 7, No. 21, 4569-4572), Grigg, R. ら(Tetrahedron, 1992, Vol 48, No. 47, 10431-10442; Tetrahedron, 2002, Vol 58, 1719-1737), Schreiber, S. L. ら(J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 10174-10175)及びCarretero, J. C. ら(Tetrahedron, 2007, 63, 6587-6602)に記載されている。化合物IVは、次いで、酸Vに転化され、次いで、カップリング試薬としてHATU を用いて種々のアミンによりアミド生成され、式Iの化合物を提供する。VからIのアミド生成は、また、酸Vを活性化するためのカップリング試薬としてEDCI及びHOBt 又は塩化オキサリルを用いて他の条件下に達成されうる。

20

【 0 0 8 4 】

【化 7】



10

20

【0085】

試薬及び条件

a. AgF, Net_3 , CH_2Cl_2 又は $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 室温、18時間b. 1) Rがtert-ブチルである場合には、濃 H_2SO_4 又はTFA、 CH_2Cl_2 、室温、18時間又は、2) Rがメチルである場合、NaOH又はLiOH、 H_2O 及びMeOH及びTHF、室温、18時間c. HNR6R7, HATU, iPr_2Net , CH_2Cl_2 , 室温、18時間

スキーム 3

30

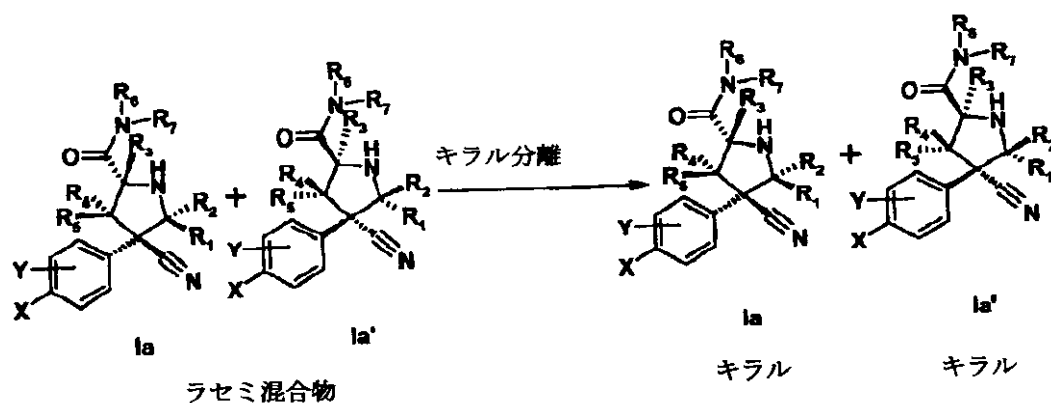
【0086】

スキーム 3に係る方法は、本発明に係るさらなる実施形態を構成する。

ピロリジン化合物I、IV、Vはラセミ混合物として最初に調製し、そしてキラルスーパーfluidクロマトグラフィー(SFC)又はキラルHPLC又はキラルカラムクロマトグラフィーによりキラル分離されうる。たとえば、式Ia及びIa'のラセミ混合物はキラルスーパーfluidクロマトグラフィー(SFC)を用いた分離により、2つの光学的に純粋な又は豊富に含むキラルエナンチオマーに分割されうる(スキーム4)。

【0087】

【化 8】



10

スキーム 4

【実施例】

【0088】

例

20

本発明の化合物は既知の技術により合成されうる。下記の実施例及び参考例は本発明の理解を補助するように提供し、本発明の真の範囲は添付の特許請求の範囲に示されている。

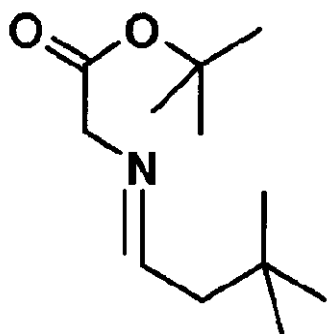
【0089】

例 1 a

中間体[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【0090】

【化 9】



30

40

M. W. 213.32 $C_{12}H_{23}NO_2$

【0091】

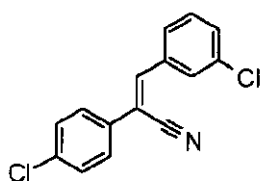
グリシンtert-ブチルエステル (Alfa) (2.71 g, 20.0 mmol)及び3,3-ジメチルブチルアルデヒド (Alfa) (2.21 g, 21.0 mmol)の CH_2Cl_2 (50 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残留物を真空中に乾燥し、[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(4.29 g, 100%)を無色のオイルとして 提供し、それをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

【0092】

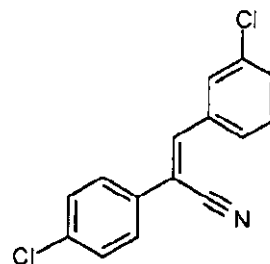
50

例 1 b

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製
【化 1 0】



RO5302754-000



10

M. W. 274.2 $C_{15}H_9Cl_2N$

【0093】

方法A

4-クロロベンジルシアニド (5.62 g, 4.00 mmol) 及び 3-クロロ-ベンズアルデヒド (Aldrich) (6.06 g, 4.00 mmol) の iPrOH (250 mL) 中の溶液に、4 N NaOH (5 mL) を室温で滴下して加え、そして反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、白色懸濁液を得た。固形分をろ過し、そして水及び iPrOH で洗浄し、その後、真空中で一晩乾燥させ、(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (9.33 g, 85.1%) を白色粉末として提供し、それをさらなる精製を行うことなく次の工程で使用了。

20

【0094】

方法B

4-クロロベンジルシアニド (Aldrich) (4.5 g, 30 mmol) 及び 3-クロロ-ベンズアルデヒド (Aldrich) (4 g, 29 mmol) のメタノール (150 mL) 中の溶液に、ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (Aldrich, 25 wt.%) (10 mL, 44 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を加熱し、そして 50 °C で 3 時間攪拌した。混合物が曇り、それを室温に冷却しそしてろ過した。白色沈殿物を水、冷メタノールで洗浄し、その後、真空下に乾燥し、所望の生成物の第一バッチを提供した (5.5 g)。ろ液を濃縮し、水で希釈し、HCl 水溶液で pH 7 に中和し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥しそして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc; ヘキサン = 1;20, その後 1:10) によって精製し、所望の生成物の第二のバッチを提供した (1.6 g)。これら 2 つのバッチを合わせて (Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末 (7.1 g, 88%) として提供した。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{15}H_9Cl_2N$ [M⁺]) : 273.0112, 実測値: 273.0113

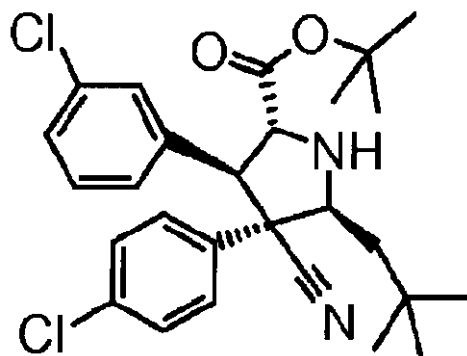
【0095】

例 1 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 1 1】



10

M. W. 487.5 $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

【0096】

[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(4.26 g, 20.00 mmol)及び(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (5.48 g, 20.00 mmol)の $ClCH_2CH_2Cl$ (100 mL)中の溶液に、トリエチルアミン (4.2 g, 40.00 mmol)及びAgF (2.53 g, 20.00 mmol)を1回で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を分離し、セライトでろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を分離しそして濃縮した。残留物をEtOAc及びn-ヘキサンとともにすり潰し、沈殿物をろ過により回収し、そして母液を濃縮し、フラッシュカラムによりさらに精製し(SiO_2 , ヘキサン中1-20%のEtOAc)、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(6.65 g, 68.2%; HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$): 487.1914, 実測値: 487.1910)及びrac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.86 g, 8.8%)を提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$): 487.1914, 実測値: 487.1910)

20

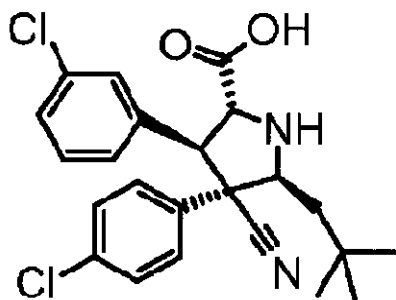
30

【0097】

例 1 d

中間体rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化 1 2】



40

M. W. 431.4 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$

【0098】

50

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.78 g, 7.75 mmol) の濃 H_2SO_4 (20 mL) 中の溶液を室温で2時間攪拌した。その後、混合物を氷中に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濃縮した。その後、残留物をEtOAc及びn-ヘキサンとともにすり潰し、沈殿物をろ過により回収し、エーテルにより洗浄してrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3.60 g, 100%)を白色固形分として提供し、それをさらなる精製を行うことなく次の工程で使用した: HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$): 431.1288, 実測値: 431.1287

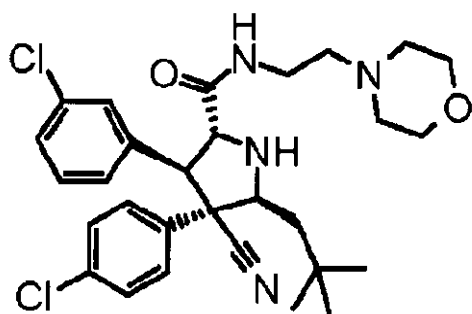
【0099】

10

例 1 e

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミドの調製

【化13】



20

M. W. 543.5 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

【0100】

30

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol)、2-モルホリン-4-イル-エチルアミン (36.0 mg, 0.28 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 106.0 mg, 0.28 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (38.8 mg, 0.30 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、その混合物 CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、 SiO_2 フラッシュカラム (ヘキサン中0-100%のEtOAc) により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド (60.5 mg, 86.4%) を白色非晶性物質として提供した。

40

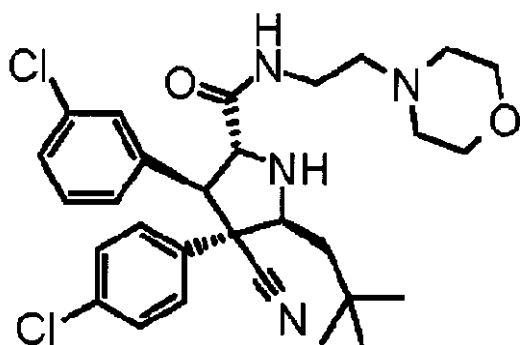
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H} [(\text{M}+\text{H})^+]$): 543.2288, 実測値: 523.2284

【0101】

例 1 f

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミドの調製

【化 1 4】



10

M. W. 543.5 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$

【0102】

上記で得られたラセミ生成物 (例 1 e, 45 mg) をSFCキラルカラムによりさらに分離し、(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド (13.1 mg, 29.1%) 及び (2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド (14.6 mg, 32.4%) を提供した。

20

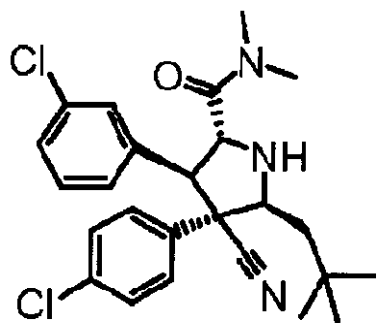
【0103】

例 2

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ジメチルアミドの調製

【化 1 5】

30



40

M. W. 458.4 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

【0104】

例 1 e に記載されるとの同様に、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol) をジメチルアミン (1.0 M、THF 中、2 mL)、HAT U (106.0 mg, 0.28 mmol) 及び iPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol) と、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ジメチルアミド (57.8 mg

50

, 90.0 %)を提供した。

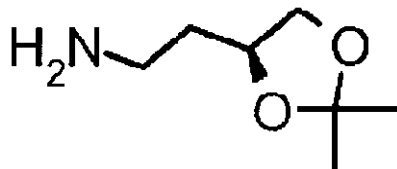
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]) : 458.1761, 実測値: 458.1757

【0105】

例 3 a

中間体 2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンの調製

【化16】



10

M. W. 145.20 C₇H₁₅NO₂

【0106】

工程 A

(4S)-(+)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2,2-ジメチル1,3-ジオキソラン (Aldrich) (21.1 g, 0.14 mol) 及びトリエチルアミン (40 mL, 0.28 mol) のジクロロメタン (250 mL) 中の溶液に、0 °Cで、メタンスルホニルクロリド (13.4 mL, 0.17 mol) を滴下して加えた。反応混合物を0 °Cで1.5時間攪拌し、その後、水を添加した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮し、メタンスルホン酸 2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステルを黄色オイルとして提供した (31.7 g, 98%)。

20

【0107】

工程 B

メタンスルホン酸 2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステル (31.7 g, 0.14 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の溶液に、NaN₃ (46 g, 0.71 mol) を添加した。反応混合物を室温で70時間攪拌した。その後、混合物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで数回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮して、(S)-4-(2-アジド-エチル)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソランを黄色のオイルとして提供した (21.3 g, 88%)。

30

【0108】

工程 C

黄色のオイルとしての(S)-4-(2-アジド-エチル)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン (18.7 g, 0.11 mol) 及びPtO₂ (2.5 g) の酢酸エチル (100 mL) 中の懸濁液をパー中でH₂ (50 psi) 雰囲気下で18時間、振盪した。混合物をセライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンを無色のオイルとして提供した (14 g, 88%)。

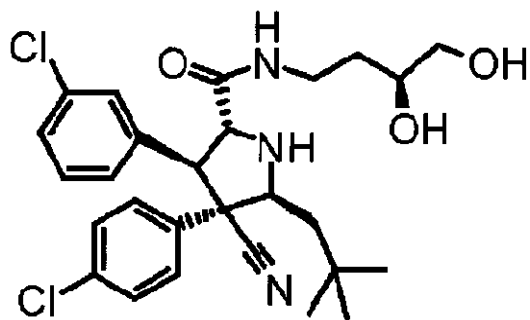
【0109】

例 3 b

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 1 7】



10

M. W. 518.5 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【0 1 1 0】

例 1 d で調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (431.4 mg, 1.00 mmol)、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (217.5 mg, 1.5 mmol)、HATU (570.30 mg, 1.50 mmol) 及び iPr₂NEt (258.6 mg, 2.00 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 中の混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、CEM マイクロ波反応器を用いて、残留物を PPTS (cat) (MeOH (20 mL) 中) で 120 °C で 5 時間処理した。反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、SiO₂ フラッシュカラム (EtOAc 中 5% の MeOH) で精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (450.0 mg, 86.7%) を白色非晶性物質として提供した。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 518.1972, 実測値: 518.1970

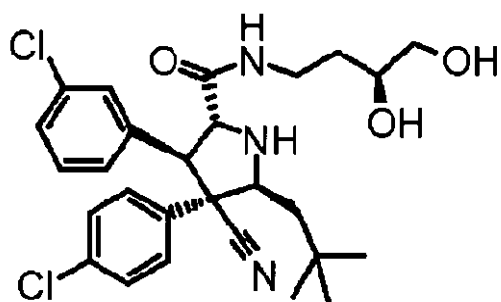
30

【0 1 1 1】

例 3 c

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 8】



40

M. W. 518.5 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【0 1 1 2】

上記で得られたラセミ生成物 (例 3 b, 450.0 mg) を SFC キラルカラムでさらに精製し

50

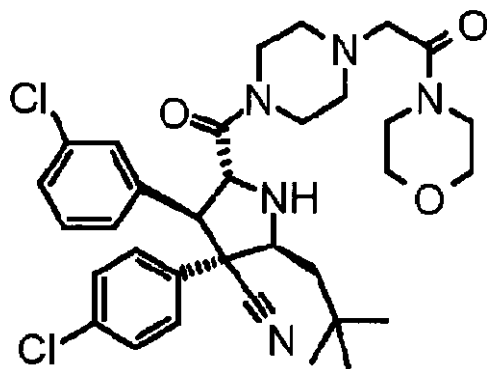
、(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (178.6 mg, 34.4%) 及び (2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (159.8 mg, 30.8%) を提供した。

【0113】

例 4

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製

【化19】



M. W. 626.6 $C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3$

【0114】

例 1 e に記載された方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol) を 1-モルホリン-4-イル-2-ピペラジン-1-イル-エタノン (65.0 mg, 0.30 mmol), HATU (106.0 mg, 0.28 mmol) 及び iPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温で一晩反応させ、 rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル (45.5 mg, 51.9 %) を提供した。

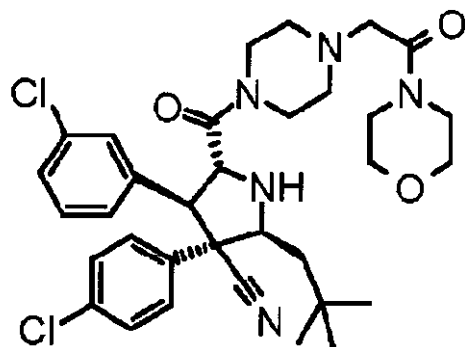
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$) : 626.2659, 実測値: 626.2654

【0115】

例 5

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-オキシ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 2 0】



10

M. W. 610.6 $C_{33}H_{41}Cl_2N_5O_2$

【0 1 1 6】

例 1 e に記載したのと同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol) を 2-ピペラジン-1-イル-1-ピロリジン-1-イル-エタノン (65.0 mg, 0.33 mmol), HATU (106.0 mg, 0.28 mmol) 及び iPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル (60.5 mg, 70.8 %) を提供した。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{41}Cl_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$) : 610.2710, 実測値: 610.2708

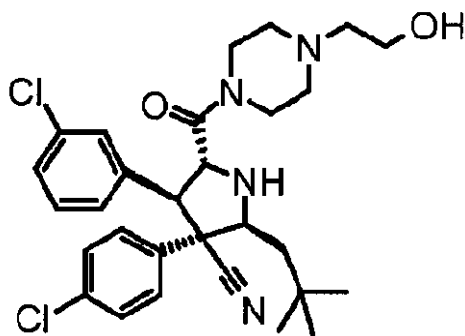
【0 1 1 7】

例 6

rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製

30

【化 2 1】



40

M. W. 543.5 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$

【0 1 1 8】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリ

50

ジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol) を2-ピペラジン-1-イル-エタノール (65.0 mg, 0.50 mmol), HATU (106.0 mg, 0.28 mmol) 及び *i*Pr₂NEt (38.8 mg, 0.30 mmol) と CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル (48.3 mg, 63.5 %) を提供した。

HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₉H₃₆Cl₂N₄O₂+ H [(M+H)⁺]) : 543.2288, 実測値: 543.2284

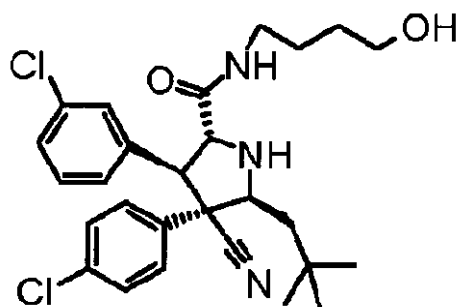
【0119】

例 7

rac-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

10

【化22】



20

M. W. 502.4 C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₂

【0120】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol) を4-メチルアミノ-ブタン-1-オール (44.5 mg, 0.50 mmol), HATU (106.0 mg, 0.28 mmol) 及び *i*Pr₂NEt (38.8 mg, 0.30 mmol) と CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、*rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-ブチル)-アミド (30.5 mg, 43.4 %) を提供した。HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₂+H [(M+H)⁺]) : 502.2023, 実測値: 502.2020

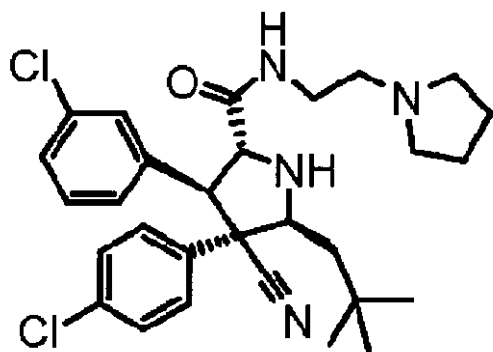
30

【0121】

例 8

rac-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミドの調製

【化 2 3】



10

M. W. 527.5 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O$

【0 1 2 2】

例 1 e に記載された方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (82.2 mg, 0.20 mmol) を 2-ピロリジン-1-イル-エチルアミン (34.2 mg, 0.30 mmol), HATU (76.0 mg, 0.20 mmol) 及び iPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミド (50.6 mg, 64.0 %) を提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{36}Cl_2N_4O + H [(M+H)^+]$) : 527.2339, 実測値: 527.2338

20

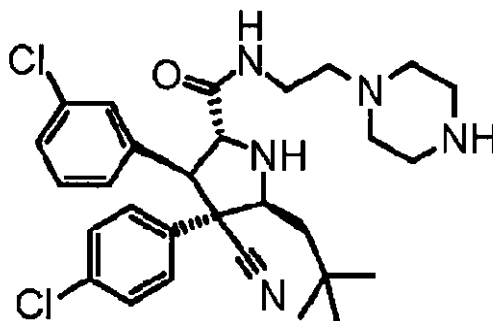
【0 1 2 3】

例 9

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アミドの調製

30

【化 2 4】



40

M. W. 542.6 $C_{29}H_{37}Cl_2N_5O$

【0 1 2 4】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (82.2 mg, 0.20 mmol) を 2-ピペラジン-1-イル-エチルアミン (38.7 mg, 0.30 mmol), HATU (76.0 mg, 0.20 mmol) 及び iPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol) と

50

CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アミド (45.9 mg, 58.0 %) を提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₇Cl₂N₅O +H [(M+H)⁺]) : 542.2448, 実測値: 542.2445

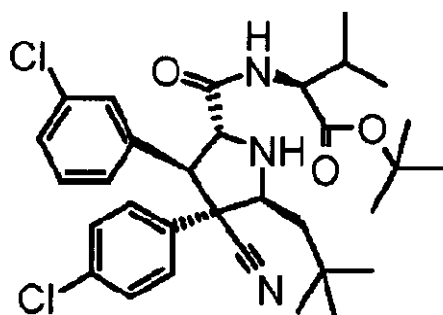
【0125】

例 10 a

(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 tert-ブチルエステルの調製

【化25】

10



20

M. W. 586.6 C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃

【0126】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (215.7 mg, 0.50 mmol) を (S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸 tert-ブチルエステル (125.4 mg, 0.60 mmol), HATU (210.1.0 mg, 0.60 mmol) 及び iPr₂NEt (129.3 mg, 1.00 mmol) と CH₂Cl₂ (5 mL) 中で室温で一晩反応させ、(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 tert-ブチルエステル (95.0 mg, 32.4 %) をカラム分離後に提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]) : 586.2602, 実測値: 586.2598

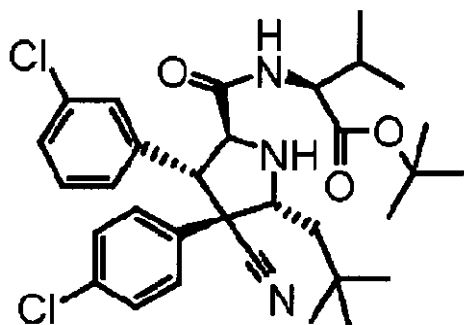
30

【0127】

例 10 b

(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 6】



10

M. W. 586.6 $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3$

【0128】

上記の例（例 10 a）のカラム分離により、(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル (98.0 mg, 33.4 %)を提供した。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$) : 586.2601, 実測値: 586.2598

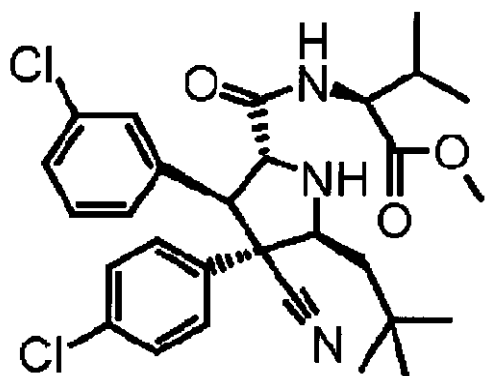
【0129】

例 10 c

(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸メチルエステルの調製

【化 2 7】

30



40

M. W. 544.5 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3$

【0130】

上記の例（例 10 a）のカラム分離により、(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル及び(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸tert-ブチルエステルの混合物(45.8 mg, 15.6 %)を提供した。CEMマイクロ波反応器を用いて混合物を2N H₂SO₄（触媒）(MeOH (1 mL)

50

中) で120°Cで10分間処理し、PR-HPLCによる精製の後に(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸メチルエステル (15.5 mg, 36.5%)を提供した。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]) : 544.2128, 実測値: 544.2127

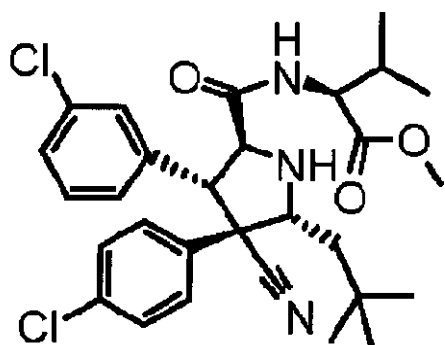
【0131】

例10d

(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸メチルエステルの調製

10

【化28】



20

M. W. 544.5 C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃

【0132】

上記の例(例10a)のカラム分離により、(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル及び(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸tert-ブチルエステルの混合物(45.8 mg, 15.6 %)を提供した。CEMマイクロ波反応器を用いて、混合物を2N H₂SO₄ (触媒) (MeOH (1 mL) 中) で120°Cで10分間処理し、逆相クロマトグラフィー(20-95%のMeCN/水)による精製の後に、(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸メチルエステル (13.5 mg, 31.8%)を提供した。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]) : 544.2128, 実測値: 544.2126

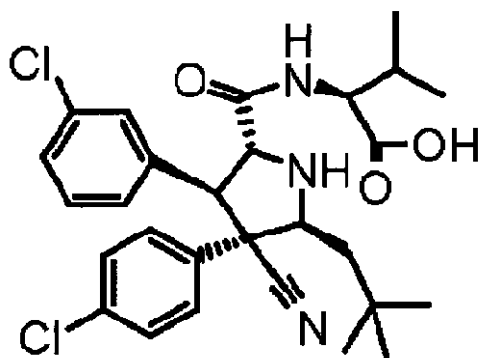
【0133】

例11

(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸の調製

40

【化 2 9】



10

M. W. 530.5 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【0 1 3 4】

例 1 0 a において調製した (S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-酪酸 tert-ブチルエステル (86.0 mg, 0.15 mmol) 及び 2 N H_2SO_4 (0.5 mL) (MeCN (1 mL) 中) の混合物を CEM マイクロ波反応器を用いて、120 °C に 1 0 分間加熱した。その後、混合物を濃縮し、そして残留物を逆相クロマトグラフィー (20-95% の MeCN/水) によって精製し、(S)-2- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-酪酸 (45.1 mg, 58.0%) を提供した。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3+H [(M+H)^+]$) : 530.1972, 実測値: 530.1971

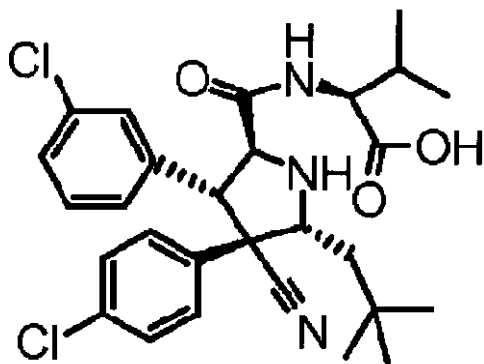
【0 1 3 5】

例 1 2

(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-酪酸の調製

30

【化 3 0】



40

M. W. 530.5 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【0 1 3 6】

例 1 0 b において調製した (S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メチル-酪酸 tert-ブチルエステル (90 mg, 0.15 mmol) 及び 2 N H_2SO_4 (0.5 mL) (MeCN

50

N (1 mL)中)の混合物を、CEMマイクロ波反応器を用いて、120 °Cに10分間加熱した。その後、混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー(20-95%のMeCN/水)によって精製し、(S)-2- {[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -3-メチル-酪酸 (45.8 mg, 56.3%)を提供した。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺]) : 530.1972, 実測値: 530.1971

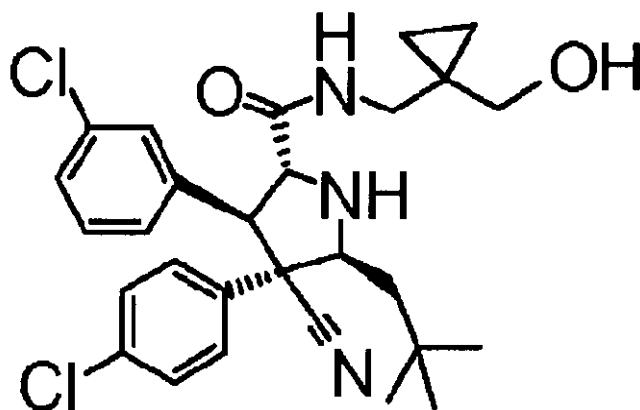
【0137】

例13

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミドの調製

10

【化31】



20

M. W. 514.50 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

【0138】

例1eに記載された方法と同様にして、例1dにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)を、(1-アミノメチル-シクロプロピル)-メタノール (30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76.0 mg, 0.2 mmol)及びiPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH₂Cl₂ (2 mL)中で室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(20-95%のMeCN/水)によって精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド (23.9 mg, 24.7 %)を白色粉末として提供した。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]) : 514.2023, 実測値: 514.2024

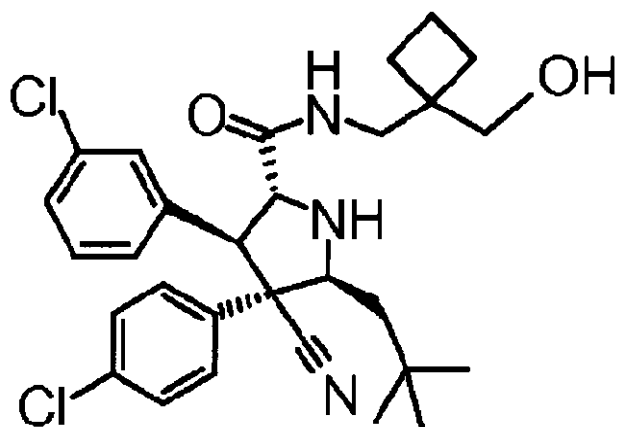
40

【0139】

例14

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-アミドの調製

【化 3 2】



10

M. W. 528.53 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

【0140】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を (1-アミノメチル-シクロブチル)-メタノール (34.5 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド (11.2 mg, 10.6 %) を提供した。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 528.2179, 実測値: 528.2179

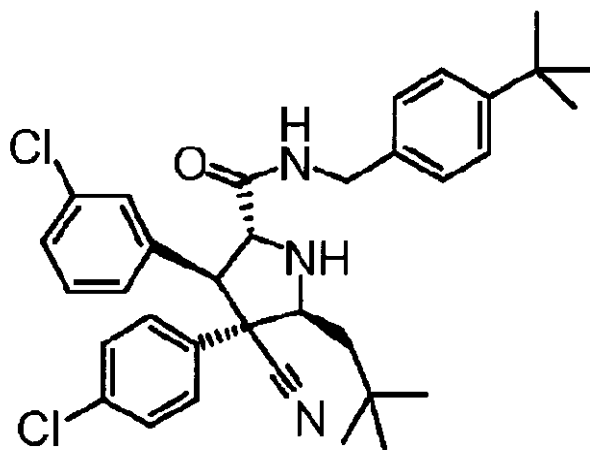
【0141】

例 1 5

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-tert-ブチルベンジルアミドの調製

30

【化 3 3】



40

M. W. 576.62 $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O$

【0142】

50

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、4-tert-ブチルベンジルアミン (48.98 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-tert-ブチル-ベンジルアミド (41.8 mg, 36.25 %) を提供した。

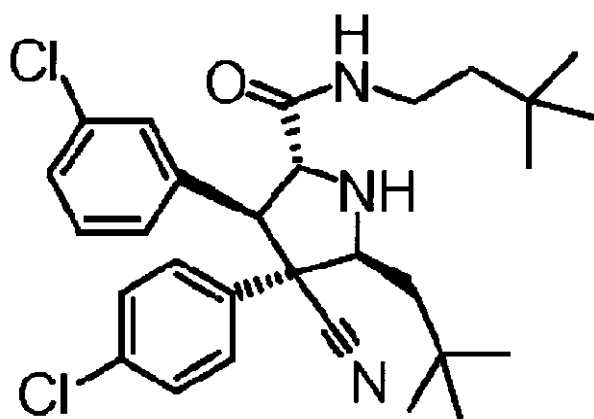
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₄H₃₉Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺]) : 576.2543, 実測値: 576.2541

【0143】

例 1 6

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル) ピロリジン-2-カルボン酸 (3,3-ジメチルブチル)-アミドの調製

【化34】



M. W. 514.54 C₂₉H₃₇Cl₂N₃O

【0144】

例 1 e に記載された方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を 3,3-ジメチルブチルアミン (30.36 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル) ピロリジン-2-カルボン酸 (3,3-ジメチルブチル)-アミド (30.4 mg, 29.5 %) を提供した。

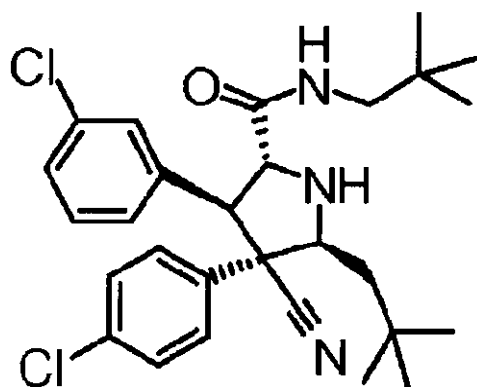
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₇Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺]) : 514.2387, 実測値: 514.2384

【0145】

例 1 7

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2-ジメチルプロピル)-アミドの調製

【化 3 5】



10

M. W. 500.52 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O$

【0146】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、2,2-ジメチルプロピルアミン (34.2 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH₂Cl₂ (2 mL) で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2-ジメチルプロピル)-アミド (24.6 mg, 24.6 %) を提供した。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{35}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$) : 500.2230, 実測値: 500.2229

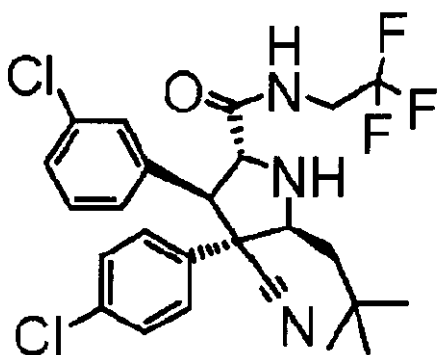
【0147】

例 1 8

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミドの調製

30

【化 3 6】



40

M. W. 512.41 $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_3O$

【0148】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、2,2,2-トリフルオロエチルアミン (2

50

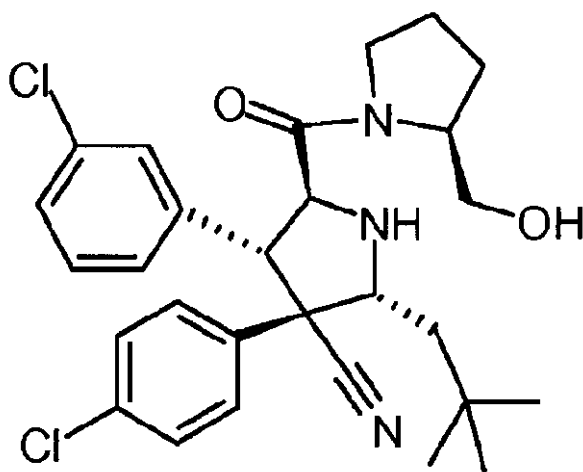
9.7 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させた。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過しそして Na_2SO_4 上で乾燥した。混合物を濃縮し、その後、フラッシュカラム (SiO_2 , ヘプタン中1-20%の EtOAc) により精製し、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド (2,2-ジメチルプロピル)-アミド (48.1 mg, 46.9 %) を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O} + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 512.1478, 実測値: 512.1478
【0149】

例 19a

(2R,3S,4S,5S)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製

【化37】



M. W. 514.494 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$

【0150】

例 1e において記載した方法と同様にして、例 1d において調製した *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を (S)-1-ピロリジン-2-イル-メタノール (30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させた。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (30-95%の MeCN /水) によって精製し、(2R,3S,4S,5S)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル (12.0 mg, 11.7 %) を提供した。

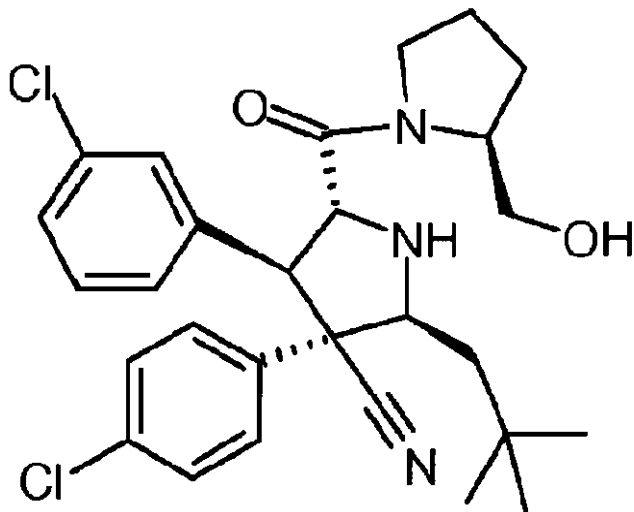
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 514.2023, 実測値: 514.2023

【0151】

例 19b

(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 3 8】



10

20

M. W. 514.494 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

【0152】

上記の例（例19a）からの逆相クロマトグラフィー分離により、(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル (18.1 mg, 17.6 %) が提供された。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 514.2023, 実測値: 514.2023

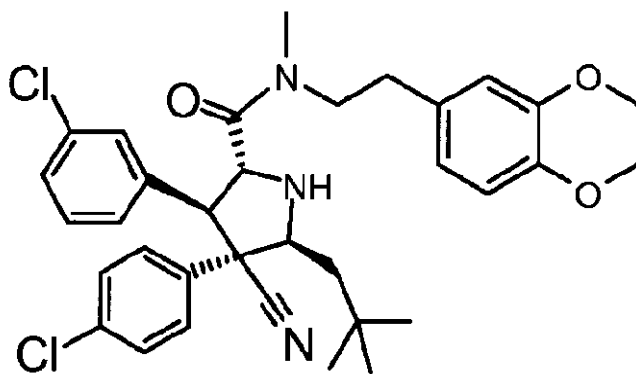
【0153】

例 20

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミドの調製

30

【化 3 9】



40

M. W. 608.606 $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_3$

【0154】

50

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol) を、[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミン (58.6 mg, 0.3 mmol), HATU (76.0 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミド (57.3 mg, 48.26 %) を白色粉末として提供した。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₄H₃₉Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 608.2441, 実測値: 608.2437

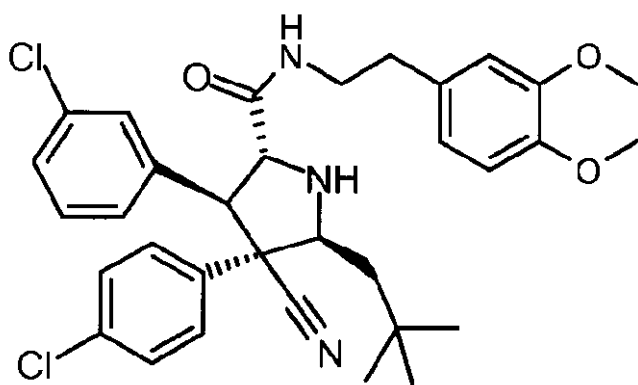
【0155】

10

例 2 1

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチルアミドの調製

【化 4 0】



20

M. W. 594.579 C₃₃H₃₇Cl₂N₃O₃

30

【0156】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチルアミン (30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチルアミド (53.6 mg, 45.07 %) を提供した。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₃H₃₇Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 594.2285, 実測値: 594.2283

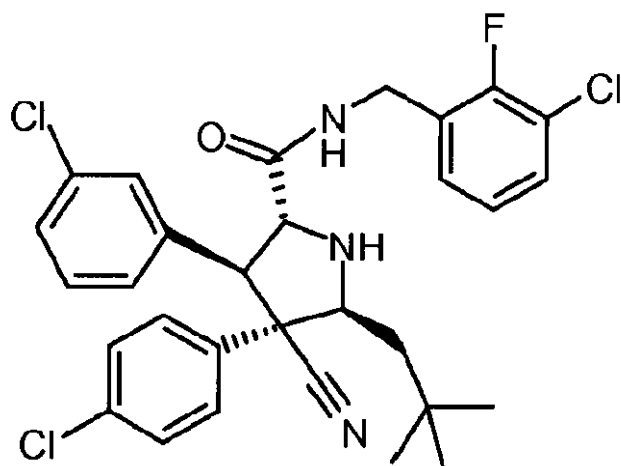
【0157】

40

例 2 2

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-クロロ-2-フルオロ-ベンジルアミドの調製

【化 4 1】



10

M. W. 572.936 $C_{30}H_{29}Cl_3FN_3O$

【0158】

20

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、3-クロロ-2-フルオロ-ベンジルアミン (47.9 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び *i*Pr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と C₆H₅Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-クロロ-2-フルオロ-ベンジルアミド (24.5 mg, 21.4 %) を提供した。

HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 ($C_{30}H_{29}Cl_3FN_3O + H [(M+H)^+]$) : 572.1433, 実測値: 572.1431

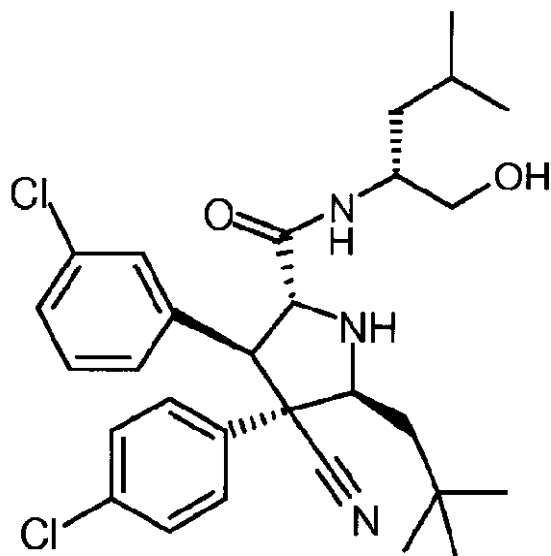
【0159】

30

例 2 3 a

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミドの調製

【化 4 2】



10

20

M. W. 530.54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$

【0160】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、(R)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン-1-オール (35.16 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させた。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (30-95% の MeCN/水) で精製し、(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド (26.2 mg, 24.7%) を提供した。

30

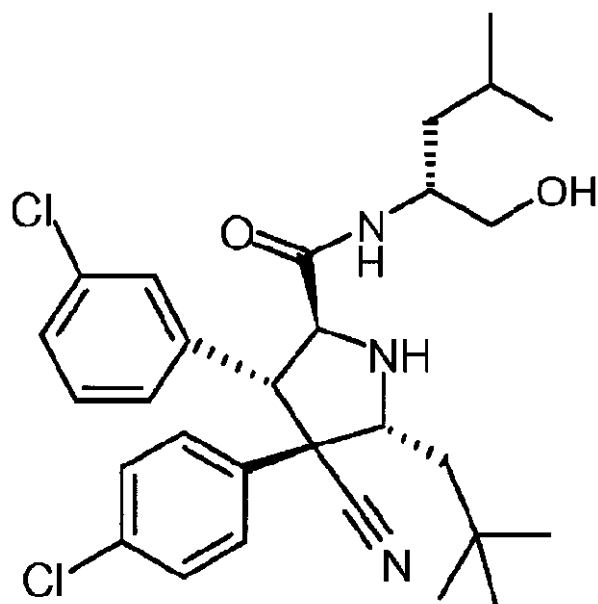
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 530.2336, 実測値: 530.2333

【0161】

例 2 3 b

(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミドの調製

【化 4 3】



10

20

M. W. 530.54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$

【0162】

上記の例（例 2 3 a）の逆相クロマトグラフィーによって、(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド (23.3 mg, 21.9 %) が提供された。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 530.2336, 実測値: 530.2336

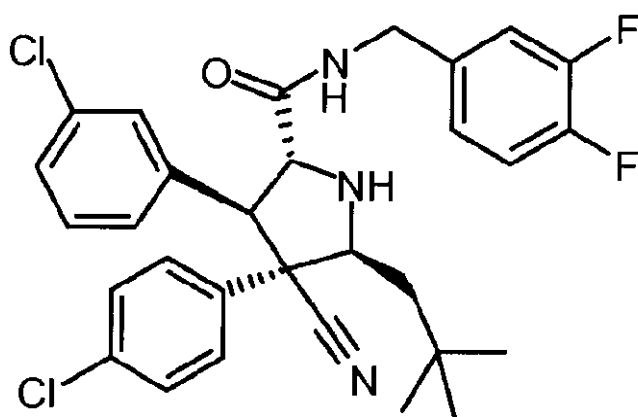
【0163】

30

例 2 4

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3,4-ジフルオロ-ベンジルアミドの調製

【化 4 4】



40

M. W. 556.49 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O$

50

【0164】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、3, 4-ジフルオロ-ベンジルアミン (4 2.94 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) と CH_2Cl_2 (2 mL) で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3,4-ジフルオロ-ベンジル アミド (53.5 mg, 48.1 %) を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O} + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 556.1729, 実測値: 556.1728

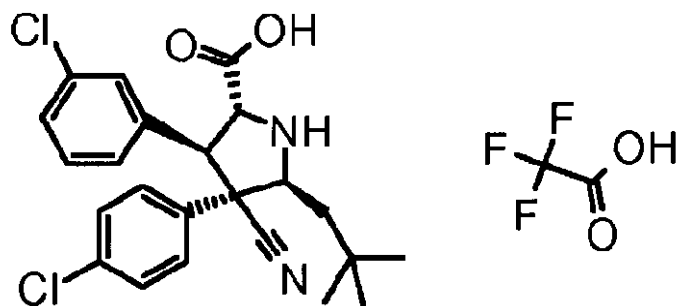
【0165】

10

例 2 5 a

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 4 5】



20

M. W. 431.37 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

【0166】

例 1 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 4.12 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌し、そして濃縮した。その後、残留物をエチルエーテルヘキサンとともにすり潰し、濃縮し、減圧下に乾燥し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.1 g, 94%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 431.1288, 実測値: 431.1287

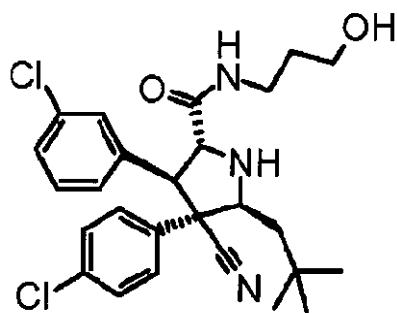
【0167】

例 2 5 b

40

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドの調製

【化 4 6】



10

M. W. 488.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

【0168】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 5 a において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.5 g, 1.1 mmol)を、3-アミノ-1-プロパノール (Aldrich) (0.4 g, 5.3 mmol), HATU (0.5 g, 1.31 mmol) 及び iPr_2NEt (1 g, 7.7 mmol) と CH_2Cl_2 (30 mL) 中で室温にて 2 4 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.56 g, 9 3%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 488.1866, 実測値: 488.1864

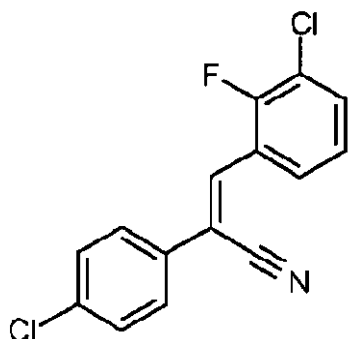
【0169】

例 2 6 a

中間体(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 4 7】

30



40

M. W. 292.14 $C_{15}H_8Cl_2FN$

【0170】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロベンジルシアニド (8.9 g, 59 mmol) を 3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (Oakwood) (10 g, 63 mmol)、ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (15 mL, 66 mmol) と、メタノール (300 mL) 中で 40 °C にて 5 時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル

50

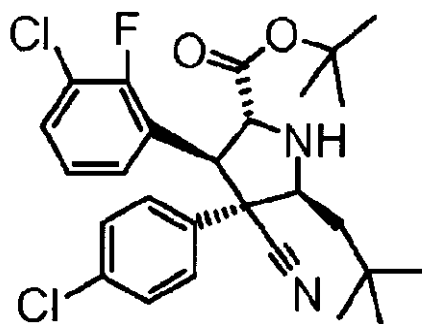
-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(16 g, 92%)。

【0171】

例26b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化48】



10

20

M. W. 505.46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【0172】

例1cにおいて記載した方法と同様にして、例1aにおいて調製した[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(2.1 g, 10 mmol)を、例26aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル(2.3 g, 7.9 mmol)、AgF(1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン(2 g, 20 mmol)と1,2-ジクロロエタン(130 mL)中で室温にて18時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(2.7 g, 68%)。

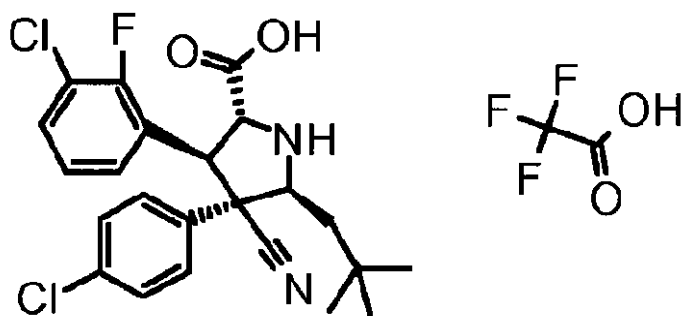
30

【0173】

例26c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化49】



40

M. W. 449.36 $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

50

【0174】

例1eにおいて記載した方法と同様にして、例26bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.8 g, 1.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分 (0.9 g, 100%)として提供した。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₃H₂₃Cl₂FN₂O₂+ H [(M+H)⁺]) : 449.1194, 実測値: 449.1194

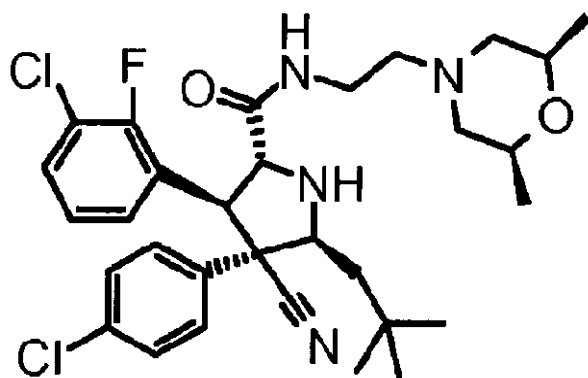
【0175】

10

例26d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化50】



20

30

M. W. 589.58 C₃₁H₃₉Cl₂FN₄O₂

【0176】

例1eにおいて記載した方法と同様にして、例26cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.20 g, 0.36 mmol)を、4-(2-アミノエチル)-シス-2,6-ジメチルモルホリン (Oakwood) (0.20 g, 1.2 mmol), HATU (0.3 g, 0.78 mmol)及びiPr₂NEt (0.60 g, 4.6 mmol)とCH₂Cl₂ (20 mL) 中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した(0.20 g, 94%)。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₁H₃₉Cl₂FN₄O₂+ H [(M+H)⁺]) : 589.2507, 実測値: 589.2507

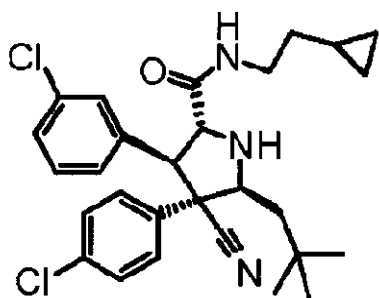
40

【0177】

例27

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-シクロプロピル-エチル)-アミドの調製

【化 5 1】



10

M. W. 498.50 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O$

【0178】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 5 a において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.16 g, 0.37 mmol)を、2-シクロプロピルエチルアミン (Bridge Organics) (0.1 g, 1.1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol) 及び iPr₂NEt (0.3 g, 2 mmol) と CH₂Cl₂ (20 mL) 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-シクロプロピル-エチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.11 g, 37%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$) : 498.2074, 実測値: 498.2075

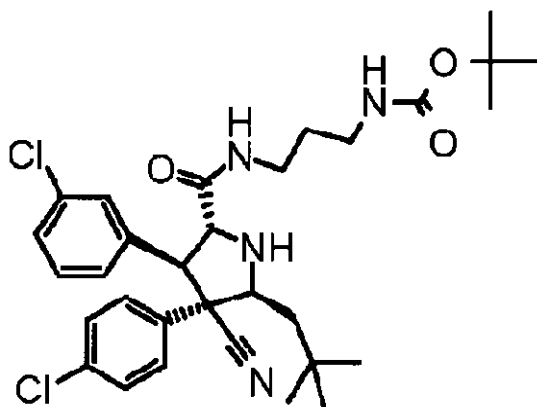
【0179】

例 2 8

rac-(3- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製

【化 5 2】

30



40

M. W. 587.59 $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_2$

【0180】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 5 a において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1 g, 1.8 mmol) を、N-Boc-1,3-ジアミノプロパン (Aldrich

50

) (0.7 g, 4 mmol), HATU (1.4 g, 3.7 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.8 g, 21 mmol) と CH_2Cl_2 (100 mL) 中で室温にて 60 時間反応させ、*rac*-(3- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを白色固形分として提供した (0.92 g, 87%)。

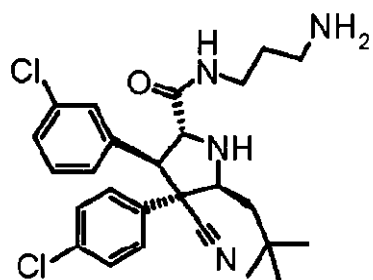
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 587.2550, 実測値: 587.2551.

【0181】

例 29

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミドの調製
【化53】

10



20

M. W. 487.47 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$

【0182】

例 28 において調製した *rac*-(3- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.9 g, 1.5 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、そして濃縮した。その後、残留物を飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮し、そして減圧下に乾燥して、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.8 g, 100%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 487.2026, 実測値: 487.2027

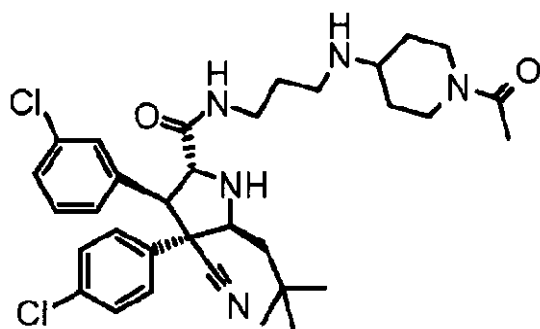
【0183】

例 30

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-プロピル]-アミドの調製

40

【化 5 4】



10

M. W. 640.65 $C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3$

【0184】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 9 において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミド (0.18 g, 0.37 mmol) を、1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 (Lancaster) (0.7 g, 0.58 mmol), HATU (0.3 g, 0.78 mmol) 及び iPr₂NEt (0.5 g, 3.9 mmol) と CH₂Cl₂ (20 mL) 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-プロピル]-アミドを白色固形分として提供した (0.16g, 67%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$) : 640.2816, 実測値: 640.2818

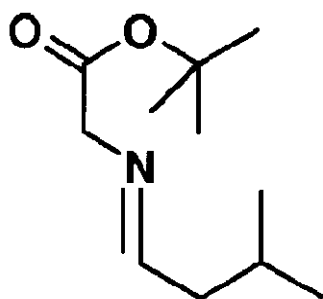
【0185】

例 3 1 a

中間体 [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 5 5】

30



40

M. W. 199.16 $C_{11}H_{21}NO_2$

【0186】

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol) を、イソバレルアルデヒド (Alfa) (0.43 g, 5 mmol) と CH₂Cl₂ 中で室温にて 18 時間反応させ、[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.98 g, 98%)。

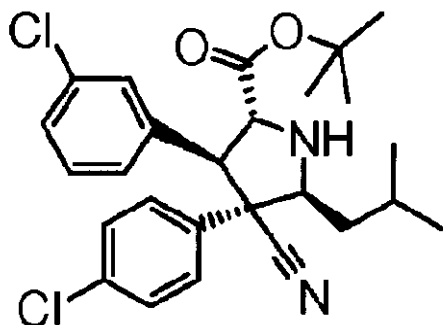
【0187】

例 3 1 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-

50

イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【化 5 6】



10

M. W. 473.45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

【0188】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 3 1 a において調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2 g, 10 mmol)を、(Z)-3-(3-クロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-アクリロニトリル (2 g, 7.3 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)とジクロロメタン (100 mL)中で室温にて18時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.7 g, 20%)。

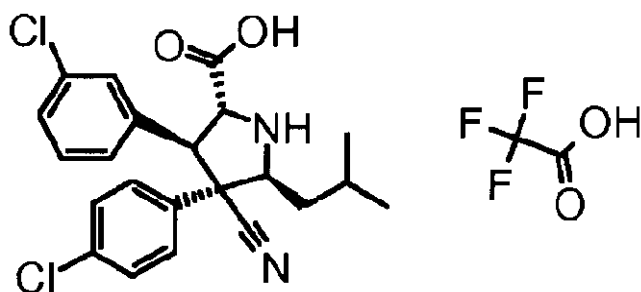
20

【0189】

例 3 1 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

【化 5 7】



30

M. W. 417.34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0190】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 3 1 b において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.85 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (0.4 g, 89%)。

40

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 417.1131, 実測値: 417.1131

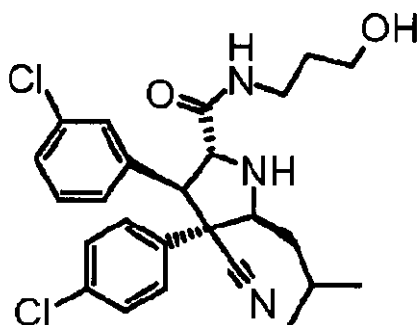
50

【0191】

例 3 1 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドの調製

【化 5 8】



10

M. W. 474.43

 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

20

【0192】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 3 1 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1.1 mmol) を、3-アミノ-1-プロパノール (Aldrich) (0.4 g, 5.3 mmol), HATU 及び iPr_2Net と CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 40%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 474.1710, 実測値: 474.1710

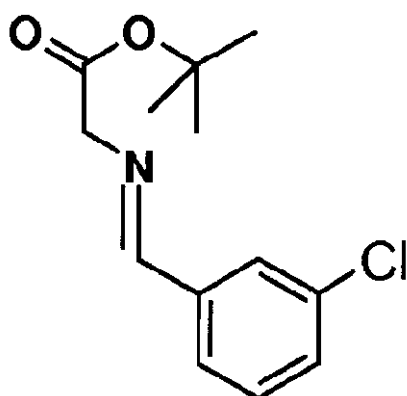
【0193】

30

例 3 2 a

中間体 {[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 5 9】



40

M. W. 253.73

 $C_{13}H_{16}ClNO_2$

50

【0194】

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (1.31 g, 10 mmol) を、3-クロロベンズアルデヒド (Aldrich) (1.4 g, 10 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 18 時間反応させ、{[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステルを淡黄色のオイルとして提供した (2.4 g, 95%)。

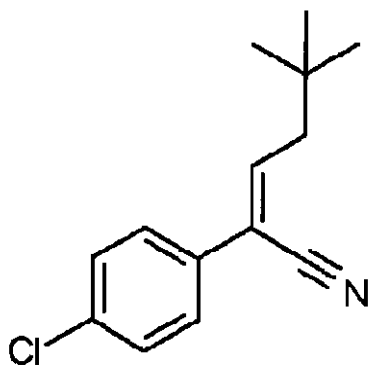
【0195】

例 3 2 b

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-フェニル)-5,5-ジメチルーヘクス-2-エンニトリルの調製

【化 6 0】

10



20

M. W. 233.74 C₁₄H₁₆ClN

【0196】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロベンジルシアニド (4.5 g, 30 mmol) を、3,3-ジメチルブチルアルデヒド (Aldrich) (3 g, 30 mmol)、ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (7 mL, 30 mmol) と、メタノール (130 mL) 中で室温にて 3 時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-フェニル)-5,5-ジメチルーヘクス-2-エンニトリルを無色のオイルとして提供した (5 g, 71%)。

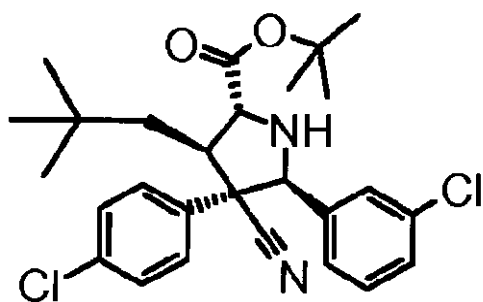
30

【0197】

例 3 2 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 6 1】



40

M. W. 487.47 C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂

50

【0198】

例1cにおいて記載した方法と同様にして、例32aにおいて調製した{[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル(2.6 g, 11 mmol)を、例32bにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-フェニル)-5,5-ジメチルヘキサ-2-エンニトリル(2 g, 7.9 mmol)、AgF(1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン(2.2 g, 22 mmol)と1,2-ジクロロエタン(100 mL)中で室温にて24時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(1.2 g, 31%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 487.1914, 実測値: 487.1912

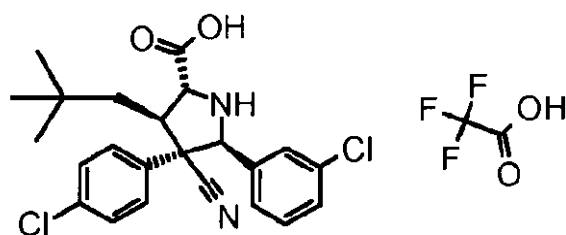
10

【0199】

例32d

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化62】



20

M. W. 431.37 C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

【0200】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例32cにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.2 g, 2.5 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温で反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色固形分として提供した(1.0 g, 76%)。

30

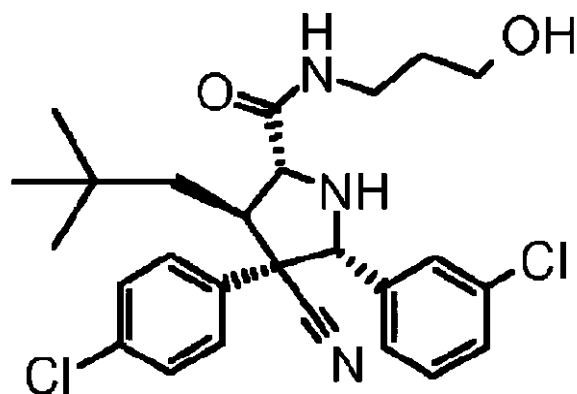
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 431.1288, 実測値: 431.1288

【0201】

例32e

rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドの調製

【化 6 3】



10

M. W. 488.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

【0 2 0 2】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 3 2 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.6 g, 1.1 mmol)を、3-アミノ-1-プロパノール (Aldrich) (0.6 g, 8 mmol), HATU 及び iPr_2Net と CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを黄色固形分として提供した (0.12 g, 22%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 488.1866, 実測値: 488.1864

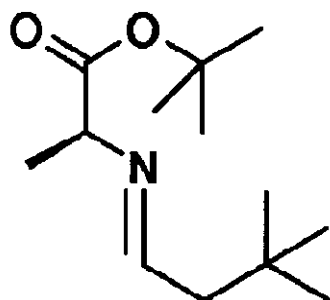
【0 2 0 3】

例 3 3 a

中間体(S)-2-[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-プロピオン酸tert-ブチルエステルの調製

30

【化 6 4】



40

M. W. 227.35 $C_{13}H_{25}NO_2$

【0 2 0 4】

L-アラニンtert-ブチルエステルヒドロクロリド (Bachem) (1.8 g, 10 mmol) 及び $MgSO_4$

50

のCH₂Cl₂ (100 mL)中の混合物に、トリエチルアミン (1.5 g, 15 mmol)を添加した。混合物を室温にて1時間攪拌し、そして3,3-ジメチルブチルアルデヒド (1 g, 10 mmol)を添加した。反応混合物室温にて18時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を水、ブラインで洗浄し、そして濃縮した。残留物を減圧下に乾燥し、(S)-2-[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-プロピオン酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして (2.3 g, 100%)、それをさらなる精製を行うことなく用いた。

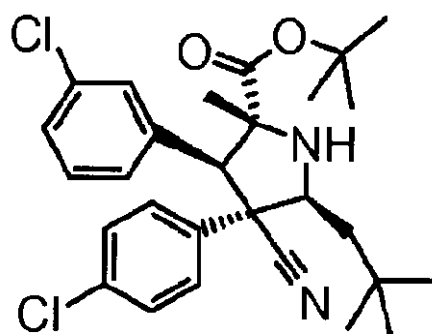
【0205】

例33b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

10

【化65】



20

M. W. 501.50 C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₂

【0206】

例1cにおいて記載した方法と同様にして、例33aにおいて調製した (S)-2-[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-プロピオン酸tert-ブチルエステル (2.4 g, 11 mmol) を、例1bにおいて調製した (Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.4 g, 8.8 mmol)、AgF (1.6 g, 13 mmol)及びトリエチルアミン (2.4 g, 24 mmol)と1,2-ジクロロエタン (150 mL)中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームを提供した (2.4 g, 54%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺]) : 501.2070, 実測値: 501.2066

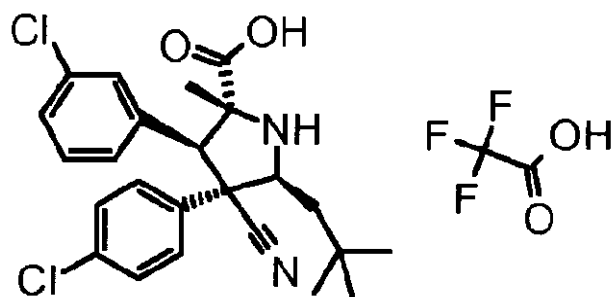
【0207】

例33c

中間体rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

40

【化 6 6】



10

M. W. 445.39 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0208】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 3 3 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (1 g, 2 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 98%)。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$): 445.1444, 実測値: 445.1443

20

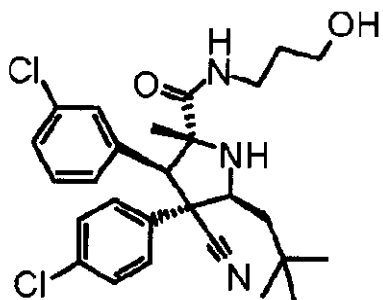
【0209】

例 3 3 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドの調製

【化 6 7】

30



40

M. W. 502.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$

【0210】

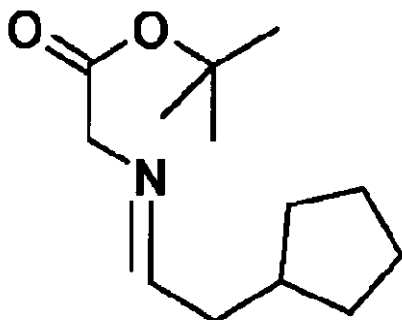
例 6 e において記載した方法と同様にして、例 3 3 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.7 mmol) を、3-アミノ-1-プロパノール (Aldrich) (0.4 g, 5.3 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol) 及び iPr₂NEt (1 g, 7.7 mmol) と CH₂Cl₂ (30 mL) 中で室温にて 24 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 60%)。

50

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]) : 502.2023, 実測値: 502.2021
【0211】

例 3 4 a

中間体 [2-シクロペンチル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製
【化68】



10

M. W. 225.33 C₁₃H₂₃NO₂

【0212】

20

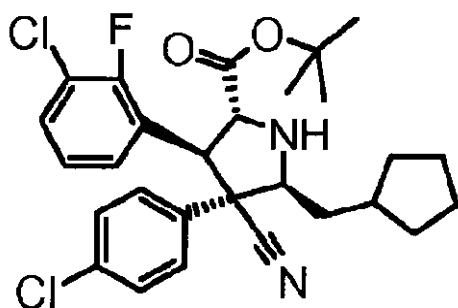
例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.7 g, 5 mmol) を、2-シクロペンチルアセトアルデヒド (Betapharma) (0.9 g, 8 mmol) と CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、[2-シクロペンチル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1 g, 90%)。

【0213】

例 3 4 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【化69】

30



40

M. W. 517.48 C₂₈H₃₁Cl₂FN₂O₂

【0214】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 3 4 a において調製した [2-シクロペンチル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1 g, 4.4 mmol) を、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.9 g, 3 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol) 及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol) とジクロロメタン (150 mL) 中で室温にて 24 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カル

50

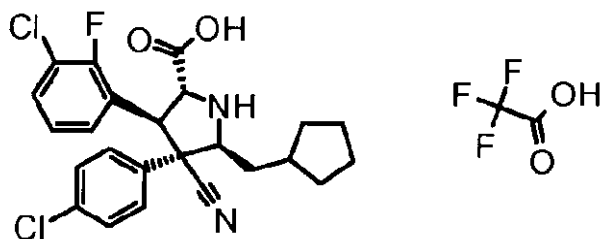
ボン酸 *tert*-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.4 g, 26%)。

【0215】

例 3 4 c

中間体 *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸

【化70】



10

M. W. 461.37 $C_{24}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0216】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 3 4 b において調製した *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.4 g, 0.77 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分 (0.5 g, 100%) として提供した。

20

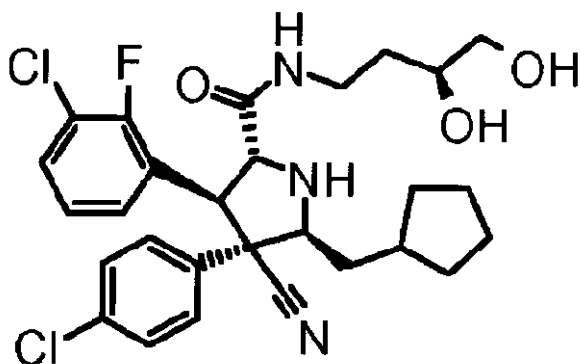
【0217】

例 3 4 d

rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化71】



40

M. W. 548.48 $C_{28}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【0218】

例 3 b において記載した方法と同様にして、例 3 4 c において調製した *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.71 mmol) を、2-((*S*)-

50

2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.4 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.6 g, 4.7 mmol) と CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、 HCl 水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.14 g, 36%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 548.1878, 実測値: 548.1880

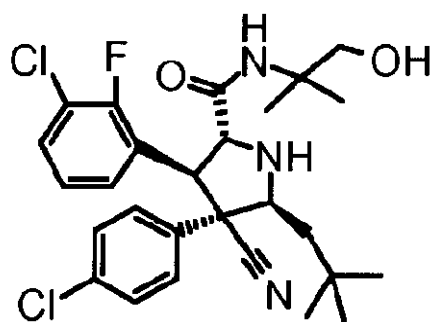
【0219】

例 3 5

rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-アミドの調製

10

【化72】



20

M. W. 520.47 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$

【0220】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 6 c において調製した *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol) を、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (Fluka) (0.2 g, 2.2 mmol), HATU (0.3 g, 0.78 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.5 g, 3.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 (10 mL) 中で室温にて 24 時間反応させ、*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.17 g, 91%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 520.1929, 実測値: 590.1929

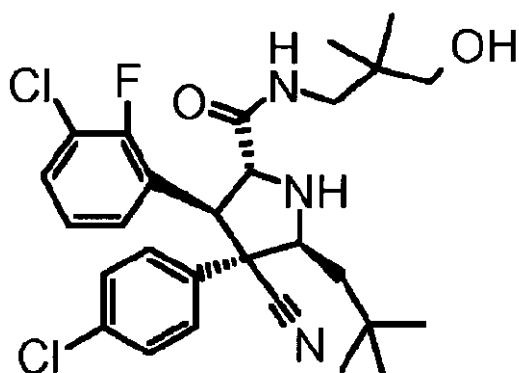
【0221】

例 3 6

rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-アミドの調製

40

【化 7 3】



10

M. W. 534.5 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$

【0 2 2 2】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol) を、3-アミノ-2,2-ジメチル1-プロパノール (TCI-US) (0.2 g, 2 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol) 及び iPr_2NEt (0.2 g, 1.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 (20 mL) 中で室温にて20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.16 g, 83%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 534.2085, 実測値: 534.2084

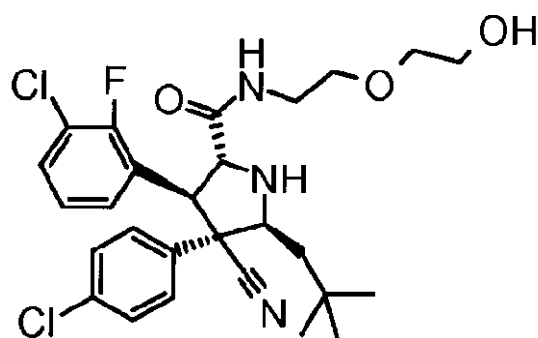
【0 2 2 3】

例 3 7

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-アミドの調製

30

【化 7 4】



40

M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【0 2 2 4】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメ

50

チルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.54 mmol)を、2-(2-アミノエチル)エタノール (Aldrich) (0.15 g, 1.4 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol)及び*i*Pr₂NEt (0.6 g, 4.8 mmol)とCH₂Cl₂ (20 mL)中で室温にて24時間反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 62%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 536.1878, 実測値: 536.1877

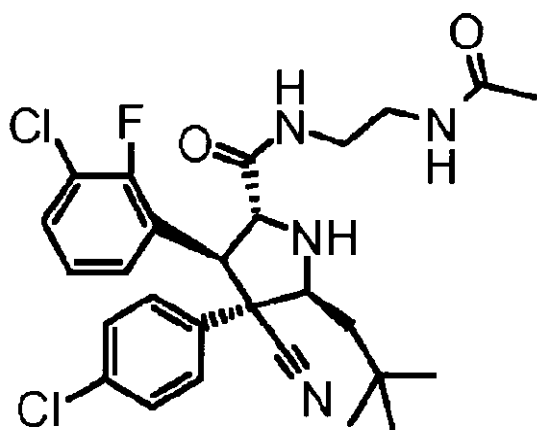
【0225】

例38

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル)-アミドの調製

10

【化75】



20

M. W. 533.47 C₂₇H₃₁Cl₂FN₄O₂

【0226】

30

例1eにおいて記載した方法と同様にして、例26cにおいて調製した*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.54 mmol)を、N-アセチルエチレンジアミン (Aldrich) (0.15 g, 1.5 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol)及び*i*Pr₂NEt (0.6 g, 4.8 mmol)とCH₂Cl₂ (20 mL)中で室温にて24時間反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.24 g, 83%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂FN₄O₂+ H [(M+H)⁺]) : 533.1881, 実測値: 533.1882

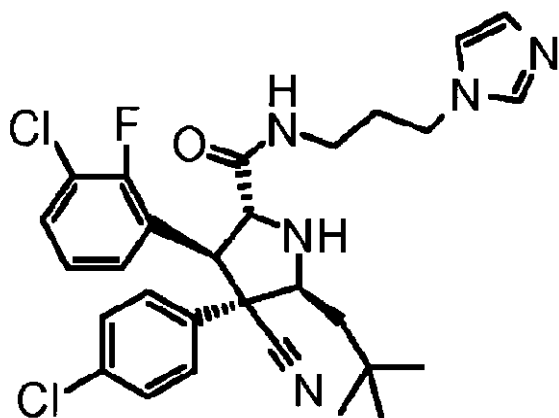
【0227】

40

例39

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミドの調製

【化 7 6】



10

M. W. 556.51 $C_{29}H_{32}Cl_2FN_5O$

【0 2 2 8】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol) を、1-(3-アミノプロピル)イミダゾール (Aldrich) (0.15 g, 1.2 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol) 及び iPr_2NEt (0.5 g, 3.6 mmol) と CH_2Cl_2 (20 mL) 中で室温にて 24 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.19 g, 94%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{32}Cl_2FN_5O + H [(M+H)^+]$) : 556.2041, 実測値: 556.2040

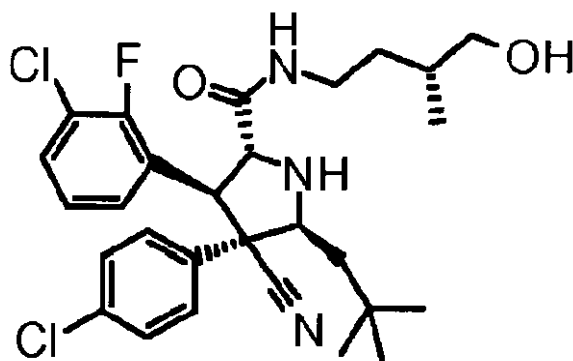
【0 2 2 9】

例 4 0

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-アミドの調製

30

【化 7 7】



40

M. W. 534.5 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$

【0 2 3 0】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,

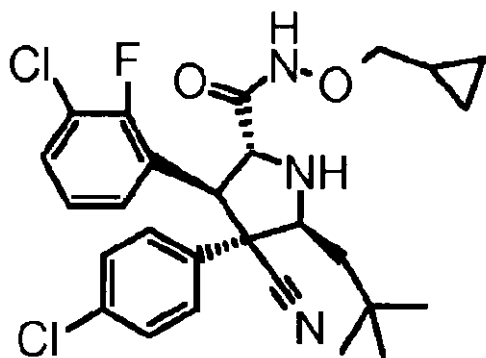
50

5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.16 g, 0.29 mmol)を、(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール (TCI-US) (0.1 g, 1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.3 g, 2 mmol) と CH_2Cl_2 (20 mL) 中で室温にて 20 時間反応させ、*rac*-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2, 2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 65%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 534.2085, 実測値: 534.2084
【0231】

例 4 1

rac-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2, 2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミドの調製
【化 7 8】



M. W. 518.46 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$

【0232】

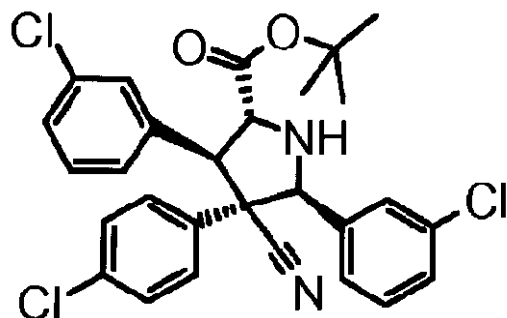
例 1 e において記載した方法と同様にして、例 2 6 c において調製した *rac*-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2, 2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.15 g, 0.27 mmol)を、0-シクロプロピルメチルヒドロキシアミン (HUHU Tech) (0.1 g, 1.1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.3 g, 2 mmol) と、 CH_2Cl_2 (20 mL) 中で室温にて 20 時間反応させ、*rac*-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2, 2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミドを白色固形分として提供した (30 mg, 21%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 518.1772, 実測値: 518.1773
【0233】

例 4 2 a

中間体 *rac*-(2R, 3R, 4R, 5S)-3, 5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

【化 7 9】



10

M. W. 527.88 $C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2$

【0 2 3 4】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 3 2 a において調製した {[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル (2 g, 7.6 mmol)を、例 1 b において調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.55 g, 2 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (1.9 g, 19 mmol)と、ジクロロメタン (30 mL)中で50 °Cにて20時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.45 g, 44%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 527.1055, 実測値: 527.1051

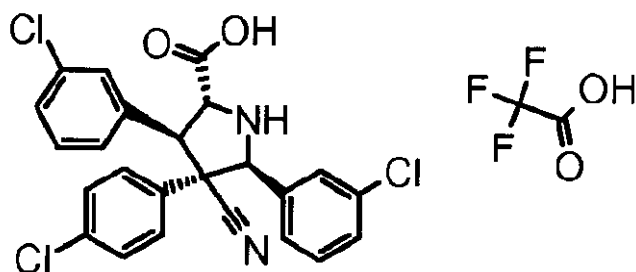
【0 2 3 5】

例 4 2 b

中間体rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 8 0】

30



40

M. W. 471.77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 2 3 6】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 4 2 a において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.45 g, 0.85 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した(0.49 g, 98%)。

50

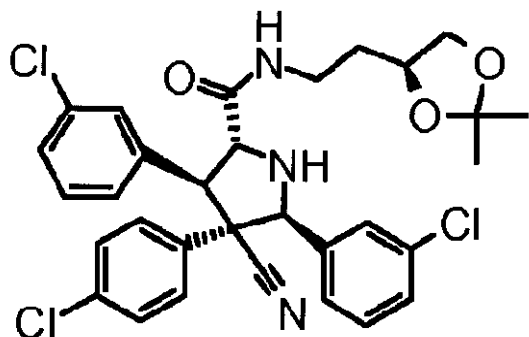
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₄H₁₇Cl₃N₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 471.0429, 実測値: 471.0429

【0237】

例42c

rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化81】



10

M. W. 598.96 C₃₁H₃₀Cl₃N₃O₃

【0238】

例1eにおいて記載した方法と同様にして、例42bにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.5 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol)及びiPr₂NEt (0.6 g, 4 mmol)と、CH₂Cl₂ (30 mL)中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 83%)。

30

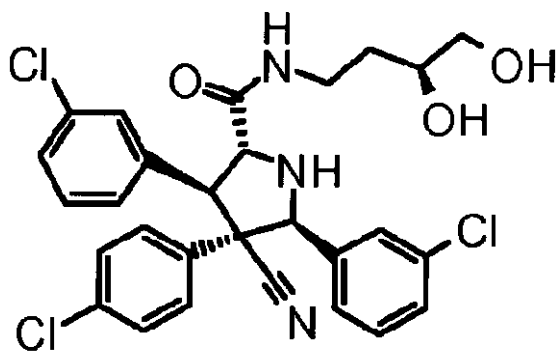
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₁H₃₀Cl₃N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 598.1426, 実測値: 598.1424

【0239】

例42d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化82】



40

50

M. W. 558.89 $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3$

【0240】

例42cにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジ옥ソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.4 g, 0.66 mol)のテトラヒドロフラン (10 mL)中の溶液に、HCl水溶液 (1N, 10 mL)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、濃縮した。その後、残留物を酢酸エチルと水との間で分けた。有機層を分離し、水、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、減圧下に乾燥し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドWP白色固形分として提供した (0.2 g, 89%)。

10

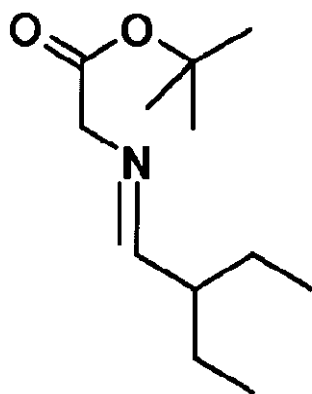
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 558.1113, 実測値: 558.1110

【0241】

例43a

中間体 [2-エチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化83】



20

30

M. W. 213.32 $C_{12}H_{23}NO_2$

【0242】

例1aにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol)を、2-エチルブチルアルデヒド (Aldrich) (0.55 g, 5 mmol)とCH₂Cl₂ 中で室温にて18時間反応させ、[2-エチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチル エステルを無色のオイルとして提供した (1 g, 94%)。

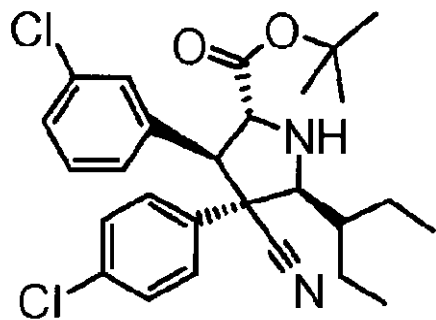
【0243】

例43b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルの調製

40

【化 8 4】



10

M. W. 487.5 $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

【 0 2 4 4】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 4 3 b において調製した[2-エチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1 g, 4.7 mmol)を、例 1 b において調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.91 g, 3.3 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (1.9 g, 19 mmol) と、1,2-ジクロロエタン (50 mL)中で室温にて 1 8 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームを提供した(1.1 g, 68%)。

20

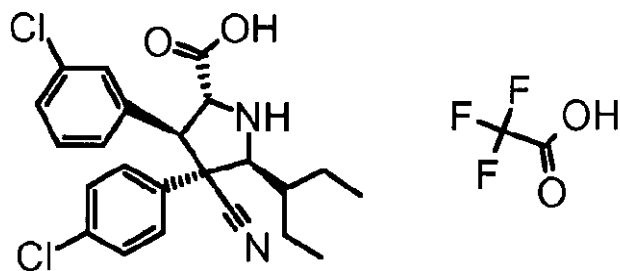
【 0 2 4 5】

例 4 3 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 8 5】

30



40

M. W. 431.37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【 0 2 4 6】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 4 3 b において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.1 g, 2.3 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.2 g, 98%)。

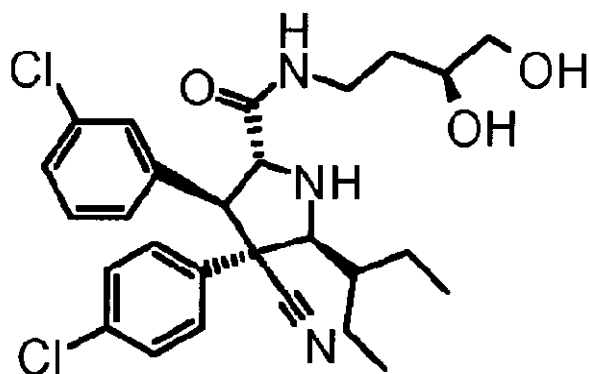
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 431.1288, 実測値: 431.1286

【 0 2 4 7】

50

例 4 3 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製【化 8 6】



10

M. W. 518.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

20

【0 2 4 8】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 4 3 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.55 g, 1 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol) 及び iPr_2NEt (0.2 g, 1.5 mmol) と CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフランで室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.5 g, 96%)。

30

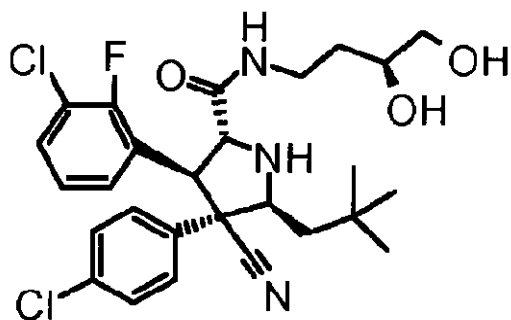
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 518.1972, 実測値: 518.1970

【0 2 4 9】

例 4 4 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 8 7】



40

50

M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【0250】

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例26cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.25g, 0.44 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol) , HATU (0.3 g, 0.79 mmol)及びiPr₂NEt (0.5 g, 3.9 mmol)とCH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21g, 89%)。

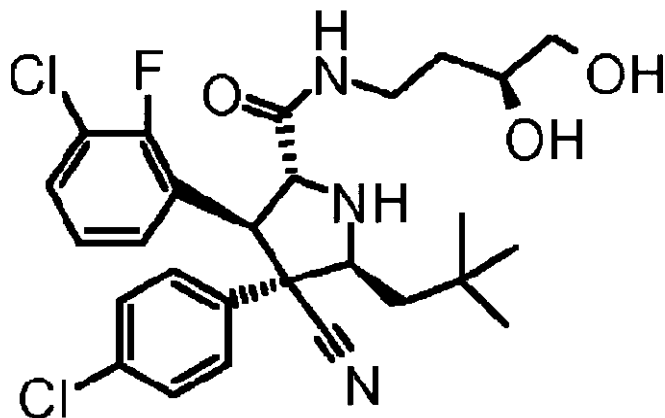
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 536.1878, 実測値: 536.1875

【0251】

例44b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化88】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【0252】

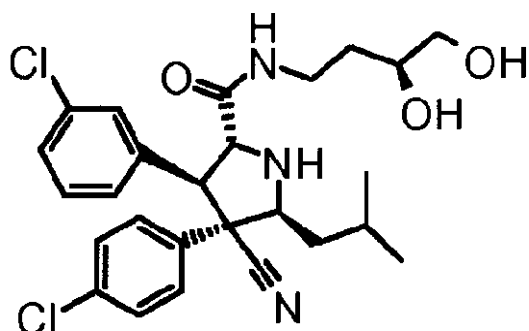
Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.19 g) を、キラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (85 mg, 45%)、及び、キラル-(2S,3R,4SR,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (81 mg, 43%) 提供した。

【0253】

例45

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 8 9】



10

M. W. 504.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【0 2 5 4】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 3 1 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.4 g, 0.75 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.6 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol) 及び iPr_2NEt (1 g, 7.8 mmol) と CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.4 g, 95%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 504.1815, 実測値: 504.1815

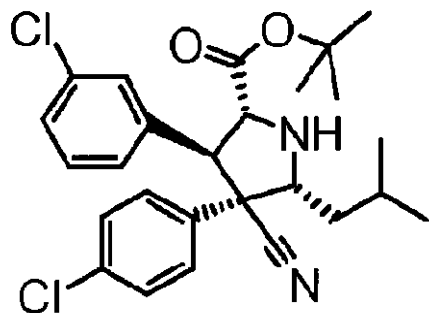
【0 2 5 5】

例 4 6 a

中間体 rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-isoブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

30

【化 9 0】



40

M. W. 473.45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

【0 2 5 6】

例 3 1 b において記載されるとおりの rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：

50

白色粉末として得た。収量：0.82 g, 24%。

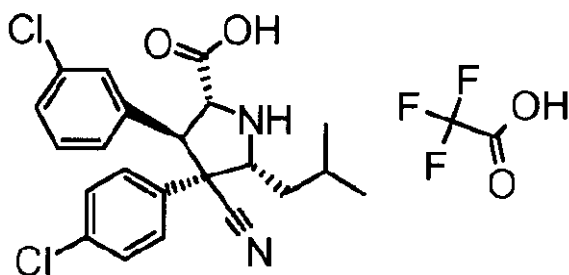
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₆H₃₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 473.1757, 実測値: 473.1756

【0257】

例46b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化91】



10

M. W. 417.34 C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

【0258】

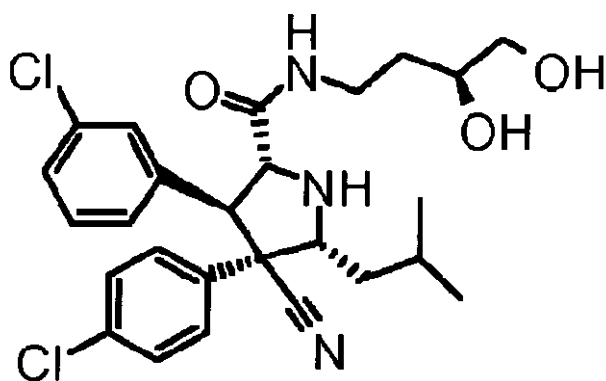
例25aにおいて記載した方法と同様にして、例46aにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.6 g, 1.3 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した(0.6 g, 89%)。

【0259】

例46c

rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化92】



40

M. W. 504.46 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃

【0260】

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例46bにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-

50

ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1.1 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.2 g, 9.3 mmol) と CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応、*rac*-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.6 g, 95%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 504.1815, 実測値: 504.1816

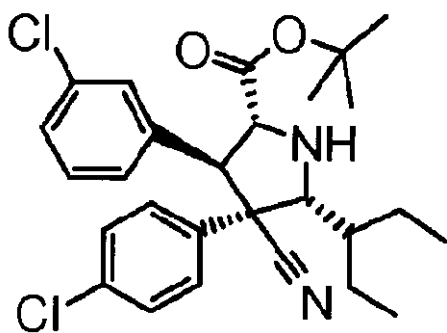
【0261】

例 47a

中間体 *rac*-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

10

【化93】



20

M. W. 487.5 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

【0262】

例 43b に記載されたとおりの *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製において、*rac*-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た。収量 0.26 g, 16%。

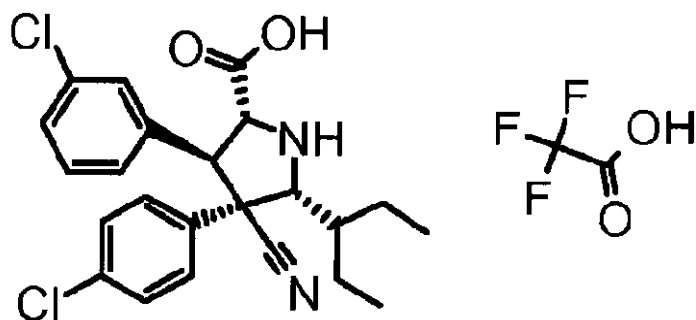
30

【0263】

例 47b

中間体 *rac*-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 9 4】



10

M. W. 431.37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 2 6 4】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 4 7 a において調製した rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.25 g, 0.5 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(0.2 g, 73%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$): 431.1288, 実測値: 431.1285

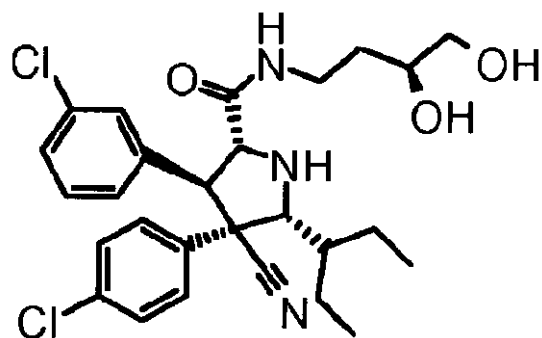
【0 2 6 5】

例 4 7 c

rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 9 5】

30



40

M. W. 518.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【0 2 6 6】

例 4 2 e において記載した方法と同様にして、例 4 7 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.27 g, 0.5 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol) 及び iPr₂NEt (0.4 g, 3 mmol) と CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-ク

50

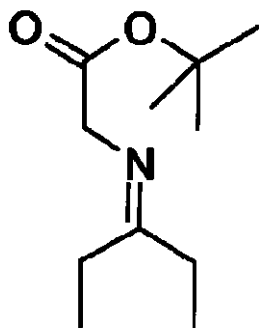
ロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.23 g, 88%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 518.1972, 実測値: 518.1971
【0267】

例 48 a

中間体 (1-エチル-プロピリデンアミノ)-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化96】



M. W. 199.16 C₁₁H₂₁NO₂

【0268】

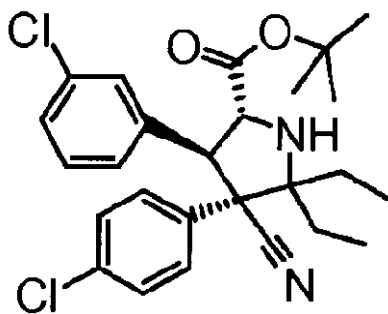
グリシン tert-ブチルエステル (Alfa) (0.66 g, 10 mmol) 及び 3-ペンタノン (6 g, 70 mmol) のエタノール (6 mL) 中の混合物を、シールされたチューブ中で 110 °C で 48 時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、真空下に乾燥し、未精製 (1-エチル-プロピリデンアミノ)-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.0 g)。この未精製生成物は未反応グリシン tert-ブチルエステルを含み、そしてさらなる精製を行わずに用いた。

【0269】

例 48 b

中間体 rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化97】



M. W. 473.45 C₂₆H₃₀Cl₂N₂O₂

【0270】

例1cにおいて記載した方法と同様にして、例48aにおいて調製した未精製 (1-エチル-プロピルデンアミノ)-酢酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 6 mmol)を、例1bにおいて調製した (Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.7 g, 2.5 mmol)、AgF (1.9 g, 15 mmol)及びトリエチルアミン (2.5 g, 25 mmol)と、1,2-ジクロロエタン (130 mL)中で室温にて10時間反応させ、rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色のガムとして提供した(0.33 g, 28%)。

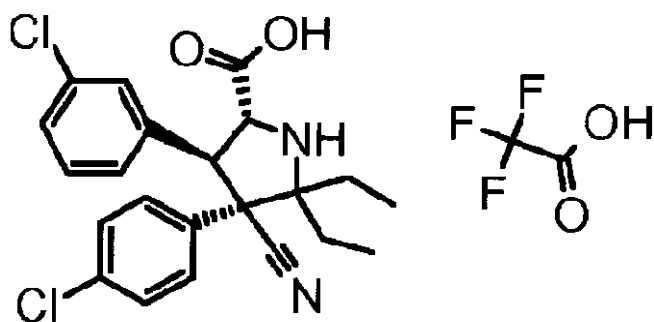
【0271】

例48c

10

中間体 rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化98】



20

M. W. 417.34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0272】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例48cにおいて調製したrac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.33 g, 0.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色のフォームとして提供した (0.35 g, 96%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 417.1131.0429, 実測値: 417.1132

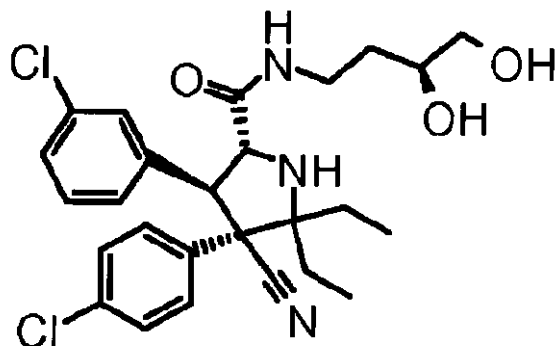
【0273】

例48d

rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 9 9】



10

M. W. 504.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【0 2 7 4】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 4 8 c において調製した rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.33 g, 0.62 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1 mmol), HATU (0.34 g, 0.89 mmol) 及び iPr_2NEt (1 g, 7.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (0.4 g, 95%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 504.1815, 実測値: 504.1815

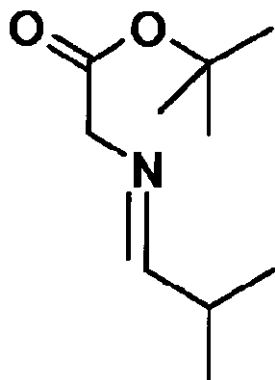
【0 2 7 5】

例 4 9 a

中間体 [2-メチル-プロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

30

【化 1 0 0】



40

M. W. 185.27 $C_{10}H_{19}NO_2$

【0 2 7 6】

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol) を、イソブチルアルデヒド (Aldrich) (0.4 g, 5 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にお

50

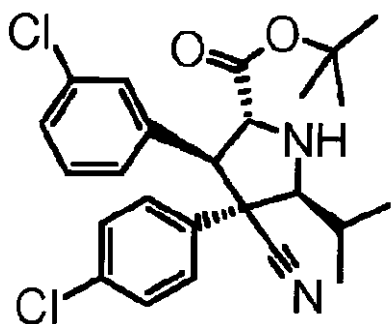
いて20時間反応させ、[2-メチル-プロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.9 g, 97%)。

【0277】

例49b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化101】



10

20

M. W. 459.42 $C_{25}H_{28}Cl_2N_2O_2$

【0278】

例1cにおいて記載した方法と同様にして、例49aにおいて調製した[2-メチル-プロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (1 g, 5.4 mmol)を、例bにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.85 g, 3.1 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した (0.64 g, 45%)。

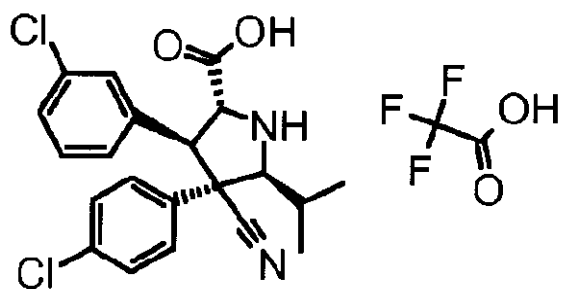
30

【0279】

例49c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化102】



40

M. W. 403.31 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0280】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例49bにおいて調製したrac-(2R,3R,4

50

R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.64 g, 1.4 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した(0.7 g, 100%)。

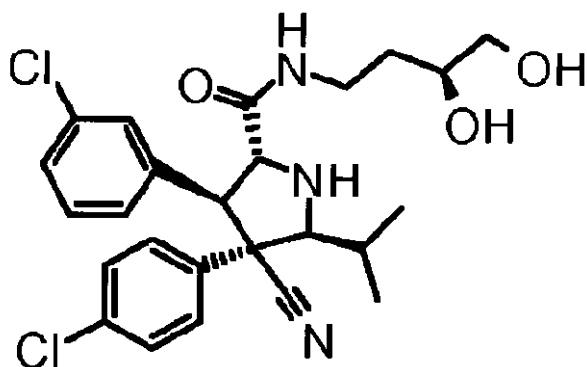
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺]) : 403.0975, 実測値: 403.0974

【0281】

例49d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化103】

10



20

M. W. 490.43 C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃

【0282】

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例49cにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.97 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr₂NEt (1 g, 7.8 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 52%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 490.1659, 実測値: 490.1657

【0283】

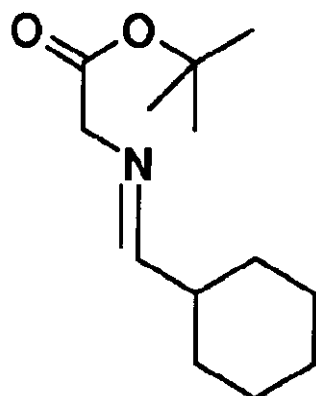
例50a

中間体 {[1-シクロヘキシル-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

30

40

【化 1 0 4】



10

M. W. 225.33 $C_{13}H_{23}NO_2$

【 0 2 8 4】

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol) を、シクロヘキサンカルブアルデヒド (Aldrich) (0.6 g, 5 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、{[1-シクロヘキシル-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.2 g, 100%)。

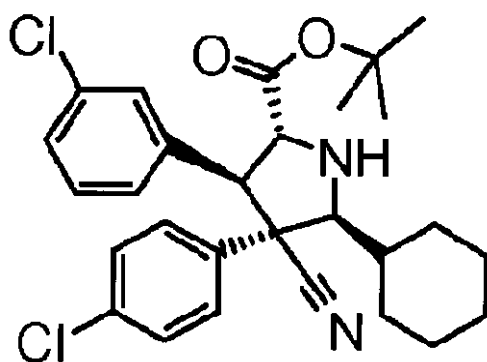
20

【 0 2 8 5】

例 5 0 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 0 5】



30

40

M. W. 499.49 $C_{28}H_{32}Cl_2N_2O_2$

【 0 2 8 6】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 5 0 a において調製した {[1-シクロヘキシル-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 5.3 mmol) を、例 1 b において調製した (Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (1 g, 3.7 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol) 及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.69 g, 38%)。

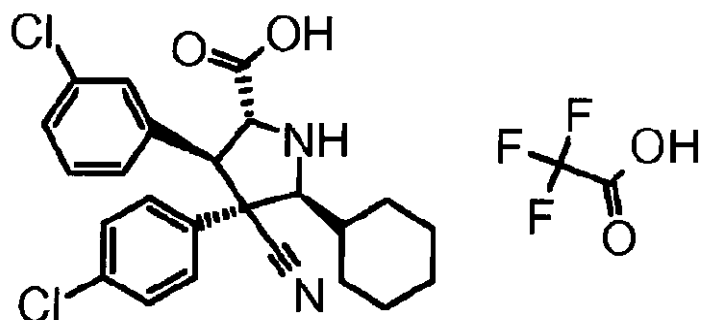
50

【 0 2 8 7 】

例 5 0 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 0 6】



10

M. W. 443.38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【 0 2 8 8 】

20

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 0 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.69 g, 1.4 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (0.8 g, 100%)。

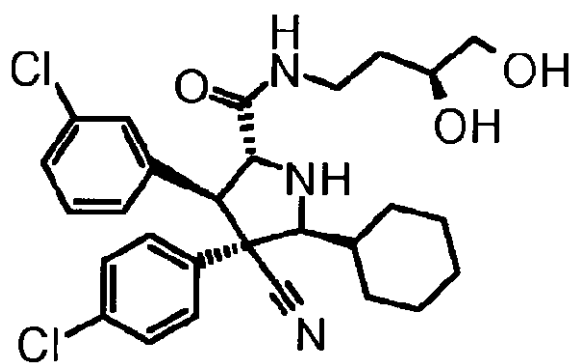
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$): 443.1288, 実測値: 443.1286

【 0 2 8 9 】

例 5 0 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 0 7】



40

M. W. 530.49 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【 0 2 9 0 】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 5 0 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロ

50

ヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.5 g, 0.76 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.9 g, 7 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、 HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 62%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 530.1972, 実測値: 530.1971

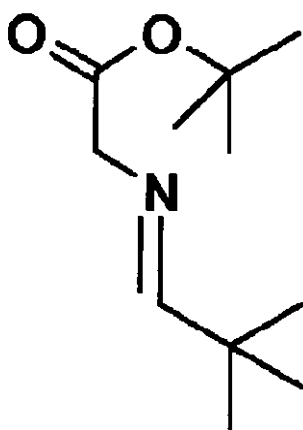
【0291】

例 5 1 a

10

中間体 [2,2-ジメチルプロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化108】



20

M. W. 199.16 $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

【0292】

30

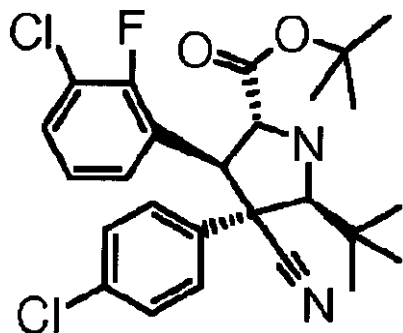
例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol) を、トリメチルアセトアルデヒド (Aldrich) (0.42 g, 5 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、[2,2-ジメチルプロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.0 g, 100%)。

【0293】

例 5 1 b

中間体 *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 0 9】



10

M. W. 491.44 $C_{26}H_{29}Cl_2FN_2O_2$

【0 2 9 4】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 5 1 a において調製した[2,2-ジメチルプロップ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1 g, 5 mmol)を、例 2 6 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.8 g, 2.7 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と、ジクロロメタン (50 mL)中で室温にて 2 4 時間反応させ、(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.4 g, 30%)。

20

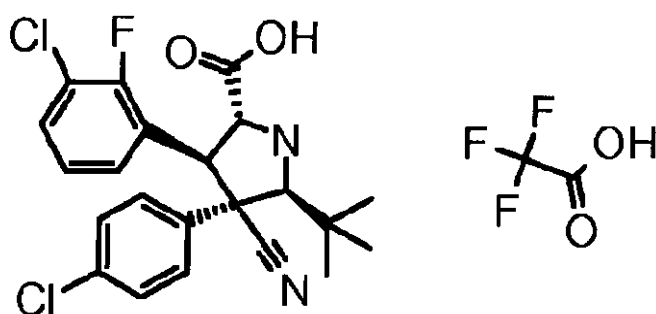
【0 2 9 5】

例 5 1 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 1 0】

30



40

M. W. 435.33 $C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 2 9 6】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 1 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.3 g, 0.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (0.4 g, 100%)。

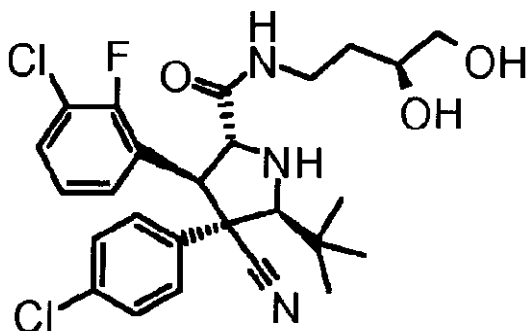
50

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₂H₂₁Cl₂FN₂O₂+ H [(M+H)⁺]) : 435.1037, 実測値: 435.1036
【0297】

例51d

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化111】



10

M. W. 522.45 C₂₆H₃₀Cl₂FN₃O₃
【0298】

20

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例51cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.4 g, 0.73 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol), HATU (0.3 g, 0.79 mmol)及びiPr₂NEt (0.6 g, 4.7 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド

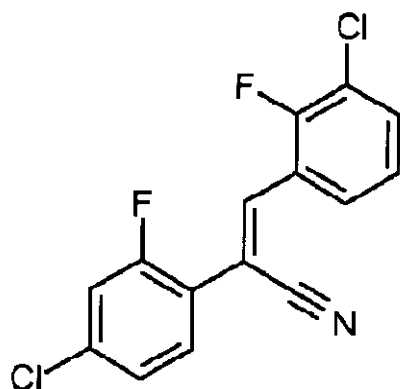
30

を白色固形分として提供した (0.22 g, 58%)。
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₆H₃₀Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 522.1721, 実測値: 522.1719
【0299】

例52a

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 1 1 2】



10

M. W. 310.13 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

【0300】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (5 g, 30 mmol) を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5 g, 32 mmol), ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (21 mL, 92 mmol) と、メタノール (200 mL) 中で、45 °C にて 5 時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (9 g, 97%)。

20

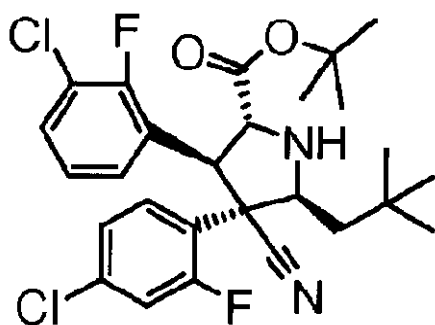
【0301】

例 5 2 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 1 3】

30



40

M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【0302】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.3 g, 11 mmol) を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、AgF (0.7 g, 5.5 mmol) 及びトリエチルアミン (2.9 g, 29 mmol) と、ジクロロメタン (200 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,

50

5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (3 g, 64%)。

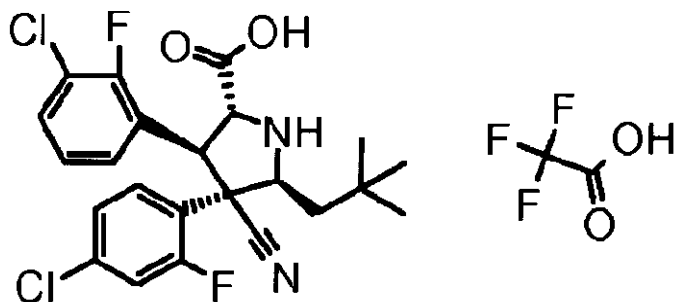
【0303】

例52c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化114】

10



20

M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0304】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例52bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.5 g, 100%)。

30

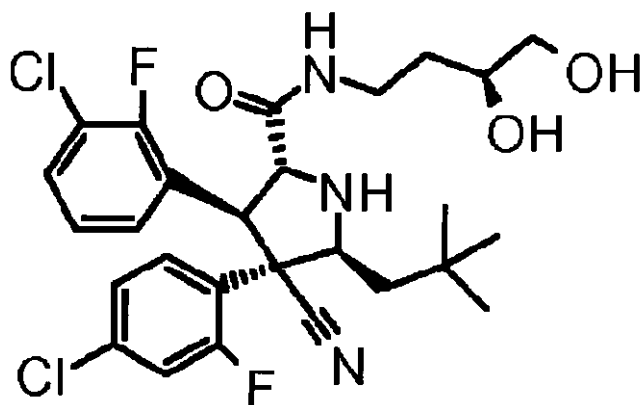
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 467.1099, 実測値: 467.1098

【0305】

例52d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 1 5】



10

M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0306】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.69 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.35 g, 0.92 mmol) 及び iPr_2NEt (0.75 g, 5.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温で 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 84%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 554.1784, 実測値: 554.1783

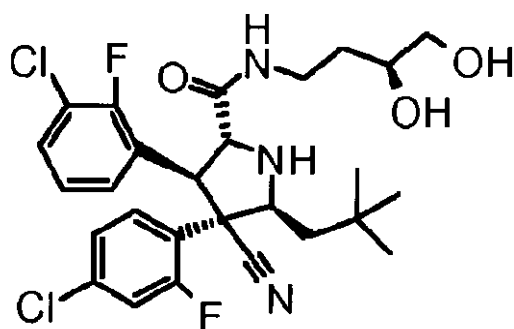
【0307】

例 5 2 e

30

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 1 6】



40

M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0308】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェ

50

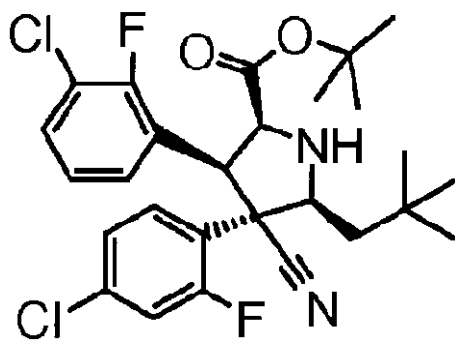
ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.3g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (120 mg, 40%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (121 mg, 40%) 提供した。

【0309】

例 5 3 a

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 1 7】



M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【0310】

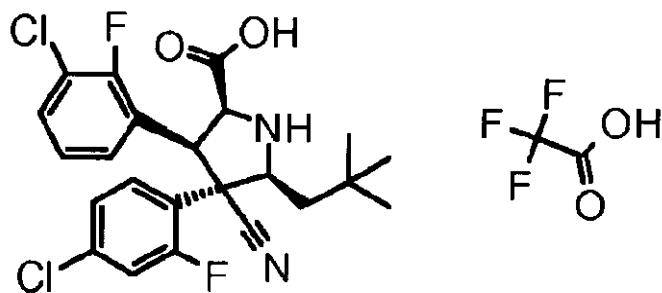
例 5 2 b に記載されたとおりの rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た (0.98 g, 21%)。

【0311】

例 5 3 b

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 1 8】



10

M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 1 2】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 3 a において調製した rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.8 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.5 g, 100%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 467.1099, 実測値: 467.1099

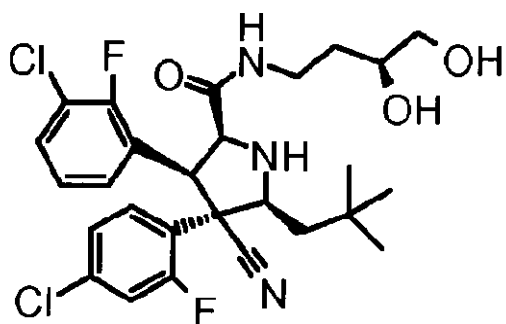
【0 3 1 3】

例 5 3 c

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 1 9】

30



40

M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 3 1 4】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 5 3 b において調製した rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.5 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1 mmol), HATU (0.3 g, 0.79 mmol) 及び iPr₂NEt (0.4 g, 3.1 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で

50

室温で20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、*rac*-(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 94%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 554.1784, 実測値: 554.1782

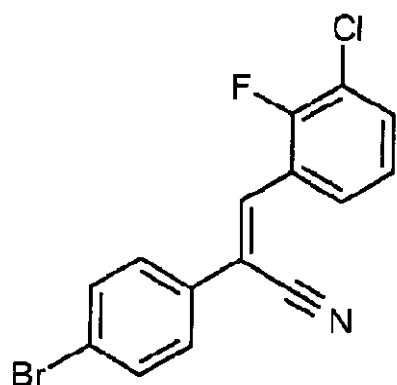
【0315】

例54a

中間体 (Z)-2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化120】

10



20

M. W. 336.59 C₁₅H₈BrClFN

【0316】

例1bにおいて記載した方法と同様にして、4-ブロモフェニルアセトニトリル (Aldrich) (4.5 g, 23 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5.2 g, 33 mmol)、ナトリウムメトキシド (15 mL, 66 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (150 mL)中で、50 °Cにて3時間反応させ、(Z)-2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (7.8 g, 100%)。

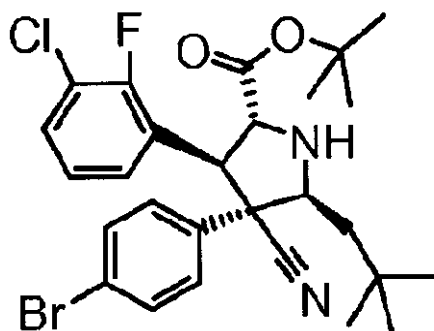
30

【0317】

例54b

中間体 *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

【化 1 2 1】



10

M. W. 549.92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

【0 3 1 8】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した[3,3-ジメチルプロト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 5 mmol)を、例 5 4 a において調製した(Z)-2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.2 g, 3.6 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて3時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.1 g, 56%)。

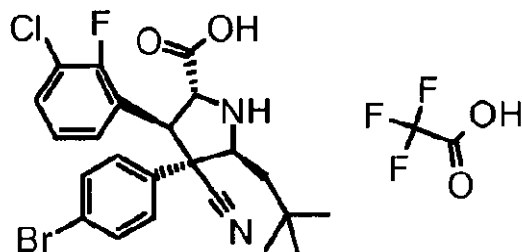
20

【0 3 1 9】

例 5 4 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 2 2】



40

M. W. 493.81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 2 0】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 4 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供し

50

た (1.2 g, 99%)。

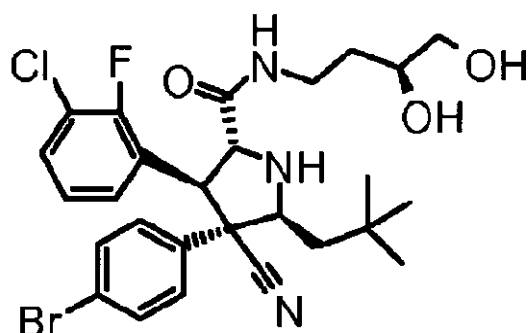
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₃H₂₃BrClFN₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 493.0688, 実測値: 493.0689

【0321】

例54d

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブromo-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化123】



10

20

M. W. 580.92 C₂₇H₃₂BrClFN₃O₃

【0322】

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例54cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブromo-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.3 g, 0.49 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1 mmol), HATU (0.23 g, 0.6 mmol)及びiPr₂NEt (0.4 g, 3.1 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブromo-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 63%)。

30

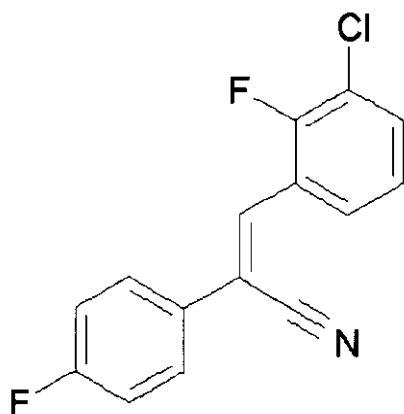
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₂BrClFN₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 580.1373, 実測値: 580.1372

【0323】

例55a

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 1 2 4】



10

M. W. 275.69 $C_{15}H_8ClF_2N$

【0 3 2 4】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-フルオロフェニルアセトニトリル (Aldrich) (3.5 g, 26 mmol) を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5.3 g, 34 mmol),
ナトリウムメトキシド (15 mL, 66 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (200 mL) 中で、50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (5.7 g, 80%)。

20

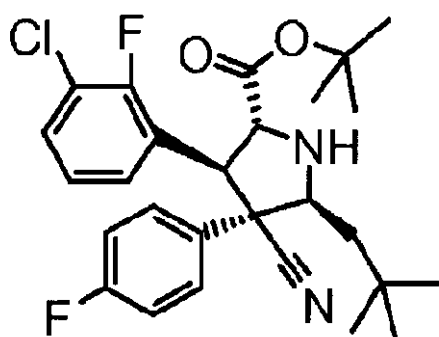
【0 3 2 5】

例 5 5 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 2 5】

30



40

M. W. 489.01 $C_{27}H_{31}ClF_2N_2O_2$

【0 3 2 6】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチル エステル (1.1 g, 5 mmol) を、例 5 5 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.25 g, 4.5 mmol)、AgF (1.6 g, 13 mmol) 及びトリエチルアミン (1.6 g, 16 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 5 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)

50

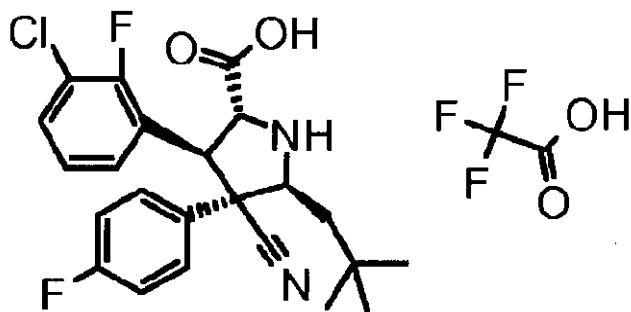
-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した (1.6 g, 72%)。

【0327】

例 5 5 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化126】



10

20

M. W. 432.90 $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0328】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 5 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (1.6 g, 3.3 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.7 g, 94%)。

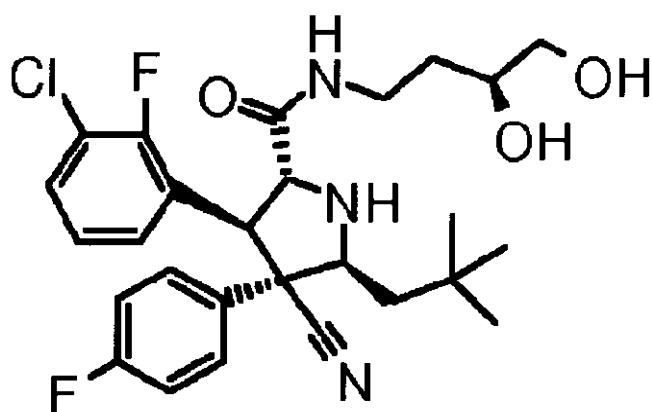
30

【0329】

例 5 5 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 2 7】



10

M. W. 520.02 $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$

【0 3 3 0】

例 4 2 e において記載した方法と同様にして、例 5 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.73 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.4 mmol), HATU (0.3 g, 0.8 mmol) 及び iPr_2NEt (0.6 g, 4.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 55%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 520.2173, 実測値: 520.2175

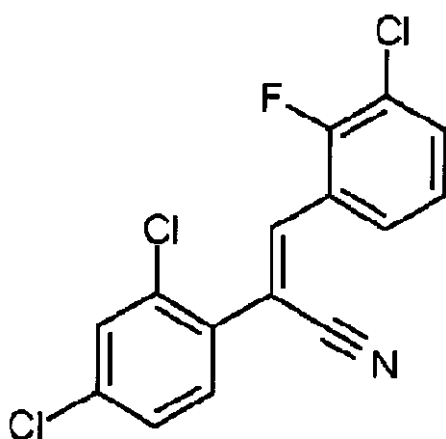
【0 3 3 1】

例 5 6 a

30

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 1 2 8】



40

50

M. W. 326.59 $C_{15}H_7Cl_3FN$

【0332】

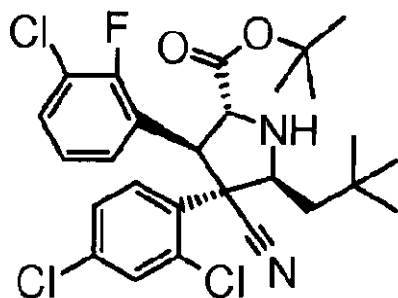
例1bにおいて記載した方法と同様にして、2,4-ジクロロベンジルシアニド (6 g, 32 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (6 g, 38 mmol), ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (30 mL, 131 mmol)と、メタノール (200 mL)中で、50 °Cにて3時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(7 g, 67%)。

【0333】

例56b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化129】



M. W. 539.91 $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

【0334】

例1cにおいて記載した方法と同様にして、例1aにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例56aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.2 g, 6.7 mmol)、AgF (2 g, 16 mmol)及びトリエチルアミン (5 g, 50 mmol)と、ジクロロメタン (200 mL)中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (2.4 g, 66%)。

【0335】

例56c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

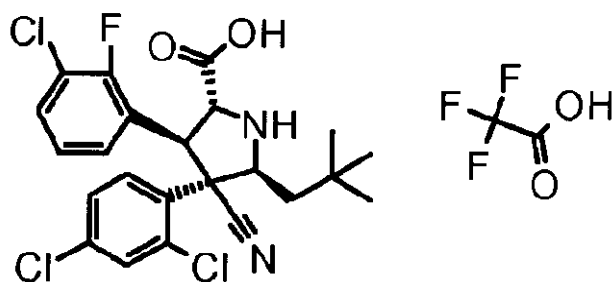
10

20

30

40

【化 1 3 0】



10

M. W. 483.80 $C_{23}H_{22}Cl_3FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 3 6】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 6 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.4 g, 7.4 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.7 g, 100%)。

20

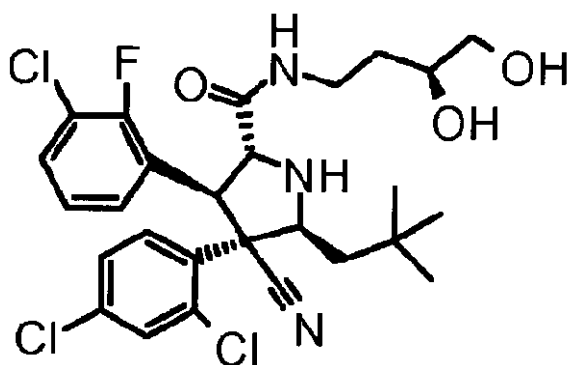
【0 3 3 7】

例 5 6 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 3 1】

30



40

M. W. 570.92 $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

【0 3 3 8】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 5 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol) 及び iPr₂NEt (0.9 g, 7 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 2 0 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、r

50

ac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.5 g, 88%)。

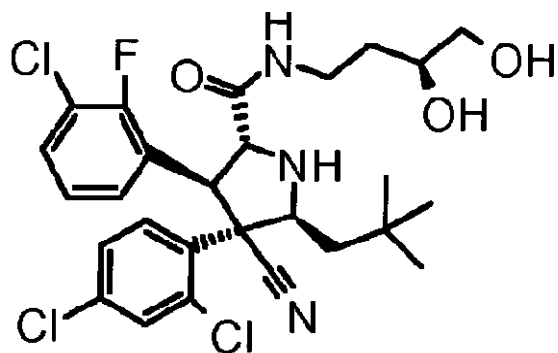
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 570.1488, 実測値: 570.1487
【0339】

例 56 e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化132】

10



20

M. W. 570.92 C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃

【0340】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.5 g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (200 mg, 40%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (220 mg, 44%) 提供した。

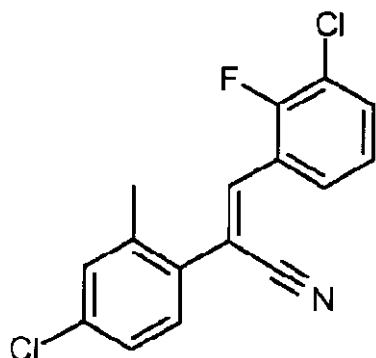
30

【0341】

例 57 a

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 1 3 3】



10

M. W. 306.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FN$

【0 3 4 2】

工程 A.

4-クロロ-2-メチルベンジルアルコール (Aldrich) (5 g, 32 mmol)の塩化チオニル (20 mL)中の溶液を還流下に30分間加熱した (100 °C)。その混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、4-クロロ-2-メチルベンジルクロリドを淡い黄色いオイルとして提供した (5.2 g, 93%)。

20

【0 3 4 3】

工程 B.

4-クロロ-2-メチルベンジルクロリド (5.2 g, 30 mmol)のエタノール (40 mL)中の溶液に、 KCN (5 g, 77 mmol)の水溶液 (30 mL)を室温にて添加した。その後、反応混合物を100 °Cで2時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;10, その後、1:4)によって精製し、4-クロロ-2-メチルベンジル シアニド

30

【0 3 4 4】

工程 C.

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニド (3.5 g, 21 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5 g, 32 mmol)、ナトリウムメトキシド (15 mL, 66 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (100 mL) 中で50 °Cにて5時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (4 g, 62%)。

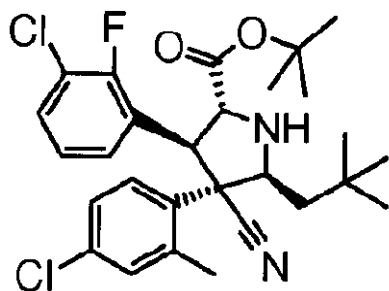
【0 3 4 5】

例 5 7 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 1 3 4】



10

M. W. 519.49 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_2$

【0 3 4 6】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a で調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例 5 7 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 7.5 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2.8 g, 28 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル を白色フォームとして提供した (1.9 g, 49%)。

20

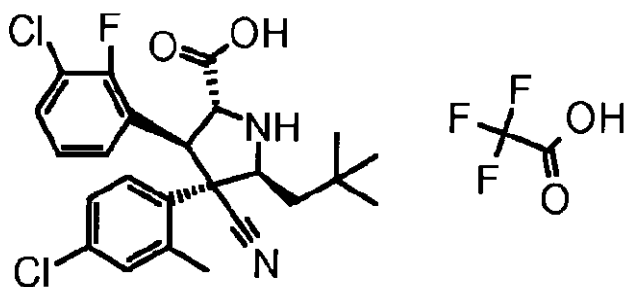
【0 3 4 7】

例 5 7 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 3 5】

30



40

M. W. 463.38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 4 8】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 7 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 3.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 を白色固形分として

50

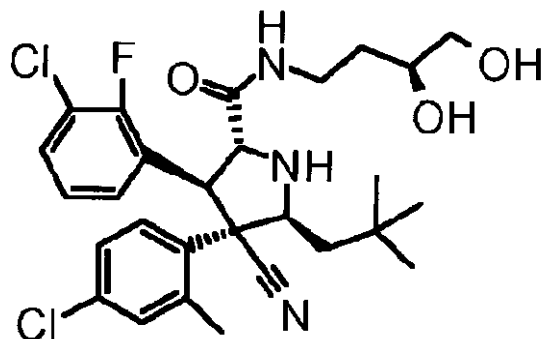
提供した (2.1 g, 98%)。

【0349】

例 57 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化136】



10

20

M. W. 550.50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【0350】

例 42 c、42 d において記載した方法と同様にして、例 57 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.69 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.4 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol) 及び iPr_2NEt (0.8 g, 6.2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温において 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.29 g, 76%)。

30

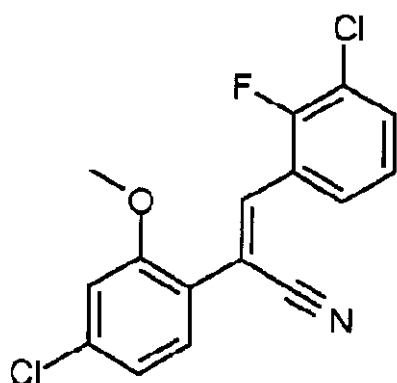
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 550.2034, 実測値: 550.2036

【0351】

例 58 a

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 1 3 7】



10

M. W. 322.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FNO$

【0 3 5 2】

工程 A .

例 5 7、工程 A において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した 4-クロロ-2-メトキシベンジルアルコール (Aldrich) (4.9 g, 28 mmol) を、塩化チオニル (20 mL) と反応させ、4-クロロ-2-メトキシベンジルクロリドを白色固形分として提供した (5.1 g, 9 5%)。

20

【0 3 5 3】

工程 B .

例 5 7、工程 B において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メトキシベンジルクロリド (5.1 g, 27 mmol) を、NaCN (3 g, 61 mmol) と、エタノール (40 mL) 及び水 (20 mL) 中で 100 °C にて 8 時間反応させ、4-クロロ-2-メトキシベンジルシアニドを無色のオイルとして提供した (1.8 g, 36%)。

【0 3 5 4】

工程 C .

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メトキシベンジルシアニド (1.8 g, 10 mmol) を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (2 g, 13 mmol)、ナトリウムメトキシド (15 mL, 66 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (50 mL) 中で 50 °C にて 2 時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (2.1 g, 65%)。

30

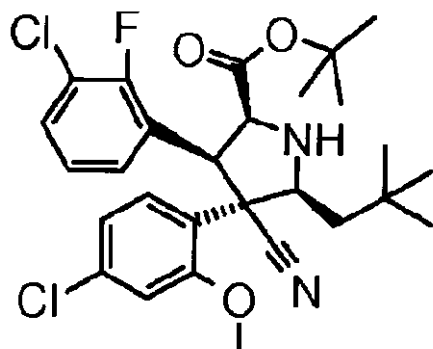
【0 3 5 5】

例 5 8 b

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 1 3 8】



M. W. 535.49

 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_3$

【0 3 5 6】

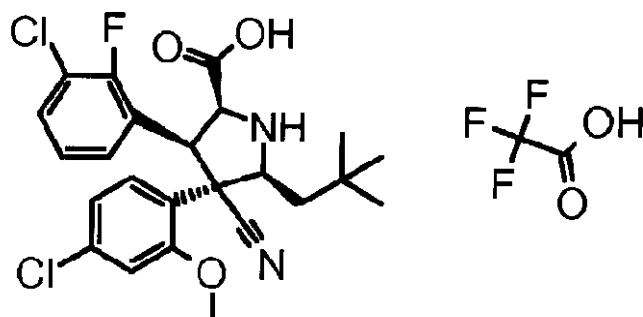
例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例 5 8 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリル (1.8 g, 5.6 mmol)、AgF (1.7 g, 13 mmol)及びトリエチルアミン (2.8 g, 28 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温で 2 4 時間反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.8 g, 60%)。

【0 3 5 7】

例 5 8 c

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 3 9】



M. W. 479.38

 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 5 8】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 8 b において調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.3 g, 2.

4 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.5 g, 100%)。

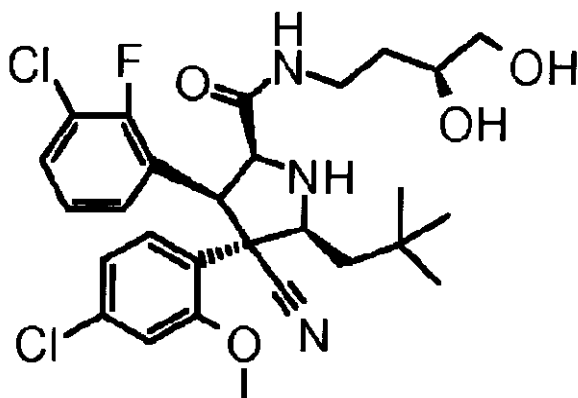
【0359】

例 58 d

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化140】

10



20

M. W. 566.50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

【0360】

例 42 c、42 dにおいて記載した方法と同様にして、例 58 cにおいて調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.67 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr₂NEt (0.6 g, 4.7 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させて、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.23 g, 61%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 566.1983, 実測値: 566.1983

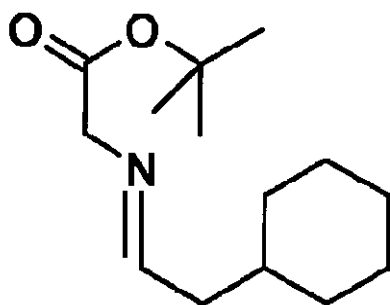
【0361】

例 59 a

中間体 [2-シクロヘキシル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 1 4 1】



10

M. W. 239.36 $C_{14}H_{25}NO_2$

【0 3 6 2】

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (1.3 g, 10 mmol) を 2-シクロヘキシルアセトアルデヒド (Betapharma) (1.3 g, 10 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 5 時間反応させ、[2-シクロヘキシル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.3 g, 96%)。

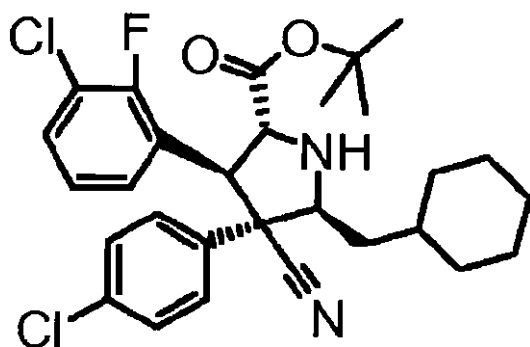
【0 3 6 3】

20

例 5 9 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 4 2】



30

M. W. 531.50 $C_{29}H_{33}Cl_2FN_2O_2$

【0 3 6 4】

40

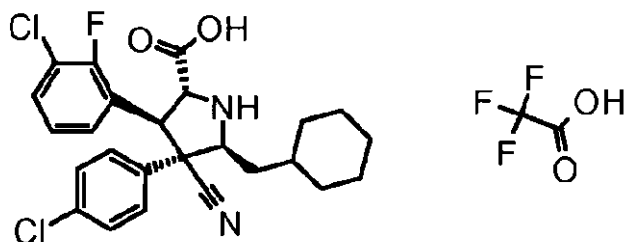
例 1 c において記載した方法と同様にして、例 5 9 a において調製した [2-シクロヘキシル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.3 g, 10 mmol) を、例 2 6 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.9 g, 6.5 mmol)、AgF (1.7 g, 13 mmol) 及びトリエチルアミン (2.6 g, 26 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中で、室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.9 g, 55%)。

【0 3 6 5】

50

例 5 9 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【化 1 4 3】



10

M. W. 475.39 $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 6 6】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 5 9 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 3.6 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.1 g, 99%)。

20

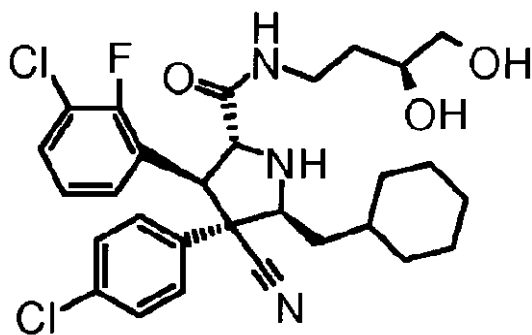
【0 3 6 7】

例 5 9 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 4 4】

30



40

M. W. 562.51 $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【0 3 6 8】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 5 9 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.6 g, 1.6 mmol) 及び iPr₂NEt (0.9 g, 7 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 2 0 時間反応

50

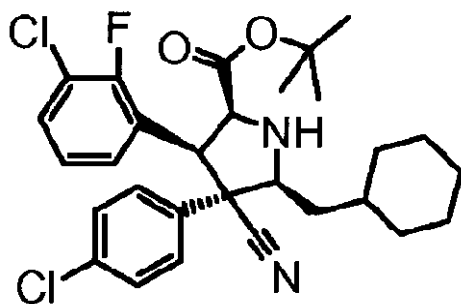
させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.4 g, 71%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₄Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 562.2034, 実測値: 562.2033
【0369】

例60a

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【化145】

10



20

M. W. 531.50 C₂₉H₃₃Cl₂FN₂O₂
【0370】

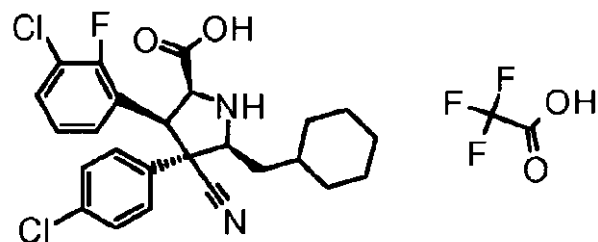
例59bに記載されるとおりのrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た。収量1 g, 29%。

30

【0371】

例60b

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【化146】



40

M. W. 475.39 C₂₅H₂₅Cl₂FN₂O₂·C₂HF₃O₂
【0372】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例60aにおいて調製したrac-(2S,3S,4

50

R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.75 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.46 g, 100%)。

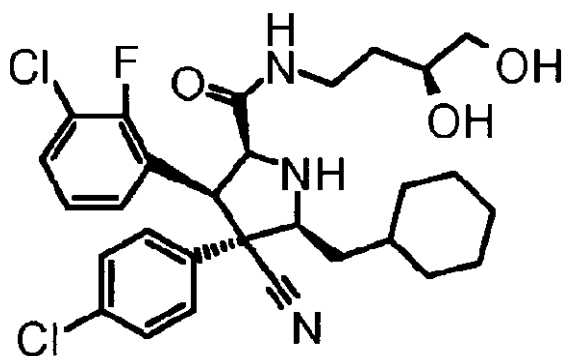
【0373】

例60c

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

10

【化147】



20

M. W. 562.51 $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【0374】

例42eにおいて記載した方法と同様にして、例60bにおいて調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.45 g, 0.75 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.23 g, 1.6 mmol), HATU (0.45 g, 1.2 mmol)及びiPr₂NEt (0.9 g, 7 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.4 g, 95%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 562.2034, 実測値: 562.2033

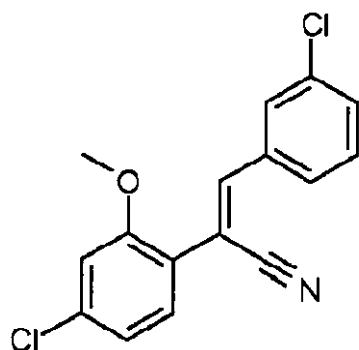
【0375】

例61a

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

40

【化 1 4 8】



10

M. W. 304.18 $C_{16}H_{11}Cl_2NO$

【0 3 7 6】

例 1 b において記載した方法と同様にして、例 5 8 a、工程 B において調製した 4-クロロ-2-メトキシベンジル シアニド (2 g, 10 mmol) を、3-クロロベンズアルデヒド (2 g, 14 mmol), ナトリウムメトキシド (15 mL, 66 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メ
タノール (50 mL) 中で 50 °C にて 5 時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (1.9 g, 63%)。

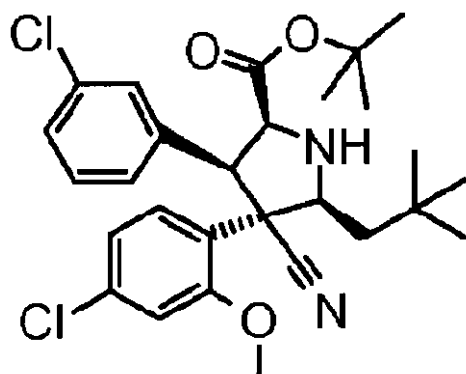
20

【0 3 7 7】

例 6 1 b

中間体 rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 4 9】



30

40

M. W. 517.50

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3$

【0 3 7 8】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例 6 1 a において調製した (Z)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.8 g, 5.9 mmol)、AgF (1.7 g, 13 mmol) 及びトリエチルアミン (2.8 g, 28 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 2 4 時間反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3

50

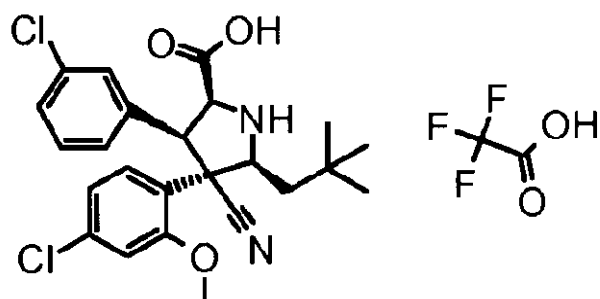
-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(1.8 g, 60%)。

【0379】

例61c

中間体 rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化150】



10

M. W. 461.39

$C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0380】

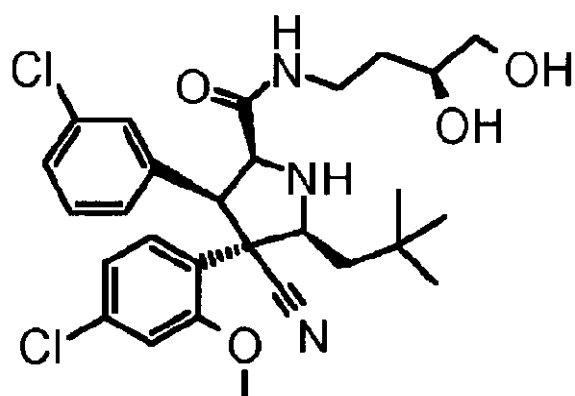
例25aにおいて記載した方法と同様にして、例61bにおいて調製したrac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 3.9 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(2.2 g, 98%)。

【0381】

例61d

rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化151】



40

50

M. W. 548.51 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$

【0382】

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例61cにおいて調製したrac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.35 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.0 mmol), HATU (0.24 g, 0.63 mmol) 及び *i*Pr₂NEt (0.3 mL, 1.7 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 84%)。

10

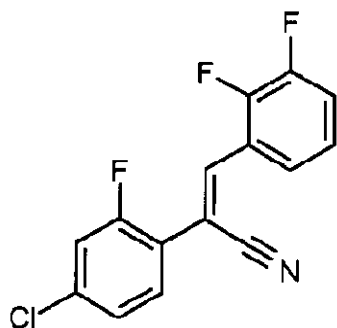
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$): 548.2078, 実測値: 548.2077

【0383】

例62a

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化152】



20

M. W. 293.68 $C_{15}H_7ClF_3N$

【0384】

例1bにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.5 g, 26 mmol) を、2,3-ジフルオロベンズアルデヒド (Aldrich) (4.5 g, 32 mmol), ナトリウムメトキシド (6.3 g, 29 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (135 mL) 中で50 °Cにて3時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (6.85 g, 88%)。

30

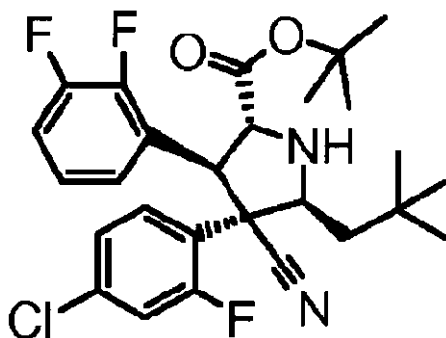
【0385】

例62b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルの調製

40

【化 1 5 3】



10

M. W. 507.00 $C_{27}H_{30}ClF_3N_2O_2$

【0 3 8 6】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例 6 2 a において調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて 1 8 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.8 g, 44%)。

20

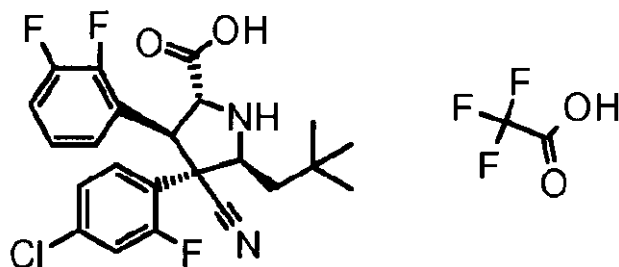
【0 3 8 7】

例 6 2 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

30

【化 1 5 4】



40

M. W. 450.89 $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 8 8】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 6 2 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 3.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供し

50

た (2 g, 100%)。

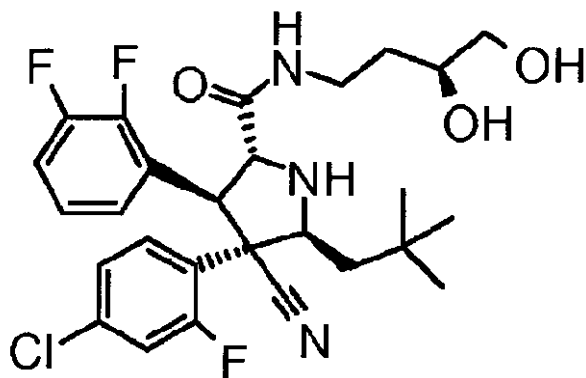
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₃H₂₂ClF₃N₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 451.1395, 実測値: 451.1394

【0389】

例 6 2 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化155】



10

20

M. W. 538.01 C₂₇H₃₁ClF₃N₃O₃

【0390】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 6 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.47 g, 0.83 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol) 及び iPr₂NEt (0.72 mL, 4.2 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 58%)。

30

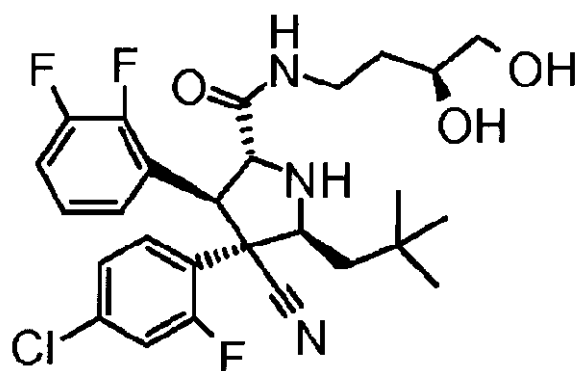
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 538.2079, 実測値: 538.2077

【0391】

例 6 2 e

(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 5 6】



10

M. W. 538.01 $C_{27}H_{31}ClF_3N_3O_3$

【0 3 9 2】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.22 g)を、キラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(87 mg, 40%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(87 mg, 40%)提供した。

20

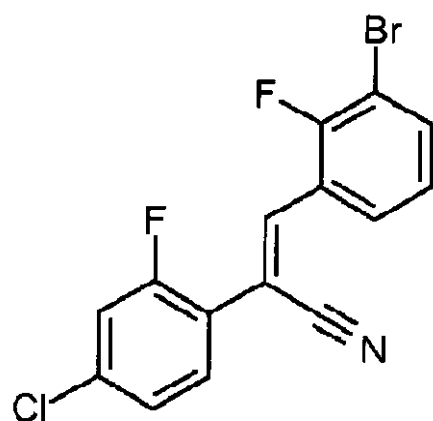
【0 3 9 3】

例 6 3 a

中間体 (Z)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

30

【化 1 5 7】



40

M. W. 354.58 $C_{15}H_7BrClF_2N$

【0 3 9 4】

50

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (1.39 g, 8.2 mmol) を、3-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド (Apollo) (2 g, 9.9 mmol), ナトリウムメトキシド (2 g, 9 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (40 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (2.3 g, 79 %)。

【 0 3 9 5 】

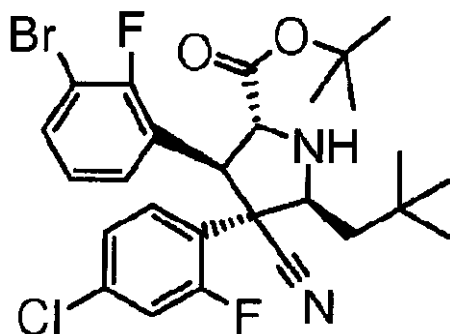
例 6 3 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル

10

エステルの調製

【 化 1 5 8 】



20

M. W. 567.91 $C_{27}H_{30}BrClF_2N_2O_2$

【 0 3 9 6 】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例 6 3 a において調製した (Z)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 6.5 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol) 及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol) と、ジクロロメタン (120 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (2 g, 54%)。

30

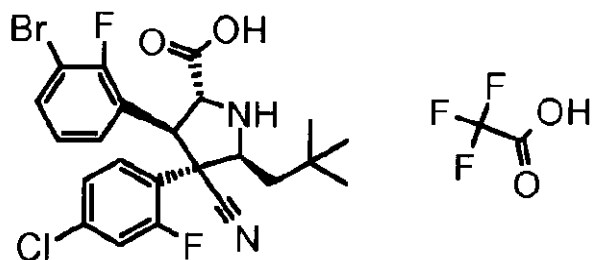
【 0 3 9 7 】

例 6 3 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルORO酢酸の調製

40

【化 1 5 9】



10

M. W. 511.80 $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 3 9 8】

例 1 d において記載した方法と同様にして、例 6 3 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 3.5 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.1 g, 95%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 511.0594, 実測値: 511.0595

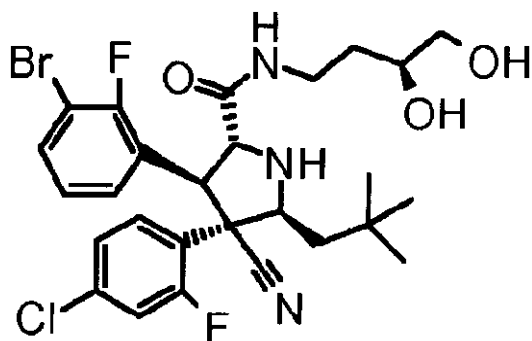
【0 3 9 9】

例 6 3 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 6 0】

30



40

M. W. 598.91 $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$

【0 4 0 0】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 6 3 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.51 g, 0.83 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol) 及び iPr₂NEt (0.72 mL, 4.2 mmol) と、CH₂Cl₂

50

中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.2 g, 40%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁BrClF₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 598.1278, 実測値: 598.1278

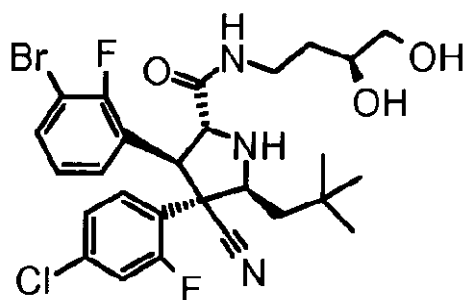
【0401】

例63e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

10

【化161】



20

M. W. 598.91 C₂₇H₃₁BrClF₂N₃O₃

【0402】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.15 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (66 mg, 44%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(70 mg, 47%)提供した。

30

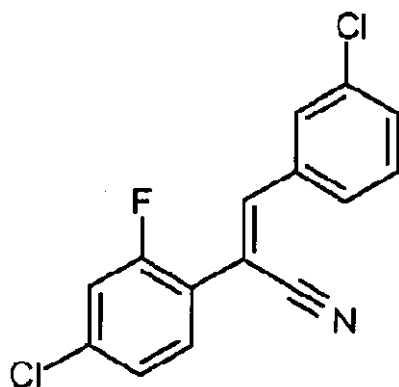
【0403】

例64a

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

40

【化 1 6 2】



10

M. W. 292.14 $C_{15}H_8Cl_2FN$

【0 4 0 4】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.5 g, 26 mmol) を、3-クロロベンズアルデヒド (Aldrich) (4.4 g, 32 mmol)、ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (6.6 mL, 29 mmol) と、メタノール (150 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (6.5 g, 84%)。

20

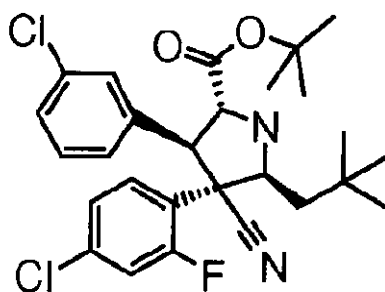
【0 4 0 5】

例 6 4 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 6 3】

30



40

M. W. 505.46

 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【0 4 0 6】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例 6 4 a において調製した (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol) 及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol) を、ジクロロメタン (120 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1

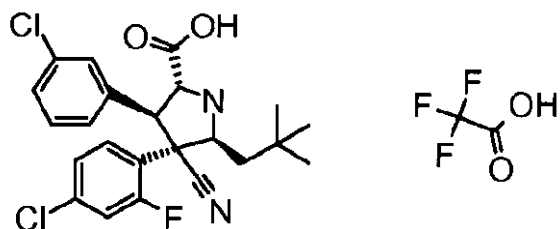
50

.02 g, 25%)。

【0407】

例64c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【化164】



10

M. W. 449.36

$C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0408】

例1dにおいて記載した方法と同様にして、例64bにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g, 2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(0.88 g, 79%)

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$): 449.1194, 実測値: 449.1194

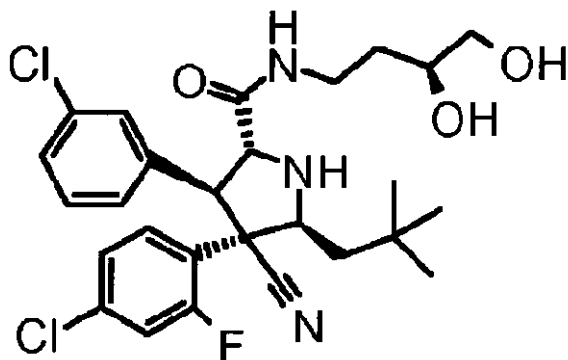
【0409】

例64d

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化165】



40

M. W. 536.47

$C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【0410】

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例64cにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-

50

(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.46 g, 0.83 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.72 mL, 4.2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温で 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 48%)。

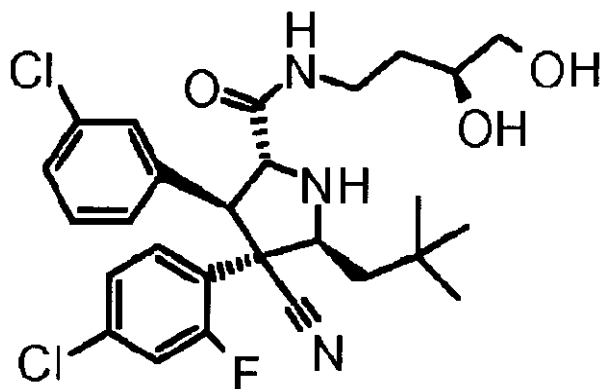
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 536.1878, 実測値: 536.1877

【0411】

例 64e

(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化166】



M. W. 536.47

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3$

【0412】

Rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.15 g) を、キラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (71 mg, 47%)、及び、キラル-(2S,3S,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (70 mg, 47%) 提供した。

【0413】

例 65a

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

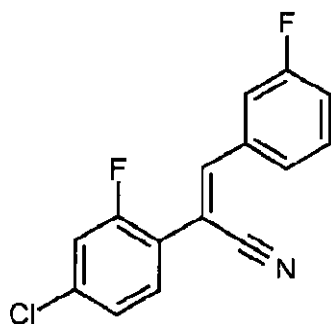
10

20

30

40

【化 1 6 7】



10

M. W. 275.69 $C_{15}H_8ClF_2N$

【0 4 1 4】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (3.27 g, 19 mmol) を、3-フルオロベンズアルデヒド (Aldrich) (2.87 g, 23 mmol) , ナトリウムメトキシド (4.83 mL, 21 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (90 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (5.2 g, 98%)。

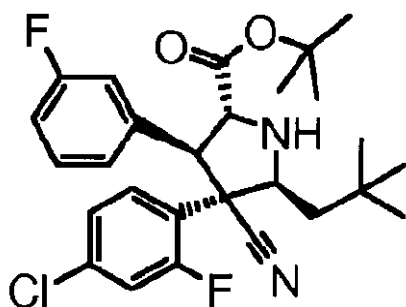
20

【0 4 1 5】

例 6 5 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 6 8】



30

M. W. 489.01

 $C_{27}H_{31}ClF_2N_2O_2$

40

【0 4 1 6】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例 6 5 a において調製した (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.2 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol) 及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol) と、ジクロロメタン (120 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した (1.02 g, 26%)。

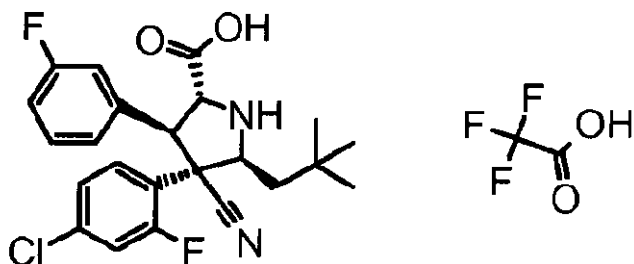
【0 4 1 7】

50

例 6 5 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 6 9】



10

M. W. 432.90

$C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 1 8】

例 1 d において記載した方法と同様にして、例 6 5 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g, 2.1 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1 g, 88%)

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 433.1489, 実測値: 433.1487

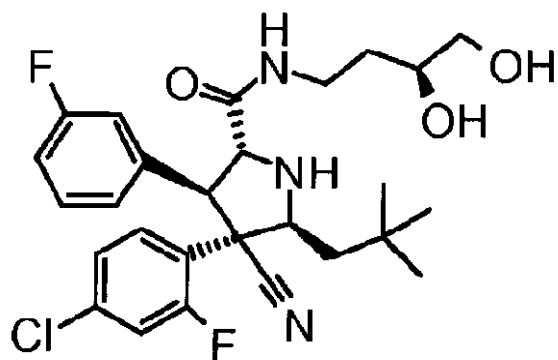
【0 4 1 9】

例 6 5 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化 1 7 0】



40

M. W. 520.02

$C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$

【0 4 2 0】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 6 5 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-

50

-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.46 g, 0.83 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.72 mL, 4.2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 48%)。

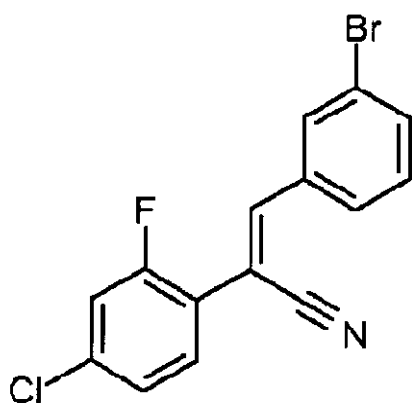
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 520.2173, 実測値: 520.2171
【0421】

10

例 66a

中間体 (Z)-3-(3-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化171】



20

M. W. 336.59 $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrClFN}$

【0422】

30

例 1b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (1.9 g, 11 mmol) を、3-ブロモベンズアルデヒド (Aldrich) (1.57 mL, 13.4 mmol), ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (2.8 mL, 12 mmol) と、メタノール (50 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-3-(3-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (2.3 g, 60%)。

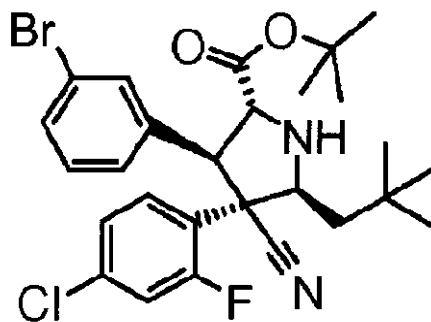
【0423】

例 66b

中間体 *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

40

【化 1 7 2】



10

M. W. 549.92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

【0 4 2 4】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例 6 6 a において調製した(Z)-3-(3-ブromo-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2 g, 5.9 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて 1 8 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.3 g, 40%)。

20

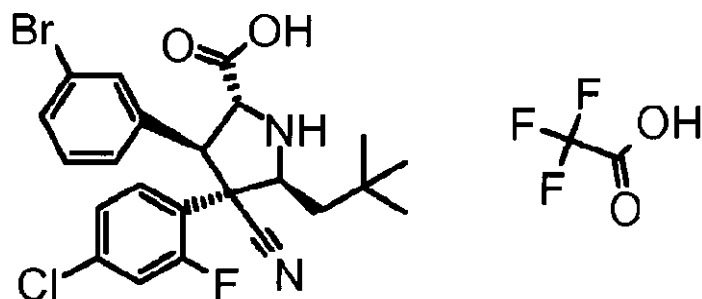
【0 4 2 5】

例 6 6 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 7 3】

30



40

M. W. 493.81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 2 6】

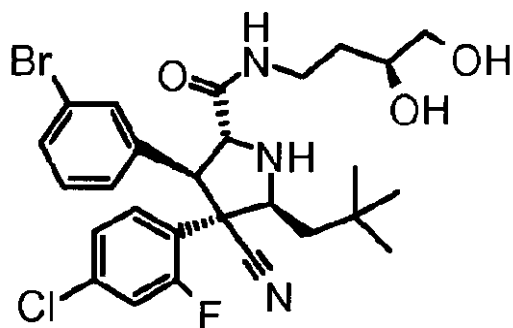
例 2 5 c において記載した方法と同様にして、例 6 6 b において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 83%)。

50

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₃H₂₃BrClFN₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 493.0688, 実測値: 493.0688
【0427】

例 66d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シア
ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル
)-アミドの調製
【化174】



10

20

M. W. 580.92

C₂₇H₃₂BrClFN₃O₃

【0428】

例 42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例 66cにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.83 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol) 及び iPr₂NEt (0.72 mL, 4.2 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 55%)。

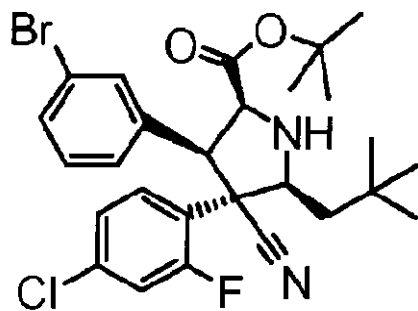
30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₂BrClFN₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 580.1373, 実測値: 580.1372
【0429】

例 67a

中間体 rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 1 7 5】



10

M. W. 549.92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

【0 4 3 0】

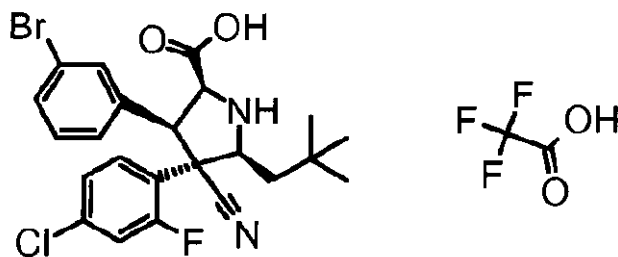
例 6 6 b において記載したとおりの rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た (1.2 g, 3 7%)。 20

【0 4 3 1】

例 6 7 b

中間体 rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 7 6】



30

M. W. 493.81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 3 2】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 6 7 a において調製した rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.3 g, 2.4 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.2 g, 8 3%)。 40

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H [(M+H)^+]$) : 493.0688, 実測値: 493.0689

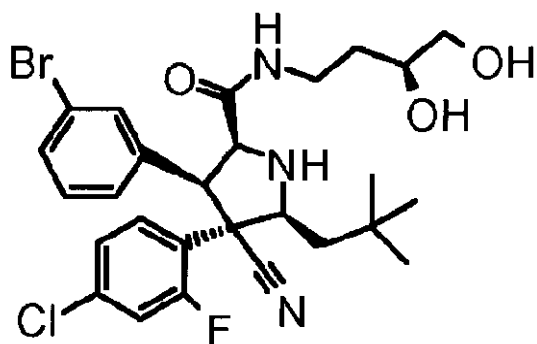
【0 4 3 3】

例 6 7 c

rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シア 50

ノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 7 7】



10

M. W. 580.92

$C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

【0 4 3 4】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 6 7 b において調製した rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.83 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol) 及び iPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 44%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 580.1373, 実測値: 580.1372

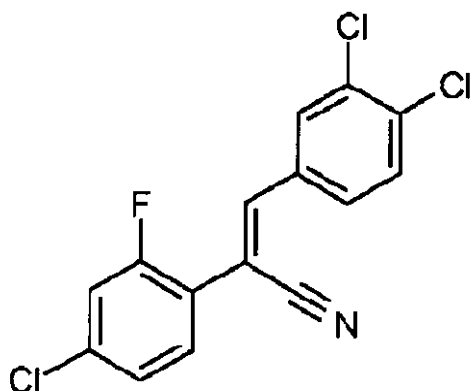
【0 4 3 5】

例 6 8 a

30

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 1 7 8】



40

M. W. 326.59

$C_{15}H_7Cl_3FN$

50

【0436】

例1bにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.5 g, 26 mmol) を、3,4-ジクロロベンズアルデヒド (Aldrich) (5.5 g, 32 mmol) , ナトリウムメトキシド (6.6 mL, 29 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (150 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (6.5 g, 76%)。

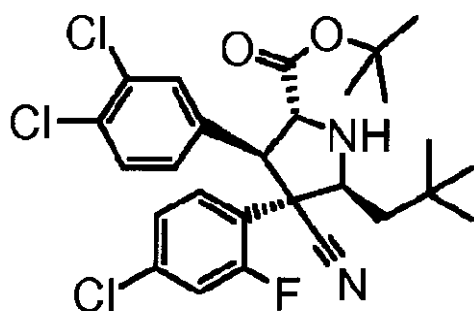
【0437】

例68b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

10

【化179】



20

M. W. 539.91

 $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

【0438】

例1cにおいて記載した方法と同様にして、例1aにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例68aにおいて調製した (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.6 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol) 及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol) と、ジクロロメタン (120 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.7 g, 39%)。

30

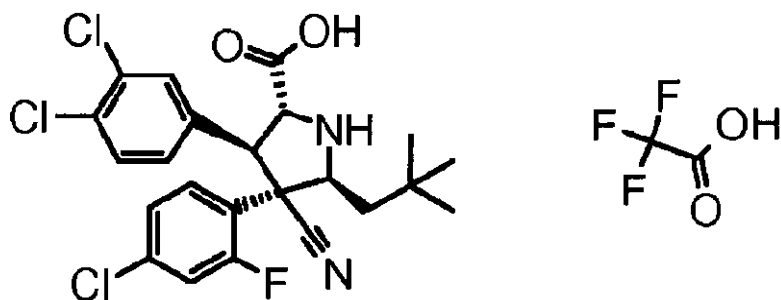
【0439】

例68c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

40

【化 1 8 0】



10

M. W. 483.80

 $C_{23}H_{22}Cl_3FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 4 0】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 6 8 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.7 g, 3.1 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.8 g, 96%)。

20

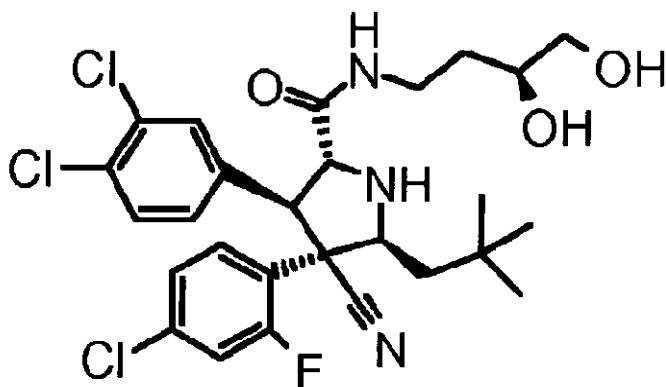
【0 4 4 1】

例 6 8 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 8 1】

30



40

M. W. 570.92

 $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

【0 4 4 2】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 6 8 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.84 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol) 及び iPr₂NEt (0.72 mL, 4.2 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温

50

にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.28 g, 59%)。

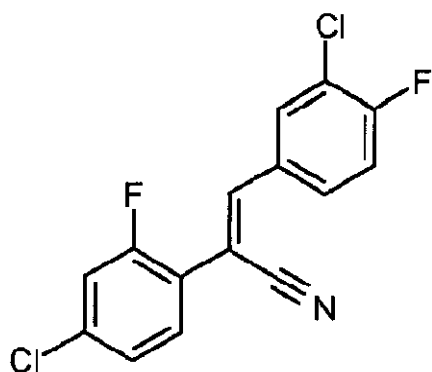
HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 570.1488, 実測値: 570.1489
【0443】

例69a

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化182】

10



20

M. W. 308.99 C₁₅H₇Cl₂F₂N

【0444】

例1bにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (3.3 g, 19 mmol)を、4-クロロ-3-フルオロ-ベンズアルデヒド (Aldrich) (3.65 g, 23 mmol), ナトリウムメトキシド(4.8 mL, 21 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (90 mL)中で50 °Cにて3時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(3 g, 50%)。

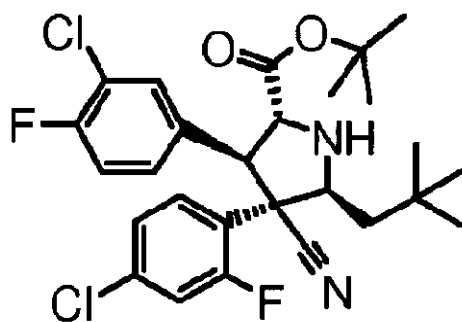
30

【0445】

例69b

中間体 *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

【化 1 8 3】



10

M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【0 4 4 6】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例 6 9 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて 1 8 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1 g, 24%)。

20

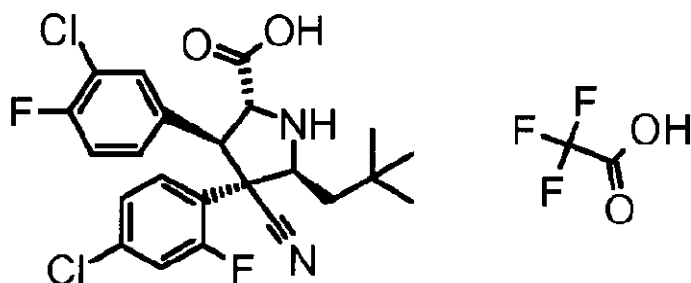
【0 4 4 7】

例 6 9 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 8 4】

30



40

M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 4 8】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 6 9 b において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g, 1.9 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 を白色固形分とし

50

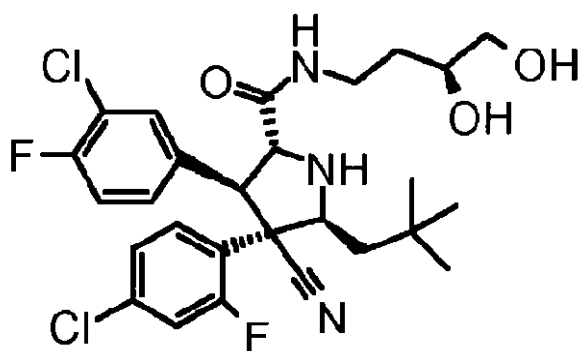
て提供した (1 g, 90%)。

【0449】

例 69d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化185】



10

20

M. W. 554.46

$C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0450】

例 42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例 69cにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.28 g, 0.48 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.21 g, 1.44 mmol), HATU (0.33 g, 0.87 mmol)及びiPr₂NEt (0.42 mL, 2.4 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 77%)

30

。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 554.1784, 実測値: 554.1785

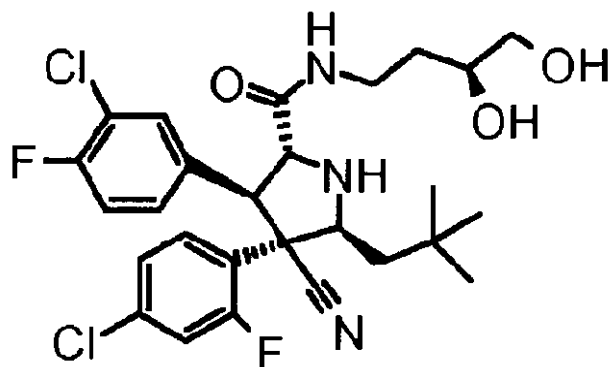
【0451】

例 69e

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 1 8 6】



10

M. W. 554.46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 4 5 2】

Rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.14 g) をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (61 mg, 44%)、及び、キラル-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (61 mg, 44%) 提供した。

20

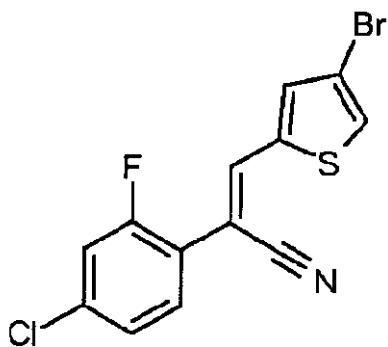
【0 4 5 3】

例 7 0 a

中間体 (Z)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

30

【化 1 8 7】



40

M. W. 342.62

 $C_{13}H_6BrClFNS$

【0 4 5 4】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.05 g, 24 mmol) を、4-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (Aldrich) (6.08 g, 29 mmol), ナトリウムメトキシド (6 mL, 26 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%)

50

と、メタノール (90 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを淡黄色固形分として提供した (5.2 g, 64%)。

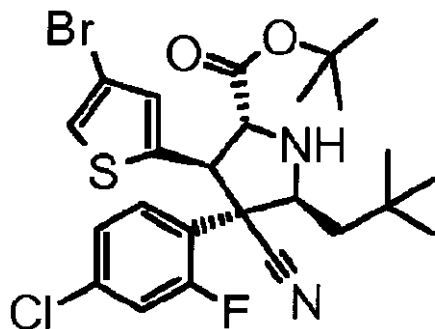
【0455】

例 70 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化188】

10



20

M. W. 555.94 $C_{25}H_{29}BrClFN_2O_2S$

【0456】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例 70 a において調製した (Z)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.7 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol) 及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol) と、ジクロロメタン (120 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.9 g, 20%)。

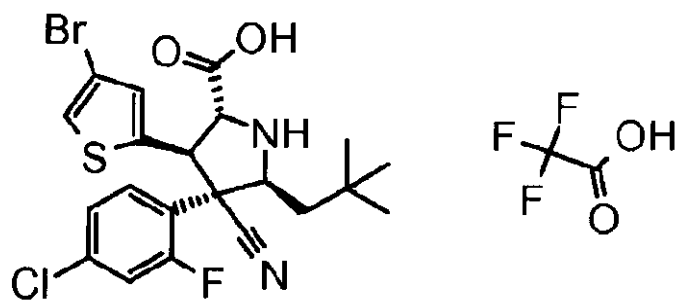
30

【0457】

例 70 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 1 8 9】



10

M. W. 499.83 $C_{21}H_{21}BrClFN_2O_2S \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 5 8】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 7 0 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.9 g, 1.6 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 を薄青色固形分として提供した (0.9 g, 92%)。

20

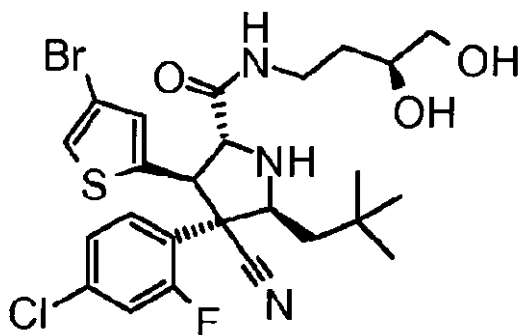
【0 4 5 9】

例 7 0 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 9 0】

30



40

M. W. 586.95

 $C_{25}H_{30}BrClFN_3O_3$

【0 4 6 0】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 7 0 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.33 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.14 g, 1 mmol), HATU (0.22 g, 0.58 mmol) 及び iPr₂NEt (0.28 mL, 1.63 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 2 0 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて

50

2 時間反応させ、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブromo-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 80%)。

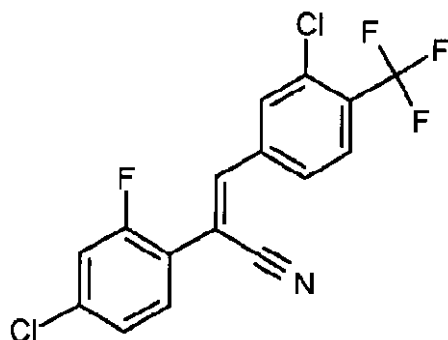
HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₅H₃₀BrClFN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 586.0937, 実測値: 586.0935
【0461】

例 7 1 a

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化191】

10



20

M. W. 360.14 C₁₆H₇Cl₂F₄N

【0462】

工程 A

3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール (Synquest) (4.77 g, 23 mmol) 及び活性化MnO₂ (19.5 g, 230 mmol) の1,2-ジクロロエタン (80 mL)中の混合物を80 °Cで3時間加熱攪拌した。混合物を室温に冷却し、そしてセライトの短パッドを通してろ過した。セライトをジクロロメタン及び酢酸エチルと洗浄した。ろ液を組み合わせ、濃縮し、減圧下で乾燥し、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを淡黄色のオイルとして提供した (2.8 g, 60%)。

30

【0463】

工程 B

例 1 bにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニド (1.9 g, 11 mmol)を、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.8 g, 14 mmol) , ナトリウムメトキシド(2.8 mL, 12 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (50 mL)中で50 °Cにて5時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロニトリルを黄色固形分として提供した (2.45 g, 61%)。

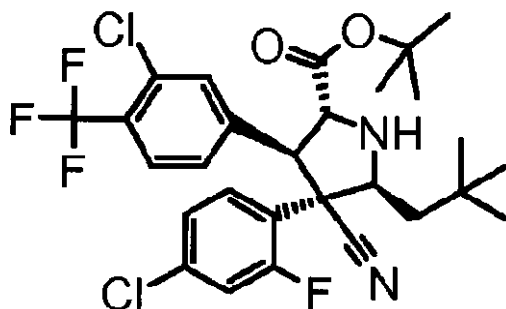
40

【0464】

例 7 1 b

中間体 *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルの調製

【化 1 9 2】



10

M. W. 573.46 $C_{28}H_{30}Cl_2F_4N_2O_2$

【0 4 6 5】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例 7 1 a において調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 6.9 mmol)、AgF (1 g, 8 mmol)及びトリエチルアミン (2.4 mL, 17 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて 1 8 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.2 g, 30%)。

20

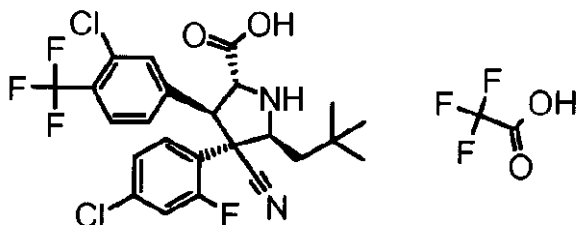
【0 4 6 6】

例 7 0 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

30

【化 1 9 3】



40

M. W. 517.35 $C_{24}H_{22}Cl_2F_4N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 6 7】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 7 0 b において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 2.1 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を固形分として提供した (1.1 g, 83%)。

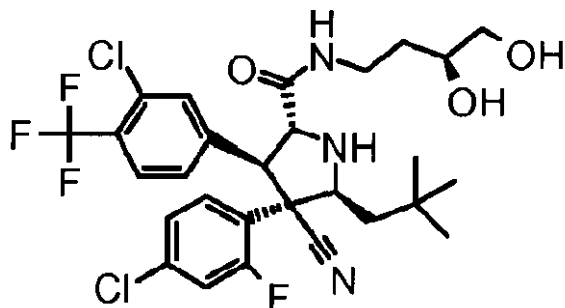
50

【 0 4 6 8 】

例 7 1 d

(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【 化 1 9 4 】



10

M. W. 604.47

 $C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3$

【 0 4 6 9 】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 7 1 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.22 g, 0.35 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.05 mmol), HATU (0.24 g, 0.63 mmol) 及び iPr_2NEt (0.3 mL, 1.74 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.14 g, 73%)。

30

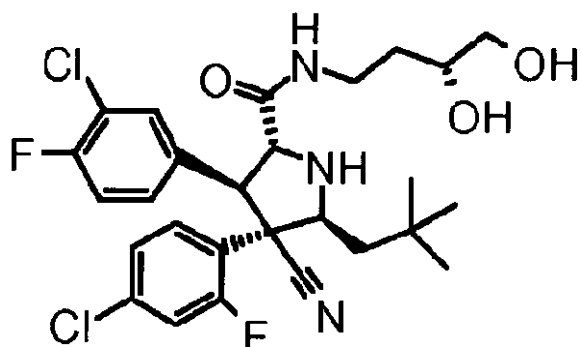
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 604.1752, 実測値: 604.1748

【 0 4 7 0 】

例 7 2 a

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 1 9 5】



10

M. W. 554.46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 4 7 1】

工程 A

例 3 a、工程 A～C において記載した方法と同様にして、例 5 9 c において調製した (4R)-(-)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2,2-ジメチル1,3-ジオキソラン (Aldrich) (4.91 g, 3.6 mmol) を、メタンスルホニルクロリド (3.12 mL, 40.3 mmol) 及びトリエチルアミン (9.34 mL, 67 mmol) と、ジクロロメタン中で反応させ、その後、NaN₃ (10.7 g, 0.16 mol) と、N,N-ジメチルホルムアミド中で反応させ、その後、PtO₂ 及び H₂ (50 psi) と、酢酸エチル中で反応させ、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンを褐色オイルとして提供した (4.4 g, 3 工程に対して 90%)。

20

【0 4 7 2】

工程 B

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 6 9 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.48 mmol) を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.0 mmol), HATU (0.23 g, 0.62 mmol) 及び iPr₂NEt (0.3 mL, 1.72 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.11 g, 74%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 554.1784, 実測値: 554.1786

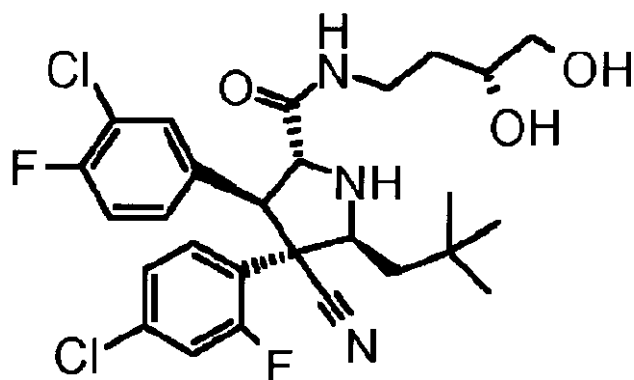
【0 4 7 3】

例 7 2 b

(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 1 9 6】



10

M. W. 554.46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 4 7 4】

Rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (80 mg) をキラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (35 mg, 44%)、及び、キラル (2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (35 mg, 44%) 提供した。

20

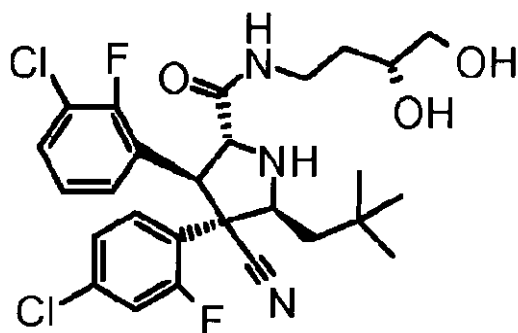
【0 4 7 5】

例 7 3 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化 1 9 7】



40

M. W. 554.46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 4 7 6】

例 7 2 a において記載した方法と同様にして、例 5 3 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.44 g, 0.769

50

mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.33 g, 2.3 mmol), HATU (0.52 g, 1.36 mmol)及びiPr₂NEt (0.66 mL, 3.8 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.29 g, 68%)。

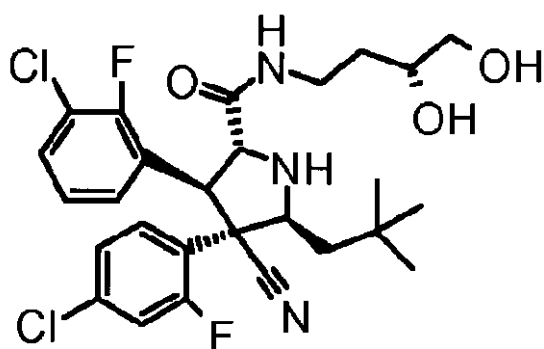
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 554.1784, 実測値: 554.1783

【0477】

例73b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化198】



20

M. W. 554.46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

【0478】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.28 g)をキラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(109 mg, 39%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (109 mg, 39%)提供した。

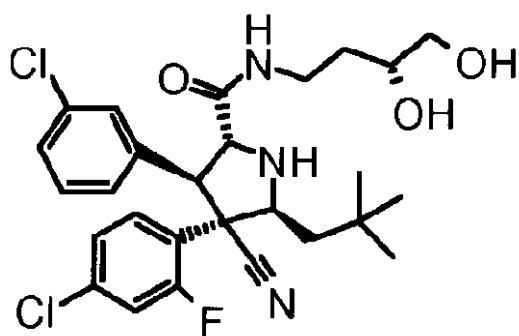
【0479】

例74

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 1 9 9】



10

M. W. 536.47

 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【0 4 8 0】

例 7 2 a において記載した方法と同様にして、例 5 9 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol) を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.07 mmol), HATU (0.24 g, 0.64 mmol) 及び iPr_2NEt (0.31 mL, 1.78 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 54%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 536.1878, 実測値: 536.1880

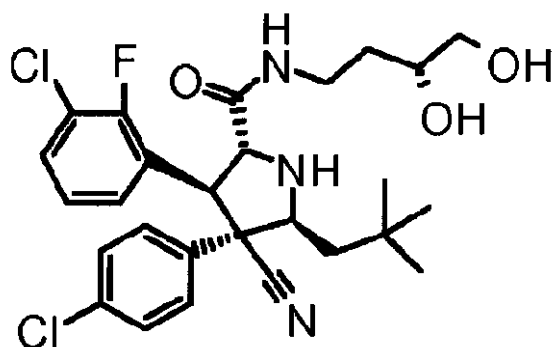
【0 4 8 1】

例 7 5

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化 2 0 0】



40

M. W. 536.47

 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【0 4 8 2】

例 7 2 a において記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フル

50

オロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.07 mmol), HATU (0.24 g, 0.64 mmol)及び*i*Pr₂NEt (0.31 g, 1.78 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 54%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 536.1878, 実測値: 536.1880

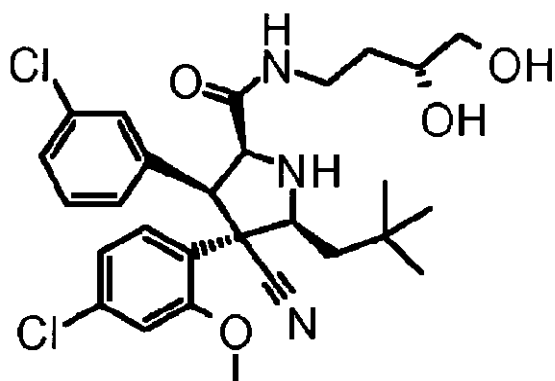
【0483】

10

例 7 6

rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化201】



20

30

M. W. 548.51 C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₄

【0484】

例 7 2 a において記載した方法と同様にして、例 5 9 c において調製した *rac*-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.35 mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.0 mmol), HATU (0.24 g, 0.63 mmol)及び*i*Pr₂NEt (0.3 mL, 1.7 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、*rac*-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 57%)。

40

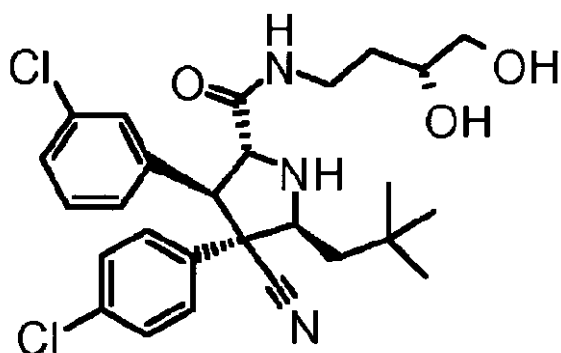
HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺]) : 548.2078, 実測値: 548.2074

【0485】

例 7 7

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 0 2】



10

M. W. 518.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【0 4 8 6】

例 7 2 a において記載した方法と同様にして、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.37 mmol) を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.159 g, 1.1 mmol), HATU (0.25 g, 0.66 mmol) 及び iPr_2NEt (0.32 mL, 1.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 81%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 518.1972, 実測値: 518.1972

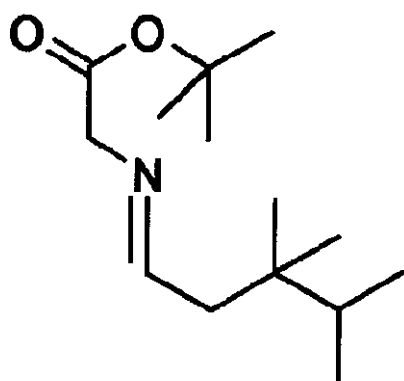
【0 4 8 7】

例 7 8 a

中間体 [3,3,4-トリメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

30

【化 2 0 3】



40

M. W. 241.38 $C_{14}H_{27}NO_2$

【0 4 8 8】

工程 A

50

エチル 3,3-ジメチルアクリレート (Aldrich) (6.98 g, 54 mmol)の無水テトラヒドロフラン (60 mL)中の溶液に、クロロトリメチルシラン (12 mL, 70 mmol), CuI (1.5 g, 8 mmol)を窒素に添加した。混合物を攪拌し、そして温度を-20 °Cに冷却した。攪拌されている混合物に、イソプロピルマグネシウムクロリド(40 mL, 80 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (2 N)を、-10 °Cの温度に維持されている間の30分間で、ゆっくりと滴下して加えた。添加が完了した後に、反応混合物をゆっくりと0 °Cに温め、そして0 °Cで3時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を添加して、反応をクエンチし、そして混合物を酢酸エチル及びエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;20, 1;10) によって精製し、3,3,4-トリメチル-ペンタン酸エチルエステルを無色のオイルとして提供した(7 g, 75%)。

10

【0489】

工程 B

3,3,4-トリメチル-ペンタン酸エチルエステル (7 g, 41 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の溶液に、0 °CでLiAlH₄のエチルエーテル溶液 (1 M) (67 mL, 67 mmol) を窒素下に添加した。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮し、3,3,4-トリメチル-ペンタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (5.4 g, 100%)。

【0490】

工程 C

3,3,4-トリメチル-ペンタン-1-オール (5.4 g, 41 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、デスマーチンペリヨージナン (22 g, 52 mmol)を添加した。この反応混合物を室温にて3時間攪拌した。Na₂SO₃ 水溶液を添加して反応をクエンチした。有機層を分離し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:30)によって精製し、3,3,4-トリメチル-ペンタナールを無色のオイルとして提供した (収量: 1.1 g, 21%)。

20

【0491】

工程D

例1aにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1g, 7.7 mmol)を3,3,4-トリメチル-ペンタナール (1.1 g, 8 mmol)とCH₂Cl₂ 中で室温にて5時間反応させ、[3,3,4-トリメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチル エステルを無色のオイルとして提供した (1.5 g, 80%)。

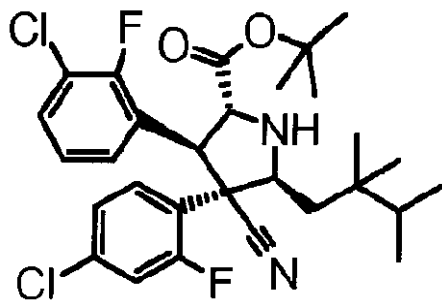
30

【0492】

例78b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 0 4】



10

M. W. 555.51

 $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_2O_2$

【0 4 9 3】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 7 8 a において調製した[3,3,4-トリメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(1.5 g, 6.2 mmol)を、例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.1 g, 3.5 mmol)、AgF (1.2 g, 9.5 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて18時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.1 g, 56%)。

20

【0 4 9 4】

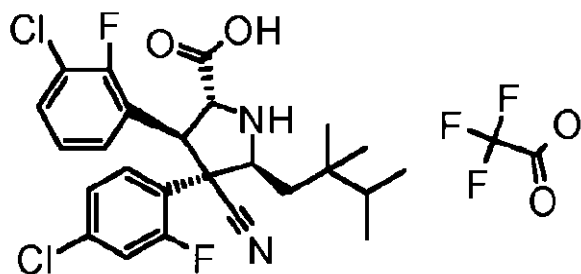
例 7 8 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフル

30

オロ酢酸の調製

【化 2 0 5】



40

M. W. 495.40

 $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 4 9 5】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 7 8 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.1 g, 2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温において反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シ

50

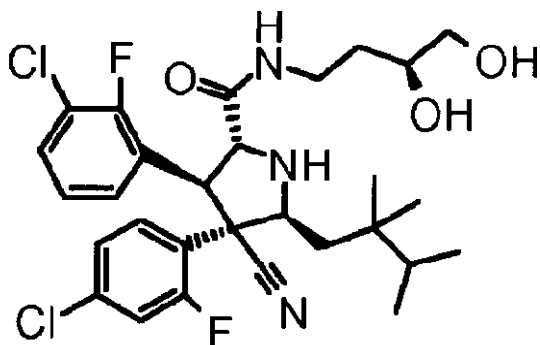
アノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 91%)。

【0496】

例78d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化206】



10

20

M. W. 582.52

$C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0497】

例42c及び42dにおいて記載した方法と同様にして、例78cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.55 g, 0.9 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.39 g, 2.7 mmol), HATU (0.62 g, 1.6 mmol)及びiPr₂NEt (0.78 mL, 4.5 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.32 g, 62%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 582.2097, 実測値: 582.2095

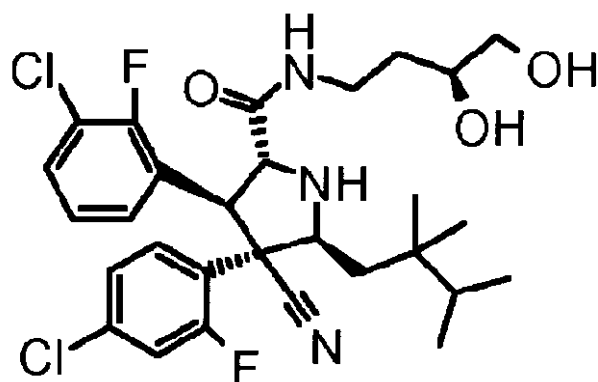
【0498】

例78e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 2 0 7】



10

M. W. 582.52

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 4 9 9】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.25 g) をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.1 g, 40%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.1 g, 40%) 提供した。

20

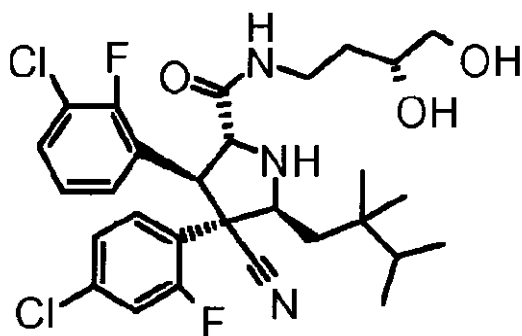
【0 5 0 0】

例 7 9 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化 2 0 8】



40

M. W. 582.52

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 5 0 1】

例 7 2 a において記載した方法と同様にして、例 7 8 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ

50

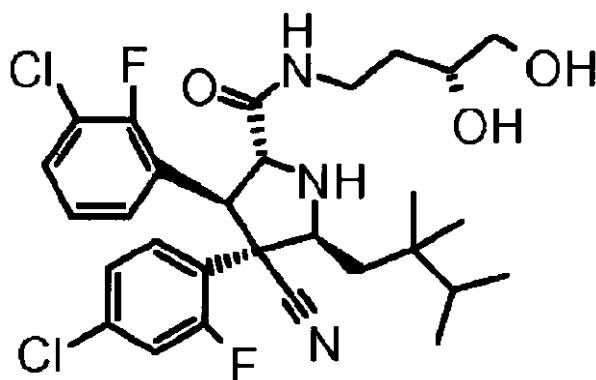
-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.55 g, 0.9 mmol) を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.39 g, 2.7 mmol), HATU (0.62 g, 1.6 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.78 mL, 4.5 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 58%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 582.2097, 実測値: 582.2094
【0502】

例 79b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化209】



M. W. 582.52

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

【0503】

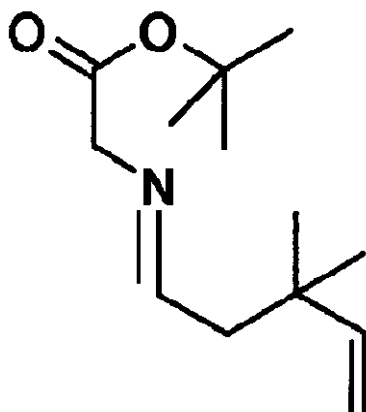
Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.29 g) を、キラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.12 g, 41%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.12 g, 41%) 提供した。

【0504】

例 80a

中間体 [3,3-ジメチルペント-4-エン-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

【化 2 1 0】



10

M. W. 225.33 $C_{13}H_{23}NO_2$

【0 5 0 5】

工程 A

20

メチル 3,3-ジメチル4-ペンテノエート (Aldrich) (6.1 g, 43 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の溶液に、0 °Cで、 $LiAlH_4$ のテトラヒドロフラン溶液 (2 M) (32 mL, 64 mmol)を窒素下に添加した。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して3,3-ジメチルペント-4-エン-1-オールを無色のオイルとして提供した (4.8 g, 98%)。

【0 5 0 6】

工程 B

塩化オキサリル (5.9 g, 46 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (60 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (6.6 mL, 92 mmol)のジクロロメタン中の溶液に、滴下して加えた。5分後に、3,3-ジメチルペント-4-エン-1-オール (4.8 g, 42 mmol) のジクロロメタン (10 mL)中に溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cで15分間攪拌した。トリエチルアミン (21 mL, 0.15 mol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温に温め、室温にて45分間攪拌した。水を添加した。有機層を分け、水相をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして濃縮して3,3-ジメチルペント-4-エナルを無色のオイルとして提供した (収率: 3.2 g, 68%)。

30

【0 5 0 7】

工程 C

例 1 aにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.3 g, 10 mmol)を、3,3-ジメチルペント-4-エナル (1.2 g, 11 mmol)と、 CH_2Cl_2 中で室温にて18時間反応させ、[3,3-ジメチルペント-4-エン-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.1 g, 93%)。

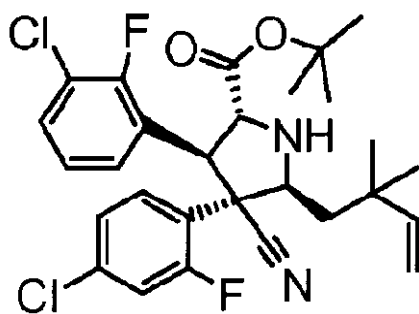
40

【0 5 0 8】

例 8 0 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 1 1】



10

M. W. 535.47

 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【0 5 0 9】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 8 0 a において調製した [3,3-ジメチルペンタ-4-エン-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.1 g, 9.3 mmol)を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2 g, 6.4 mmol)、AgF (0.9 g, 7.1 mmol)及びトリエチルアミン (1.5 g, 15 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて18時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(0.98 g, 56%)。

20

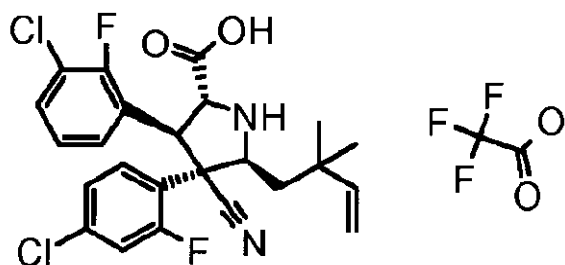
【0 5 1 0】

例 8 0 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

【化 2 1 2】

30



40

M. W. 479.36

 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 5 1 1】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 8 0 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 1.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色

50

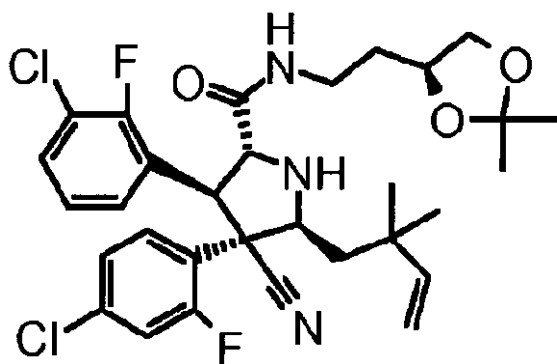
固形分として提供した (1.0 g, 91%)。

【0512】

例80d

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化213】



10

20

M. W. 606.55

$C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0513】

例42cにおいて記載した方法と同様にして、例80cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.0 g, 1.69 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.73 g, 5.0 mmol), HATU (1.15 g, 3 mmol) 及び iPr_2NEt (1.46 mL, 8.4 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.82 g, 80%)。

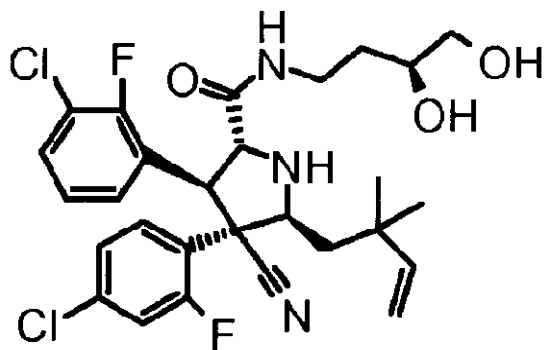
30

【0514】

例80e

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 1 4】



10

M. W. 566.47

 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 5 1 5】

例 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 8 0 d において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.36 g, 0.59 mmol) を、HCl 水溶液 (1 N, 1 mL) と、テトラヒドロフラン (10 mL) 中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.32 g, 95%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 566.1784, 実測値: 566.1786

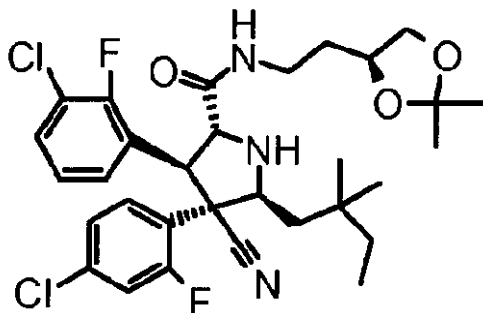
【0 5 1 6】

例 8 1 a

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

30

【化 2 1 5】



40

M. W. 608.56

 $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 5 1 7】

例 8 0 d において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-

50

2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.4 g, 0.65 mmol) 及び PtO_2 (0.2 g) の酢酸エチル (15 mL) 中の懸濁液を、 H_2 雰囲気下 (30 psi) に 1 時間、激しく振盪した。この混合物をセライトの短パッドをとおしてろ過し、そしてろ液を濃縮して rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色ガムとして提供した (0.33 g, 83%)。

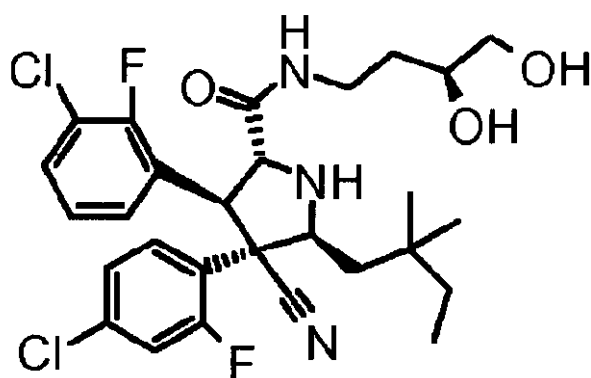
【0518】

例 8 1 b

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

10

【化 2 1 6】



20

M. W. 568.49

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

【0519】

例 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 8 1 a において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.41 g, 0.67 mmol) を、 HCl 水溶液 (1 N, 1 mL) と、テトラヒドロフラン (10 mL) 中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.38 g, 99%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 568.1940, 実測値: 568.1942

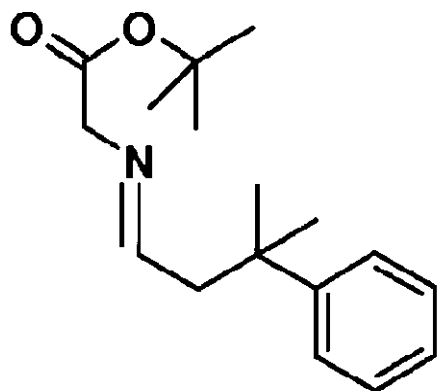
【0520】

例 8 2 a

中間体 [3-メチル-3-フェニル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 2 1 7】



10

M. W. 275.39 $C_{17}H_{25}NO_2$

【0 5 2 1】

工程 A

3-メチル-3-フェニルブタン酸 (ChemBridge) (4.46 g, 25 mmol) の無水テトラヒドロフラン (150 mL) 中の溶液に、0 °Cで、 $BH_3 \cdot THF$ のテトラヒドロフラン溶液 (1 M) (Aldrich, 50 mL, 50 mmol)を窒素下に添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、3-メチル-3-フェニル-ブタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (4.1 g, 100%)。

20

【0 5 2 2】

工程 B

塩化オキサリル (1.7 g, 13 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (50 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (1.9 mL, 27 mmol) のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を滴下して添加した。5分後に、3-メチル-3-フェニル-ブタン-1-オール (2 g, 12 mmol) のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cで15分間攪拌した。トリエチルアミン (6.1 mL, 44 mmol)を添加し、そして反応混合物を室温までゆっくりと温め、そして室温で45分間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して3-メチル-3-フェニル-ブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 1.8 g, 90%)。

30

【0 5 2 3】

工程 C

例 1 aにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.3 g, 10 mmol)を、3-メチル-3-フェニル-ブチルアルデヒド (1.8 g, 11 mmol)と、 CH_2Cl_2 中で室温にて18時間反応させ、[[3-メチル-3-フェニル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.3 g, 93%)。

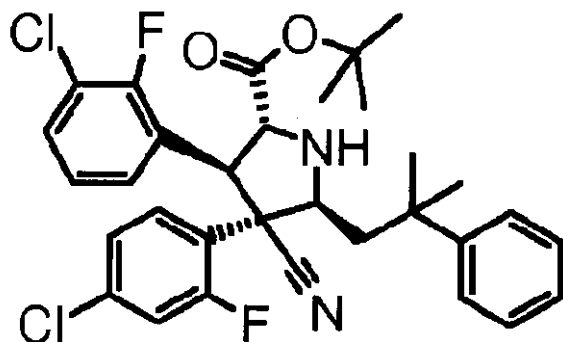
40

【0 5 2 4】

例 8 2 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 1 8】



10

M. W. 585.53

 $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_2O_2$

【0 5 2 5】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 8 2 a において調製した[[3-メチル-3-フェニル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.3 g, 8.3 mmol)を、例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フル

20

オロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.4 g, 7.7 mmol)、AgF (0.7 g, 5.5mmol)及びトリエチルアミン (2.1 g, 21 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて18時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(1 g, 22%)。

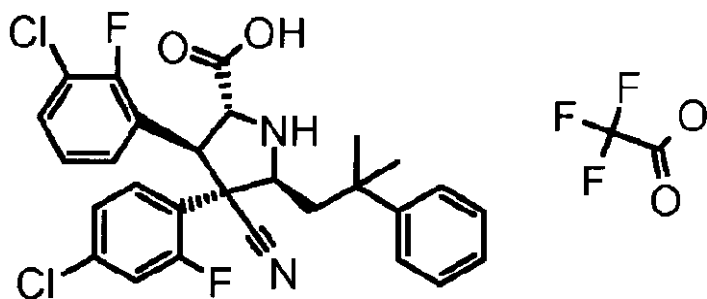
【0 5 2 6】

例 8 2 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

30

【化 2 1 9】



40

M. W. 529.42

 $C_{28}H_{24}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 5 2 7】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 8 2 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 1.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(

50

2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.0 g, 91%)。

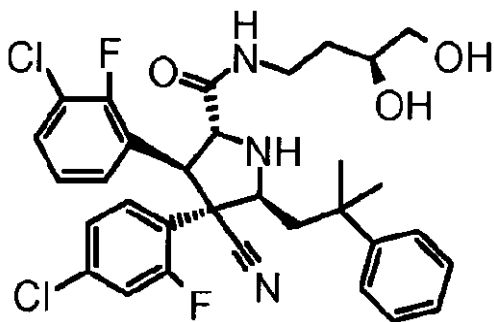
【0528】

例 8 2 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化220】

10



20

M. W. 616.53

$C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【0529】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 8 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.35 g, 0.54 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.24 g, 1.62 mmol), HATU (0.37 g, 0.98 mmol) 及び iPr_2NEt (0.47 mL, 2.7 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 66%)。

30

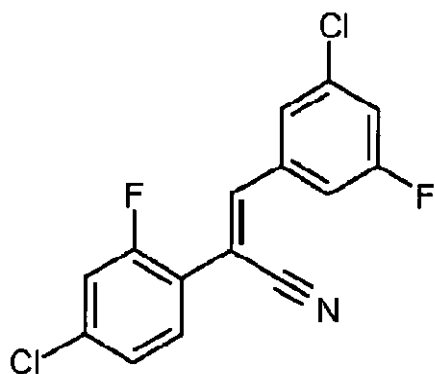
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 616.1940, 実測値: 616.1939

【0530】

例 8 3 a

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 2 2 1】



10

M. W. 308.99 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

【0 5 3 1】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (3.4 g, 20 mmol) を、3-クロロ-5-フルオロ-ベンズアルデヒド (Aldrich) (3.77 g, 24 mmol), ナトリウムメトキシド (4.99 mL, 22 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (90 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (5.5 g, 90%)。

20

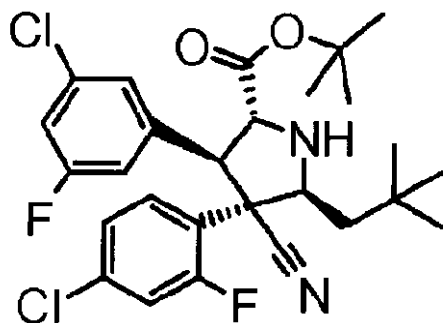
【0 5 3 2】

例 8 3 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 2 2】

30



40

M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【0 5 3 3】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例 8 3 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、AgF (1.0 g, 8 mmol) 及びトリエチルアミン (2.8 m

50

L, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて18時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.2 g, 29%)。

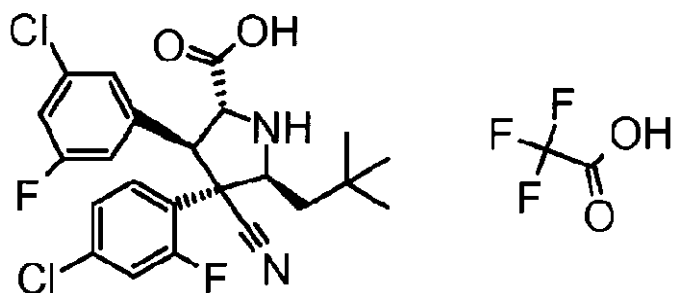
【0534】

例83c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化223】

10



20

M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0535】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例83bにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.3 g, 97%)。

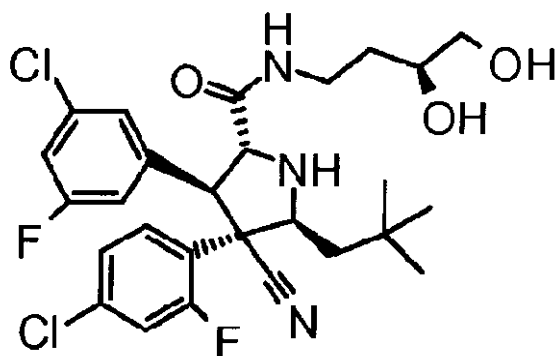
30

【0536】

例83d

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 2 4】



10

M. W. 554.46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 5 3 7】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 8 3 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.69 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2.06 mmol), HATU (0.47 g, 1.24 mmol) 及び iPr_2NEt (0.6 mL, 3.44 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.13 g, 35%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 554.1784, 実測値: 554.1782

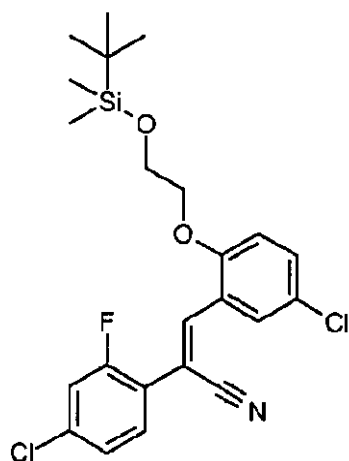
【0 5 3 8】

例 8 4 a

中間体 (Z)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

30

【化 2 2 5】



40

M. W. 466.46

 $C_{23}H_{26}Cl_2FN O_2Si$

【0 5 3 9】

50

工程 A

5-クロロサリチルアルデヒド (2 g, 12.8 mmol) (Aldrich) の N,N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (5.3 g, 38 mmol) 及び (2-ブロモ-エトキシ)-tert-ブチル-ジメチルシラン (3.67 g, 15 mmol, Aldrich) を添加した。反応混合物を 60 °C で 18 時間加熱した。未精製物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、濃縮し、そして残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:8, その後1:4) により精製し、2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-ベンズアルデヒドを褐色オイルとして提供した (収量 3.8 g, 91%)。

【0540】

工程 B

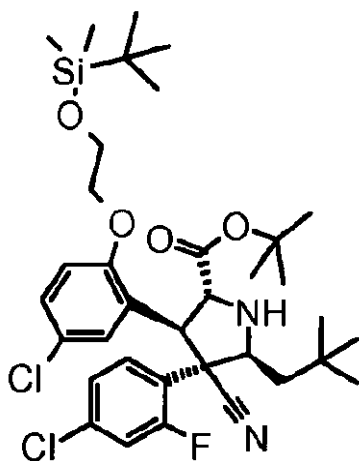
例 1 b において記載した方法と同様にして、例 59 c において調製した 4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (1.7 g, 10 mmol) を、2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-ベンズアルデヒド (3.8 g, 12.5 mmol), ナトリウムメトキシド (2.5 mL, 11 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (60 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを黄色オイルとして提供した (4.5 g, 80%)。

【0541】

例 84 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化226】

M. W. 679.78 $C_{35}H_{49}Cl_2FN_2O_4Si$

【0542】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol) を、例 84 a において調製した (Z)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (3.7 g, 8 mmol), AgF (1.0 g, 8 mmol), 及び トリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol) と、ジクロロメタン (120 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白

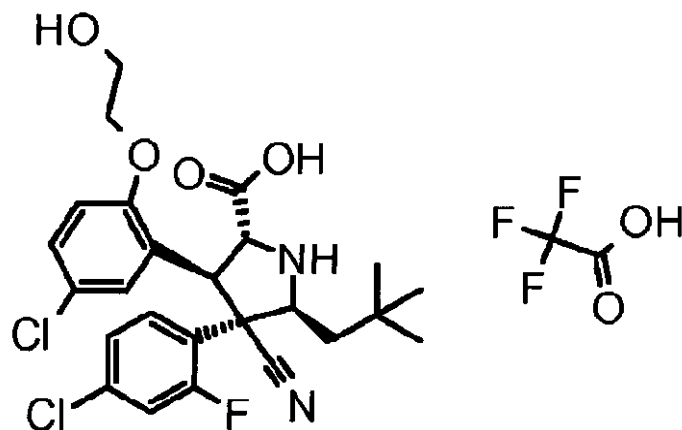
色フォームとして提供した (1.0 g, 18%)。

【0543】

例 8 4 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化227】



10

20

M. W. 509.47 $C_{25}H_{27}Cl_2FN_2O_4 \cdot C_2HF_3O_2$

【0544】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 8 4 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル}-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (1.0 g, 1.5 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.9 g, 98%)。

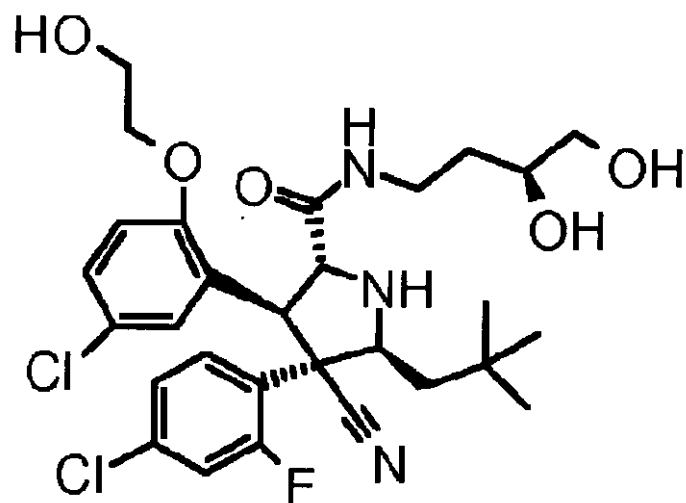
30

【0545】

例 8 4 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 2 8】



10

M. W. 596.53

 $C_{29}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

20

【0 5 4 6】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 8 4 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.64 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.28 g, 1.93 mmol), HATU (0.44 g, 1.15 mmol) 及び iPr_2NEt (0.56 mL, 3.21 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (50 mg, 13%)。

30

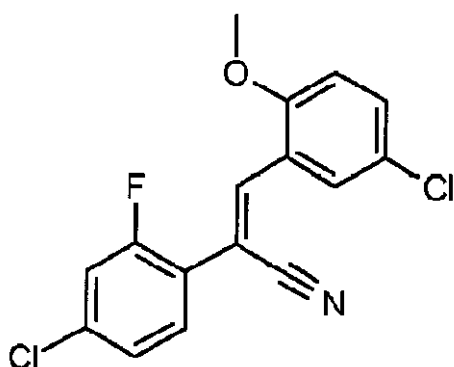
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{36}Cl_2FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$) : 596.2089, 実測値: 596.2087

【0 5 4 7】

例 8 5 a

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 2 2 9】



10

M. W. 322.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FN$ O

【0 5 4 8】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (2.8 g, 16.6 mmol) を 5-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (Matrix) (3.4 g, 19.9 mmol), ナトリウムメトキシド (4.17 mL, 18 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (100 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した (2.0 g, 37%)。

20

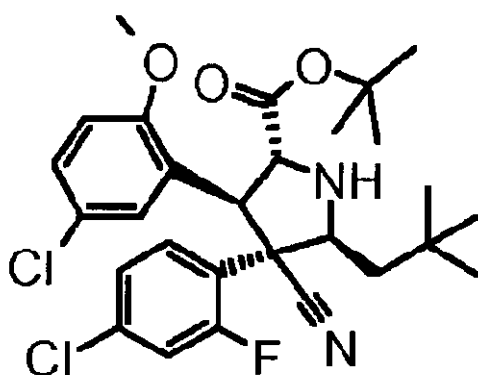
【0 5 4 9】

例 8 5 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 3 0】

30



40

M. W. 535.49 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_3$

【0 5 5 0】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 5 mmol) を、例 8 5 a において調製した (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリル (1.28 g, 4 mmol)、AgF (0.76 g, 6 mmol) 及びトリエチルアミン (1.38

50

mL, 10 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて18時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.3 g, 14%)。

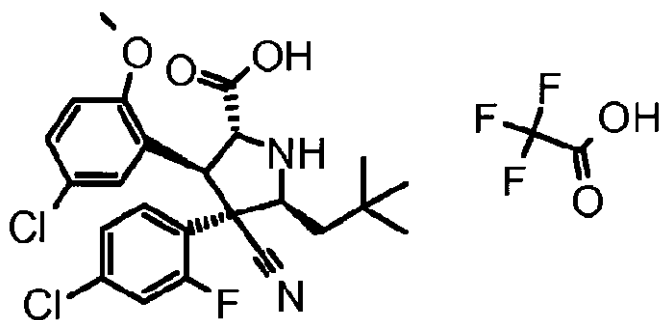
【0551】

例85c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化231】

10



20

M. W. 479.38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0552】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例85bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.3 g, 0.56 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.32 g, 97%)。

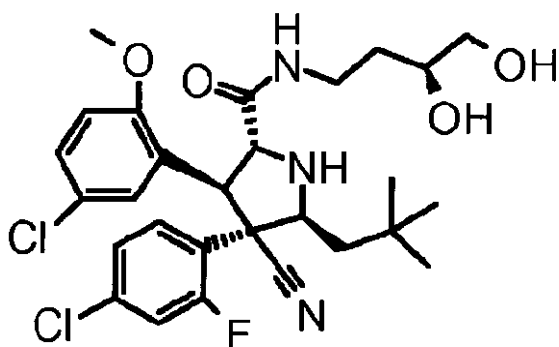
30

【0553】

例85d

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 3 2】



10

M. W. 566.51

 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

【0 5 5 4】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 8 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.32 g, 0.54 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.23 g, 1.62 mmol), HATU (0.37 g, 0.98 mmol) 及び iPr_2NEt (0.47 mL, 2.7 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (65 mg, 21%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 566.1983, 実測値: 566.1984

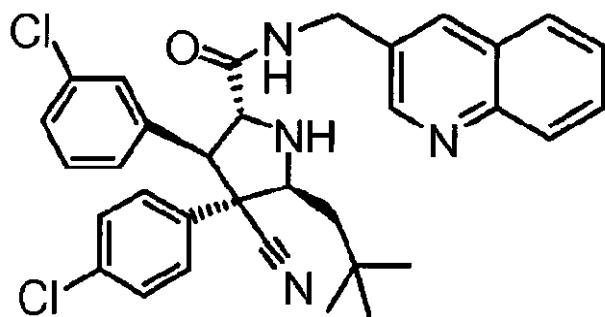
【0 5 5 5】

例 8 6

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (キノリン-3-イルメチル)-アミドの調製

30

【化 2 3 3】



40

M. W. 571.56

 $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O$

【0 5 5 6】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol) を、キノリン-3-イル-メチルアミン (47

50

.5 mg, 0.3 mmol), HATU (76.0 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) と、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (キノリン-3-イルメチル)-アミド (54.4 mg, 47.5 %) を白色粉末として提供した。

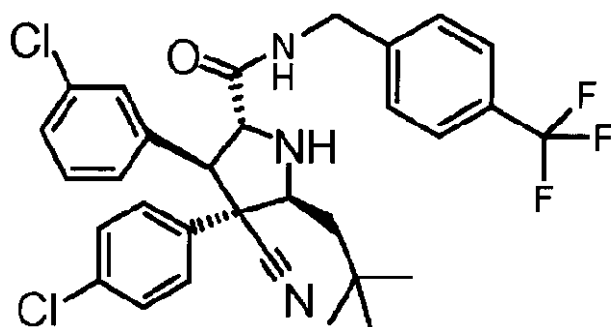
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 571.2026, 実測値: 571.2027

【0557】

例 87

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-トリフルオロメチル-ベンジルアミドの調製

【化234】



M. W. 588.498 $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$

【0558】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (52.5 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) と、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中にて室温にて一晩反応させ、攪拌し、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-トリフルオロメチル-ベンジルアミドを提供した (58.1 mg, 58.04 %).

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O} + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 588.1791, 実測値: 588.1788

【0559】

例 88

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-トリフルオロメチル-ベンジルアミドの調製

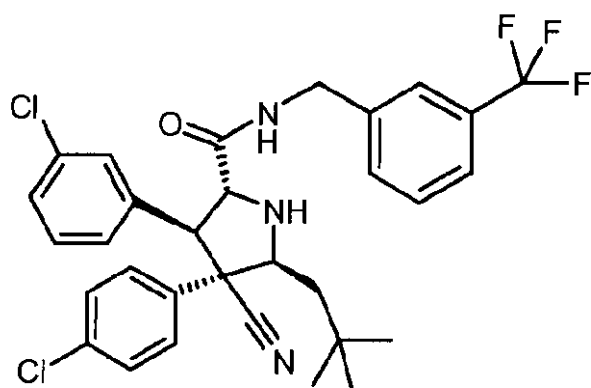
10

20

30

40

【化 2 3 5】



10

M. W. 588.498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

【0 5 6 0】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、3-トリフルオロメチルベンジルアミン (52.55 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と、CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、攪拌し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド (26.2 mg, 26.2 %) を提供した。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$) : 588.1791, 実測値: 588.1788

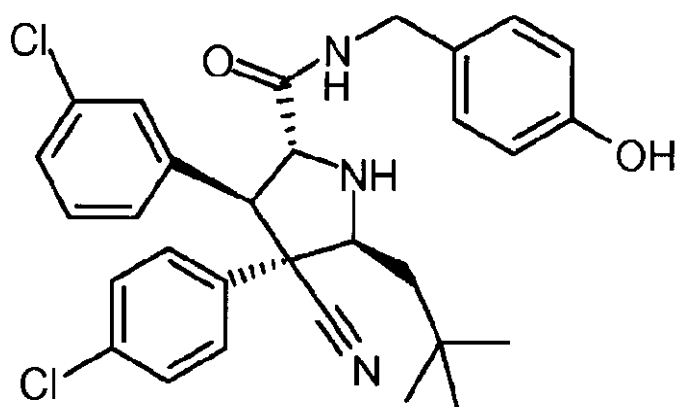
【0 5 6 1】

例 8 9

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミドの調製

【化 2 3 6】

30



40

M. W. 536.51 $C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_2$

【0 5 6 2】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、4-ヒドロキシベンジルアミン (36.9

50

mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) と、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、攪拌し、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミドを提供した (45.1 mg, 45.0 %)。

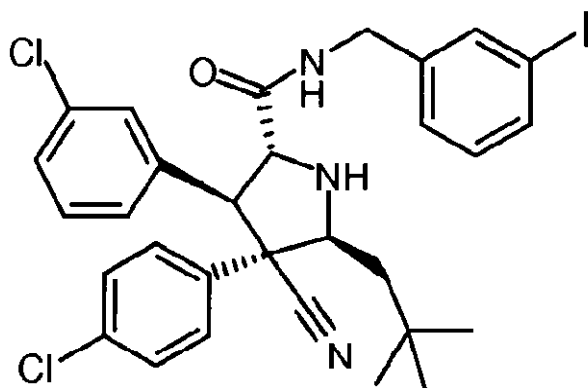
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 536.1866, 実測値: 536.1866
【0563】

例 9 0

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-ヨード-ベンジルアミド

【化 2 3 7】

10



20

M. W. 646.393 $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}$

【0564】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、3-ヨードベンジルアミン (68.92 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) と、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩攪拌し、*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-ヨード-ベンジルアミドを提供した (44.1 mg, 34.1 %)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O} + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 646.0884, 実測値: 646.0881

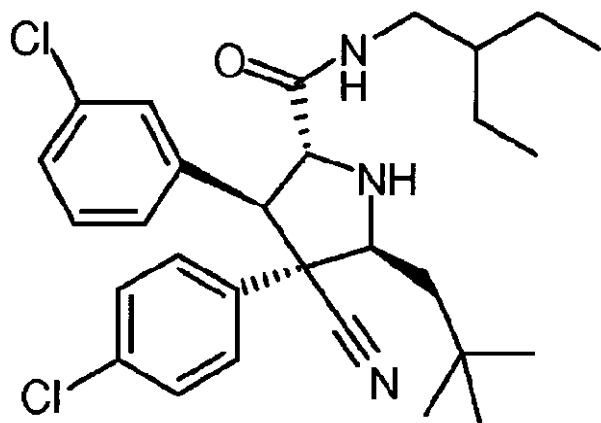
【0565】

例 9 1

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-エチル-ブチル)-アミドの調製

30

【化 2 3 8】



10

M. W. 514.54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O$

【0 5 6 6】

例 1 e において記載した方法と同様にして、例 1 d において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol) を、2-エチルブチルアミン (30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) と、CH₂Cl₂ (2 mL) 中で室温にて一晩反応させ、攪拌し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-エチル-ブチル)-アミドを提供した (34 mg, 33.04 %)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$): 514.2387, 実測値: 514.2385

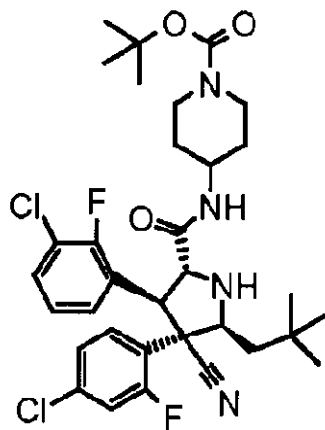
【0 5 6 7】

例 9 2

rac-4- { [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

30

【化 2 3 9】



40

M. W. 649.61 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

【0 5 6 8】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-

50

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.8 g, 3.1 mmol) を、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (Aldrich, 931 mg, 4.65 g, 4.65 mmol), HATU (2.12 g, 0.92 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.7 mL, 15.5 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて一晩反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、白色固形分を提供した (0.758 g, 38%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 649.2519, 実測値: 649.2518

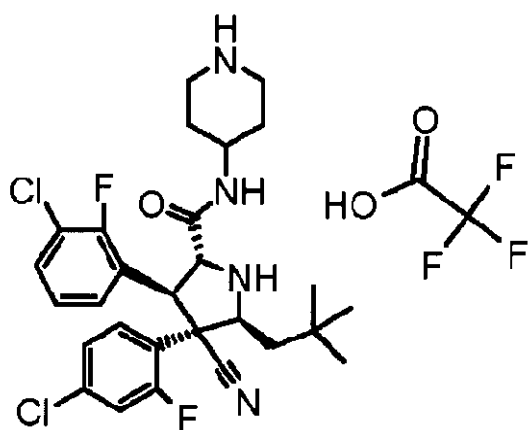
【0569】

例93

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸の調製

10

【化240】



20

M. W. 549.49 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

【0570】

30

TFA/ CH_2Cl_2 (5 mL/10 mL) の混合物の攪拌されている溶液に、rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (例92, 510 mg, 0.79 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて15分間攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を乾燥して、白色固形分を、塩化メチレンクロリド及び酢酸エチルからの沈殿の後に提供した。492 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O} + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 549.1994, 実測値: 549.1994

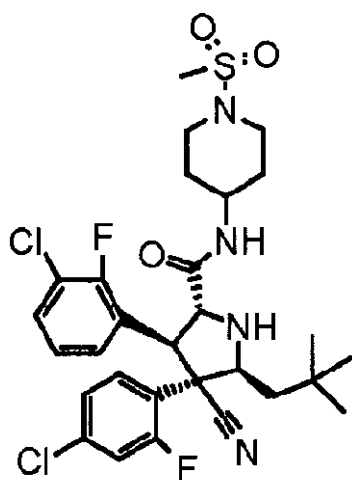
【0571】

例94

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メタンシルホニルピペリジン-4-イル)-アミドの調製

40

【化 2 4 1】



10

M. W. 627.58 $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3S$

【0 5 7 2】

20

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、メタンスルホニルクロリド (14 μ L, 0.18 mmol) 及びトリエチルアミン (84 μ L, 0.61 mmol) を添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、そして有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去することにより、未精製物を提供し、それをISCO (0-10% EtOAc/ CH_2Cl_2) 上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分、53 mgを提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3S + H [(M+H)^+]$) : 627.1770, 実測値: 627.1766

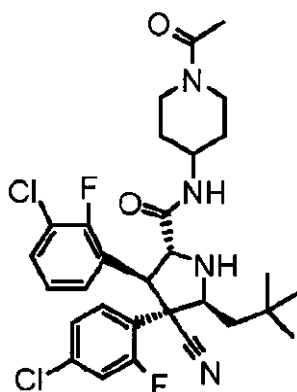
30

【0 5 7 3】

例 9 5

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-カルボニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの調製

【化 2 4 2】



10

M. W. 591.53 $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

【0 5 7 4】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、無水酢酸 (18 uL, 0.18 mmol)及びトリエチルアミン (84 uL, 0.61 mmol)を添加し、そして混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応を水でクエンチし、そして有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去することにより、未精製物を提供し、それをISCO機械 (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂)上でクロマトグラフィー処理により白色固形分、58 mgを提供した。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$) : 591.2100, 実測値: 591.2099

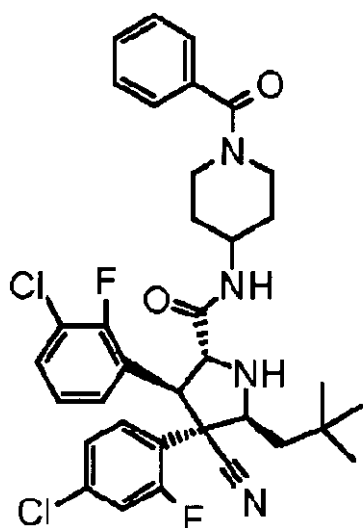
【0 5 7 5】

例 9 6

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イル)-アミドの調製

30

【化 2 4 3】



10

M. W. 653.59 $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

20

【0 5 7 6】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、塩化ベンゾイル (21 μ L, 0.18 mmol) 及びトリエチルアミン (84 μ L, 0.61 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、そして有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去することにより、未精製物を提供し、それをISCO 機械 (0-10% EtOAc/ CH_2Cl_2) 上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分、36 mgを提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 653.2256, 実測値: 653.2253

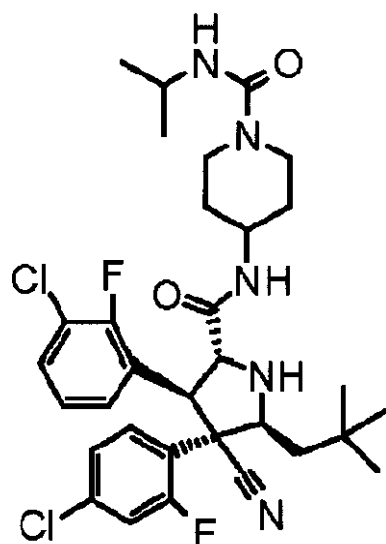
30

【0 5 7 7】

例 9 7

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピペリジン-1-カルボン酸 イソプロピルアミドの調製

【化 2 4 4】



10

20

M. W. 634.60 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_5O_2$

【0 5 7 8】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、2-プロピルイソシアネート (18 μ L, 0.18 mmol) 及びトリエチルアミン (84 μ L, 0.61 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて 1 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤の除去により、未精製物を提供し、それを ISCO 機械 (0-10% EtOAc/ CH_2Cl_2) 上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。

30

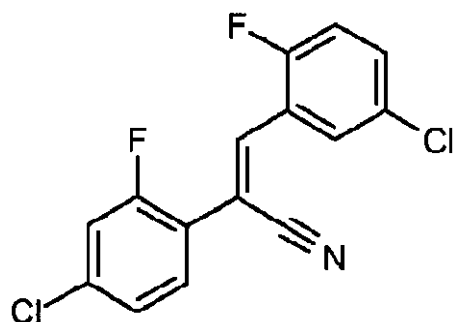
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$) : 634.2520, 実測値: 634.2522

【0 5 7 9】

例 9 8 a

中間体 (Z)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 2 4 5】



10

M. W. 310.13

 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

【0 5 8 0】

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (2.8 g, 16.6 mmol) を、5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (Alfa) (3.2 g, 19.9 mmol), ナトリウムメトキシド (4.17 mL, 18 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (100 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルをオフホワイト色の固形分として提供した (3.5 g, 68.6%)。

20

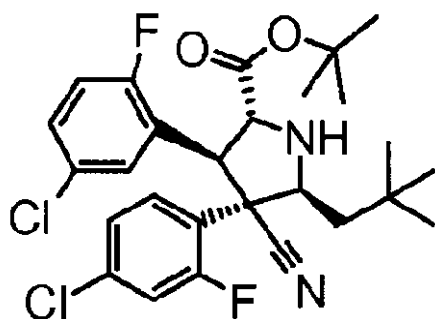
【0 5 8 1】

例 9 8 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 4 6】

30



40

M. W. 523.46

 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【0 5 8 2】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.2 g, 10 mmol) を、例 9 8 a において調製した (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリル (2.46 g, 8 mmol)、AgF (1.52 g, 12 mmol) 及びトリエチルアミン (2.78 mL, 20 mmol) と、ジクロロメタン (1500 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シ

50

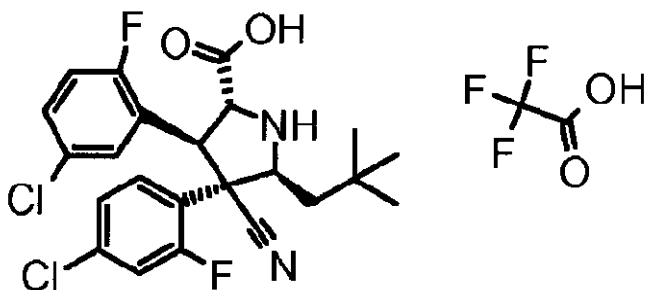
アノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した (1.1 g, 26%)。

【0583】

例 98 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルORO酢酸の調製

【化247】



10

20

M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_4N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0584】

例 25 a において記載した方法と同様にして、例 98 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 2.1 mmol) を、トリフルORO酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルORO酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 90%)。

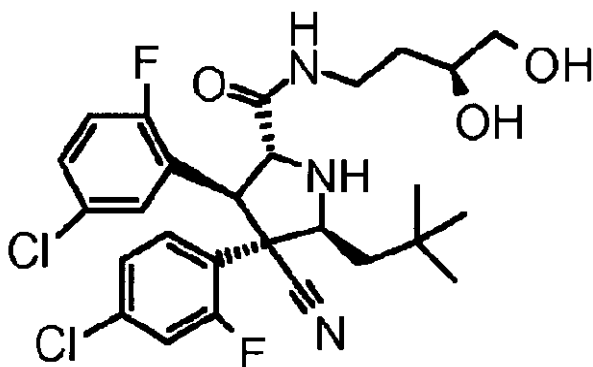
【0585】

30

例 98 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化248】



40

M. W. 554.46

$C_{27}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3$

50

【0586】

例42c、42dにおいて記載した方法と同様にして、例98cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.68 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2.06 mmol), HATU (0.47 g, 1.24 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.6 mL, 3.44 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.36 g, 80%)。 10

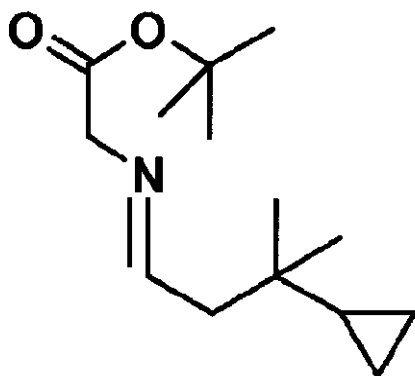
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$): 554.1784, 実測値: 554.1782

【0587】

例99a

中間体 [3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

【化249】



20

30

M. W. 239.36 $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

【0588】

工程A

CuI (7.61 g, 40 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の懸濁液に、 -50°C にて、シクロプロピルマグネシウムブロミド (0.5 M, 160 mL, 80 mmol) を15分間添加した。添加を完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、そして20分間攪拌した。その後、混合物の温度を -50°C に下げ、ジエチルイソプロピリデンマロネートのテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) (Aldrich) (4 g, 20 mmol) を添加した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして3時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加して反応をクエンチした。 40

混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮し、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc :ヘキサン=1;20, 1;10) により精製し、2-(1-シクロプロピル-1-メチル-エチル)-マロン酸ジエチルエステルを無色のオイルとして提供した (4.3 g, 89%)。

【0589】

工程B

2-(1-シクロプロピル-1-メチル-エチル)-マロン酸ジエチルエステル (4.3 g, 17.8 mmol) のDMSO (30 mL) 中の溶液に、 LiCl (1.5 g, 35.6 mmol) 及び H_2O (0.3 mL, 17.8 mmol) を添加した。反応混合物を 170°C で4時間攪拌し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮し、3-

50

シクロプロピル-3-メチル-酪酸エチルエステルを無色のオイルとして提供した (2 g, 66%)。

【0590】

工程 C

3-シクロプロピル-3-メチル-酪酸エチルエステル (2 g, 11.75 mmol) の無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中の溶液に、0 °C で、 LiAlH_4 (23.5 mL, 23.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 M) を窒素下に添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1:10, 1:5) で精製し、3-シクロプロピル-3-メチル-ブタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (0.7 g, 46%)。

10

【0591】

工程 D

塩化オキサリル (0.75 g, 5.9 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (30 mL) 中の溶液に、-78 °C で、ジメチルスルホキシド (0.84 mL, 11.8 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して加えた。5 分後に、3-シクロプロピル-3-メチル-ブタン-1-オール (0.69 g, 5.4 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌した。トリエチルアミン (2.7 mL, 19.4 mmol) を添加し、そして反応混合物を室温にゆっくりと温め、そして室温にて 45 分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮し、3-シクロプロピル-3-メチル-ブチルアルデヒドを淡黄色オイルとして提供した (収量: 0.68 g, 98%)。

20

【0592】

工程 E

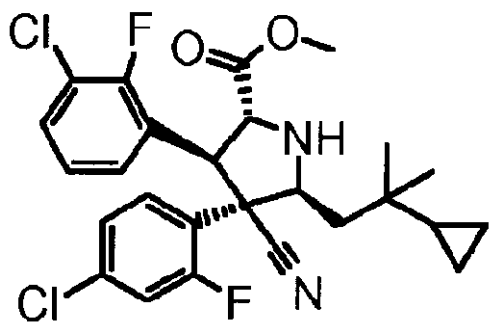
例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol) を、3-シクロプロピル-3-メチル-ブチルアルデヒド (0.68 g, 5.3 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 5 時間反応させ、[3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酪酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.9 g, 75%)。

【0593】

例 99b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

【化250】



40

【0594】

M. W. 507.41

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

50

例 9 9 a において調製した[3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル(0.9 g, 3.76 mmol)及び例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.16 g, 3.76 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、トリエチルアミン (0.76 g, 7.5 mmol)及びAgF (0.47 g, 3.76 mmol)を1回で添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を飽和NH₄Clでクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を分離させ、セライトをとおしてろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をメタノール (40 mL)中に溶解し、そしてDBU (3 mL)を添加した。混合物を100 °Cで5時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン = 1;5, 1:3)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを白色フォームとして提供した (0.95 g, 50%)。

10

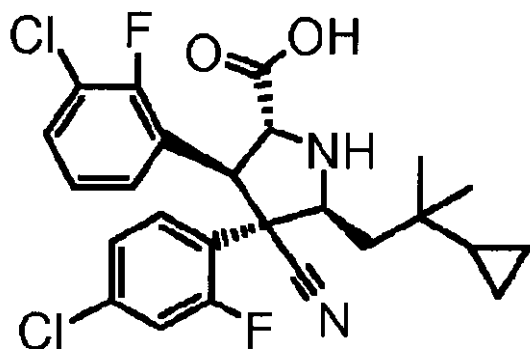
【0595】

例 9 9 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化251】

20



30

M. W. 493.39 C₂₅H₂₄Cl₂F₂N₂O₂

【0596】

テトラヒドロフラン (40 mL)中の例 9 9 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.95 g, 1.87 mmol)に、NaOH (0.15 g, 3.7mmol)の水溶液 (20 mL)及びメタノール (20 mL)を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物の「pH」を、HCl水溶液にて5に調節した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、そしてジクロロメタン及びヘキサンとともにすり潰し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸を白色固形分として提供した (0.78 g, 80%)。

40

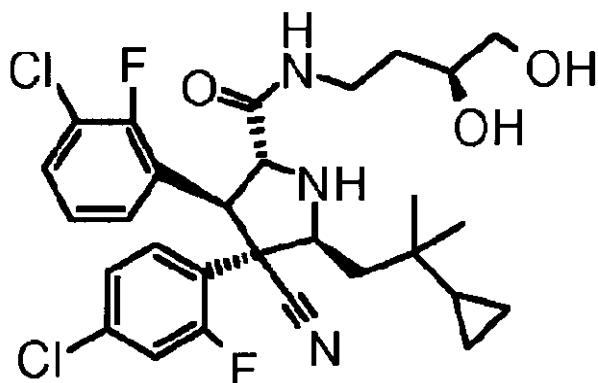
【0597】

例 9 9 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)

50

-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化 2 5 2】



10

M. W. 580.51

 $C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 5 9 8】

例 4 2 c 及び 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 9 9 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.41 g, 0.83 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol) 及び iPr₂NEt (0.43 mL, 2.5 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.33 g, 70%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 580.1940, 実測値: 580.1936

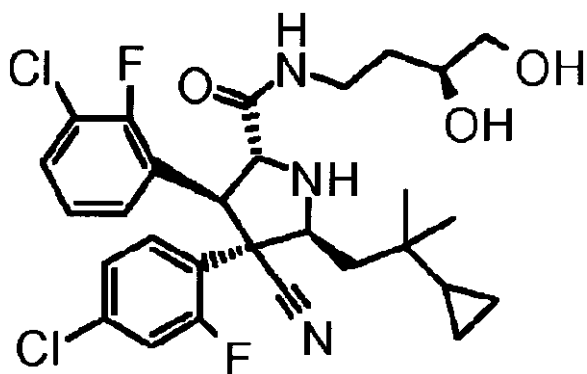
30

【0 5 9 9】

例 9 9 e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 5 3】



40

50

M. W. 580.51

 $C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【0600】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.3 g)を、キラルSFC クロマトグラフィーにより分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.11 g, 37%)、及び、キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.11 g, 37%)提供した。

10

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 580.1940, 実測値: 580.1941

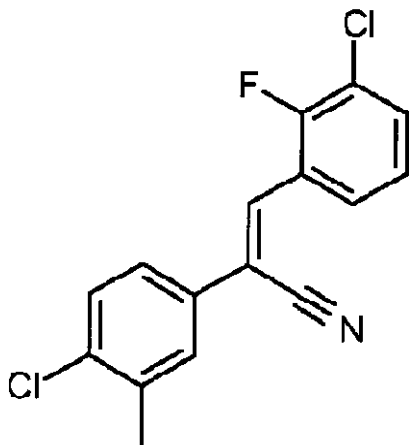
【0601】

例100a

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化254】

20



30

M. W. 306.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FN$

【0602】

工程A

例57、工程Aにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジル アルコール (PLATTE) (1.69 g, 11 mmol)を塩化チオニル (20 mL)と反応させ、4-クロロ-2-メチルベンジルクロリドを無色のオイルとして提供した (1.83 g, 97%)。

40

【0603】

工程B

例57、工程Bにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジル クロリド (1.83 g, 10 mmol)を、KCN (1.76 g, 27 mmol)と、エタノール (13 mL)及び水 (10 mL)中にて100 °Cで1時間反応させ、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニドを黄色のオイルとして提供した (1.2 g, 69%)。

【0604】

工程C

例1bにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニド (1.2

50

g, 7.2 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.38 g, 8.7 mmol), ナトリウムメトキシド (1.82 mL, 8 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (50 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した (2.0 g, 91%)。

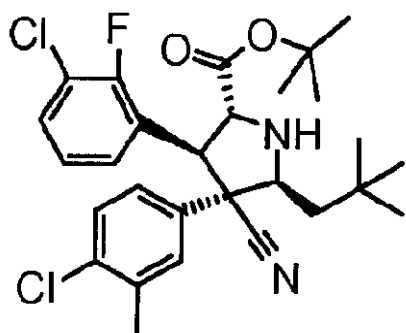
【0605】

例 100b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化255】

10



20

M. W. 519.49 $C_{28}H_{33}Cl_2N_2O_2$

【0606】

例 1 a において調製した [3-シクロプロピル-3-メチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (0.93 g, 7.3 mmol) の溶液に、及び、例 9 a において調製した [3-シクロプロピル-3-メチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.6 g, 7.3 mmol) 及び例 100 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.5 g, 4.9 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (1.7 g, 12 mmol) 及び AgF (0.9 g, 7.3 mmol) を 1 回で添加した。混合物を室温にて 18 時間攪拌した。その後、混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を分離し、セライトをとおしてろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物を tert-ブタノール (30 mL) 中に溶解させ、そして DBU (5 mL) を添加した。混合物を 100 °C で 18 時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;10, 1:5) によって精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (2 g, 80%)。

30

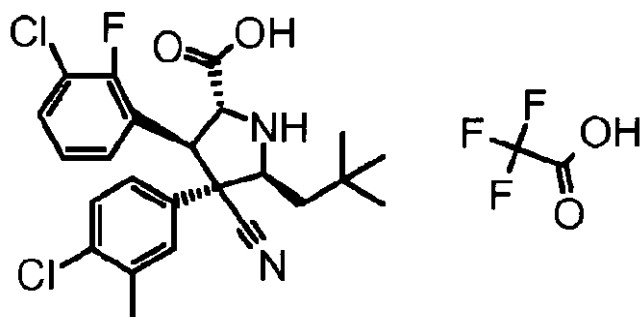
40

【0607】

例 100c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 2 5 6】



10

M. W. 463.38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0608】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 1 0 0 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.0 g, 3.8 mmol) を、トリフルオロ酢酸を、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.88 g, 85%)。

20

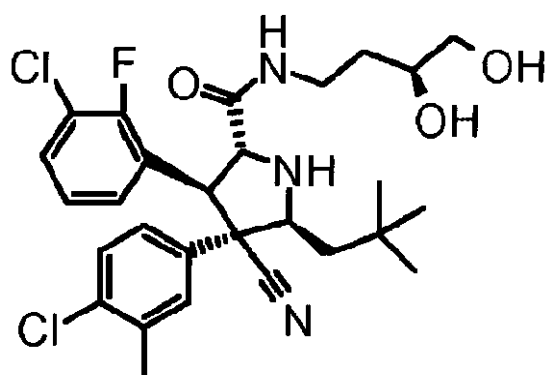
【0609】

例 1 0 0 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 5 7】

30



40

M. W. 550.50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【0610】

例 4 2 c、4 2 e において記載した方法と同様にして、例 1 0 0 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.44 g, 0.76 mmol) を 2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.33 g

50

, 2.3 mmol), HATU (0.52 g, 1.37 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.66 mL, 3.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、 HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 64%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 550.2034, 実測値: 550.2034

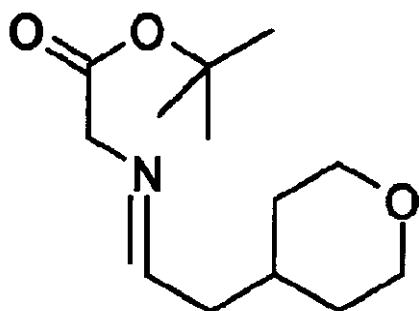
【0611】

例 101a

中間体 [2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エト-(*E*)-イリデンアミノ]-酢酸 *tert*-ブチル エステルの調製

【化258】

10



20

M. W. 241.33 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

【0612】

例 1a において記載した方法と同様にして、グリシン *tert*-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol) を、(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセトアルデヒド (Pharmacore) (0.64 g, 5 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 5 時間反応させ、[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エト-(*E*)-イリデンアミノ]-酢酸 *tert*-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.43 g, 33%)。

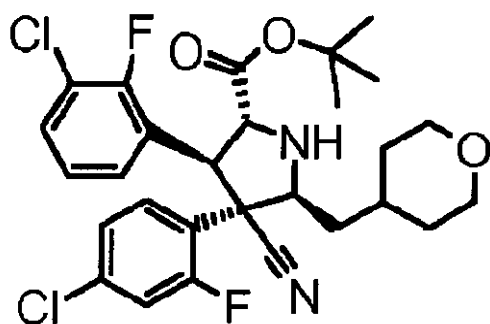
30

【0613】

例 101b

中間体 *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

【化259】



40

50

M. W. 551.47

 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

【0614】

例100bにおいて記載した方法と同様にして、例100aにおいて調製した[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (0.43 g, 1.8 mmol)を、例52aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.31 g, 1 mmol)、AgF (0.19 g, 1.5 mmol)及びトリエチルアミン (0.46 g, 4.5 mmol)と、ジクロロメタン (50 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBUとtert-ブタノール中で100 °Cで8時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した(0.45 g, 82%)。

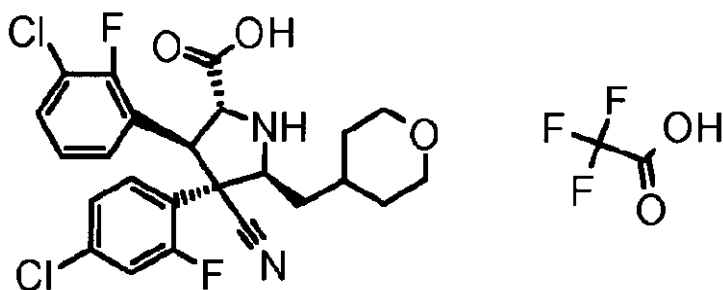
10

【0615】

例101c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化260】



20

M. W. 495.36

 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0616】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例101bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.45 g, 0.81 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(0.4 g, 80%)。

30

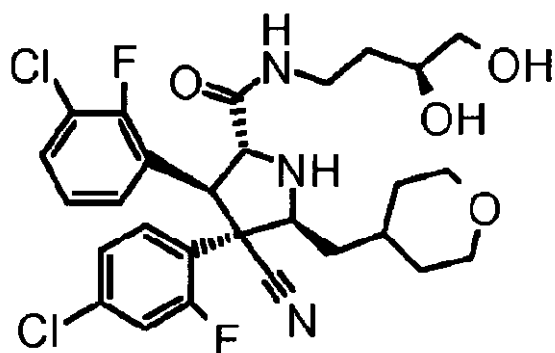
【0617】

例101d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 2 6 1】



10

M. W. 582.47

 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 6 1 8】

例 4 2 c 及び 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 1 0 1 c において調製した *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフル

フルオロ酢酸 (0.15 g, 0.25 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.11 g, 0.74 mmol), HATU (0.17 g, 0.44 mmol) 及び *i*Pr₂NEt (0.21 mL, 1.2 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 2 0 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 80%)。

20

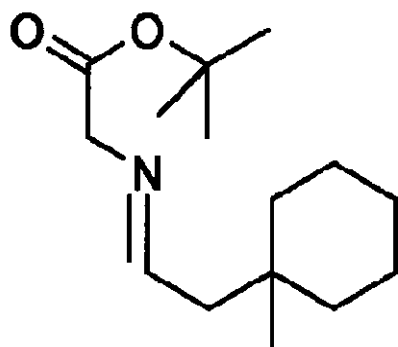
HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 582.1733, 実測値: 582.1731

【0 6 1 9】

例 1 0 2 a

中間体 [2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 *tert*-ブチルエステルの調製

【化 2 6 2】



40

M. W. 253.39

 $C_{15}H_{27}NO_2$

【0 6 2 0】

50

工程 A

NaH (60%, 3 g, 74 mmol)のDME (100 mL)中の懸濁液に、メチル (ジメトキシホスホニル)アセテート (Aldrich) (11.3 g, 61.8 mmol)を添加した。混合物を室温にて40分間攪拌し、その後、シクロヘキサノン (6.07 g, 61.8 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;10)によって精製し、シクロヘキシリデン酢酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (6.4 g, 67%)。

【0621】

Bruckner, R.らにより、Eur. J. Org. Chem. 2006, 2119-2133において同様の転化が報告されており、そして記載された手順を変更を加えずに用いた。

【0622】

工程 B

CuI (7.61 g, 40 mmol)の無水エチルエーテル (20 mL)中の懸濁液に、0 °Cで、MeLi (50 mL, 80 mmol)のエチルエーテル溶液 (1.6 M)を添加した。反応混合物を0 °Cで10分間攪拌した。溶剤を減圧下に蒸発させ、その後、ジクロロメタン (20 mL)を窒素下に0 °Cで添加した。混合物を5分間攪拌した。溶剤を再び蒸発させた。残留物に、ジクロロメタン (20 mL)を添加し、そして混合物の温度を-78 °Cに低下させた。混合物に、クロロトリメチルシラン (4.3 g, 40 mmol)及びシクロヘキシリデン-酢酸メチルエステル (3.1 g, 20 mmol)のジクロロメタン溶液 (20 mL)を添加した。反応混合物をゆっくりと0 °Cに温め、そして1時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を添加して、反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで2回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;5)により精製し、(1-メチル-シクロヘキシル)-酢酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (3.3 g, 97%)。

【0623】

Yamamoto, Y.らにより、Tetrahedron Letter 44 (2003), 4265-4266に同様の転化が報告されており、そして記載された手順を変更を加えずに用いた。

【0624】

工程 C

(1-メチル-シクロヘキシル)-酢酸メチルエステル (3.3 g, 19.4 mmol)の無水テトラヒドロフラン (50 mL)中の溶液に、0 °Cで、LiAlH₄ (29 mL, 29 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を、0 °Cで1時間攪拌し、その後、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1:4)により精製し、2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エタノールを無色のオイルとして提供した (2.2 g, 80%)。

【0625】

工程 D

塩化オキサリル (2.18 g, 17.2 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (12 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (2.44 mL, 34.3 mmol)のジクロロメタン (8 mL)中の溶液を、滴下して加えた。5分後に、2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エタノール (2.2 g, 15.6 mmol)のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cで15分間攪拌した。トリエチルアミン (7.8 mL, 56 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして室温で45分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮し、(1-メチル-シクロヘキシル)-アセトアルデヒドを淡黄色のオイルとして提供した (収量: 2 g, 91%)。

【0626】

工程 E

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.87 g, 1

10

20

30

40

50

4.3 mmol) を、(1-メチル-シクロヘキシル)-アセトアルデヒド (2.9 g, 14.3 mmol) と、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}_2$ 中で室温にて 18 時間反応させ、[2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (3.4 g, 95%)。

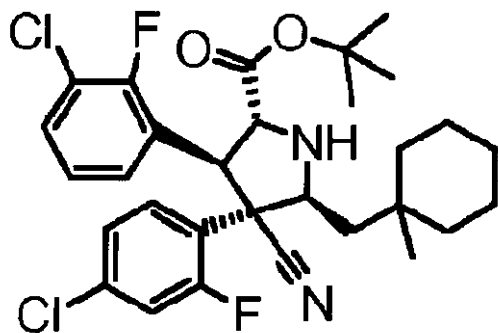
【0627】

例 102b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化263】

10



20

M. W. 563.52

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

【0628】

例 100b において記載した方法と同様にして、例 101a において調製した[2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.55 g, 10 mmol) を、例 52a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、AgF (1.55 g, 12.3 mmol) 及びトリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol) と、ジクロロメタン (150 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (10 mL) と、tert-ブタノール (50 mL) 中で 100 °C にて 18 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色のオイルとして提供した (3 g, 66%)。

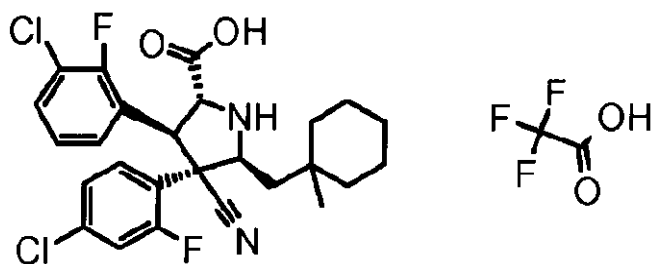
30

【0629】

例 102c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 2 6 4】



10

M. W. 507.41 $C_{26}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 6 3 0】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 1 0 2 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (3 g, 5.3 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (3.3 g, 100%)。

20

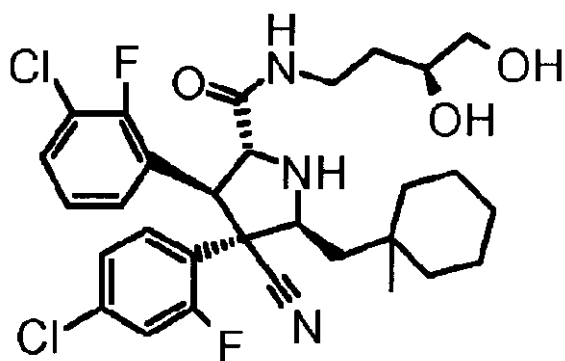
【0 6 3 1】

例 1 0 2 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 6 5】

30



40

M. W. 594.53

 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 6 3 2】

例 4 2 c 及び 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 1 0 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.8 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.35 g, 2.41 mmol), HATU (0.55 g, 1.45 mmol) 及び iPr₂NEt (0.70 mL, 4.0 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 2 0 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフラ

50

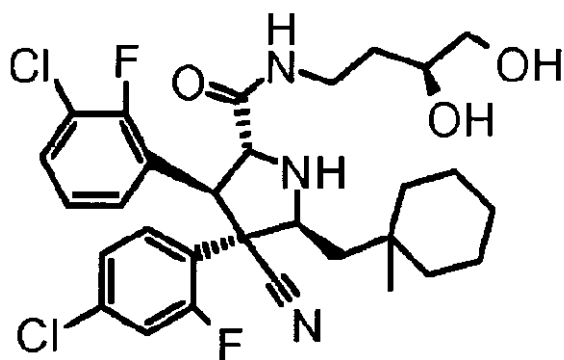
ン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.22 g, 46%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 594.2097, 実測値: 594.2094
【0633】

例102e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化266】

10



20

M. W. 594.53

C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

【0634】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.18 g)をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (78 mg, 71%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (80 mg, 73%)提供した。

30

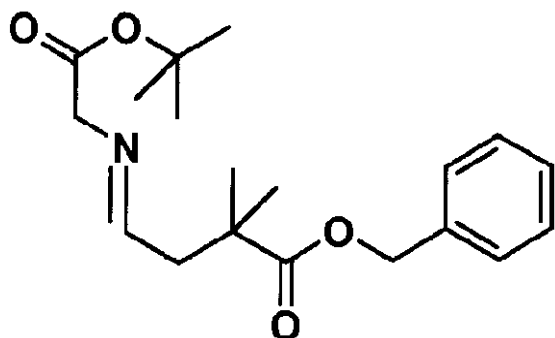
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 594.2097, 実測値: 594.2094
【0635】

例103a

中間体 4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステルの調製

40

【化 2 6 7】



10

M. W. 333.43 $C_{19}H_{27}NO_4$

【0 6 3 6】

工程 A

2,2-ジメチルブチロラクトン (6.84 g, 60 mmol) 及び KOH (3.36 mmol) の H_2O (60 mL) 中の混合物を還流下に 2 時間加熱した。溶液を室温にて冷却し、そして乾燥まで濃縮して、

20

4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸一カリウム塩を白色固形分として提供した (10.2 g, 100%)。

【0 6 3 7】

工程 B

4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸一カリウム塩 (60 mmol) 及び臭化ベンジル (8.55 mL, 72 mmol) の混合物に、NaI (10.8 g, 72 mmol) 及び K_2CO_3 (8.29 g, 60 mmol) を添加した。反応混合物を還流下に 18 時間攪拌した。沈殿物をろ過し、ろ液を蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc: ヘキサン=1:2) により精製し、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステルを無色のオイルとして提供した (9 g, 67%)。

【0 6 3 8】

同一の転化は EP246529 に報告されており、そして記載された手順を変更を加えずに用いた。

30

【0 6 3 9】

工程 C

塩化オキサリル (2.8 mL, 22 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (40 mL) 中の溶液に、 $-78^\circ C$ で、ジメチルスルホキシド (3.1 mL, 44 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して添加した。5 分後に、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステル (4.5 g, 20 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して添加した。反応混合物を $-78^\circ C$ で 15 分間攪拌した。トリエチルアミン (10 mL, 72 mmol) を添加し、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、室温にて 45 分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% の HCl、飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して 2,2-ジメチル 4-オキソ-酪酸ベンジルエステルを無色のオイルとして提供した (収量: 2.9 g, 66%)。

40

【0 6 4 0】

工程 D

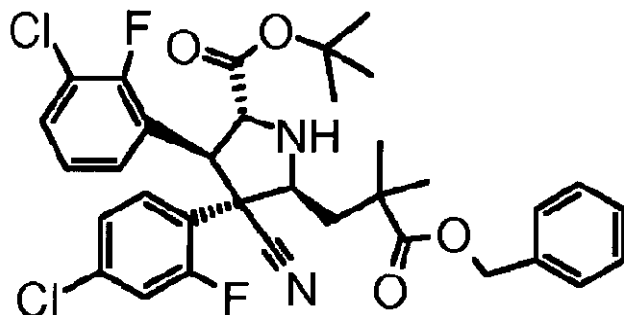
例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.72 g, 13.2 mmol) を、2,2-ジメチル 4-オキソ-酪酸ベンジルエステル (4.1 g, 13.2 mmol) と、 H_2Cl_2 中で室温にて 18 時間反応させ、4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステルを無色のオイルとして提供した (4.1 g, 93%)。

【0 6 4 1】

50

例 1 0 3 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【化 2 6 8】



10

M. W. 643.56

 $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_2O_4$

【0 6 4 2】

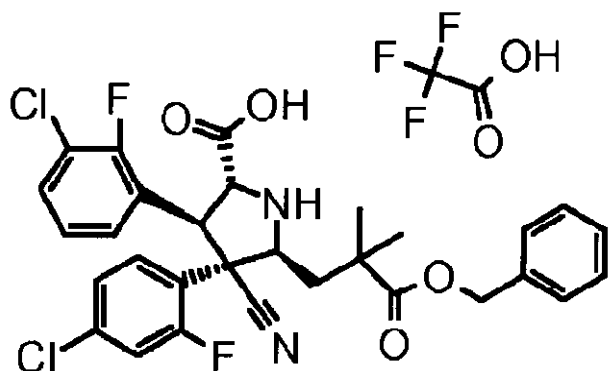
例 1 0 0 b において記載した方法と同様にして、例 1 0 3 a において調製した 4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステル (4.1 g, 12.3 mmol) を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、AgF (1.55 g, 12.3 mmol) 及びトリエチルアミン (2.5 g, 24 mmol) と、ジクロロメタン (150 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (4 mL) と、tert-ブタノール (40 mL) 中で 100 °C にて 4 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルとして淡黄色ガムとして提供した (0.98 g, 19%)

20

【0 6 4 3】

例 1 0 3 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【化 2 6 9】



40

50

M. W. 587.46 $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_2O_4 \cdot C_2HF_3O_2$

【0644】

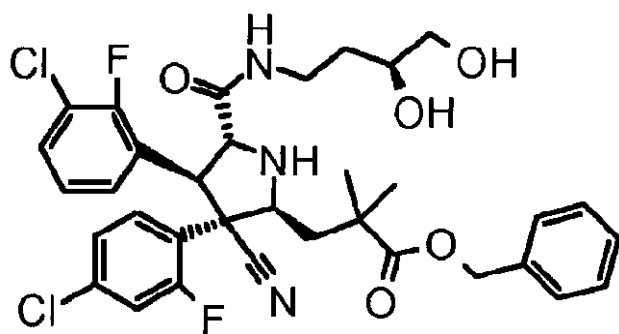
例25aにおいて記載した方法と同様にして、例103bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.98 g, 1.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色ガムとして提供した (0.94 g, 86%)。

【0645】

例103d

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化270】



M. W. 674.57

$C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_5$

【0646】

例42c及び42dにおいて記載した方法と同様にして、例103cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.94 g, 1.34 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサソラン-4-イル)-エチルアミン (0.58 g, 4.0 mmol), HATU (0.92 g, 2.41 mmol)及びiPr₂NEt (1.17 mL, 6.7 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.2 g, 22%)。

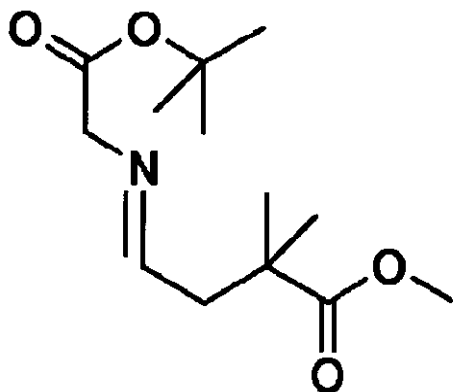
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$): 674.1995, 実測値: 674.1991

【0647】

例104a

中間体 4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸メチルエステルの調製

【化 2 7 1】



10

M. W. 257.33 $C_{13}H_{23}NO_4$

【0 6 4 8】

工程 A

2,2-ジメチルブチロラクトン (6.84 g, 60 mmol) 及び KOH (3.36 g) の H_2O (60 mL) 中の混合物を還流下に 2 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、そして HCl 水溶液で pH を 5 に酸性化した。混合物を、その後、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、減圧下に濃縮し、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸を無色のオイルとして提供した (4 g, 51%)。

20

【0 6 4 9】

工程 B

4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸 (2.2 g, 16.6 mmol) のエチルエーテル (16 mL) 及びメタノール (24 mL) 中の混合物に 0 °C でトリメチルシリルジアゾメタン (Aldrich) (12.5 mL, 25 mmol) のヘキサン溶液 (2.0 M) を添加した。反応混合物を 0 °C 1 時間攪拌した。溶剤を蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に吸収させ、希 HCl 水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮し、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.5 g, 62%)。

30

【0 6 5 0】

工程 C

塩化オキサリル (1.09 mL, 12.5 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、-78 °C で、ジメチルスルホキシド (1.77 mL, 25 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して添加した。5 分後に、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸メチルエステル (1.5 g, 11.3 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して添加した。反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌した。トリエチルアミン (5.7 mL, 41 mmol) を添加し、反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして室温で 45 分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、2,2-ジメチル4-オキソ-酪酸メチルエステルを淡黄色オイルとして提供した (収量: 1.2 g, 81%)。

40

【0 6 5 1】

工程 D

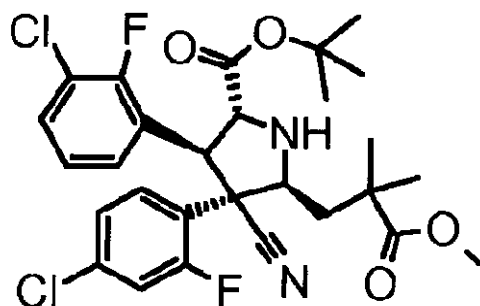
例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.09 g, 8.32 mmol) を、2,2-ジメチル4-オキソ-酪酸メチルエステル (1.2 g, 8.32 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 18 時間反応させ、4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.1 g, 100%)。

【0 6 5 2】

50

例 1 0 4 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【化 2 7 2】



10

M. W. 567.47

 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_4$

【0 6 5 3】

20

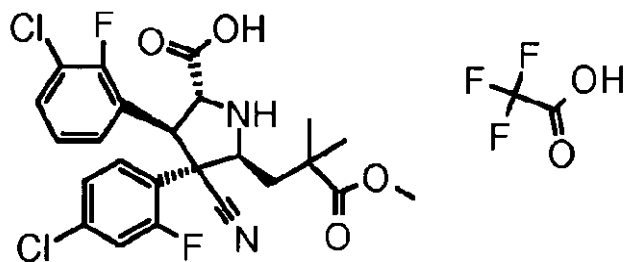
例 1 0 0 b において記載した方法と同様にして、例 1 0 4 d において調製した 4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸メチルエステル (2.1 g, 8.3 mmol) を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.05 g, 6.7 mmol)、AgF (1.27 g, 10 mmol) 及びトリエチルアミン (2.3 mL, 17 mmol) と、ジクロロメタン (150 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (2 mL) と tert-ブタノール (10 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (0.75 g, 20%)。

【0 6 5 4】

30

例 1 0 4 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【化 2 7 3】



40

M. W. 511.36

 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_4 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 6 5 5】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 1 0 4 d において調製した rac-(2R,3S

50

,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.7 g, 1.23 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.75 g, 97%)。

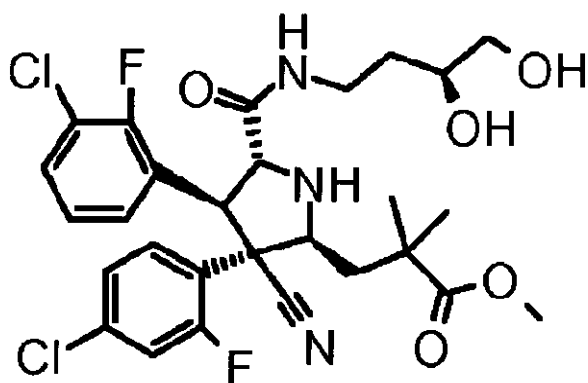
【0656】

例104d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

10

【化274】



20

M. W. 598.47

$C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5$

【0657】

例42c及び42dにおいて記載した方法と同様にして、例104cにおいて調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェノキシカルボニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.75 g, 1.26 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.52 g, 3.6 mmol), HATU (0.82 g, 2.16 mmol)及びiPr₂NEt (1.04 mL, 6 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェノキシカルボニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.45 g, 56%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$) : 598.1682, 実測値: 598.1679

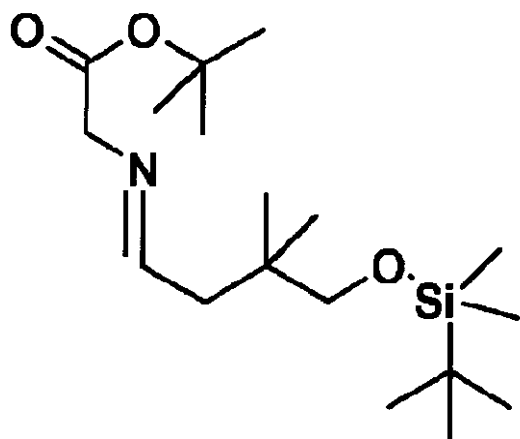
40

【0658】

例105a

中間体 [4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 7 5】



10

M. W. 343.59 $C_{18}H_{37}NO_3Si$

【0 6 5 9】

20

工程 A

2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール (Aldrich) (10 g, 96 mmol) 及びイミダゾール (9.8 g, 140 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中の混合物に、tert-ブチルジメチルクロシラン (15.9 g, 10.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 0.5 時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オールを無色のオイルとして提供した (20.4 g, 97%)。

【0 6 6 0】

工程 B

3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (20.4 g, 93 mmol) 及びトリエチルアミン (26 g, 186 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中の溶液に、0 °C で、メタンスルホニルクロリド (Aldrich) (8.69 mL, 112 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を添加した。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を希 HCl 水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮し、メタンスルホン酸 3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピルエステルを黄色のオイルとして提供した (24 g, 87%)。

30

【0 6 6 1】

工程 C

メタンスルホン酸 3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピルエステル (5 g, 16.8 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (50 mL) 中の溶液に、KCN (2.85 g, 44 mmol) を添加した。反応混合物を 120 °C で 16 時間加熱した。混合物を冷却し、そして水を添加した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで乾燥し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4) により精製し、4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチロニトリルを黄色オイルとして提供した (2.2 g, 57%)。

40

【0 6 6 2】

工程 D

4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチロニトリル (2.2 g, 9.67 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、-78 °C で、DIBAL (10.6 mL, 10

50

.6 mmol)のトルエン溶液 (1 M)を滴下して加えた。反応混合物を0 °Cで3時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液中に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:4) によって精製し、4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.84 g, 38%)。

【0663】

工程 E

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (0.52 g, 3.64 mmol)を、4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチルアルデヒド (0.84 g, 3.64 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて18時間反応させ、[4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.25 g, 100%)。

10

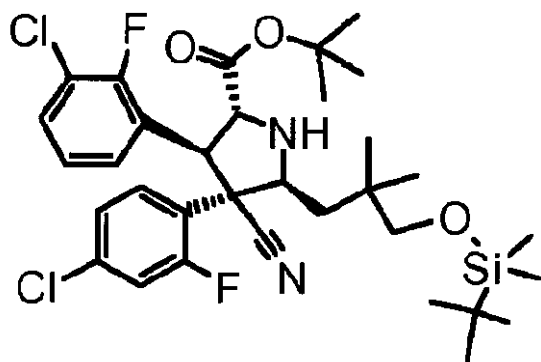
【0664】

例 1 0 5 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化276】

20



30

M. W. 653.72

C₃₃H₄₄Cl₂F₂N₂O₃Si

【0665】

例 1 0 0 b において記載した方法と同様にして、例 1 0 5 a において調製した [4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.25 g, 3.64 mmol)を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.93 g, 3 mmol)、AgF (0.57 g, 4.5 mmol)及びトリエチルアミン (1.05 mL, 7.5 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (3.6 ml)と、tert-ブタノール (15 mL)中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (1.2 g, 61%)。

40

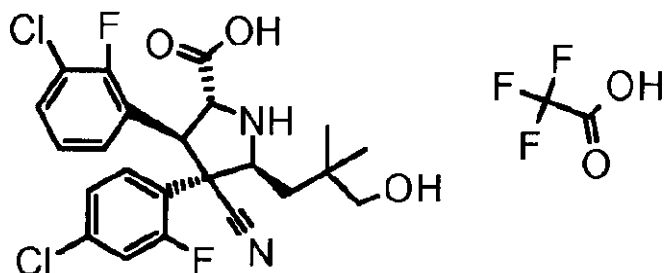
【0666】

例 1 0 5 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

50

【化 2 7 7】



10

M. W. 483.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 6 6 7】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 1 0 5 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1g, 1.68 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1 g, 100%)。

20

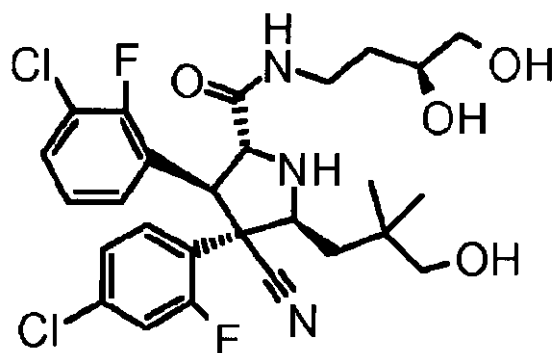
【0 6 6 8】

例 1 0 5 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 7 8】

30



40

M. W. 570.46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 6 6 9】

例 4 2 c 及び 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 1 0 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1 g, 1.67 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.73 g, 5 mmol), HATU (1.14 g, 3 mmol) 及び iPr₂NEt (1.46 mL, 8.4 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 2 0 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン

50

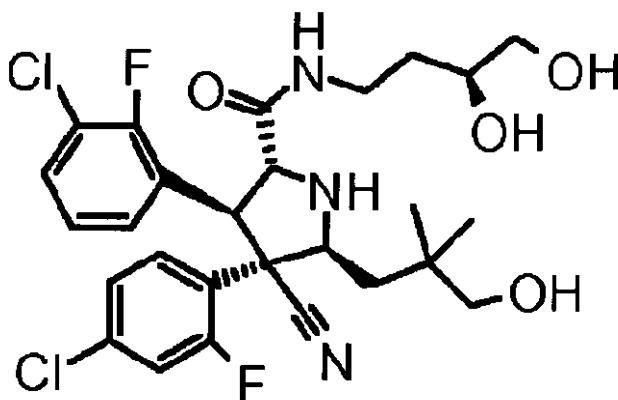
中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 64%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 570.1733, 実測値: 570.1731
【0670】

例105e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化279】

10



20

M. W. 570.46

C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

【0671】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.24 g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (102 mg, 43%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (93 mg, 39%)提供した。
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 570.1733, 実測値: 570.1730
【0672】

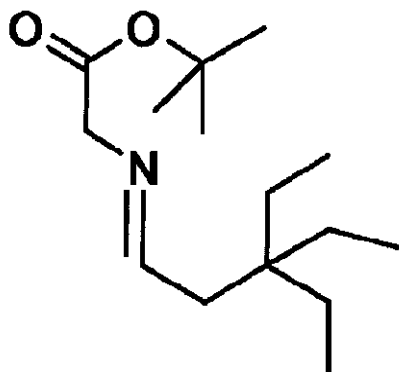
30

40

例106a

中間体 [3,3-ジエチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 2 8 0】



10

M. W. 255.40 $C_{15}H_{29}NO_2$

【0 6 7 3】

工程 A

ジメチルマロネート (10 g, 75 mmol)、3-ペンタノン (6.5 g, 75 mmol) 及びピリジン (7.9 g, 100 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 中の溶液に、0 °C で $TiCl_4$ (100 mL, 100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 M) を 1 時間にわたって添加した。添加が完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、そして 18 時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;20) により精製し、2-(1-エチル-プロピリデン)-マロン酸ジメチルエステルを淡黄色のオイルとして提供した (7 g, 46%)。

20

【0 6 7 4】

工程 B

CuI (7.61 g, 40 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の懸濁液に、-50 °C でエチルマグネシウムクロリド (2 M, 40 mL, 80 mmol) を 15 分間にわたって添加した。添加が完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、20 分間攪拌した。その後、混合物の温度を -50 °C に下げ、2-(1-エチル-プロピリデン)-マロン酸ジメチルエステル (3.5 g, 17.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を添加した。反応混合物をゆっくりと室温に下げ、3 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加して反応をクエンチした。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;30) により精製し、2-(1,1-ジエチル-プロピル)-マロンジメチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.6 g, 57%)。

30

【0 6 7 5】

工程 C

2-(1,1-ジエチル-プロピル)-マロン酸ジメチルエステル (2.5 g, 11 mmol) の DMSO (30 mL) 中の溶液に、 $LiCl$ (0.91 g, 21.6 mmol) 及び H_2O (0.19 mL, 11 mmol) を添加した。反応混合物を 170 °C で 4 時間加熱し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮し、3,3-ジエチル-ペンタン酸メチルエステルを黄色のオイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

40

【0 6 7 6】

工程 D

3,3-ジエチル-ペンタン酸メチルエステル (1.9 g, 11 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の溶液に、0 °C で、 $LiAlH_4$ (9 mL, 18 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 M)

50

を窒素下に添加した。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮し、3,3-ジエチル-ペンタン-1-オールを黄色のオイルとして提供した(1.4 g, 90%)。

【0677】

工程 E

塩化オキサリル (0.86 mL, 9.9 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (1.4 mL, 19.8 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。5分後に、3,3-ジエチル-ペンタン-1-オール (1.3 g, 9 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。反応混合物を-78 °Cで15分間攪拌した。トリエチルアミン (4.5 mL, 32 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で45分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮して、3,3-ジエチル-ペンタナールを黄色のオイルとして提供した (収量: 1 g, 78%)。

【0678】

工程 F

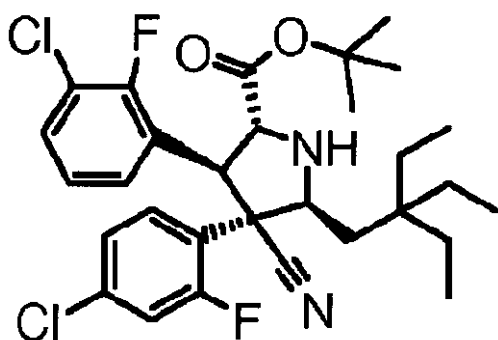
例1aにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.92 g, 7 mmol)を、3,3-ジエチル-ペンタナール (1 g, 7 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて5時間反応させ、[3,3-ジエチル-ペンタ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.8 g, 100%)。

【0679】

例 106b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化281】



M. W. 507.41

C₂₆H₂₆Cl₂F₂N₂O₂

【0680】

例100bにおいて記載した方法と同様にして、例106aにおいて調製した[3,3-ジエチル-ペンタ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (1.8 g, 7 mmol)を、例52aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.74 g, 5.6 mmol)、AgF (1.1 g, 8.6mmol)及びトリエチルアミン (1.95 mL, 14 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (7 ml)と、tert-ブタノール (30 mL)中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-

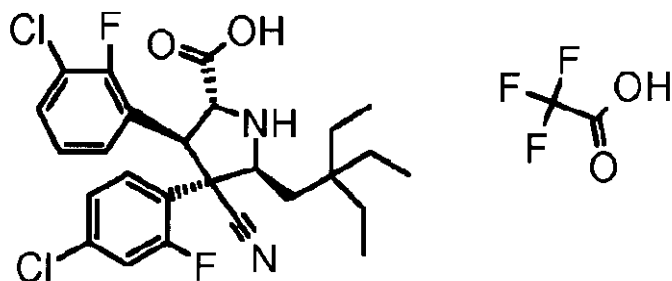
フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色ガムとして提供した (1.8 g, 57%)。

【0681】

例106c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルORO酢酸の調製

【化282】



10

20

M. W. 509.43 $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0682】

例25aにおいて記載した方法と同様にして、例106bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 3.2 mmol)を、トリフルORO酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルORO酢酸を淡黄色固形分として提供した (2 g, 100%)。

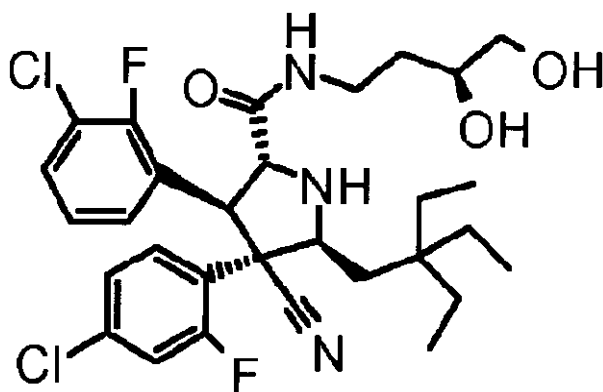
【0683】

30

例106d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化283】



40

50

M. W. 596.54

 $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

【0684】

例42c及び42dにおいて記載した方法と同様にして、例106cにおいて調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.8 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.35 g, 2.4 mmol), HATU (0.55 g, 1.4 mmol) 及び iPr_2NEt (0.7 mL, 4 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.33 g, 70%)。

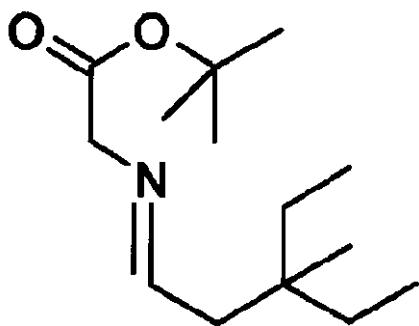
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 596.2253, 実測値: 596.2254

【0685】

例107a

中間体 [3-エチル-3-メチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

【化284】



M. W. 241.38

 $C_{14}H_{27}NO_2$

【0686】

工程A

CuI (5.7 g, 30 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の懸濁液に、 $-50\text{ }^{\circ}C$ で、メチルマグネシウムクロリド (3 M, 20 mL, 60 mmol) を15分間にわたって添加した。添加を完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、そして20分間攪拌した。その後、混合物の温度を $-50\text{ }^{\circ}C$ に下げ、例106a、工程Aにおいて調製した2-(1-エチル-プロピリデン)-マロン酸ジメチルエステル (3 g, 15 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、1時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加して反応をクエンチした。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー ($EtOAc$:ヘキサン=1;30) によって精製し、2-(1-エチル-1-メチル-プロピル)-マロン酸ジメチルエステルを無色のオイルとして提供した (3 g, 93%)。

【0687】

工程B

2-(1-エチル-1-メチル-プロピル)-マロン酸ジメチルエステル (3 g, 14 mmol) のDMSO (30 mL) 中の溶液に、 $LiCl$ (1.2 g, 28 mmol) 及び H_2O (0.25 mL, 14 mmol) を添加した。反応混合物を $170\text{ }^{\circ}C$ で3時間加熱し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、3-エチル-3-メ

チル-ペンタン酸メチルエステルを黄色オイルとして提供した (1.5 g, 68%)。

【0688】

工程 C

3-エチル-3-メチル-ペンタン酸メチルエステル (1.5 g, 9.4 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の溶液に、0 °C で LiAlH_4 (5 mL, 10 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 M) を窒素下に添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、その後、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮して、3-エチル-3-メチル-ペンタン-1-オールを黄色オイルとして提供した (1.3 g, 100%)。

【0689】

10

工程 D

塩化オキサリル (0.96 mL, 11 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、-78 °C で、ジメチルスルホキシド (1.56 mL, 22 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して添加した。5 分後に、3-エチル-3-メチル-ペンタン-1-オール (1.3 g, 10 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌した。トリエチルアミン (5 mL, 36 mmol) を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして室温で 45 分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮して 3-エチル-3-メチル-ペンタナールを淡黄色オイルとして提供した (収率: 1 g, 78%)。

20

【0690】

工程 F

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.0 g, 7.8 mmol) を、3-エチル-3-メチル-ペンタナール (1 g, 7.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 5 時間反応させ、[3-エチル-3-メチル-ペンタナール-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

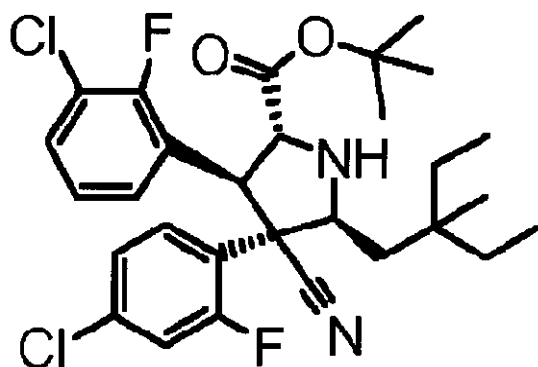
【0691】

例 107 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

30

【化285】



40

M. W. 551.51

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

【0692】

例 100 b において記載した方法と同様にして、例 107 a において調製した [3-エチル

50

ル-3-メチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 7.8 mmol) を、例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.9 g, 6.2 mmol)、AgF (1.2 g, 9.4 mmol) 及び トリエチルアミン (2.1 mL, 15 mmol) と、ジクロロメタン (150 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (7 mL) と tert-ブタノール (30 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色ガムとして提供した (2.5 g, 74%)。

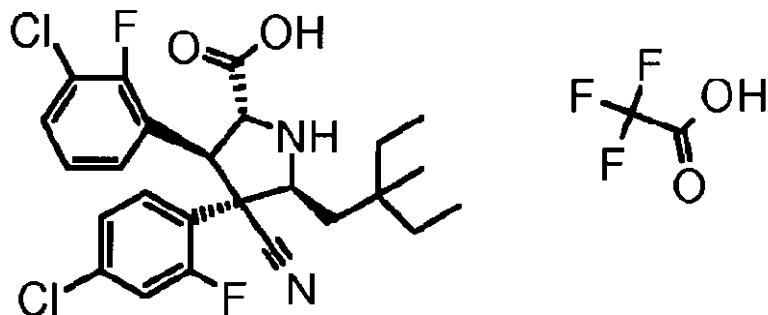
【0693】

例 107c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフル

オロ酢酸の調製

【化286】



M. W. 495.40 $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0694】

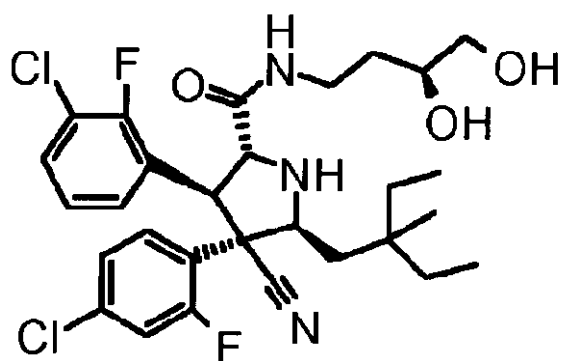
例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 107 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 3.2 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を淡黄色固形分として提供した (2.5 g, 91%)。

【0695】

例 107d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 8 7】



10

M. W. 582.52

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 6 9 6】

例 4 2 c 及び 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 1 0 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.43 g, 3 mmol), HATU (0.67 g, 1.8 mmol) 及び iPr_2NEt (0.86 mL, 4.9 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中にて室温で 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 53 %).

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$): 582.2097, 実測値: 582.2096

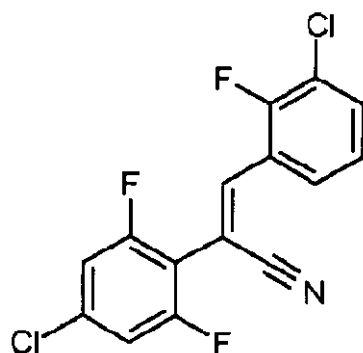
【0 6 9 7】

例 1 0 8 a

30

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化 2 8 8】



40

M. W. 328.12

 $C_{15}H_6Cl_2F_3N$

【0 6 9 8】

工程 A

50

4-クロロ-2,6-ジフルオロベンジルブロミド (Alfa) (2.5 g, 10 mmol)のエタノール (13 mL)及びH₂O (10 mL)中の溶液に、KCN (1.75 g, 27 mmol)を添加した。反応混合物を100 °Cで1時間加熱した。混合物を冷却し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4)によって精製し、(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリルを黄色オイルとして提供した(1.1 g, 57%)。

【0699】

工程 B

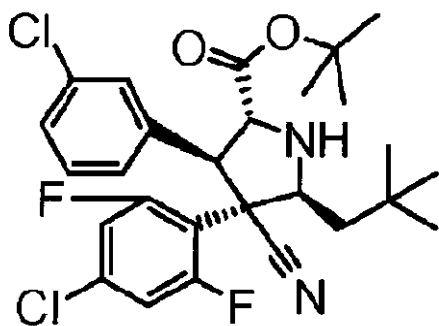
例 1 bにおいて記載した方法と同様にして、(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリル (1.1 g, 6 mmol)を、2-フルオロ-3-クロロベンズアルデヒド (1.2 g, 7mmol), ナトリウムメトキシド(1.5 mL, 7 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (40 mL)中で50 °Cにて3時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した (1.5 g, 75%)。

【0700】

例 108 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化289】



M. W. 505.46

C₂₇H₃₁Cl₂FN₂O₂

【0701】

例 1 cにおいて記載した方法と同様にして、例 1 aにおいて調製した[3-メチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1 g, 5 mmol)を、例 109 aにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.3 g, 4mmol)、AgF (0.77 g, 6 mmol)及びトリエチルアミン (1.4 mL, 10 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (4.8 ml)と、tert-ブタノール (20 mL)中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色ガムとして提供した (0.9 g, 41%)。

【0702】

例 108 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

10

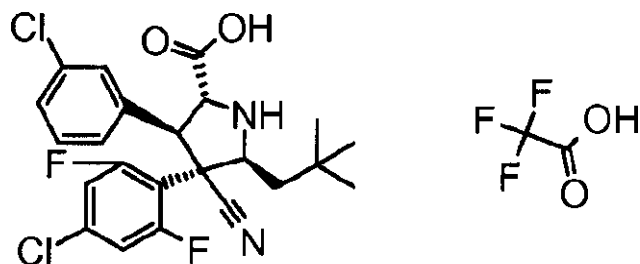
20

30

40

50

【化 2 9 0】



10

M. W. 467.35

 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

【0703】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 1 0 8 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.9 g, 1.7 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.9 g, 91%)。

20

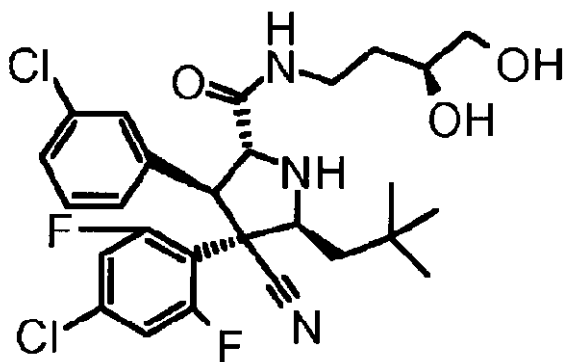
【0704】

例 1 0 8 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 9 1】

30



40

M. W. 572.45

 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

【0705】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 1 0 8 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.67 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.29 g, 2 mmol), HATU (0.46 g, 1.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.58 mL, 3.3 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 2 0 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時

50

間反応させ、*rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 77%)。

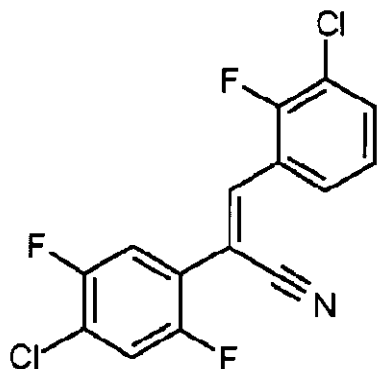
HRMS (ES⁺) *m/z* 計算値 (C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 572.1689, 実測値: 572.1691
【0706】

例 109 a

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化292】

10



20

M. W. 328.12 C₁₅H₆Cl₂F₃N
【0707】

工程 A

4-クロロ-2,5-ジフルオロ安息香酸 (Oakwood) (6.08 g, 31 mmol)の無水テトラヒドロフラン (75 mL)中の溶液に、0 °Cで、BH₃·THFの溶液 (1 M, 62 mL, 62 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて18時間反応させた。HCl水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-メタノールを無色のオイルとして提供した (5.5 g, 98%)。

30

【0708】

工程 B

(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-メタノール (5.5 g, 32 mmol)の塩化チオニル (25 mL)中の混合物を還流下に (100 °C) 30分間加熱した。この混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮して、1-クロロ-4-クロロメチル-2,5-ジフルオロ-ベンゼンを黄色オイルとして提供した (2.1 g, 34%)。

40

【0709】

工程 C

1-クロロ-4-クロロメチル-2,5-ジフルオロ-ベンゼン (2.1 g, 11 mmol)のエタノール (13 mL)及びH₂O (10 mL)中の溶液に、KCN (1.8 g, 28 mmol)を添加した。反応混合物を100 °Cで1時間加熱した。混合物を冷却し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4)によって精製し、4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリルを淡黄色のオイルとして提供した (1.0 g, 50%)。

【0710】

工程 D

50

例 1 b において記載した方法と同様にして、4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリル (1.0 g, 5 mmol) を、2-フルオロ-3-クロロベンズアルデヒド (1.0 g, 6 mmol), ナトリウムメトキシド (1.3 mL, 5.9 mmol) のメタノール性溶液 (25 wt%) と、メタノール (40 mL) 中で 50 °C にて 3 時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した (1.3 g, 75%)。

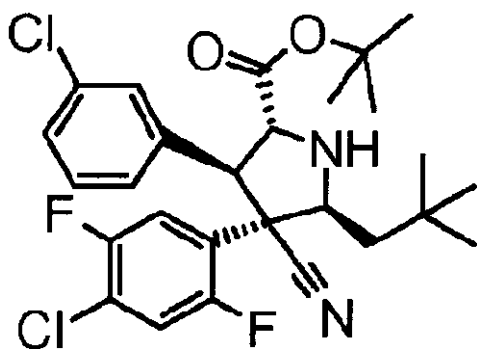
【0711】

例 109 b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

10

【化293】



20

M. W. 505.46

$C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【0712】

例 1 c において記載した方法と同様にして、例 1 a において調製した[3-メチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (5 mmol) を、例 109 a において調製した(Z)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.3 g, 3 mmol)、AgF (0.77 g, 6 mmol) 及びトリエチルアミン (1.4 mL, 10 mmol) と、ジクロロメタン (120 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (4.8 mL) と、tert-ブタノール (20 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色ガムとして提供した (1.5 g, 69%)。

30

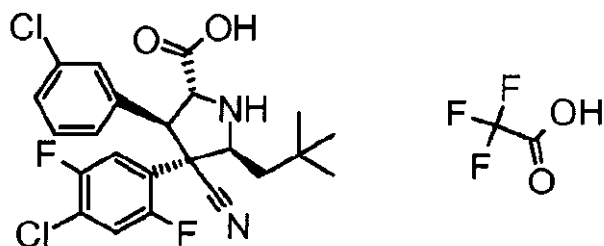
【0713】

例 109 c

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

40

【化 2 9 4】



10

M. W. 467.35

 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【0714】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 1 0 9 b において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g, 2.8 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイトの固形分を提供した (1.5 g, 91%)。

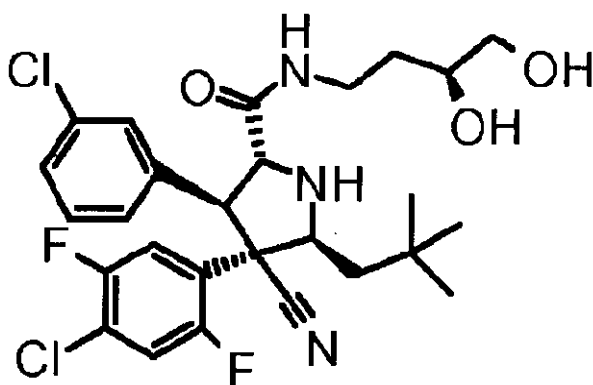
20

【0715】

例 1 0 9 d

rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 9 5】



30

40

M. W. 572.45

 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$

【0716】

例 4 2 c、4 2 d において記載した方法と同様にして、例 1 0 8 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.84 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol) 及び iPr_2NEt (0.73 mL, 4.2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2

50

時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 50%)。

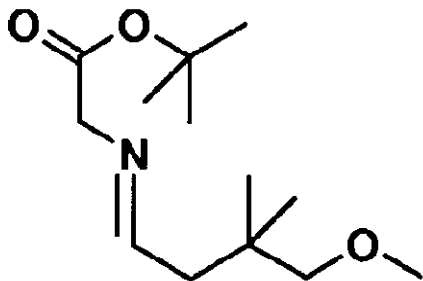
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 572.1689, 実測値: 572.1689
【0717】

例 110a

中間体 [4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチル エステルの調製

【化296】

10



20

M. W. 243.35 C₁₃H₂₅NO₃

【0718】

工程 A

2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール (Aldrich) (5 g, 48 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の混合物を、0 °Cで、塩化チオニル (8.7 mL, 120 mmol)を添加した。反応混合物を0 °Cで2時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層を、その後、エチルエーテルを抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、5,5-ジメチル[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシダーゼを淡ピンク色のオイルとして提供した (4.8 g, 82%)。

30

【0719】

工程 B

5,5-ジメチル[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシド (4.8 g, 39 mmol)の無水ジメチルスルホキシド (50 mL)中の溶液に、NaCN (5.8 g, 118 mmol)を添加した。反応混合物を120 °Cで5時間加熱した。混合物を冷却し、そして水を添加した。混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4)により精製し、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチロニトリルを黄色オイルとして提供した(1.6 g, 38%)。

【0720】

工程 C

4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチロニトリル (0.8 g, 7 mmol)の無水ジメチルホルムアミド (5 mL)中の溶液に、NaH (60%, 0.42 g, 11 mmol)を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、その後、ヨードメタン (0.88 mL, 14 mmol)を添加した。混合物を室温にて1時間攪拌した。水を添加した。混合物は酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮し、4-メトキシ-3,3-ジメチルブチロニトリルを黄色のオイルとして提供した (0.85 g, 94%)。

【0721】

工程 D

4-メトキシ-3,3-ジメチルブチロニトリル (0.85 g, 6.7 mmol)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 °Cで、DIBAL (7.4 mL, 7.4 mmol)のトルエン溶液 (1 M) を滴下して

50

加えた。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl 水溶液に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮して、4-メトキシ-3,3-ジメチルブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.3 g, 34%)。

【0722】

工程 E

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.3 g, 2.3 mmol) を、4-メトキシ-3,3-ジメチルブチルアルデヒド (0.3 g, 2.3 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて18時間反応させ、[4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.56 g, 100%)。

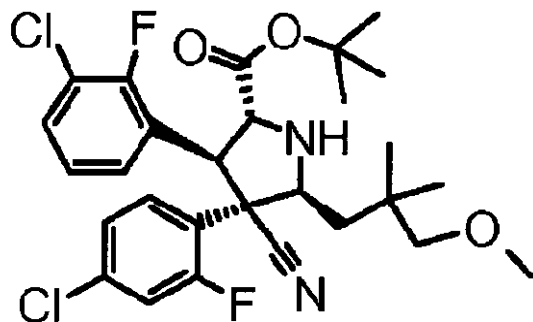
10

【0723】

例 110 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化297】



20

30

M. W. 553.48

C₂₈H₃₂Cl₂F₂N₂O₃

【0724】

例 100 b において記載した方法と同様にして、例 110 a において調製した[4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (3.8 mmol) を、例 52 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.94 g, 3 mmol)、AgF (0.58 g, 4.6 mmol) 及びトリエチルアミン (1.06 mL, 7.6 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (3.6 mL) と、tert-ブタノール (20 mL) 中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色固形分として提供した (1 g, 59%)。

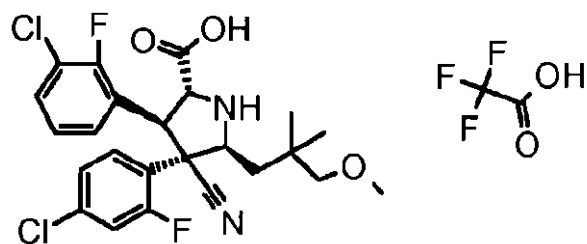
40

【0725】

例 110 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

【化 2 9 8】



10

M. W. 497.37 $C_{24}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 7 2 6】

例 2 5 a において記載した方法と同様にして、例 1 0 5 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 1.8 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフル

20

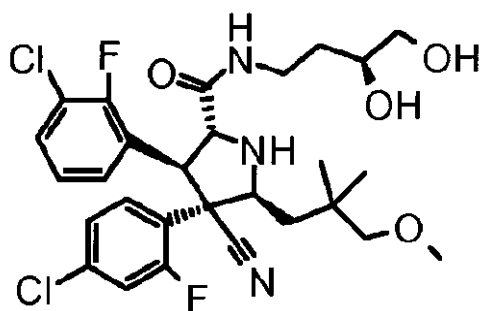
オロ酢酸を黄色固形分として提供した (0.9 g, 82%)。

【0 7 2 7】

例 1 1 0 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 2 9 9】



30

M. W. 584.49

 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 7 2 8】

例 4 2 c 及び 4 2 d において記載した方法と同様にして、例 1 1 0 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフル

40

オロ酢酸 (0.45 g, 0.74 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.32 g, 2.2 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol) 及び iPr₂NEt (0.64 mL, 3.7 mmol) と、CH₂Cl₂ で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフランで室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピ

50

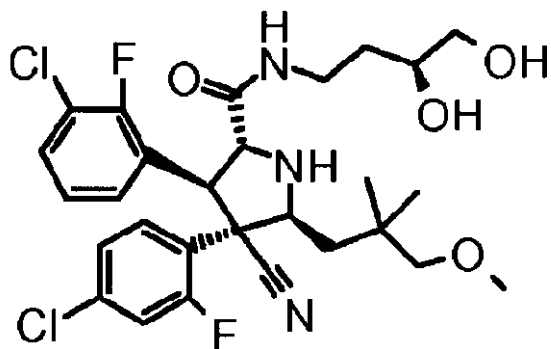
ロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.28 g, 65%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 584.1889, 実測値: 584.1890
【0729】

例 110 e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化300】

10



20

M. W. 584.49

C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄

【0730】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.24 g)を、キラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(114 mg, 48%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(114 mg, 48%)提供した。

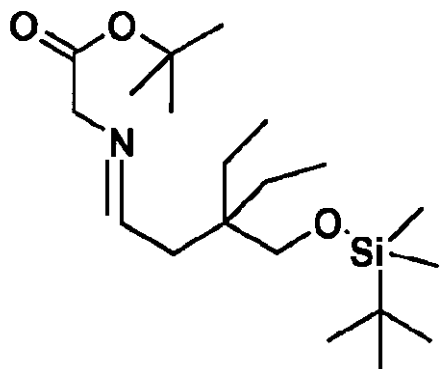
30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 584.1889, 実測値: 584.1892
【0731】

例 111 a

中間体 3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 3 0 1】



10

M. W. 371.64 $C_{20}H_{41}NO_3Si$

【 0 7 3 2】

工程 A

2,2-ジエチル-プロパン-1,3-ジオール (Aldrich) (5.5 g, 40 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の混合物に、0 °Cにて、塩化チオニル (10.6 g, 90 mmol)を添加した。反応混合物を0 °Cで2時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層をエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、5,5-ジエチル-[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシドを無色のオイルとして提供した (7 g, 98%)。

20

【 0 7 3 3】

工程 B

5,5-ジエチル-[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシド (7 g, 39 mmol)の無水ジメチルスルホキシド (40 mL)中の溶液に、 $NaCN$ (3.9 g, 80mmol)を添加した。反応混合物を120 °Cにて20時間反応させた。混合物を冷却し、そして水を添加した。混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;2)によって精製し、3-エチル-3-ヒドロキシメチル-ペンタンニトリルを黄色オイルとして提供した (1.7 g, 31%)。

30

【 0 7 3 4】

工程 C

3-エチル-3-ヒドロキシメチル-ペンタンニトリル (1.7 g, 12 mmol)及びイミダゾール (1.2 g, 18 mmol)のジクロロメタン (80 mL)中の溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (2 g, 13 mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層を、その後、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタンニトリルを無色のオイルとして提供した (2.28 g, 74%)。

40

【 0 7 3 5】

工程 D

3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタンニトリル (2.28 g, 8.9 mmol)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 °Cで、DIBAL (9.8 mL, 9.8 mmol)のトルエン溶液 (1 M)を滴下して加えた。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液中に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタナールを無色のオイルとして提供した(収率: 1.5 g, 65%)。

50

【0736】

工程 E

例 1 a において記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.78 g, 5.8 mmol) を、3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタmナール (1.5 g, 5.8 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 18 時間反応させ、[4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.2 g, 100%)。

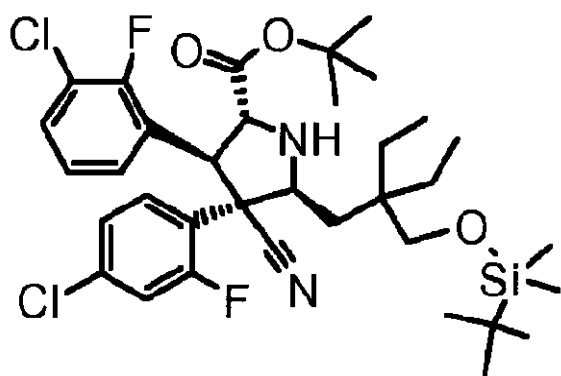
【0737】

例 1 1 1 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-エチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

10

【化 3 0 2】



20

M. W. 681.77

C₃₅H₄₈Cl₂F₂N₂O₃Si

【0738】

30

例 1 0 0 b に記載した方法と同様にして、例 1 1 1 a において調製した[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.2 g, 5.8 mmol) を、例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.43 g, 4.6 mmol)、AgF (0.89 g, 7 mmol) 及びトリエチルアミン (1.6 mL, 12 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (7 ml) と tert-ブタノール (20 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-エチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色固形分として提供した (1.8 g, 58%)。

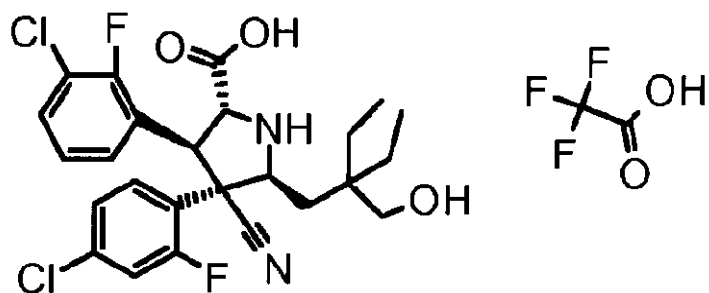
40

【0739】

例 1 1 1 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 3 0 3】



10

M. W. 511.40 $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0740】

例 2 5 a に記載した方法と同様にして、例 1 1 1 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-エチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 2.6 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を淡黄色固形分として 提供した (1.5 g, 94%)。

20

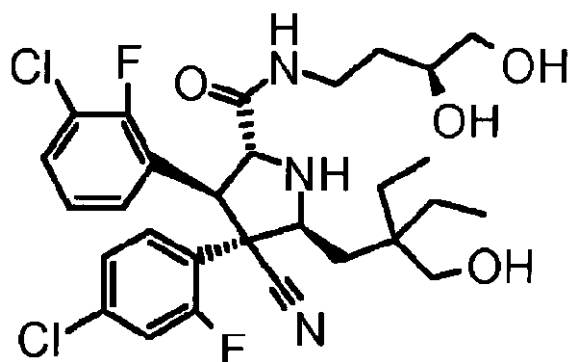
【0741】

例 1 1 1 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 0 4】

30



40

M. W. 598.51

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【0742】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 1 1 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.1 g, 1.8 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.78 g, 5 mmol), HATU (1.2 g, 3 mmol) 及び iPr₂NEt (1.6 mL, 9 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室

50

温にて2時間反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.11 g, 10%)。

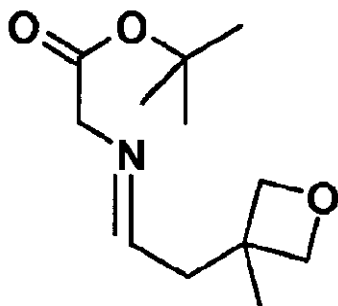
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 598.2046, 実測値: 598.2045
【0743】

例 1 1 2 a

中間体 [2-(3-メチル-オキセタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチル エステルの調製

【化305】

10



20

M. W. 227.31 C₁₂H₂₁NO₃

【0744】

工程 A

3-メチル-3-オキセタンメタノール (Aldrich) (3.5 g, 34 mmol) 及びトリエチルアミン (10 g, 103 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 中の溶液に、0 °Cにて、メタンスルホンクロリド (Aldrich) (5.08 g, 45 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を添加した。反応混合物を0 °Cにて2時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を希HCl水溶液、飽和NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、メタンスルホン酸 3-メチル-オキセタン-3-イルメチルエステルを黄色オイルとして提供した (6 g, 97%)。

30

【0745】

工程 B

メタンスルホン酸3-メチル-オキセタン-3-イルメチルエステル (6 g, 33 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (30 mL) 中の溶液に、NaCN (3.2 g, 67 mmol) を添加した。反応混合物を130 °Cにて3時間加熱した。混合物を冷却し、水を添加した。混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-アセトニトリルを黄色オイルとして提供した (2.5 g, 68%)。

40

【0746】

工程 C

(3-メチル-オキセタン-3-イル)-アセトニトリル (2.5 g, 22.5 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の溶液に、DIBAL (24.7 mL, 24.7 mmol) の-78 °Cでトルエン溶液 (1 M) を滴下して加えた。反応混合物を、0 °Cで3時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl 水溶液中に注いだ。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮し、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-アセトアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.8 g, 31%)。

【0747】

工程 D

50

例 1 a に記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.92 g, 7 mmol) を、(3-メチル-オキシタン-3-イル)-アセトアルデヒド (0.8 g, 7 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 18 時間反応させ、[2-(3-メチル-オキシタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.6 g, 100%)。

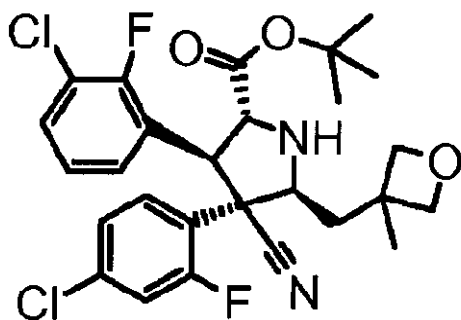
【0748】

例 1 1 2 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化306】

10



20

M. W. 537.44

C₂₇H₂₈Cl₂F₂N₂O₃

【0749】

例 1 0 0 b に記載した方法と同様にして、例 1 1 2 a において調製した [2-(3-メチル-オキシタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.6 g, 7 mmol) を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.7 g, 5.6 mmol)、AgF (1.1 g, 8.5 mmol) 及びトリエチルアミン (1.9 mL, 14 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (6.7 mL) と、tert-ブタノール (20 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色ガムとして提供した (1.0 g, 33%)。

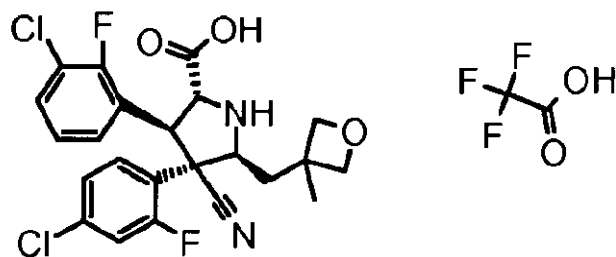
30

【0750】

例 1 1 2 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

【化 3 0 7】



10

M. W. 481.33 $C_{23}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 7 5 1】

例 2 5 a に記載した方法と同様にして、例 1 1 2 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 1.9 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1 g, 91%)。

20

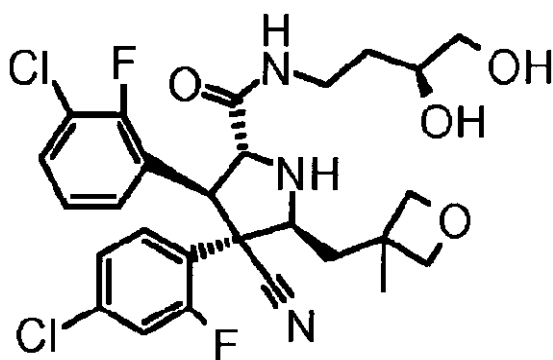
【0 7 5 2】

例 1 1 2 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 0 8】

30



40

M. W. 568.45

 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 7 5 3】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 1 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.84 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol) 及び iPr₂NEt (0.73 mL, 4.2 mmol)

50

)と、 CH_2Cl_2 中で室温にて20時間反応させ、その後、 HCl 水溶液 テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.23 g, 48%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 568.1576, 実測値: 568.1579

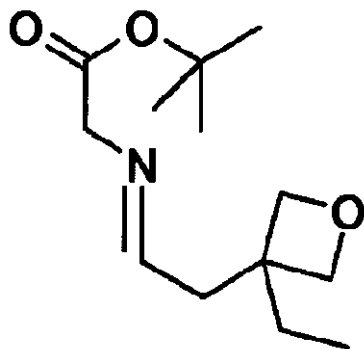
【0754】

例113a

中間体 [2-(3-エチル-オキセタン-3-イル)-エト-(*E*)-イリデンアミノ]-酢酸 *tert*-ブチルエステルの調製

【化309】

10



20

M. W. 241.33 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

【0755】

工程A

例112a、工程A、B及びCに記載した方法と同様にして、3-エチル-3-オキセタンメタノール (TCI-US) (3.5 g, 30 mmol)を、トリエチルアミン (6.6 g, 60 mmol) と反応させ、そして NaCN (2.2 g, 46mmol)で無水ジメチルスルホキシド中で130 °Cで処理し、次いで、DIBAL (ヘプタン中1 M、27 mL, 27 mmol)と、ジクロロメタン中で0 °Cにて反応させ、(3-エチル-オキセタン-3-イル)-アセトアルデヒドを淡黄色固形分として提供した (収量: 2.5 g, 3工程に対して26%)。

【0756】

工程B

例1aに記載した方法と同様にして、グリシン *tert*-ブチルエステル (1 g, 7.8 mmol)を、(3-エチル-オキセタン-3-イル)-アセトアルデヒド (1 g, 7.8 mmol)と、 CH_2Cl_2 中で室温にて18時間反応させ、[2-(3-エチル-オキセタン-3-イル)-エト-(*E*)-イリデンアミノ]-酢酸 *tert*-ブチルエステルを黄色オイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

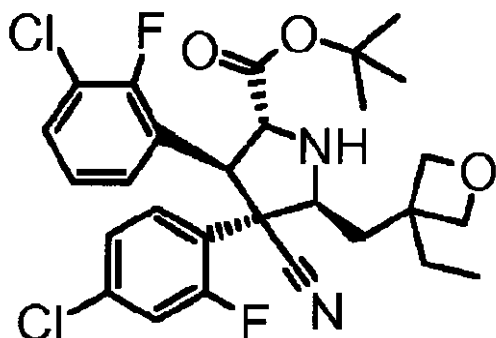
【0757】

例113b

中間体 *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの調製

40

【化 3 1 0】



10

M. W. 551.41

 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

【0 7 5 8】

例 1 0 0 b に記載した方法と同様にして、例 1 1 3 a において調製した [2-(3-エチル-オキシタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 7.8 mmol) を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.9 g, 6.2 mmol)、AgF (1.2 g, 9.5 mmol) 及びトリエチルアミン (2.2 mL, 16 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (7.5 mL) と、tert-ブタノール (10 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (2 g, 58%)。

20

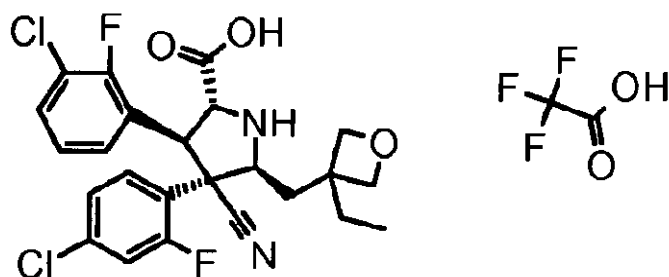
【0 7 5 9】

例 1 1 3 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

30

【化 3 1 1】



40

M. W. 495.36

 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 7 6 0】

例 2 5 a に記載した方法と同様にして、例 1 1 3 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 3.6 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R

50

,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(2 g, 91%)。

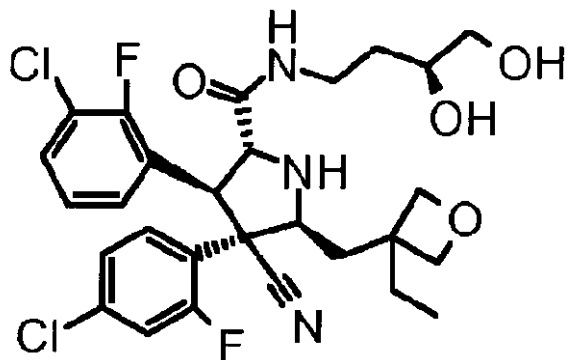
【0761】

例 1 1 3 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 1 2】

10



20

M. W. 582.47

$C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【0762】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 0 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1 g, 1.6 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミン (0.7 g, 5 mmol), HATU (1.1 g, 3 mmol) 及び iPr_2NEt (1.4 mL, 8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキシタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.56 g, 58%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 582.1733, 実測値: 582.1732

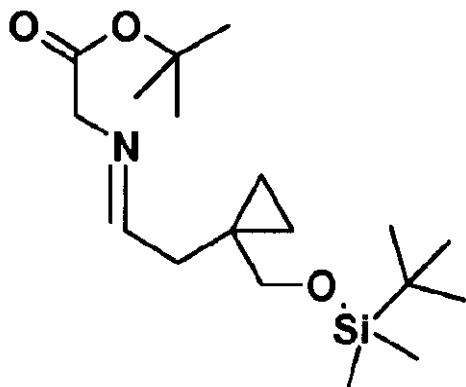
【0763】

例 1 1 4 a

中間体 [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 3 1 3】



10

M. W. 341.57 $C_{18}H_{35}NO_3Si$

【0 7 6 4】

工程 A

例 1 1 1 a、工程 A、工程 B、工程 C 及び工程 D に記載した方法と同様にして、1,1-ビス(ヒドロキシメチル)-シクロプロパン (Aldrich) (4 g, 39 mmol) を、塩化チオニル (14 g, 126 mmol) と、無水エチルエーテル中で 0 °C にて反応させ、その後、NaCN (2.4 g, 49 mmol) と、無水ジメチルスルホキシド中で反応させ、120 °C にて 1 8 時間反応させ、その後、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.4 g, 9 mmol) 及びイミダゾール (0.85 g, 13 mmol) と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、次いで、DIBAL (ヘプタン中 1 M, 8.3 mL, 8.3 mmol) と反応させ、0 °C にて、[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-アセトアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 1.3 g, 4 工程に対して 15%)。

20

【0 7 6 5】

工程 B

例 1 a に記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.75 g, 5.7 mmol) を、[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-アセトアルデヒド (1.3 g, 5.7 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 1 8 時間反応させ、[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

30

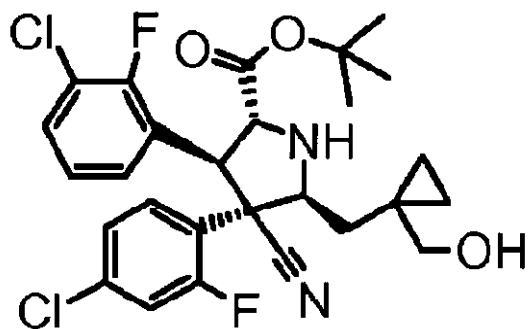
【0 7 6 6】

例 1 1 4 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 3 1 4】



10

M. W. 537.44

 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

【0 7 6 7】

例 1 0 0 b に記載した方法と同様にして、例 1 1 4 a において調製した[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 5.7 mmol)を、例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.4 g, 4.6 mmol)、AgF (0.89 g, 7.1 mmol)及びトリエチルアミン (1.6 mL, 12 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて 1 8 時間反応させ、次いで、DBU (5 mL)とtert-ブタノール (20 mL)中で100 °Cにて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (0.4 g, 30%)。

20

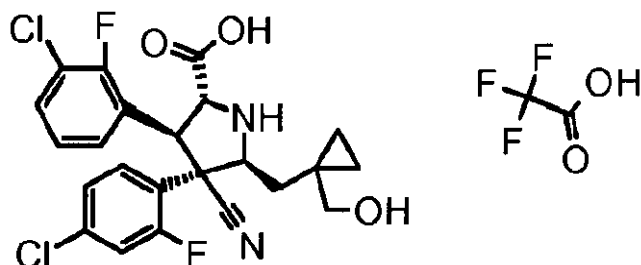
【0 7 6 8】

例 1 1 4 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

30

【化 3 1 5】



40

M. W. 481.33

 $C_{23}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 7 6 9】

例 2 5 a に記載した方法と同様にして、例 1 1 4 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.74 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応さ

50

せ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.4 g, 91%)。

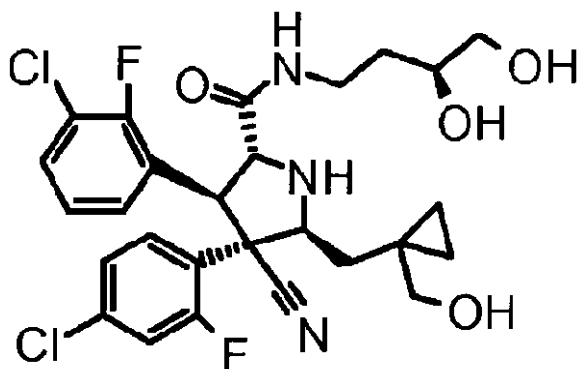
【0770】

例 1 1 4 d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 1 6】

10



20

M. W. 568.45

$C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【0771】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 1 4 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.67 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.29 g, 2 mmol), HATU (0.46 g, 1.2 mmol) 及び iPr_2NEt (0.58 mL, 3.4 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 40%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 568.1576, 実測値: 568.1578

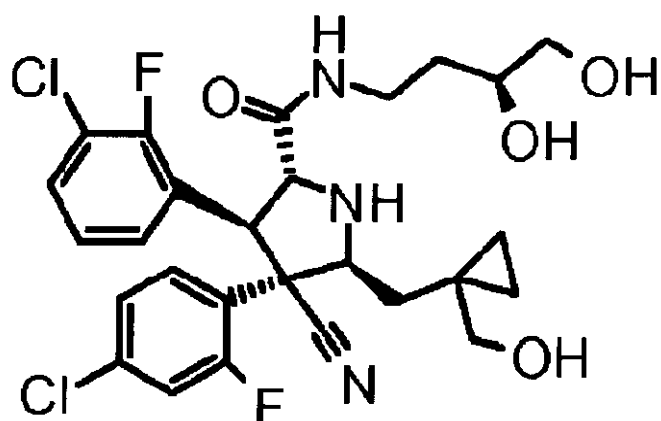
【0772】

例 1 1 4 e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 3 1 7】



10

M. W. 568.45

 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 7 7 3】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.12 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(46 mg, 38%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (48 mg, 40%)提供した。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 568.1576, 実測値: 568.1578

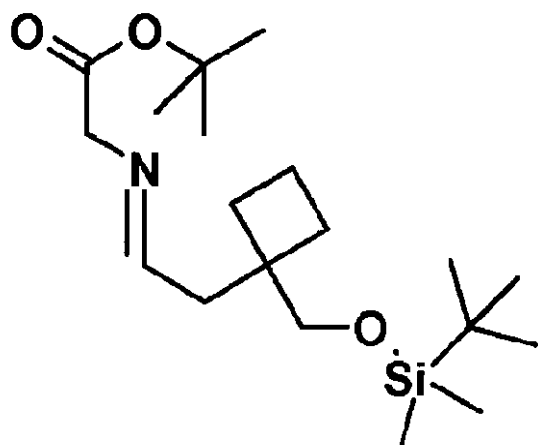
【0 7 7 4】

30

例 1 1 5 a

中間体 [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 3 1 8】



40

50

M. W. 355.60 $C_{19}H_{37}NO_3Si$

【0775】

工程 A

例 1 1 1 a、工程 A、工程 B、工程 C 及び工程 D に記載した方法と同様にして、1,1-ビス(ヒドロキシメチル)-シクロブタン (Waterstone) (3.8 g, 33 mmol) を、塩化チオニル (8 g, 72 mmol) と、無水エチルエーテル中で 0 °C にて反応させ、その後、NaCN (2 g, 41 mmol) と、無水ジメチルスルホキシド中で、120 °C にて 18 時間反応させ、その後、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1 g, 6 mmol) 及びイミダゾール (1 g, 15 mmol) でジクロロメタン中で室温にて処理し、その後、DIBAL (ヘプタン中 1 M, 6.4 mL, 6.4 mmol) と、0 °C にて反応させ、[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-アセトアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.48 g, 4 工程に対して 6%)。

10

【0776】

工程 B

例 1 a に記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.26 g, 2 mmol) を、[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-アセトアルデヒド (0.48 g, 2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 18 時間反応させ、[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.71 g, 100%)。

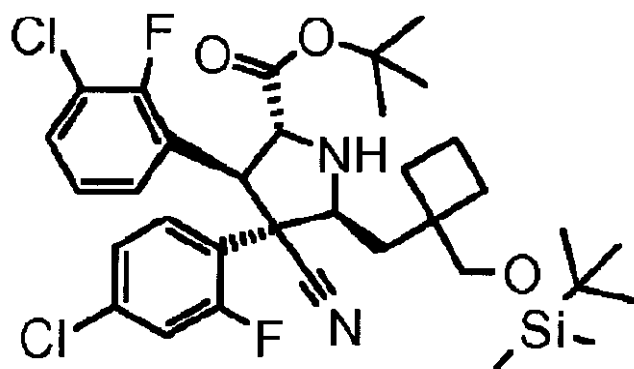
【0777】

例 1 1 5 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 3 1 9】

20



30

M. W. 665.73

$C_{34}H_{44}Cl_2F_2N_2O_3Si$

【0778】

例 1 0 0 b に記載した方法と同様にして、例 1 1 5 a において調製した [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (0.71 g, 2 mmol) を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.49 g, 1.6 mmol)、AgF (0.3 g, 2.4 mmol) 及びトリエチルアミン (0.55 mL, 4 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、DBU (1 mL) と、tert-ブタノール (15 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色ガムとして提供した (0.7 g, 67%)。

40

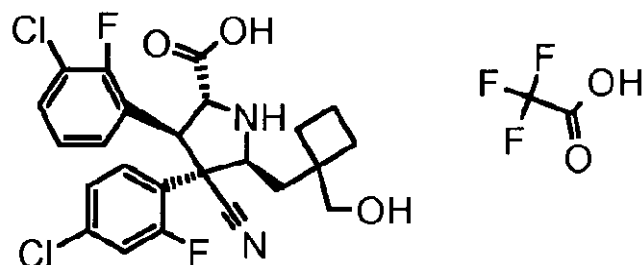
50

【0779】

例 1 1 5 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 3 2 0】



10

M. W. 495.36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0780】

20

例 2 5 a に記載した方法と同様にして、例 1 1 5 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.7 g, 1 mmol) を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.6 g, 100%)

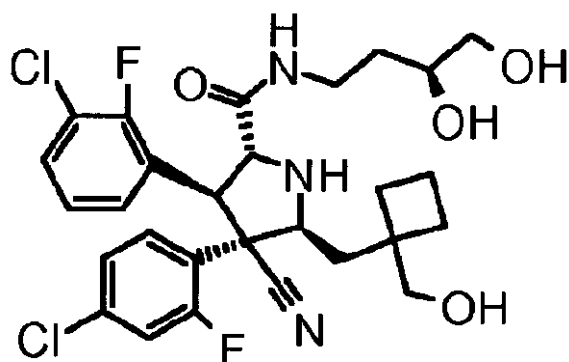
【0781】

例 1 1 5 d

30

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 2 1】



40

M. W. 582.48

$C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【0782】

50

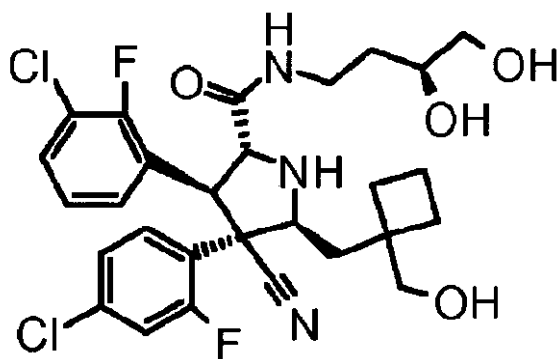
例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 1 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.43 g, 3 mmol), HATU (0.67 g, 1.8 mmol) 及び iPr₂NEt (0.86 mL, 4.9 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.32 g, 56%)。

10

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 582.1733, 実測値: 582.1733
【0783】

例 1 1 5 e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化 3 2 2】



20

30

M. W. 582.48 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄
【0784】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.25 g) をキラル SFC クロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (104 mg, 41%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (103 mg, 41%) 提供した。

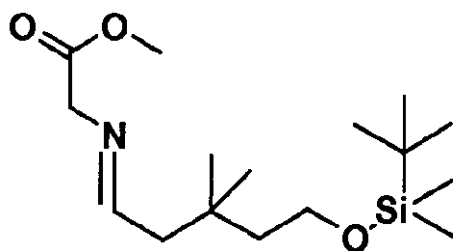
40

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 582.1733, 実測値: 582.1733
【0785】

例 1 1 6 a

中間体 [5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 メチルエステルの調製

【化 3 2 3】



10

M. W. 315.53 $C_{16}H_{33}NO_3Si$

【0 7 8 6】

工程 A

3,3-ジメチルグルタル酸 (Aldrich) (5.1 g, 32 mmol)の無水テトラヒドロフラン (100 mL)中の溶液に、0 °Cにて、 $BH_3 \cdot THF$ の溶液 (1 M, 100 mL, 100 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて18時間反応させた。HCl水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc)によって精製し、3,3-ジメチル-ペンタン-1,5-ジオールを無色のオイルとして提供した (1.5 g, 34%)。

20

【0 7 8 7】

工程 B

3,3-ジメチル-ペンタン-1,5-ジオール (1.5 g, 11 mmol)及びイミダゾール (1.4 g, 20 mmol)のジクロロメタン (50 mL)中の混合物に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.7 g, 11 mmol)を添加した。反応混合物を、室温にて2時間反応させた。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (2.7 g, 100%)。

【0 7 8 8】

30

工程 C

塩化オキサリル (0.97 mL, 11 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 °Cにて、ジメチルスルホキシド (1.6 mL, 22 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して加えた。5分間後に、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール (2.5 g, 10 mmol)のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を、滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cにて15分間攪拌した。トリエチルアミン (5 mL, 36 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温にて45分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンを抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮して、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタナールを淡黄色オイルとして提供した (収量: 1.75 g, 71%)。

40

【0 7 8 9】

工程 D

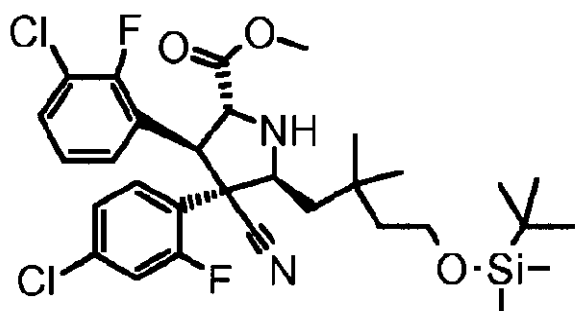
例 1aに記載した方法と同様にして、グリシンメチルエステルヒドロクロリド (0.9 g, 7.2 mmol)を、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタナール (1.75 g, 7.2 mmol)及びトリエチルアミン (1.49 mL, 11 mmol)と、 CH_2Cl_2 中で室温にて18時間反応させ、[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.3 g, 100%)。

【0 7 9 0】

50

例 1 1 6 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製
【化 3 2 4】



10

M. W. 625.66

 $C_{31}H_{40}Cl_2F_2N_2O_3Si$

【0 7 9 1】

20

例 1 c に記載した方法と同様にして、例 1 1 6 a において調製した[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステル (6.4 mmol) を、例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.58 g, 5.1 mmol)、AgF (1g, 7.8 mmol) 及びトリエチルアミン (1.8 mL, 13 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 4 8 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを黄色ガムとして提供した (1.6 g, 50%)。

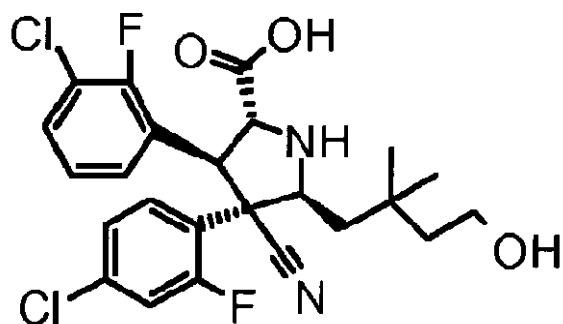
【0 7 9 2】

30

例 1 1 6 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化 3 2 5】



40

M. W. 483.35

 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

50

【0793】

テトラヒドロフラン(10 mL)中の例116bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.7 g, 1.1 mmol)に、TBAF (1.34 mL, 1.3 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M, Aldrich)を添加した。反応混合物を室温にて18時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL)中に溶解させ、LiOH (10 mL, 10 mmol)の水溶液 (1 M)を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物のHCl水溶液によりpHを約4~5に調整した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との分割させた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮して、中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸を淡黄色固形分として提供した (0.3 g, 54%)。

10

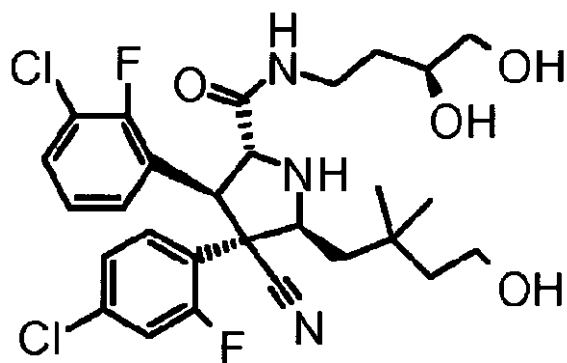
【0794】

例116d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化326】

20



30

M. W. 584.49

C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄

【0795】

例42c及び42dに記載した方法と同様にして、例116cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.18 g, 0.36 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.16 g, 1 mmol), HATU (0.25 g, 0.65 mmol)及びiPr₂NEt (0.07 mL, 0.43 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 54%)。

40

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺]) : 584.1889, 実測値: 584.1889

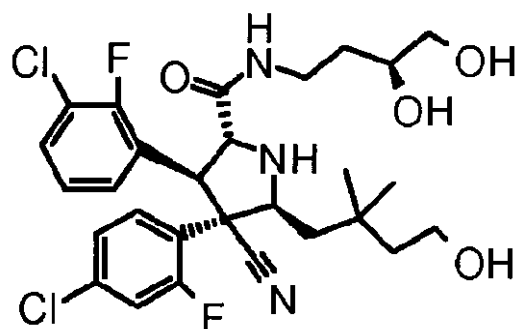
【0796】

例116e

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-

50

4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化 3 2 7】



10

M. W. 584.49

 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 7 9 7】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.35 g) を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (157 mg, 45%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (155 mg, 44%) 提供した。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 584.1889, 実測値: 584.1891

【0 7 9 8】

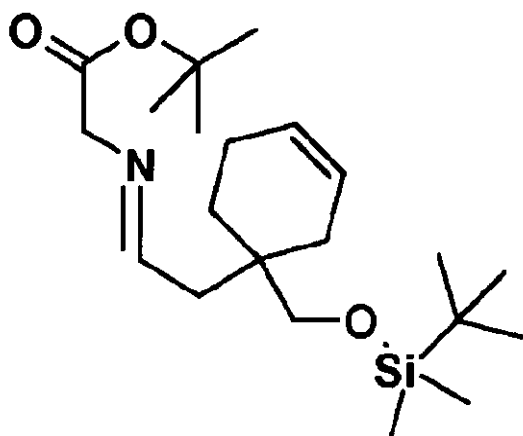
20

30

例 1 1 7 a

中間体 [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 3 2 8】



40

M. W. 381.64

 $C_{21}H_{39}NO_3Si$

50

【0799】

工程 A

例 1 1 1 a、工程 A、工程 B、工程 C 及び工程 D に記載した方法と同様にして、3-シクロヘキセン-1,1-ジメタノール (Aldrich) (5.3 g, 37 mmol) を、塩化チオニル (15 g, 135 mmol) と、無水エチルエーテル中で 0 °C にて反応させ、その後、NaCN (3 g, 61 mmol) と、無水ジメチルスルホキシド中で 120 °C にて 18 時間反応させ、その後、tert-ブチルジメチルクロロシラン (3.9 g, 26 mmol) 及びイミダゾール (2.4 g, 36 mmol) で、ジクロロメタン中で室温にて処理し、その後、DIBAL (ヘプタン中 1 M, 26 mL, 26 mmol) と 0 °C にて反応させ、1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エンカルブアルデヒドを淡黄色オイルとして提供した (収量: 6 g, 4 つの工程に対して 64%)。

10

【0800】

工程 B

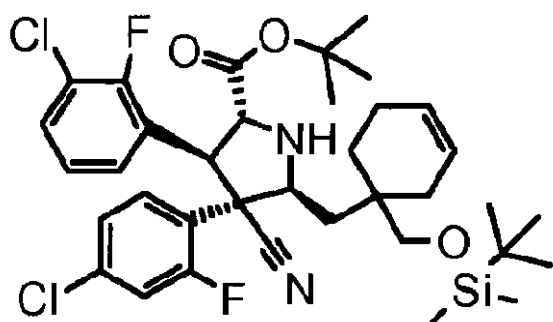
例 1 a に記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.2 g, 9 mmol) を、1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エンカルブアルデヒド (2.5 g, 9 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 18 時間反応させ、[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを淡黄色オイルとして提供した (3.5 g, 100%)。

【0801】

例 1 1 7 b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 3 2 9】



30

M. W. 691.77

C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₂O₃Si

【0802】

例 1 0 0 b に記載した方法と同様にして、例 1 1 7 a において調製した [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (3.5 g, 9 mmol) を、例 5 2 a において調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 7 mmol)、AgF (1.4 g, 11 mmol) 及びトリエチルアミン (2.6 mL, 19 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL) 中で室温にて 18 時間反応させ、次いで、DBU (9 mL) と、tert-ブタノール (10 mL) 中で 100 °C にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (2.6 g, 51%)。

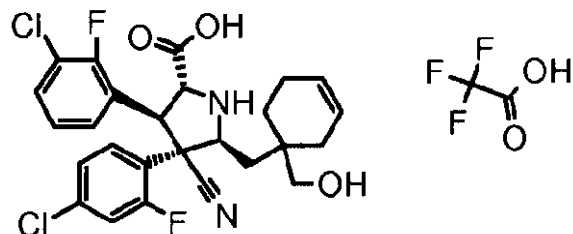
50

【0803】

例 1 1 7 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化 3 3 0】



10

M. W. 521.40 $C_{26}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0804】

例 2 5 aに記載した方法と同様にして、例 1 1 7 bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.6 g, 3.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.2 g, 92%)。

20

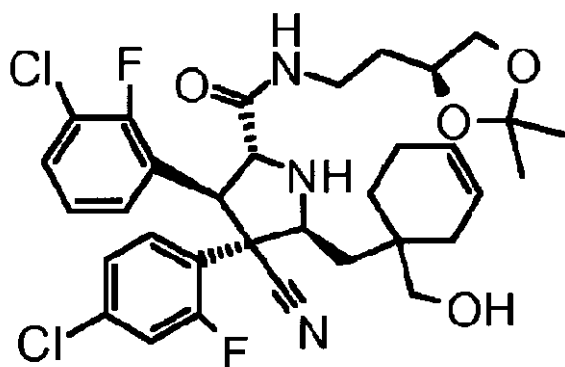
【0805】

例 1 1 7 d

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

30

【化 3 3 1】



40

M. W. 648.58 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

【0806】

例 1 1 7 cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-

50

- (4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1 g, 1.6 mmol), HATU (1.07 g, 2.8 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.37 mL, 7.8 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の混合物を室温にて 18 時間攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、水性層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (5 mL) 中に溶解させ、そして水性飽和 K_2CO_3 (5 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.48 g, 47%)。

10

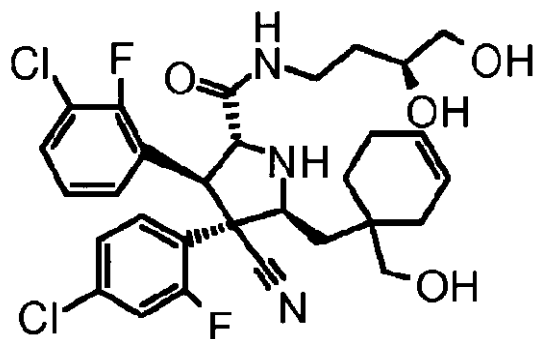
【0807】

例 117 e

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化332】

20



30

M. W. 608.51

$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

【0808】

例 42 d に記載した方法と同様にして、例 117 d において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.2 g, 0.3 mmol) を、 HCl 水溶液 (1 N, 1 mL, 1 mol) と、テトラヒドロフラン中で (9 mL) 室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.14 g, 75%)。

40

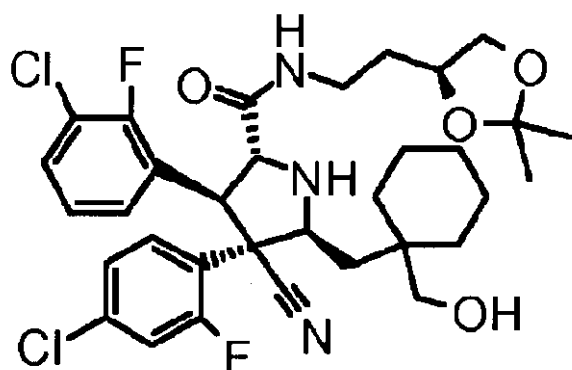
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$) : 608.1889, 実測値: 608.1888

【0809】

例 118 a

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化 3 3 3】



10

M. W. 650.60

 $C_{33}H_{39}Cl_2F_2N_3O_4$

【0810】

例 1 1 7 d において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.28 g, 0.43 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 中の溶液に、PtO₂ (0.1 g) を添加した。懸濁液を、H₂ 雰囲気下 (50 psi) に 1 時間激しく混合した。混合物を、セライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.27 g, 96%)。

20

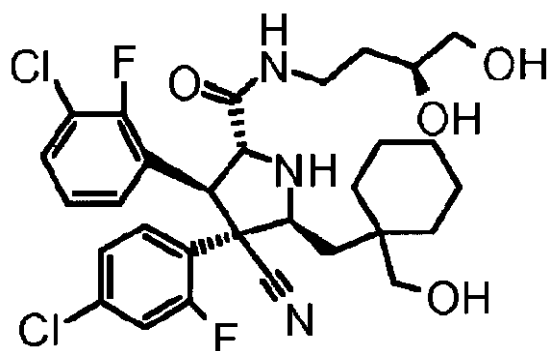
【0811】

例 1 1 8 b

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化 3 3 4】



40

M. W. 610.51

 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【0812】

例 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 1 8 a において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(

50

1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.27 g, 0.4 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 1mL, 1 mol)と、テトラヒドロフラン (9 mL)中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として 提供した(0.23 g, 91%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺]) : 610.2046, 実測値: 610.2042

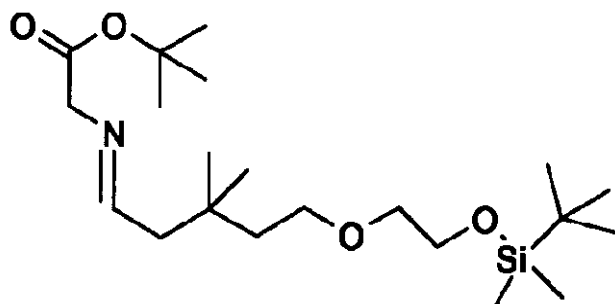
【0813】

例 1 1 9 a

中間体 [5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタ-1(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化335】

10



20

M. W. 401.67 C₂₁H₄₃NO₄Si

【0814】

工程 A

例 1 1 6 a、工程 Aにおいて調製した3,3-ジメチル-ペンタン-1,5-ジオール (1.5 g, 11 mmol)の無水ジメチルホルムアミド (15 mL)中に溶液に、NaH (60%, 0.68 g, 17 mmol)を添加した。混合物を室温にて15分間攪拌し、その後、(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (3.3 g, 14 mmol)を添加した。混合物を、室温にて1時間攪拌した。水を添加した。混合物を酢酸エチルにより2回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3)により精製し、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オールを黄色オイルとして提供した (0.3 g, 9%)。

30

【0815】

工程 B

塩化オキサリル (0.1 mL, 1 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (0.16 mL, 2.2 mmol)のジクロロメタン (1 mL)中の溶液を滴下して加えた。5分後に、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール (0.3 g, 1 mmol)のジクロロメタン (1 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cにて15分間攪拌した。トリエチルアミン (0.5 mL, 3.6 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温へと温め、室温で45分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層を、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮し、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタナールを黄色オイルとして提供した (収量: 0.27 g, 94%)。

40

【0816】

工程 C

例 1 aに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.13 g, 1 mmol

50

)を、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタナール (0.27 g, 1 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて18時間反応させ、[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.4 g, 100%)。

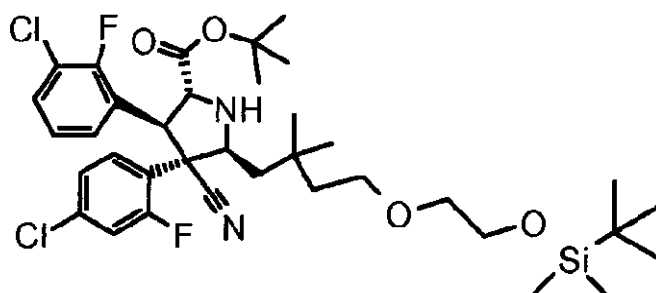
【0817】

例 119b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5- {4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2,2-ジメチル-ブチル} -3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化336】

10



20

M. W. 711.80

C₃₆H₅₀Cl₂F₂N₂O₄Si

【0818】

例 100bに記載した方法と同様にして、例 119aにおいて調製した[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル(0.4 g, 1 mmol)を、例 52aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.3 g, 1 mmol)、AgF (0.2 g, 1.5 mmol)及びトリエチルアミン (0.3 mL, 2.4 mmol)と、ジクロロメタン (50 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (1 mL)と、tert-ブタノール(2 mL)中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5- {4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2,2-ジメチル-ブチル} -3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色ガムとして提供した(0.49 g, 60%)。

30

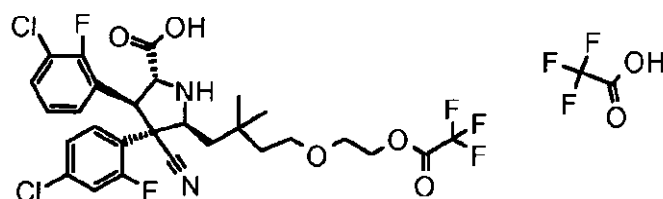
【0819】

例 119c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5- {2,2-ジメチル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセトキシ)-エトキシ]-ブチル} -ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化337】

40



M. W. 483.35

C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₃·C₂HF₃O₂

50

【0820】

例119bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-{4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2,2-ジメチル-ブチル}-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.49 g, 0.55 mmol)のジクロロメタン (3 mL)中の溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3 mL)を添加した。反応混合物を室温にて18時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-{2,2-ジメチル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセトキシ)-エトキシ]-ブチル}-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色オイルとして提供した (0.37 g, 97%)。

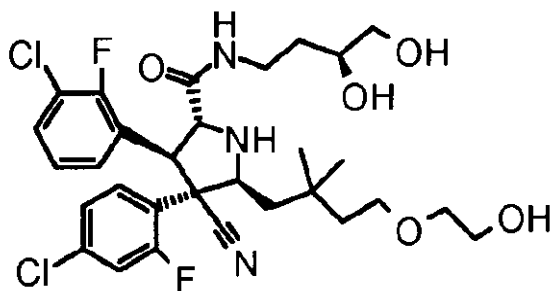
10

【0821】

例119d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化338】



20

M. W. 628.54

$C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_5$

【0822】

30

例117d及び117eに記載した方法と同様にして、例119cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-{2,2-ジメチル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセトキシ)-エトキシ]-ブチル}-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.37 g, 0.58 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.4 g, 1 mmol)及びiPr₂NEt (0.5 mL, 2.9 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、飽和K₂CO₃水溶液でテトラヒドロフラン中で処理し、次いで、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを淡黄色固形分として提供した (90 mg, 25%)。

40

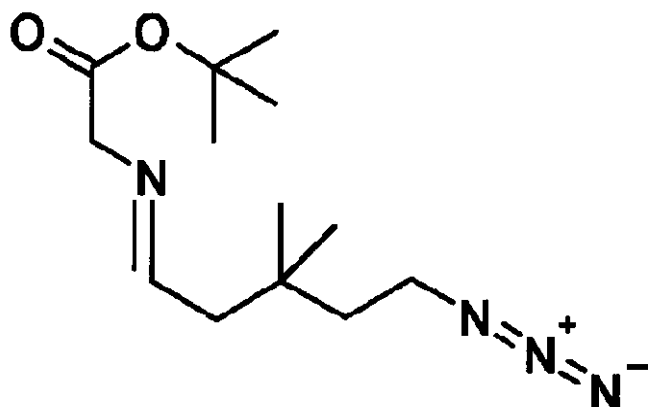
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₀H₃₇Cl₂F₂N₃O₅+ H [(M+H)⁺]) : 628.2151, 実測値: 628.2150

【0823】

例120a

中間体 [5-アジド-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 3 3 9】



10

M. W. 268.36 $C_{13}H_{24}N_4O_2$

【0 8 2 4】

工程 A

例 1 1 6 a、工程 B において調製した 5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール (1.1 g, 5 mmol) 及び トリエチルアミン (1.39 mL, 10 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、0 °C で、メタンスルホニルクロリド (Aldrich) (0.46 mL, 6 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) を添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を希 HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮し、メタンスルホン酸 5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンチルエステルを黄色オイルとして提供した (1.48 g, 99%)。

20

【0 8 2 5】

工程 B

メタンスルホン酸 5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンチルエステル (1.48 g, 4.96 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、NaN₃ (1.6 g, 25 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 1 8 時間加熱した。混合物を冷却し、水を添加した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、(5-アジド-3,3-ジメチル-ペンチルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シランを黄色オイルとして提供した (0.8 g, 67%)。

30

【0 8 2 6】

工程 C

(5-アジド-3,3-ジメチル-ペンチルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン (0.8 g, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中の溶液に、TBAF (4.9 mL, 4.9 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 M, Aldrich) を添加した。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3) で精製し、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (0g, 76%)。

40

【0 8 2 7】

工程 D

塩化オキサリル (0.24 mL, 2.7 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (12 mL) 中の溶液に、-78 °C にて、ジメチルスルホキシド (0.38 mL, 5.5 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液を滴下して加えた。5 分後に、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール (0.39 g, 2.5 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を -78 °C で 1 5 分間攪拌した。トリエチルアミン (1.2 mL, 9 mmol) を添加し、そして反応混合物

50

をゆっくりと室温まで温め、そして室温で45分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮し、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタナールを黄色オイルとして提供した (収量: 0.38 g, 99%)。

【0828】

工程 C

例1aに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.32 g, 2.45 mmol) を、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタナール (0.38 g, 2.45 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて18時間反応させ、[5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを黄色オイルとして提供した (0.65 g, 100%)。

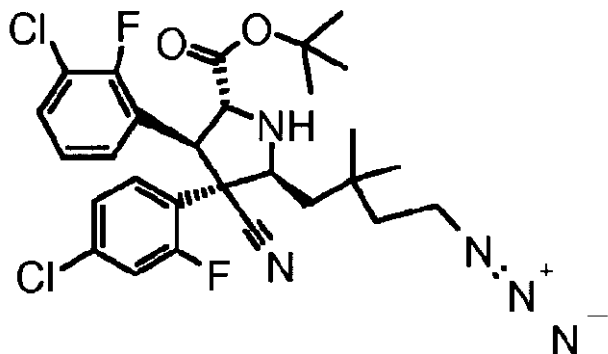
10

【0829】

例120b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化340】



20

30

M. W. 578.49

C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₅O₂

【0830】

例100bに記載した方法と同様にして、例120aにおいて調製した[5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (0.65 g, 2.45 mmol) を、例52aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.76 g, 2.45 mmol)、AgF (0.47 g, 3.7 mmol) 及びトリエチルアミン (0.55 mL, 6 mmol) と、ジクロロメタン (80 mL) 中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (3 mL) と、tert-ブタノール (3 mL) 中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色ガムとして提供した (0.5 g, 36%)。

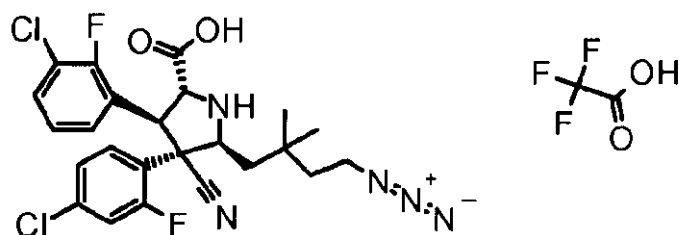
40

【0831】

例120c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

【化 3 4 1】



10

M. W. 522.39 $C_{24}H_{23}Cl_2F_2N_5O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0 8 3 2】

例 2 5 a に記載した方法と同様にして、例 1 2 0 b において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.5 g, 0.86 mmol) を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色固形分として提供した (0.54 g, 96%)。

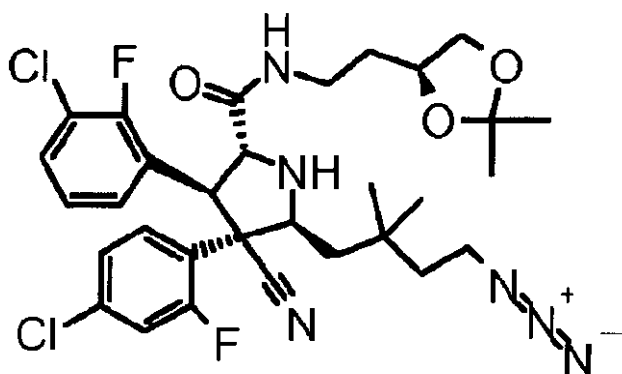
20

【0 8 3 3】

例 1 2 0 d

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化 3 4 2】



30

M. W. 649.57

 $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_3$

【0 8 3 4】

例 4 2 c に記載した方法と同様にして、例 1 2 0 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.54 g, 0.85 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.37 g, 2.54 mmol), HATU (0.58 g, 1.5 mmol) 及び iPr_2NEt (0.74 mL, 4.2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロ

50

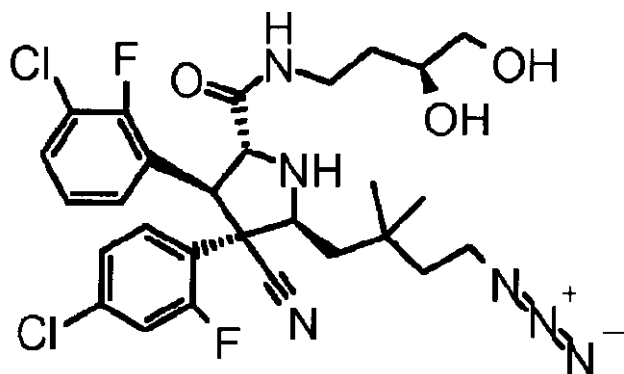
リジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドを淡黄色固形分として提供した (0.5 g, 91%)。

【0835】

例 1 2 0 e

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化343】



10

20

M. W. 609.50

$C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_6O_3$

【0836】

例 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 2 0 d において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (40 mg, 0.06 mmol) を、HCl 水溶液 (1 N, 3 mL, 3 mol) と、テトラヒドロフラン (7 mL) 中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (29 mg, 79%)。

30

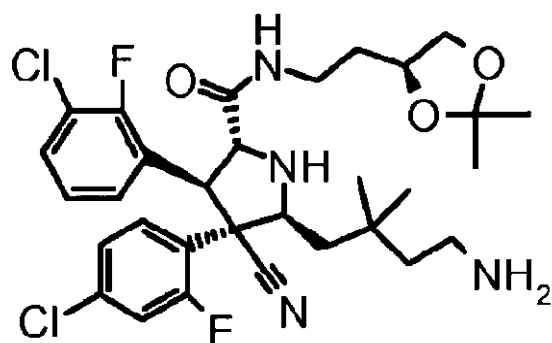
HRMS (ES⁺) m/z の計算値 ($C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$) : 609.1954, 実測値: 609.1954

【0837】

例 1 2 1 a

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化 3 4 4】



10

M. W. 623.58

 $C_{31}H_{38}Cl_2F_2N_4O_3$

【0 8 3 8】

例 1 1 8 a に記載した方法と同様にして、例 1 2 0 d において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.5 g, 0.77 mmol) を、PtO₂ 及び H₂ で酢酸エチル中で処理し、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ 2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを黒色ガムとして提供した (0.47 g, 98%)。

20

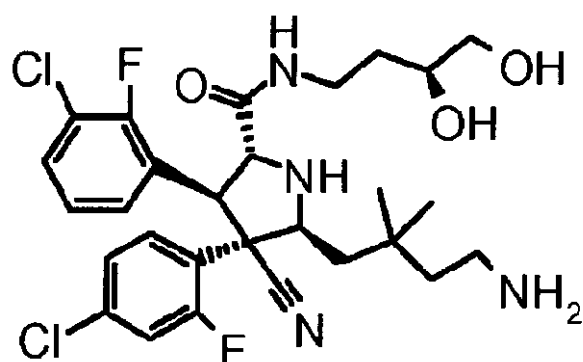
【0 8 3 9】

例 1 2 1 b

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ 2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 4 5】

30



40

M. W. 583.50

 $C_{28}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

【0 8 4 0】

例 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 2 1 a において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ 2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (50 mg, 0.08 mmol) を、HCl 水溶液 (1 N, 3 mL,

50

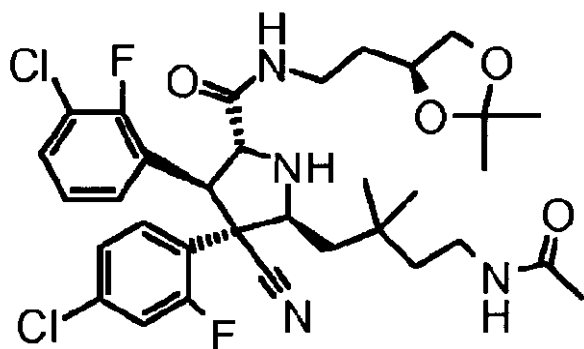
3 mol)と、テトラヒドロフラン (7 mL) 中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した(29 mg, 62%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₄Cl₂F₂N₄O₃+ H [(M+H)⁺]) : 583.2049, 実測値: 583.2047
【0841】

例 1 2 2 a

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製
【化346】

10



20

M. W. 665.61

C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₄

【0842】

例 1 2 1 a において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (60 mg, 0.096 mmol) 及びトリエチルアミン (0.033 mL, 0.24 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、アセチルクロリドを添加した (0.08 mL, 0.11 mmol)。反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、水を添加した。混合物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc 中2% MeOH) で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドをオフホワイト色のガムとして提供した (60 mg, 94%)。

30

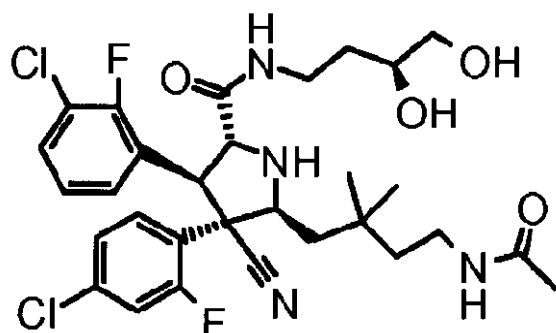
【0843】

例 1 2 2 b

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

40

【化 3 4 7】



M. W. 625.54

 $C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

【0 8 4 4】

例 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 2 2 a において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ 2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (60 mg, 0.09 mmol) を、HCl 水溶液 (1 N, 1 mL, 1 mol) と、テトラヒドロフラン (5 mL) 中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ 2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として 提供した (50 mg, 89%)。

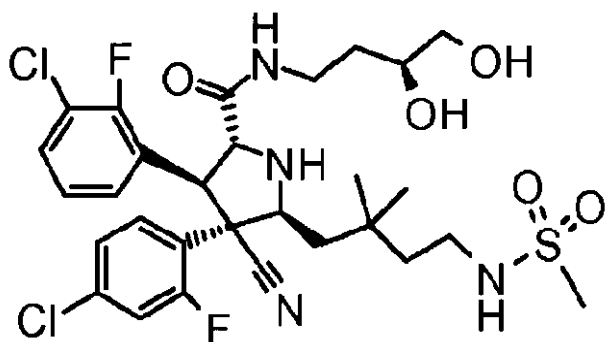
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4 + H [(M+H)^+]$): 625.2155, 実測値: 625.2151

【0 8 4 5】

例 1 2 3

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ 2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 4 8】



M. W. 661.59

 $C_{29}H_{36}Cl_2F_2N_4O_5S$

【0 8 4 6】

例 1 2 2 a 及び 1 2 2 b に記載した方法と同様にして、例 1 2 1 a において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ 2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (60 mg, 0.096 mmol) を、トリエ

チルアミン及びメタンスルホニルクロリド (13 mg, 0.11 mmol) と、ジクロロメタン中で反応させ、次いで、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (57 mg, 90%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₆Cl₂F₂N₄O₅S+ H [(M+H)⁺]) : 661.1825, 実測値: 661.1821

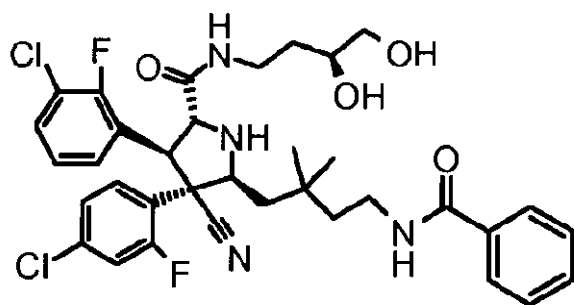
【0847】

例124

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-ベンゾイルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

10

【化349】



20

M. W. 687.61

C₃₅H₃₈Cl₂F₂N₄O₄

【0848】

例122a及び122bに記載した方法と同様にして、例121aにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (80 mg, 0.13 mmol) を、トリエチルアミン及びベンゾイルクロリド (22 mg, 0.16 mmol) と、テトラヒドロフラン中で反応させ、次いで、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-ベンゾイルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (57 mg, 90%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₅H₃₈Cl₂F₂N₄O₄+ H [(M+H)⁺]) : 687.2311, 実測値: 687.2308

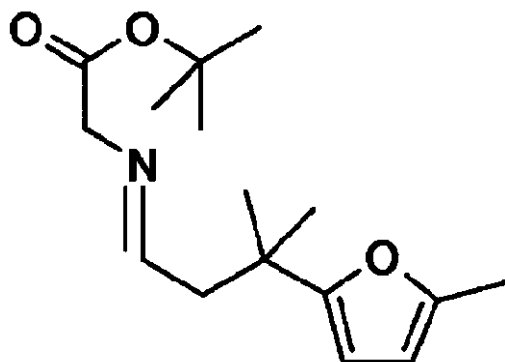
【0849】

例125a

中間体 [3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

40

【化 3 5 0】



10

M. W. 279.38 $C_{16}H_{25}NO_3$

【0 8 5 0】

工程 A

ジメチルマロネート (6.5 g, 49 mmol)、2-アセチル-5-メチルフラン (6.1 g, 49 mmol) 及びピリジン (16 g, 200 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 中の溶液に、0 °C にて、 $TiCl_4$ (100 mL, 100 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 M) と、1 時間にわたって添加した。添加が完了した後に、反応混合物を徐々に室温まで温め、そして 18 時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;10) によって精製し、2-[1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチリデン]-マロン酸ジメチルエステルを黄色のオイルとして提供した (3.7 g, 32%)。

20

【0 8 5 1】

工程 B

CuI (7.61 g, 40 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の懸濁液に、-50 °C でメチルマグネシウムクロリド (3 M, 27 mL, 80 mmol) を 15 分間にわたって添加した。添加の完了後に、反応混合物を徐々に室温まで温め、そして 20 分間攪拌した。その後、混合物の温度を -50 °C に下げ、2-[1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチリデン]-マロン酸ジメチルエステル (3.7 g, 15.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、3 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加して、反応をクエンチした。混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮して、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:20, 1:10) により精製し、2-[1-メチル-1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチル]-マロン酸ジメチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.5 g, 63%)。

30

【0 8 5 2】

工程 C

2-[1-メチル-1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチル]-マロン酸ジメチルエステル (2.5 g, 9.8 mmol) の DMSO (30 mL) 中の溶液に、 $LiCl$ (1 g, 23.7 mmol) 及び H_2O (0.17 mL, 9.8 mmol) を添加した。反応混合物を 170 °C で 3 時間加熱し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:20, 1:20) により精製し、3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-酪酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.5 g, 78%)。

40

【0 8 5 3】

50

工程 D

3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-酪酸メチルエステル (1.5 g, 7.8 mmol)の無水テトラヒドロフラン (50 mL)中の溶液に、0 °Cで、LiAlH₄ (10 mL, 10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を0 °Cで1時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮して3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブタン-1-オールを黄色のオイルとして提供した (1.2 g, 77%)。

【0854】

工程 E

塩化オキサリル (0.91 g, 7.1 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (1 mL, 14.3 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して加えた。5分後に、3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブタン-1-オール(1.2 g, 7.1 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cで15分間攪拌した。トリエチルアミン (3.6 mL, 26 mmol)を添加し、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で45分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮して3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブチルアルデヒドを黄色のオイルとして提供した (収量: 1 g, 83%)。

【0855】

工程 F

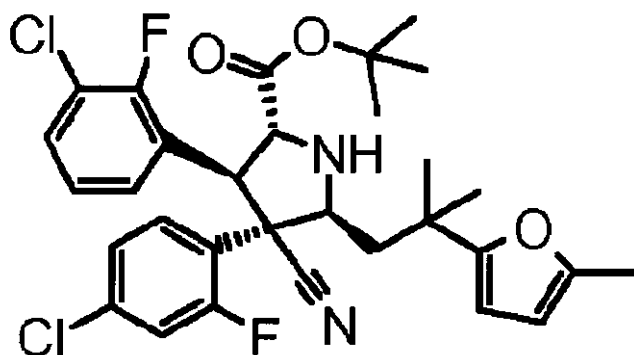
例1aに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.79 g, 6 mmol)を、3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブチルアルデヒド (1 g, 6 mmol)を、CH₂Cl₂中で室温にて5時間反応させ、[3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.7 g, 100%)。

【0856】

例125b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化351】



M. W. 589.52

C₃₁H₃₂Cl₂F₂N₂O₃

【0857】

例100bに記載した方法と同様にして、例125aにおいて調製した[[3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.7 g, 6 mmol)を、例52aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.48 g, 4.8 mmol)、AgF (0.9 g, 7

mmol)及びトリエチルアミン (1.7 mL, 12 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (5.7 mL)と、tert-ブタノール (10 mL)中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを黄色固形分として提供した (1.3 g, 46%)。

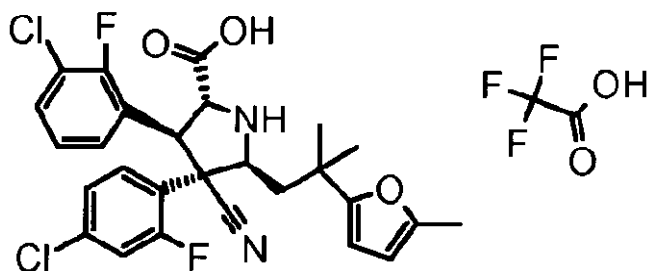
【0858】

例125c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

10

【化352】



20

M. W. 533.41 $C_{27}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【0859】

例25aに記載した方法と同様にして、例125bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.3 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にてrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を褐色固形分として提供した (1.3 g, 92%)。

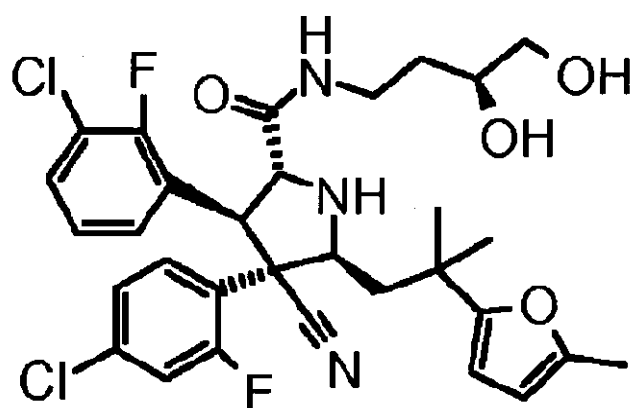
30

【0860】

例125d

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化 3 5 3】



10

M. W. 620.52

 $C_{31}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【0861】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 2 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 0.93 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.4 g, 2.8 mmol), HATU (0.6 g, 1.7 mmol) 及び iPr_2NEt (0.8 mL, 4.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.16 g, 29%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 620.1889, 実測値: 620.1889

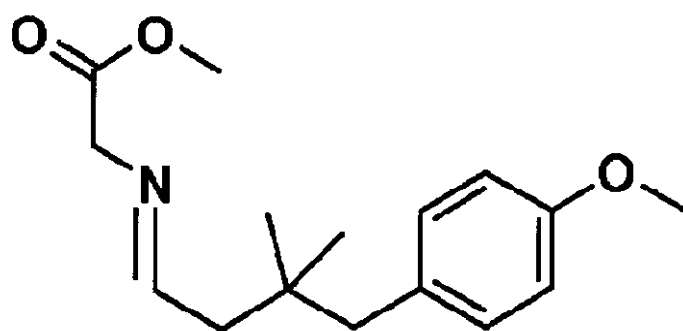
【0862】

30

例 1 2 6 a

中間体 [4-(4-メトキシ-フェニル)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステルの調製

【化 3 5 4】



40

M. W. 277.37

 $C_{16}H_{23}NO_3$

【0863】

工程 A

50

アルゴン下に、NaOH (2.8 g, 70 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード (0.6 g, 1.6 mmol) のベンゼン (8 mL) 及び H₂O (2.8 mL) 中の混合物を 70 °C に加熱し、均質混合物を形成した。4-メトキシベンジルクロリド (Aldrich) (10 g, 64 mmol) 及び イソブチロアルデヒド (5.76 g, 80 mmol) のベンゼン (22 mL) 中の混合物を滴下して加えた。得られた反応混合物を 70 °C で 3 時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;30) により精製し、2-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオンアルデヒドを無色のオイルとして提供した (4.1 g, 33%)。

【0864】

工程 B

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (14.6 g, 42 mmol) の無水テトラヒドロフラン (60 mL) 中の混合物に、0 °C で、LiHMDS (42 mL, 42 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1 M) を滴下して加えた。添加の完了後に、反応混合物を 0 °C で 20 分間攪拌した。その後、2-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオンアルデヒド (4.1 g, 21 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:30, 1:20) によって精製し、黄色いオイルを提供した (3.5 g)。オイルを HCl 水溶液 (2 N, 50 mL, 100 mmol) 及び テトラヒドロフラン (50 mL) の溶液に溶解させた。反応混合物を 1 時間加熱還流し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水とで分割した。有機層を分離し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:10, 1:5) によって精製し、3-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-ブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (2.1 g, 47%)。

【0865】

同様の転化は US6531494 に報告されており、そして記載された手順を変更なしに使用した。

【0866】

工程 C

例 1 a に記載した方法と同様にして、グリシンメチルエステルヒドロクロリド (1.25 g, 10 mmol) を、3-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-ブチルアルデヒド (2.1 g, 10 mmol) 及び トリエチルアミン (2.2 g, 20 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 5 時間反応させ、[4-(4-メトキシ-フェニル)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチル エステルを無色のオイルとして提供した (2.7 g, 97%)。

【0867】

例 1 2 6 b

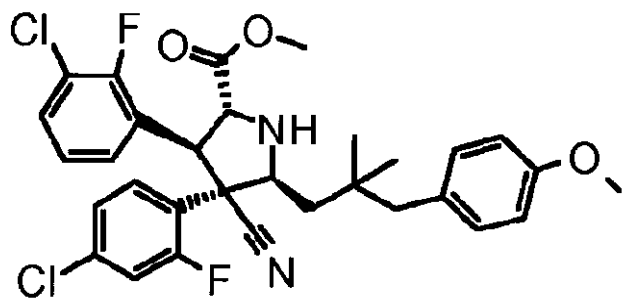
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

10

20

30

【化 3 5 5】



10

M. W. 587.50

 $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

【0868】

例 1 c に記載した方法と同様にして、例 1 2 6 a において調製した[4-(4-メトキシ-フェニル)-3,3-ジメチル-プト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステル(2.7 g, 9.7 mmol)を、例 5 2 a において調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (3.1 g, 10 mmol)、AgF (1.27 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (6 g, 60 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを黄色固形分として提供した (4 g, 70%)。

20

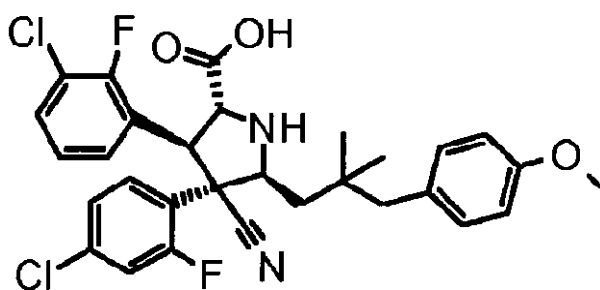
【0869】

例 1 2 6 c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化 3 5 6】

30



40

M. W. 573.47

 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

【0870】

テトラヒドロフラン(60 mL)中で、例 1 2 6 b において調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (4 g, 6.8 mmol)に、NaOH (20 mL, 20 mmol)の水溶液 (1 N)及びメタノール (20 mL)を添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌した。混合物のpHを約4~5にHCl水溶液により調節した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分

50

離し、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮して、*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸を淡黄色固形分として提供した (4 g, 100%)。

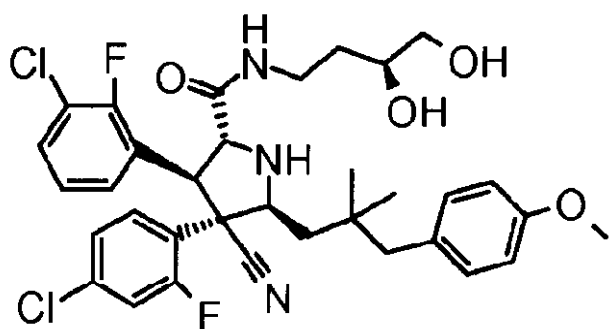
【0871】

例 1 2 6 d

rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化357】

10



20

M. W. 660.59

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

【0872】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 2 6 c において調製した *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.5 g, 0.87 mmol) を、2-((*S*)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.6 g, 1.7 mmol) 及び *i*Pr₂NEt (0.45 mL, 2.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((*S*)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.16 g, 29%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+H)^+]$) : 660.2202, 実測値: 660.2198

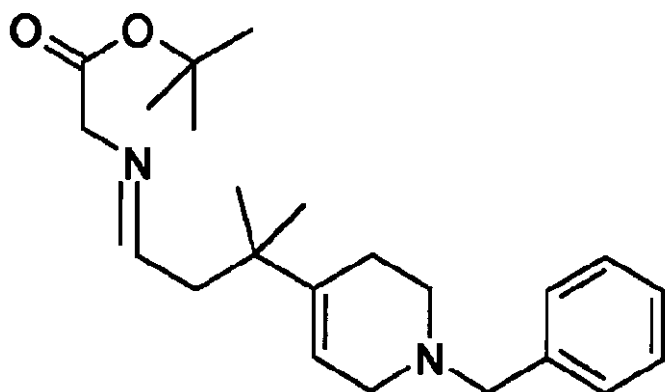
【0873】

例 1 2 7 a

中間体 [3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブト-(*E*)-イリデンアミノ]-酢酸 *tert*-ブチルエステルの調製

40

【化 3 5 8】



10

M. W. 370.54 $C_{23}H_{34}N_2O_2$

【0 8 7 4】

工程 A

LDA (60 mL, 109 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1.8 M) に、-50 °C で、イソ酪酸エチルエステル (Alfa) (12.2 mL, 91 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を -50 °C で 1 時間攪拌し、その後、1-ベンジル-ピペリジン-4-オン (12 mL, 68 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、そして 1 8 時間攪拌した。飽和水性 NH_4Cl を添加して反応をクエンチした。混合物を、エチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層をエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン、水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して 2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルをオレンジ色のオイルとして提供した (18.5 g, 89%)。

20

【0 8 7 5】

工程 B

2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (18.5 g, 61 mmol) のクロロホルム (75 mL) 中の溶液に、塩化チオニル (8.9 mL, 120 mmol) 及びジメチルホルムアミド (0.17 mL) を添加した。反応混合物を 100 °C で 1 8 時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。得られた残留物を NaOH 水溶液 (10 N) に添加して、混合物の pH を塩基性に調節した。混合物を、その後、エチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを褐色オイルとして提供した (13 g, 75%)。

30

【0 8 7 6】

工程 C

2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (6 g, 21 mmol) の無水テトラヒドロフラン 75 mL) 中の溶液に、0 °C で、 $LiAlH_4$ (84 mL, 84 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 M) を窒素下に添加した。反応混合物を 3 時間加熱還流し、その後、室温まで冷却した。水及び NaOH 水溶液 (2N) を添加した。混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して 2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オールを褐色オイルとして提供した (4.73 g, 77%)。

40

【0 8 7 7】

工程 D

50

塩化オキサリル (2.46 mL, 28 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (150 mL) 中の溶液に、-78 °C でジメチルスルホキシド (4 mL, 56 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中の溶液を滴下して加えた。5 分後に、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール (6.3 g, 25.6 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌した。トリエチルアミン (12.8 mL, 92 mmol) を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、室温にて 45 分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮し、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒドを褐色オイルとして提供した (収量: 5.6 g, 89%)。

10

【0878】

工程 E

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (12.6 g, 37 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中に混合物に、0 °C で、LiHMDS (46 mL, 46 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1 M) を滴下して加えた。添加が完了した後に、反応混合物を 0 °C で 20 分間攪拌した。その後、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒド (5.6 g, 23 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) を添加した。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物を HCl 水溶液 (2 N, 50 mL, 100 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 mL) の溶液中に溶解させた。反応混合物を 30 分間加熱還流し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水とに分割した。有機層を分離させた。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3) によって精製し、3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒドを黄色のオイルとして提供した (1.65 g, 28%)。

20

【0879】

工程 F

例 1 a に記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.84 g, 6.4 mmol) を、3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒド (1.65 g, 6.4 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 5 時間反応させ、[3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを黄色のオイルとして提供した (2.4 g, 100%)。

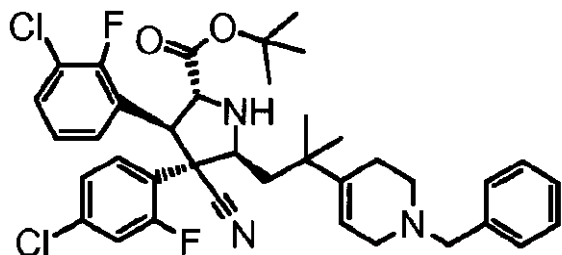
30

【0880】

例 127b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化359】



40

【0881】

例100bに記載した方法と同様にして、例127aにおいて調製した[3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(2.4 g, 6.4 mmol)を、例52aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル(1.8 g, 6.4 mmol)、AgF(1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン(2 mL, 14.5 mmol)と、ジクロロメタン(100 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU(7 mL)とtert-ブタノール(30 mL)と100 °Cで2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色固形分として提供した(3.2 g, 81%)。

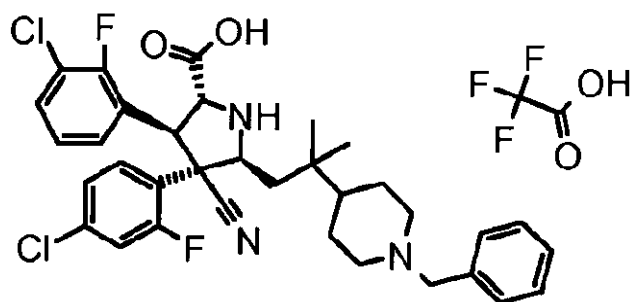
10

【0882】

例127c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化360】



20

M. W. 626.58 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

30

【0883】

例25aに記載した方法と同様にして、例127bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.5 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色固形分として提供した(1.6 g, 98%)。

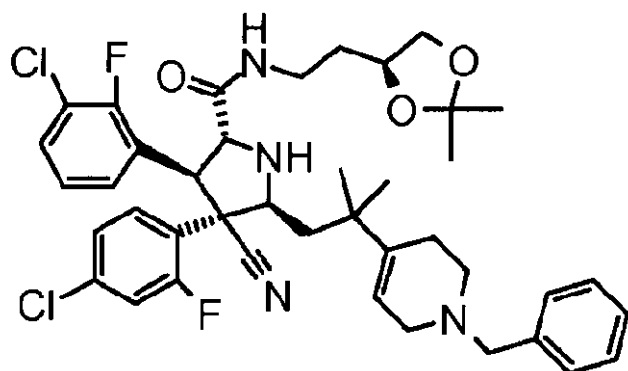
【0884】

40

例127d

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化 3 6 1】



10

M. W. 751.75

 $C_{41}H_{46}Cl_2F_2N_4O_3$

【0 8 8 5】

例 4 2 c に記載した方法と同様にして、例 1 2 7 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.6 g, 2.2 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.94 g, 6.5 mmol), HATU (2.5 g, 6.5 mmol) 及び iPr_2NEt (2.3 mL, 13 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを淡黄色ガムとして提供した (1 g, 83%)。

20

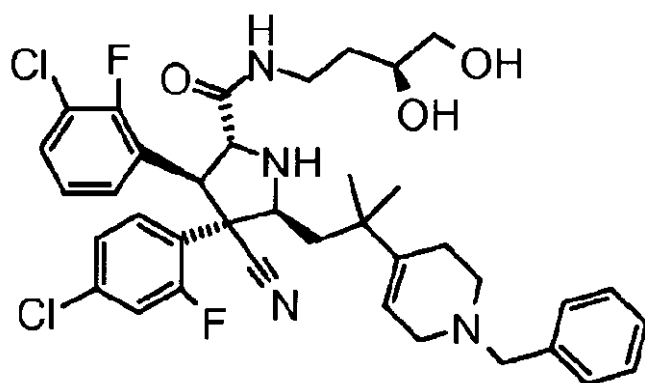
【0 8 8 6】

例 1 2 7 e

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化 3 6 2】



40

M. W. 711.68

 $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3$

【0 8 8 7】

例 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 2 7 d において調製した rac-(2R,3S,4R,5S

50

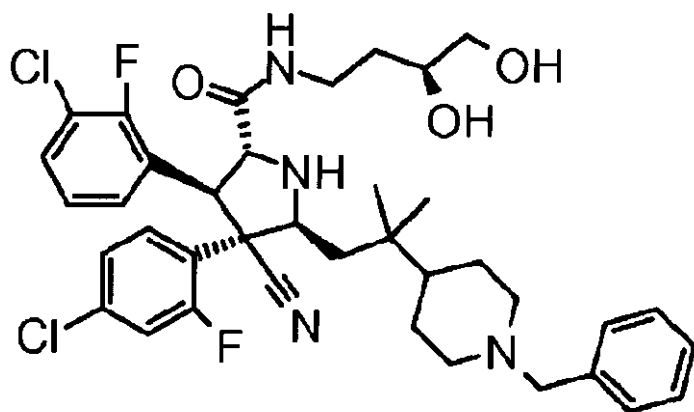
-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (1 g, 1.3 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 5 mL, 5 mol)と、テトラヒドロフラン(5 mL) 中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 32%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₈H₄₂Cl₂F₂N₄O₃ + H [(M+H)⁺]) : 711.2675, 実測値: 711.2675
【0888】

10

例 1 2 8

rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【化363】



20

M. W. 713.69

C₃₈H₄₄Cl₂F₂N₄O₃

30

【0889】

例 1 1 8 a に記載した方法と同様にして、例 1 2 7 e において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (60 mg, 0.08 mmol)を、PtO₂ 及び H₂ で酢酸エチル中で処理して、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (15 mg, 25%)。

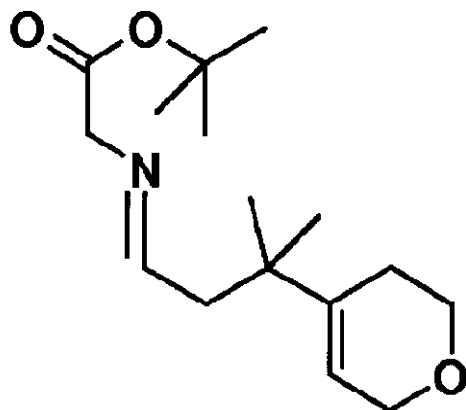
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₈H₄₄Cl₂F₂N₄O₃ + H [(M+H)⁺]) : 713.2832, 実測値: 713.2837
【0890】

40

例 1 2 9 a

中間体 [3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 3 6 4】

M. W. 281.40 $C_{16}H_{27}NO_3$

【0891】

工程 A

テトラヒドロフラン(100 mL)中、LDA (78 mL, 160 mmol)のヘキサン溶液 (Aldrich, 2 M)に、-50 °Cで、イソ酪酸エチルエステル (Alfa) (17 mL, 127 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-50 °Cで1時間攪拌し、その後、テトラヒドロ-ピラン-4-オン (Aldrich) (9.8 g, 98 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、そして18時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を添加して反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層をエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン、水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して2-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを黄色のオイルとして提供した (19.5 g, 92%)。

【0892】

工程 B

クロロホルム (100 mL)中の2-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (19.5 g, 90 mmol)に、塩化チオニル (13.3 mL, 180 mmol)及びジメチルホルムアミド (0.28 mL)を添加した。反応混合物を100 °Cで18時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。得られた残留物に $NaOH$ 水溶液 (10 N)を添加し、混合物のpHを塩基性に調節した。その後、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを褐色オイルとして提供した (17.6 g, 99%)。

【0893】

工程 C

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (6 g, 30 mmol)の無水テトラヒドロフラン (75 mL)中の溶液に、0 °Cで、 $LiAlH_4$ (100 mL, 100 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を3時間加熱還流し、その後、室温に冷却した。水及び $NaOH$ 水溶液 (2N)を添加した。混合物をろ過して沈殿物を除去し、そしてろ液を濃縮した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、 HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オールを褐色オイルとして提供した (4.63 g, 98%)。

【0894】

工程 D

10

20

30

40

50

塩化オキサリル (2.84 mL, 33 mmol) (Aldrich) のジクロロメタン (150 mL) 中の溶液に、-78 °C で、ジメチルスルホキシド (4.6 mL, 65 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中の溶液を滴下して加えた。5 分後に、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール (4.6 g, 29 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を -78 °C で 15 分間攪拌した。トリエチルアミン (14.8 mL, 110 mmol) を添加して、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で 45 分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒドを褐色オイルとして提供した (収量: 5.6 g, 89%)。

10

【0895】

工程 E

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (31.3 g, 91 mmol) の無水テトラヒドロフラン (150 mL) 中の混合物に、0 °C で、LiHMDS (110 mL, 110 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1 M) を滴下して加えた。添加の完了後に、反応混合物を 0 °C で 20 分間攪拌した。その後、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒド (4.4 g, 28.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) を添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物を HCl 水溶液 (2 N, 50 mL, 100 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 mL) の溶液に添加した。反応混合物を 30 分間加熱還流し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3) により精製し、3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒドを褐色オイルとして提供した (2.61 g, 54%)。

20

【0896】

工程 F

例 1 a に記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (2 g, 15.5 mmol) を、3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒド (2.6 g, 15.5 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 5 時間反応させ、[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを黄色のオイルとして提供した (4.3 g, 100%)。

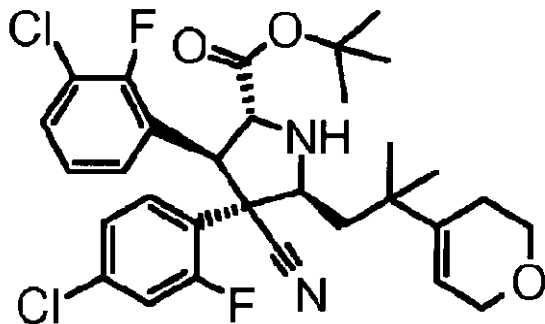
30

【0897】

例 129b

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化365】



40

50

M. W. 591.53

 $C_{31}H_{34}Cl_2F_2N_2O_3$

【0898】

例100bに記載した方法と同様にして、例129において調製した[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (4.3 g, 15.5 mmol)を、例52aにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (3.8 g, 12.4 mmol)、AgF (2.4 g, 19 mmol)及びトリエチルアミン (4.3 mL, 31mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて18時間反応させ、次いで、DBU (19 mL)とtert-ブタノール (18 mL)中で100 °Cにて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色のガムとして提供した (5.5 g, 75%)。

10

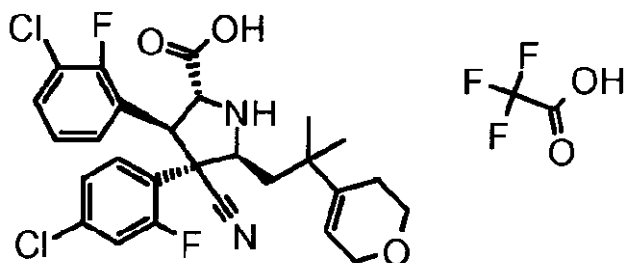
【0899】

例129c

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【化366】

20



M. W. 535.42

 $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

30

【0900】

例25aに記載した方法と同様にして、例129bにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.5 g, 9.29 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を暗色固形分として提供した (6 g, 99%)。

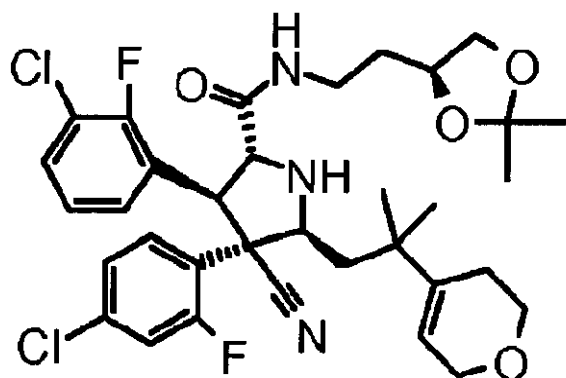
40

【0901】

例129d

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化 3 6 7】



10

M. W. 662.61

 $C_{34}H_{39}Cl_2F_2N_3O_4$

【0902】

例 4 2 c に記載した方法と同様にして、例 1 2 9 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.8 g, 1.2 mmol) を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.84 g, 2.2 mmol) 及び iPr_2NEt (0.64 mL, 3.7 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドをオフホワイト色のガムとして提供した (0.6 g, 74%)。

20

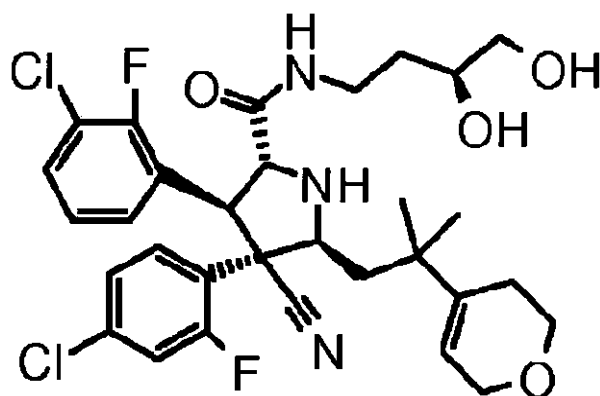
【0903】

例 1 2 9 e

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

30

【化 3 6 8】



40

M. W. 622.54

 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

50

【0904】

例42dに記載した方法と同様にして、例129dにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.6 g, 0.9 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 3 mL, 3 mol)と、テトラヒドロフラン (7 mL) 中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.52 g, 93%)。

10

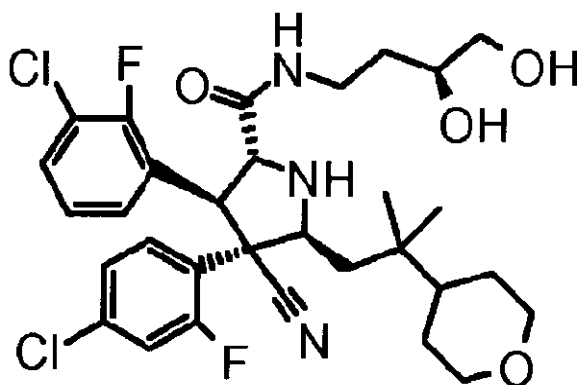
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 622.2046, 実測値: 622.2046

【0905】

例130

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化369】



20

30

M. W. 624.55

C₃₁H₃₇Cl₂F₂N₃O₄

【0906】

例118aに記載した方法と同様にして、例127eにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.28 g, 0.45 mmol)を、PtO₂ 及びH₂ と、酢酸エチル中で反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (0.15 g, 54%)。

40

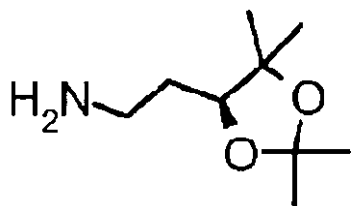
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₁H₃₇Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 624.2202, 実測値: 624.2207

【0907】

例131a

中間体 2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチルアミンの調製

【化 3 7 0】



10

M. W. 173.26

 $C_9H_{19}NO_2$

【0908】

工程 A

L-(-)-リンゴ酸 (Aldrich) (10.3 g, 77 mmol) の 2,2-ジメトキシプロパン (20 mL) 中の懸濁液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.4 g) を添加した。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌した。混合物を水とジクロロメタンとの間で分割した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮して、((S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-酢酸を白色固形分として提供した (10.1 g, 75%)。

20

【0909】

工程 B

((S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-酢酸 (10.1 g, 58 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の溶液に、0 °C で、 $BH_3 \cdot THF$ の溶液 (1 M, 70 mL, 70 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌した。 HCl 水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、(S)-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オンを無色のオイルとして提供した (6.8 g, 72%)。

【0910】

30

工程 C

(S)-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン (6.8 g, 42 mmol) 及びイミダゾール (7.5 g, 107 mmol) のジメチルホルムアミド (40 mL) 中の混合物に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (7 g, 45 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、(S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オンを無色のオイルとして提供した (8.6 g, 74%)。

【0911】

工程 D

(S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン (8.5 g, 31 mmol) のジエチルエーテル (200 mL) 中の溶液に、0 °C で、メチルリチウム (50 mL, 78 mmol) のジエチルエーテル溶液 (1.6 M) を滴下して加えた。反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液中に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、(S)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メチル-ペンタン-2,3-ジオールを黄色のオイルとして提供した (収量: 6.8 g, 88%)。

【0912】

工程 E

(S)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メチル-ペンタン-2,3-ジオール (6.

50

8 g, 27 mmol)の2,2-ジメトキシプロパン (35 mL)中の懸濁液に、p-トルエンスルホン酸一水和物を提供した (0.2g)。反応混合物を室温にて30分間攪拌した。混合物を水とジクロロメタンとの間で分割した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:20)によって精製し、tert-ブチル-ジメチル-[2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エトキシ]-シランを黄色のオイルとして提供した (4.56 g, 58%)。

【0913】

工程 F

tert-ブチル-ジメチル-[2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エトキシ]-シラン (4.56 g, 15.8 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)中の溶液に、0 °Cで、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M, 20 mL, 20 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エタノールを黄色のオイルとして提供した (2.7 g, 100%)。

10

【0914】

工程 G

2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エタノール(2.7 g, 15.8 mmol)及びトリエチルアミン (4.6 g, 45 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、0 °Cで、メタンスルホニルクロリド (2.7 g, 24 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を0 °Cで1.5時間攪拌し、その後、水を添加した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、メタンスルホン酸 2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステルを黄色のオイルとして提供した (2.5 g, 62%)。

20

【0915】

工程 H

メタンスルホン酸 2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステル (2.5 g, 9.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL)中の溶液に、NaN₃ (6 g, 70 mmol)を添加した。反応混合物を95 °Cで4時間加熱した。その後、混合物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで数回洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮し、(S)-5-(2-アジド-エチル)-2,2,4,4-テトラメチル-[1,3]ジオキソランを黄色のオイルとして提供した (1.6 g, 80%)。

30

【0916】

工程 I

(S)-5-(2-アジド-エチル)-2,2,4,4-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン (1.6 g, 8 mmol)及びPtO₂ (0.32 g)の酢酸エチル (15 mL)中の懸濁液を、Parr中でH₂ (50 psi)雰囲気下で18時間、激しく振盪した。混合物をセライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンを無色のオイルとして提供した (1.3 g, 94%)。

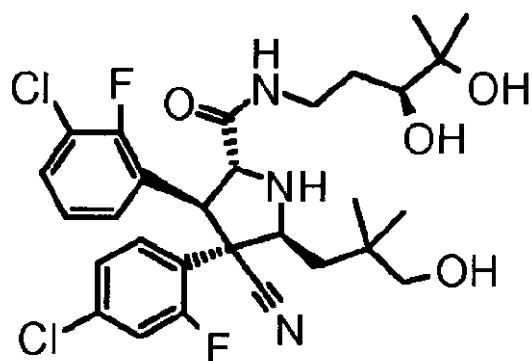
【0917】

例 131b

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製

40

【化 3 7 1】



10

M. W. 598.51

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 9 1 8】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 1 0 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.82 g, 1.37 mmol) を、例 1 3 1 a において調製した 2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.5 g, 2.88 mmol), HATU (0.94 g, 2.5 mmol) 及び iPr₂NEt (1.2 mL, 6.9 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 2 0 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて 2 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.53 g, 70%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$): 598.2046, 実測値: 598.2047

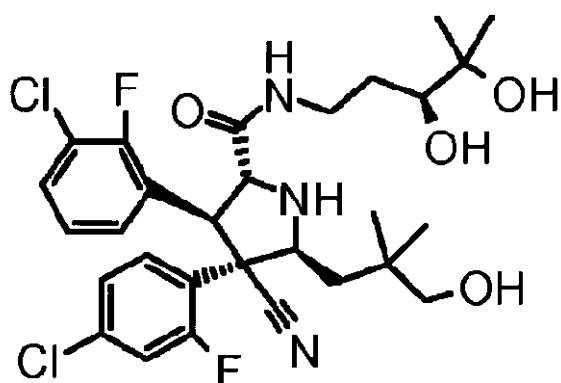
【0 9 1 9】

例 1 3 1 c

30

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製

【化 3 7 2】



40

M. W. 598.51

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 9 2 0】

50

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド (0.47 g)をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (0.18 g, 38%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 38%)。

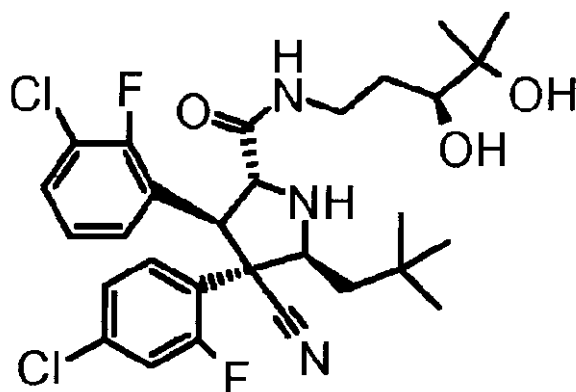
10

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺]) : 598.2046, 実測値: 598.2045
【0921】

例 1 3 2 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製

【化373】



20

30

M. W. 582.52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃
【0922】

例 4 2 c、4 2 dに記載した方法と同様にして、例 5 2 cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.67 g, 1.15 mmol)を、例 1 3 1 aにおいて調製した2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.4 g, 2.3 mmol), HATU (0.79 g, 2.1 mmol)及びiPr₂NEt (1 mL, 5.8 mmol)と、CH₂Cl₂ 中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.29 g, 43%)。

40

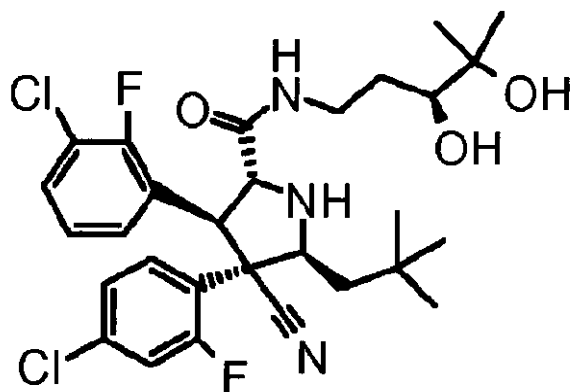
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 582.2097, 実測値: 582.2098
【0923】

例 1 3 2 b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製

50

【化 3 7 4】



10

M. W. 582.52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 9 2 4】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド (0.25 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (103 mg, 41%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (114 mg, 45%)、提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 582.2097, 実測値: 582.2098

20

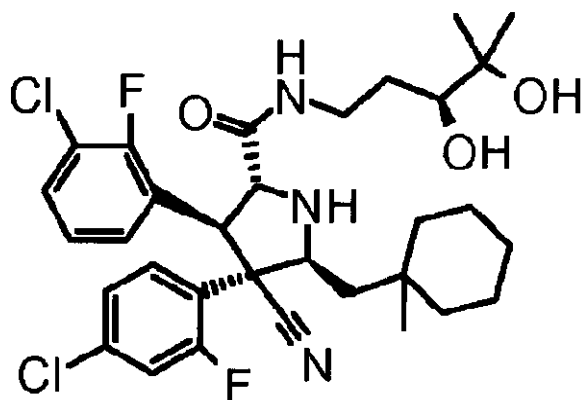
【0 9 2 5】

例 1 3 3 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製

30

【化 3 7 5】



40

M. W. 622.58

 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

50

【0926】

例42c及び42dに記載した方法と同様にして、例102cにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.72 g, 1.15 mmol)を、例131aにおいて調製した2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン(0.4 g, 2.3 mmol), HATU (0.79 g, 2.1 mmol)及びiPr₂NEt (1 mL, 5.8 mmol)と、CH₂Cl₂中で室温にて20時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 42%)。

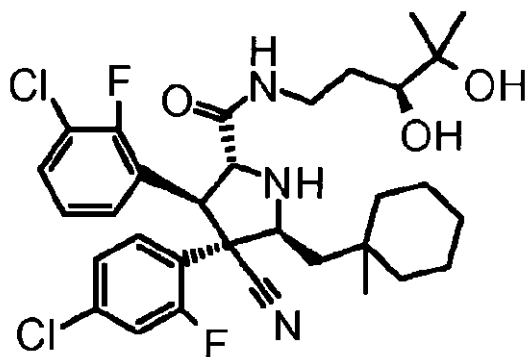
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 622.2410, 実測値: 622.2411

【0927】

例133b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製

【化376】



M. W. 622.58

C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₃O₃

【0928】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド (0.2 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (61 mg, 32%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (78 mg, 39%)、提供した。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺]) : 622.2410, 実測値: 622.2412

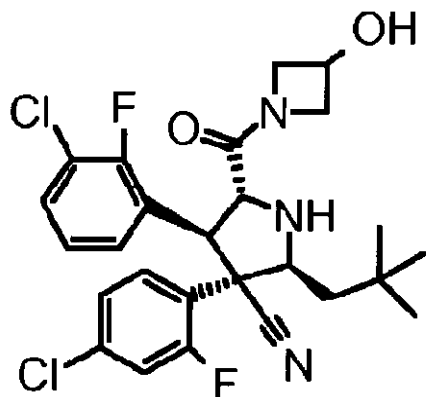
【0929】

例134

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-ピロリジ

ン-3-カルボニトリルの調製

【化 3 7 7】



10

M. W. 522.42

$C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2$

【0 9 3 0】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.25 g, 0.43 mmol) を、アゼチジン-3-オールヒドロクロリド(Matrix) (0.25 g, 2.7 mmol), HATU (0.4 g, 1 mmol) 及び iPr₂NEt (0.6 g, 4.6 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリルを白色固形分として提供した (0.2 g, 89%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 522.1521, 実測値: 522.1520

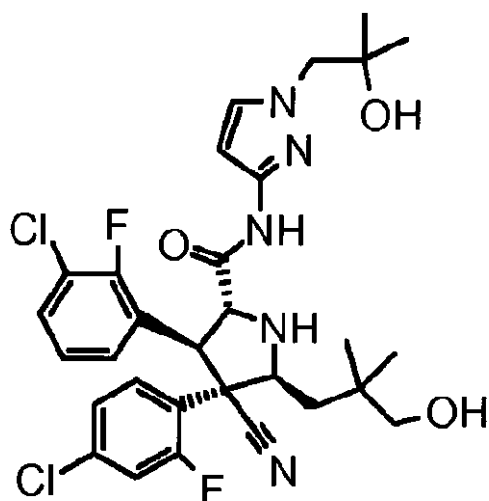
【0 9 3 1】

例 1 3 5 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

30

【化 3 7 8】



10

M. W. 620.53

 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$

【0 9 3 2】

20

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 1 0 5 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.55 g, 0.92 mmol) を、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール (0.17 g, 1.1 mmol), EDCI (0.26 g, 1.38 mmol), HOBT (0.19 g, 1.4 mmol) 及び NEt_3 (0.26 mL, 1.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として提供した (0.11 g, 20%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$) : 620.2002, 実測値: 620.1997

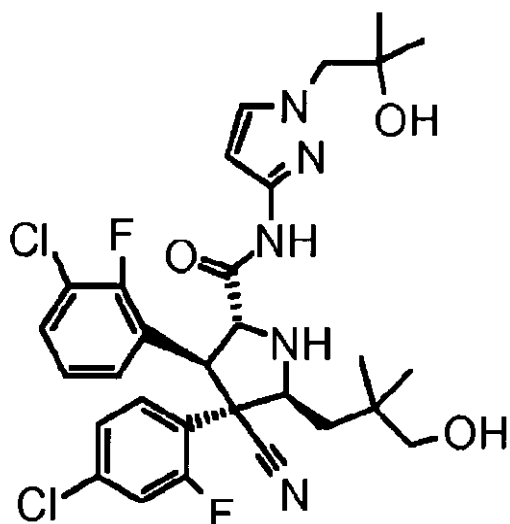
30

【0 9 3 3】

例 1 3 5 b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

10



20

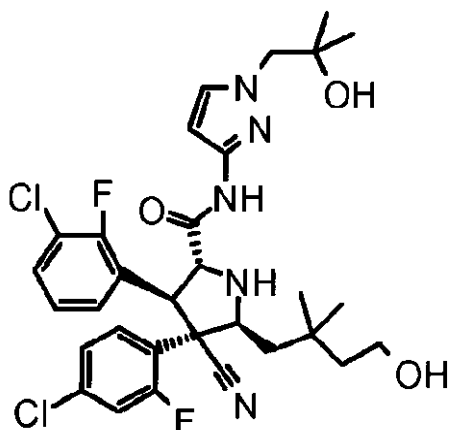
Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (0.11 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ([1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (40 mg, 36%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (39 mg, 35%)提供した。

30

例 1 3 6 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化 3 8 0】



10

M. W. 634.55

 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

【0 9 3 6】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 1 1 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.48 g, 0.78 mmol) を、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール (0.15 g, 0.9 mmol), HATU (0.6 g, 1.6 mmol) 及び iPr_2NEt (0.41 mL, 2.4 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として提供した (0.27 g, 55%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$) : 634.2158, 実測値: 634.2153

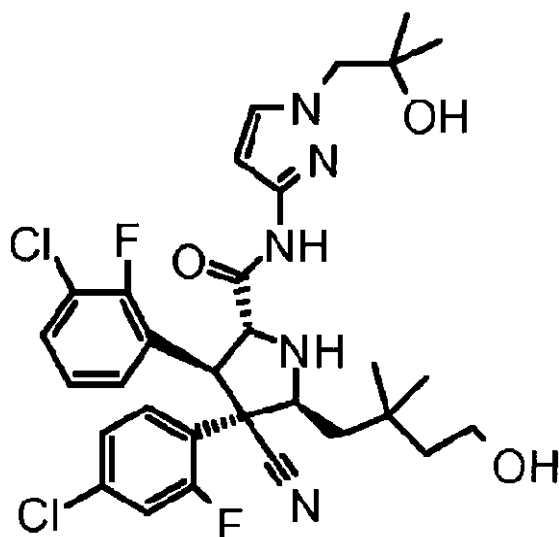
【0 9 3 7】

30

例 1 3 6 b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化 3 8 1】



10

20

M. W. 634.55

 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

【0 9 3 8】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (0.25 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (105 mg, 42%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (105 mg, 42%)提供した。

30

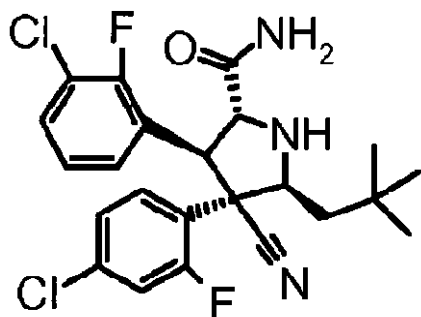
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$) : 634.2158, 実測値: 634.2157

【0 9 3 9】

例 1 3 7

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミドの調製

【化 3 8 2】



10

M. W. 466.36

 $C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O$

【0 9 4 0】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.86 mmol) を、アンモニア (2 mL, 1 mmol) のジオキソラン溶液 (0.5 M)、HATU (0.38 g, 1 mmol) 及び iPr₂NEt (0.6 g, 4.6 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 75%)。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O + H [(M+H)^+]$) : 466.1259, 実測値: 466.1259

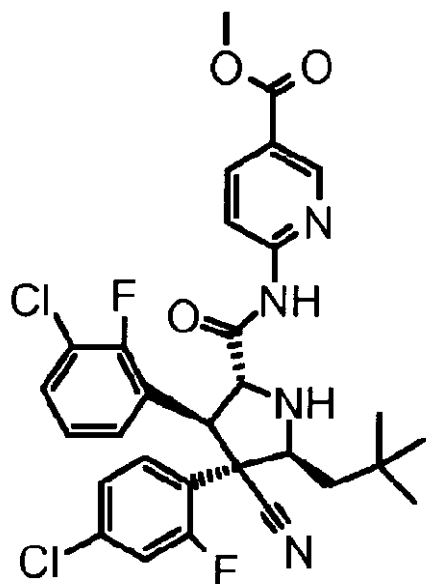
【0 9 4 1】

例 1 3 8

rac-6- { [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ニコチン酸メチルエステルの調製

30

【化 3 8 3】



M. W. 601.48

 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【0942】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.86 mmol) を、6-アミノニコチン酸メチルエステル (Aldrich) (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.38 g, 1 mmol) 及び iPr_2NEt (0.6 g, 4.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-6-
 {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸メチルエステルを白色固形分として提供した (0.3 g, 58%)。

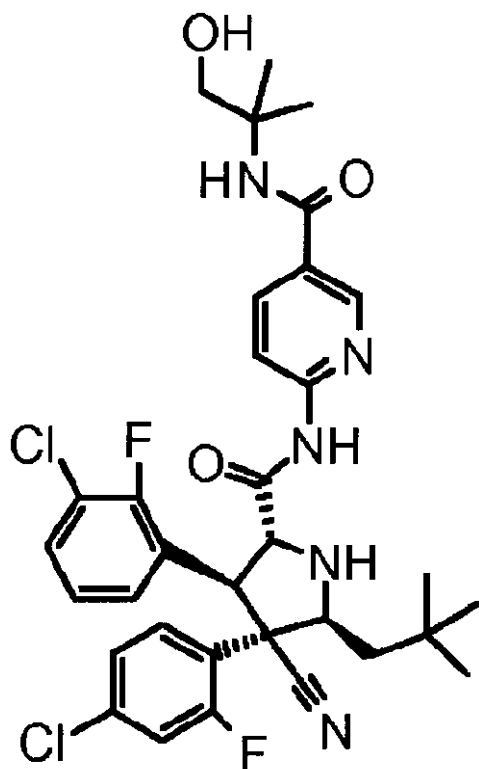
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$) : 601.1580, 実測値: 601.1578

【0943】

例 1 3 9

rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ニコチンアミドの調製

【化 3 8 4】



M. W. 658.57

 $C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

【0944】

例 1 3 8 において調製した rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ニコチン酸メチルエステル (0.2 g, 0.33 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、NaOH (1 mL, 1 mmol) の水溶液 (1 N) 及びメタノール (1 mL) を添加した。反応混合物を室温にて 20 時間反応させ、そして溶液の pH を HCl 水溶液により 5~6 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ニコチン酸を白色フォームとして提供した (0.12 g)。例 1 e に記載した方法と同様にして、rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ニコチン酸 (0.12 g, 0.2 mmol) を、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (Aldrich) (0.1 g, 1.1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol) 及び iPr₂NEt (0.3 g, 2.3 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-6- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ニコチンアミドを白色固形分として提供した (30 mg, 22%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$) : 658.2158, 実測値: 658.2155

【0945】

10

20

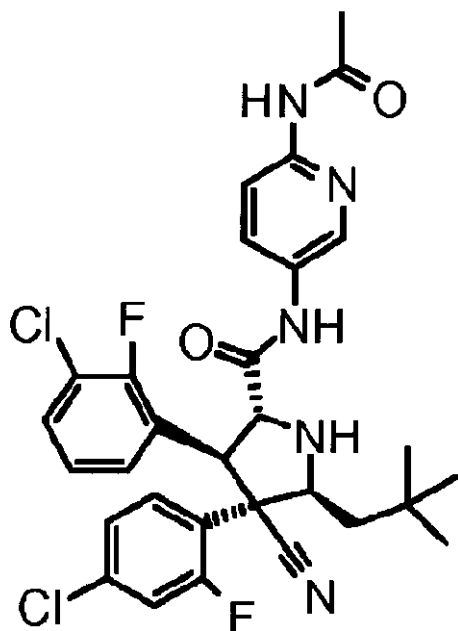
30

40

50

例 1 4 0

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-アセチルアミノピリジン-3-イル)-アミドの調製
【化 3 8 5】



10

20

M. W. 600.49

 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_5O_2$

【0 9 4 6】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.16 g, 0.28 mmol) を、N-(5-アミノピリジン-2-イル)-アセトアミド (Aldrich) (0.12 g, 0.79 mmol), HATU (0.1 g, 0.26 mmol) 及び iPr_2NEt (0.2 g, 1.5 mmol) を、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-アセチルアミノピリジン-3-イル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 89%)。

30

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$) : 600.1739, 実測値: 600.1739

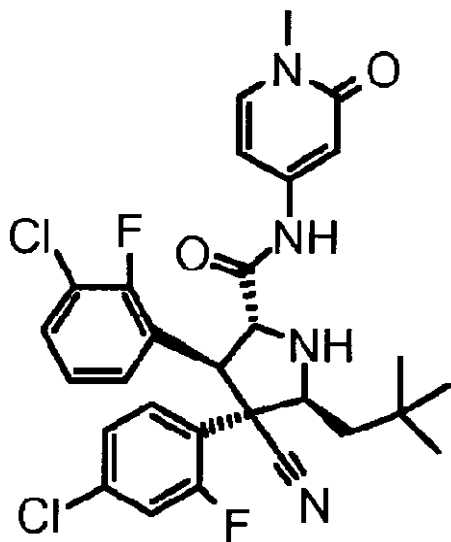
【0 9 4 7】

例 1 4 1 a

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドの調製

40

【化 3 8 6】



10

20

M. W. 573.47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【0948】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.43 mmol) を、4-アミノ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (Molbridge) (0.11 g, 0.86 mmol), HATU (0.29 g, 0.77 mmol) 及び iPr_2NEt (0.15 mL, 0.86 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温を 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した (35 mg, 14%)。

30

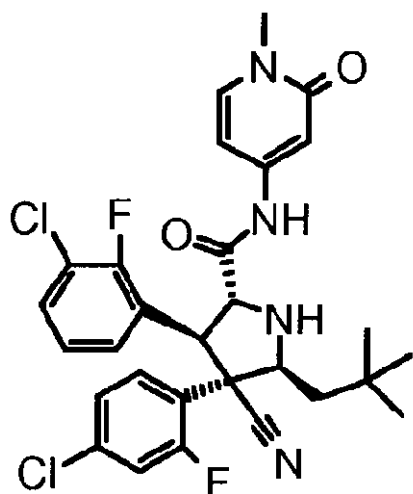
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 573.1630, 実測値: 573.1633

【0949】

例 1 4 1 b

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドの調製

【化 3 8 7】



10

M. W. 573.47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

20

【0950】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド (68 mg) をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として (16 mg, 24%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として (16 mg, 24%) 提供した。

30

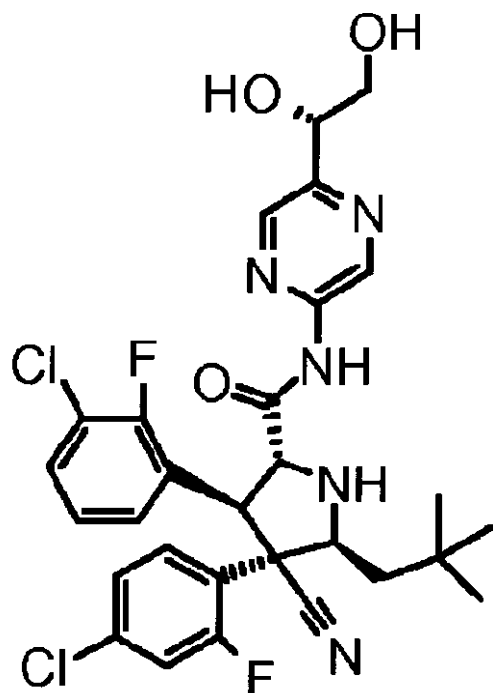
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 573.1630, 実測値: 573.1626

【0951】

例 1 4 2

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [5-((S)-1,2-ジヒドロキシ-エチル)-ピラジン-2-イル]-アミドの調製

【化 3 8 8】



M. W. 604.48

 $C_{29}H_{29}Cl_2F_2N_5O_3$

【0 9 5 2】

例 4 2 c 及び 4 2 d に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.1 g, 0.2 mmol) を、5-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ピラジン-2-イルアミン (46 mg, 0.24 mmol), T3P (Aldrich) (0.32 mL, 0.53 mmol) 及び iPr₂NEt (0.11 mL, 0.64 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 20 時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [5-((S)-1,2-ジヒドロキシ-エチル)-ピラジン-2-イル]-アミドを白色固形分として提供した (14 mg, 11%)。

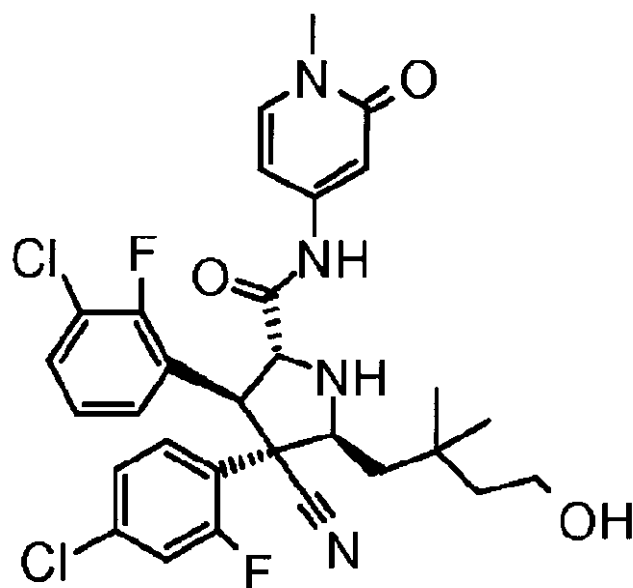
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₉H₂₉Cl₂F₂N₅O₃+ H [(M+H)⁺]) : 604.1689, 実測値: 604.1687

【0 9 5 3】

例 1 4 3

rac-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドの調製

【化 3 8 9】



10

20

M. W. 603.49

 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

【0954】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 1 1 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.8 mmol) と、4-アミノ-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (Molbridge) (0.18 g, 1.5 mmol), HATU (0.62 g, 1.6 mmol) 及び iPr_2NEt (0.71 mL, 4.1 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した (25 mg, 5.1%)。

30

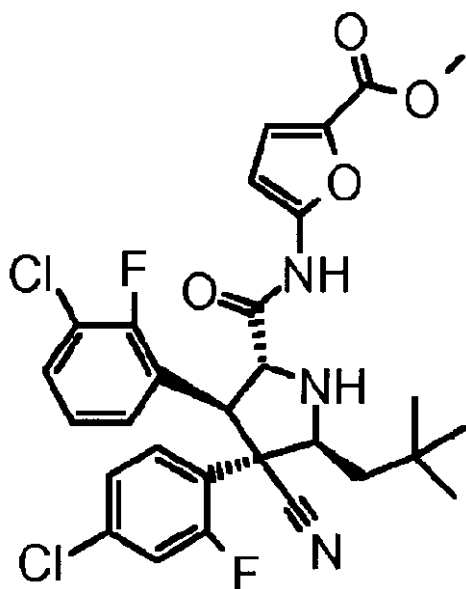
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$) : 603.1736, 実測値: 603.1739

【0955】

例 1 4 4

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フラン-2-カルボン酸メチル エステルの調製

【化 3 9 0】



M. W. 590.45

 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$

【0956】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.5 g, 1.07 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、0 °C にて、塩化オキサリル (0.11 mL, 1.28 mmol) 及び DMF (0.03 mL) を添加した。反応混合物を、0 °C で 3 時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をジクロロメタン (5 mL) 中に溶解させ、トリエチルアミン (0.45 mL, 3.2 mmol) 及び DMAP (20 mg, 0.14 mmol) を添加し、その後、メチル 5-アミノ-2-フロエート (Lancaster) (0.38 g, 2.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 4 時間攪拌した。水を添加し、そして混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3) により精製し、rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フラン-2-カルボン酸メチルエステルをオフホワイト色の固形分として提供した (0.1 g, 16%)。

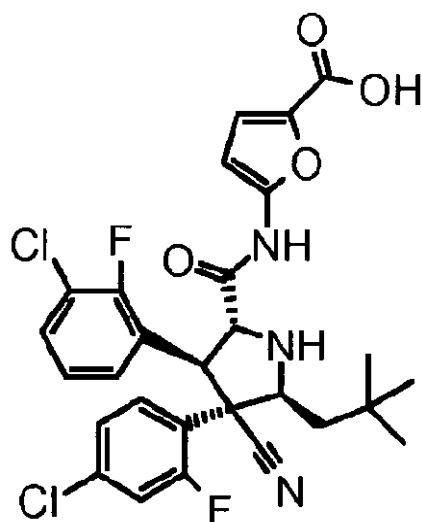
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 590.1420, 実測値: 590.1418

【0957】

例 145

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フラン-2-カルボン酸の調製

【化 3 9 1】



10

20

M. W. 576.43

 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4$

【0 9 5 8】

例 1 4 4 において調製した rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -フラン-2-カルボン酸 メチルエステル (80 mg, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中の溶液に、LiOH (32 mg, 1.35 mmol) の水溶液 (2 mL) を添加した。反応混合物を室温にて 6 6 時間反応させ、そして溶液の pH を HCl 水溶液により 5 ~ 6 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -フラン-2-カルボン酸を黄色固形分として提供した (60 mg, 74%)。

30

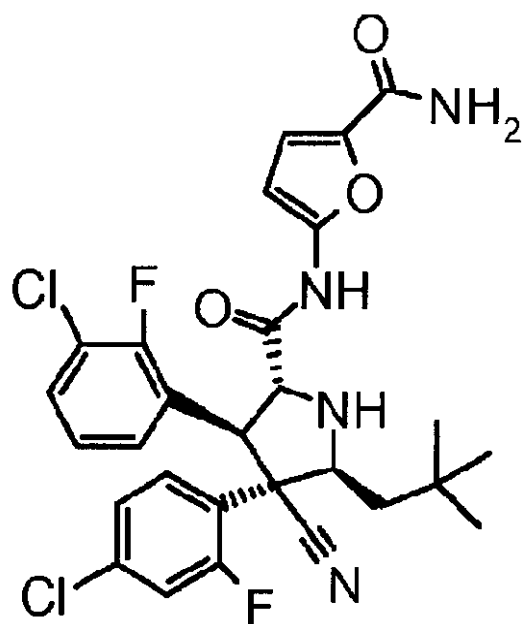
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$) : 576.1263, 実測値: 576.1264

【0 9 5 9】

例 1 4 6

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -フラン-2-カルボン酸アミドの調製

【化 3 9 2】



M. W. 575.44

 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【0960】

例 1 4 5 において調製した rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -フラン-2-カルボン酸 (60 mg, 0.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の溶液に、 NH_4Cl (28 mg, 0.5 mmol), EDCI (40 mg, 0.2 mmol), HOBT (28 mg, 0.2 mmol) 及び NEt_3 (0.029 mL, 0.2 mmol) を添加した。反応混合物を 75 °C にて 20 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、そして酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製し、rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -フラン-2-カルボン酸アミドを白色固形分として提供した (30 mg, 50%)。

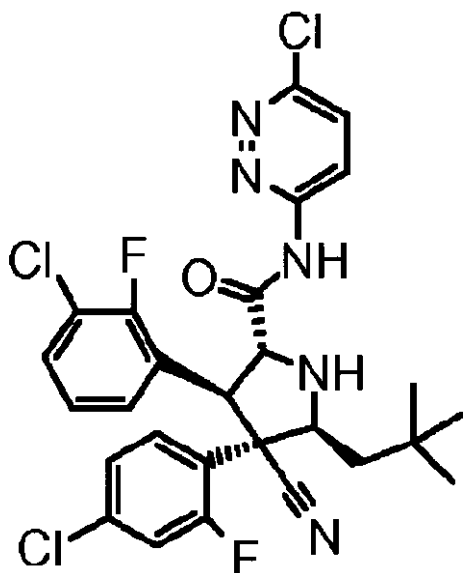
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$) : 575.1423, 実測値: 575.1425

【0961】

例 1 4 7

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-アミドの調製

【化 3 9 3】



10

20

M. W. 578.88

 $C_{27}H_{24}Cl_3F_2N_5O$

【0962】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.51 mmol) を、3-アミノ-6-クロロ-ピリダジン (Alfa) (0.15 g, 1.2 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol) 及び *i*Pr₂NEt (0.6 g, 4.6 mmol) と、CH₂Cl₂ 中で室温にて 48 時間反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-アミドを黄色固形分として提供した (0.15 g, 51%)。

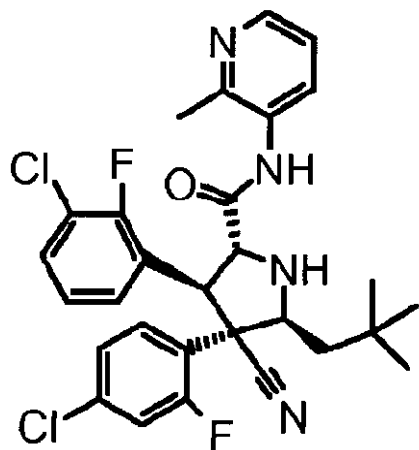
30

【0963】

例 1 4 8

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミドの調製

【化 3 9 4】



10

M. W. 557.47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O$

【0 9 6 4】

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.52 mmol) を、3-アミノ-2-メチル-ピリジン (Aldrich) (0.11 g, 1.1 mmol), HATU (0.36 g, 0.94 mmol) 及び iPr_2NEt (0.27 g, 1.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミドを黄色固形分として提供した (0.16 g, 55%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O + H [(M+H)^+]$) : 557.1681, 実測値: 557.1677

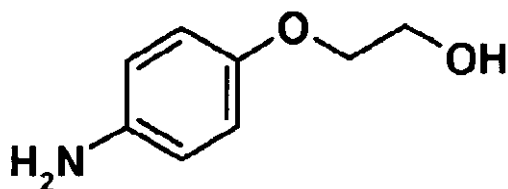
【0 9 6 5】

例 1 4 9 a

30

中間体 2-(4-アミノフェノキシ)-エタノールの調製

【化 3 9 5】



40

M. W. 153.18

 $C_8H_{11}NO_2$

【0 9 6 6】

2-(4-ニトロフェノキシ)エタノール (Aldrich) (2 g, 10.9 mmol) 及び Pd/C (Aldrich, 10%, 0.2 g) のメタノール (50 mL) 中の懸濁液を、Parr 中で、 H_2 (50 psi) 雰囲気下に 1 時間激しく振盪した。混合物をセライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、2-(4-アミノフェノキシ)-エタノールを淡黄色固形分として提供した (1.6 g, 96%)。

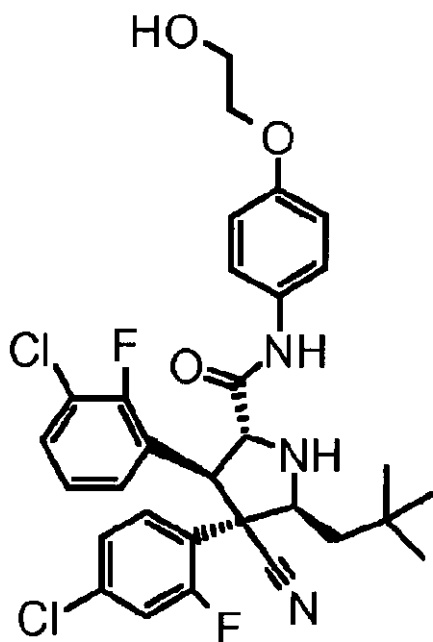
【0 9 6 7】

例 1 4 9 b

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.52 mmol) を、3-アミノ-2-メチル-ピリジン (Aldrich) (0.11 g, 1.1 mmol), HATU (0.36 g, 0.94 mmol) 及び iPr_2NEt (0.27 g, 1.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミドを黄色固形分として提供した (0.16 g, 55%)。

50

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドの調製
【化 3 9 6】



M. W. 602.51

$C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 9 6 8】

例 1 e に記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.4 g, 0.86 mmol) を、2-(4-アミノフェノキシ)-エタノール (0.24 g, 1.5 mmol), HATU (0.58 g, 1.5 mmol) 及び iPr_2NEt (0.3 mL, 1.7 mmol) と、 CH_2Cl_2 (20 mL) と室温にて 20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドを白色固形分として提供した (0.4 g, 78%)。

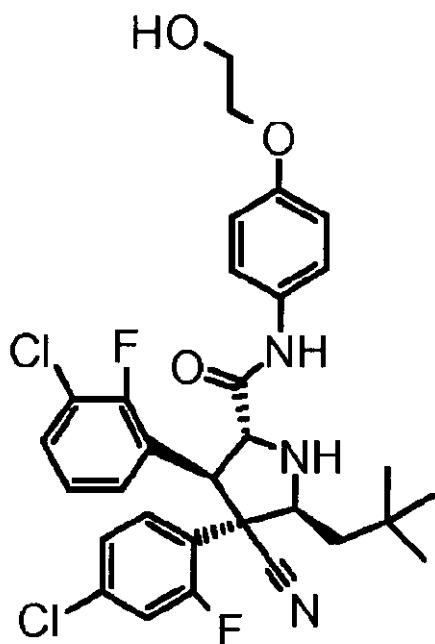
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 602.1784, 実測値: 602.1783

【0 9 6 9】

例 1 4 9 c

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドの調製

【化 3 9 7】



10

20

M. W. 602.51

 $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【0 9 7 0】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミド (0.25 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドを白色固形分として (94 mg, 37%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドを白色固形分として (100 mg, 40%)、提供した。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 602.1784, 実測値: 602.1784

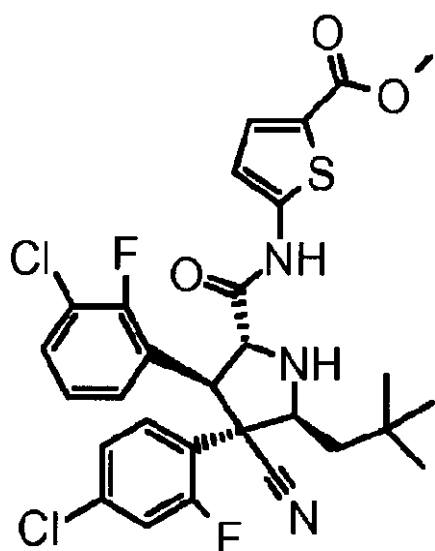
【0 9 7 1】

例 1 5 0

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

40

【化 3 9 8】



10

20

M. W. 606.52

 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3S$

【0 9 7 2】

例 1 4 4 に記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.3 g, 0.64 mmol) を、塩化オキサリル (0.12 mL, 1.4 mmol), トリエチルアミン (0.22 mL, 1.6 mmol), DMAP (5 mg) 及び 5-アミノ-2-チオフェン-カルボキシレート (Princeton) (0.14 g, 0.96 mmol) と反応させ、rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを黄色固形分として提供した (0.11 g, 28%)。

30

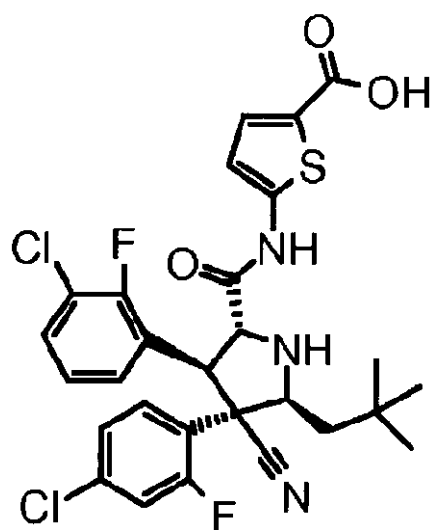
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$) : 606.1191, 実測値: 606.1191

【0 9 7 3】

例 1 5 1 a

rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸の調製

【化 3 9 9】



10

M. W. 592.49

 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$

20

【 0 9 7 4】

例 1 5 0 において調製した rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル (90 mg, 0.15 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、LiOH (36 mg, 1.5 mmol) の水溶液 (3 mL) を添加した。反応混合物を室温にて 6 6 時間攪拌し、そして溶液の pH を HCl 水溶液で 5 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフエン-2-カルボン酸を黄色固形分として提供した (60 mg, 74%)。

30

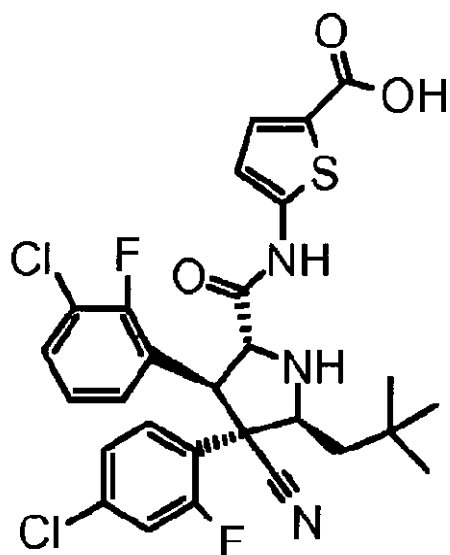
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$) : 592.1035, 実測値: 592.1035

【 0 9 7 5】

例 1 5 1 b

5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフエン-2-カルボン酸の調製

【化 4 0 0】



10

20

M. W. 592.49

 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$

【0 9 7 6】

Rac-5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸 (50 mg) を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル 5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸を白色固形分として (12 mg, 24%)、及び、キラル 5- {[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -チオフェン-2-カルボン酸を白色固形分として (12 mg, 24%)、提供した。

30

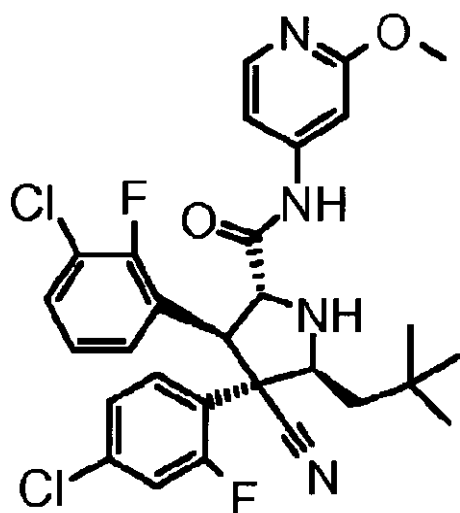
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$) : 592.1035, 実測値: 592.1035

【0 9 7 7】

例 1 5 2

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メトキシ-ピロリジン-4-イル)-アミドの調製

【化 4 0 1】



10

20

M. W. 573.47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【0 9 7 8】

例 1 e に記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.4 g, 0.75 mmol) を、2-メトキシ-ピリジン-4-イルアミン (Oakwood) (0.1 g, 0.9 mmol), HATU (0.51 g, 1.35 mmol) 及び iPr_2NEt (0.33 mL, 1.9 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した (0.2 g, 47%)。

30

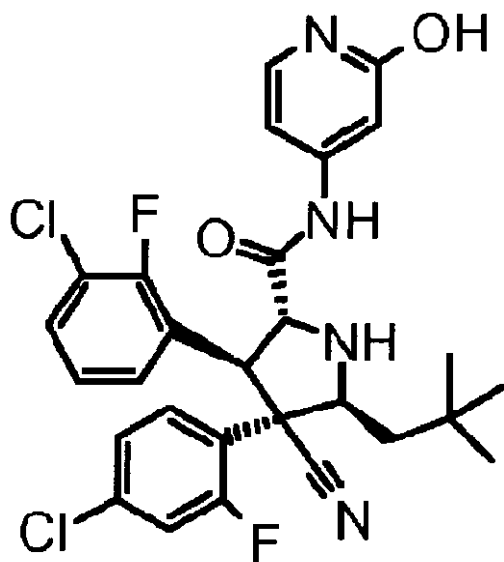
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 573.1630, 実測値: 573.1633

【0 9 7 9】

例 1 5 3

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル)-アミドの調製

【化 4 0 2】



10

20

M. W. 559.44

 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

【0980】

例 1 e に記載した方法と同様にして、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.49 g, 1.1 mmol) を、4-アミノピロリジン-2-オール(Molbridge) (0.14 g, 1.3 mmol), HATU (0.72 g, 1.9 mmol) 及び iPr_2NEt (0.46 mL, 2.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、*rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-ピロリジン-4-イル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (20 mg, 3.4%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 559.1474, 実測値: 559.1477

【0981】

例 1 5 4

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチル-フェニル)-アミドの調製

10



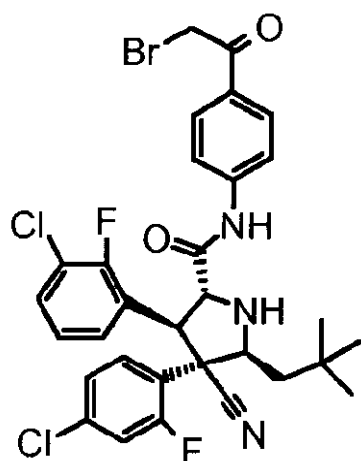
【 0 9 8 2 】

30

【 0 9 8 3 】

40

【化 4 0 4】



10

M. W. 663.39

 $C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2$

【0984】

例 1 e に記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.35 g, 0.75 mmol) を、1-(4-アミノフェニル)-2-ブロモ-エタノン (Astatech) (0.17 g, 0.9 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol) 及び iPr_2NEt (0.33 mL, 2.6 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-アミドを白色固形分として提供した (36 mg, 7%)。

20

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$) : 662.0783, 実測値: 662.0782

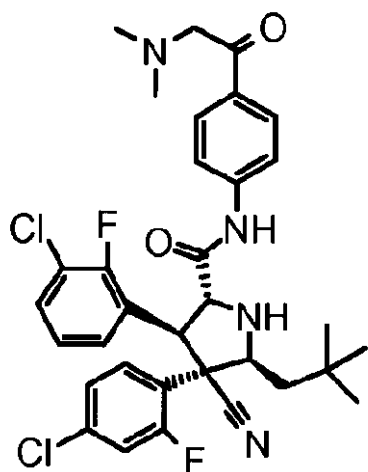
【0985】

30

例 1 5 6

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ジメチルアミノアセチル)-フェニル]-アミドの調製

【化 4 0 5】



10

M. W. 627.56

 $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2$

【0 9 8 6】

20

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ブromo-アセチル)-フェニル]-アミド (30 mg, 0.045 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中の溶液に、ジメチルアミン (0.057 mL, 0.11 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 M) を添加した。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮して rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ジメチルアミノアセチル)-フェニル]-アミドを黄色固形分として提供した (10 mg, 35%)。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 627.2100, 実測値: 627.2102

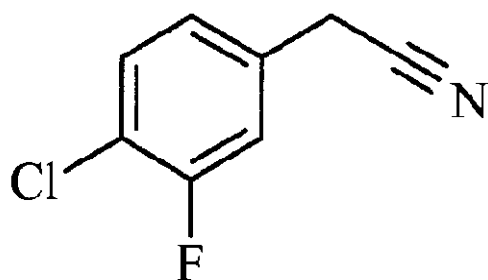
30

【0 9 8 7】

例 1 5 7

4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセトニトリルの調製

【化 4 0 6】



40

【0 9 8 8】

4-ブromo-1-クロロ-2-フルオロ-ベンゼンのジイソプロピルエーテル (50 mL) 中の溶液に、-78°C で、t-ブチルリチウムを添加し、温度を -70°C 未満に維持した。白色沈殿物を形成した。30 分後に、塩化亜鉛を添加し、温度を -50°C 未満に維持した。得られた混合物

50

を、プロモアセトニトリル (0.8 mL, 12.1 mmol)、ニッケル (II) アセチルアセトン (0.1485 g, 0.578 mmol) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (0.1787 g, 0.578 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に添加し、そして反応混合物を 2 時間加熱還流し、蒸留によりペンタンを除去した。反応混合物を減圧下に濃縮して、そして酢酸エチルと、2N 水酸化ナトリウム水溶液との間で分割した。有機層を保持し、そして水性層を酢酸エチルで再抽出した。有機部分を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下に濃縮して、褐色オイルを提供した。カラムクロマトグラフィー、40 g シリカカラム (1~100% EtOAc / ヘプタン) による精製により、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセトニトリル、0.47 g, 33.6 % が提供された。

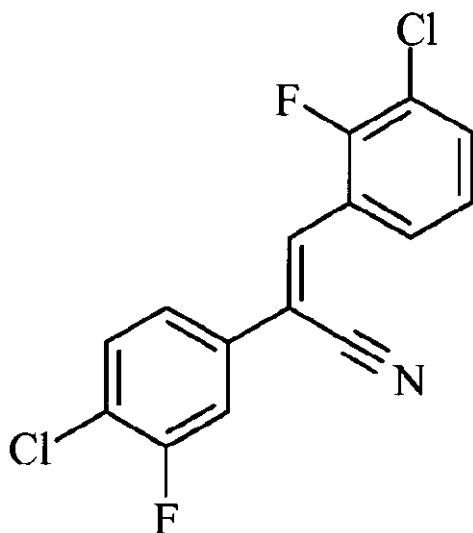
【0989】

10

例 158

(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【化407】



20

30

【0990】

4-クロロ-3-フルオロベンジルシアニド (1.0 g, 5.92 mmol)、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.938 g, 5.92 mmol)、2 N NaOH (4 mL) 及びイソプロピルアルコールの混合物を、室温にて攪拌した。混合物を 10 分間攪拌し、固形分沈殿物を提供し、それを、複数回の水洗浄とともにろ過により回収した。その固形分を減圧下に一晚乾燥し、白色固形分である (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル、1.62 g, 89.3% を提供した；HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₁₅H₇Cl₂F₂N + H [(M+H)⁺]) : 308.9924, 実測値: 308.9926

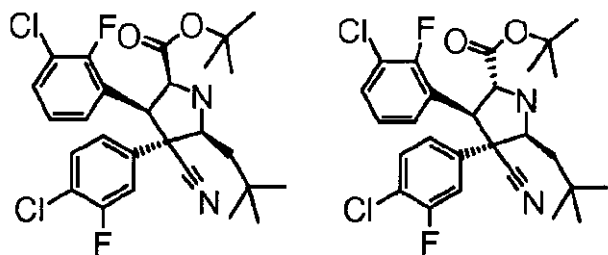
40

【0991】

例 159

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル及び rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 4 0 8】



10

M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【0992】

(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル及び [3,3-ジメチル-ブト-(Z)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルのジクロロエタン (20 mL)中の溶液に、TEA (1.46 mL, 10.44 mmol), AgF (0.661 g, 5.22 mmol)を添加し、そして室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をNH₄Cl (飽和) 溶液でクエンチし、そしてCH₂Cl₂ で抽出した。有機相を分離し、セライトを通してろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥し、溶剤を減圧下に除去して未精製オイルを生じ、それをシリカカラムクロマトグラフィー (1~20 % EtOAc/ヘプタン)により精製し、2つの生成物を提供した。rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.410 g, 15 %)を黄色固形分として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 523.1725, 実測値: 523.1725。また、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.92 g, 33.7 %)を黄色固形分として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]) : 523.1725, 実測値: 523.1722。

20

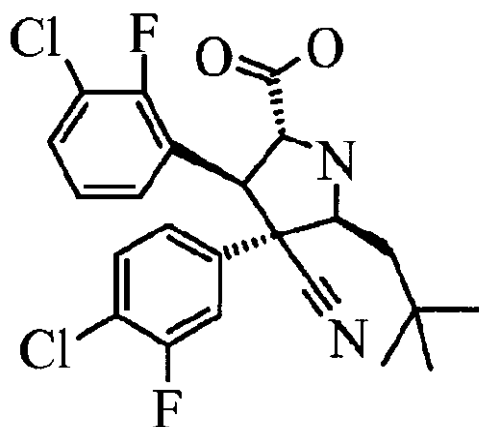
【0993】

30

例 160

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化 4 0 9】



40

50

M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$

【0994】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.6 g, 1.15 mmol)の混合物を0°Cに冷却し、その後、濃 H_2SO_4 (2 mL)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、混合物を氷に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、そして溶剤を減圧下に除去し、残留物を生じ、それを酢酸エチル/ヘプタンとともにすり潰し、沈殿物をろ過により回収し、エーテルで洗浄し、生成物であるrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.526 g, 98.1%)を白色固形分として得た。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$): 467.1099, 実測値: 467.1097

10

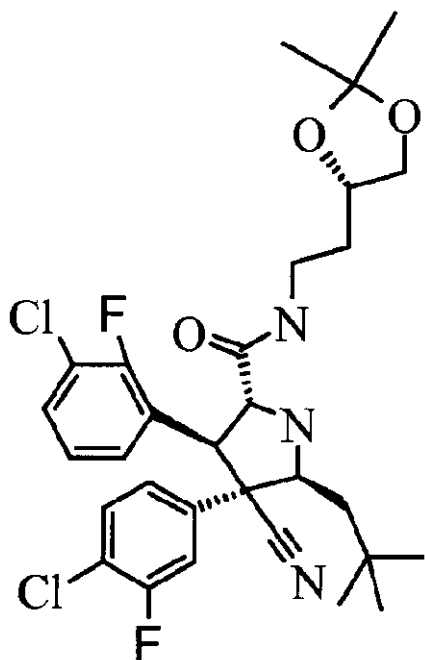
【0995】

例161

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化410】

20



30

40

M.W. 594.53 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【0996】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (125 mg, 0.267 mmol)、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 mg, 1.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 114.1 mg, 0.3 mmol) 及び iPr_2NEt (0.3 mL, 3.22 mmol) の H_2Cl_2 (2 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20~95% の ACN/水) により精製し、r

50

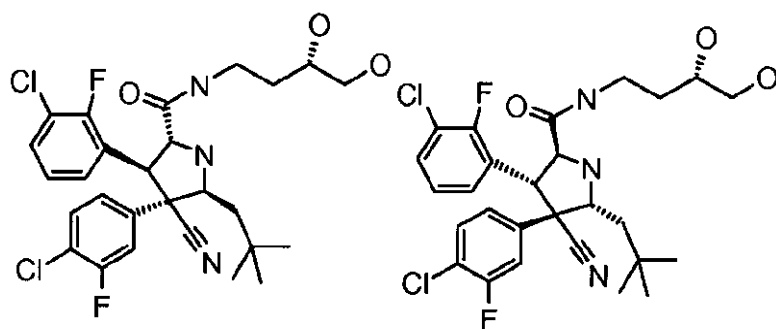
ac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-エチル]-アミド (101 mg, 63.5 %)を白色固形分として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₀H₃₅Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 594.2097, 実測値: 594.2096

【0997】

例 162

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド及びrac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【化411】



M.W. 554.47 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

【0998】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (81 mg, 0.133 mmol)、ピリジニウム p-トルエンスルホン酸 (5 mg, 0.0198 mmol)及びメタノール (4 mL)を、120°Cで5分間マイクロ波処理した。溶剤を蒸発させ、そして逆相クロマトグラフィー (20~95% のACN/水)により精製して、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (20.7 mg, 22 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 554.1784, 実測値: 554.1780。

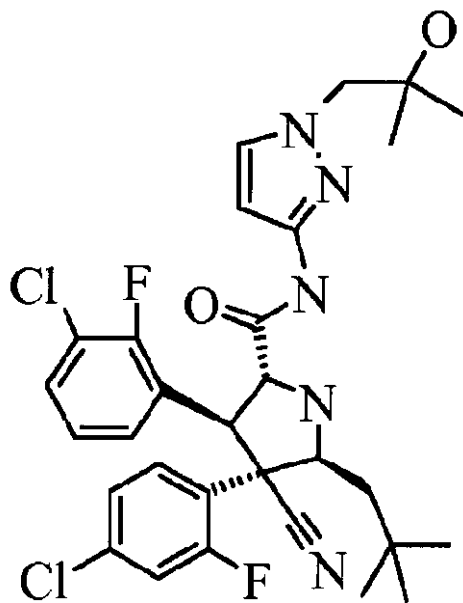
rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (18.8 mg, 20 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺]) : 554.1784, 実測値: 554.1781

【0999】

例 163

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化 4 1 2】

M. W. 604.526 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$

【1000】

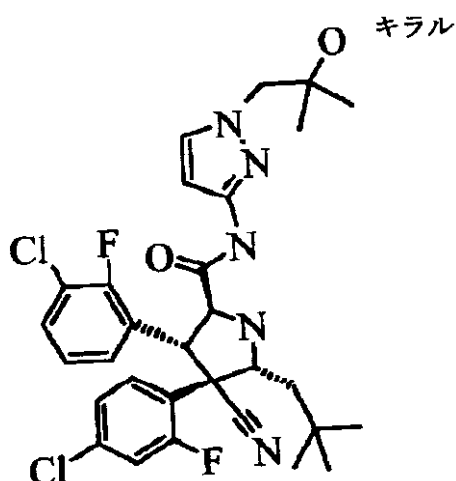
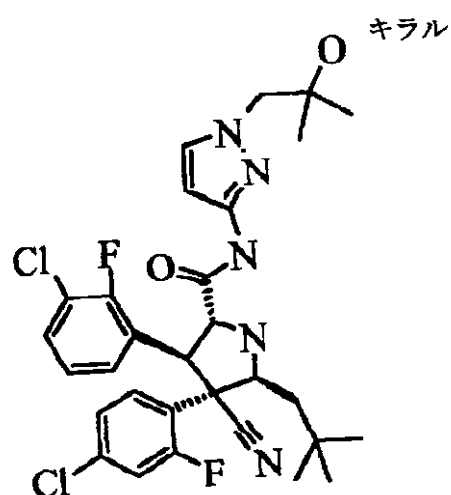
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール (62 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 114.06 mg, 0.3 mmol) 及び iPr_2NEt (0.1 mL, 0.6 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20~95%のACN/水) により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (23.1 mg, 20.8 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$) : 604.2052, 実測値: 604.2052

【1001】

例 164

キラル 2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド及びキラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化 4 1 3】



10

M. W. 604.526 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$

【1002】

20

ラセミ体(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (0.25 g)をSFC 精製 (30% メタノール/水、100psi)に付し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (117 mg, 21 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$) : 604.2052, 実測値: 604.2051。キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (110 mg, 19.8 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$) : 604.2052, 実測値: 604.2052

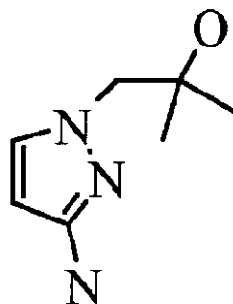
30

【1003】

例 165

1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの調製

【化 4 1 4】



40

50

M. W. 155.22 $C_8H_{15}N_2O$

【1004】

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール (0.3 g, 1.6 mmol)、Znダスト (0.42 g, 6.5 mmol)、アンモニウムクロリド (0.85 g, 16 mmol) 及びメタノール (2 mL) の混合物を120°Cで10分間マイクロ波処理した。得られた懸濁液をセライトを通してろ過し、メタノール及びTHFで洗浄した。溶剤を減圧下に除去し、未精製生成物を生じ、それを酢酸エチルとともにすり潰し、そして再びろ過して、アンモニウムクロリド塩を除去した。生成物である1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールは黄色固形分であった (233 mg, 94%)。

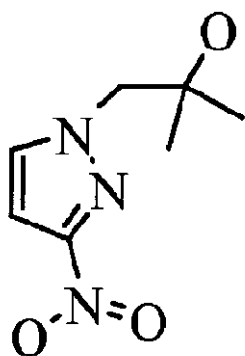
【1005】

10

例166

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オールの調製

【化415】



20

M. W. 185.18 $C_7H_{11}N_3O_3$

【1006】

3-ニトロ-1H-ピラゾール (10.0 g, 88.43 mmol)、2,2-ジメチル-オキシラン (15.7 mL, 176.9 mmol)、炭酸カリウム (18.2 g, 132 mmol) 及びDMF (100 mL) の混合物を100°Cで1時間攪拌し、その後、室温で一晩攪拌した。その後、混合物を酢酸エチル及び水にて希釈し、有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、そしてろ過した。得られた混合物を減圧下に濃縮し、未精製生成物を生じ、それを精製し (50% EtOAc/ヘプタン)、生成物である2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オールをワックス状固形分として提供した (4.88 g, 30%)。

30

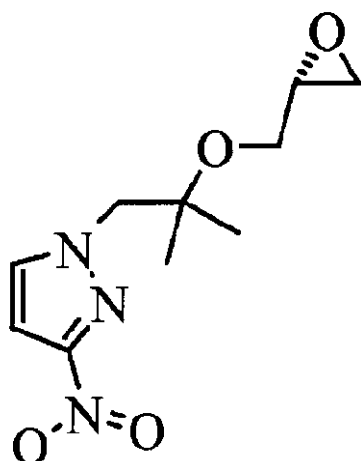
【1007】

例167

1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

40

【化 4 1 6】



10

M. W. 241.25 $C_{10}H_{15}N_3O_4$

【1008】

20

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール (1.31 g, 7.07 mmol) 及びDMF (60 mL)の混合物を0℃で5分間攪拌し、その後、NaH (オイル中60% 分散体、0.85 g, 21.2 mmol)を添加し、そして0℃で20分間攪拌した。R-(-)-グリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネート (2.75 g, 10.6 mmol)を添加し、そして0℃で1時間攪拌し、その後、室温に14時間温めた。その後、混合物をNH₄Cl、酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、NaHCO₃(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (40-240 g Analogix カラム、70% EtoAc/ヘプタン)で精製し、生成物1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固形分として提供した (0.7 g, 41 %)。

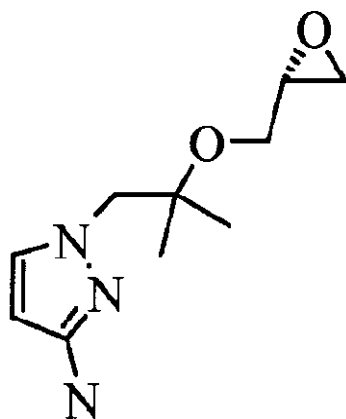
【1009】

30

例 1 6 8

1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミンの調製

【化 4 1 7】



40

M. W. 211.27 $C_{10}H_{17}N_3O_2$

50

【1010】

1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾール(0.3 g, 1.24 mmol)及び酢酸エチル (15 mL)、エタノール (15 mL)の混合物を1 mL/min、10°C、10 psi 水素でH-キューブ(Thales Nano)に付した。第一回目の通過では完全に還元されなかった。再処理し、NMRによりニトロ基が完全に還元された。眼圧下に溶剤を除去し、1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミンをオイルとして得た (0.27 g, 100%)。

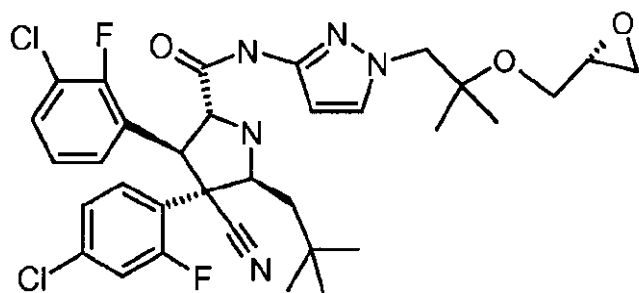
【1011】

例 169

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミドの調製

10

【化418】



20

M. W. 660.589 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$

【1012】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(0.56 g, 1.2 mmol)、1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミン (0.27 g, 1.12 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.912 g, 2.4 mmol)及びiPr₂NEt (1.5 mL, 8.4 mmol)の混合物を、CH₂Cl₂ (50 mL)中で室温にて攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (25~80 g Analix カラム、1~100% 酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (222 mg, 28 %)をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₃H₃₇Cl₂F₂N₅O₃ + H [(M+H)⁺]) : 660.2315, 実測値: 660.2312

30

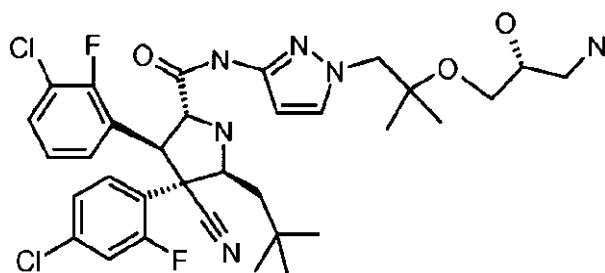
40

【1013】

例 170

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミドの調製

【化 4 1 9】



10

M. W. 677.63 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3$

【1014】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (43.6 mg, 0.066 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL) 及び水酸化アンモニウム (1 mL) の混合物を130°Cで15分間マイクロ波処理した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20~95% のACN/水) により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-アミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (11.4 mg, 26%) をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$): 677.2580, 実測値: 677.2576

20

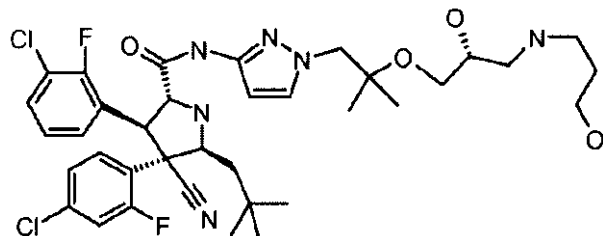
【1015】

例 171

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1- {2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル}-1H-ピラゾール-3-イル)-アミドの調製

30

【化 4 2 0】



40

M. W. 735.699 $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_4$

【1016】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (43.6 mg, 0.066 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL,

50

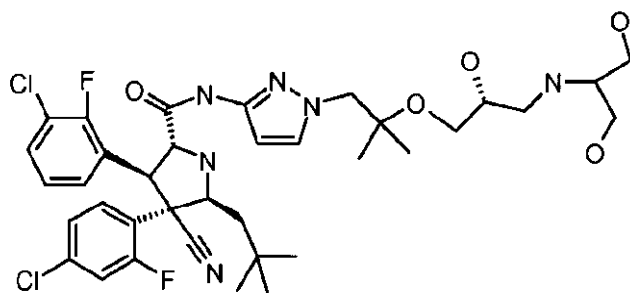
0.56 mmol)及び3-アミノ1-プロパノール (0.1 mL, 1.3 mmol)の混合物を130°Cで15分間マイクロ波処理した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20~95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル}-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド (10.1 mg, 20.8 %)をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₆O₄ + H [(M+H)⁺]) : 735.2999, 実測値: 735.2998

【1017】

例172

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル}-1H-ピラゾール-3-イル)-アミドの調製

【化421】



M. W. 751.698 C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₆O₅

【1018】

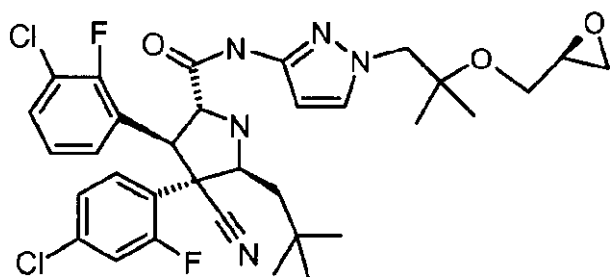
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (43.6 mg, 0.066 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.56 mmol)及びセリノール (0.1 mL, 1.09 mmol)の混合物を、130°Cで15分間マイクロ波処理した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20~95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-{2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル}-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド (14.2 mg, 28.6 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₆O₅ + H [(M+H)⁺]) : 751.2948, 実測値: 751.2943

【1019】

例173

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミドの調製

【化 4 2 2】



10

M. W. 660.589 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$

【1020】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.12 g, 0.28 mmol)、1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミン (52.4 mg, 0.248 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.212 g, 0.56 mmol) 及び iPr₂NEt (0.25 mL, 1.4 mmol) の CH₂Cl₂ (3 mL) 中の混合物を、室温で一晩攪拌した。その後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (4 g カラム, 1-100% 酢酸エチル/ヘプタン) により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (58 mg, 35.4 %) をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$): 660.2315, 実測値: 660.2316

20

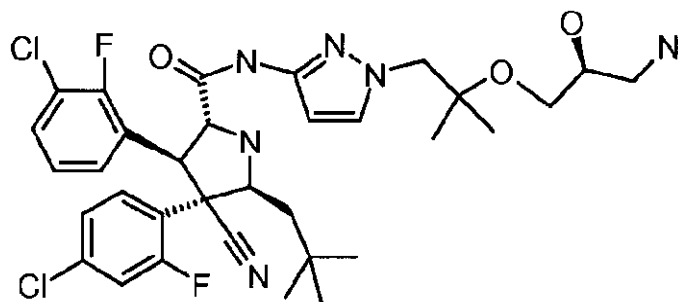
【1021】

例 174

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミドの調製

30

【化 4 2 3】



40

M. W. 677.63 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3$

【1022】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェ

50

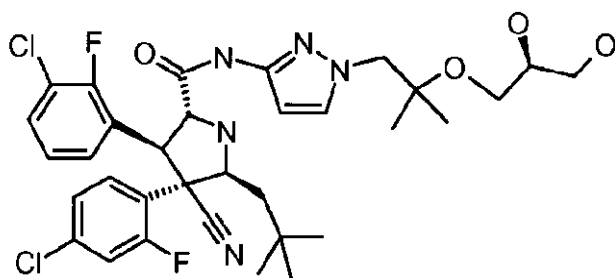
ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (203 mg, 0.307 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL) 及び水酸化アンモニウム (2.5 mL) の混合物を130°Cで15分間マイクロ波処理した。その後、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20~95%のACN/水) により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (50.2 mg, 24.1 %) を白色固形分として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]) : 677.2580, 実測値: 677.2577

10

【1023】

例175

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミドの調製
【化424】



20

M. W. 678.242 C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₄

30

【1024】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (51.2 mg, 0.078 mmol)、水 (2 mL) 及びアセトン (10 mL) の混合物を0°Cに冷却し、その後、35% 過塩素酸溶液 (0.1 mL) を滴下して加えた。反応混合物をさらに0.5時間攪拌した。その後、さらに1 mLの35% 過塩素酸溶液を0°Cで添加し、反応混合物を12時間で室温に温めた。その後、混合物を酢酸エチルで希釈し、そして重炭酸ナトリウム (飽和) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (22.1 mg, 42 %) を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₄ + H [(M+H)⁺]) : 678.2420, 実測値: 678.2416; C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₄ + [(Na+H)⁺]: 700.2239, 実測値: 700.2235

40

【1025】

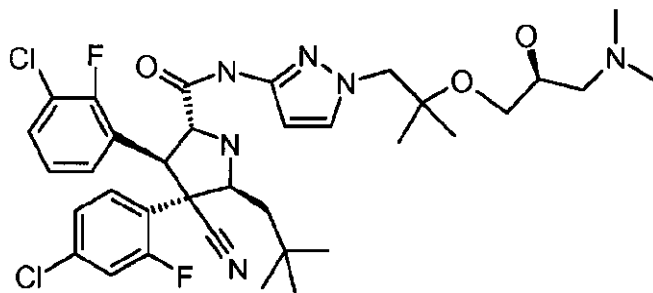
例176

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-ア

50

ミドの調製

【化 4 2 5】



10

M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

【1 0 2 6】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (87.5 mg, 0.133 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL) 及びジメチルアミン (0.133 mL, 0.266 mmol, ジオキサン中2 M) の混合物を130°Cで15分間マイクロ波処理した。混合物をジクロロメタン及び水で洗浄した。有機層を分離し、溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルを逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) で精製し、rac(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (20.6 mg, 20.8 %) を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$) : 705.2890, 実測値: 705.2893

20

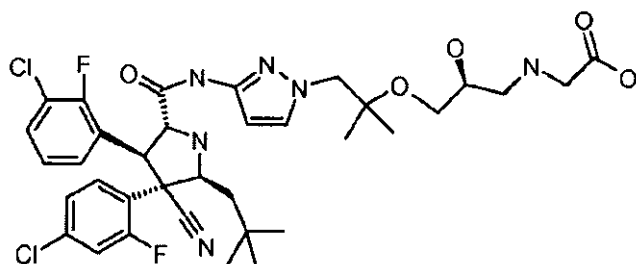
【1 0 2 7】

例 1 7 7

rac- {(S)-3-[2-(3- {(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-2-ヒドロキシ-プロピルアミノ} -酢酸の調製

【化 4 2 6】

30



40

M. W. 735.656 $C_{35}H_{42}Cl_2F_2N_6O_5$

【1 0 2 8】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-

50

((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (85.8 mg, 0.133 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL) 及び t-ブチルグリシン (35 mg, 0.266 mmol) の混合物を 130°C で 15 分間マイクロ波処理した。溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルをジクロロメタン (2 mL) 中に溶解させ、そして 0°C に冷却し、その後、TFA (1 mL) をゆっくりと添加し、4 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% の ACN/水) により精製し、rac- {(S)-3-[2-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-2-ヒドロキシ-プロピルアミノ}-酢酸 (18.1 mg, 19 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₅H₄₂Cl₂F₂N₆O₅ + H [(M+H)⁺]) : 735.2635, 実測値: 735.2631

10

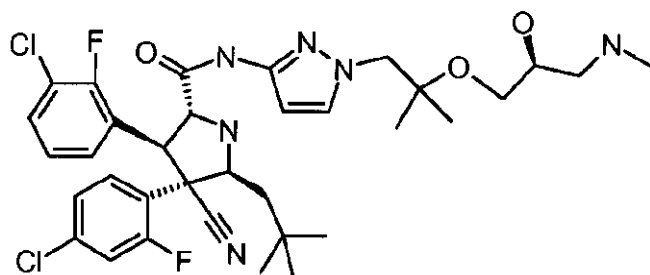
【1029】

例 178

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチルアミノプロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミドの調製

【化427】

20



30

M. W. 691.647 C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₆O₃

【1030】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (87.5 mg, 0.133 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL) 及びメチルアミン (1.0 mL, 2 mmol, メタノール中 2 M; オールドボトル) の混合物を、130°C で 15 分間マイクロ波処理した。溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルを逆相クロマトグラフィー (20-95% の ACN/水) により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチルアミノプロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (14.9 mg, 16.2 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]) : 691.2737, 実測値: 691.2731

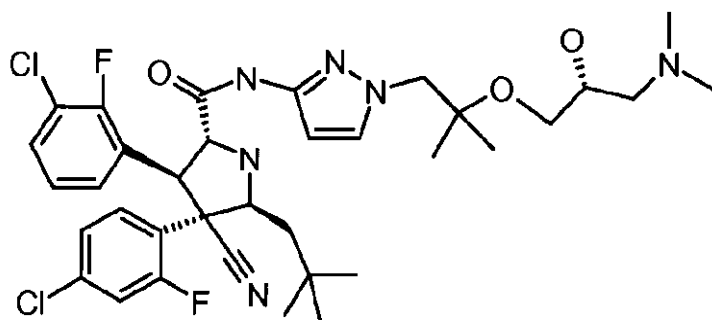
40

【1031】

例 179

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミドの調製

【化 4 2 8】



10

M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

【1032】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (0.69 g, 1.04 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL) 及びジメチルアミン (1.04 mL, 2.08 mmol, THF中2 M) の混合物を130°Cで15分間マイクロ波処理した。混合物をジクロロメタン及び水で抽出した。有機層を分離し、溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー(50% 酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (147.2 mg, 20.05 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$) : 705.2893, 実測値:705.2893

20

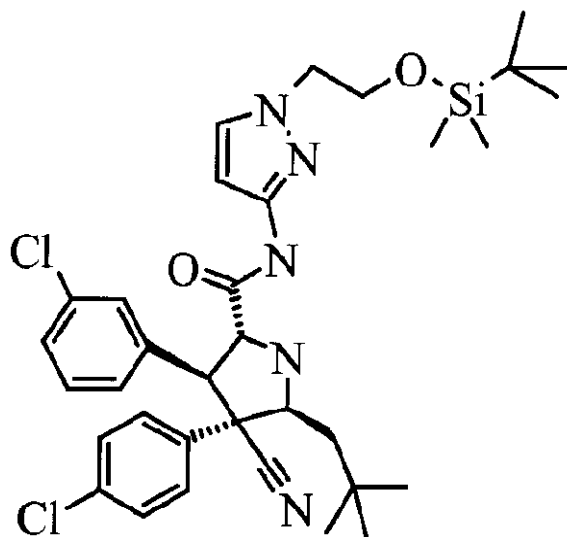
【1033】

例 180

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミドの調製

30

【化 4 2 9】



10

M. W. 654.76 $C_{34}H_{45}Cl_2N_5O_2Si$

20

【1034】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミン (72.42 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH₂Cl₂ (2 mL)中の混合物で室温にて攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)で精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロ

30

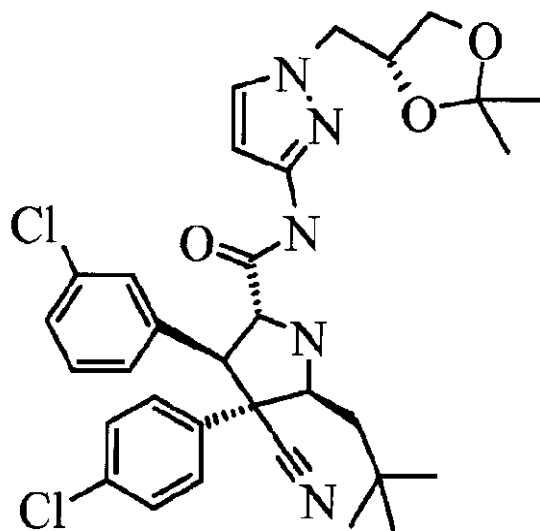
ピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (77.3mg, 59 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₄H₄₅Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺]) : 654.2793, 実測値: 654.2790

【1035】

例 181

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化 4 3 0】



10

20

M. W. 610.59 $C_{32}H_{37}Cl_2N_5O_3$

【1036】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン (59.14 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) の混合物を CH_2Cl_2 (2 mL) 中で室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で一晩攪拌し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) によって精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (91.2mg, 74.68 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{45}Cl_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$) : 610.2346, 実測値: 610.2345

30

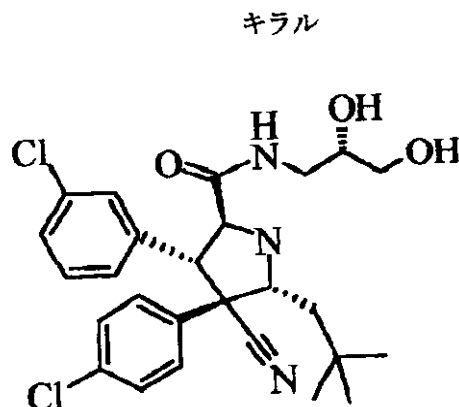
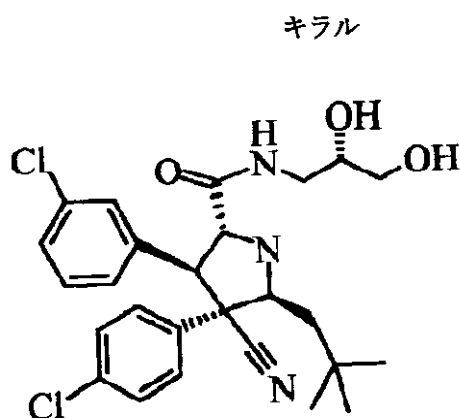
【1037】

例 182

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド 及び rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド の調製

40

【化 4 3 1】



10

M.W. 504.455 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【1038】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.86, 2.0 mmol)、(S)-3-アミノプロパン-1,2-ジオール (0.27 g, 3.0 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.76 g, 2.0 mmol) 及び i -Pr₂NEt (1.0 mL, 5.5 mmol) の混合物をCH₂Cl₂ (40 mL) 中で室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、生成物を生じさせ、それをシリカカラムクロマトグラフィー (1-100% EtOAc/ヘプタン) によって精製し、1.09gの100%の2つのジアステレオマーを提供した。混合物をSFCに送り、分離し (35 % CH₃OH, 100 bar, 30°C)、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド (187.6 mg, 21.7 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 504.455, 実測値: 504.455。また、rac- (2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド (188.1 mg, 74.68 %) をオフホワイトのフォームとして提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 504.1815, 実測値: 504.1815

20

30

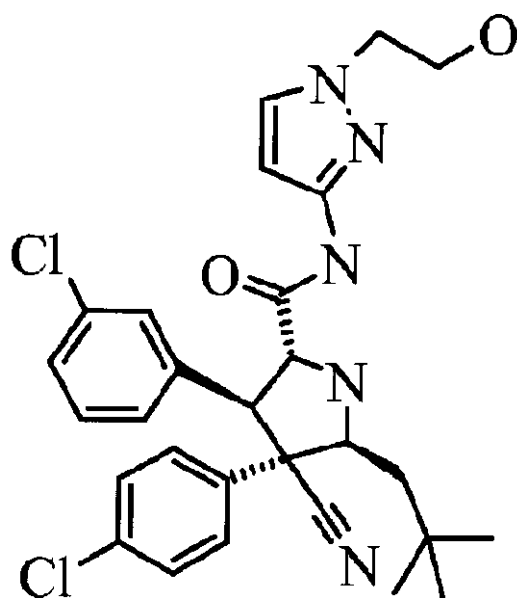
【1039】

例 183

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

40

【化 4 3 2】

M. W. 540.50 $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_2$

【1040】

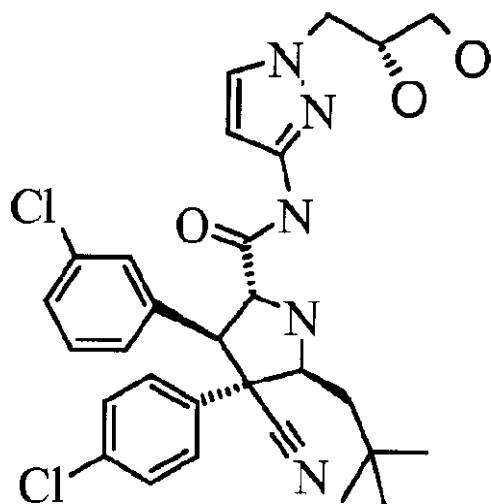
rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (65.2 mg, 0.0995 mmol)、酢酸 (2.0 mL, 31 mmol)、水 (1 mL) の混合物を週末(48 h)にわたって攪拌した。反応は50%まで完了した。その後、混合物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃ で洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。その後、混合物を減圧下に濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (21.6 mg, 40.22 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₃₁Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺]) : 540.1928, 実測値: 540.1926

【1041】

例 184

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化 4 3 3】



10

20

M. W. 570.52 $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3$

【1042】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (81 mg, 0.133 mmol)、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸 (5 mg, 0.0198 mmol) 及びメタノール (4 mL) の混合物を120°Cで5分間マイクロ波処理した。溶剤を蒸発させ、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (26.5 mg, 35 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$) : 570.2033, 実測値: 570.2032

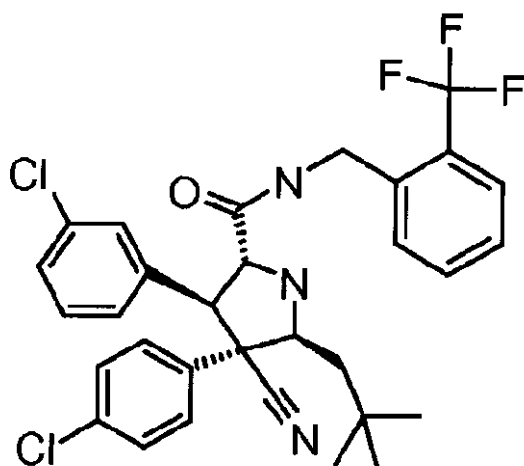
30

【1043】

例185

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-トリフルオロメチル-ベンジルアミドの調製

【化 4 3 4】



10

M. W. 588.498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

【1044】

20

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、2-トリフルオロメチル-ベンジルアミン (52.55 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20-95% の ACN/水) により精製し、rac rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-トリフルオロメチル-ベンジルアミド (38 mg, 32.3 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₁H₃₀Cl₂F₃N₃O + H [(M+H)⁺]) : 588.1791, 実測値: 588.1795

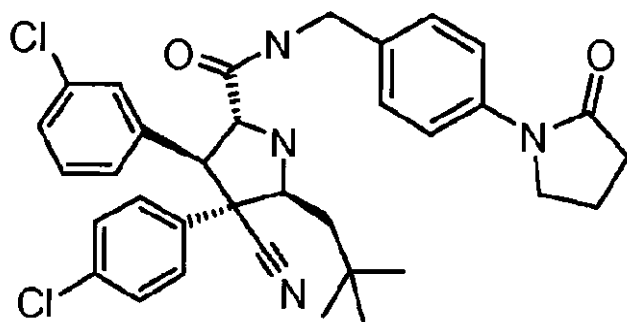
30

【1045】

例 186

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンジルアミドの調製

【化 4 3 5】



10

M. W. 603.59 $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2$

【1046】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、4-アミノメチルフェニルピロリジン-2-オン (42.94 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% の ACN/水) により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンジルアミド (48.9 mg, 40.5 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 603.2288, 実測値: 603.2289

20

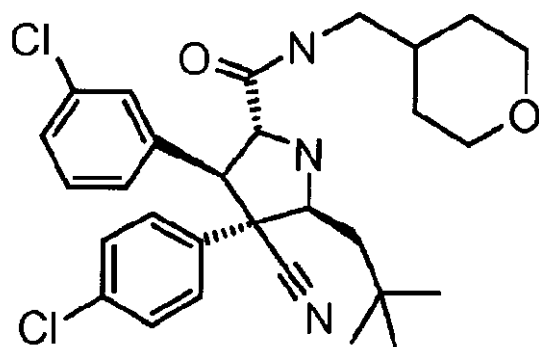
【1047】

例 187

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミドの調製

30

【化 4 3 6】



40

M. W. 528.52 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

【1048】

50

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、4-アミノメチルテトラヒドロピラン (34.5 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミド (10.8 mg, 10.2 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 528.2179, 実測値: 528.2180

10

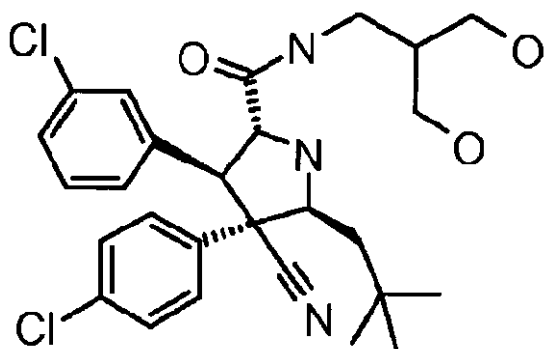
【1049】

例188

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミドの調製

【化437】

20



30

M. W. 504.46 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$

【1050】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、2-アミノメチル-プロパン-1,3-ジオール (31.5 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.1 mL, 0.55 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミド (31.2 mg, 30.9%) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 504.455, 実測値: 504.1815

40

【1051】

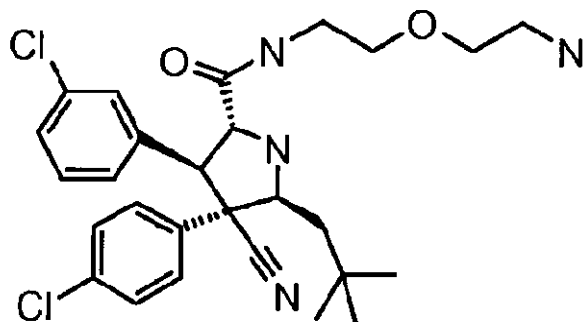
例189

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-アミノエトキシ)-エチル]-アミドの

50

調製

【化 4 3 8】



10

M. W. 517.498 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2$

【1 0 5 2】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol), 2,2'-オキシビス (エチルアミン) (31.3 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol) 及び iPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na₂SO₄ 上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% の ACN/水) により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-アミノエトキシ)-エチル]-アミド (20.3 mg, 19.6%) をオフホワイトの粉末として提供した。HRM S (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$) : 517.2132, 実測値: 517.2133

20

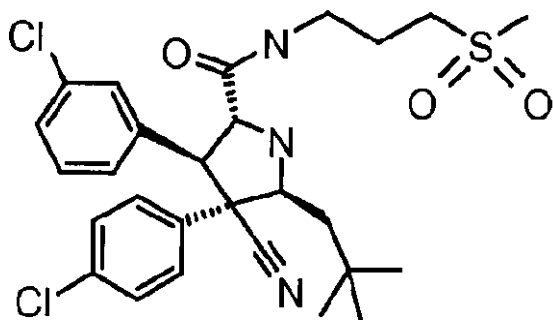
【1 0 5 3】

例 1 9 0

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-プロピル)-アミドの調製

30

【化 4 3 9】



40

M. W. 550.548 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3S$

【1 0 5 4】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-プロピル)-アミ

50

ド (119.2 mg, 0.23 mmol) 及びジクロロメタン (2 mL) の混合物を、還流酢酸 (5 mL, 79.4 mmol) 及び30% 過酸化水素 (2 mL) の溶液に5分間添加した。反応混合物を室温に冷却し、そしてフリーザーに一晩貯蔵した。混合物を水及びジクロロメタンで希釈し、有機層を分離し、そして溶剤を減圧下に除去した。酢酸 (5 mL, 79.4 mmol) 及び亜鉛ダスト (0.85 g, 13 mmol) を添加して、得られたオイルを次の工程に直接的に輸送した。室温で3時間攪拌した後に、追加量の亜鉛ダスト (0.85 g, 13 mmol) を添加し、そして室温にてさらに3時間攪拌した。セライトを通したろ過、ジクロロメタン (50 mL) で洗浄して、反応をワークアップした。ろ液を水で洗浄し (2x)、そして有機層を分離し、そしてMgSO₄で乾燥し、ろ過し、そして溶剤を減圧下に蒸発させ、未精製オイルを生じた。逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水) により精製して、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-プロピル)-アミド (36.5 mg, 28.8 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃S + H [(M+H)⁺]) : 550.1693, 実測値: 550.1692

10

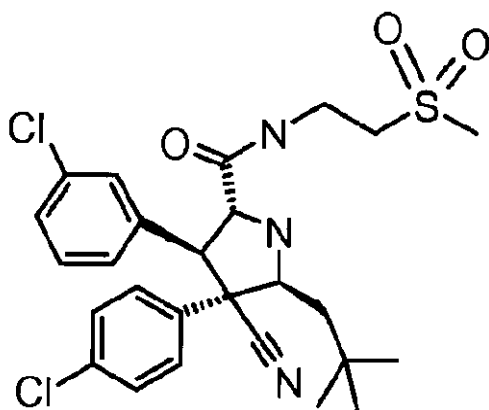
【1055】

例191

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メタンスルホニル-エチル)-アミドの調製

【化440】

20



30

M. W. 536.521 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃S

【1056】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、2-メタンスルホニル-エチルアミン (54.6 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol) 及びiPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂ で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水) により精製して、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミド (65.2 mg, 60.8 %) を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃S + H [(M+H)⁺]) : 536.1536, 実測値: 536.1536

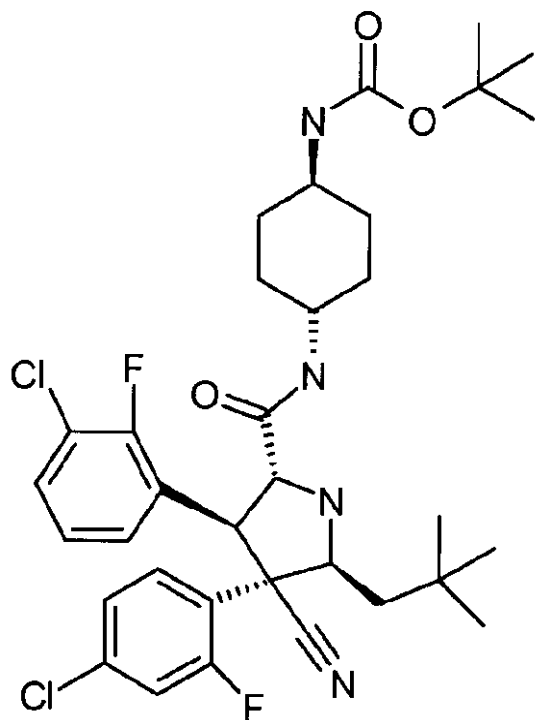
40

【1057】

例192

50

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -シクロヘキシルアミノ1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【化 4 4 1】



10

20

分子量 = 663.64

分子式 = $C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3$

【1058】

30

例 4 2 c、4 2 d に記載した方法と同様にして、例 5 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (582 mg, 1 mmol) を、4-アミノシクロヘキシルアミノ1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (APAC, 429 mg, 2 mmol), HATU (Aldrich, 760.4 mg, 2 mmol) 及び iPr_2NEt (Aldrich, 350 μ L, 2 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて 1.5 時間反応させた。溶剤を減少させ、残留物を 40 g シリカゲルカラム上に装填し、そして $MeOH/CH_2Cl_2$ (2-5%) で溶離し、白色フォームを提供した。783 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$) : 663.2675, 実測値: 663.2675

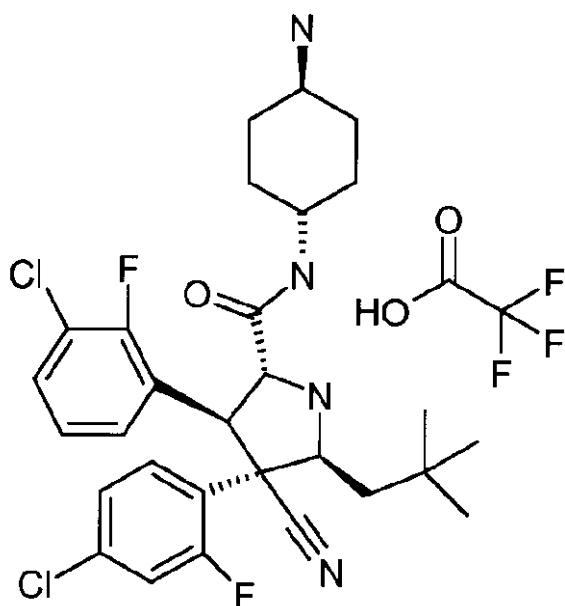
【1059】

40

例 1 9 3

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシルアミノトリフルオロ酢酸塩の調製

【化 4 4 2】



10

20

分子量 = 563.52

分子式 = $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O \cdot C_2HF_3O_2$

【1060】

トリフルオロ酢酸の塩化メチレン (3 mL/7 mL) 中の攪拌されている溶液に、室温にて、
rac-4- { [(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -
 シクロヘキシルアミノ 1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (760 mg) を添加し、そして混
 合物を 30 分間攪拌した。溶剤を減少させ、そして残留物をエーテル/ヘキサンで処理し
 た。固形分をろ過し、そしてヘキサンで洗浄し、白色固形分を提供した。860 mg. [(*M*+*H*)
⁺]: 563。

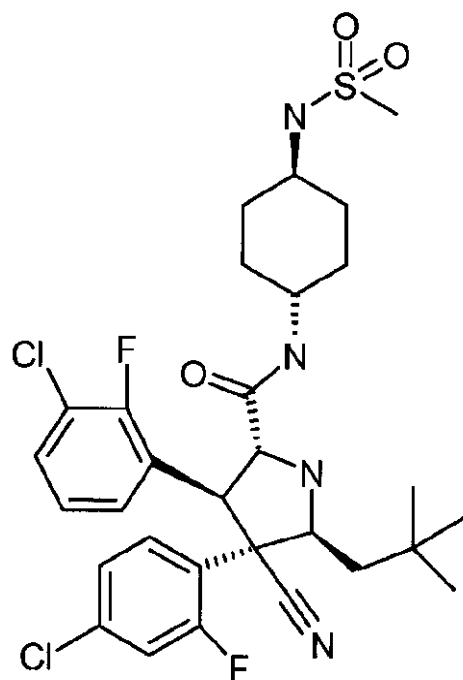
30

【1061】

例 194

rac-4- { [(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-
 フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -
 トランス-シクロヘキシル-*N*-メタンスルホンアミドの調製

【化 4 4 3】



10

20

分子量 = 641.61

分子式 = $C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_3S$

【1062】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (80 mg, 0.1 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、メタンスルホンクロリド (Aldrich, 11.6 uL, 0.15 mmol) を添加し、次いで、トリエチルアミン (70 uL, 0.50 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、そして反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO機械 (カラム, 12g, 溶離剤5% MeOH/CH₂Cl₂) 上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。44 mg。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 [(M+H)⁺]: 641.1926, 実測値: 641.1926

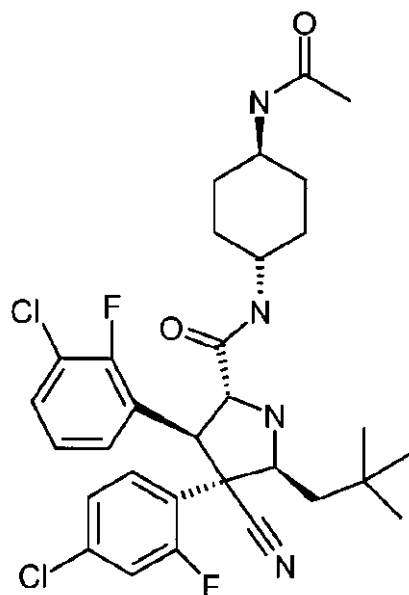
【1063】

例 195

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - トランス-シクロヘキシル-N-メタンスルホンアミドの調製

40

【化 4 4 4】



10

20

分子量 = 605.56

分子式 = $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

【1064】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (80 mg, 0.1 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、無水酢酸 (Aldrich, 16 μ L, 0.15 mmol) を添加し、次いで、トリエチルアミン (70 μ L, 0.50 mmol) を添加した。混合物を室温にて30分間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (カラム, 12g, 溶離剤 5% MeOH/CH₂Cl₂) 上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。30 mg。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 605.2256, 実測値: 605.2259

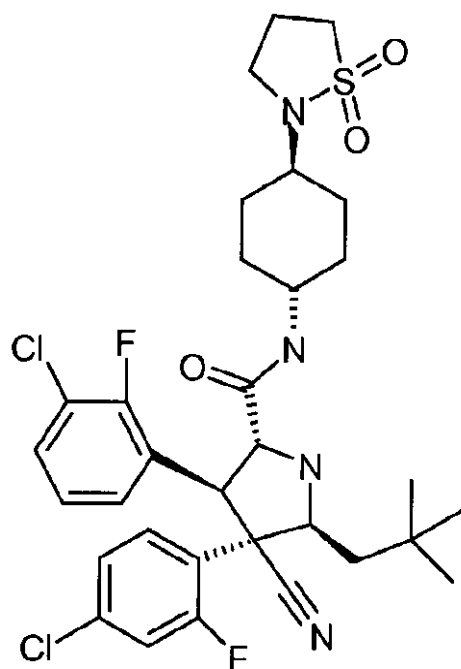
【1065】

例 196

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシル-(1,1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジンの調製

40

【化 4 4 5】



10

20

分子量 = 667.65

分子式 = $C_{32}H_{38}Cl_2F_2N_4O_3S$

【1066】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.253 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、3-クロロ-n-プロピルスルホニルクロリド (Aldrich, 40 μ L, 0.328 mmol) を添加し、次いで、トリエチルアミン (176 μ L, 1.265 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (カラム, 12g, 溶離剤5% MeOH/CH₂Cl₂) 上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。122 mg。白色固形分 (80 mg, 0.114 mmol) をアセトニトリル/水 (3:1, 1 mL) 中で溶解させ、そしてKI (10 mg) 及びKOAc (55 mg, 0.56 mmol) を添加し、そして混合物を150°Cで30分間マイクロ波装置で加熱した。混合物を冷却し、そして水を添加した。得られた混合物を酢酸エチル (3 x 8 mL) で抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー処理し (5% MeOH/CH₂Cl₂)、固形分を提供した。46 mg。

30

40

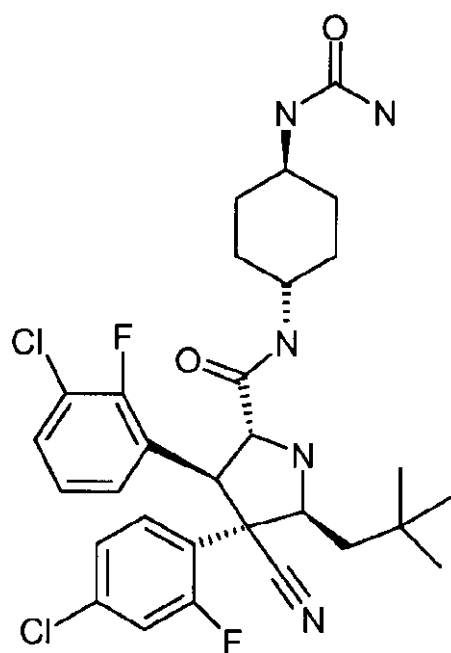
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 667.2083, 実測値: 667.2084

【1067】

例197

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -トランス-シクロヘキシル-ウレアの調製

【化 4 4 6】



10

20

分子量 = 606.55

分子式 = $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_5O_2$

【1068】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (100 mg, 0.126 mmol) の1,4-オキソラン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、N-トリメチルシリルイソシアネート (Aldrich, 42 uL, 0.316 mmol) を添加し、次いで、トリエチルアミン (44 uL, 0.316 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLCで精製し、白色固形分を提供した。39 mg。

30

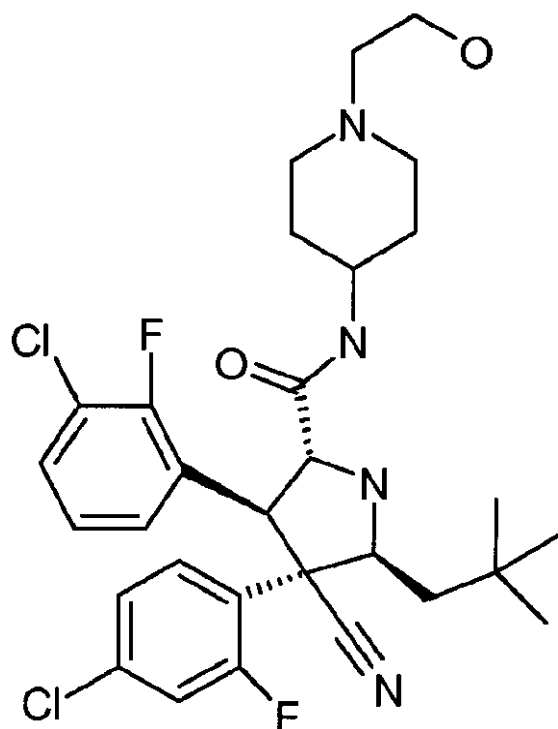
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 606.2209, 実測値: 606.2209

【1069】

例 198

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-4-イル]アミドの調製

【化 4 4 7】



10

20

分子量 = 593.55

分子式 = $C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

【1070】

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (80 mg, 0.103 mmol) のエタノール (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、2-ブロモエタノール (Aldrich, 11 uL, 0.15 mmol) を添加し、次いで、炭酸ナトリウムを添加した (106 mg, 1 mmol)。混合物を還流下に一晚攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を EtOAc (2X10 mL) で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (12g カラム, 溶離剤, 5 MeOH/CH₂Cl₂) 上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。22 mg。HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 593.2256, 実測値: 593.2256

30

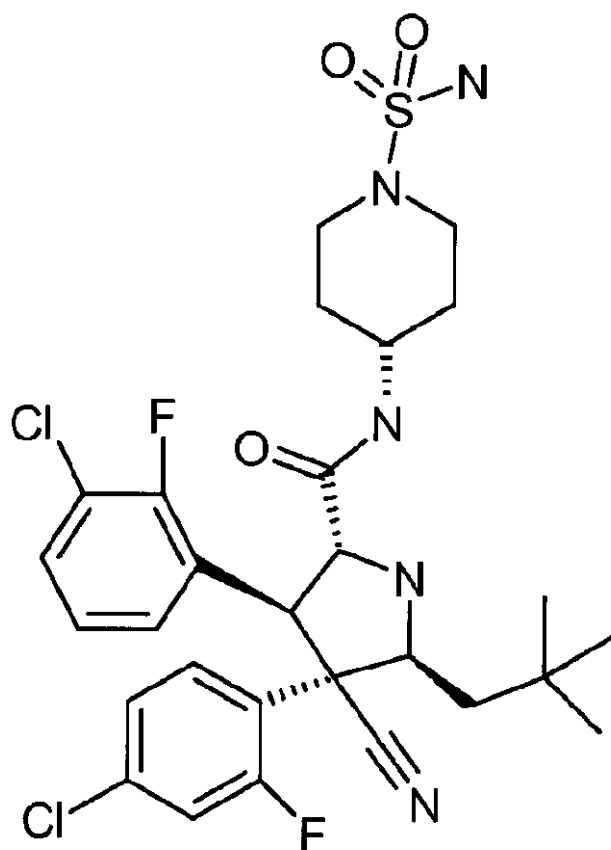
【1071】

例 199

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピペリジン-1-スルホン酸アミドの調製

40

【化 4 4 8】



10

20

分子量 = 628.57

分子式 = $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3S$

30

【1072】

rac-4- { [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (50 mg, 0.091 mmol) の THF (3 mL) 中の攪拌されている溶液に、スルファミド (Aldrich, 40 mg, 0.416 mmol) を添加し、そして混合物を 110°C で 25 分間マイクロ波炉上で攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を EtOAc (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相 HPLC (25-90, アセトニトリル/水) 上で精製し、白色固形分を提供した。49 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 678.1722, 実測値: 678.1728

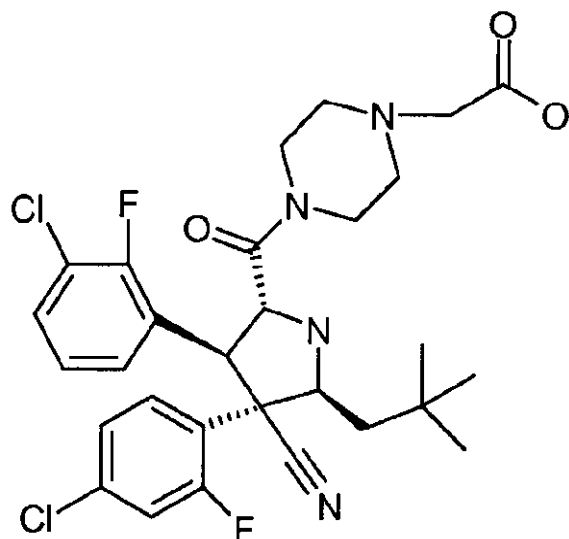
40

【1073】

例 200

rac 3- { 4- [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル } -酢酸の調製

【化 4 4 9】



10

20

分子量 = 593.5062

分子式 = $C_{29}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3$

【1074】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (475 mg, 0.871 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 490 mg, 1.29 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.9 mL, 5.2 mmol) 及びピペラジン-1-イル-酢酸tert-ブチルエステル (352 mg, 1.29 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム、溶離剤、50% EtOAc/ヘキサン) 上で精製し、白色固形分を提供した。525 mg

30

【1075】

固形分 (500 mg) を30% TFA/塩化メチレン中に溶解させ、そして溶液を室温にて2時間攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、そして残留物をエーテル及びヘキサンとともにすり潰し、白色固形分を提供した。560 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 592.1820, 実測値: 592.1819

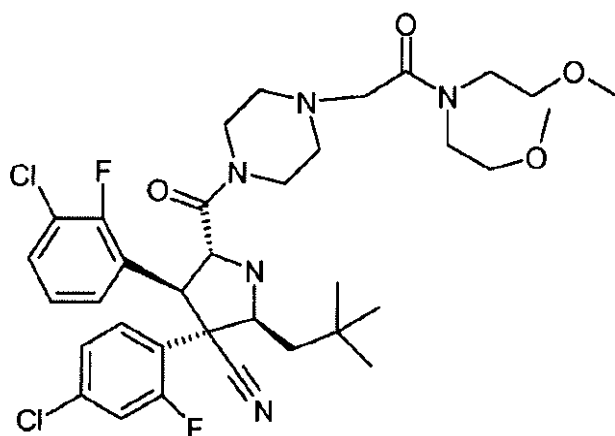
【1076】

例 201

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミドの調製

40

【化 4 5 0】



10

分子量 = 708.6828

分子式 = $C_{35}H_{45}Cl_2F_2N_5O_4$

【1077】

20

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - 酢酸 (80 mg, 0.113 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 65 mg, 0.17 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol)、ジ-(2-メトキシ)-エチルアミン (Aldrich, 35 μ L, 0.17 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X 10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (12g カラム, 溶離剤 20% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。70 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 708.2890, 実測値: 708.2887

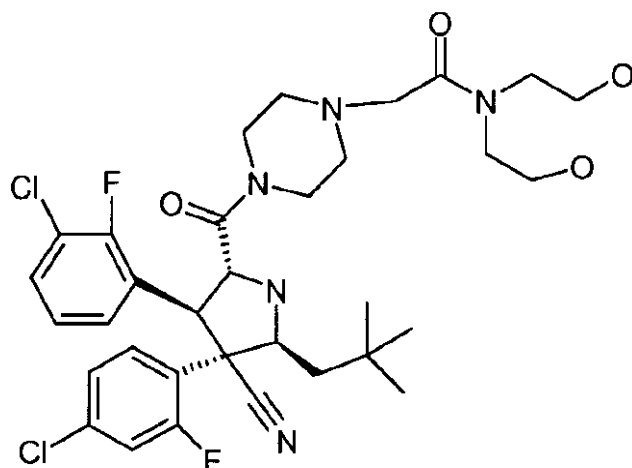
30

【1078】

例 202

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミドの調製

【化 4 5 1】



10

分子量 = 680.6286

分子式 = C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₄

20

【1079】

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - 酢酸 (80 mg, 0.113 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 65 mg, 0.17 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol)、ジ-(2-ヒドロキシ)-エチルアミン (Across, 35 μ L, 0.17 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X 10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (10-90%) により精製し、白色固形分を提供した。30 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 680.2577, 実測値: 680.2575

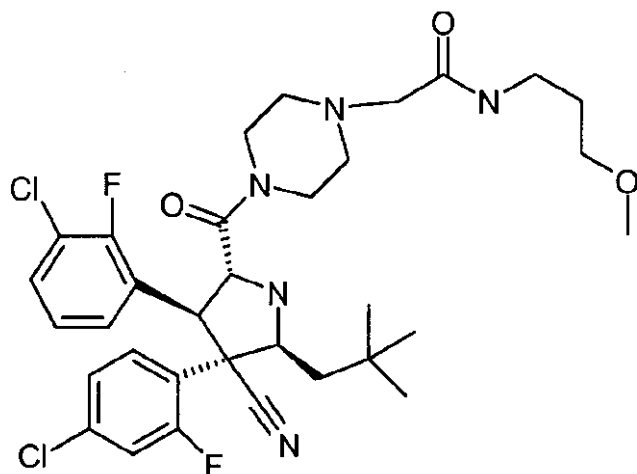
30

【1080】

例 203

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N-(3-メトキシ-プロピル)-アセトアミドの調製

【化 4 5 2】



10

分子量 = 664.6292

分子式 = C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₃

20

【1081】

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -酢酸 (80 mg, 0.113 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 65 mg, 0.17 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.06 mL, 0.34 mmol)及び3-メトキシ-プロピルアミン (Aldrich, 0.17 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (12g カラム, 溶離剤20% EtOAc/塩化メチレン)により精製し、白色固形分を提供した。80 mg。

30

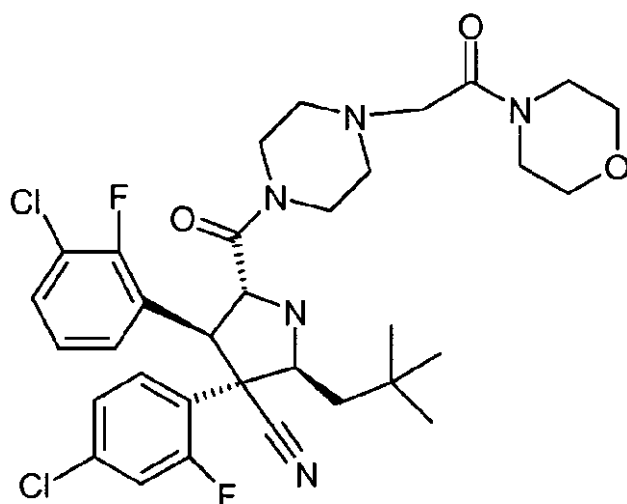
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 664.2628, 実測値: 664.2625

【1082】

例 204

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -アセトアミドの調製

【化 4 5 4】



10

分子量 = 662.6133

分子式 = C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₃

20

【1085】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.138 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中で攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 79 mg, 0.21 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.145 mL, 0.83 mmol) 及び1-モルホリン-4-イル-2-ピペラジン-1-イル-エタノン (Oakwood, 44 mg, 0.21 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (12g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。63 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 662.2471, 実測値: 662.2471

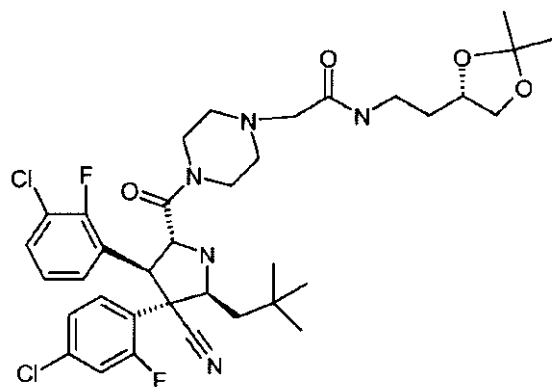
30

【1086】

例 206

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -N-[2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アセトアミドの調製

【化 4 5 5】



10

分子量 = 720.6940

分子式 = C₃₆H₄₅Cl₂F₂N₅O₄

【1087】

rac 3- { 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -酢酸 (80 mg, 0.113 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 86 mg, 0.23 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol) 及び 2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (以前に調製, 33 mg, 0.23 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (溶離剤, 40-90% ACN/水) により精製し、白色固形分を提供した。27 mg。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 720, 実測値: 720

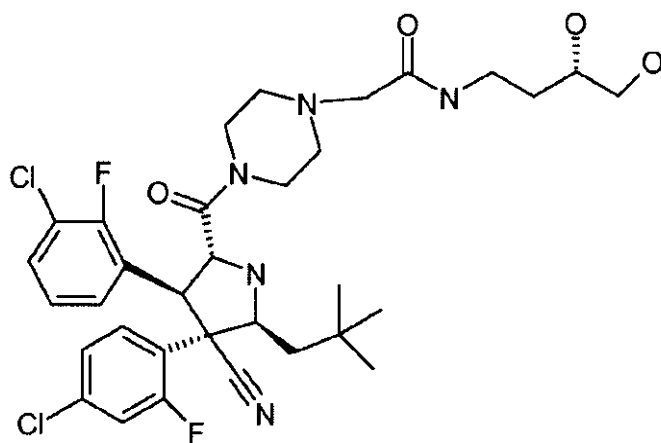
【1088】

例 207

rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -N-((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アセトアミドの調製

30

【化 4 5 6】



40

分子量 = 680.6286

50

分子式 = C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₄

【1089】

rac 2- {4- [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -N-[2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アセトアミド (32 mg, 0.0445 mmol) の1,4-ジオキソラン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、4 M HCl (2 mL) を添加し、そして混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物を1,4-ジオキソランの混合物中に溶解させ、そして凍結乾燥して、白色固形分を提供した。31 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 680, 実測値: 680

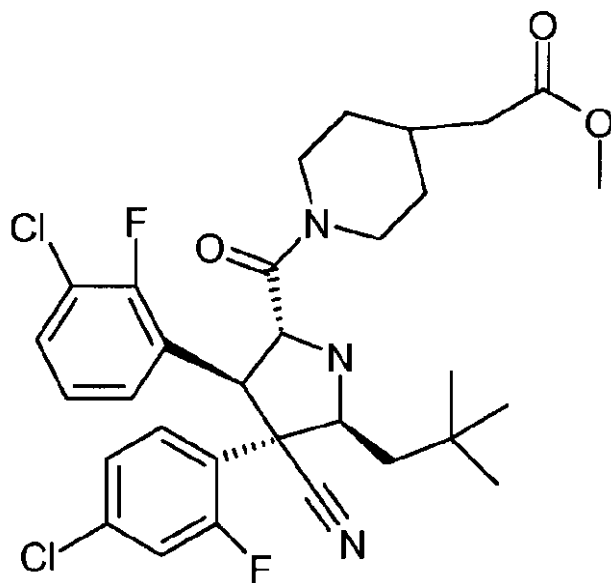
10

【1090】

例 208

rac {1- [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸メチルエステルの調製

【化457】



20

30

分子量 = 606.5457

分子式 = C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

【1091】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (581mg, 1 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 500 mg, 1.3 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.35mL, 2.2 mmol) 及びピペリジン-4-イル-酢酸メチルエステル (Oakwood, 205 mg, 1.3 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (12g カラム, 溶離剤20% EtOAc/塩化メチレン) により精製し、白色固形分を提供した。586 mg.

40

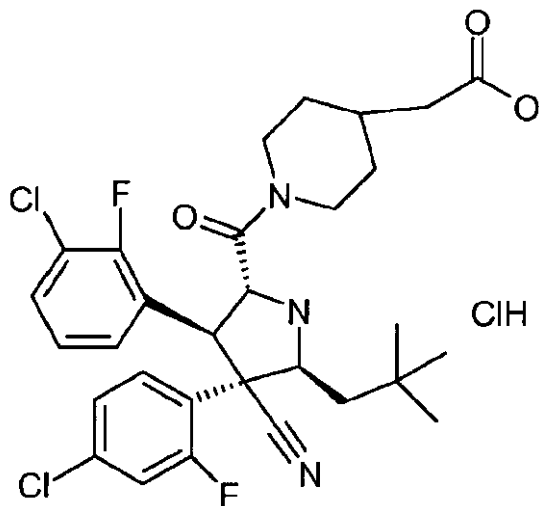
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 606.2097, 実測値: 606.2096

【1092】

例 209

50

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸ヒドロクロリド塩の調製
【化 4 5 8】



10

20

分子量 = 592.5186
分子式 = C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₃O₃HCl

【1093】

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸メチルエステル (556 mg, 0.92 mmol) のメタノール (8 mL) 中の攪拌されている溶液に、LiOH·H₂O (Aldrich, 80 mg) (1 mL の水中) を添加した。混合物を 60°C で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、メタノールを除去した。水性層を EtOAc (2x5 mL) で洗浄し、そして 3N HCl で酸性化した。その後、混合物を EtOAc (3x6 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、白色固形分を提供した。649 mg。

30

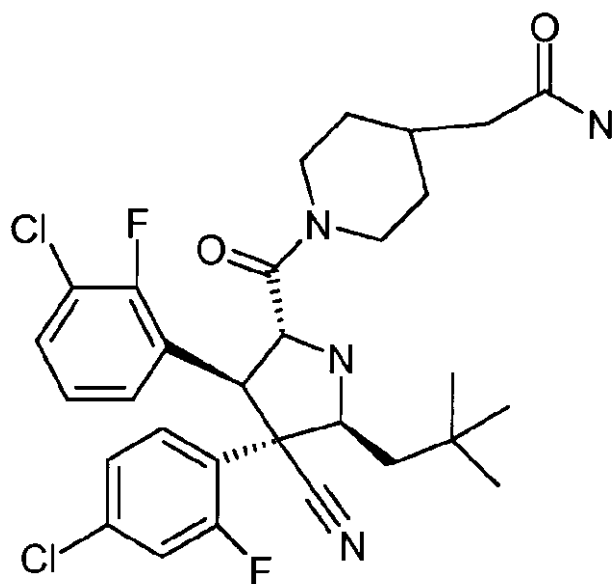
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 592.1940, 実測値: 592.1939

【1094】

例 210

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -アセトアミドの調製

【化 4 5 9】



10

20

分子量 = 591.5339

分子式 = C₃₀H₃₄Cl₂F₂N₄O₂

【1095】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.138 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 79 mg, 0.21 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.145 mL, 0.83 mmol) 及びピペリジン-4-イル-アセトアミド (Chembridge, 41 mg, 0.21 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後、一晩後に、3 mLのDMFを添加した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (12g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。21 mg。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 591.2100, 実測値: 591.2100

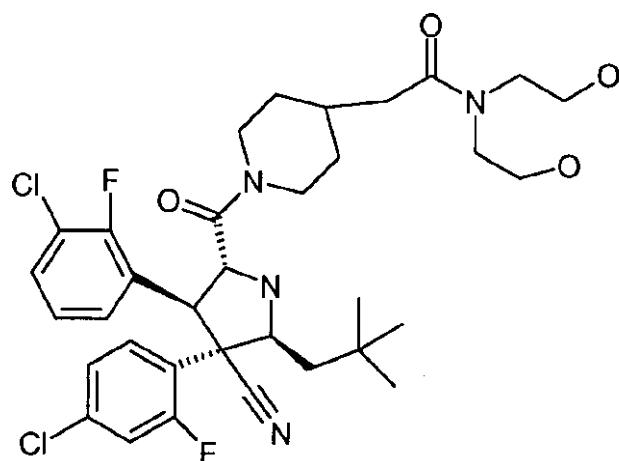
【1096】

例 2 1 1

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミドの調製

40

【化 4 6 0】



10

分子量 = 679.6410

分子式 = C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₄O₄

20

【1097】

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-酢酸ヒドロクロリド塩 (80 mg, 0.127 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (65 mg, 0.17 mmol)及びDIPEA (80 uL, 0.339 mmol)を添加し、次いで、2-(2-ヒドロキシ-エチルアミン)-エタノール (Across, 16 uL, 0.17 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、混合物を塩化メチレン(3x10 mL)で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLC (アセトニトリル/水, 25-85%)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。45 mg。

30

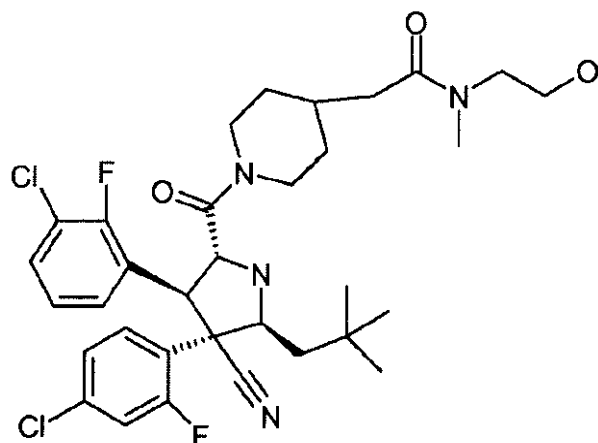
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 679, 実測値: 679

【1098】

例 2 1 2

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ 2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アセトアミドの調製

【化 4 6 1】



10

分子量 = 649.6146

分子式 = C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₃

【1099】

20

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-酢酸ヒドロクロリド塩(80 mg, 0.127 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (77 mg, 0.28 mmol)及びDIPEA (94 uL, 0.54mmol)を添加し、2-ヒドロキシ-エチル-メチルアミン (Oakwood, 20mg, 0.27 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチし、そして混合物を塩化メチレン(3x10 mL)で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLC (アセトニトリル/水, 25-85%)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。46 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 649.2519, 実測値: 645.2518

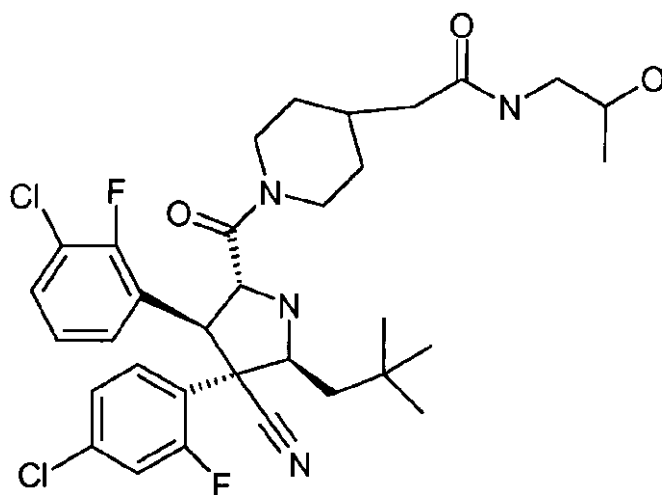
30

【1100】

例 2 1 3

rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル}-N-(2-ヒドロキシ-プロピル)-アセトアミドの調製

【化 4 6 2】



10

分子量 = 649.6146

分子式 = C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₃

20

【1101】

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸ヒドロクロリド塩 (80 mg, 0.127 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (77 mg, 0.28 mmol) 及び DIPEA (94 μ L, 0.54 mmol) を添加し、次いで、2-ヒドロキシ-2-メチル-エチルアミン (Aldrich, 20 mg, 0.27 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて数時間 (for hers) 攪拌した。反応を水によりクエンチし、混合物を塩化メチレン (3x10 mL) で抽出し、そして抽出物を合わせそして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLC (アセトニトリル/水, 25-85%) でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。48 mg。

30

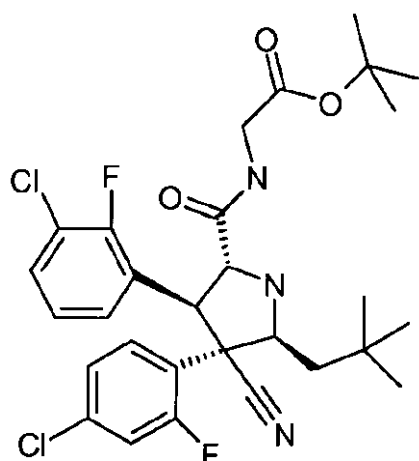
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 649.2519, 実測値: 645.2519

【1102】

例 2 1 4

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 4 6 3】



10

分子量 = 580.5075

分子式 = C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

20

【1103】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (515 mg, 1.11 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 422 mg, 1.11 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.5 mL) 及び2-アミノ-t-ブチル-アセテート (Aldrich, 145 mg, 1.11 mmol) を添加した。混合物を室温にて2時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/ヘキサクロリド) でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。510 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 579.1867, 実測値: 579.1866

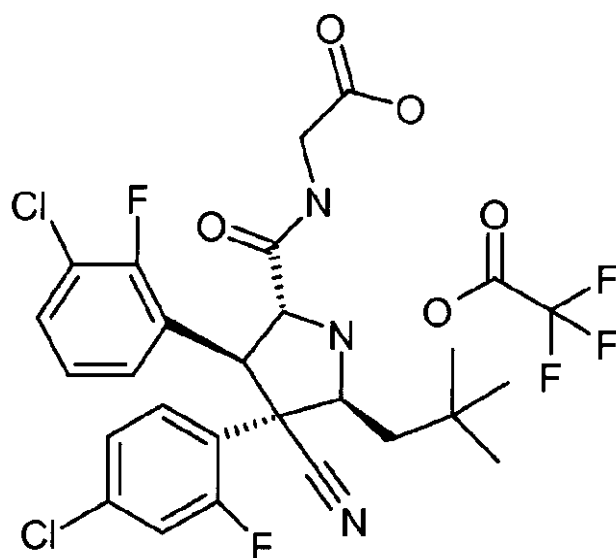
30

【1104】

例 2 1 5

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -酢酸トリフルオロ 酢酸塩の調製

【化 4 6 4】



10

20

分子量 = 524.3991, 114

分子式 = C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₃O₃ · C₂H₅F₃O₂

【1105】

{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (500 mg) の塩化メチレン (7 mL) 中の攪拌されている溶液に、TFA (3 mL) を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、白色固形分を提供した。508 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 524, 実測値: 524

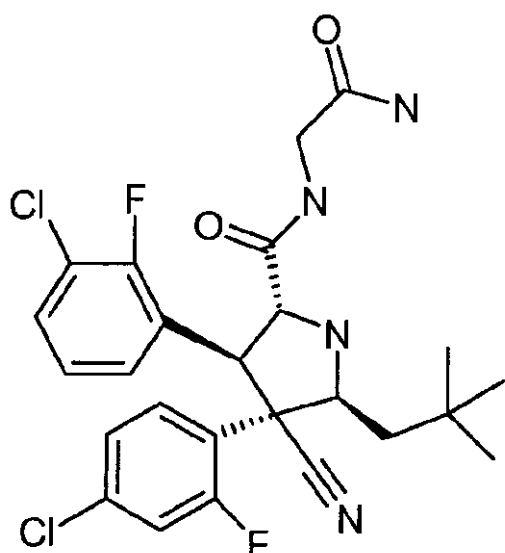
【1106】

30

例 216

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸カルバモイルメチル-アミドの調製

【化 4 6 5】



10

分子量 = 523.4144

20

分子式 = C₂₅H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

【1107】

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ酢酸塩 (100 mg, 0.19 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 95 mg, 0.25 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.5 mL) 及び 4N アンモニア (メタノール (0.2 mL) 中) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (3X7 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤、50% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。34 mg。

30

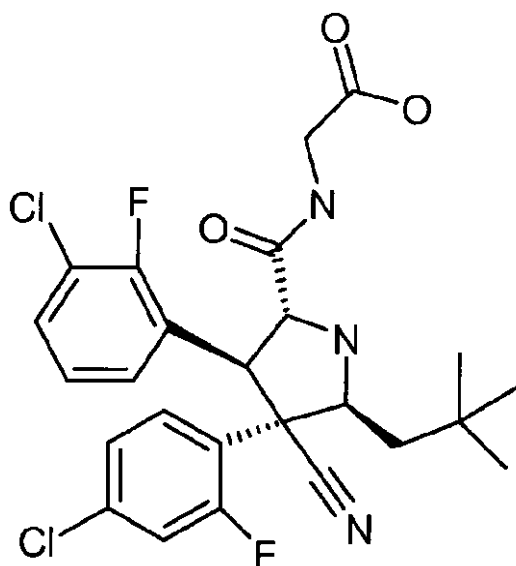
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 523, 実測値: 523

【1108】

例 217

{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 4 6 6】



10

20

分子量 = 524.3991

分子式 = C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₃O₃

【1109】

rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ酢酸塩をsfc機械(30% MeOH, 100 Bar, 30°C)で分離し、所望のエナンチオマーを提供した。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 524, 実測値: 524

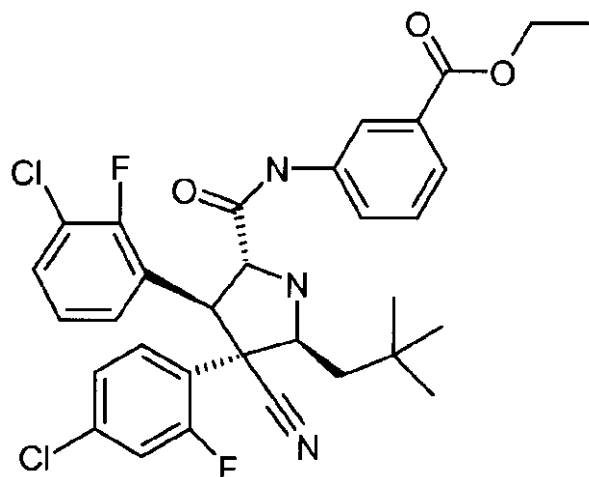
【1110】

30

例 218

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸エチルエステルの調製

【化 4 6 7】



10

分子量 = 614.5250

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

20

【1111】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び3-アミノ安息香酸 エチルエステル (Aldrich, 43 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 10% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。55 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 614.1784, 実測値: 614.1783

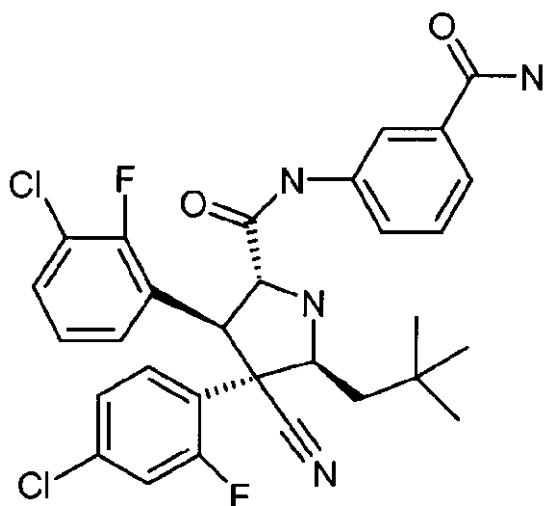
30

【1112】

例 219

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製

【化 4 6 8】



10

分子量 = 585.4861

20

分子式 = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

【1113】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び3-アミノベンズアミド (Oakwood, 35 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。58 mg。

30

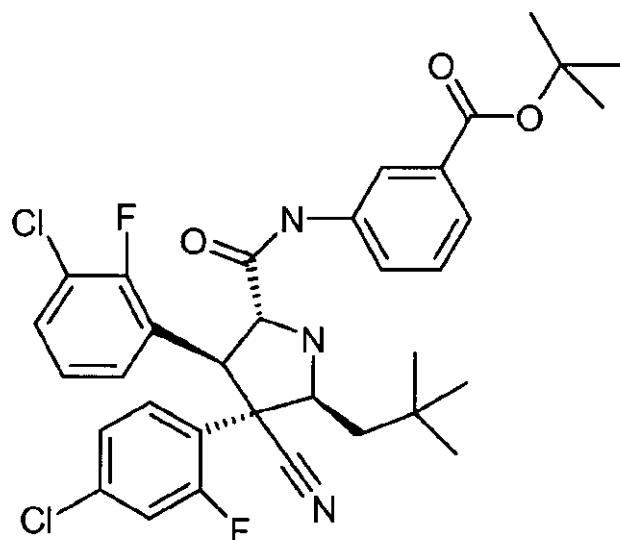
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 585.1630, 実測値: 585.1629

【1114】

例 220

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸tert-ブチルエステルの調製

【化 4 6 9】



10

分子量 = 642.5792

分子式 = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

20

【1115】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び3-アミノ安息香酸 t-ブチルエステル (Aldrich, 50 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 5% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。80 mg。

30

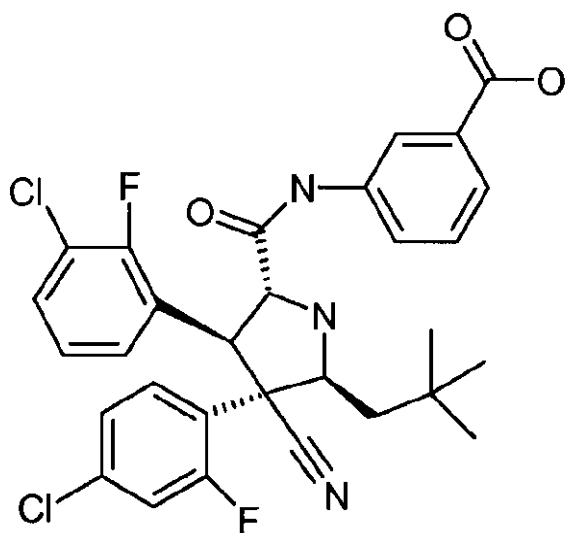
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 642.2097, 実測値: 642.2101

【1116】

例 2 2 1

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

【化 4 7 0】



10

20

分子量 = 586.4708

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

【1117】

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 t-ブチルエステル (20 mg, 0.031 mmol) を 30 % TFA/塩化メチレン (10 mL) で一晚処理した。溶剤除去及び残留物の凍結乾燥により、白色粉末が提供された。12 mg。

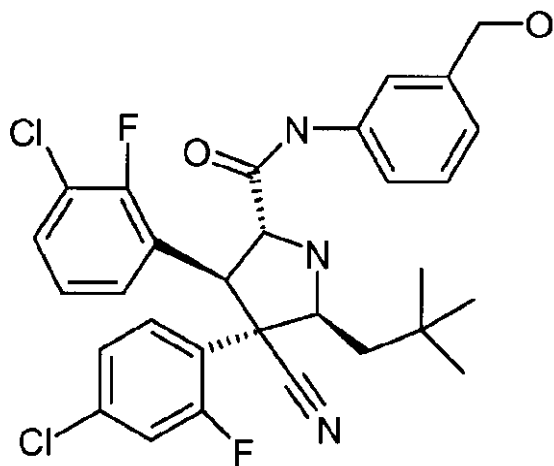
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 586.1471, 実測値: 586.1467

【1118】

例 2 2 2

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-アミドの調製

【化 4 7 1】



40

50

分子量 = 527.4873

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₂

【1119】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.172 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 104 mg, 0.27 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (80 μ L) 及び 3-アミノベンジルアルコール (Aldrich, 80 μ L) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (24g カラム, 溶離剤, ACN/水, 20-90) で精製し、白色固形分を提供した。40 mg。

10

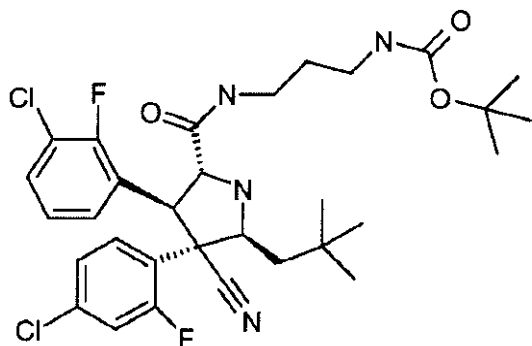
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 572.1678, 実測値: 572.1679

【1120】

例 2 2 3

rac (3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 4 7 2】



20

30

分子量 = 623.5763

分子式 = C₃₁H₃₈Cl₂F₂N₄O₃

【1121】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (800 mg, 1.74 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 662 mg, 1.74 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (1.74 mmol) 及び (3-アミノプロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (Aldrich, 1.74 mmol) を添加した。混合物を室温にて1時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, EtOAc/ヘキサン, 20%) で精製し、白色固形分を提供した。810 mg。

40

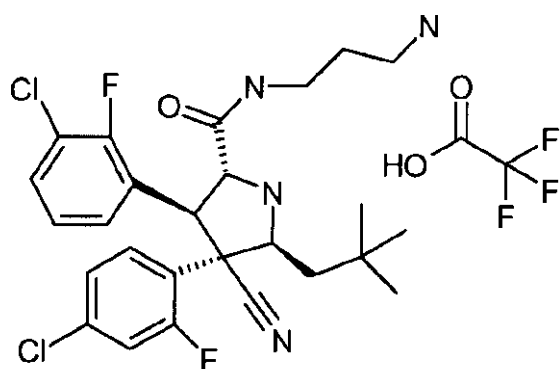
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 623, 実測値: 623

【1122】

例 2 2 4

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノプロピル)-アミドの調製

【化 4 7 3】



10

分子量 = 523.4580 114.0243

分子式 = C₂₆H₃₀Cl₂F₂N₄O. C₂HF₃O₂

【1123】

Rac (3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (815 mg)を、30 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤を除去し、そして残留物を凍結乾燥して、白色粉末を提供した。800 mg。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 523, 実測値: 523

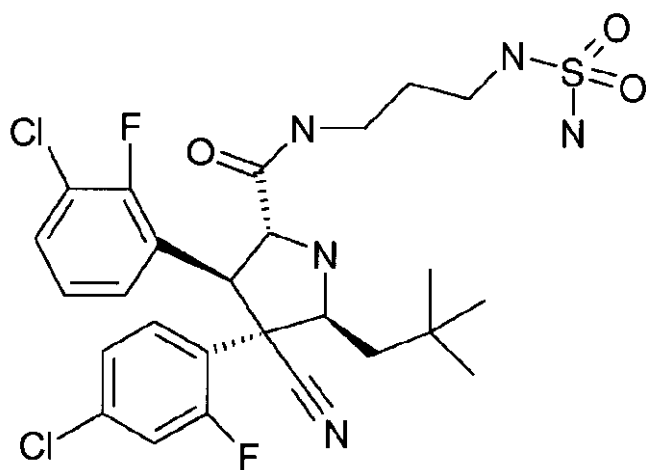
【1124】

例 2 2 5

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(アミノスルホニル-アミノ)-プロピル)-アミドの調製

【化 4 7 4】

30



40

分子量 = 602.5355

分子式 = C₂₆H₃₁Cl₂F₂N₅O₃S

【1125】

50

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノプロピル)-アミド (100 mg) のDMF (3 mL) 中の攪拌されている溶液に、スルファミド (Aldrich, 62 mg) 及び炭酸カリウム (50 mg) を添加し、そして混合物を100°Cで6時間攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、残留物をEtOAcと水との間で分割する。有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (70-100% EtOAc/ヘキサン) でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。25 mg。

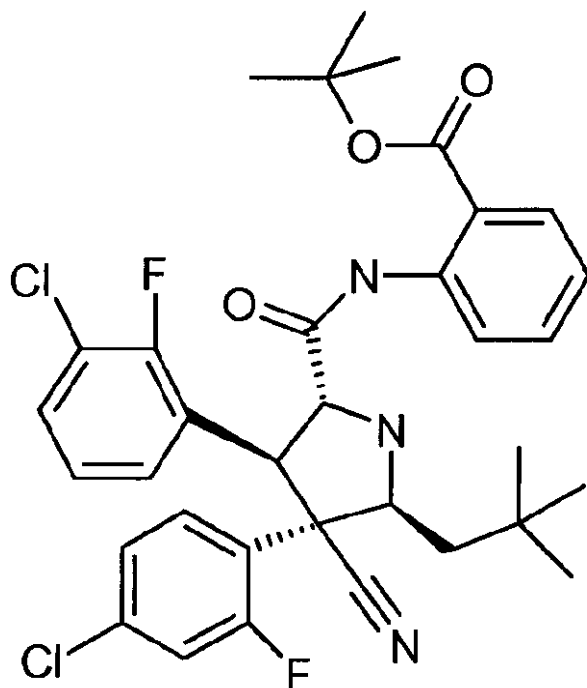
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 602, 実測値: 602

【1126】

例 2 2 6

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 安息香酸 tert-ブチルエステルの調製

【化475】



分子量 = 642.5792

分子式 = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

【1127】

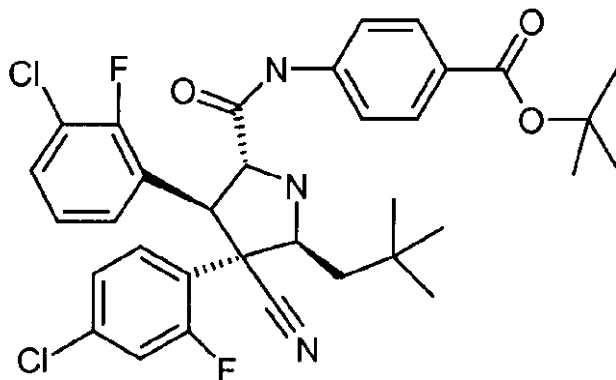
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (120 mg, 0.21 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 157 mg, 0.41 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (110 µL, 0.62 mmol) 及び2-アミノ安息香酸 t-ブチルエステル (Aldrich, 80 mg, 0.41 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。71 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 642.2100, 実測値: 642.2009

【1128】

例 2 2 7

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 安息香酸 tert-ブチルエステルの調製
【化 4 7 6】



10

分子量 = 642.5792

20

分子式 = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

【1 1 2 9】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (120 mg, 0.21 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 157 mg, 0.41 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (110 μ L, 0.62 mmol) 及び4-アミノ安息香酸 t-ブチルエステル (Aldrich, 80 mg, 0.41 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。55 mg。

30

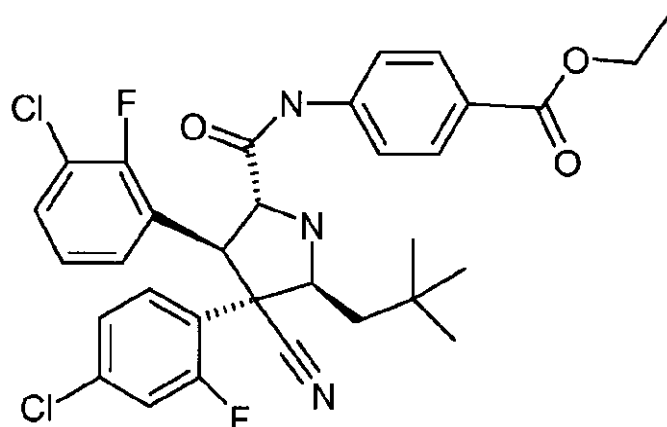
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 642.2097, 実測値: 642.2100

【1 1 3 0】

例 2 2 8

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 安息香酸エチルエステルの調製

【化 4 7 7】



10

分子量 = 614.5250

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

【1131】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び4-アミノ安息香酸 エチルエステル (43 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶剤, 20% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。37 mg。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 614.1784, 実測値: 614.1786

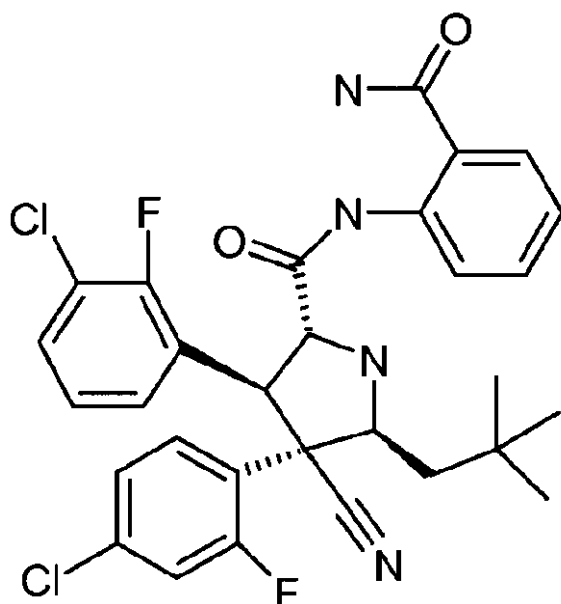
【1132】

例 2 2 9

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製

30

【化 4 7 8】



10

20

分子量 = 585.4861

分子式 = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

【1133】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び2-アミノベンズアミド (Aldrich, 35 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウム

30

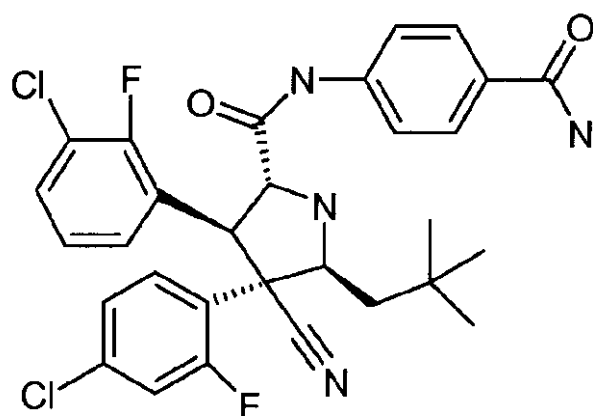
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 585.1630, 実測値: 585.1628

【1134】

例 230

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製

【化 4 7 9】



10

分子量 = 585.4861

分子式 = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

【1135】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び4-アミノベンズアミド (Aldrich, 35 mg, 0.26 mmol) を提供した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム、溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。30 mg。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 585, 実測値: 585

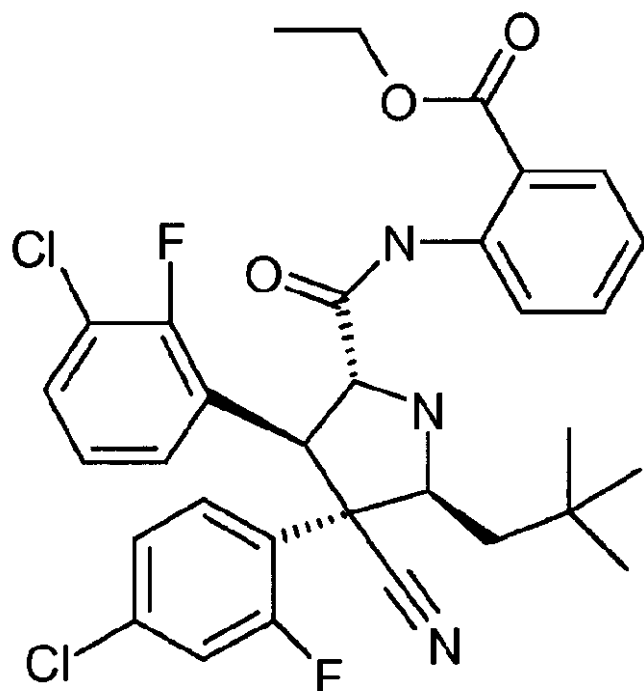
【1136】

例 2 3 1

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸エチルエステルの調製

30

【化 4 8 0】



10

20

分子量 = 614.5250

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

【1137】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び2-アミノ安息香酸 エチルエステル (Aldrich, 43 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (40g カラム, 溶離剤, 20 % EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。13 mg。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 614.1784, 実測値: 614.1787

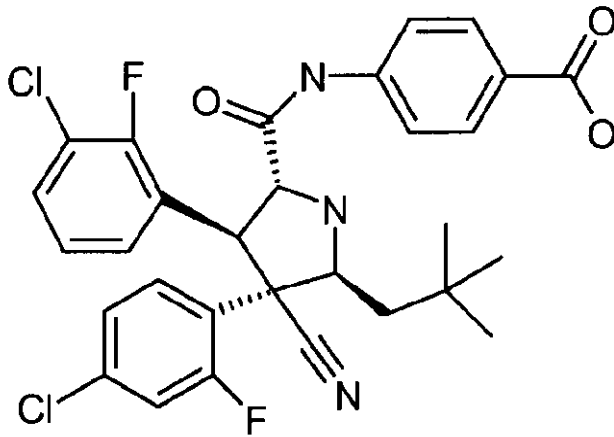
【1138】

例 2 3 2

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 安息香酸の調製

40

【化 4 8 1】



10

分子量 = 586.4708

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

【1139】

20

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸t-ブチルエステル (35 mg, 0.031 mmol)を、30 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。31 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 586.1471, 実測値: 586.1470

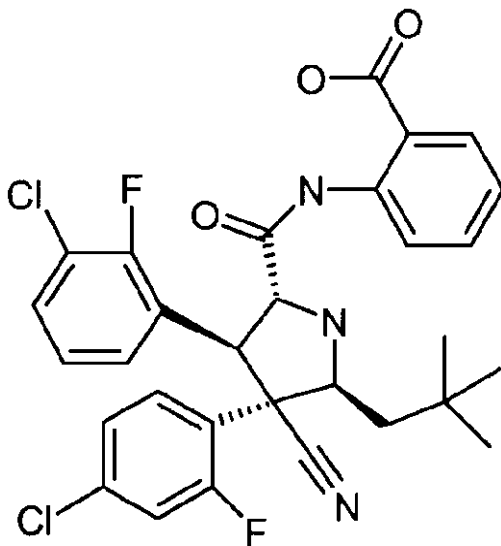
【1140】

例 2 3 3

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

30

【化 4 8 2】



40

50

分子量 = 586.4708

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

【1141】

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 t-ブチルエステル (50 mg, 0.031 mmol) を、30 % TFA/塩化メチレン (10 mL) で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。15 mg。

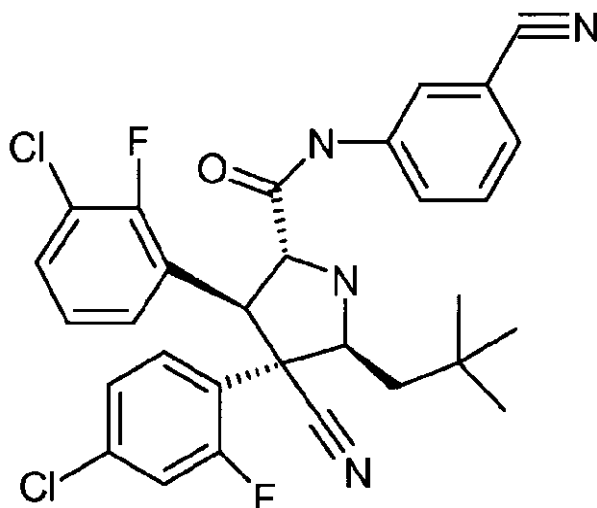
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 586.1471, 実測値: 586.1473

【1142】

例 234

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドの調製

【化483】



分子量 = 567.4707

分子式 = C₃₀H₂₆Cl₂F₂N₄O

【1143】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 0.54 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 247 mg, 0.65 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.65 mmol) 及び 3-アミノベンズニトリル (Aldrich, 77 mg, 0.65 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 35-50% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。84 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 567, 実測値: 567

【1144】

例 235

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミドの調製

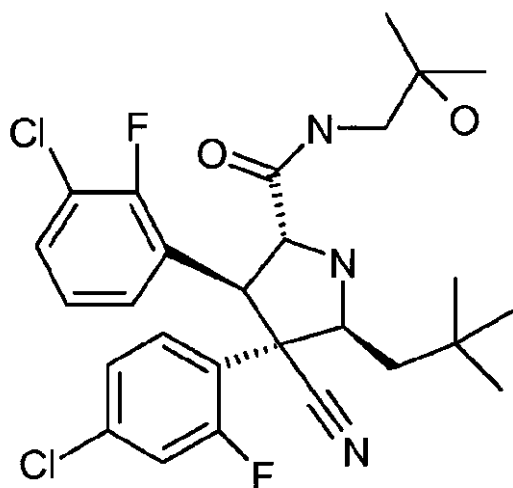
10

20

30

40

【化 4 8 4】



10

分子量 = 538.4698

分子式 = C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₂

20

【1145】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.14 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 105 mg, 0.28 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.34 mmol) 及び 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルアミン (Matrix, 25 mg, 0.28 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 35-50% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。50 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 538.1834, 実測値: 538.1834

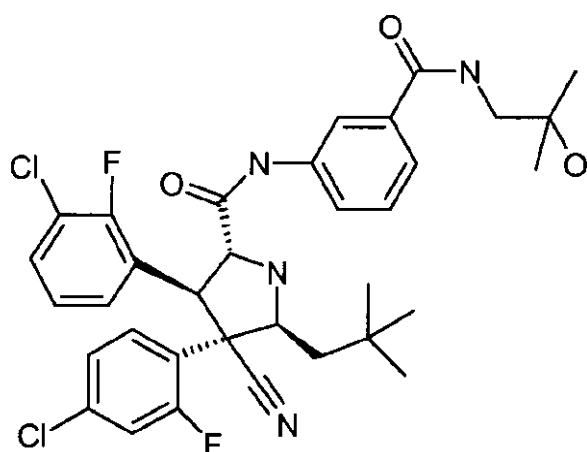
30

【1146】

例 236

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 安息香酸 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル エステルの調製

【化 4 8 5】



10

分子量 = 657.5938

分子式 = C₃₄H₃₆Cl₂F₂N₄O₃

【1147】

20

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -安息香酸 (80 mg, 0.14 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 104 mg, 0.27 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.41 mmol) 及び 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルアミン (Matrix, 24 mg, 0.27 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 35-50% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。75 mg。MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 657.2206, 実測値: 657.2208

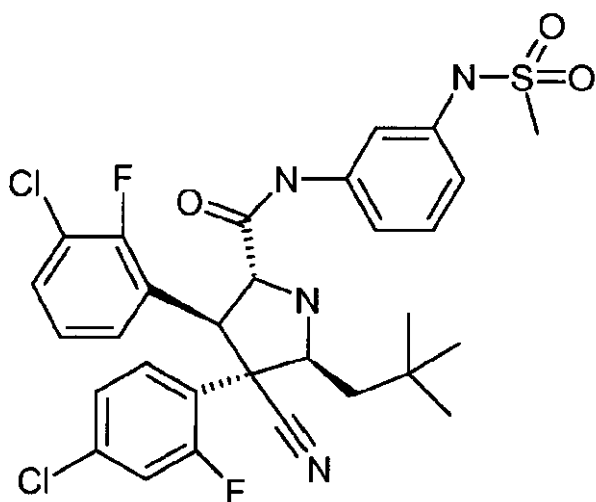
【1148】

30

例 237

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホンアミノフェニル)-アミドの調製

【化 4 8 6】



10

分子量 = 635.5654

分子式 = C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃S

20

【1149】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.22 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 83 mg, 0.22 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.20 mL) 及び 3-アミノフェニル-メタンスルホンアミド (Aldrich, 0.25 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 35-80% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。64 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 634, 実測値: 634

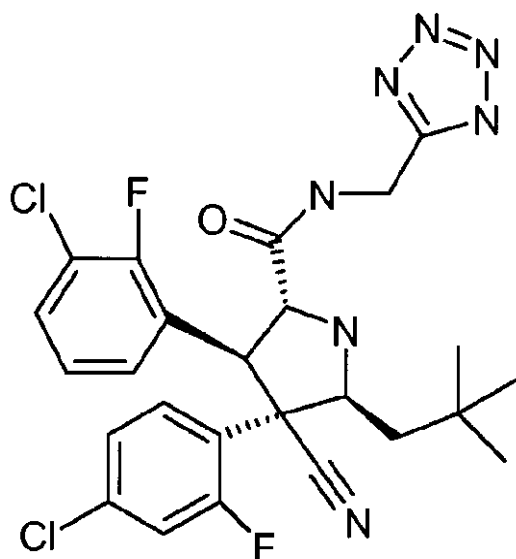
30

【1150】

例 238

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミドの調製

【化 4 8 7】



10

20

分子量 = 548.4277

分子式 = C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₇O

【1151】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.22 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 83 mg, 0.22 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.20 mL) 及び 1H-テトラゾール-5-イル-メチルアミンヒドロブロミド (Aldrich, 54 mg, 0.3 mmol) を添加した。混合物を室温で 4.5 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLCで精製し、白色固形分を提供した。47 mg。

30

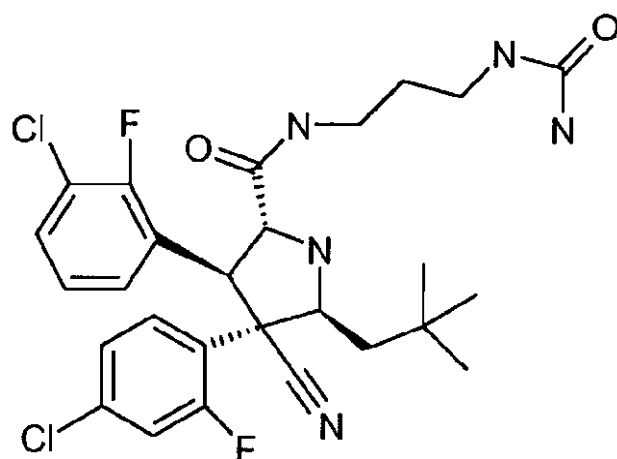
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 548, 実測値: 548

【1152】

例 239

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ウレアド(uread o)-プロピル)-アミドの調製

【化 4 8 8】



10

分子量 = 566.4832

分子式C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₅O₂

【1153】

20

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノプロピル)-アミド (100 mg) のDMF (3 mL) 中の攪拌されている溶液に、N-トリメチルシリルイソシアネート (Aldrich, 0.13 mmol) 及びイソプロピルエチルアミン (Aldrich, 0.15 mL) を添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、残留物をEtOAcと水との間で分割した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (4-9% MeOH/EtOAc) でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。52 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 566, 実測値: 566

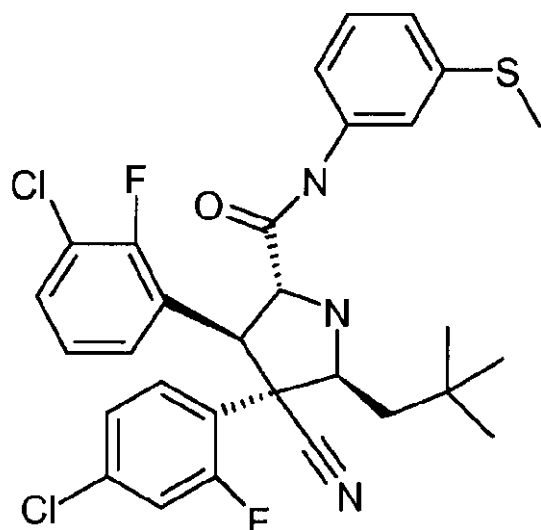
【1154】

30

例 240

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミドの調製

【化 4 8 9】



10

分子量 = 588.5519

20

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃OS

【1155】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 0.44 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 332 mg, 0.88 mmol) を添加し、DIPEA (0.230 mL, 1.31 mmol) 及び3-アミノフェニルメチル スルフィド (Aldrich, 122 mg, 0.88 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (50g カラム, 溶離剤 EtOAc/ヘキサン, 5-10%) で精製し、白色固形分を提供した。178 mg。

30

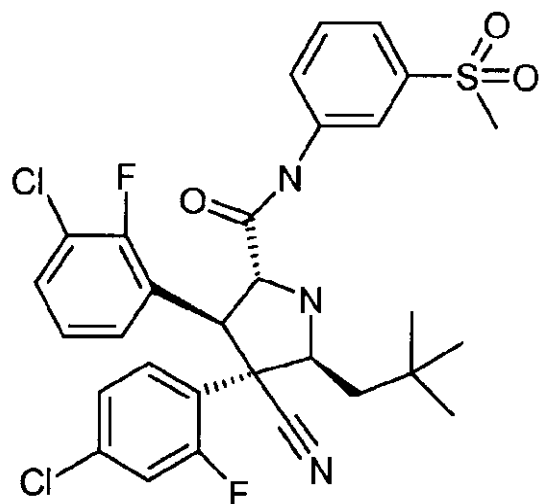
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 588.1449, 実測値: 588.1450

【1156】

例 2 4 1

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミドの調製

【化 4 9 0】



10

分子量 = 620.5507

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

20

【1157】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド (32 mg, 0.0544 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、室温にて、McPBA (Aldrich, 77%, 20.6 mg, 0.12 mmol) を添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水性チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、そして層を分離させた。有機層を10% 炭酸ナトリウム (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をシリカゲルカラム (12g, 10% EtOAc/塩化メチレン) 上に装填し、白色固形分を提供した。28 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 620.1348, 実測値: 620.1347

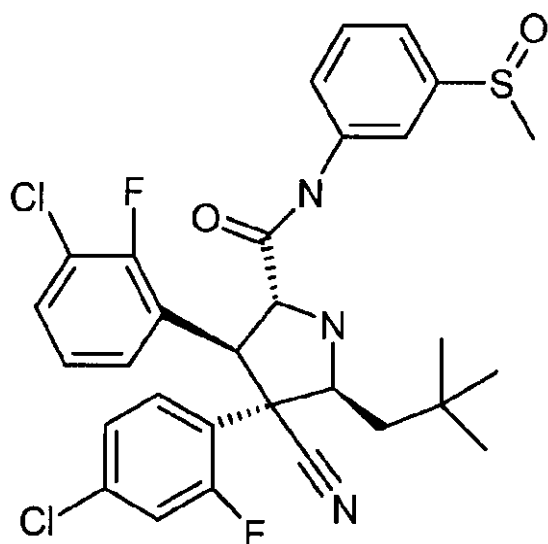
30

【1158】

例 2 4 2

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルフィニル-フェニル)-アミドの調製

【化 4 9 1】



10

分子量 = 604.5513

20

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₂S

【1159】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド (12 mg, 0.02mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、室温にて、McPBA (Aldrich, 77%, 6 mg, 0.026 mmol) を添加し、そして混合物を 1.5 時間攪拌した。反応をチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、そして層を分離した。有機層を 10% 炭酸ナトリウム (10 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をシリカゲルカラム (12g, 10% EtOAc/塩化メチレン) 上に装填し、白色固形分を提供した。6 mg。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)], 604.1399, 実測値: 604.1399

【1160】

2 mg の rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミドも得た。

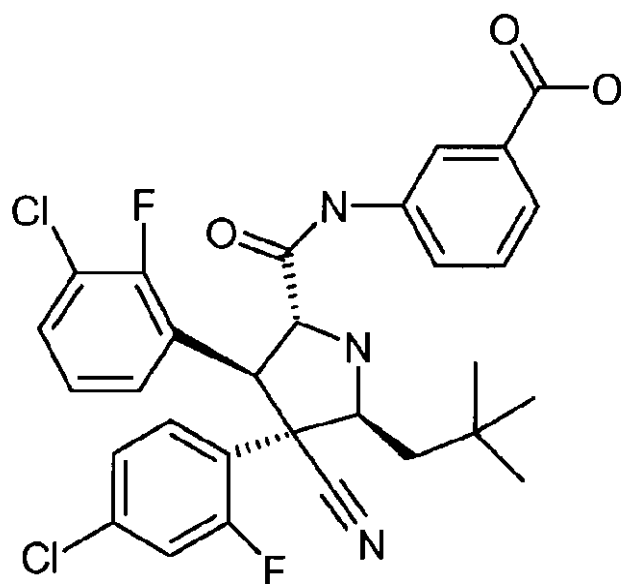
【1161】

例 2 4 3

3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

40

【化 4 9 2】



10

20

分子量 = 586.4708

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

【1162】

rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -安息香酸 t-ブチルエステル (26 mg, 0.411 mmol) を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL) により一晩処理した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。250 mg。固形分を、100 bar、30°C 及び 45% のメタノールで Welk カラム上で Berger SFC 装置にて分割し、2つのピークを提供した。: ピーク 1 : 所望されないエナンチオマー、78 mg; ピーク 2、白色固形分として 77 mg。

30

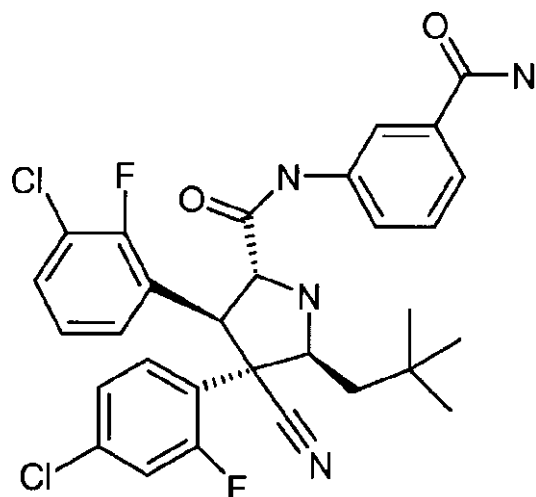
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 586.1471, 実測値: 586.1467

【1163】

例 244

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製

【化 4 9 3】



10

分子量 = 585.4861

分子式 = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

20

【1164】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び 3-アミノベンズアミド (Oakwood, 35 mg, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。58 mg。固形分を、100 bar、30°C 及び 35% のメタノールで Welk カラム上で Berger SFC 装置にて分割し、2つのピークを提供した: ピーク 1、所望されないエナンチオマー、19 mg; ピーク 2、白色固形分として 21 mg。

30

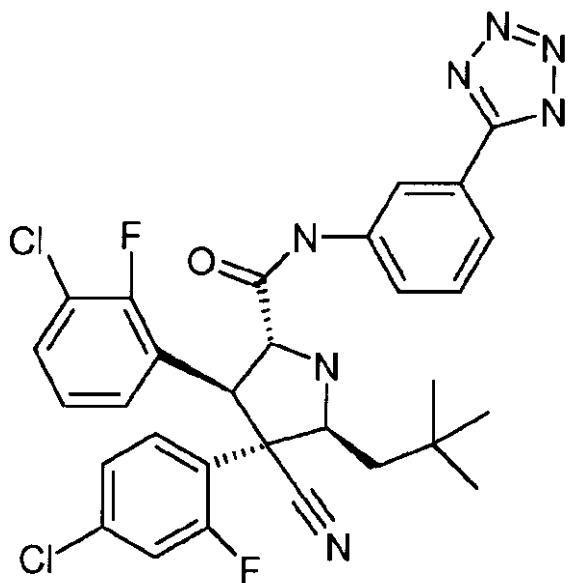
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 585.1630, 実測値: 585.1629

【1165】

例 245

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化 4 9 4】



10

20

30

分子量 = 610.4988

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

【1166】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中で攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 130 mg, 0.344 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) 及び 3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン (Alfa, 55 mg, 0.344 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (24g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、黄色固形分を提供した。21 mg。

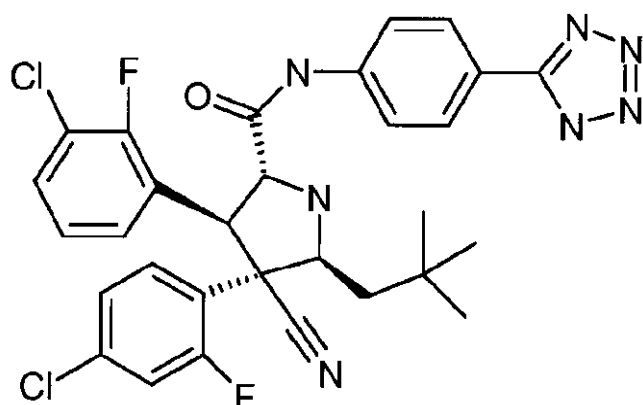
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 610.1695, 実測値: 610.1698

【1167】

例 246

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化 4 9 5】



10

分子量 = 610.4988

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

【1168】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 130 mg, 0.344 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (90 uL, 0.52 mmol) 及び 4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン (Alfa, 55 mg, 0.344 mmol) を添加した。混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (24g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、黄色固形分を提供した。21 mg。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 610.1695, 実測値: 610.1696

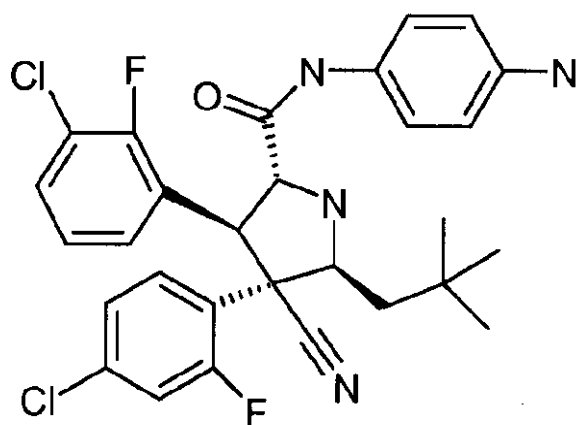
【1169】

例 2 4 7

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミドの調製

30

【化 4 9 6】



40

分子量 = 557.4755

50

分子式 = C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O

【1170】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (300 mg, 0.66 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 266 mg, 0.66 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.30 mL) 及び4-アミノアニリン (Aldrich, 143 mg, 1.32 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-85% EtOAc/ヘキサン) で精製し、オフホワイト色の固形分を提供した。298 mg。

10

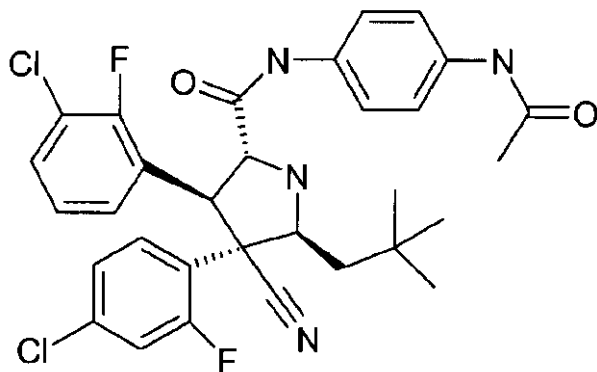
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 557, 実測値: 557

【1171】

例 248

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミドの調製

【化497】



20

30

分子量 = 599.5132

分子式 = C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

【1172】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミド (40 mg, 0.072 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、無水酢酸 (0.072 mmol) を室温にて添加し、次いで、トリエチルアミン (0.10 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、ISCO 機械 (12g, 40-85% EtOAc/ヘキサン) でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。34 mg。

40

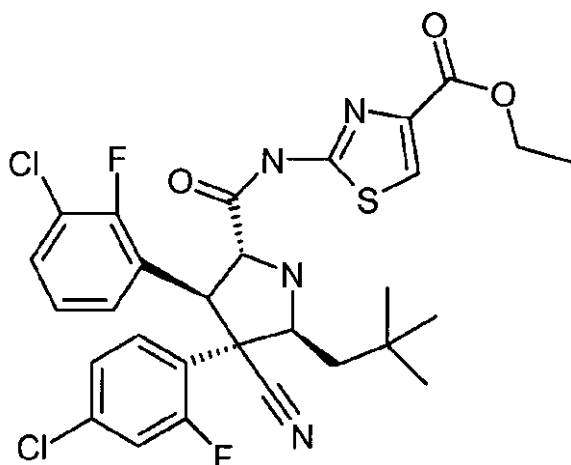
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 599, 実測値: 599

【1173】

例 249

rac 2- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -チアゾール-4-カルボン酸エチルエステルの調製

【化 4 9 8】



10

分子量 = 621.5383

分子式 = C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₃S

20

【1174】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.22 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 83 mg, 0.25 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (100 μL) 及び2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (Oakwood, 43 mg, 0.25 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-80% EtOAc/ヘキサン) で精製し、固形分を提供した。32 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 621, 実測値: 621

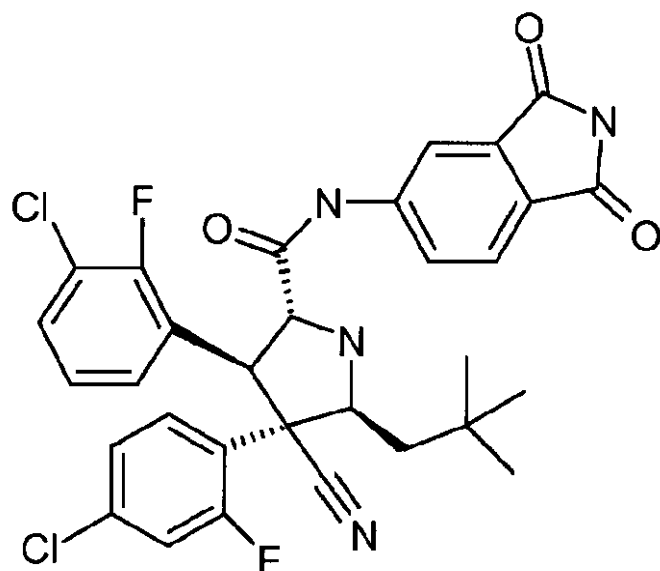
30

【1175】

例 250

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミドの調製

【化 4 9 9】



10

20

30

分子量 = 611.4807

分子式 = C₃₁H₂₆Cl₂F₂N₄O₃

【1176】

塩化チオニル (2 mL) の攪拌されている溶液に、rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (110 mg, 0.24 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて2時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを除去し、そして残留物を塩化メチレン (5 mL) 中に溶解させ、そして5-アミノイソインドール-1,3-ジオン (Aldrich, 0.30 mmol) を添加し、次いで、トリエチルアミン (0.2 mL) を添加した。混合物を一晩攪拌した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-80% EtOAc/ヘキサン) で精製し、淡黄色固形分を提供した。10 mg。

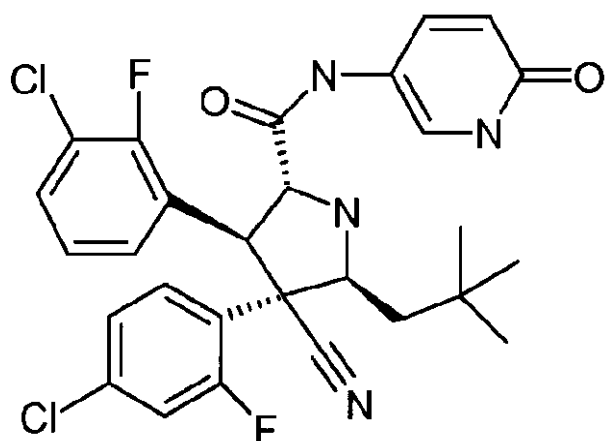
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 611, 実測値: 611

【1177】

例 251

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製

【化 5 0 0】



10

分子量 = 559.4478

分子式 = C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

【1178】

20

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.44 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 166 mg, 0.50 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (200 μ L) 及び 5-アミノ-2-ピリジノン (Alfa, 97 mg, 0.88 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-80% EtOAc/ヘキサン) で精製し、固形分を提供した。168 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 559, 実測値: 559

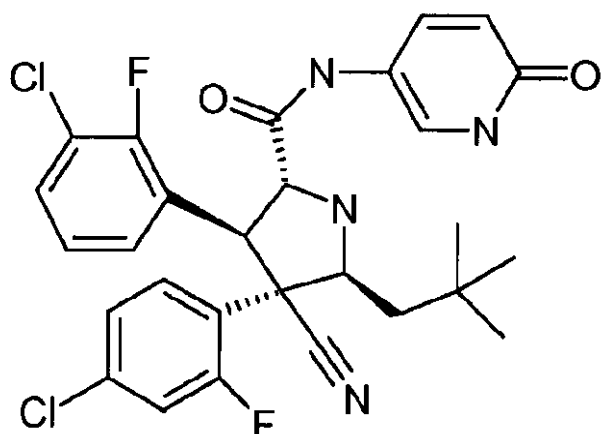
【1179】

30

例 252

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製

【化 5 0 1】



10

分子量 = 559.4478

分子式 = C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

【1180】

20

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド (168 mg) を 100 bar, 30°C、40 %のメタノールで、2 mL/minの速度で、Berger SFC 機械で分割し、2つの別々のピークを提供した。ピーク1, 62 mg, ピーク2, 64 mg (所望)。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 559, 実測値: 559

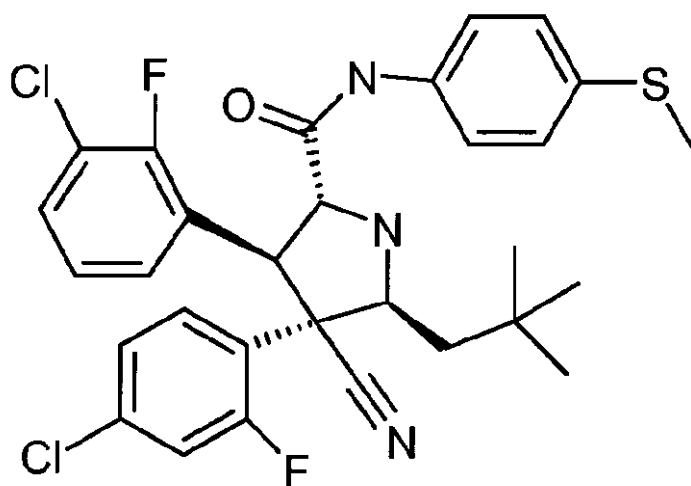
【1181】

例 2 5 3

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メチルスルファニル-フェニル)-アミドの調製

30

【化 5 0 2】



40

分子量 = 588.5519

50

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

【1182】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 0.44 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 332 mg, 0.88 mmol) を添加し、DIPEA (0.230 mL, 1.31 mmol) 及び4-アミノフェニルメチル スルフィド (Aldrich, 122 mg, 0.88 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (50g カラム, 溶離剤 EtOAc/ヘキサン, 5-10%) で精製し、白色固形分を提供した。135 mg。

10

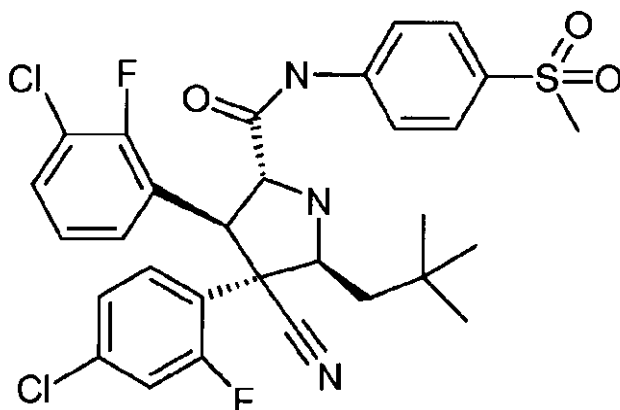
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 588.1449, 実測値: 588.1452

【1183】

例 254

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホン-フェニル)-アミドの調製

【化503】



20

30

分子量 = 620.5507

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

【1184】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド (41 mg, 0.085 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、室温にて、MCPBA (Aldrich, 77%, 32 mg, 0.187 mmol) を添加し、そして混合物を2時間攪拌した。反応を水性チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、そして層を分離した。有機層を10% 炭酸ナトリウム (10 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をシリカゲルカラム (12g, 10% EtOAc/塩化メチレン) 上に装填し、白色固形分を提供した。38 mg。

40

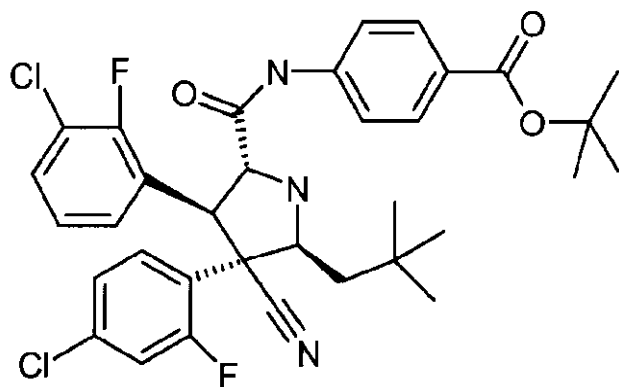
HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 620.1348, 実測値: 620.1348

【1185】

例 255

4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 5 0 4】



10

分子量 = 642.5792

分子式 = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

【1186】

ラセミ 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -安息香酸 tert-ブチルエステル (670 mg) を 30°C, 100 Bar, 20% MeOH で 0.D. カラムで Berger SFC 装置で分割し、2つのピークを得た。ピーク 1 は、所望のもので、267 mg、白色固形分であり、ピーク 2 は、もう一方のエナンチオマーで、所望されないもので、267 mg、白色固形分であった。

20

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 42, 実測値: 642

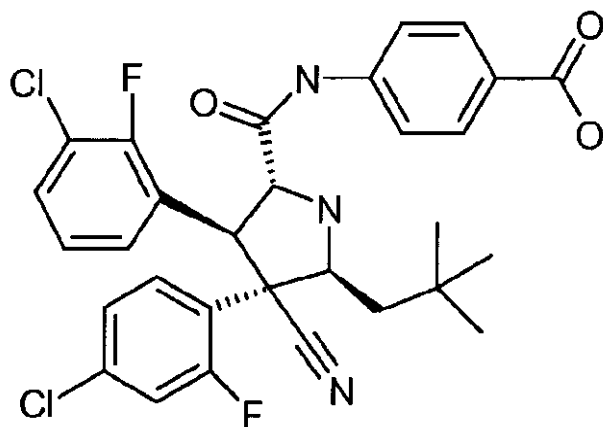
【1187】

例 256

4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -安息香酸の調製

30

【化 5 0 5】



40

分子量 = 586.4708

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

【1188】

50

4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 t-ブチルエステル (255 mg, 0.397 mmol) を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL) で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物をアセトニトリル及び水で処理し、ろ過及び乾燥の後に、白色固形分を提供した。236 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 586.1471, 実測値: 586.1467

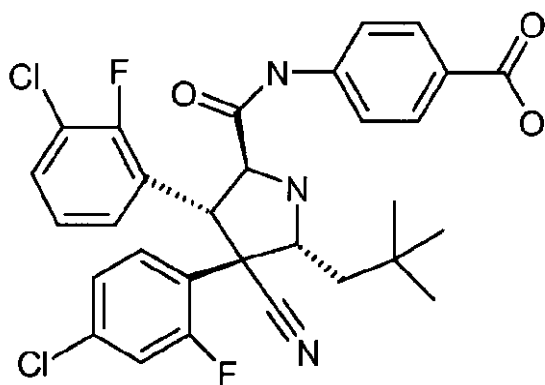
【1189】

例 2 5 7

4- {[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

10

【化 5 0 6】



20

分子量 = 586.4708

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

【1190】

4- {[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 t-ブチルエステル (上記のとおりに製造, 255 mg, 0.397 mmol) を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL) で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物をアセトニトリル及び水で処理し、ろ過及び乾燥後に白色固形分を提供した。239 mg。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 586.1471, 実測値: 586.1467

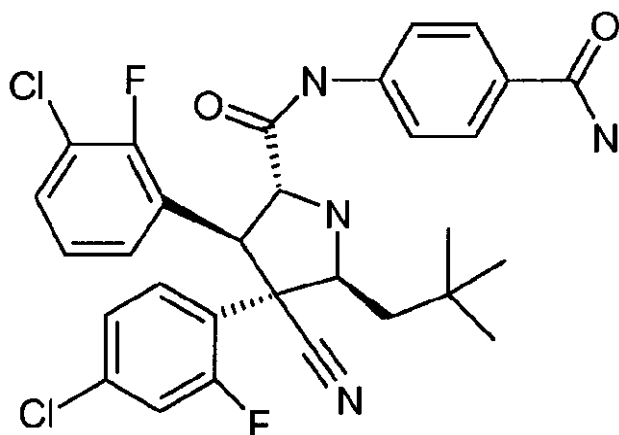
【1191】

例 2 5 8

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製

40

【化 5 0 7】



10

分子量 = 585.4861

分子式 = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

【1192】

Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド (475 mg) を、30°C, 100 Bar, 35% MeOH で 0.D. カラムで Berger SFC 装置にて分割し、2つのピークを提供した。ピーク1、所望のもので、38 mg の白色固形分であり、ピーク2は所望されないものであり、38 mg の白色固形分であった。

20

MS (ES+) m/z 計算値: [(M+H)+]: 585, 実測値: 585

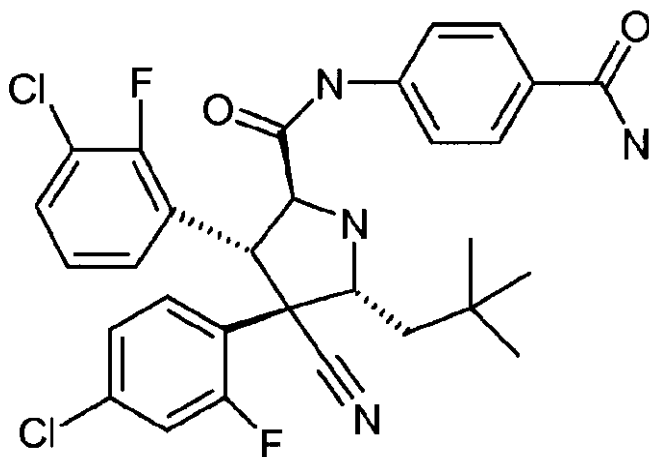
【1193】

例 259

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製

30

【化 5 0 8】



40

分子量 = 585.4861

分子式 = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

50

【 1 1 9 4 】

Rac (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド(475 mg)を30°C, 100 Bar, 35% MeOHで0.D. カラムでBerger SFC 装置にて分割し、2つのピークを提供した。ピーク1は所望されないものであり、38 mgの白色固形分であり、ピーク2は所望のものであり、38 mgの白色固形分である。

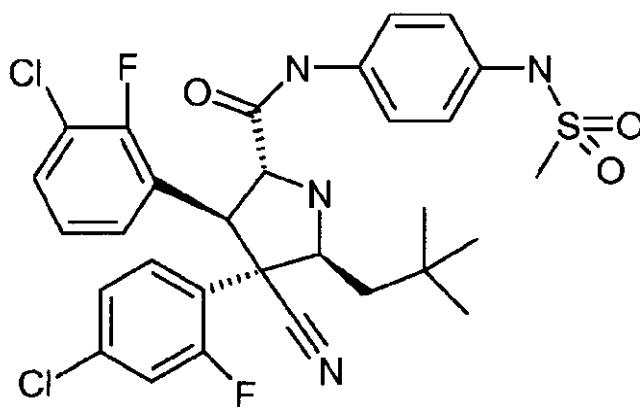
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 585, 実測値: 585

【 1 1 9 5 】

例 2 6 0

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニルアミノフェニル)-アミドの調製

【化 5 0 9 】



10

20

分子量 = 635.5654

分子式 = C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃S

30

【 1 1 9 6 】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミド (上記で製造, 40 mg, 0.072 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、メタンスルホン酸無水物 (Aldrich, 0.072 mmol)を室温に添加して、次いで、トリエチルアミン (0.10 mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、ISCO 機械 (12g, 40-85% EtOAc/ヘキサン)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。31 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 635, 実測値: 635

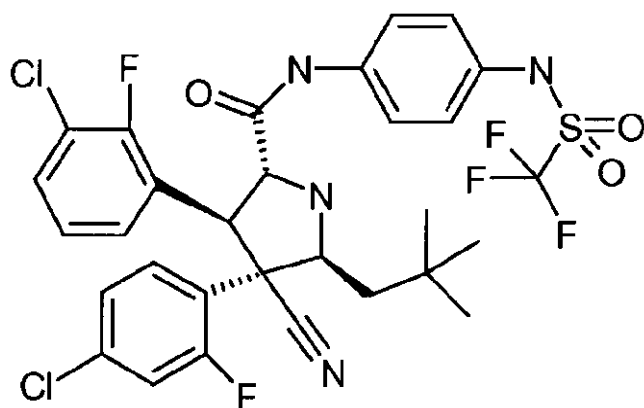
【 1 1 9 7 】

例 2 6 1

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-トリフルオロメタンスルホニルアミノフェニル)-アミドの調製

40

【化 5 1 0】



10

分子量 = 689.5367

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₅N₄O₃S

【1198】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミド (80 mg, 0.15 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、0°C で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Aldrich, 0.15 mmol) を室温にて添加し、次いで、トリエチルアミン (0.10 mL) を添加した。混合物を1時間攪拌し、その後、ISCO 機械 (12g, 40-85% EtOAc/ヘキサン) でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。64 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 689, 実測値: 689

【1199】

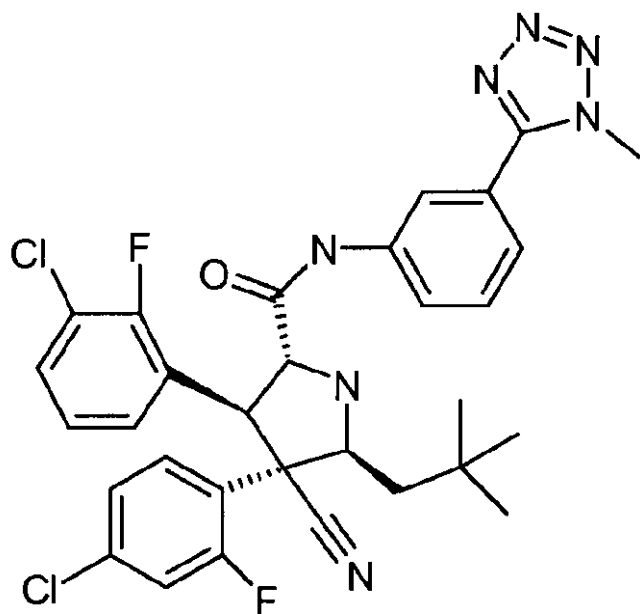
例 262

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

20

30

【化 5 1 1】



10

20

分子量 = 624.5259

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

【1200】

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (44 mg, 0.172 mmol) のアセトン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (84 mg, 1 mmol) 及びジメチルスルフェート (30 μ L, 0.22 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて5時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を3 mL の塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離させて、所望の生成物 (12 mg) 及び他の位置異性体 (26 mg) を提供した。

30

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 624, 実測値: 624

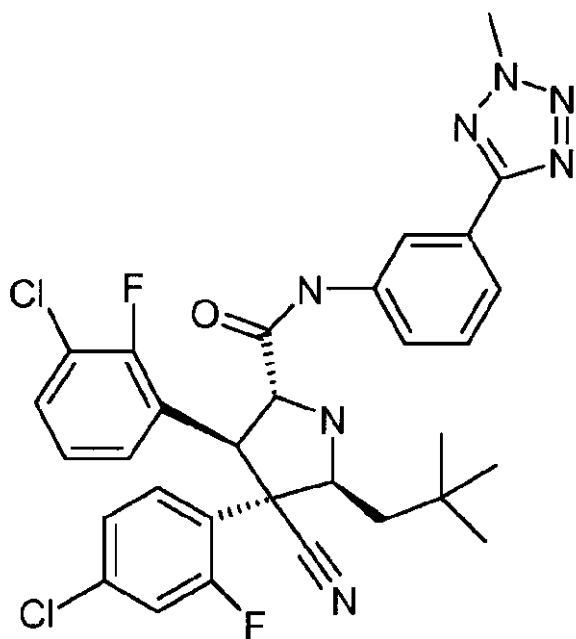
【1201】

例 263

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

40

【化 5 1 2】



10

20

分子量 = 624.5259

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

【1202】

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (44 mg, 0.172 mmol) のアセトン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (84 mg, 1 mmol) 及び硫酸ジメチル (30 μ L, 0.22 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて5時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を3 mLの塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離して、所望の生成物 (26 mg) 及び他の位置異性体 (12 mg) を提供した。

30

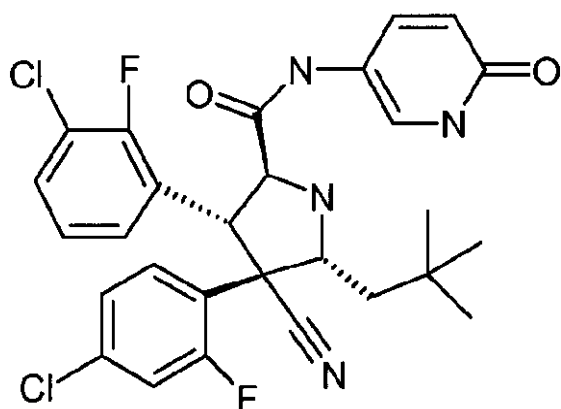
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 624, 実測値: 624

【1203】

例 264

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製

【化 5 1 3】



10

分子量 = 559.4478

分子式 = C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

【1204】

Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド (168 mg) を 100 bar, 30°C で、40 % のメタノールで、2 mL/min の速度で、Berger SFC 機械上で分割して、2 つの別離されたピークを提供した。ピーク 1 は 62 mg (所望のもの)、ピーク 2、64 mg (所望されないもの)。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 559, 実測値: 559

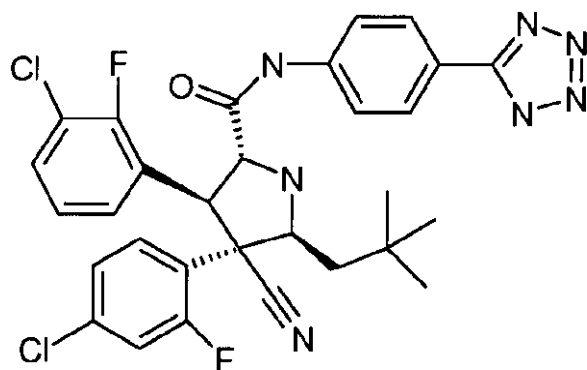
【1205】

例 265

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

30

【化 5 1 4】



40

分子量 = 610.4988

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

【1206】

Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラ

50

ゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (522 mg) を、100 bar, 30°C で 35 % のメタノールで 0.D . カラムで Berger SFC 機械上で分割して、2 つの別離されたピークを提供した。ピーク 1、186 mg (所望のもの)、ピーク 2、185 mg (所望されないもの)。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 610, 実測値: 610

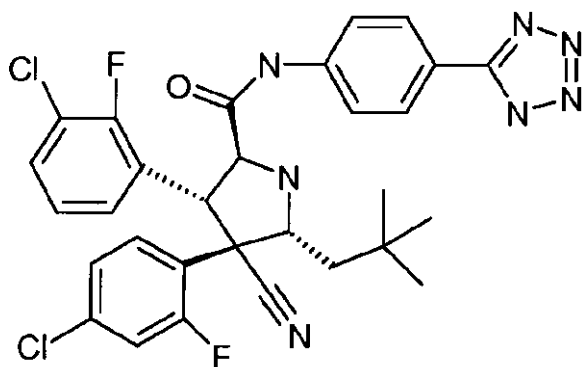
【1207】

例 266

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化515】

10



20

分子量 = 610.4988

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

【1208】

Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (522 mg) を、1000 bar, 30°C、35 % のメタノールで 0.D. カラムで Berger SFC 機械上で分割して、2 つの別離されたピークを提供した。ピーク 1、186 mg (所望されないもの)、ピーク 2、185 mg (所望されるもの)。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 610, 実測値: 610

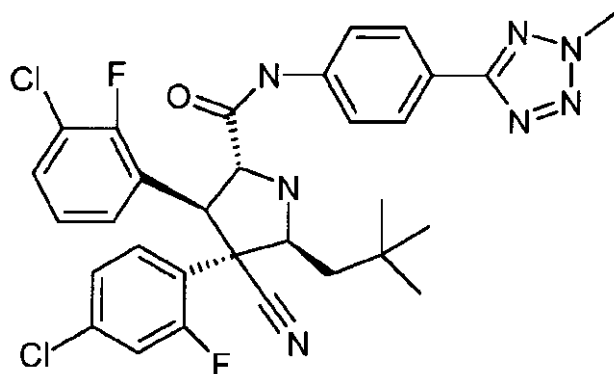
【1209】

例 267

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

30

【化 5 1 6】



10

分子量 = 624.5259

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

【1210】

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (32 mg, 0.0524 mmol) のアセトン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (45 mg, 0.6 mmol) 及び硫酸ジメチル (0.11 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて5時間攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を3 mLの塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械で溶離し、所望の生成物 (18 mg) 及び他の位置異性体 (3 mg) を提供した。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 624, 実測値: 624

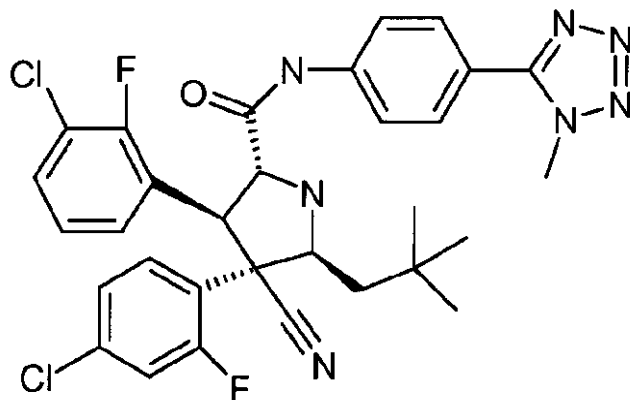
【1211】

例 2 6 8

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

30

【化 5 1 7】



40

分子量 = 624.5259

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

50

【1212】

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (32 mg, 0.0524 mmol) のアセトン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (45 mg, 0.6 mmol) 及び硫酸ジメチル (0.11 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて5時間攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を3 mLの塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離して、所望の生成物 (3 mg) 及び他の位置異性体 (18 mg) を提供した。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 624, 実測値: 624

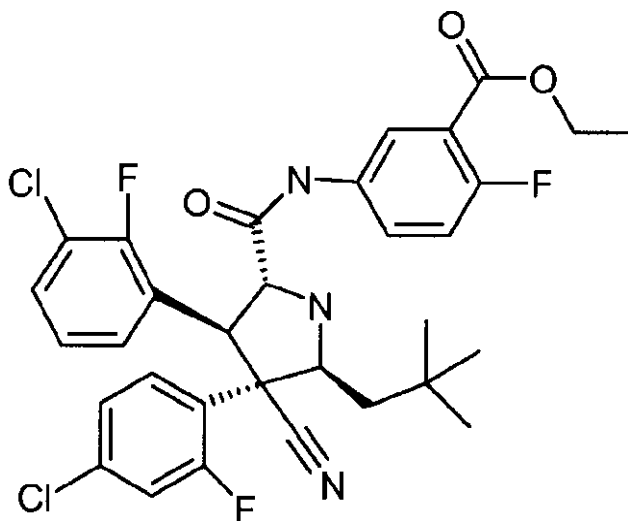
10

【1213】

例 269

rac 5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸 エチルエステルの調製

【化518】



20

30

分子量 = 632.5154

分子式 = C₃₂H₃₀Cl₂F₃N₃O₃

【1214】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.150 mL, 0.855 mmol) 及び5-アミノ2-フルオロ-安息香酸エチルエステル (Oakwood, 63 mg, 0.34 mmol) を添加した。混合物を室温にて1.5時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (50g カラム, 溶離剤EtOAc/ヘキサン, 5-20%) により精製し、白色固形分を提供した。64 mg

40

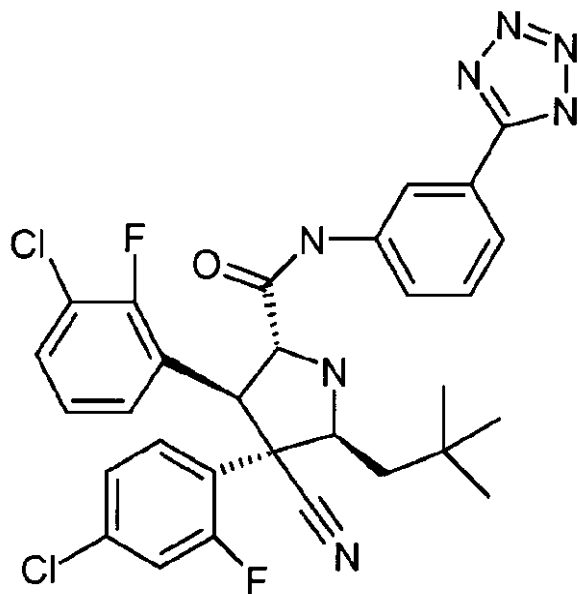
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 632, 実測値: 632

【1215】

例 270

50

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【化 5 1 9】



10

20

分子量 = 610.4988

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

【1216】

Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (690 mg)を、100 bar, 30°C で、10 %メタノールで0. D. カラムでBerger SFC 機械にて分割し、2つの別離されたピークを提供した。ピーク1, 256 mg (所望のもの)、ピーク2, 186 mg (所望されないもの)。

30

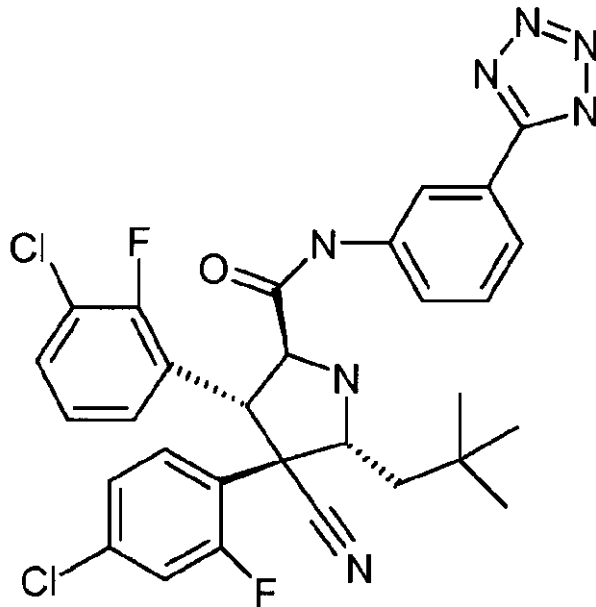
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 610, 実測値: 610

【1217】

例 2 7 1

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化 5 2 0】



10

20

分子量 = 610.4988

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

【1218】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (690 mg)を、100 bar, 30°Cで10 %メタノールでO.D. カラムでBerger SFC 機械上で分割して、2つの別離されたピークを提供した。ピーク1, 256 mg(所望されないもの), ピーク2, 186 mg (所望されるもの)。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 610, 実測値: 610

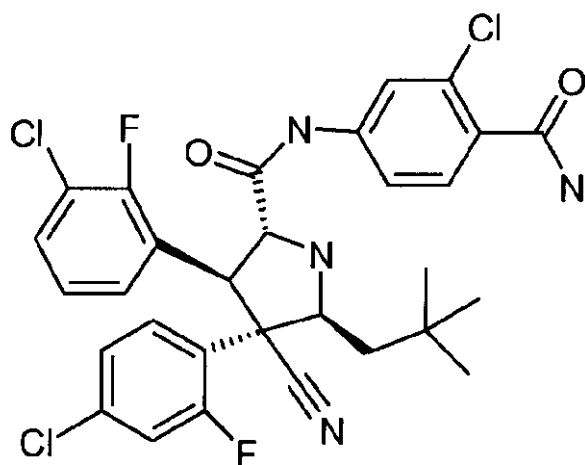
30

【1219】

例 272

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-3-クロロ-フェニル)-アミドの調製

【化 5 2 1】



10

分子量 = 619.9311

分子式 = C₃₀H₂₇Cl₃F₂N₄O₂

20

【1 2 2 0】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.150 mL, 0.855 mmol) 及び 4-アミノ-2-クロロベンズアミド (Chembridge, 58 mg, 0.34 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLCで精製して、白色固形分を提供した。6 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 619, 実測値: 619

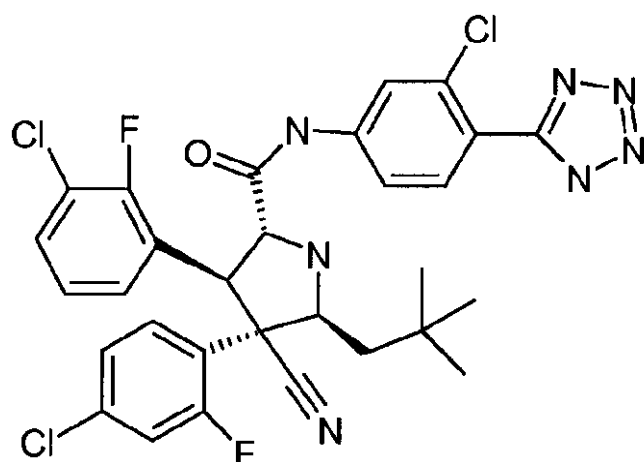
30

【1 2 2 1】

例 2 7 3

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化 5 2 2】



10

分子量 = 644.9438

分子式 = C₃₀H₂₆Cl₃F₂N₇O

【1 2 2 2】

20

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.150 mL, 0.855 mmol) 及び 3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル) アニリン (下記で製造、67 mg, 0.34 mmol) を添加した。混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLCにより精製して、白色固形分を提供した。52 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 644, 実測値: 644

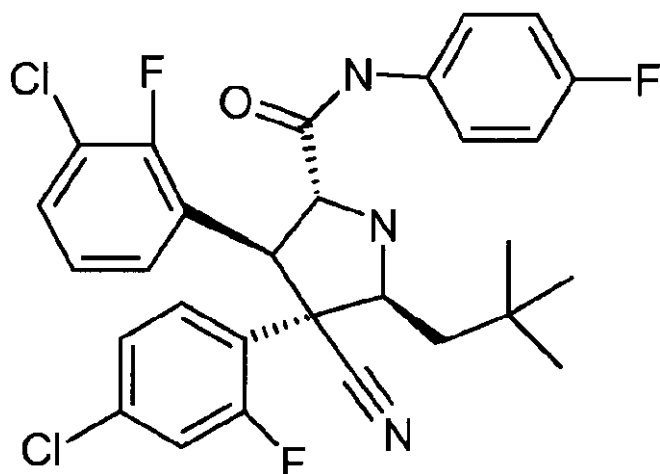
【1 2 2 3】

30

例 2 7 4

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-フルオロ-フェニル)-アミドの調製

【化 5 2 3】



10

分子量 = 560.4513

分子式 = C₂₉H₂₆Cl₂F₃N₃O

20

【1 2 2 4】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.150 mL, 0.855 mmol) 及び 4-フルオロ-アニリン (Aldrich, 38 mg, 0.32 mmol) を添加した。混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (20 g カラム, 0-10% EtOAc / 塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。67 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 560, 実測値: 560

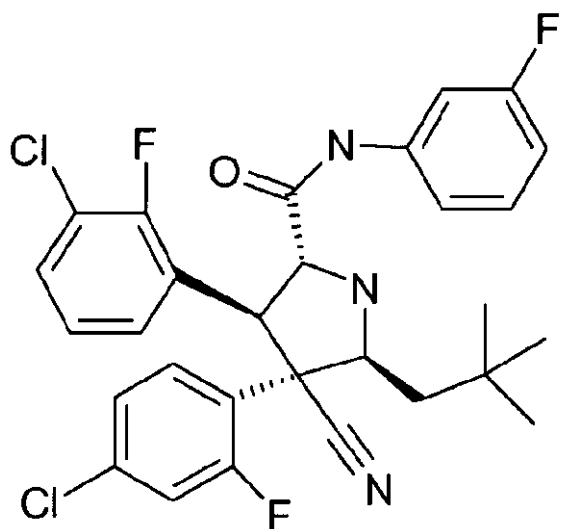
30

【1 2 2 5】

例 2 7 5

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-フルオロ-フェニル)-アミドの調製

【化 5 2 4】



10

分子量 = 560.4513

20

分子式 = C₂₉H₂₆Cl₂F₃N₃O

【1226】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.150 mL, 0.855 mmol) 及び 3-フルオロ-アニリン (Aldrich, 38 mg, 0.32 mmol) を添加した。混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (20 g カラム、0-10% EtOAc / 塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。60 mg。

30

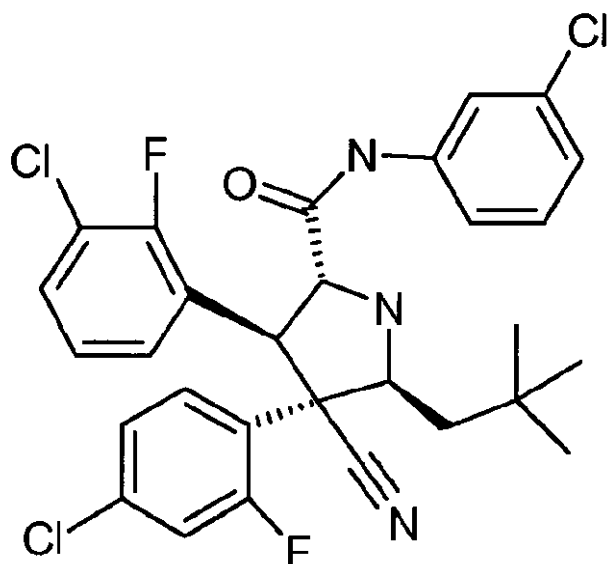
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 560, 実測値: 560

【1227】

例 276

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-クロロ-フェニル)-アミドの調製

【化 5 2 5】



10

20

分子量 = 576.9059

分子式 = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

【1228】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.150 mL, 0.855 mmol) 及び 3-クロロ-アニリン (Aldrich, 44 mg, 0.32 mmol) を添加した。混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (20 g カラム、0-10% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。48 mg。

30

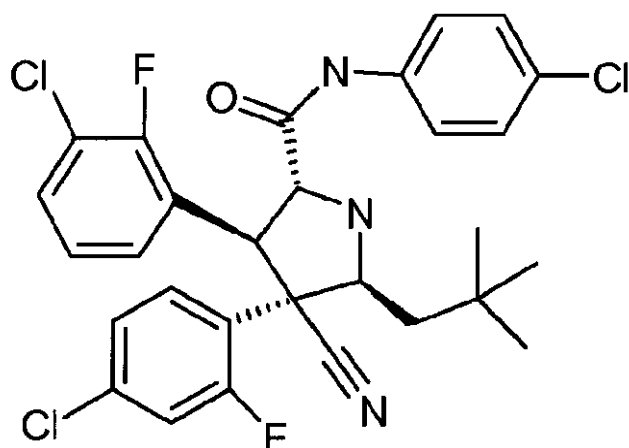
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 576, 実測値: 576

【1229】

例 277

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

【化 5 2 6】



10

分子量 = 576.9059

分子式 = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

【1230】

20

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.150 mL, 0.855 mmol) 及び4-クロロ-アニリン (Aldrich, 44 mg, 0.32 mmol) を添加した。混合物を室温にて1.5時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (20 g カラム、0-10% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。46 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 576, 実測値: 576

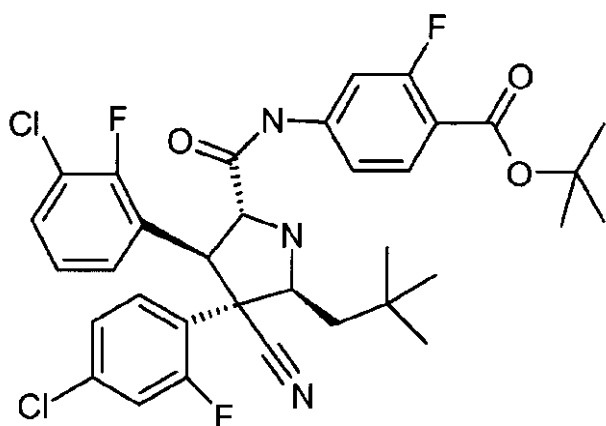
【1231】

30

例 278

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸 tert-ブチルエステルの調製

【化 5 2 7】



40

50

分子量 = 660.5696

分子式 = C₃₄H₃₄Cl₂F₃N₃O₃

【1232】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 147 mg, 0.39 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.225 mL, 1.29 mmol) 及び 4-アミノ-2-フルオロ-安息香酸 t-ブチルエステル (Aldrich, 44 mg, 0.32 mmol) を添加した。混合物を室温にて 5.5 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40 g カラム, 0-15% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。19 mg。

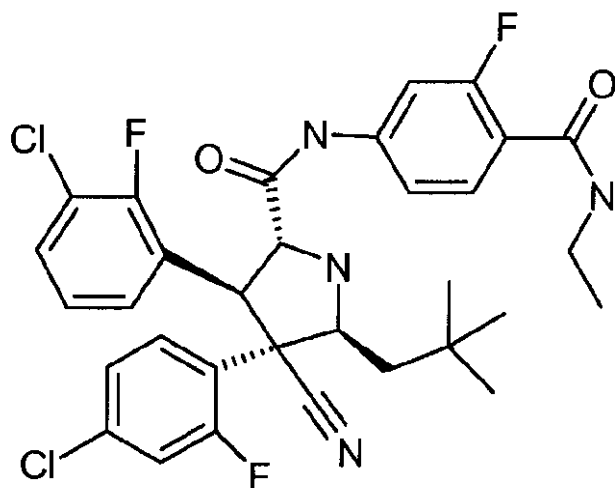
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 660, 実測値: 660

【1233】

例 279

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-エチルカルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-アミドの調製

【化528】



分子量 = 631.5307

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₂F₃N₄O₂

【1234】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 147 mg, 0.39 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.225 mL, 1.29 mmol) 及び 4-アミノ-2-フルオロ-エチル-ベンズアミド (対応するニトロ前駆体を還元することで製造、56mg, 0.34 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を ISCO 機械 (40 g カラム, 0-15% EtOAc/ヘキサン) により精製して、白色固形分を提供した。42 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 631, 実測値: 631

【1235】

例 280

10

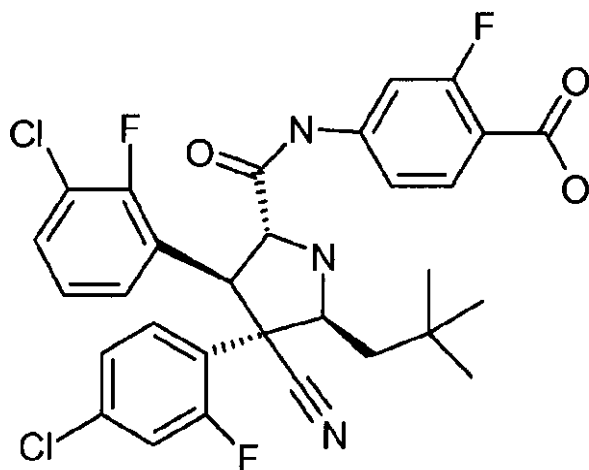
20

30

40

50

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸の調製
【化 5 2 9】



10

20

分子量 = 604.4612

分子式 = C₃₀H₂₆Cl₂F₃N₃O₃

【1236】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸 tert-ブチルエステル (35 mg, 0.053 mmol) を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL) で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物をアセトニトリル及び水で処理し、ろ過及び乾燥の後に白色固形分を提供した。29 mg。

HRMS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 604.1376, 実測値: 604.1376

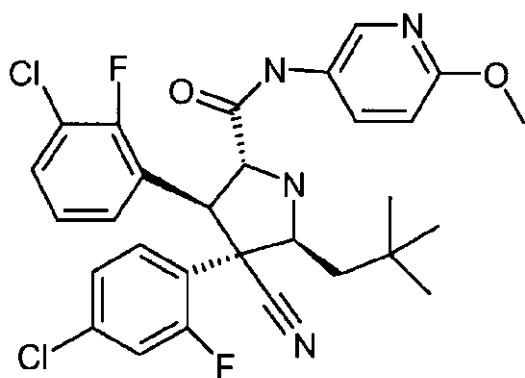
【1237】

30

例 2 8 1

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製

【化 5 3 0】



40

分子量 = 573.4749

50

分子式 = C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

【1238】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.217 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 118 mg, 0.31 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.15 mL, 0.86 mmol) 及び3-アミノ6-メトキシ-ピリジン (Aldrich, 43 mg, 0.34 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 0-5% MeOH/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。73 mg。

10

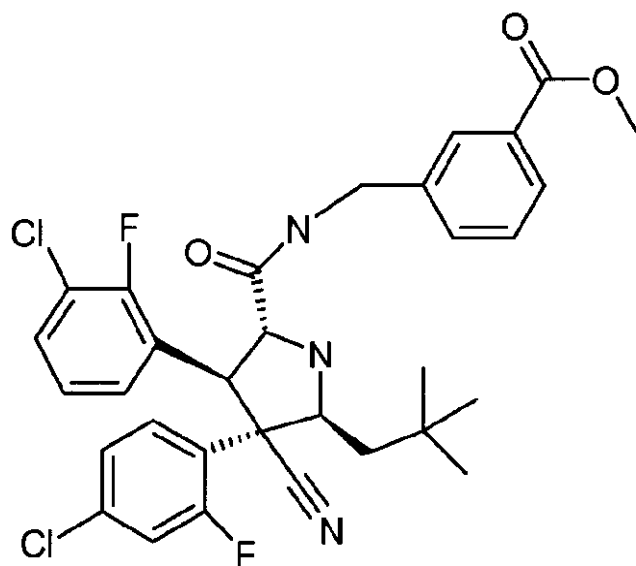
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 573.1630, 実測値: 573.1630

【1239】

例 281

rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステルの調製

【化531】



20

30

分子量 = 614.5250

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

【1240】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 177 mg, 0.46 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.36 mL, 2.06 mmol) 及び3-アミノメチル-安息香酸メチルヒドロクロリド塩 (Aldrich, 104 mg, 0.52 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。118 mg。

40

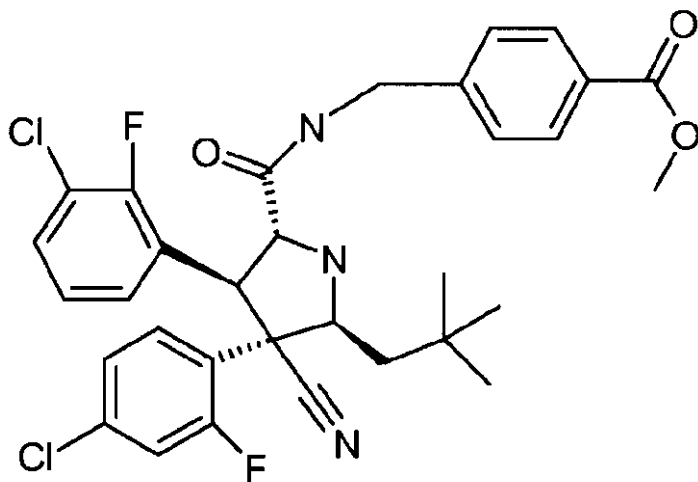
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 614, 実測値: 614

【1241】

例 282

50

rac 4-({ [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -メチル)-安息香酸メチルエステルの調製
【化 5 3 2】



10

20

分子量 = 614.5250

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

【1242】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 177 mg, 0.46 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.36 mL, 2.06 mmol) 及び 4-アミノメチル-安息香酸メチルエステルヒドロクロリド塩 (Aldrich, 104 mg, 0.52 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。119 mg。MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 614, 実測値: 614

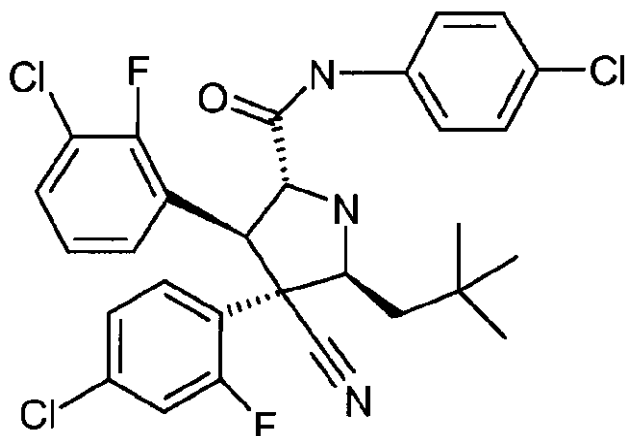
30

【1243】

例 283

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

【化 5 3 3】



10

分子量 = 576.9059

分子式 = C₂₉H₂₆Cl₂F₂N₃O

【1244】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 234 mg, 0.62 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.30 mL, 1.71 mmol) 及び4-クロロ-アニリン (Aldrich, 88 mg, 0.68 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。105 mg。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 576, 実測値: 576

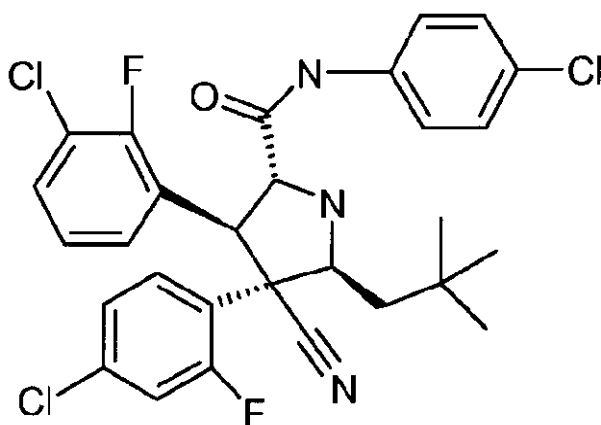
【1245】

例 284

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

30

【化 5 3 4】



40

分子量 = 576.9059

50

分子式 = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

【 1 2 4 6 】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド (100mg)を、WheIk カラムをとおして、100 bar, 30°C及び45%のMeOHで、Berger SFC 機械で分離し、白色固形分を提供した(ピーク2, 41 mg)。

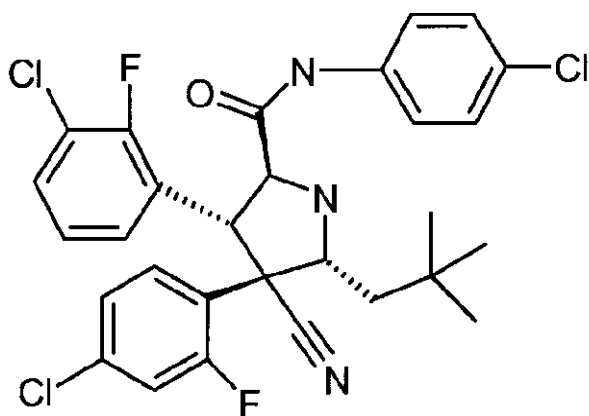
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 576, 実測値: 576

【 1 2 4 7 】

例 2 8 5

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

【化 5 3 5】



20

分子量 = 576.9059

分子式 = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

30

【 1 2 4 8 】

rac (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド (100mg)を、WheIk カラムをとおして、100 bar, 30°C及び45% MeOH でBerger SFC 機械で分離し、白色固形分を提供した (ピーク1, 40 mg)。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 576, 実測値: 576

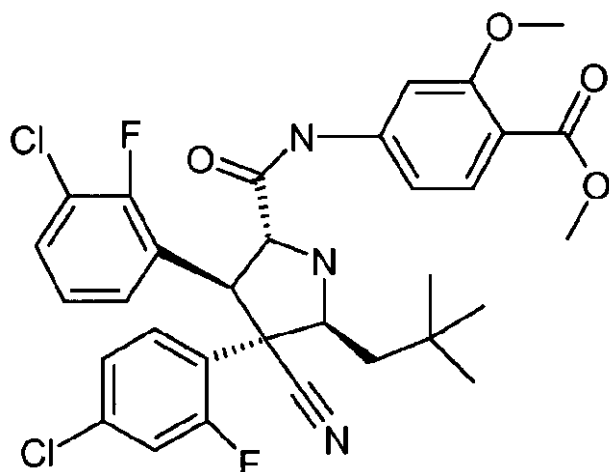
【 1 2 4 9 】

例 2 8 6

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸 メチル エステルの調製

40

【化 5 3 6】



10

分子量 = 630.5244

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

20

【1250】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 118 mg, 0.31 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.15 mL, 0.86 mmol) 及び 4-アミノ-2-メトキシ-安息香酸 (Avocado, 62 mg, 0.34 mmol) を添加した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。29 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 630.1733, 実測値: 630.1732

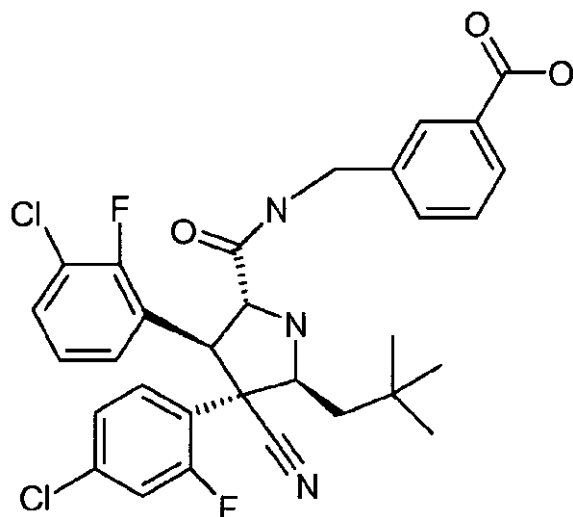
30

【1251】

例 287

rac 3-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -メチル)-安息香酸の調製

【化 5 3 7】



10

分子量 = 600.4979

20

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

【1252】

rac 3-({ [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -メチル)-安息香酸メチルエステル (40 mg) を若干の加熱による補助を行いながら MeOH (10 mL) 中に溶解させた。その攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL) を添加し、そして混合物を 1.5 時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を 1 N HCl で処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、そして抽出物を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。38 mg。

30

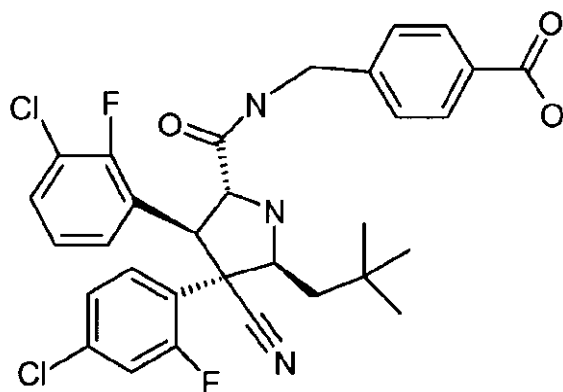
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 600, 実測値: 600

【1253】

例 288

rac 4-({ [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -メチル)-安息香酸の調製

【化 5 3 8】



10

分子量 = 600.4979

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

【1254】

rac 4-({ [(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -メチル)-安息香酸メチルエステル (40 mg) を、若干の加熱により補助して、MeOH (10 mL) 中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL) を添加し、そして混合物を 1.5 時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を 1 N HCl で処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。38 mg。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 600, 実測値: 600

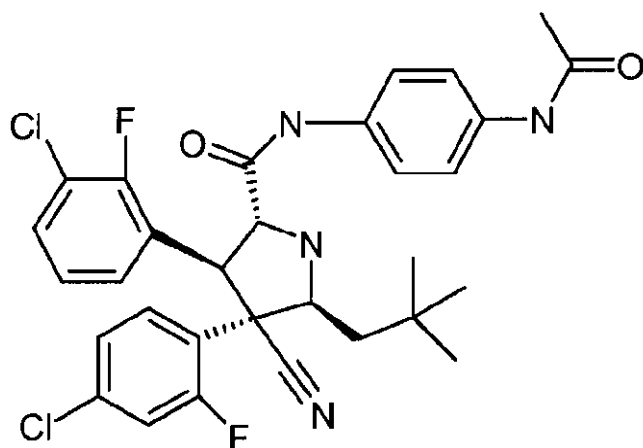
【1255】

例 289

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミドの調製

30

【化 5 3 9】



40

分子量 = 599.5132

分子式 = C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

50

【 1 2 5 6 】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミド (360mg)を、100 bar, 30°C及び45%のMeOHで、OJカラムをとおしてBerger SFC 機械で分離して、白色固形分を提供した (ピーク 1, 103 mg)。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 599, 実測値: 599

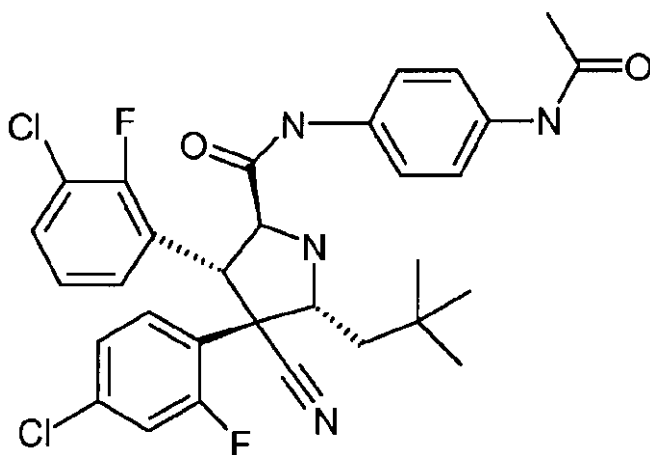
【 1 2 5 7 】

例 2 9 0

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミドの調製

10

【 化 5 4 0 】



20

分子量 = 599.5132

分子式 = C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

30

【 1 2 5 8 】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミド (360mg)を、100 bar, 30°C及び45%のMeOHでOJカラムをとおしてBerger SFC 機械で分離して、白色固形分を提供した (ピーク 2, 100 mg)。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 599, 実測値: 599

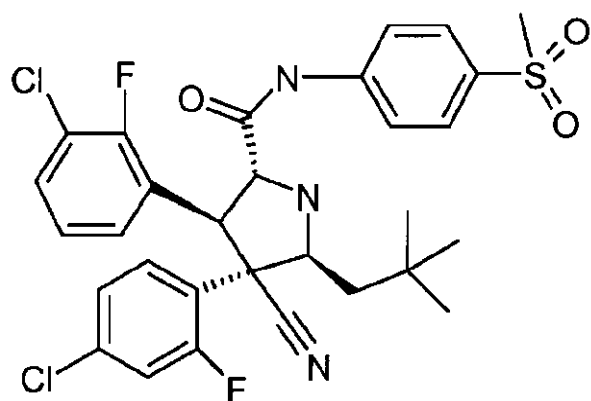
【 1 2 5 9 】

例 2 9 1

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンシルホニル-フェニル)-アミドの調製

40

【化 5 4 1】



10

分子量 = 620.5507

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

【1260】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンシルホニル-フェニル)-アミド(165mg)を、100 bar, 30°C及び20%のMeOHで、Berger SFC機械で、分離し、白色固形分を提供した (ピーク 1, 90 mg)。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 620, 実測値: 620

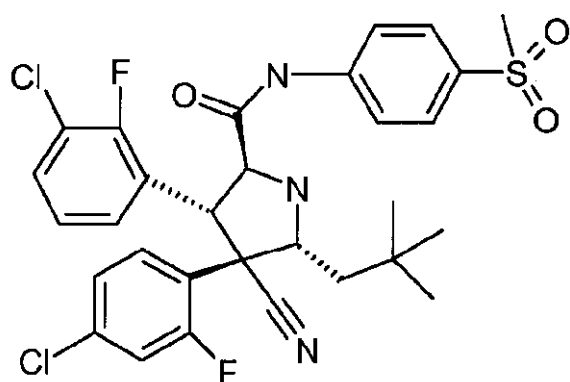
【1261】

例 2 9 2

(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンシルホニル-フェニル)-アミドの調製

【化 5 4 2】

30



40

分子量 = 620.5507

分子式 = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

【1262】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンシルホニル-フェニル)-アミド(165mg)を、100 bar, 30°C及び20%のMeOHで、Berger SFC 機械で

50

分離し、白色固形分を提供した（ピーク 2, 90 mg）。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 620, 実測値: 620

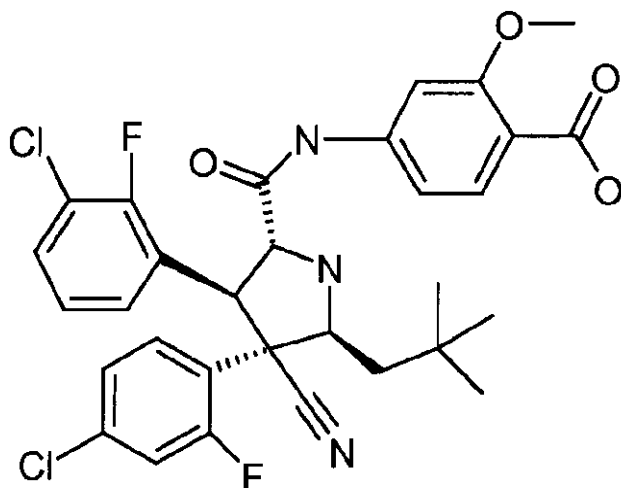
【1 2 6 3】

例 2 9 3

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸の調製

【化 5 4 3】

10



20

分子量 = 616.4973

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

【1 2 6 4】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸エステル (40 mg) を、若干の加熱により補助しながら、MeOH (10 mL) 中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL) を添加し、そして混合物を 50 °C で 4 時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を 1 N HCl で処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。27 mg。

30

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 616, 実測値: 616

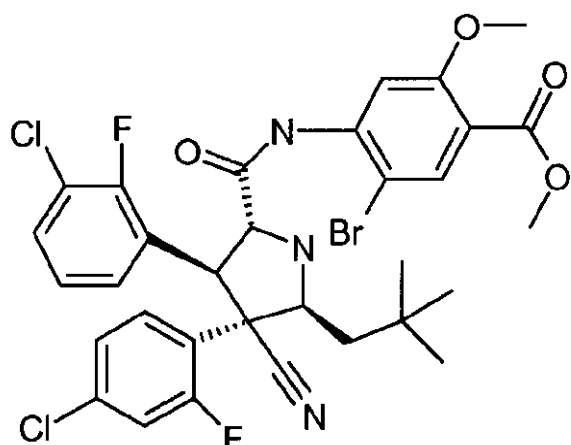
【1 2 6 5】

例 2 9 4

rac 5-ブロモ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-メトキシ-安息香酸メチルエステルの調製

40

【化 5 4 4】



10

分子量 = 709.4204

分子式 = C₃₂H₃₀BrCl₂F₂N₃O₄

【1266】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol) 及び 4-アミノ-5-ブromo-2-メトキシ-安息香酸 (Aldrich, 179 mg, 0.69 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。7.3 mg。

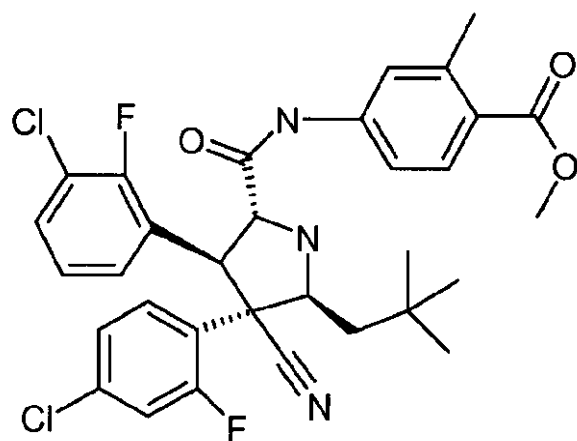
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 709, 実測値: 709

【1267】

例 295

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -2-メチル-安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 4 5】



40

分子量 = 614.5250

50

分子式 = C₃₂H₃₁Cl₁₂F₂N₃O₃

【 1 2 6 8 】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.30 mL, 1.72 mmol)及び4-アミノ2-メチル-安息香酸 (Aldrich, 114 mg, 0.69 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% Et OAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。102 mg。

10

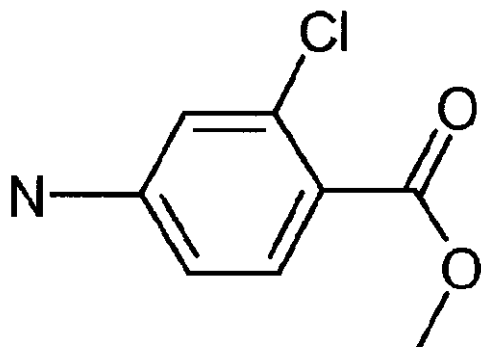
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 614, 実測値: 614

【 1 2 6 9 】

例 2 9 6

4-アミノ2-クロロ安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 4 6】



20

4-ニトロ-2-クロロ安息香酸メチルエステル (Aldrich, 700 mg, 3.24 mmol)の酢酸エチル (50 mL)中の溶液を、10% Pd/C (50 mg)で処理し、そして1気圧で3時間水素化した。混合物をろ過し、そして濃縮して、淡黄色固形分を提供し、それを次の工程のために直接的に用いた。

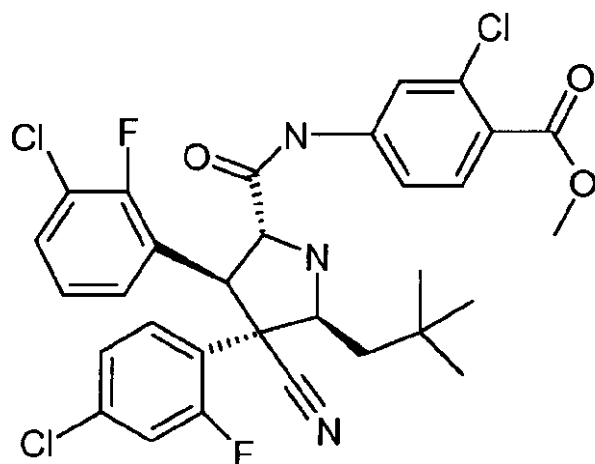
30

【 1 2 7 0 】

例 2 9 7

rac 2-クロロ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 4 7】



10

分子量 = 634.9429

分子式 = C₃₁H₂₈Cl₃F₂N₃O₃

20

【1271】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol) 及び4-アミノ2-クロロ-安息香酸 (上記に製造, 128 mg, 0.69 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。74 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 634, 実測値: 634

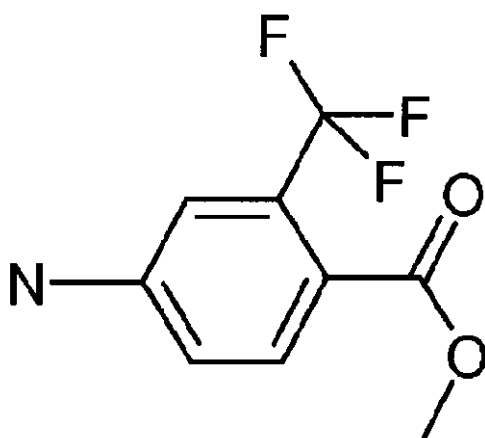
30

【1272】

例 298

4-アミノ2-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 4 8】



40

50

【1273】

4-ニトロ-2-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステル (Aldrich, 700 mg, 3.24 mmol) の酢酸エチル (50 mL) 中の溶液を、10% Pd/C (50 mg) で処理し、1 気圧で3時間水素化した。混合物をろ過し、そして濃縮して、淡黄色固形分を提供し、それを次の工程のために直接的に用いた。

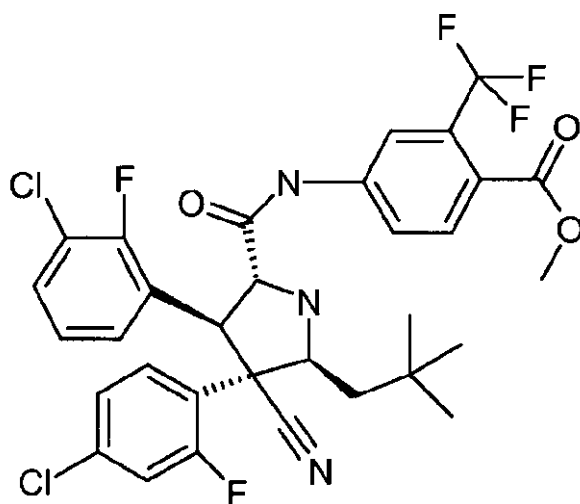
【1274】

例299

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -2-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステルの調製

10

【化549】



20

分子量 = 668.4963

分子式 = C₃₂H₂₈Cl₂F₅N₃O₃

30

【1275】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (166 mg, 0.29 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 195 mg, 0.54 mmol) を添加し、DIPEA (0.25 mL, 1.425 mmol) 及び4-アミノ-2-トリフルオロメチル-安息香酸 (上記で製造、125 mg, 0.57 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。40 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 668, 実測値: 668

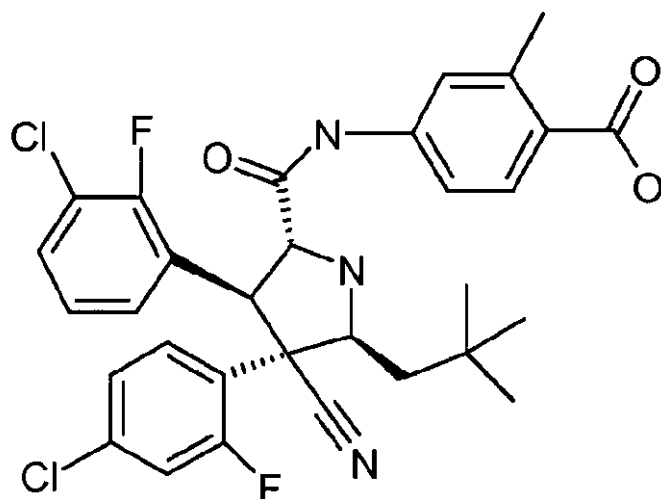
40

【1276】

例300

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -2-メチル-安息香酸の調製

【化 5 5 0】



10

分子量 = 600.4979

分子式 = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

20

【1 2 7 7】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 2-メチル-安息香酸メチルエステル (82 mg) を、若干の加熱により補助しながら、MeOH (10 mL) 中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL) を添加し、そして混合物を 50°C で 3 時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を 1 N HCl で処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去しそして残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。67 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 600, 実測値: 600

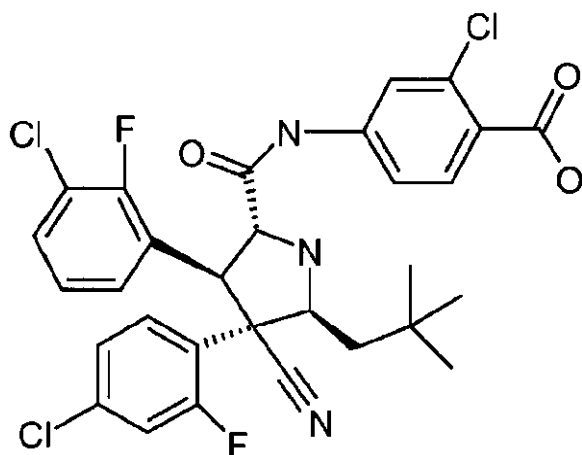
【1 2 7 8】

30

例 3 0 1

rac 2-クロロ-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 安息香酸の調製

【化 5 5 1】



40

50

分子量 = 620.9158

分子式 = C₃₀H₂₆Cl₃F₂N₃O₃

【1279】

rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} - 2-クロロ-安息香酸メチルエステル (54 mg) を、若干の加熱により補助しながら、MeOH (10 mL) 中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL) を添加し、そして混合物を 55°C で 2 時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を 1 N HCl で処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出し、抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。40 mg。

10

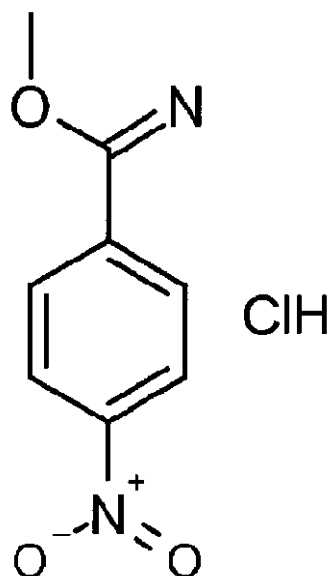
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 620, 実測値: 620

【1280】

例 302

4-ニトロ-ベンズイミド酸メチルエステルヒドロクロリドの調製

【化552】



20

30

分子量 = 180.1646 36.4610

分子式 C₈H₈N₂O₃·HCl

【1281】

4-ニトロ-ベンズニトリル (Aldrich, 17 g) のメタノール (200 mL) 中の攪拌されている溶液に、0.53 g のナトリウムメトキシドを添加した。溶液を 12 時間攪拌し、そして別の 1.5 g のナトリウムメトキシドを添加し、混合物を 6 時間攪拌した。溶液を 0°C に冷却し、白色固形分が形成するまで HCl ガスをバブリングした。溶剤を約 100 mL まで減少させ、そして固形分をろ過し、そして真空中に乾燥して、白色固形分を提供した。12.1 g。

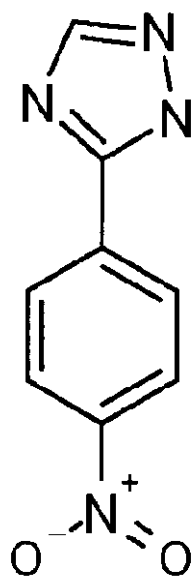
40

【1282】

例 303

5-(4-ニトロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールの調製

【化 5 5 3】



10

20

分子量 = 190.1626

分子式 = C₈H₆N₄O₂

【1283】

4-ニトロ-ベンズイミド酸メチルエステルヒドロクロリド (635 mg, 2.93 mmol)をピリジン (7 mL)中に懸濁させ、ギ酸ヒドラジド (Aldrich, 178 mg, 2.95 mmol)を添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物をトルエン (10 mL)に溶解させ、そして混合物を還流下に1.5時間攪拌した。混合物を冷却し、水を添加した。有機層を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、残留物を25% EtOAc/ヘキサン中に懸濁、そして固形分をろ過し、固形分を提供した。510 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 191, 実測値: 191

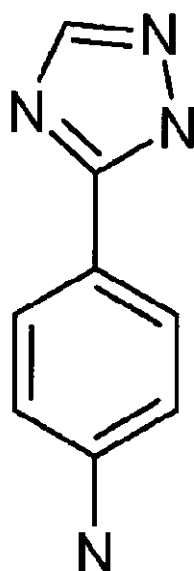
30

【1284】

例 304

5-(4-アミノフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールの調製

【化 5 5 4】



10

20

分子量 = 160.1798

分子式 = C₈H₈N₄

【1285】

5-(4-ニトロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール (510 mg) を50 mLの酢酸エチル中に懸濁させ、56 mgの10% Pd/Cを添加した。混合物を50Psiで100分間水素化した。室温にて1.5時間攪拌した。混合物を、50 Psi下で100分間、水素化した。混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮し、白色固形分を提供した497 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 161, 実測値: 161

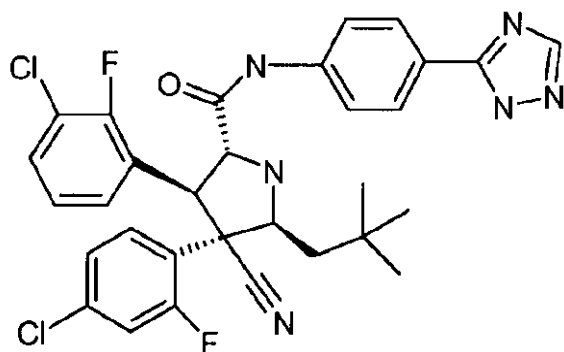
【1286】

30

例 305

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化 5 5 5】



40

分子量 = 609.5112

分子式 = C₃₁H₂₈Cl₂F₂N₆O

50

【 1 2 8 7 】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.32 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 152 mg, 0.4 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.1 mL) 及び 5-(4-アミノフェニル)-1H-[1,2,4] トリアゾール (上記に製造, 64 mg, 0.4 mmol) を添加した。混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40 g カラム, 70 % EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。140 mg。

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 609, 実測値: 609

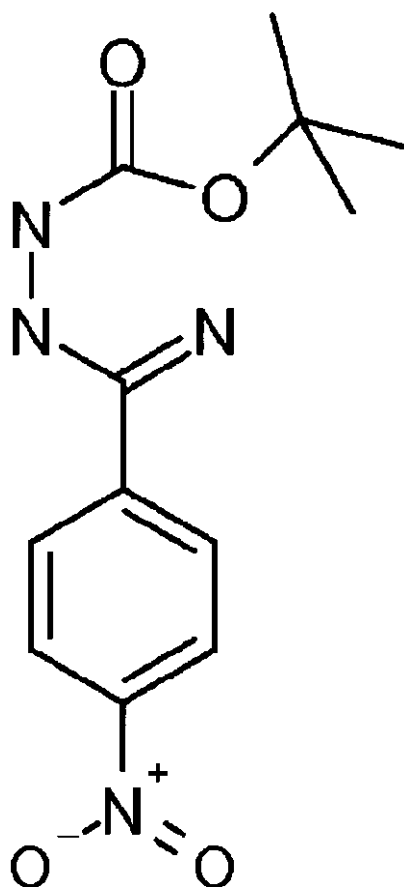
10

【 1 2 8 8 】

例 3 0 6

N'-[イミノ-(4-ニトロ-フェニル)-メチル]-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【 化 5 5 6 】



20

30

40

分子量 = 280.2857

分子式 = C₁₂H₁₆N₄O₄

【 1 2 8 9 】

4-ニトロ-ベンズイミド酸メチルエステルヒドロクロリド (500 mg, 2.31 mmol) のエタノール (8 mL) 中の攪拌されている溶液に、ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (305 mg, 2.31 mmol) を添加し、次いで、トリエチルアミンを添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。溶剤を除去し、残留物を塩化メチレン (10 mL) 中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液を約 4 mL に濃縮し、20 g のシリカゲルカラム上に装填した。40-90%

50

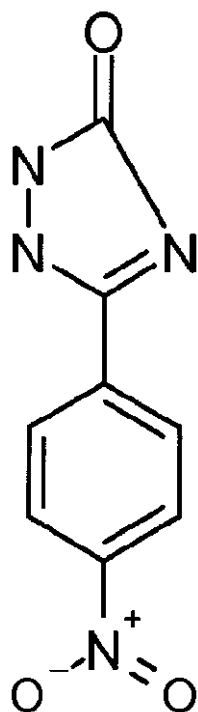
EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離して、黄色固形分を提供した。410 mg。それを次の工程のために直接的に使用した。

【1290】

例307

5-(4-ニトロ-フェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの調製

【化557】



10

20

分子量 = 206.1620

30

分子式 = C₈H₆N₄O₃

【1291】

N'-[イミノ-(4-ニトロ-フェニル)-メチル]-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (上記で製造, 410 mg) を 3 mL のアセトニトリル中に懸濁させ、そして混合物を 200°C で 5 分間加熱した。混合物を冷却し、そして固形分をろ過し、そして乾燥した。341 mg。

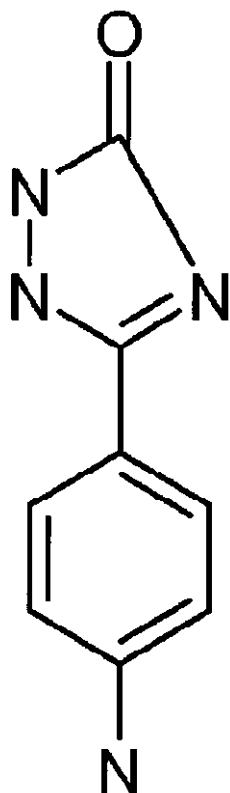
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 207, 実測値: 207

【1292】

例308

5-(4-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの調製

【化 5 5 8】



10

20

分子量 = 176.1792

分子式 = C₈H₈N₄O

【1293】

5-(4-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン（上記に製造, 340 mg）を、THF及びEtOAc（各々10 mL）の混合物中に懸濁させた。10% Pd/C（100 mg）を添加させ、そして混合物を50 psi下で4時間水素化させた。ろ過し、そしてろ液を濃縮して、白色固形分を提供した。217 mg。

30

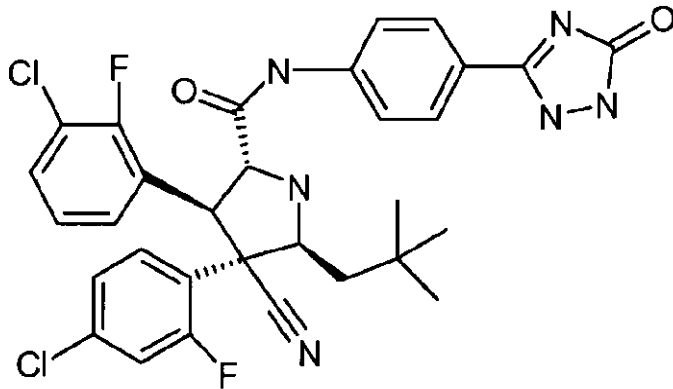
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 177, 実測値: 177

【1294】

例 309

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化 5 5 9】



10

分子量 625.5106

分子式 = C₃₁H₂₈Cl₂F₂N₆O₂

【1295】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (264 mg, 0.56 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 213 mg, 0.56 mmol) を添加し、次いで、DIPEA (0.1 mL) 及び 5-(4-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (上記に製造, 100 mg, 0.56 mmol) を添加した。混合物を室温にて 4 時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL) で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を ISCO 機械 (40 g カラム, 5% MeOH/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。47 mg。

20

MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 625, 実測値: 625

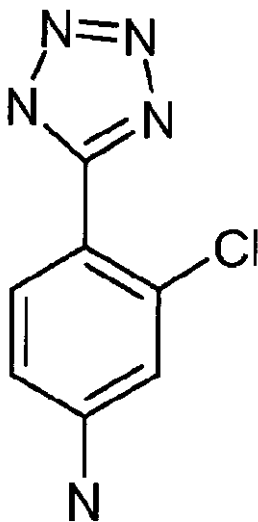
【1296】

例 310

30

3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミンの調製

【化 5 6 0】



40

50

分子量 = 195.6124

分子式 = C₇H₆ClN₅

【1297】

4-アミノ-2-クロロ-ベンズニトリル (Aldrich, 765 mg, 5 mmol) のトルエン (10 mL) 中の攪拌されている溶液に、アジ化ナトリウム (423 mg, 6.5 mmol) 及びトリエチルアミンヒドロクロリド (895 mg, 6.5 mmol) を添加し、混合物を 115°C で一晩激しく攪拌した。混合物を冷却し、そして水中に注いだ。水性層を 6 N HCl の添加により pH = 5 に調節し、そして形成された固形分をろ過しそして乾燥した。175 mg。

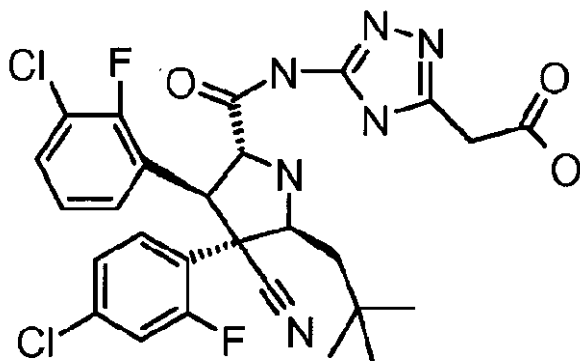
MS (ES⁺) m/z 計算値: [(M+H)⁺]: 196, 実測値: 196

【1298】

例 311

rac-(5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸の調製

【化561】



M. W. 591.45 C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₆O₃

【1299】

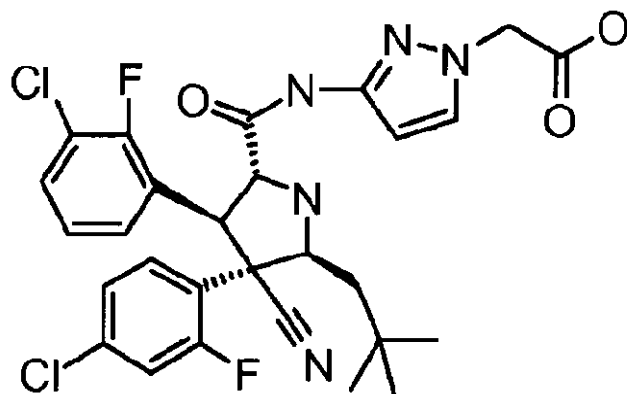
rac-(5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸メチルエステル (20 mg, 0.033 mmol) の混合物を THF (0.6 mL) 及びメタノール (0.2 mL) 中に溶解させ、その後、2N LiOH (0.2 mL) を添加し、室温にて 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、濃縮して、rac-(5- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸 (6.7 mg, 34 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]): 591.1485, 実測値: 591.1483

【1300】

例 312

rac-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピラゾール-1-イル)-酢酸の調製

【化 5 6 2】



10

M. W. 590.46 $C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3$

【1 3 0 1】

rac-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピラゾール-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (25 mg, 0.039 mmol) の混合物を 0 °C に冷却した。その後、濃硫酸 (1 mL) を添加し、そして反応混合物を 2 時間攪拌した。氷及び水をすべて一度に添加し、結晶をろ過しそして水で洗浄した。結晶をトルエンとともに 3 回共沸させ、その後、高真空に一晩付し、rac-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピラゾール-1-イル)-酢酸をオフホワイト色の粉末として提供した (12.1 mg, 53 %)。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$): 590.1532, 実測値: 590.1532

20

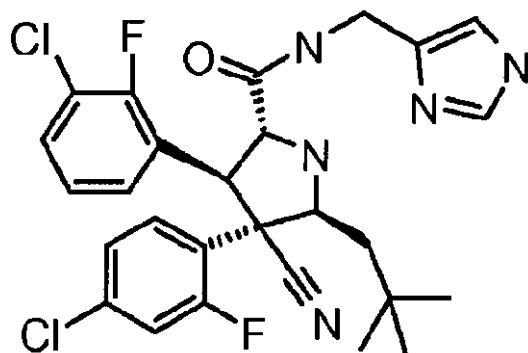
【1 3 0 2】

30

例 3 1 3

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミドの調製

【化 5 6 3】



40

M. W. 545.44 $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_5O$

50

【1303】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol), 1H-(イミダゾール-4-イル) メチルアミン (62 mg, 0.64 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol) 及び iPr₂NEt (0.22 mL, 1.2 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (15-95%のACN/水) で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミド (6.2 mg, 2.6 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₅O + H [(M+H)⁺]) : 546.1634, 実測値: 546.1632

10

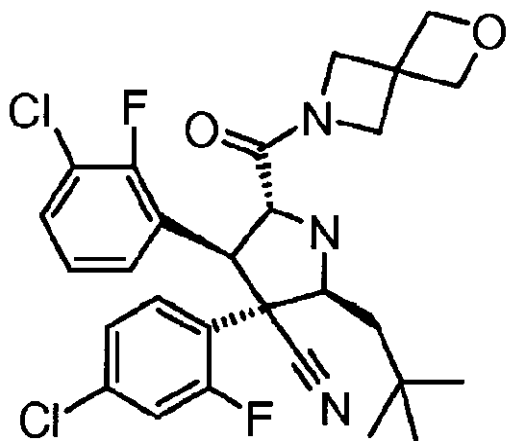
【1304】

例 3 1 4

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製

【化 5 6 4】

20



30

M. W. 548.47 C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₂

【1305】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol), 2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタンオキサレート塩 (123 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol) 及び iPr₂NEt (0.22 mL, 1.2 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) により精製し、rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-(2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル (78 mg, 33.3 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺]) : 548.1678, 実測値: 548.1678

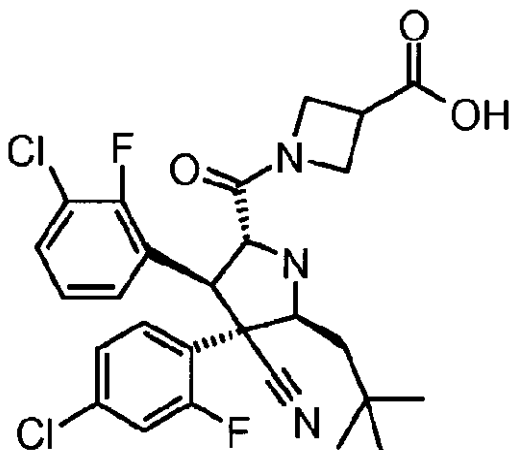
40

【1306】

例 3 1 6

50

rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アゼチジン3-カルボン酸の調製
【化 5 6 5】



10

20

M. W. 550.44 $C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【1 3 0 7】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、アゼチジン-3-カルボキシレートメチルエステルヒドロクロリド (200 mg, 1.32 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol) 及び iPr_2NEt (0.22 mL, 1.2 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% の ACN/水) により精製し、1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル (26 mg, 10.7 %) を提供した。このエステルを THF (0.6 mL) 及びメタノール (0.2 mL) 中に溶解させることで直接的に加水分解工程に付し、その後、2N LiOH (0.2 mL) を添加し、そして室温にて 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、濃縮して、rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アゼチジン-3-カルボン酸 (11.8 mg, 46.6 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$) : 550.1471, 実測値: 550.1471

30

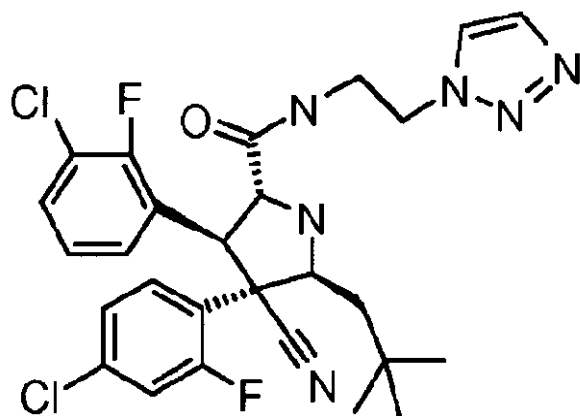
40

【1 3 0 8】

例 3 1 7

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミドの調製

【化 5 6 6】



10

M. W. 561.47 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O$

【1309】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、2-[1,2,3]トリアゾール-1-イルエチルアミン (200 mg, 1.78 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol) 及び iPr_2NEt (0.22 mL, 1.2 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (15-95%のACN/水) で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド (83.7 mg, 34.7 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O + H [(M+H)^+]$) : 561.1743, 実測値: 561.1741

20

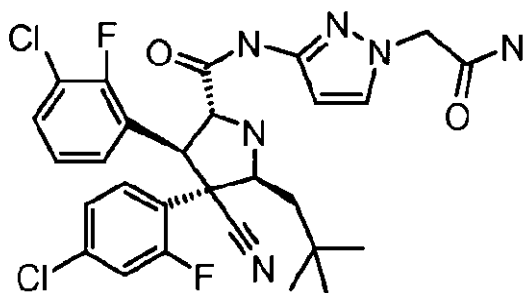
30

【1310】

例 3 1 8

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-カルバモイルメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミドの調製

【化 5 6 7】



40

M. W. 589.48 $C_{28}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2$

【1311】

50

rac-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピラゾール-1-イル)-酢酸 (85 mg, 0.144 mmol)、アンモニア (0.57 mL, 0.288 mmol, ジオキサン中0.5 M)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 109 mg, 0.288mmol)及びiPr₂NEt (0.1 mL, 0.43 mmol)のCH₂Cl₂ (10 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、その後、C H₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-[1, 2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド (12.3 mg, 14.5 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₂₈H₂₈Cl₂F₂N₆O₂ + H [(M+H)⁺]) : 589.1692, 実測値: 589.1693

10

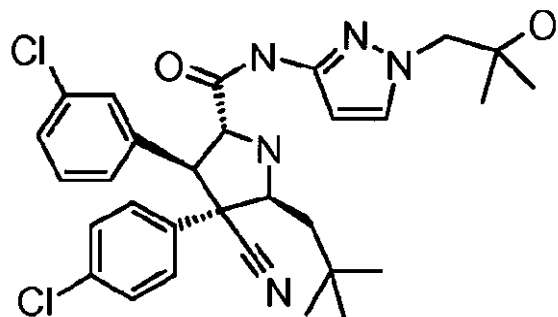
【1 3 1 2】

例 3 1 9

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化 5 6 8】

20



30

M. W. 568.545 C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₂

【1 3 1 3】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール (93.12 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr₂NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH₂Cl₂ (2 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa₂SO₄で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)にて精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (54.1 mg, 47.6 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺]) : 568.2241, 実測値: 568.2246

40

【1 3 1 4】

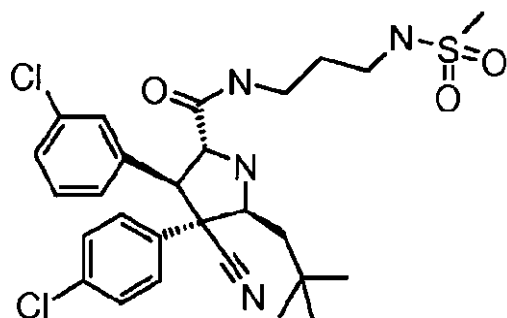
例 3 2 0

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニルアミノプロピル)-アミ

50

ドの調製

【化 5 6 9】



10

M. W. 565.563 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3S$

【1 3 1 5】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノプロピル)-アミド (120 mg, 0.24 mmol)、メタンスルホニルクロリド (49 L, 0.6 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (97.6 mg, 0.8 mmol) の CH_2Cl_2 (8 mL) 中の混合物を室温にて5時間攪拌した。その後、混合物を $NaHCO_3$ 、水で抽出し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、そして溶剤を減圧下に蒸発させた。 CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。その後、混合物を逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) で精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニルアミノプロピル)-アミド (112.1 mg, 80.5 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3S + H [(M+H)^+]$) : 565.1802, 実測値: 565.1800

20

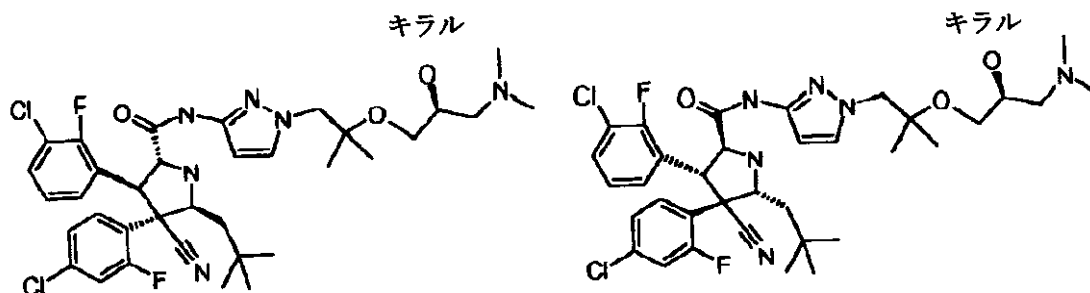
【1 3 1 6】

例 3 2 1

30

キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド及びキラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミドの調製

【化 5 7 0】



40

50

M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$ M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

【1317】

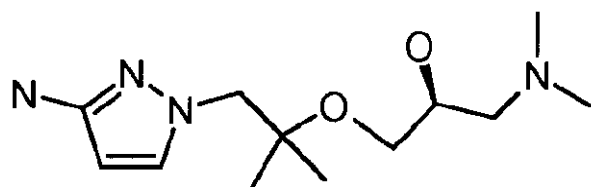
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、(S)-1-[2-(3-アミノピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-3-ジメチルアミノプロパン-2-オール (370 mg, 1.44 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 950 mg, 2.5 mmol) 及び iPr₂NEt (1.4 mL, 8 mmol) の CH₂Cl₂ (50 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物を CH₂Cl₂ により希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (15 -95% の ACN/水) で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (255 mg, 18 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。ラセミ混合物を SFC 精製に付し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (85.1 mg, 6.1 %) を白色粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$) : 705.2893, 実測値: 705.2891。また、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (23.1 mg, 20.8 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$) : 705.2893, 実測値: 705.2889

【1318】

例 3 2 2

(S)-1-[2-(3-アミノピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールの調製

【化 5 7 1】

M. W. 286.33 $C_{12}H_{22}N_4O_4$

【1319】

化合物 (S)-1-ジメチルアミノ-3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オールを、1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾール (0.39 g, 1.62 mmol)、イソプロピルアルコール (6 mL) 及びジメチルアミン (3 mL, 6 mmol, ジオキサン中 2 M) をマイクロ波条件下に 130°C で 15 分間付すことで調製した。混合物をジクロロメタン及び水で抽出した。有機層を分離し、そして溶剤を減圧下に蒸発させ、(S)-1-ジメチルアミノ-3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オール (0.4 g, 87 %) を提供した。この化合物を下記の条件下に還元した。(S)-1-ジメチルアミノ-3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オール (0.39 g, 1.66 mmol)、酢酸エチル (30 mL)、エタノール (30 mL) の混合物を、10% Pd/C (0.22 g) を含む Parr ボトルに添加し、Parr シ

エーカー装置条件下に2時間、水素ガス(20 psi)を2時間与えた。ガラス膜ろ紙を通したろ過によるワークアップで、減圧下に溶剤を除去し、(S)-1-[2-(3-アミノピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールをオイルとして提供した (0.37 g, 97.5 %)。

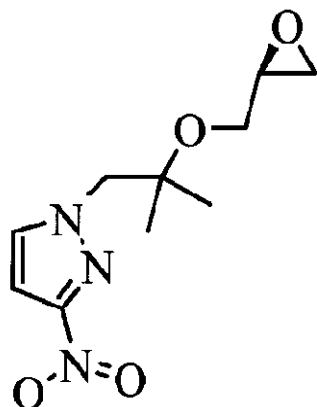
【1 3 2 0】

例 3 2 3

1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

【化 5 7 2】

10



20

M. W. 241.25 $C_{10}H_{15}N_3O_4$

【1 3 2 1】

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール (0.64 g, 3.46 mmol) 及びDMF (30 mL)の混合物を0°Cで5分間攪拌し、その後、NaH (オイル中60% 分散体、0.415 g, 17.3 mmol)を添加し、そして0°Cで20分間攪拌した。S-(+)-グリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネート (1.79 g, 6.92 mmol)を添加し、そして0°Cで1時間攪拌し、その後、25°Cに3時間温めた。その後、混合物をNH₄Cl、酢酸エチルで希釈し、有機相を分離し、NaHCO₃(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (40-120 g Analogix カラム、80% EtOAc/ヘプタン)で精製し、生成物1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固形分として提供した (0.36 g, 43.1 %)。

30

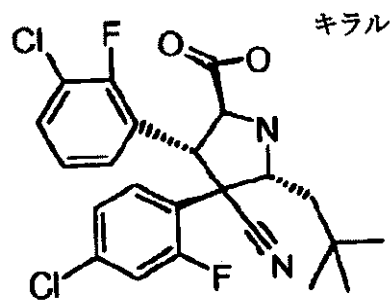
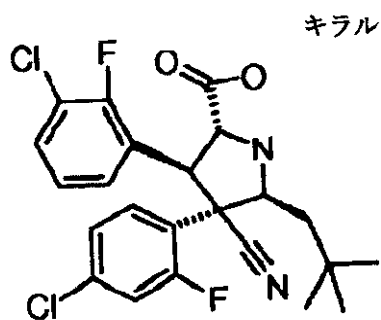
【1 3 2 2】

例 3 2 4

キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸及びキラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸の調製

40

【化 5 7 3】

M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$ M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$

【1 3 2 3】

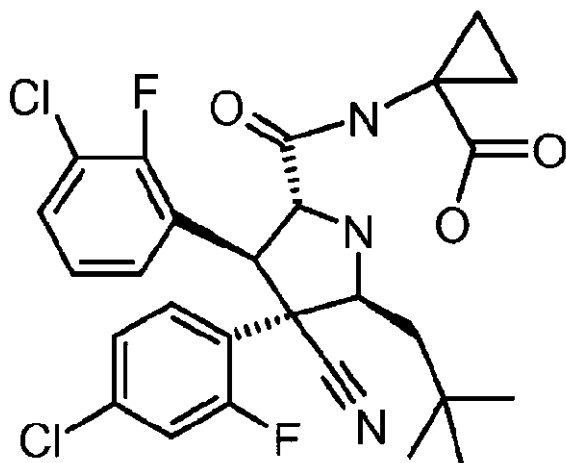
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸の混合物を、合成群によって生成した(Lot# 40476-42-2, 84 g)。一部分を、SFC 分離CH#3978; AD カラム法#05200916, 2 mL/min; 10% メタノール, 100 bar, 30°Cに与え(20.5g, 40526-055-1)、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸を白色固形分として提供した(10.12 g)。HRMS(ES⁺) m/z 計算値($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2+H [(M+H)]$):467.1099; 実測値:467.1099。また、キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸を白色固形分として提供した(9.6 g)。HRMS(ES⁺) m/z 計算値($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2+H [(M+H)]$):467.1099; 実測値:467.1099

【1 3 2 4】

例 3 2 5

rac-1- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -シクロプロパンカルボン酸の調製

【化 5 7 4】

M. W. 550.43 $C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

10

20

30

40

50

【1325】

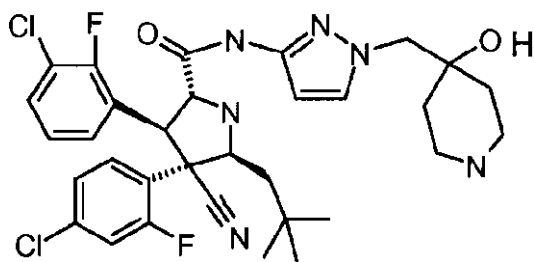
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、1-アミノシクロプロパンカルボン酸メチルエステルヒドロクロリド (100 mg, 0.86 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.22 mL, 1.2 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 中の混合物を、室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 により希釈し、水、ブラインにより洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、rac-1- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを白色粉末として提供した (120 mg, 49.6 %)。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 564.1627, 実測値: 564.1627。そのエステルを THF (3 mL) 及びメタノール (1 mL) に溶解させることで直接的に加水分解工程に付し、その後、2N LiOH (1 mL) を添加し、そして室温で3時間攪拌した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、rac-1- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -シクロプロパンカルボン酸 (65.2 mg, 67.2 %) をオフホワイト色の粉末を提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$) : 550.1471, 実測値: 550.1471

【1326】

例 326

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【化575】



M. W. 645.578 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$

【1327】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (500 mg, 1.0 mmol)、4-(3-アミノピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (592 mg, 2.0 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 593 mg, 1.5 mmol) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.718 mL, 4 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物は濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、rac- 4-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロ

ピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ペ
ベリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色粉末として提供した (480 mg, 64.4
%)。化合物を、30% TFAのジクロロメタン (3 mL)中の溶液中に溶解させることにより脱保
護工程に直接的に付し、そして室温で3時間攪拌した。混合物をNaHCO₃ 及びジクロロメ
タンで希釈し、そして有機相を分離し、その後、減圧下に分離してオイルを提供し、その
オイルを酢酸エチル及びヘプタンとともにすり潰すことで精製し、白色フォームである ra
c-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル
)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(4-ヒドロキシ-ピ
ベリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (370 mg, 64.3 %)を提供した。
HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₂H₃₆Cl₂F₂N₆O₂ + H [(M+H)⁺]) : 645.2318, 実測値: 645.231
5

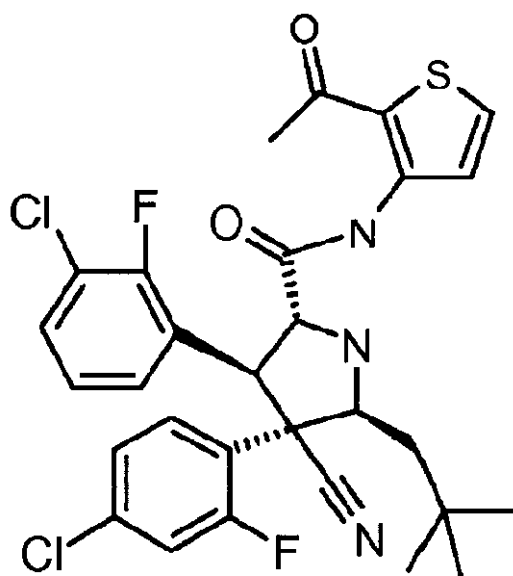
10

【1328】

例327

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ
ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチル-チオ
フェン-3-イル)-アミドの調製

【化576】



20

30

M. W. 590.52 C₂₉H₂₇Cl₂F₂N₃O₂S

【1329】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェ
ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43
mmol)、1-(3-アミノチオフエン-2-イル) エタノン (140 mg, 0.98 mmol)、2-(7-アザベン
ゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェー
ト (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr₂NEt (0.3 mL, 1.67 mmol)のCH₂Cl₂ (5 mL)中の
混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂ で希釈し、水、ブラインで洗
浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そ
してフラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、rac
-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)
-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチル-チオフ
エン-3-イル)-アミドをオフホワイト色の粉末として提供した (40 mg, 15.8 %)。HRMS (ES⁺

40

50

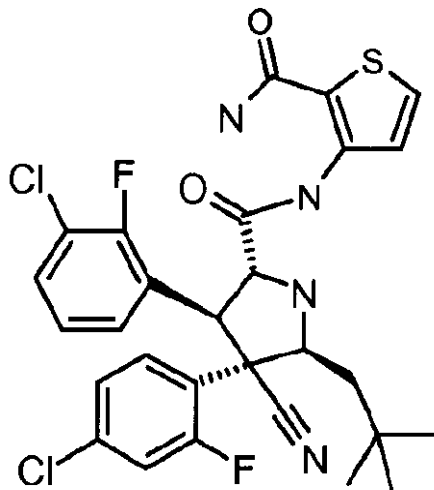
) m/z 計算値 ($C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2S + H [(M+H)^+]$) : 590.1242, 実測値: 590.1244

【1330】

例 3 2 8

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-チオフェン-3-イル)-アミドの調製

【化577】



10

20

M. W. 591.507 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2S$

【1331】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、3-アミノチオフェン-2-カルボン酸アミド (160 mg, 1.1 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol) 及び iPr₂NEt (0.3 mL, 1.67 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、その後、CH₂Cl₂ で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-チオフェン-3-イル)-アミドをオフホワイとの粉末として提供した (15.8 mg, 6.2 %)。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2S + H [(M+H)^+]$) : 591.1195, 実測値: 591.1191

30

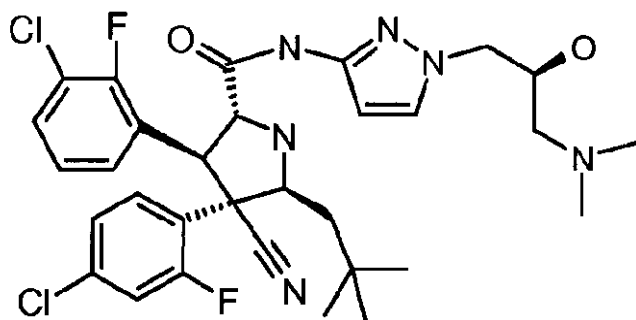
【1332】

例 3 2 9

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((S)-3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

40

【化 5 7 8】



10

M. W. 633.57 $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2$

【1 3 3 3】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、(S)-1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-3-ジメチルアミノプロパン-2-オール(158 mg, 0.86 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr₂NEt (0.3 mL, 1.67 mmol)のCH₂Cl₂ (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドをオフホワイト色の粉末として提供した (63.2 mg, 43.6 %)。HRMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₁H₃₆Cl₂F₂N₆O₂ + H [(M+H)⁺]) : 633.2318, 実測値: 633.2313

20

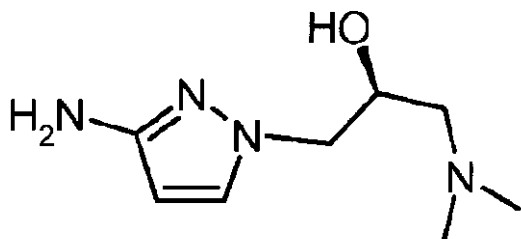
【1 3 3 4】

30

例 3 3 0

(S)-1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールの調製

【化 5 7 9】



40

M. W. 184.24 $C_8H_{16}N_4O$

【1 3 3 5】

化合物 ((S)-1-ジメチルアミノ3-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オールを、3-ニトロ-1-(R)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾール(0.8 g, 4.73 mmol)、イソプロピルアルコール (6 mL)及びジメチルアミン(4 mL, 8 mmol, ジオキサン中2 M)を130°Cで15分間、マイクロ波条件下に反応させることで調製した。混合物をジクロロメタン及び水で抽出した。有機層を分離し、減圧下に溶剤を蒸発させ、(S)-1-ジメチルアミノ3-[1,1

50

-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オールを提供した (0.76 g, 75.2 %)。この化合物を下記の条件下に還元した。

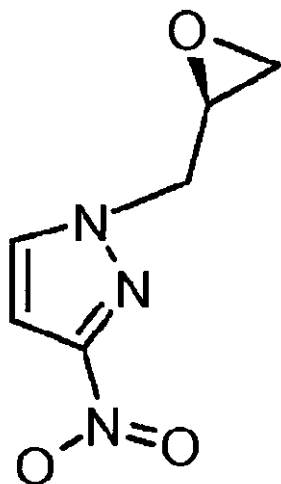
(S)-1-ジメチルアミノ3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オール (0.76 g, 3.54 mmol)、酢酸エチル (30 mL)、エタノール (30 mL)の混合物を、10% Pd/C (0.14 g)を含むParrボトルに添加し、そして水素ガス (20 psi)を2時間、Parrシェーカー装置条件下に適用した。ガラス膜ろ紙を通したろ過によるワークアップを行い、溶剤を減圧下に除去し、(S)-1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールをオイルとして提供した (0.62 g, 96.1 %)。

【1336】

例331

3-ニトロ-1-(R)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾールの調製

【化580】



M. W. 169.14 $C_6H_7N_3O_3$

【1337】

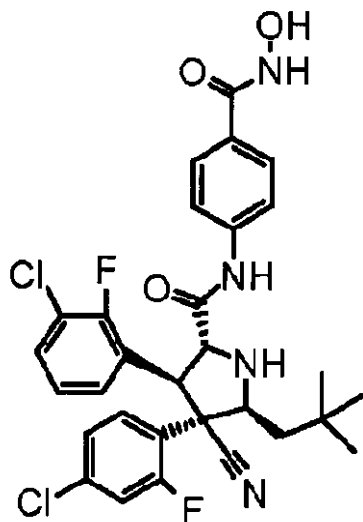
3-ニトロ-1H-ピラゾール (0.76g, 6.72 mmol)、(S)-(+)-グリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネート (2 g, 7.72 mmol)、炭酸セシウム (5.6 g, 17.16 mmol)及びDMF (30 mL)の混合物を、25°Cで16時間攪拌した。その後、混合物を酢酸エチル及び水 (3x)で希釈し、有機相を分離し、 $NaHCO_3$ (飽和)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (40-120 g Analogix カラム, 1-100 % EtOAc/ヘプタン)で精製し、生成物3-ニトロ-1-(R)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾールをワックス状のオフホワイト色の固形分として提供した (0.89 g, 78.8 %)。

【1338】

例332

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシカルバモイル-フェニル)-アミドの調製

【化 5 8 1】



10

20

M. W. 601.48

 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【1 3 3 9】

例 2 3 2 において調製した rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 (50 mg, 0.09 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の溶液に、 $NH_2OH \cdot HCl$ (18 mg, 0.26 mmol)、EDCI (33 mg, 0.17 mmol)、HOBT (21 mg, 0.15 mmol) 及び NEt_3 (0.036 mL, 0.26 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 4 8 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、そして酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物を、プレップ-HPLC で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシカルバモイル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した (24 mg, 47%)。

30

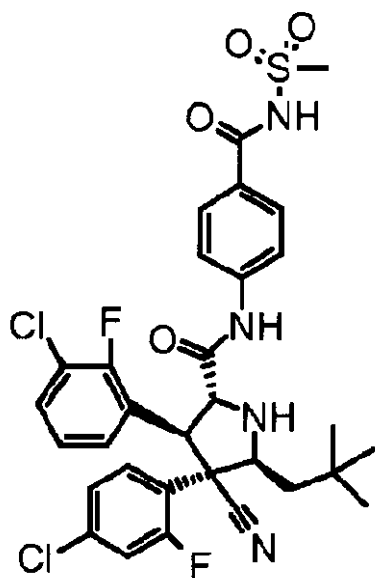
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$) : 601.1580, 実測値: 601.1577

【1 3 4 0】

例 3 3 3

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニルアミノカルボニル-フェニル)-アミドの調製

【化 5 8 2】



10

20

M. W. 663.57

 $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4S$

【1 3 4 1】

例 2 3 2 において調製した rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -安息香酸 (0.14 g, 0.24 mmol) 及び CDI (97 mg, 0.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液を 60 °C で 2 時間加熱し、その後、この溶液に、メタンスルホンアミド (0.14 g, 1.43 mmol) 及び NaH (鉱油中 60%, 63 mg, 1.58 mmol) の混合物を添加し、それを室温にて 2 時間攪拌した。得られた混合物を室温にて 1 時間攪拌し、その後、水中に注いだ。HCl 水溶液の添加により pH を 1 ~ 2 に混合物を酸性化し、その後、酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニルアミノカルボニル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した (11 mg, 7%)。

30

HRMS (ES⁺) m/z 計算値 ($C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4S + H [(M+H)^+]$) : 663.1406, 実測値: 663.1407

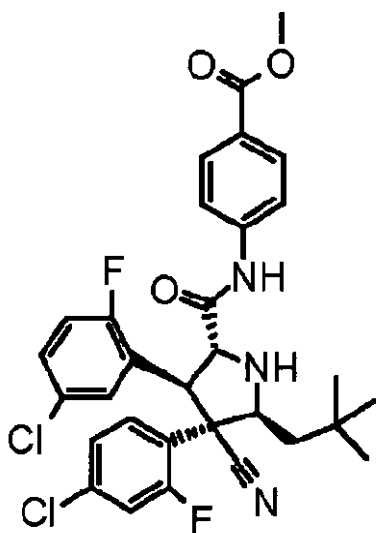
【1 3 4 2】

例 3 3 6

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -安息香酸メチルエステルの調製

40

【化 5 8 3】



M. W. 600.50

 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【1 3 4 3】

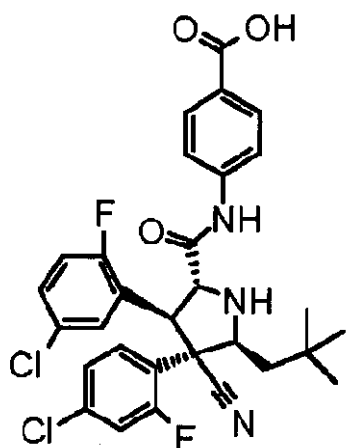
例 1 e に記載した方法と同様にして、例 9 8 c で調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.89 mmol) を、メチル 4-アミノベンゾエート (0.24 g, 1.6 mmol)、HATU (0.61 g, 1.6 mmol) 及び iPr_2NEt (0.39 mL, 2.2 mmol) と CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 メチル エステルを白色固形分として提供した (0.14 g, 27%)。

【1 3 4 4】

例 3 3 7

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

【化 5 8 4】



10

M. W. 586.46

 $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【1 3 4 5】

20

例 3 3 6 において調製した rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステル (125 mg, 0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、NaOH (3 mL, 3 mmol) の水溶液 (1 N) 及びメタノール (1 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、そして溶液の pH を HCl 水溶液で 5 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮し、rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸を白色固形分として提供した (90 mg, 73%)

。

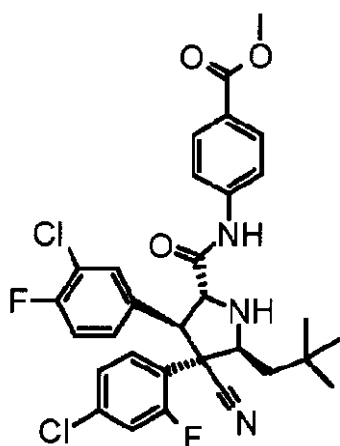
【1 3 4 6】

30

例 3 3 8

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 8 5】



10

M. W. 600.50

 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【1 3 4 7】

20

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 6 9 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.25 g, 0.43 mmol) を、4-アミノ安息香酸メチル (0.12 g, 0.8 mmol)、HATU (0.29 g, 0.43 mmol) 及び iPr_2NEt (0.19 mL, 1.1 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチル エステルを白色固形分として提供した (0.125 g, 48%)。

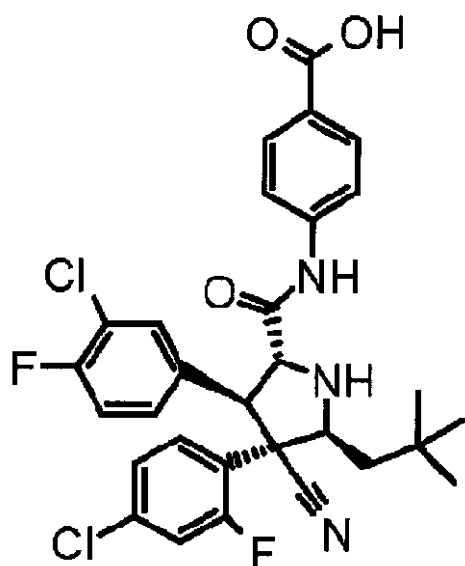
【1 3 4 8】

例 3 3 9

30

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

【化 5 8 6】



10

20

M. W. 586.46

 $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【1 3 4 9】

例 3 3 8 において調製した rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステル (0.11 g, 0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (9 mL) 中の溶液に、NaOH (9 mL, 9 mmol) の水溶液 (1 N) 及びメタノール (3 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、そして溶液の pH を HCl 水溶液の添加により 5 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮して、rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸を白色固形分として提供した (0.1 g, 94%)。

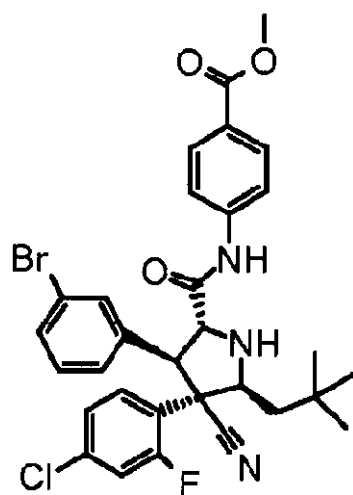
30

【1 3 5 0】

例 3 4 0

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 8 7】



10

M. W. 626.95

 $C_{31}H_{30}BrClFN_3O_3$

【1 3 5 1】

20

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 6 6 c において調製した rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.44 g, 0.74 mmol) を、4-アミノ安息香酸メチル (0.1 g, 1.32 mmol)、HATU (0.3 g, 0.4 mmol) 及び iPr_2NEt (0.32 mL, 1.8 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルを白色固形分として提供した (0.17 g, 37%)。

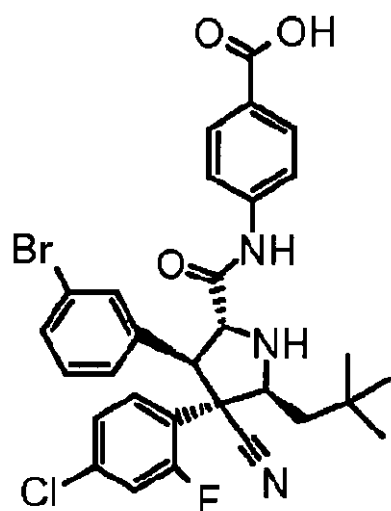
【1 3 5 2】

30

例 3 4 1

rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

【化 5 8 8】



10

M. W. 612.92

 $C_{30}H_{28}BrClFN_3O_3$

【1 3 5 3】

20

例 3 4 0 において調製した rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステル (0.15 g, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (9 mL) 中の溶液に、NaOH (9 mL, 9 mmol) の水溶液 (1 N) 及びメタノール (3 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、そして溶液の pH を HCl 水溶液により 5 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、rac-4- {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブromo-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸を白色固形分として提供した (90 mg, 60%)。

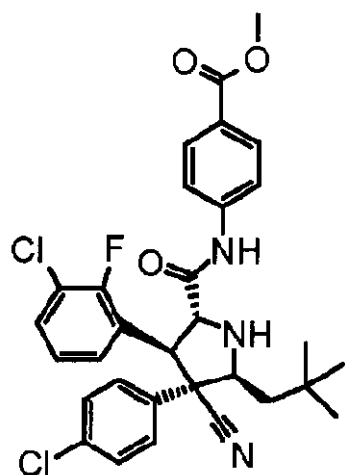
【1 3 5 4】

30

例 3 4 2

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 8 9】



10

M. W. 582.5 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

【1 3 5 5】

20

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 2 6 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.38 g, 0.55 mmol) を、4-アミノ安息香酸メチル (0.33 g, 2.2 mmol)、HATU (0.38 g, 1 mmol) 及び iPr_2NEt (0.29 mL, 1.7 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルを白色固形分として提供した (0.11 g, 34%)。

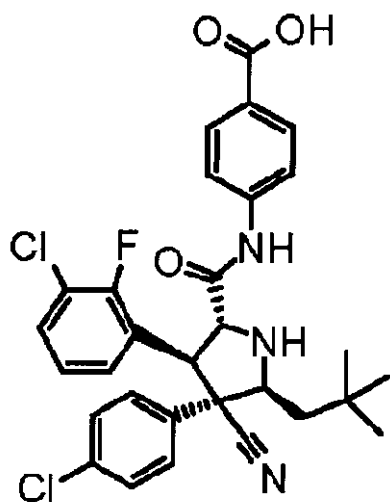
【1 3 5 6】

30

例 3 4 3

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

【化 5 9 0】



10

M. W. 568.47

 $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_3$

【 1 3 5 7 】

20

例 3 4 2 において調製した rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステル (95 mg, 0.16 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 中の溶液に、NaOH (6 mL, 6 mmol) の水溶液 (1 N) 及びメタノール (2 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌し、そして溶液の pH を HCl 水溶液により 5 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮し、rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸を白色固形分として提供した (80 mg, 86%)。

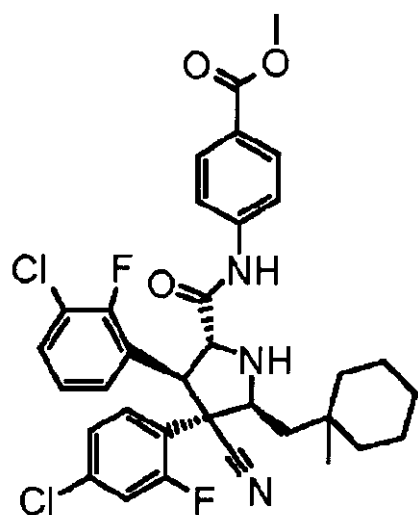
【 1 3 5 8 】

30

例 3 4 4

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルの調製

【化 5 9 1】



10

M. W. 640.56

 $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【1 3 5 9】

20

例 1 e に記載した方法と同様にして、例 1 0 2 c において調製した rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.41 g, 0.66 mmol) を、4-アミノ安息香酸メチル (0.2 g, 1.3 mmol)、HATU (0.45 g, 1.2 mmol) 及び iPr_2NEt (0.29 mL, 1.7 mmol) と、 CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステルを白色固形分として提供した (0.17 g, 41%)。

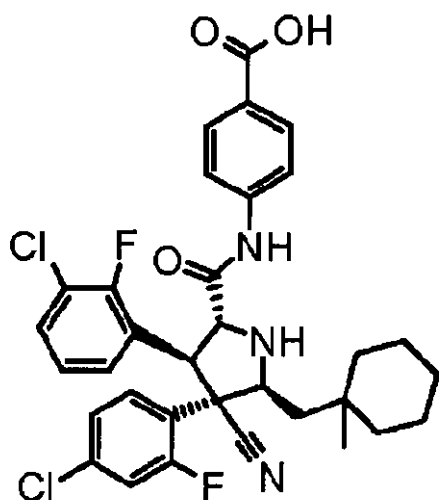
【1 3 6 0】

30

例 3 4 5

rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸の調製

【化 5 9 2】



10

M. W. 626.53

 $C_{33}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【1 3 6 1】

20

例 3 4 4 において調製した rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸メチルエステル (0.16 g, 0.24 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、NaOH (3 mL, 3 mmol) の水溶液 (1 N) 及びメタノール (1 mL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間加熱し、溶液の pH を HCl 水溶液で 5 に調節した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして濃縮して、rac-4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸を白色固形分として提供した (0.14 g, 90%)。

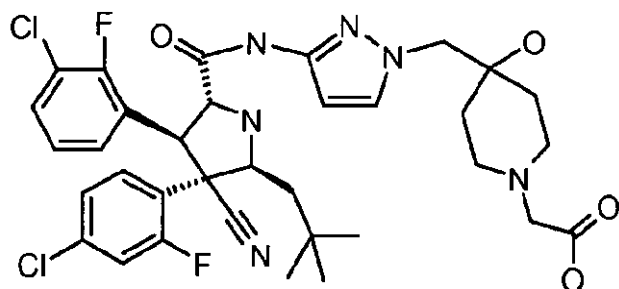
30

【1 3 6 2】

例 3 4 6

rac-[4-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-酢酸の調製

【化 5 9 3】



40

M. W. 703.62

 $C_{34}H_{38}Cl_2F_2N_6O_4$

【1 3 6 3】

50

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (80 mg, 0.12 mmol)の混合物をDMF (3 mL)中に炭酸セシウム (100 mg, 0.31 mmol)とともに溶解させ、その後、t-ブチルアセテート (0.1 mL, 0.677 mmol)を添加し、25°Cで16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と分離させ(3x)、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過しそして減圧下に濃縮した。混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー (20-95% アセトニトリル/水)により精製し、化合物 [4-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステルを提供した (68 mg, 74.7%)。

10

【1364】

化合物を30% TFAのジクロロメタン (3 mL)中の溶液に溶解させることで脱保護工程に直接的に付し、そして室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、その後、酢酸エチル及びNaHCO₃中に吸収させ、有機層を分離し、減圧下に濃縮し、化合物rac-[4-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-酢酸 (41.2 mg, 65.4 %)を提供した。H RMS (ES⁺) m/z 計算値 (C₃₄H₃₈Cl₂F₂N₆O₄ + H [(M+H)⁺]) : 703.2373, 実測値: 703.2376

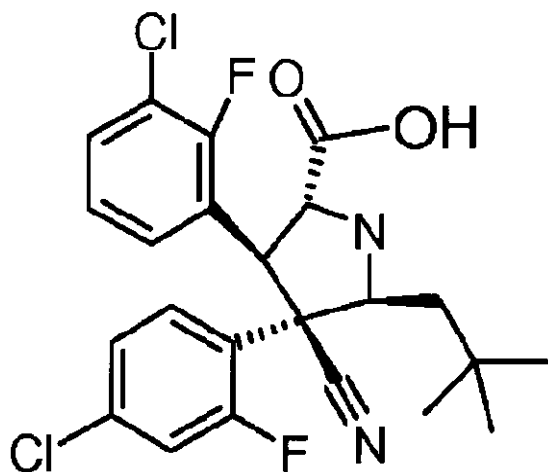
20

【1365】

例347

コア基

【化594】



30

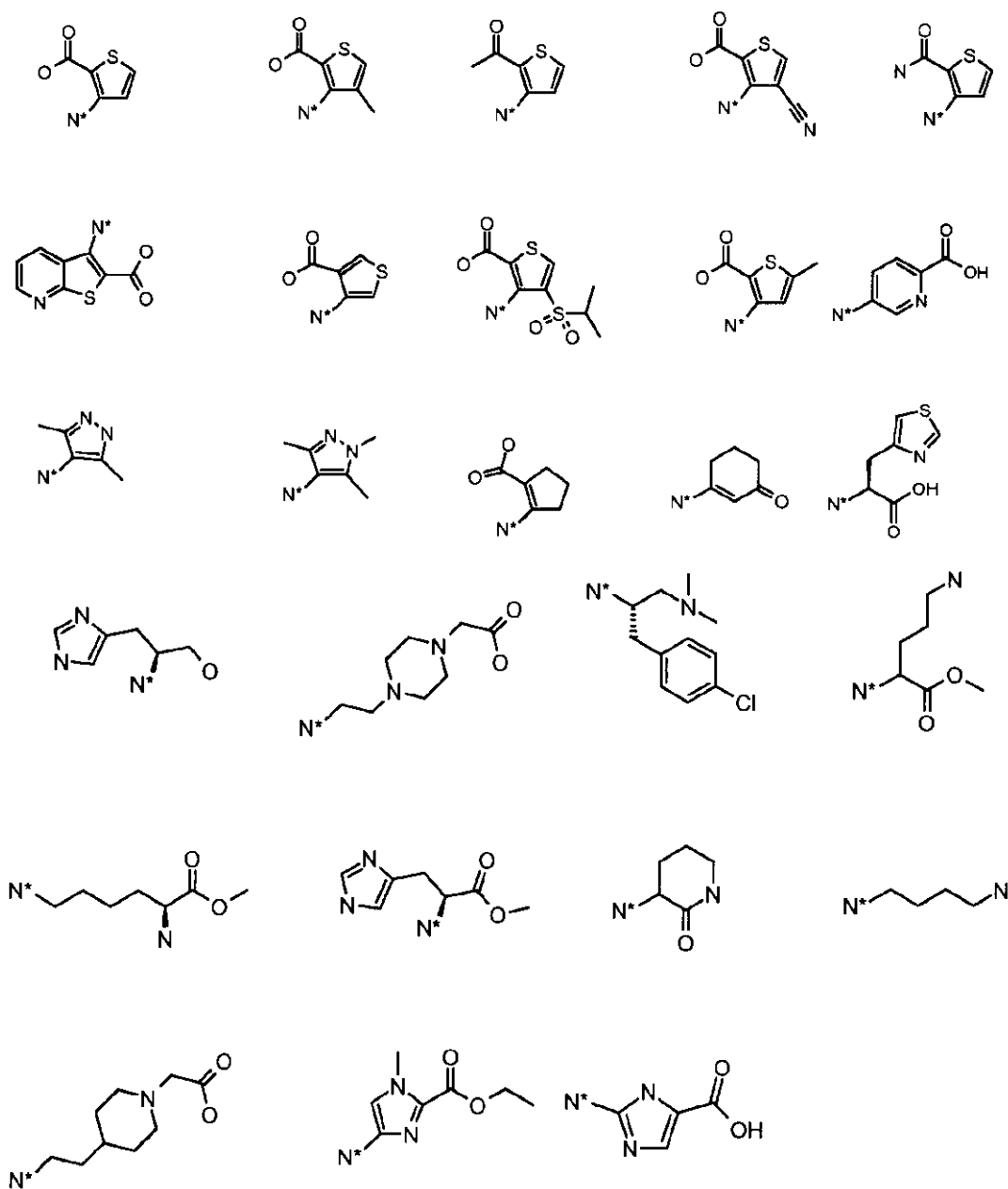
40

と、

【1366】

のフラグメント

【化 5 9 5】



10

20

30

【1 3 6 7】

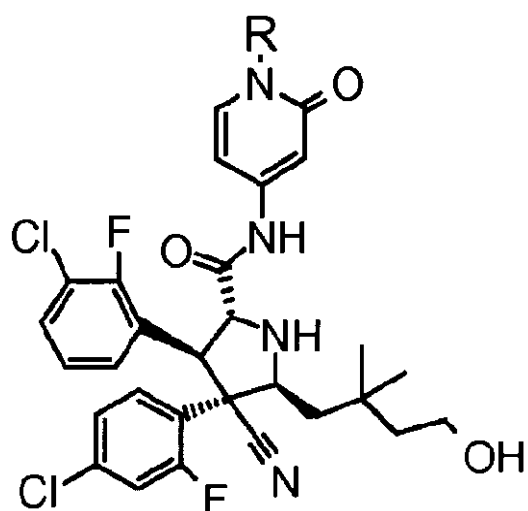
との反応を、例 3 2 5、3 2 6 及び 3 2 7 に示した反応にしたがって、又は、BOP, HBTU, CDI, DIC, EDCI 又は他の既知の反応(たとえば、より反応性の低いフラグメントのために BOC により N-ピロリジンを保護すること)を用いた従来のカップリング条件により行う。

40

【1 3 6 8】

例 3 4 8

【化 5 9 6】



10

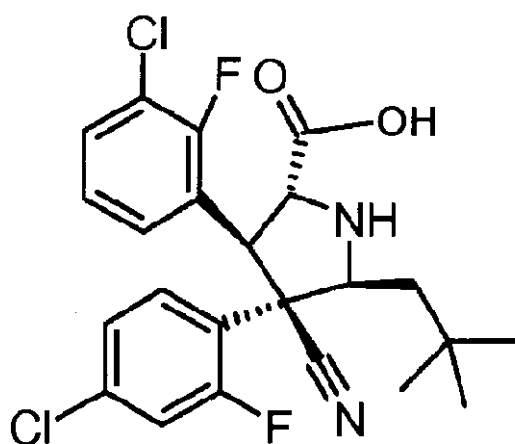
20

R=CH₂CH₂OH, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₂S(=S)₂Me

【 1 3 6 9】

これらの化合物は例143に記載した方法と同様にして、

【化 5 9 7】



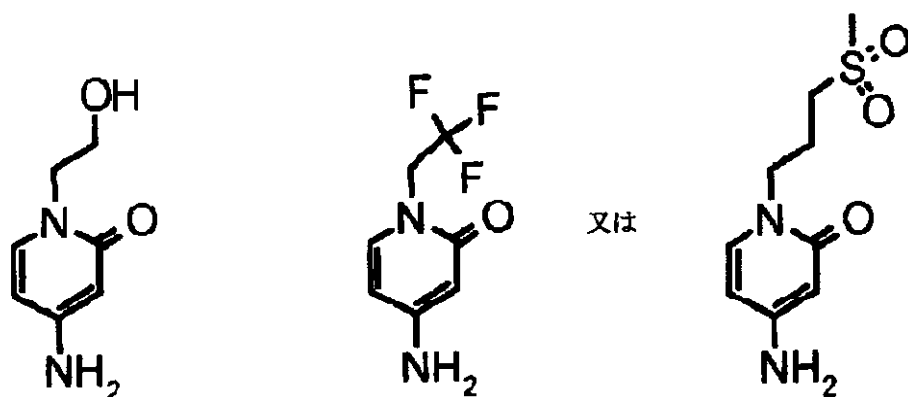
30

40

【 1 3 7 0】

の下記のアミン

【化 5 9 8】



10

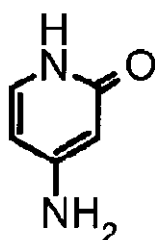
との反応により調製した。

【1 3 7 1】

これらの3つの出発材料は、

【化 5 9 9】

20



30

【1 3 7 2】

から、対応する置換低級アルキルハロゲン化物又はメタンスルホン酸低級アルキルエステル及びNaHなどの塩基で、DMF中でN-アルキル化することで調製されうる。

【1 3 7 3】

例 3 4 9

インビトロ活性アッセイ

MDM2タンパク質とp53との間の相互作用を阻害する化合物の能力をHTRF（均一時間分解蛍光）アッセイにより測定し、ここで、組換え型GST-標識MDM2はp53のMDM2-相互作用領域と類似のペプチドに結合する(Lane ら)。GST-MDM2タンパク質及びp53-ペプチドの結合(N-末端でビオチン化)を、Europium (Eu)-ラベル化抗-GST抗体と、ストレプトアビジン-結合アロフィコシアニン (APC)との間のFRET（蛍光共鳴エネルギー転移）により記録する。

40

【1 3 7 4】

90 nMのビオチン化ペプチド、160 ng/mlのGST-MDM2、20 nMのストレプトアビジン-APC (PerkinElmerWallac)、2 nM Eu-ラベル化抗-GST-抗体 (PerkinElmerWallac)、0.2%のウシ血清アルブミン (BSA)、1 mMのジチオスレイトール (DTT) 及び20 mMのトリス-ホウ酸塩溶液 (TBS) 緩衝剤を含む合計体積40 uLで黒平底384ウェルプレート (Costar) 中で下記のとおり試験を行う。反応緩衝剤中10 uLのGST-MDM2 (640 ng/ml ワーキング溶液)を各ウェルに添加する。10 uLの希釈された化合物(反応緩衝剤中1:5 希釈)を各ウェルに入れ、振盪により混合する。反応緩衝剤中20 uLのビオチン化p53 ペプチド (180 nM ワーキ

50

ング溶液)を各ウェルに添加し、シェーカー上で混合する。37 °Cで1時間インキュベートする。20 uLのストレプトアビジン-APC及びEu-抗-GST抗体混合物(6 nM Eu-抗-GST及び60 nMストレプトアビジン-APCワーキング溶液)を、0.2% BSAを含むTBS緩衝剤に添加し、室温で30分間振盪し、TRF-ケーパブルプレートリーダーを用いて、665及び615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac)で読む。指示がないかぎり、試薬はSigma Chemical Co.より購入した。

【1375】

IC₅₀:bsa:0.02%として示す幾つかの例の化合物の活性データは下記のとおりである。

例番号	IC ₅₀ :bsa:0.02%
7	0.309
14	2.38
43d	0.603
69d	0.192
83d	0.165

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/061610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K31/40	A61K31/4025	A61P35/00	C07D207/16	C07D401/06
	C07D401/12	C07D401/14	C07D403/06	C07D403/12	C07D405/06
	C07D405/12	C07D409/04	C07D409/12	C07D413/12	C07D417/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
C07D A61K A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	WO 2006/091646 A2 (UNIV MICHIGAN [US]; WANG SHAOMENG [US]; DING KE [US]; LU YIPIN [US]; N) 31 August 2006 (2006-08-31) Claims and Paragraph [0001]				1-40
A	WO 2008/005268 A1 (SCHERING CORP [US]; MA YAO [US]; LAHUE BRIAN R [US]; SHIPPS JR GERALD) 10 January 2008 (2008-01-10) Claims and page 5				1-40
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
16 December 2009			22/12/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Lécaillon, Jennifer		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/061610

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/061610

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006091646 .. A2	31-08-2006	AU 2006216780 A1	31-08-2006
		CA 2598690 A1	31-08-2006
		CN 101160314 A	09-04-2008
		EA 200701771 A1	30-06-2008
		EP 1856123 A2	21-11-2007
		JP 2008531504 T	14-08-2008
		KR 20070108917 A	13-11-2007
WO 2008005268 A1	10-01-2008	AR 061726 A1	17-09-2008
		AU 2007269836 A1	10-01-2008
		CA 2656398 A1	10-01-2008
		EP 2035416 A1	18-03-2009
		KR 20090042779 A	30-04-2009
		US 2008004287 A1	03-01-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100160727

弁理士 石津 縁

(72)発明者 ディン, キンジー

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, スターリング ドライブ 2 3

(72)発明者 チャン, ナン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 5 8, パイン ブルック, フランダーズ ドライブ 1 2

(72)発明者 リウ, ジン-ジュン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 0 5 9, ウォーレン, ハイマウント アベニュー 5 0

(72)発明者 ロス, ティナ モーガン

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 9 4 6 8, ロイヤーズフォード, ローズモント レーン 1 0 1

(72)発明者 チャン, ジン
アメリカ合衆国, ニュージャージー 07054, パーシッパニー, カールトン ドライブ 16
21

(72)発明者 チャン, チュミン
アメリカ合衆国, ニュージャージー 08844, ヒルズバラ, ウェスリー ロード 59

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB02 CC15 EE01 FF02 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB04 BB08 BB09 CC03 CC07 CC10
CC11 CC12 CC14 CC22 CC25 CC28 CC34 CC41 CC42 CC47
CC62 CC64 CC71 CC72 CC75 CC78 CC81 CC92 DD02 DD03
DD22 EE01
4C069 AA20 AA26 BA01 BB08 BB12 BD06 BD09
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC10 BC16 BC17 BC21 BC28 BC36
BC38 BC41 BC48 BC60 BC62 BC73 BC79 BC82 CB22 GA02
GA04 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB26