

(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2016-532673

(P2016-532673A)

(43) 公表日 平成28年10月20日 (2016. 10. 20)

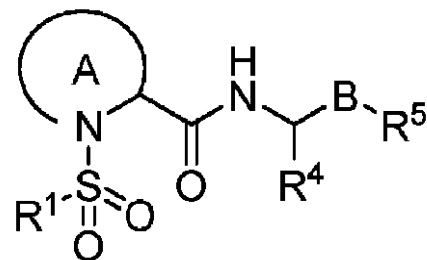
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2 (2006. 01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 2	4 C 0 5 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	4 C 0 6 3
A 6 1 P 1 1 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 1 1 / 0 0	4 C 0 8 6
A 6 1 P 2 5 / 0 4 (2006. 01)	A 6 1 P 2 5 / 0 4	
A 6 1 P 1 7 / 0 4 (2006. 01)	A 6 1 P 1 7 / 0 4	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 545 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-522013 (P2016-522013)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成26年10月9日 (2014. 10. 9)		エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月10日 (2016. 6. 10)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/071593		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02015/052264		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成27年4月16日 (2015. 4. 16)		グレンツァーヘルストラツセ124
(31) 優先権主張番号	61/890, 127	(74) 代理人	110001508
(32) 優先日	平成25年10月11日 (2013. 10. 11)		特許業務法人 津国
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	チェン, ホイフエン
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2014/086380		アメリカ合衆国、カリフォルニア 940
(32) 優先日	平成26年9月12日 (2014. 9. 12)		80、サウス・サンフランシスコ、ディー
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		エヌイー・ウェイ 1、シー／オー・ジェ
			ネンテック・インコーポレーテッド
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TRPA1 調節因子として有用な置換複素環式スルホンアミド化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 I 又は式 II で表される化合物及びこれらの塩に関する。更に、本発明は、式 I 又は式 II で表される化合物及びこのような化合物を含有する医薬組成物を製造する方法及び使用する方法に関する。該化合物は、疼痛等の TRPA1 によって媒介される疾患及び病態の処置において有用であり得る。



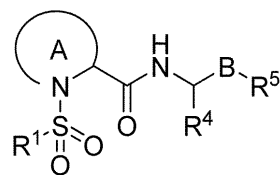
I or II

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 II：

【化 9 5 7】



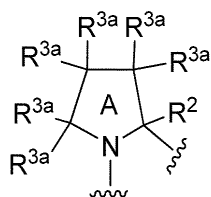
II

10

(式中、

(1) Aは、

【化 9 5 8】

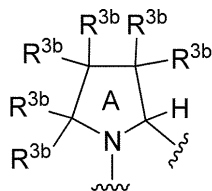


20

であり、Bは、B¹であり、そして、R⁵は、R^{5a}であるか；又は

(2) Aは、

【化 9 5 9】

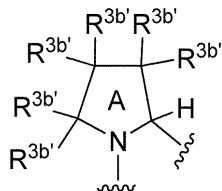


30

であり、Bは、B²であり、そして、R⁵は、R^{5b}であるか；又は

(3) Aは、

【化 9 6 0】

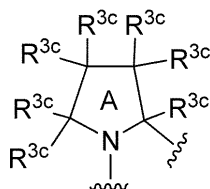


40

であり、Bは、B³であり、そして、R⁵は、R^{5a}であるか；又は

(4) Aは、

【化 9 6 1】

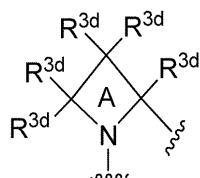


であり、Bは、B⁴であり、そして、R⁵は、R^{5 a}であるか；又は

(5) Aは、

10

【化 9 6 2】

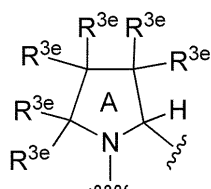


であり、Bは、B¹であり、そして、R⁵は、R^{5 a}であるか；又は

(6) Aは、

20

【化 9 6 3】

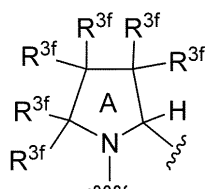


であり、Bは、B⁵であり、そして、R⁵は、R^{5 a}であるか；又は

(7) Aは、

30

【化 9 6 4】



であり、Bは、B³であり、そして、R⁵は、R^{5 a}であり；

Bは、B¹、B²、B³、B⁴、又はB⁵であり；

40

B¹は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリアルであるか又は6員ヘテロアリアルであり、B¹の任意の5員ヘテロアリアル又は6員ヘテロアリアルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、及び(C₃—C₇)シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B²は、ピリジニルであり、B²の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル—O(C₁—C₆)アルキル、(C₃—C₇)シクロアルキル、(C₁—C₆)ハロアルキル、—CN、及び6員ヘテロアリアルから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリアルは、場合により、1個以上の(C₁—C₆)アルキル又は(C₁—C₆)ハロアルキルで置換されており；

50

B³ は、環内に 2 個若しくは 3 個の窒素原子を含む 5 員ヘテロアリール又は環内に 2 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリールであり、B³ の任意の 5 員ヘテロアリール又は 6 員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-CN、及び NR⁶₂ から選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、B³ が、ピリミジニルの 4 位及び 6 位において式 II の残部に結合しているピリミジニルである場合、R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B⁴ は、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又はフェニルであり、B⁴ の任意の 5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又はフェニルは、場合により、独立して、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

B⁵ は、場合により、独立して、-CN、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び O (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されているフェニルであり；

R¹ は、フェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールであり、R¹ の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R² は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、又は CN であり、R² の任意の (C₁ - C₆) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、-OH、及び -O (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

各 R^{3a} は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

1 個の R^{3b} 基は、ハロゲン、-CN、又は (C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択され；

1 個の R^{3b'} 基は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-CN、又は (C₁ - C₆) ハロアルキルであり、そして、残りの R^{3b'} 基は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択され；

異なる隣接していない炭素原子又は隣接している炭素原子に結合している 2 個の R^{3c} 基は、一緒になって (C₁ - C₄) アルキルリンカー又は (C₁ - C₂) アルキル-O-(C₁ - C₂) アルキルリンカーを形成し、該 (C₁ - C₄) アルキルリンカー又は (C₁ - C₂) アルキル-O-(C₁ - C₂) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3c} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

各 R^{3d} 基は、独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、及び -CN から選択され、R^{3d} の任意の (C₁ - C₆) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、-OH、及び -O (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

1 個の R^{3e} 基は、ハロゲン、-CN、又は (C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3e} 基は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択され；

同じ炭素原子に結合している 2 個の R^{3f} 基は、一緒になって (C₂ - C₄) アルキルリンカーを形成し、該 (C₂ - C₄) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3f} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

R⁴ は、H、(C₁ - C₆) アルキル、又は (C₁ - C₆) ハロアルキルであり；

R⁵ は、R^{5a} 又は R^{5b} であり；

R^{5a} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しく

10

20

30

40

50

は7員の複素環、又は(C₃ - C₈)シクロアルキルであり、R^{5a}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃ - C₈)シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇)シクロアルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)ハロアルキル、-S(C₁ - C₆)アルキル、-S(C₁ - C₆)ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている-O-(C₁ - C₂)アルキル-O-から選択される1個以上の基で置換されており、該-O-(C₁ - C₂)アルキル-O-基は、R^{5a}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃ - C₈)シクロアルキルの2個の隣接する炭素原子に結合しており；

10

R^{5b}は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、7、若しくは8員の複素環であり、R^{5b}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)ハロアルキル、-CN、場合により1個以上のハロゲンで置換されている(C₃ - C₇)シクロアルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)ハロアルキル、-OH、-S(C₁ - C₆)アルキル、-S(C₁ - C₆)ハロアルキル、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されており、そして、R^{5b}の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇)シクロアルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)ハロアルキル、-S(C₁ - C₆)アルキル、及び-S(C₁ - C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

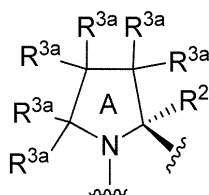
20

各R⁶は、独立して、H又は(C₁ - C₆)アルキルである)
で表される化合物又はその塩。

【請求項2】

(1) Aが、

【化965】

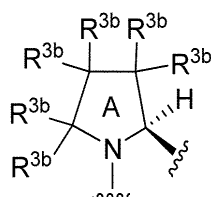


30

であり、Bが、B¹であり、そして、R⁵が、R^{5a}であるか；又は

(2) Aが、

【化966】

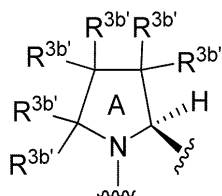


40

であり、Bが、B²であり、そして、R⁵が、R^{5b}であるか；又は

(3) Aが、

【化 9 6 7】

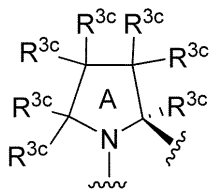


であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であるか；又は

(4) Aが、

10

【化 9 6 8】

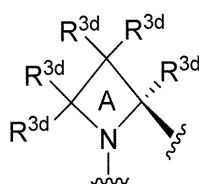


であり、Bが、 B^4 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であるか；又は

(5) Aが、

20

【化 9 6 9】

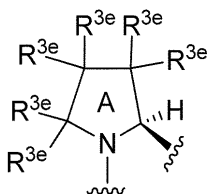


であり、Bが、 B^1 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であるか；又は

(6) Aが、

30

【化 9 7 0】

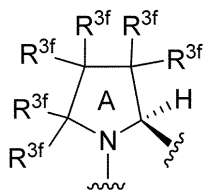


であり、Bが、 B^5 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であるか；又は

(7) Aが、

40

【化 9 7 1】



であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

50

各 R^{3a} が、独立して、H又はFである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

1 個の R^{3a} が、Fであり、そして、残りの R^{3a} 基が、Hである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 5】

各 R^{3a} が、Hである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又はCNであり、 R^2 の任意の $(C_1 - C_6)$ アルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物

10

【請求項 7】

R^2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又はCNである、請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、 $-CH_3$ である、請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

B^1 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 10】

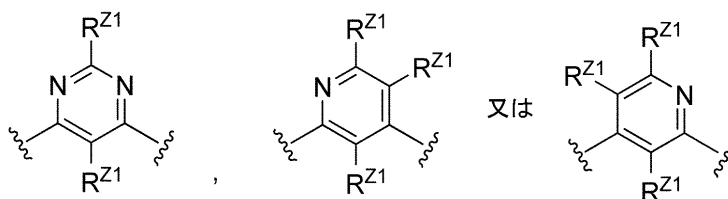
B^1 が、ピリジニル又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピリジニル又はピリミジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

B^1 が、

【化 972】

30



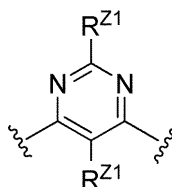
(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 12】

B^1 が、

【化 973】



50

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 3】

B^1 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物。

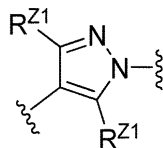
【請求項 1 4】

B^1 が、ピラゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 5】

B^1 が、

【化 9 7 4】



(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物。

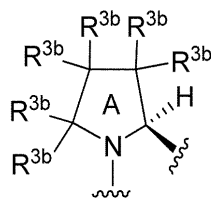
【請求項 1 6】

1 個の R^{3b} 基が、Fであり、そして、残りの R^{3b} 基が、Hであり、そして、1 個の $R^{3b'}$ 基が、Fであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基が、Hである、請求項 1～15 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 7】

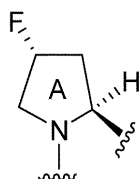
(1) A 基

【化 9 7 5】



が、

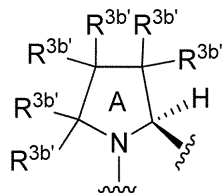
【化 9 7 6】



であり、Bが、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；

(2) A 基

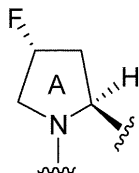
【化 9 7 7】



が、

【化 9 7 8】

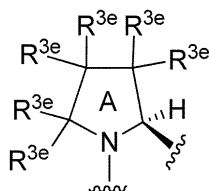
10

であり、B が、B³ であり、そして、R⁵ が、R^{5a} であり；そして、

(3) A 基

【化 9 7 9】

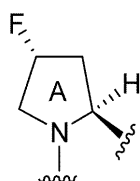
20



が、

【化 9 8 0】

30

であり、B が、B⁵ であり、そして、R⁵ が、R^{5a} である、請求項 2 ～ 15 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 18】

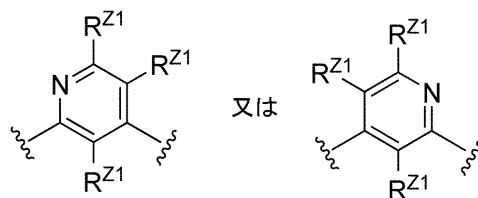
B² が、ピリジニルであり、B² の任意のピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル-O (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、及び 6 員ヘテロアリールから選択される 1 個以上の基で置換されており、任意の 6 員ヘテロアリールが、場合により、1 個以上の (C₁ - C₆) アルキル又は (C₁ - C₆) ハロアルキルで置換されている、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 19】

B² が、

【化 9 8 1】



(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、及び 6 員ヘテロアリールから選択され、任意の 6 員ヘテロアリールは、場合により、 $(C_1 - C_6)$ アルキル又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルで置換されている)である、請求項 1～17 のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項 20】

B^3 が、ピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルであり、 B^3 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物。

20

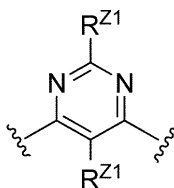
【請求項 21】

B^3 が、ピリミジニルであり、 B^3 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 22】

 B^3 が、

【化 9 8 2】



30

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される)である、請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 23】

B^3 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^3 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 24】

B^3 が、ピラゾリルであり、 B^3 の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 25】

 B^3 が、

50

【化 9 8 3】



(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項記載の化合物。

10

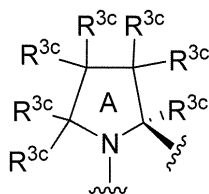
【請求項 2 6】

異なる隣接していない炭素原子又は隣接している炭素原子に結合している 2 個の R^{3c} 基が、一緒になって $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2OCH_2-$ リンカーを形成し、該 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2OCH_2-$ リンカーが、場合により、1 個以上の独立するハロゲン原子で置換されており、そして、残りの R^{3c} 基が、それぞれ H である、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 7】

A 基

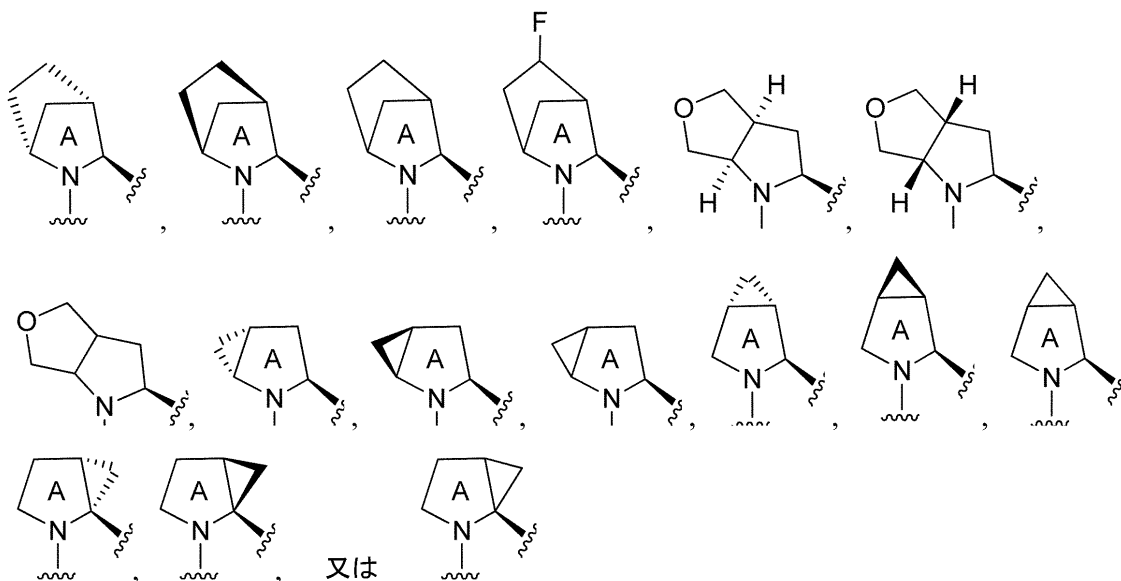
【化 9 8 4】



20

が、

【化 9 8 5】



30

40

であり、B が、 B^4 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項 2 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 8】

B^4 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、 B^4 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、又はフェニルが

50

、場合により、独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、及び $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 29】

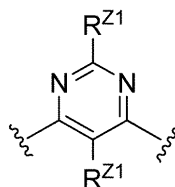
B^4 が、ピリミジニルであり、 B^4 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、及び $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 30】

B^4 が、

【化 986】

10



(式中、各 $\text{R}^{\text{Z}1}$ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、及び $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキルから選択される) である、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 31】

1 個の R^{3d} 基が、ハロゲン又は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、H である、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 32】

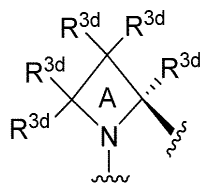
1 個の R^{3d} 基が、メチルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、H である、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 33】

A 基

【化 987】

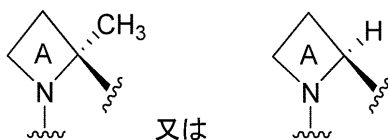
30



が、

【化 988】

40



であり、B が、 B^1 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項 2 ～ 30 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 34】

各 $\text{R}^{\text{Z}1}$ が、独立して、H、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、及び $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキルから選択される、請求項 11、12、15、19、22、25、又は 30

50

のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 35】

各 R^{Z1} が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、 $-O(CH_3)$ 、 $-CN$ 、2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、2-(トリフルオロメチル)ピリニン-5-イル、 $-NH(CH_3)$ 、2-メトキシエトキシ、及びシクロプロピルから選択される、請求項 11、12、15、19、22、25、又は 30 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 36】

各 R^{Z1} が、Hである、請求項 12、22、又は 30 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 37】

R^4 が、Hである、請求項 1～36 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 38】

R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～37 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 39】

R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び $-CN$ から選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～37 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 40】

R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び $-CN$ から選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～37 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 41】

R^1 が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3, 4-ジフルオロフェニル、又は 3-フルオロピリジン-5-イルである、請求項 1～37 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 42】

R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される 1 個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は 6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は 6員複素環が、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1～41 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 43】

R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、6員ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアル、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリアル、又は6員複素環が、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、請求項1～41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項44】

R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビスクロ[2. 2. 2]オクタニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビスクロ[2. 2. 2]オクタニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ[2. 5]オクタン-6-イル、又は8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ[2. 5]オクタン-6-イル、又は8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されている、請求項1～41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項45】

R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビスクロ[2. 2. 2]オクタニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビスクロ[2. 2. 2]オクタニルが、場合により、独立して、 $-F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、オキソ、 $-O-CF_2-O-$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、シクロプロピル、又はスピロシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ[2. 5]オクタン-6-イル、又は8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ[2. 5]オクタン-6-イル、又は8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イルが、場合により、独立して、 $-F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_2H_5$ 、シクロプロピル、又は2, 2-ジフルオロスピロシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、請求項1～41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項46】

R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり、 R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、請求項1～41のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 47】

R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり、R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルが、場合により、独立して、(C₁ - C₆) ハロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O(C₁ - C₆) ハロアルキル、及び-S(C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項記載の化合物。

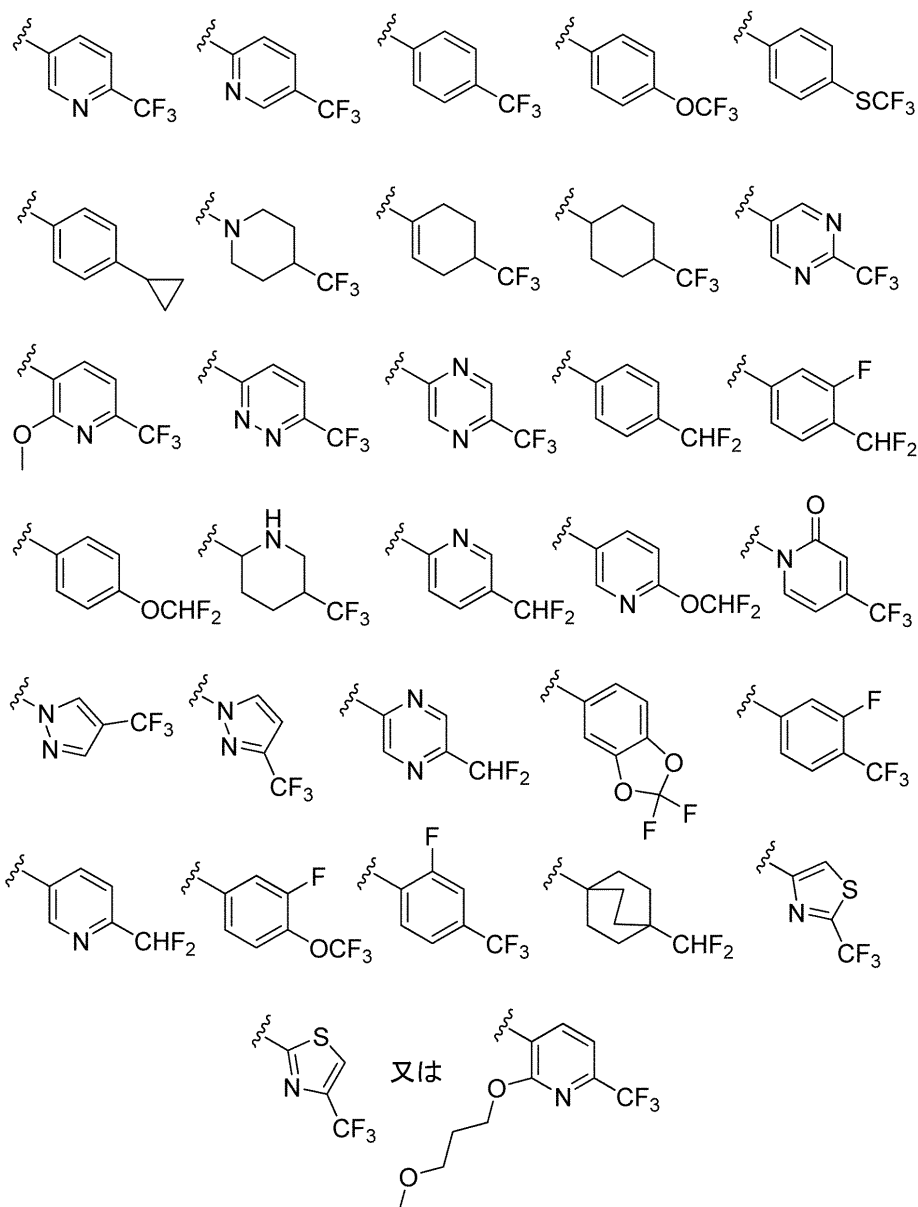
【請求項 48】

R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり、R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルが、場合により、独立して、-F、-CHF₂、-CF₃、-SCF₃、-OCF₃、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 49】

R^{5a} が、

【化 989】

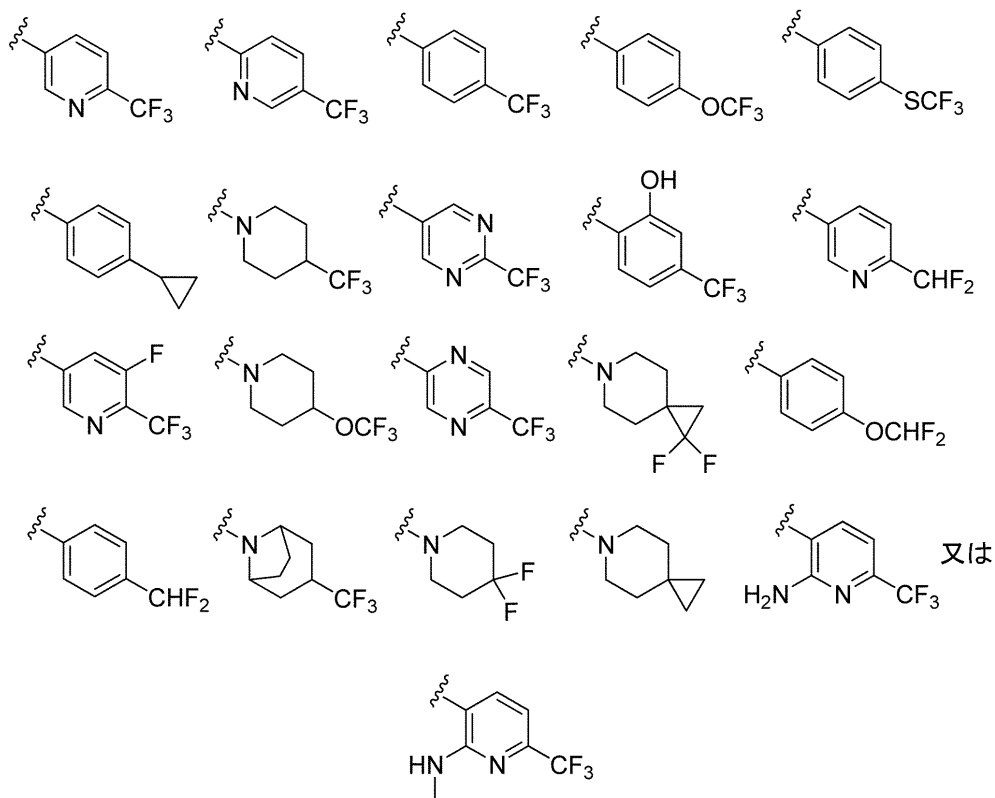


である、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 50】

R^{5b} が、

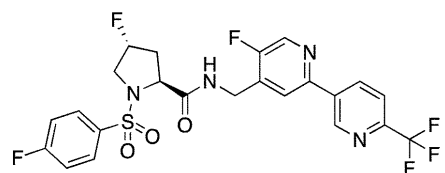
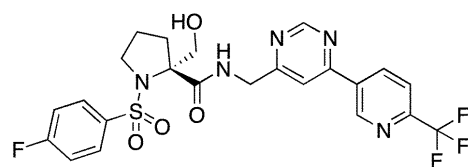
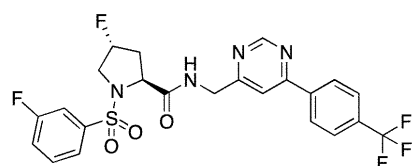
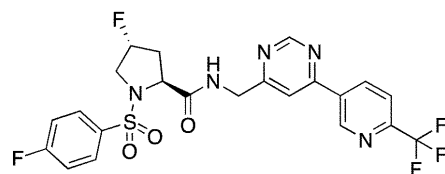
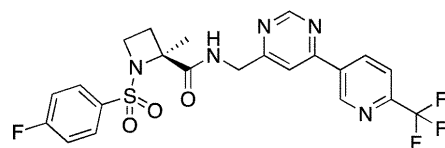
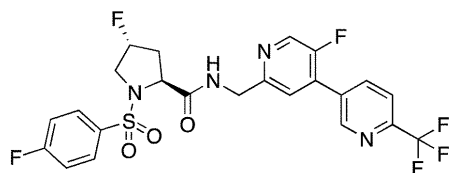
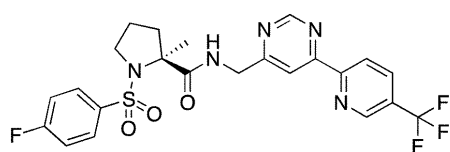
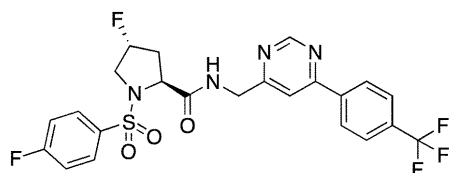
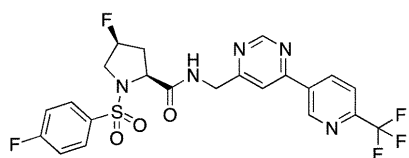
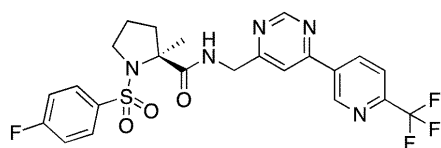
【化 990】



である、請求項 1～41 のいずれか一項記載の化合物。

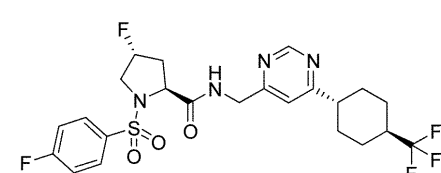
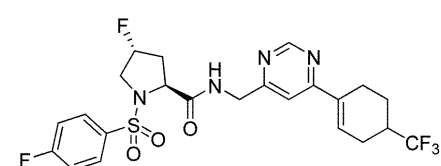
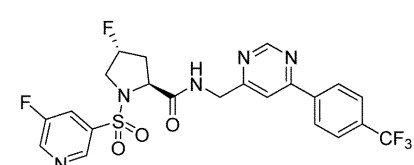
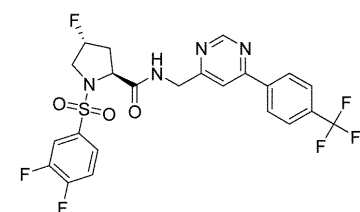
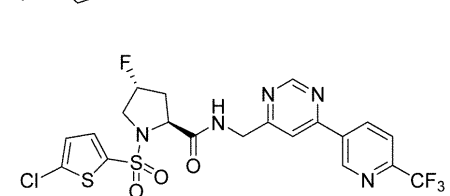
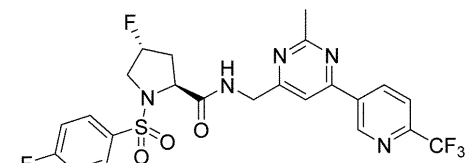
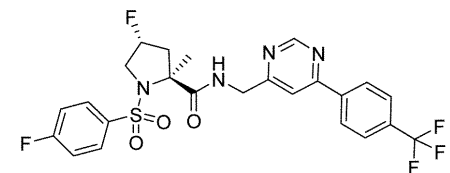
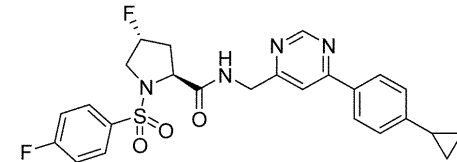
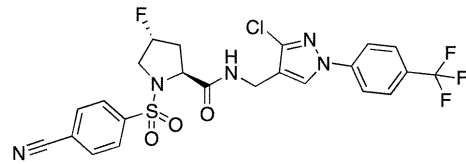
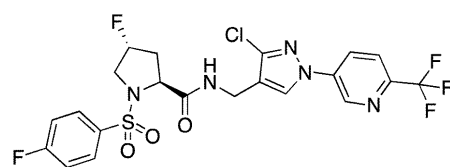
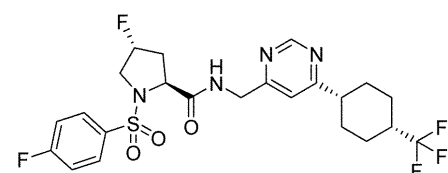
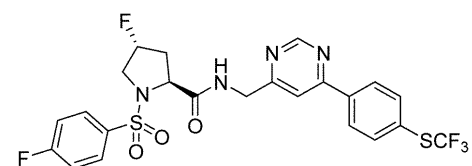
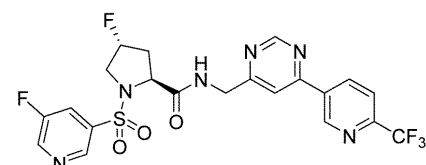
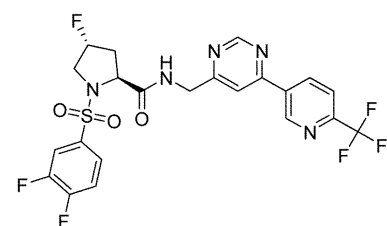
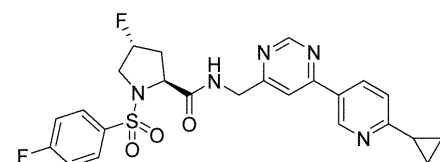
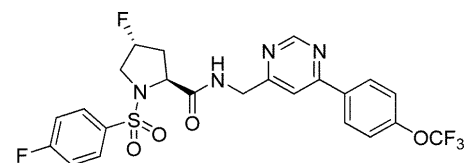
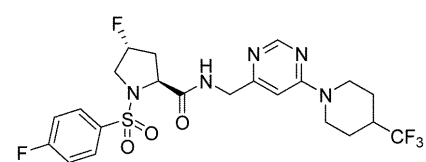
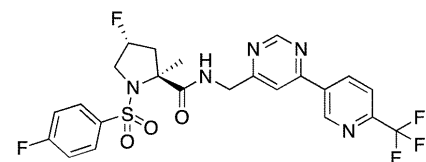
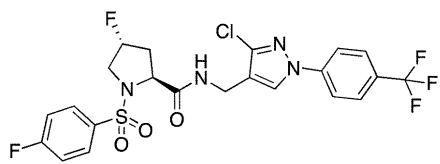
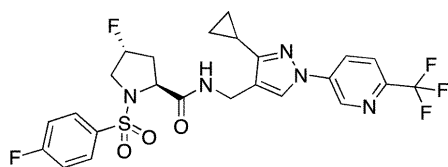
【請求項 51】

【化 9 9 1】



10

20



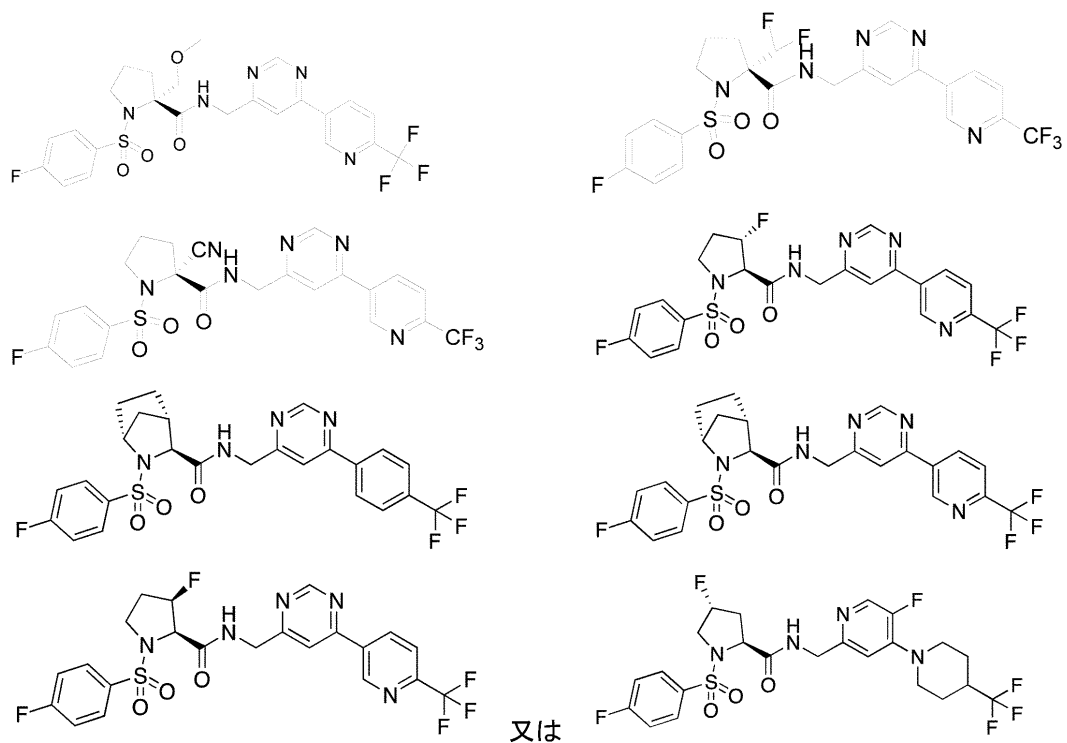
10

20

30

40

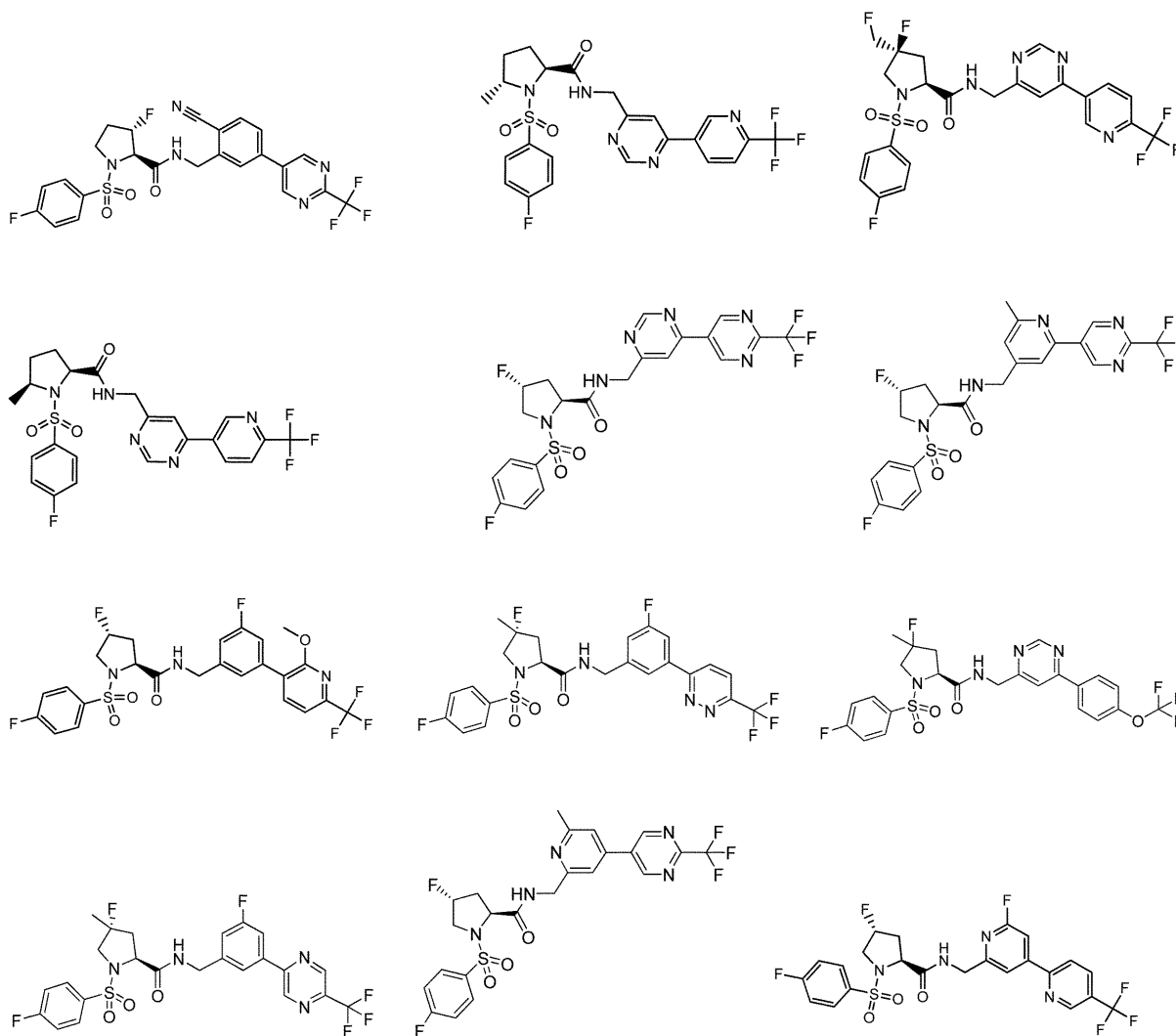
50



である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5 2】

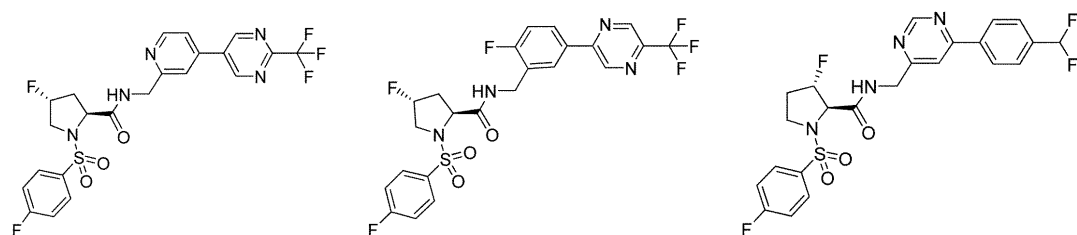
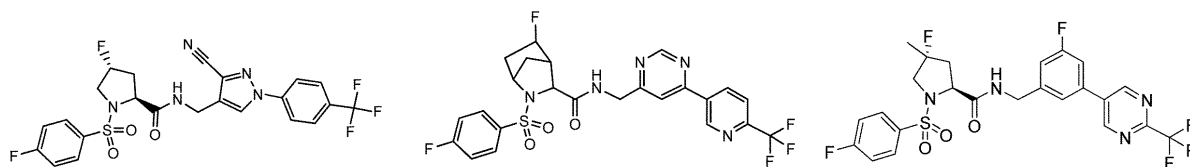
【化 9 9 2】



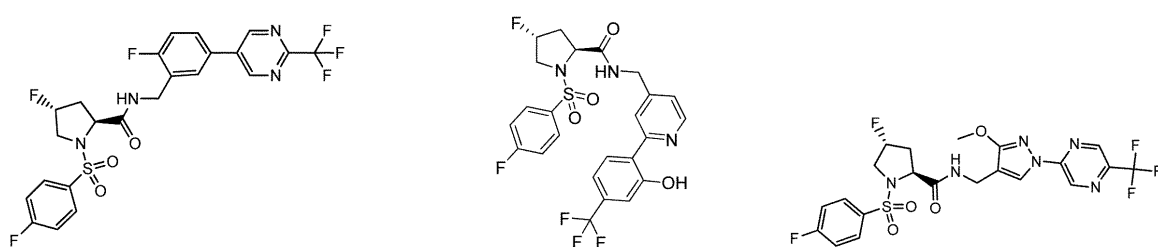
10

20

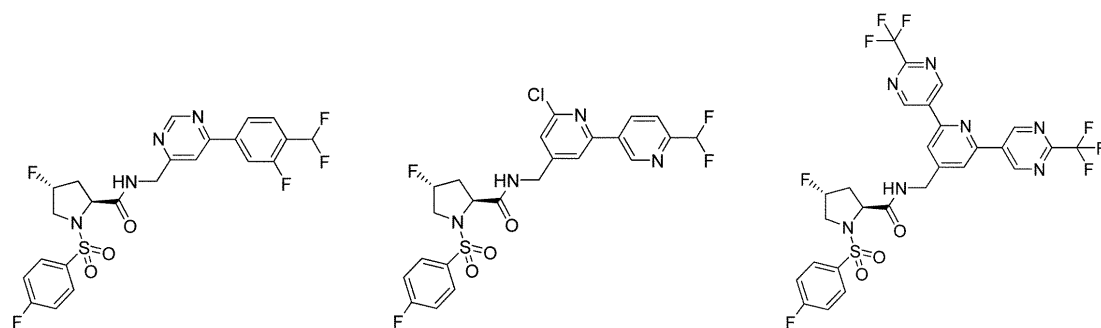
30



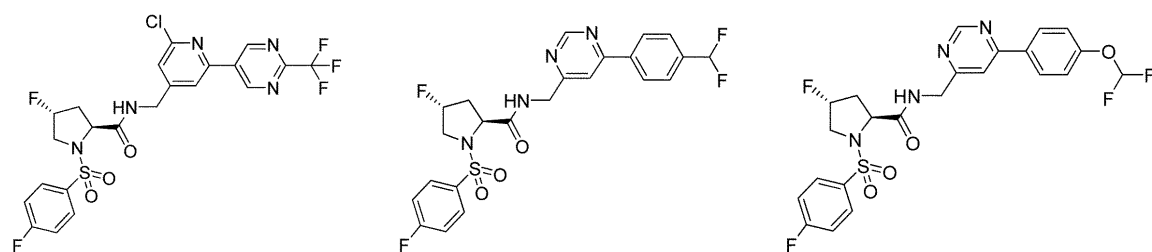
10



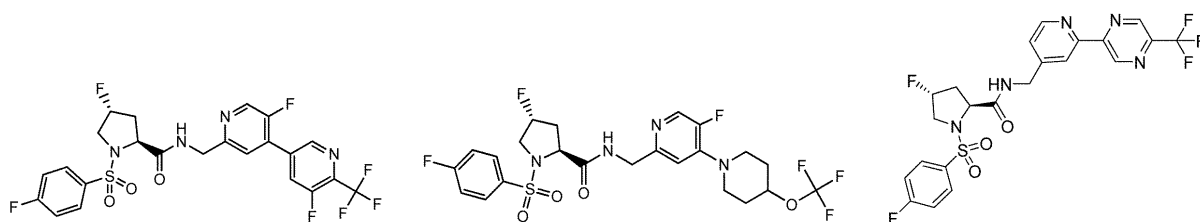
20

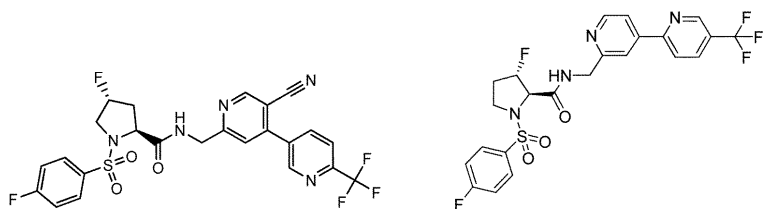
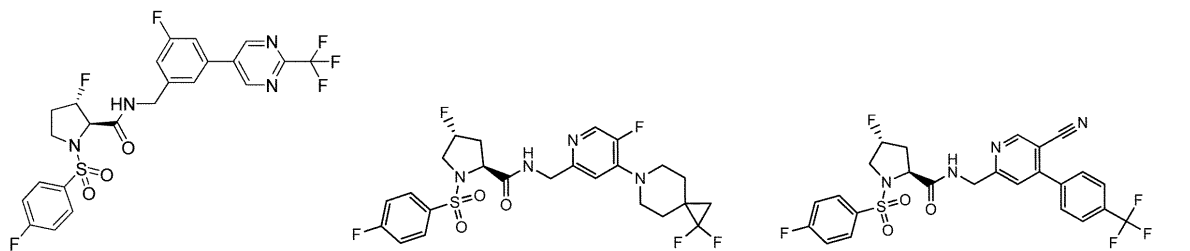


30

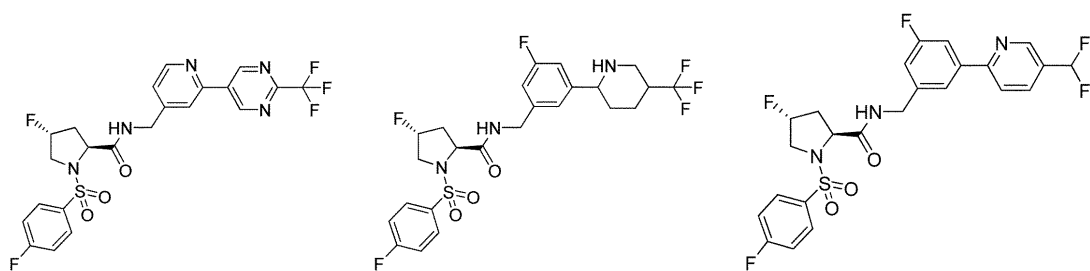


40

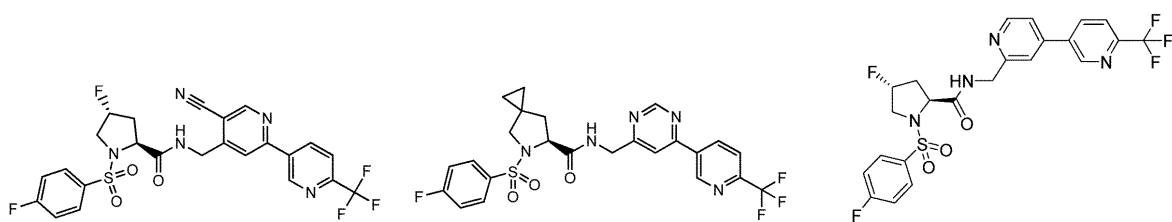
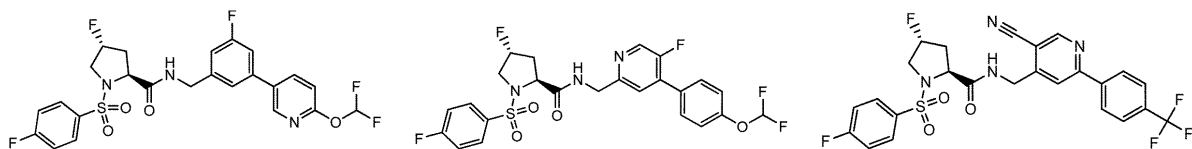




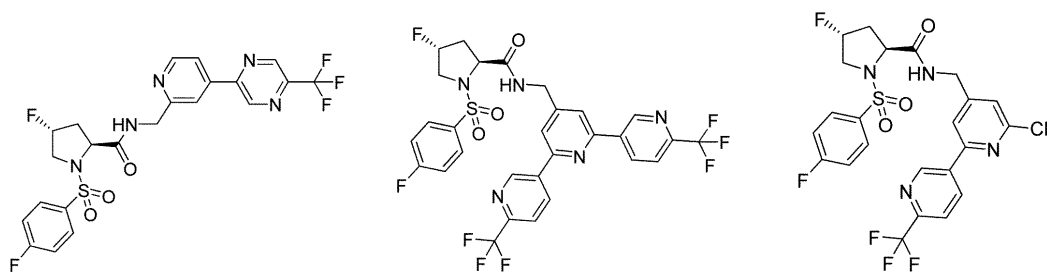
10



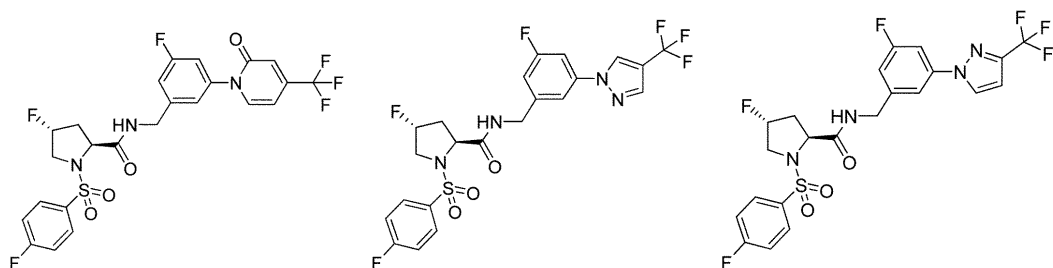
20



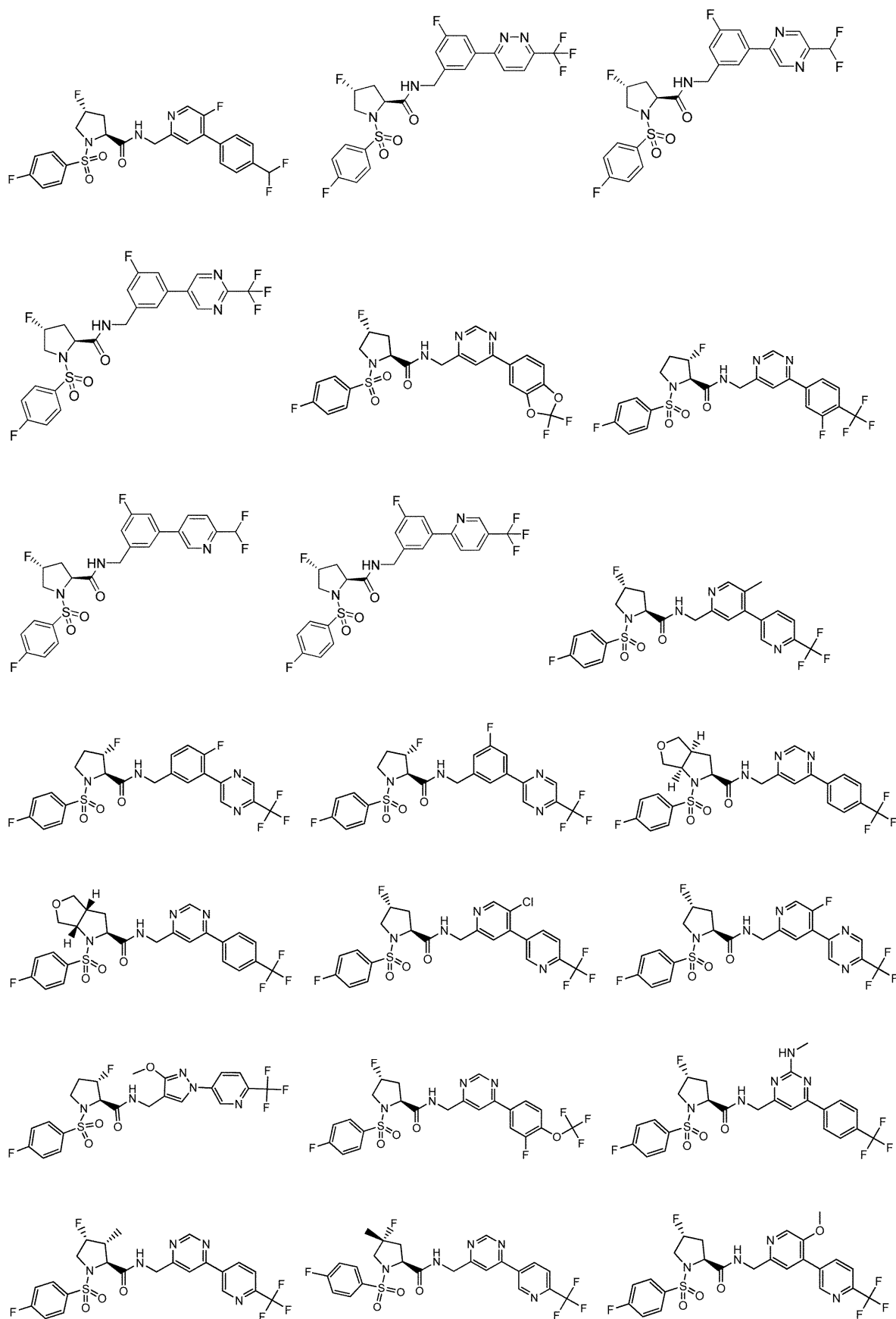
30

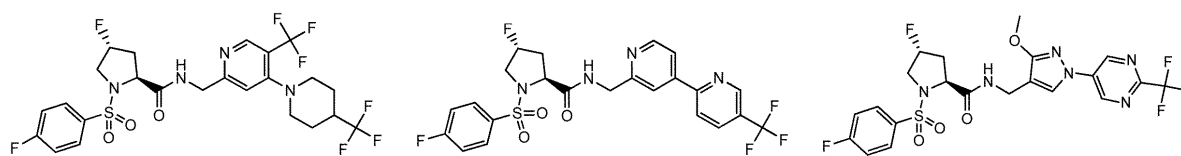
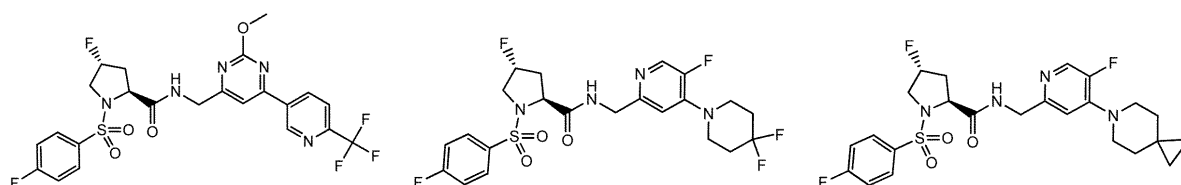
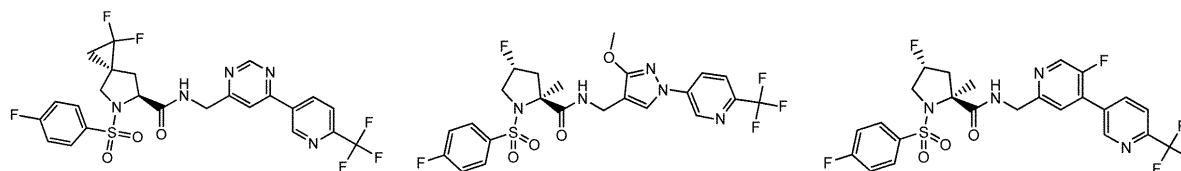
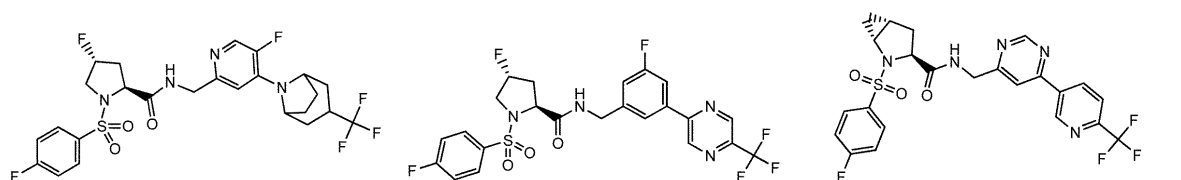
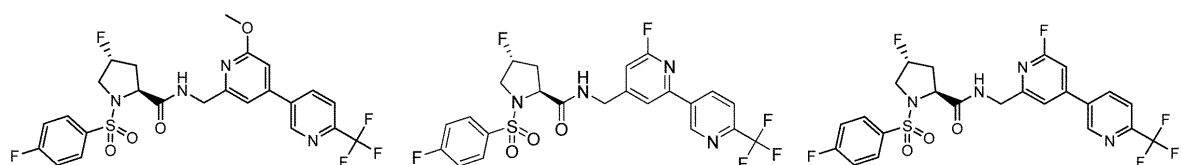
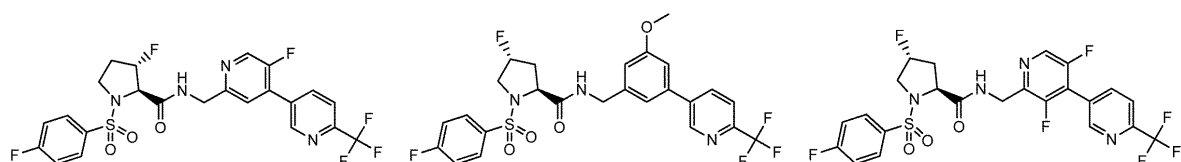
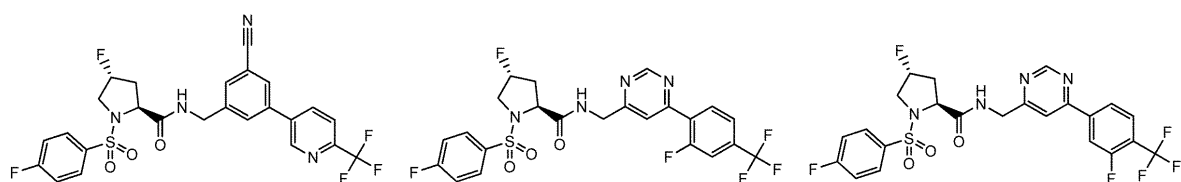
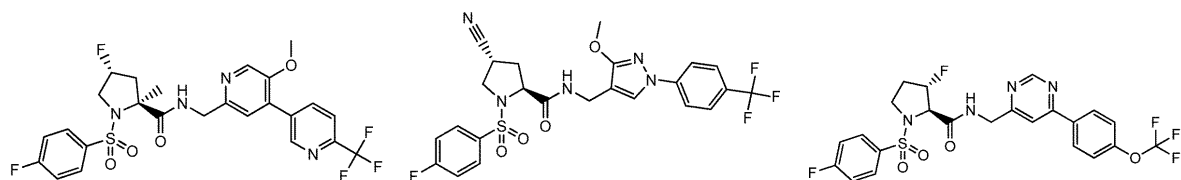


40



50



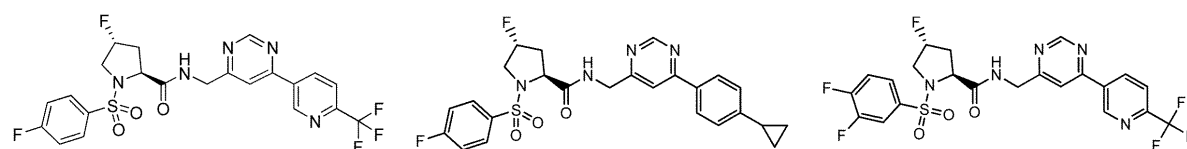
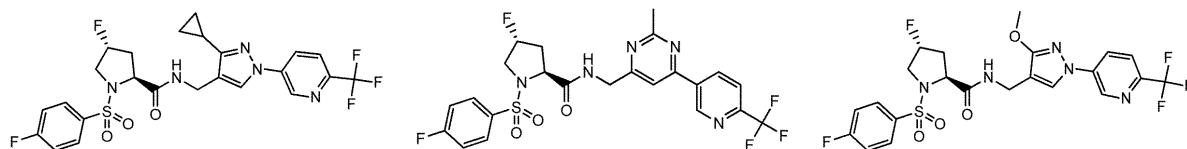
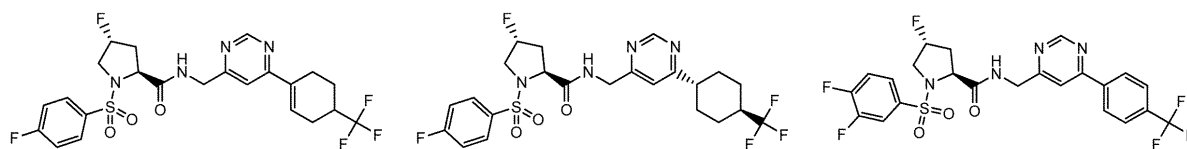
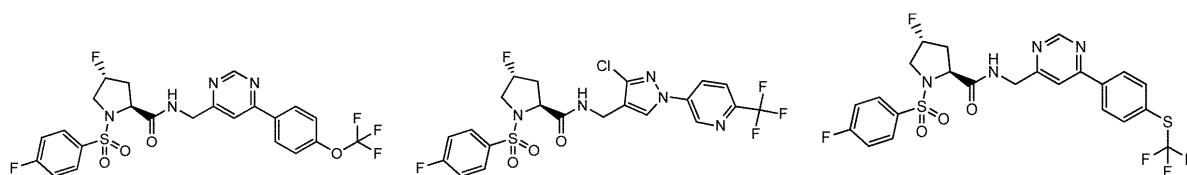
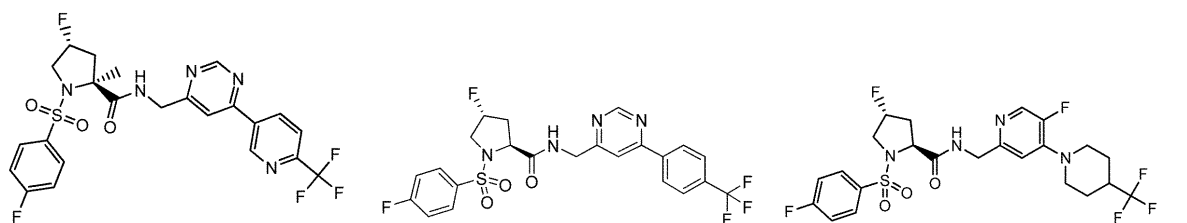
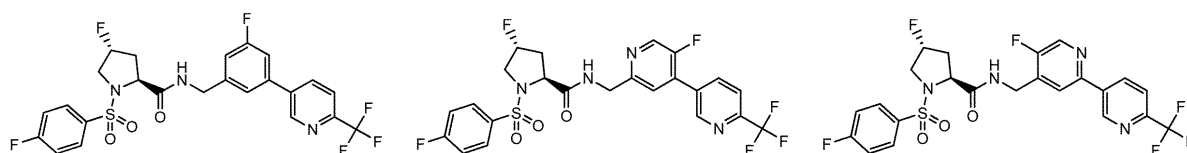
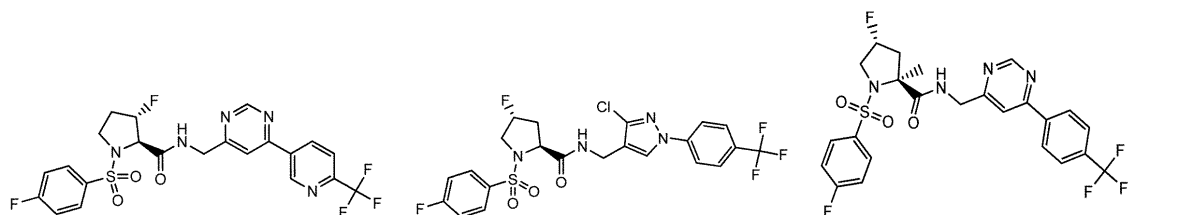
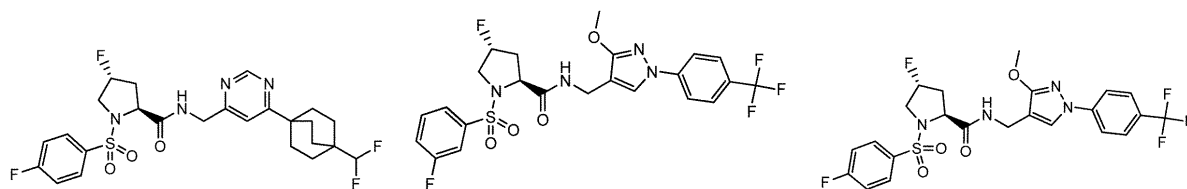


10

20

30

40

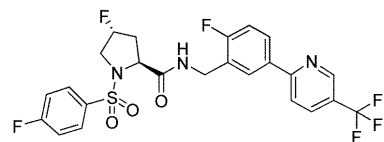
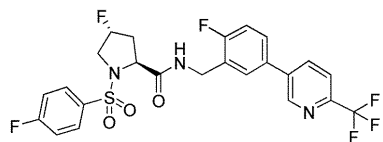
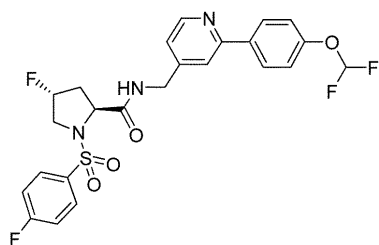
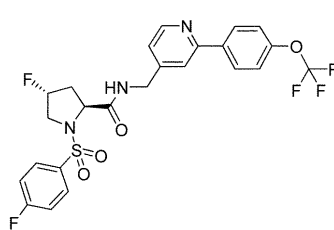
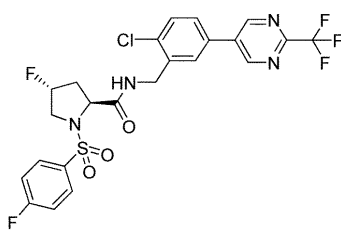
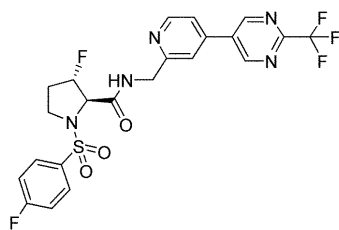


10

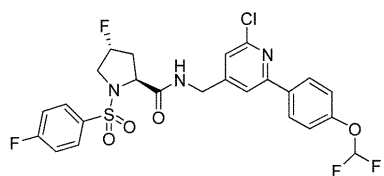
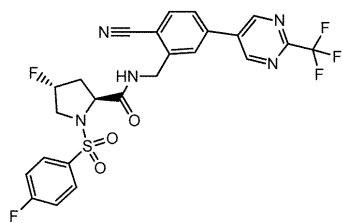
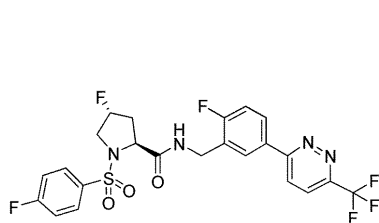
20

30

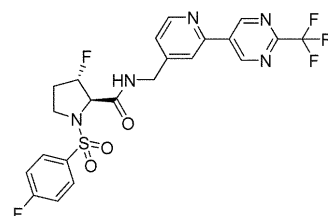
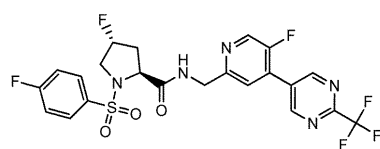
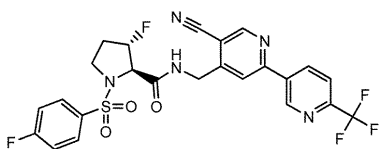
40



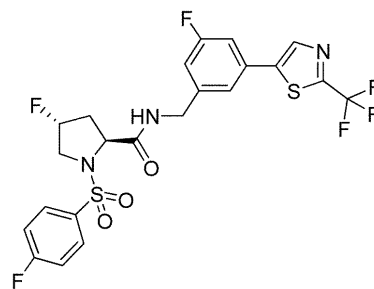
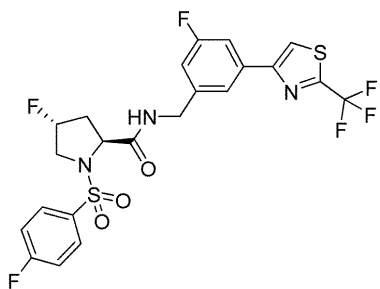
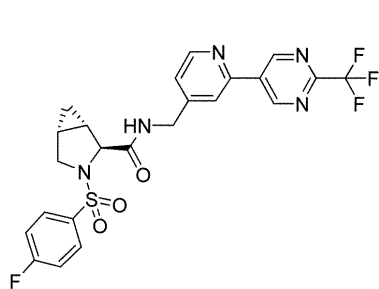
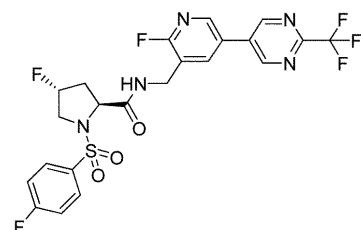
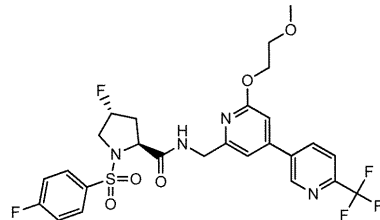
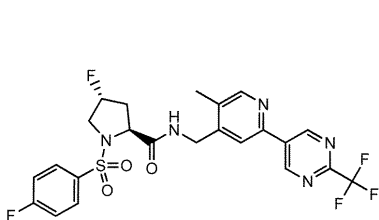
10



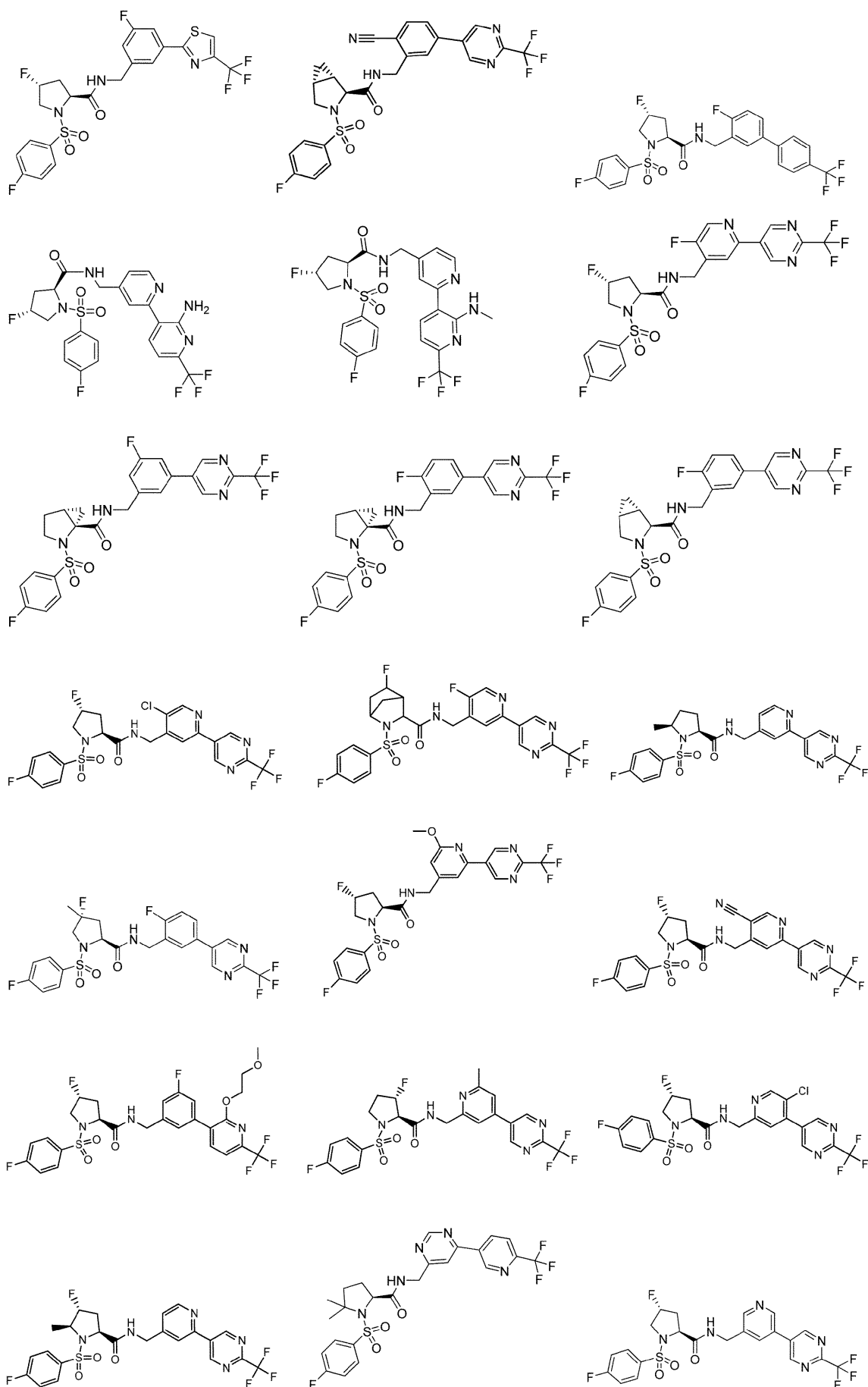
20

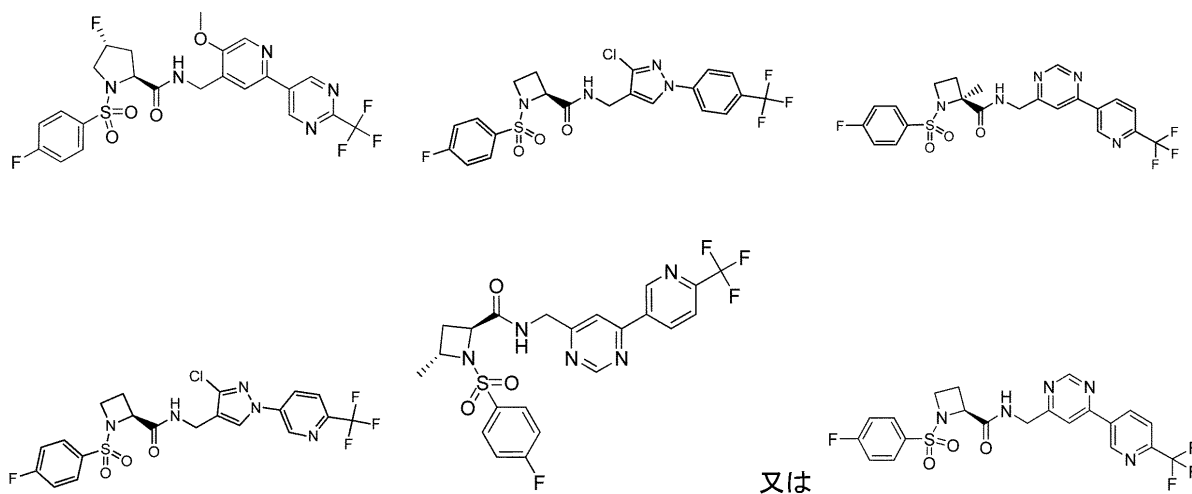


30



40





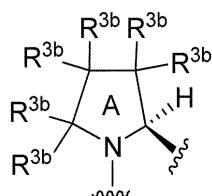
10

又はその塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5 3】

(1) A 基

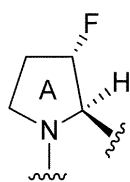
【化 9 9 3】



20

が、

【化 9 9 4】

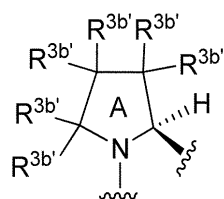


30

であり、B が、B² であり、そして、R⁵ が、R^{5b} であり；

(2) A 基

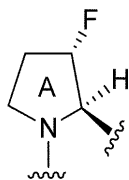
【化 9 9 5】



40

が、

【化 9 9 6】

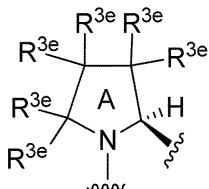


であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であり；そして、

(3) A基

10

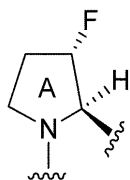
【化 9 9 7】



が、

【化 9 9 8】

20



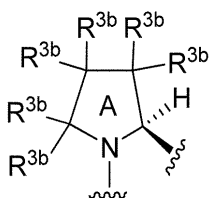
であり、Bが、 B^5 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項2記載の化合物。

【請求項 5 4】

(1) A基

30

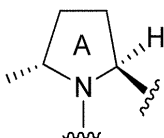
【化 9 9 9】



が、

【化 1 0 0 0】

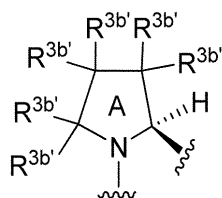
40



であり、Bが、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；

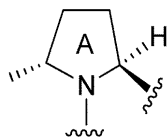
(2) A基

【化 1 0 0 1】



が、

【化 1 0 0 2】

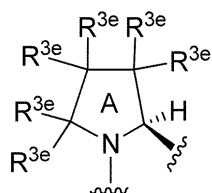


10

であり、B が、B³ であり、そして、R⁵ が、R^{5 a} であり；そして、

(3) A 基

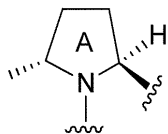
【化 1 0 0 3】



20

が、

【化 1 0 0 4】



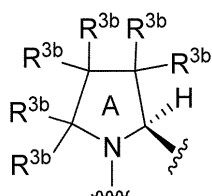
30

であり、B が、B⁵ であり、そして、R⁵ が、R^{5 a} である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5 5】

(1) A 基

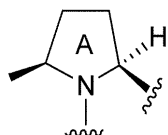
【化 1 0 0 5】



40

が、

【化 1 0 0 6】

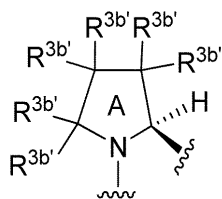


50

であり、Bが、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；

(2) A基

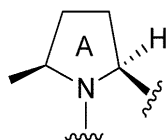
【化1007】



10

が、

【化1008】

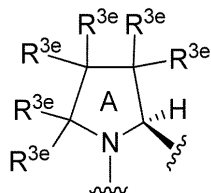


であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であり；そして、

20

(3) A基

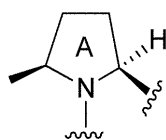
【化1009】



が、

30

【化1010】



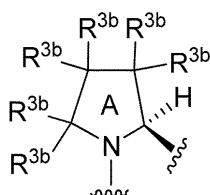
であり、Bが、 B^5 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項2記載の化合物。

【請求項56】

(1) A基

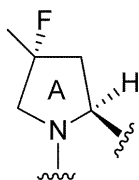
40

【化1011】



が、

【化 1 0 1 2】

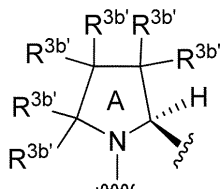


であり、Bが、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；

(2) A基

10

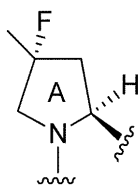
【化 1 0 1 3】



が、

【化 1 0 1 4】

20

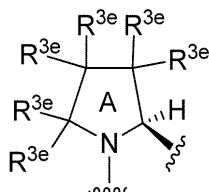


であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であり；そして、

(3) A基

【化 1 0 1 5】

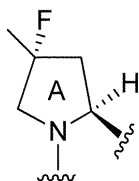
30



が、

【化 1 0 1 6】

40

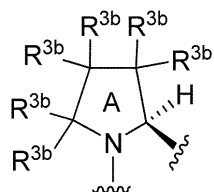


であり、Bが、 B^5 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項2記載の化合物。

【請求項 5 7】

(1) A基

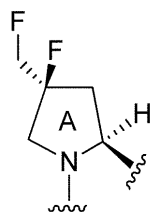
【化 1 0 1 7】



が、

【化 1 0 1 8】

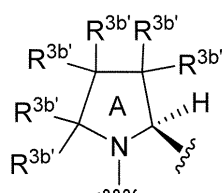
10

であり、Bが、B²であり、そして、R⁵が、R^{5b}であり；

(2) A基

20

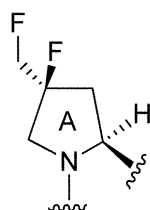
【化 1 0 1 9】



が、

【化 1 0 2 0】

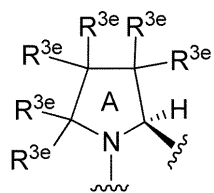
30

であり、Bが、B³であり、そして、R⁵が、R^{5a}であり；そして、

(3) A基

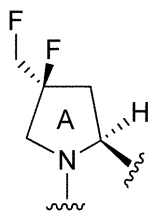
40

【化 1 0 2 1】



が、

【化 1 0 2 2】



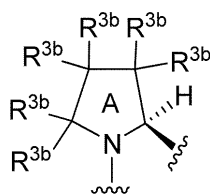
であり、Bが、 B^5 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項2記載の化合物。

10

【請求項58】

(1) A基

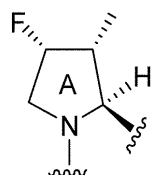
【化 1 0 2 3】



20

が、

【化 1 0 2 4】

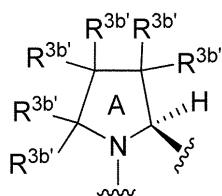


であり、Bは、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；

30

(2) A基

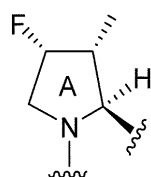
【化 1 0 2 5】



が、

40

【化 1 0 2 6】

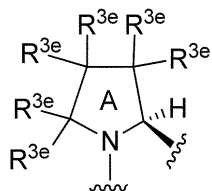


であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であり；そして、

(3) A基

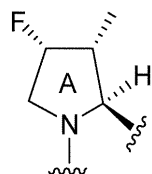
50

【化 1 0 2 7】



が、

【化 1 0 2 8】



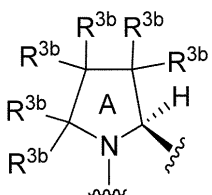
10

であり、Bが、B⁵であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、請求項2記載の化合物。

【請求項59】

(1) A基

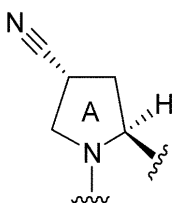
【化 1 0 2 9】



20

が、

【化 1 0 3 0】

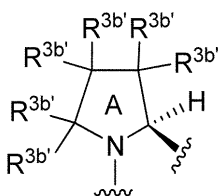


30

であり、Bが、B²であり、そして、R⁵が、R^{5b}であり；

(2) A基

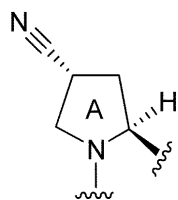
【化 1 0 3 1】



40

が、

【化 1 0 3 2】

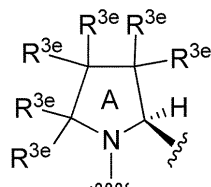


であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であり；そして、

(3) A基

10

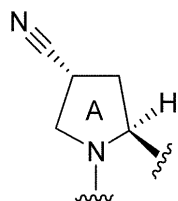
【化 1 0 3 3】



が、

【化 1 0 3 4】

20



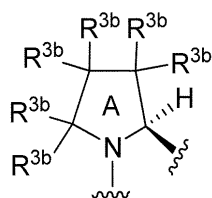
であり、Bが、 B^5 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項1記載の化合物。

【請求項 6 0】

(1) A基

30

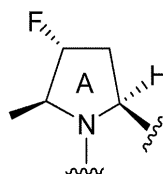
【化 1 0 3 5】



が、

【化 1 0 3 6】

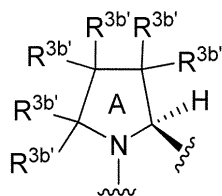
40



であり、Bが、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；

(2) A基

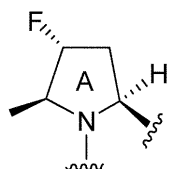
【化 1 0 3 7】



が、

【化 1 0 3 8】

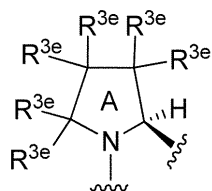
10

であり、B が、B³ であり、そして、R⁵ が、R^{5 a} であり；そして、

(3) A 基

【化 1 0 3 9】

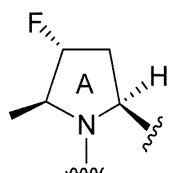
20



が、

【化 1 0 4 0】

30

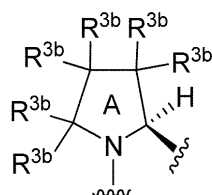
であり、B が、B⁵ であり、そして、R⁵ が、R^{5 a} である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6 1】

(1) A 基

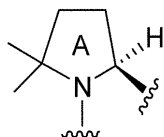
【化 1 0 4 1】

40



が、

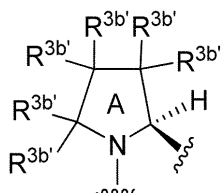
【化 1 0 4 2】



であり、B が、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；

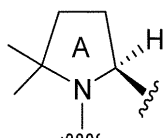
(2) A 基

【化 1 0 4 3】



が、

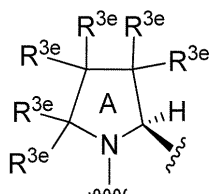
【化 1 0 4 4】



であり、B が、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} であり；そして、

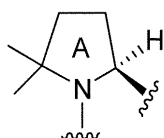
(3) A 基

【化 1 0 4 5】



が、

【化 1 0 4 6】



であり、B が、 B^5 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6 2】

B^2 が、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、及び 6 員ヘテロアリールから選択される 1 個以上の基で置換されており、任意の 6 員ヘテロアリールが、場合により、1 個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル又は

10

20

30

40

50

($C_1 - C_6$) ハロアルキルで置換されており；

B^3 が、ピリミジニルであり、 B^3 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されており；

B^5 が、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $O(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ [2. 2. 2] オクタニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ [2. 2. 2] オクタニルが、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、 $-CN$ 、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1 - C_2)$ アルキル $-O-$ から選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、又は 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、又は 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルが、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている ($C_3 - C_7$) シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び $-CN$ から選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^4 が、H である、請求項 53～61 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 63】

R^{5a} が、

10

20

30

10

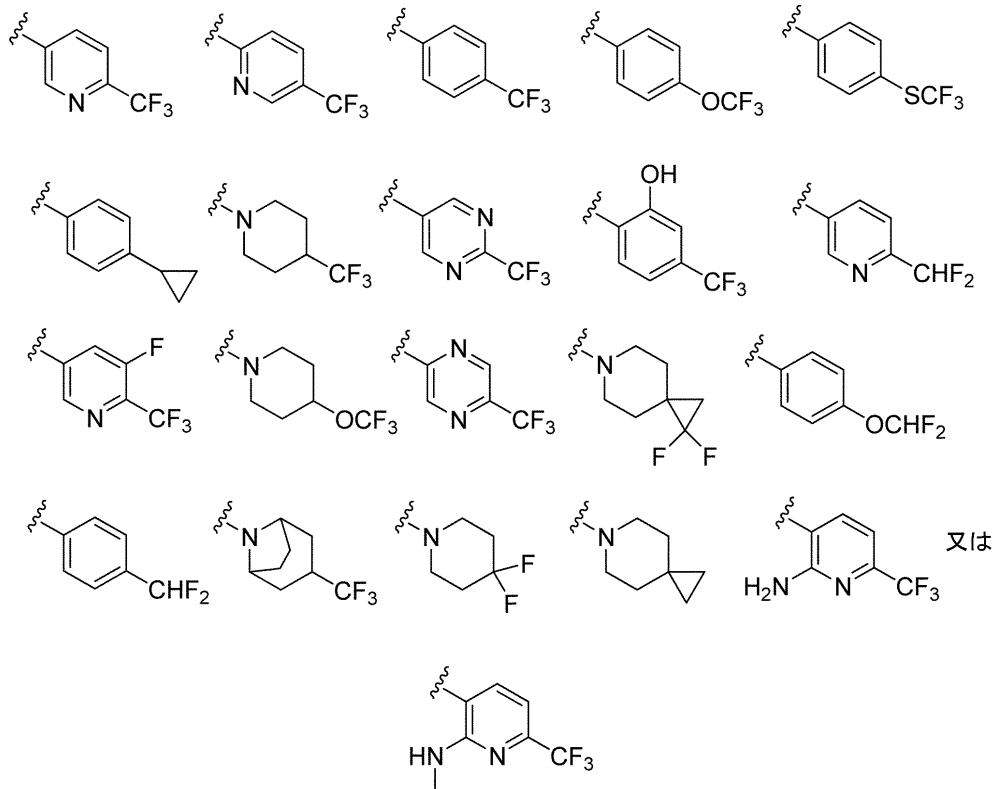


30

【請求項 64】

R 5 b が、

【化 1 0 4 8】



10

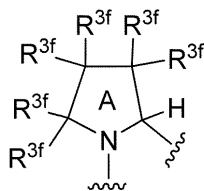
20

である、請求項 5 3 ～ 6 2 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6 5】

A 基

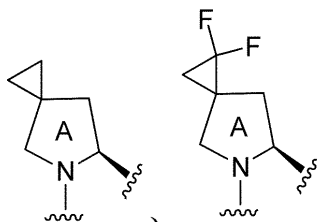
【化 1 0 4 9】



30

が、

【化 1 0 5 0】



40

であり、B が、B³ であり、そして、R⁵ が、R^{5a} である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 6】

B³ が、ピリミジニルであり、B³ の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-CN、及び NR⁶₂ から選択される 1 個以上の基で置換されており；そし

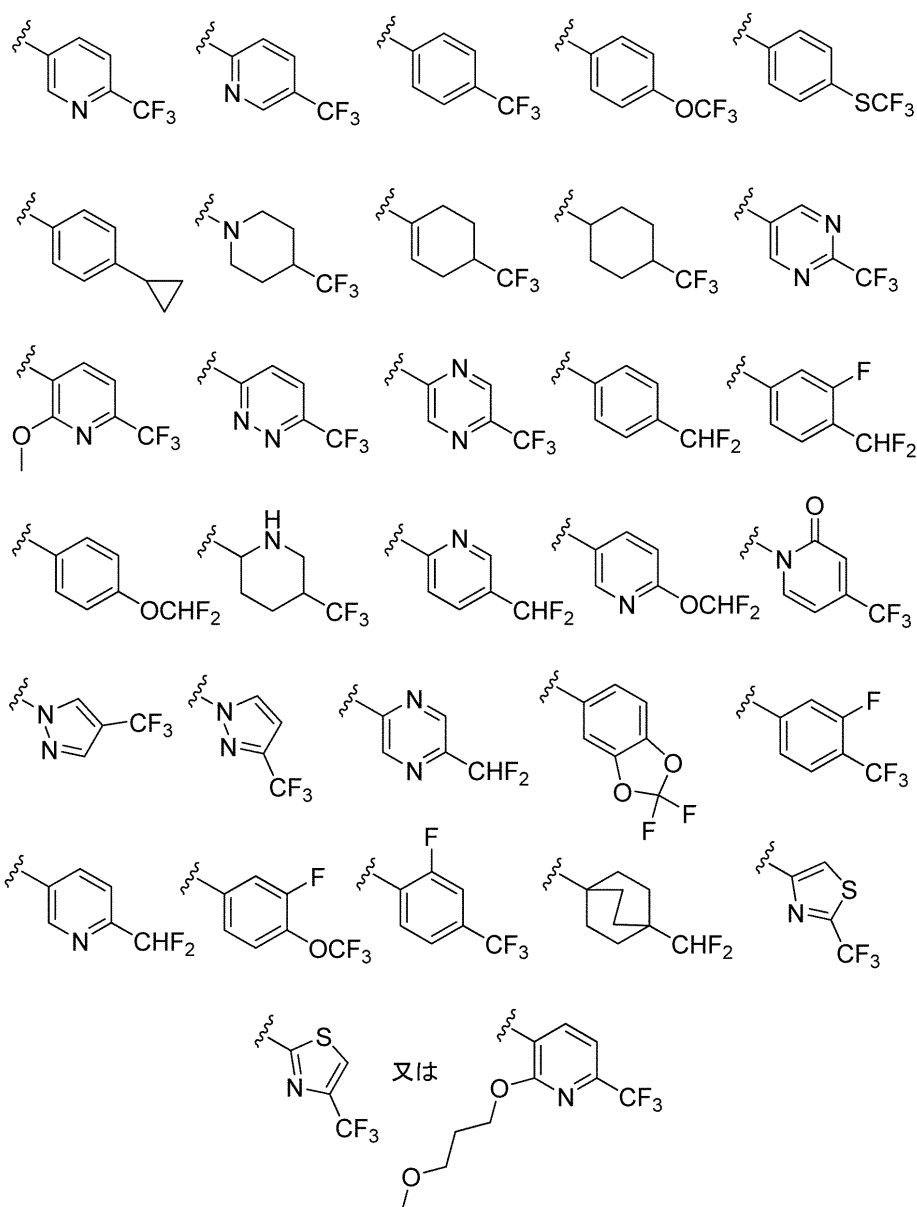
50

R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、プリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビスシクロ [2. 2. 2] オクタニルであり、R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、プリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビスシクロ [2. 2. 2] オクタニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、-S (C₁ - C₆) アルキル、-S (C₁ - C₆) ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている -O- (C₁ - C₂) アルキル-O- から選択される 1 個以上の基で置換されている、請求項 65 記載の化合物。

R⁵ a が、

である、請求項 66 記載の化合物。

【請求項 6 8】 50



請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 69】

医学療法において使用するための、請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 70】

呼吸器疾患を治療又は予防するための、請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 71】

呼吸器疾患を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。 10

【請求項 72】

請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における呼吸器疾患を処置する方法。

【請求項 73】

TRPA1 活性を調節するための、請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 74】

TRPA1 活性によって媒介される疾患又は病態を治療又は予防するための、請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。 20

【請求項 75】

疾患又は病態が、疼痛、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱若しくは体温調節の別の障害、気管気管支若しくは横隔膜の機能不全、消化器若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又は CNS への血流低下若しくは CNS の低酸素状態に関連する障害である、請求項 74 記載の化合物。

【請求項 76】

疾患又は病態が、疼痛、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である、請求項 74 記載の化合物。

【請求項 77】

TRPA1 活性によって媒介される疾患又は病態を治療又は予防するための医薬を調製するための、請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。 30

【請求項 78】

疾患又は病態が、疼痛、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱若しくは体温調節の別の障害、気管気管支若しくは横隔膜の機能不全、消化器若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又は CNS への血流低下若しくは CNS の低酸素状態に関連する障害である、請求項 77 記載の使用。

【請求項 79】

疾患又は病態が、疼痛、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である、請求項 77 記載の使用。 40

【請求項 80】

TRPA1 を請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその塩と接触させることを含む、TRPA1 活性を調節する方法。

【請求項 81】

請求項 1～67 のいずれか一項記載の式IIで表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を哺乳類に投与することを含む、哺乳類における TRPA1 活性によって媒介される疾患又は病態を処置する方法。

【請求項 82】

疾患又は病態が、疼痛、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱若しくは体温調節の別の障害、気管気管支若しくは横隔膜の機能不全、消化器若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺 50

疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素状態に関連する障害である、請求項81記載の方法。

【請求項83】

疾患又は病態が、疼痛、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である、請求項81記載の方法。

【請求項84】

式IIで表される化合物の塩が、式IIで表される化合物の薬学的に許容し得る塩である、請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2013年10月11日出願の米国仮出願第61/890,127号及び2014年9月12日出願の国際出願第PCT/CN2014/086380号の利益及びこれらに対する優先権を主張し、これらは両方とも参照によりその全文が本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本発明は、置換スルホンアミド化合物、その製造、それを含有する医薬組成物、及び一過性受容器電位（TRP）チャネルアンタゴニストとしてのその使用に関する。

20

【0003】

背景技術

TRPチャネルは、様々なヒト（及び他の動物）の細胞型の原形質膜にみられるイオンチャネルの分類である。配列相同性及び機能に基づいて多数のファミリー又はグループに分けられる、少なくとも28の公知のヒトTRPチャネルが存在する。TRPA1は、ナトリウム、カリウム、及びカルシウムの流入を介して膜電位を調節する非選択的カチオン伝導チャネルである。TRPA1は、ヒトの後根神経節ニューロン及び末梢感覚神経において高度に発現することが示されている。ヒトでは、TRPA1は、アクロレイン、イソチオシアン酸アシル、オゾン等の多数の反応性化合物、並びにニコチン及びメントール等の非反応性化合物によって活性化されるので、「化学センサ」として作用すると考えられる。

30

【0004】

公知のTRPA1アゴニストの多くは、ヒト及び他の動物において疼痛、刺激、及び神経性炎症を引き起こす刺激物質である。したがって、TRPA1チャネル活性化剤の生物学的効果をブロックするTRPA1アンタゴニスト又は剤は、喘息及びその増悪、慢性咳嗽、並びに関連する疾病等の疾患の処置において有用であるとともに、急性及び慢性の疼痛の処置にも有用であると予測される。近年、組織損傷及び酸化ストレスの生成物、例えば、4-ヒドロキシノネナール及び関連化合物も、TRPA1チャネルを活性化することが示された。この知見は、組織損傷、酸化ストレス、及び気管支平滑筋収縮に関連する疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、職業性喘息、及びウイルス誘導性肺炎症の処置における低分子TRPA1アンタゴニストの有用性についての更なる理論的根拠を与える。更に、近年、複数の知見によりTRPA1チャネルの活性化が疼痛知覚の増大と関連付けられ（Kosugi et al., J.Neurosci 27, (2007) 4443-4451; Kremayer et al., Neuron 66 (2010) 671-680; Wei et al., Pain 152 (2011) 582-591; Wei et al., Neurosci Lett 479 (2010) 253-256）、これは、疼痛性障害の処置における低分子TRPA1阻害剤の有用性についての更なる理論的根拠を与える、

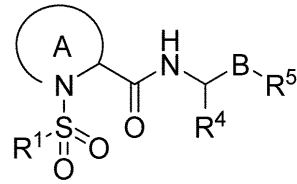
40

【0005】

発明の概要

本発明は、式I：

【化 1】

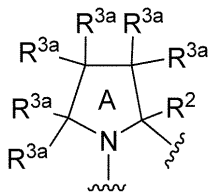


I

(式中、

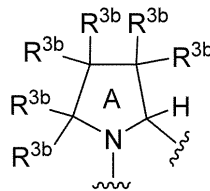
(1) Aは、

【化 2】

であり、Bは、B¹であり、そして、R⁵は、R^{5a}であるか；又は

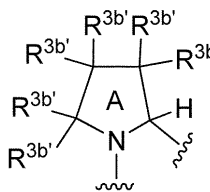
(2) Aは、

【化 3】

であり、Bは、B²であり、そして、R⁵は、R^{5b}であるか；又は

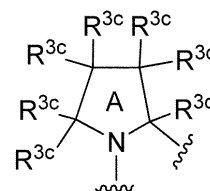
(3) Aは、

【化 4】

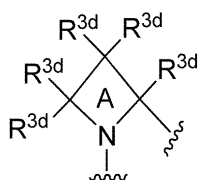
であり、Bは、B³であり、そして、R⁵は、R^{5a}であるか；又は

(4) Aは、

【化 5】

であり、Bは、B⁴であり、そして、R⁵は、R^{5a}であるか；又は

(5) Aは、
【化6】



であり、Bは、 B^1 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

10

Bは、 B^1 、 B^2 、 B^3 、又は B^4 であり；

B^1 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリールであるか又は6員ヘテロアリールであり、 B^1 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式Iの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

20

B^4 は、5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールであり、 B^4 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

30

R^2 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は CN であり、 R^2 の任意の $(C_1 - C_6)$ アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

各 R^{3a} は、独立して、H、ハロゲン、及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

1個の R^{3b} 基は、ハロゲン又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基は、独立して、H及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

1個の $R^{3b'}$ 基は、ハロゲン又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基は、独立して、H及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

40

異なる隣接していない炭素原子に結合している2個の R^{3c} 基は、一緒になって $(C_2 - C_4)$ アルキルリンカーを形成し、該 $(C_2 - C_4)$ アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3c} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

1個の R^{3d} 基は、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は CN であり、そして、残りの R^{3d} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され、 R^{3d} の任意の $(C_1 - C_6)$ アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

50

R^4 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり；

R^5 は、 R^{5a} 又は R^{5b} であり；

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

10

R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、若しくは7員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている

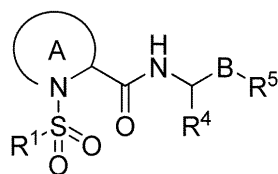
20

で表される化合物である本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0006】

また、本発明は、式II：

【化7】



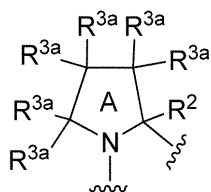
II

30

(式中、

(1) Aは、

【化8】

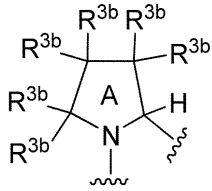


40

であり、Bは、 B^1 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は

(2) Aは、

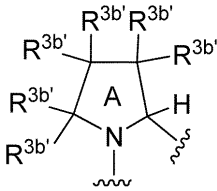
【化 9】



であり、Bは、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であるか；又は
 (3) Aは、

10

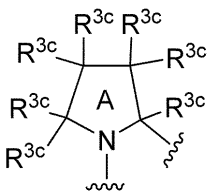
【化 10】



であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は
 (4) Aは、

20

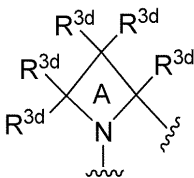
【化 11】



であり、Bは、 B^4 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は
 (5) Aは、

30

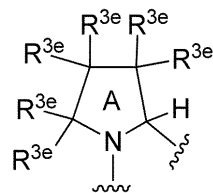
【化 12】



であり、Bは、 B^1 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は
 (6) Aは、

40

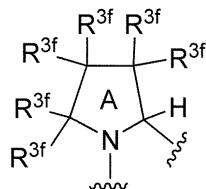
【化 13】



であり、Bは、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は
 (7) Aは、

50

【化 1 4】



であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

Bは、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 B^4 、又は B^5 であり；

B^1 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリールであるか又は6員ヘテロアリールであり、 B^1 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル- $O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルで置換されており；

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B^4 は、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又はフェニルであり、 B^4 の任意の5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又はフェニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^2 は、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は CN であり、 R^2 の任意の $(C_1 - C_6)$ アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

各 R^{3a} は、独立して、 H 、ハロゲン、及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され；

1個の R^{3b} 基は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基は、独立して、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択され；

1個の $R^{3b'}$ 基は、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基は、独立して、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択され；

異なる隣接していない炭素原子又は隣接している炭素原子に結合している2個の R^{3c} 基は、一緒になって $(C_1 - C_4)$ アルキルリンカー又は $(C_1 - C_2)$ アルキル- O -

($C_1 - C_2$) アルキルリンカーを形成し、該 ($C_1 - C_4$) アルキルリンカー又は ($C_1 - C_2$) アルキル-O-($C_1 - C_2$) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3c} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され；

各 R^{3d} 基は、独立して、H、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、及び-CNから選択され、 R^{3d} の任意の ($C_1 - C_6$) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、-OH、及び-O($C_1 - C_6$) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

1 個の R^{3e} 基は、ハロゲン、-CN、又は ($C_1 - C_6$) アルキルであり、そして、残りの R^{3e} 基は、独立して、H、($C_1 - C_6$) アルキル、及び ($C_1 - C_6$) ハロアルキルから選択され；

同じ炭素原子に結合している 2 個の R^{3f} 基は、一緒になって ($C_2 - C_4$) アルキルリンカーを形成し、該 ($C_2 - C_4$) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3f} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び ($C_1 - C_6$) アルキルから選択され；

R^4 は、H、($C_1 - C_6$) アルキル、又は ($C_1 - C_6$) ハロアルキルであり；

R^5 は、 R^{5a} 又は R^{5b} であり；

R^{5a} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は ($C_3 - C_8$) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は ($C_3 - C_8$) シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、-CN、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、-O($C_1 - C_6$) アルキル、-O($C_1 - C_6$) アルキル-O($C_1 - C_6$) アルキル、-O($C_1 - C_6$) ハロアルキル、-S($C_1 - C_6$) アルキル、-S($C_1 - C_6$) ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている-O-($C_1 - C_2$) アルキル-O-から選択される 1 個以上の基で置換されており、該-O-($C_1 - C_2$) アルキル-O-基は、 R^{5a} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は ($C_3 - C_8$) シクロアルキルの 2 個の隣接する炭素原子に結合しており；

R^{5b} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又は 4、5、6、7、若しくは 8 員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又は 4、6、7、若しくは 8 員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、-CN、場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている ($C_3 - C_7$) シクロアルキル、-O($C_1 - C_6$) アルキル、-O($C_1 - C_6$) ハロアルキル、-OH、-S($C_1 - C_6$) アルキル、-S($C_1 - C_6$) ハロアルキル、及び NR^{6_2} から選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の 5 員複素環は、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、-CN、($C_3 - C_7$) シクロアルキル、-O($C_1 - C_6$) アルキル、-O($C_1 - C_6$) ハロアルキル、-S($C_1 - C_6$) アルキル、及び -S($C_1 - C_6$) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

各 R^6 は、独立して、H又は ($C_1 - C_6$) アルキルである)

で表される化合物である本発明の化合物又はその塩若しくは薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0007】

また、本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容し得る担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0008】

また、本発明は、医学療法において使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に

10

20

30

40

50

許容し得る塩を提供する。

【0009】

また、本発明は、呼吸器疾患を治療又は予防するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0010】

本発明は、呼吸器疾患を治療又は予防するための医薬を調製するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。

【0011】

また、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を哺乳類に投与することを含む、哺乳類（例えば、ヒト）における呼吸器疾患を処置する方法を提供する。

10

【0012】

また、本発明は、TRPA1活性を調節するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0013】

別の実施態様では、本発明は、TRPA1を本発明の化合物又はその塩と接触させることを含む、TRPA1活性を調節する方法を提供する。

【0014】

別の実施態様では、本発明は、TRPA1活性によって媒介される疾患又は病態を治療又は予防するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。この実施態様の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱若しくは体温調節の別の障害、気管気管支若しくは横隔膜の機能不全、消化器若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素状態に関連する障害である。この実施態様の特定の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

20

【0015】

別の実施態様では、本発明は、TRPA1活性によって媒介される疾患又は病態を治療又は予防するための医薬を調製するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。この実施態様の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱若しくは体温調節の別の障害、気管気管支若しくは横隔膜の機能不全、消化器若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素状態に関連する障害である。この実施態様の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

30

【0016】

別の実施態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を哺乳類に投与することを含む、哺乳類（例えば、ヒト）におけるTRPA1活性によって媒介される疾患又は病態を処置する方法を提供する。この実施態様の特定の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱若しくは体温調節の別の障害、気管気管支若しくは横隔膜の機能不全、消化器若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素状態に関連する障害である。この実施態様の特定の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

40

【0017】

また、本発明は、式I若しくは式IIで表される化合物又はこれらの塩を提供する。

【0018】

また、本発明は、式I若しくは式IIで表される化合物又はこれらの薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0019】

また、本発明は、式I若しくは式IIで表される化合物又はこれらの塩を調製するのに有用な、本明細書に開示する方法及び中間体を提供する。

50

【0020】

また、本発明は、本明細書に記載する発明を提供する。

【0021】

発明を実施するための形態
定義

特に指示しない限り、明細書及び特許請求の範囲で用いられる以下の特定の用語及び成句は、以下の通り定義される：

【0022】

用語「部分」とは、1個以上の化学結合によって別の原子又は分子に結合して分子の一部を形成している原子又は化学的に結合している原子の群を指す。例えば、式I又はIIの可変部 $R^1 \sim R^5$ は、共有結合によって式I又はIIのコア構造に結合している部分を指す。

10

【0023】

1個以上の水素原子を有する特定の部分に関して、用語「置換されている」とは、その部分の水素原子のうちの少なくとも1個が別の置換基又は部分によって置き換えられているという事実を指す。例えば、用語「ハロゲンによって置換されている低級アルキル」とは、（以下に定義する）低級アルキルの1個以上の水素原子が1個以上のハロゲン原子によって置き換えられている（例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、クロロメチル等）という事実を指す。

【0024】

用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する脂肪族の直鎖又は分枝状の飽和炭化水素部分を指す。特定の実施態様では、アルキルは、1～10個の炭素原子を有する。特定の実施態様では、アルキルは、1～6個の炭素原子を有する。

20

【0025】

用語「アルコキシ」は、式 $-O-R'$ （式中、 R' は、アルキル基である）で表される基を意味する。アルコキシ部分の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、及びtert-ブトキシを含む。

【0026】

「アリール」とは、6～16個の炭素環原子の単環式、二環式、又は三環式の芳香環を有する環状芳香族炭化水素部分を意味する。アリール基は、場合により、本明細書に定義する通り置換されていてよい。アリール部分の例は、フェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル等を含むが、これらに限定されない。また、用語「アリール」は、環状芳香族炭化水素部分の少なくとも1個の環が芳香族であり、それぞれが場合により置換されている限り、環状芳香族炭化水素部分の部分水素添加誘導体も含む。1つの実施態様では、アリールは、6～14個の炭素環原子を有する（すなわち、 $(C_6 - C_{14})$ アリール）。別の実施態様では、アリールは、6～10個の炭素環原子を有する（すなわち、 $(C_6 - C_{10})$ アリール）。

30

【0027】

用語「ヘテロアリール」とは、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5～12個の環原子の芳香族複素環式単環式又は二環式の環系を意味する。ヘテロアリール部分の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンズトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、又はキノキサリニルを含む。

40

【0028】

用語「ハロ」、「ハロゲン」、及び「ハロゲン化物」は、互換的に用いてよく、置換基

50

フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを指す。

【0029】

用語「ハロアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの1個以上が同じ又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子によって置換されているアルキル基を意味する。ハロアルキルの例は、モノフルオロー、ジフルオロー、又はトリフルオローメチル、一エチル、又は一プロピル、例えば、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、又はトリフルオロメチルを含む。

【0030】

「シクロアルキル」とは、単環式又は二環式（架橋二環式を含む）の環及び該環内に3～10個の炭素原子を有する飽和又は部分不飽和の炭素環式部分を意味する。シクロアルキル部分は、場合により、1個以上の置換基で置換されてもよい。特定の実施態様では、シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含有する（すなわち、 $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル）。他の特定の実施態様では、シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を含有する（すなわち、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル）。シクロアルキル部分の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びこれらの部分不飽和（シクロアルケニル）誘導体（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニル）を含むが、これらに限定されない。シクロアルキル部分は、「スピロシクロプロピル」：

【化15】



等の「スピロシクロアルキル」方式で結合し得る。

【0031】

「複素環」とは、飽和又は部分不飽和であり、そして、環内に酸素、窒素、及び硫黄から選択される1個以上の（例えば、1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である、4、5、6、及び7員の単環式の又は7、8、9、及び10員の二環式（架橋二環式を含む）の複素環式部分を指す。複素環の環原子に関して用いられる場合、窒素又は硫黄は、酸化形態であってもよく、そして、窒素は、1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル又は基で置換されてもよい。複素環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子においてそのペンダント基に結合し得、これにより安定な構造が得られ、そして、環原子のいずれかが場合により置換されていてもよい。このような飽和又は部分不飽和の複素環の例は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルを含むが、これらに限定されるわけではない。また、複素環という用語は、複素環が1個以上のアリール、ヘテロアリール、又はシクロアルキル環に縮合している基、例えば、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロインドリル、又はテトラヒドロキノリニルも含む。

【0032】

特に指示しない限り、用語「水素」又は「ヒドロ」とは、水素原子（ $-H$ ）の部分了指し、そして、 H_2 を指すものではない。

【0033】

特に指示しない限り、用語「式で表される化合物」とは、その式によって定義される化合物の属から選択される任意の化合物を指す（特に断らない限り、任意のこのような化合物の任意の薬学的に許容し得る塩又はエステルを含む）。

【0034】

用語「薬学的に許容し得る塩類」は、生物学的効果を保持し、そして、生物学的に若しくは他の理由で望ましくないものではない遊離塩基又は遊離酸の特性を保持している塩類を指す。該塩類は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、好ましくは、塩酸）及び有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、N-アセチルシステイン等）で形成され得る。更に、該塩類は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を付加することによって調製してもよい。無機塩基から誘導される塩類としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、及びマグネシウムの塩等を含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩類としては、第一級、第二級及び第三級のアミン、自然界に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂（例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミンの樹脂）等の塩を含むが、これらに限定されない。

10

【0035】

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩の形態で存在し得る。別の実施態様は、式I又はIIで表される化合物の非薬学的に許容し得る塩を提供し、これは、式I又はIIで表される化合物を単離又は精製するための中間体として有用であり得る。また、本発明の化合物は、薬学的に許容し得るエステル（すなわち、プロドラッグとして用いられる、式I又はIIで表される酸のメチル及びエチルエステル）の形態でも存在し得る。また、本発明の化合物は、溶媒和、すなわち、水和していてもよい。溶媒和は、製造プロセスの過程で行われ得るか、又は、すなわち、式I又はIIで表される最初は無水の化合物の吸湿特性の結果として生じ得る。

20

【0036】

同じ分子式を有するが、その原子の結合の性質若しくは配列、又は空間内におけるその原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間内におけるその原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。ジアステレオマーは、鏡像異性体ではない、1個以上のキラル中心において逆の配置を有する立体異性体である。互いの重ね合わせることができない鏡像である1個以上の非対称中心を有する立体異性体は、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が非対称中心を有するとき、例えば、炭素原子が4個の異なる基に結合している場合、1対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その非対称中心の絶対配置によって特徴付けることができ、そして、Cahn、Ingold、及びPrelogのR-及びS-配列ルールによって、又は分子が偏光面を回転させる方式によって説明され、そして、右旋性又は左旋性（すなわち、それぞれ（+）又は（-）異性体）と表される。キラル化合物は、いずれかの個々の鏡像異性体として、又はその混合物として存在し得る。等比率の鏡像異性体を含む混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。特定の実施態様では、化合物は、一方のジアステレオマー又は鏡像異性体が少なくとも約90重量%まで富化される。他の実施態様では、化合物は、一方のジアステレオマー又は鏡像異性体が少なくとも約95重量%、98重量%、又は99重量%まで富化される。

30

40

【0037】

本発明の特定の化合物は、非対称炭素原子（光学中心）又は二重結合を有し；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、及び個々の異性体（例えば、別個の鏡像異性体）は、全て、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

【0038】

化合物の「処置上有効な量」という用語は、処置される被験体の疾患の症状を予防、緩和、若しくは寛解するか、又は生存時間を延長するのに有効な化合物の量を意味する。処置上有効な量の決定は、当技術分野における技能の範囲内である。本発明に係る化合物の処置上有効な量又は投与量は、広い範囲内で変動し得、そして、当技術分野において公知の方法で決定し得る。このような投与量は、投与される具体的な化合物、投与経路、処置

50

される病態、及び処理される患者を含むそれぞれの具体的な症例における個々の要件に合わせて調整される。一般に、体重約70kgの成人に経口又は非経口投与する場合、約0.1mg～約5,000mg、1mg～約1,000mg、又は1mg～100mgの日用量が適切であり得るが、適応があれば下限及び上限を超えてもよい。日用量は、一用量若しくは分割量として投与してよく、又は非経口投与については、持続注入として与えてもよい。

【0039】

用語「薬学的に許容し得る担体」は、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、並びに医薬投与に適合する他の材料及び化合物を含む、医薬投与に適合する任意の、そして、全ての材料を含むことを意図する。任意の従来の媒体又は剤が活性化合物と不適合である場合を除いて、本発明の組成物におけるその使用が意図される。また、追加の活性化合物が組成物に配合されてもよい。

10

【0040】

本発明の組成物を調製するための有用な医薬担体は、固体、液体、又は気体であってよく；したがって、該組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、粉剤、腸溶性コーティングされた又は他の保護された製剤（例えば、イオン交換樹脂における結合又は脂質－タンパク質ベシクルにおけるパッケージ化）、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアゾール剤等の形態を取り得る。担体は、石油、動物、植物、又は合成由来のものを含む様々な油、例えば、ピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油等から選択してよい。水、生理食塩水、水性デキストロース、及びグリコールは、特に（血液と等張であるとき）注射液に好ましい液体担体である。例えば、静脈内投与用の製剤は、固体活性成分を水に溶解させて水溶液を生成し、そして、該溶液を滅菌することによって調製される活性成分の滅菌水溶液を含む。好適な医薬賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、タルク、ゼラチン、モルト、コメ、小麦粉、チョーク、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脂肪粉乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール等を含む。該組成物は、保存剤、安定剤、湿潤又は乳化剤、浸透圧を調整するための塩、緩衝剤等の従来の医薬添加剤に供してよい。好適な医薬担体及びその配合は、E. W. Martin による Remington's Pharmaceutical Sciences に記載されている。このような組成物は、いずれにしても、レシピエントに適切に投与するための適切な剤形を調製するために、好適な担体と共に有効な量の活性化合物を含有する。

20

30

【0041】

本発明の方法の実施において、有効な量の本発明の化合物のうちの任意の1つ、又は本発明の化合物のいずれかの組み合わせ、又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルは、当技術分野において公知の有用かつ許容可能な方法のいずれかを介して、単独で又は組み合わせて投与される。したがって、該化合物又は組成物は、経口（例えば、口腔）、舌下、非経口（例えば、筋肉内、静脈内、又は皮下）、経直腸（例えば、坐剤又は洗浄によって）、経皮（例えば、スキンエレクトロポレーション）、又は吸入によって（例えば、エアゾールによって）、そして、錠剤及び懸濁剤を含む固体、液体、又は気体の剤形で投与してよい。投与は、持続的療法では単一単位剤形で、又は適宜単一用量療法で実施してよい。また、処置組成物は、パモン酸等の親油性塩と合わせて油乳剤又は分散剤の形態で、又は皮下若しくは筋肉内投与のための生分解性徐放性組成物の形態であってもよい。

40

【0042】

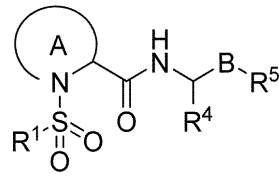
化合物

1つの態様では、本発明は、本発明の第1の実施態様（実施態様「E1」）として以下に記載する式Iで表される化合物を提供する。

【0043】

E1： 式（I）：

【化 1 6】

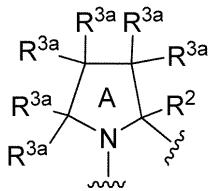


I

(式 中、

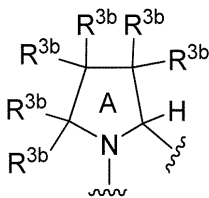
(1) A は、

【化 1 7】

であり、B は、B¹ であり、そして、R⁵ は、R^{5 a} であるか；又は

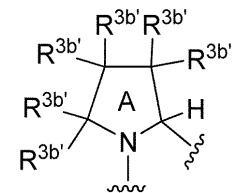
(2) A は、

【化 1 8】

であり、B は、B² であり、そして、R⁵ は、R^{5 b} であるか；又は

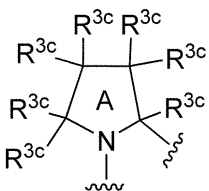
(3) A は、

【化 1 9】

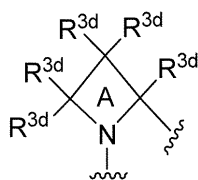
であり、B は、B³ であり、そして、R⁵ は、R^{5 a} であるか；又は

(4) A は、

【化 2 0】

であり、B は、B⁴ であり、そして、R⁵ は、R^{5 a} であるか；又は

(5) Aは、
【化21】



であり、Bは、 B^1 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

10

Bは、 B^1 、 B^2 、 B^3 、又は B^4 であり；

B^1 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリールであるか又は6員ヘテロアリールであり、 B^1 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式Iの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

20

B^4 は、5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールであり、 B^4 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

30

R^2 は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、又は CN であり、 R^2 の任意の (C_1-C_6) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1-C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

各 R^{3a} は、独立して、H、ハロゲン、及び (C_1-C_6) アルキルから選択され；

1個の R^{3b} 基は、ハロゲン又は (C_1-C_6) アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基は、独立して、H及び (C_1-C_6) アルキルから選択され；

1個の $R^{3b'}$ 基は、ハロゲン又は (C_1-C_6) アルキルであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基は、独立して、H及び (C_1-C_6) アルキルから選択され；

40

異なる隣接していない炭素原子に結合している2個の R^{3c} 基は、一緒になって (C_2-C_4) アルキルリンカーを形成し、該 (C_2-C_4) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び (C_1-C_6) アルキルから選択される1個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3c} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C_1-C_6) アルキルから選択され；

1個の R^{3d} 基は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、又は CN であり、そして、残りの R^{3d} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C_1-C_6) アルキルから選択され、 R^{3d} の任意の (C_1-C_6) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1-C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

50

R^4 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり；

R^5 は、 R^{5a} 又は R^{5b} であり；

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

10

R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、若しくは7員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている

20

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

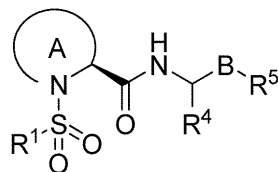
【0044】

本発明の更なる実施態様は、下記の通りである。

【0045】

E2： 式I'：

【化22】



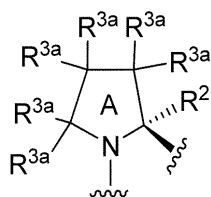
30

I'

(式中、

(1) Aは、

【化23】

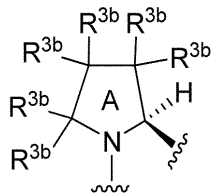


40

であり、Bは、 B^1 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は

(2) Aは、

【化 2 4】

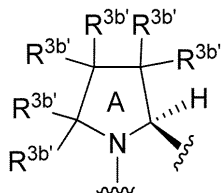


であり、Bは、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であるか；又は

(3) Aは、

10

【化 2 5】

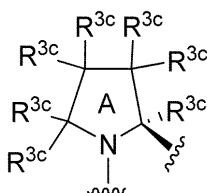


であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(4) Aは、

20

【化 2 6】

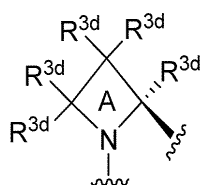


であり、Bは、 B^4 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は

(5) Aは、

30

【化 2 7】



であり、Bは、 B^1 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

Bは、 B^1 、 B^2 、 B^3 、又は B^4 であり；

40

B^1 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリールであるか又は6員ヘテロアリールであり、 B^1 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

50

C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、B³ が、ピリミジニルの 4 位及び 6 位において式 I の残部に結合しているピリミジニルである場合、R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B⁴ は、5 員ヘテロアリール又は 6 員ヘテロアリールであり、B⁴ の任意の 5 員ヘテロアリール又は 6 員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R¹ は、フェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールであり、R¹ の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R² は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、又は CN であり、R² の任意の (C₁ - C₆) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、-OH、及び -O (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

各 R^{3a} は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

1 個の R^{3b} 基は、ハロゲン又は (C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基は、独立して、H 及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

1 個の R^{3b'} 基は、ハロゲン又は (C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3b'} 基は、独立して、H 及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

異なる隣接していない炭素原子に結合している 2 個の R^{3c} 基は、一緒になって (C₂ - C₄) アルキルリンカーを形成し、該 (C₂ - C₄) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3c} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

1 個の R^{3d} 基は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、又は CN であり、そして、残りの R^{3d} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され、R^{3d} の任意の (C₁ - C₆) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、-OH、及び -O (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R⁴ は、H、(C₁ - C₆) アルキル、又は (C₁ - C₆) ハロアルキルであり；

R⁵ は、R^{5a} 又は R^{5b} であり；

R^{5a} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は (C₃ - C₇) シクロアルキルであり、R^{5a} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は (C₃ - C₇) シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、-S (C₁ - C₆) アルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；そして、

R^{5b} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又は 4、5、6、若しくは 7 員の複素環であり、R^{5b} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又は 4、6、若しくは 7 員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、-S (C₁ - C₆) アルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、R^{5b} の任意の 5 員複素環は、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、-S (C₁ - C₆) アルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている)

10

20

30

40

50

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0046】

E 3 : 各 R^{3a} が、独立して、H又はFである、E 1 又はE 2 記載の化合物。

【0047】

E 4 : 1 個の R^{3a} が、Fであり、そして、残りの R^{3a} 基が、Hである、E 1 又はE 2 記載の化合物。

【0048】

E 5 : 各 R^{3a} が、Hである、E 1 又はE 2 記載の化合物。

【0049】

E 6 : R^2 が、($C_1 - C_6$) アルキル又はCNであり、 R^2 の任意の ($C_1 - C_6$) アルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 5 のいずれか一項記載の化合物。

10

【0050】

E 7 : R^2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又はCNである、E 1 ~ E 5 のいずれか一項記載の化合物。

【0051】

E 8 : R^2 が、 $-CH_3$ である、E 1 ~ E 5 のいずれか一項記載の化合物。

【0052】

E 9 : B^1 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び($C_3 - C_7$) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 8 のいずれか一項記載の化合物。

20

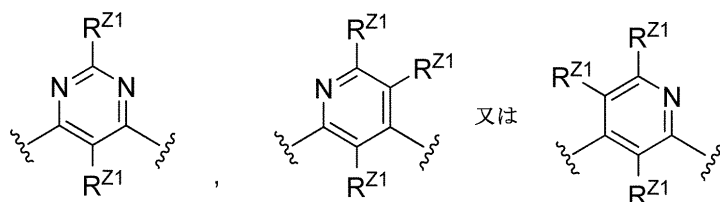
【0053】

E 10 : B^1 が、ピリジニル又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピリジニル又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び($C_3 - C_7$) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 8 のいずれか一項記載の化合物。

【0054】

E 11 : B^1 が、

【化28】



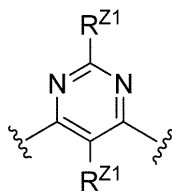
(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び($C_3 - C_7$) シクロアルキルから選択される) である、E 1 ~ E 8 のいずれか一項記載の化合物。

40

【0055】

E 12 : B^1 が、

【化 2 9】



(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、E 1 ~ E 8 のいずれか一項記載の化合物。

10

【0056】

E 1 3 : B^1 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 8 のいずれか一項記載の化合物。

【0057】

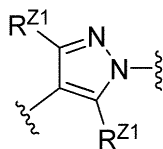
E 1 4 : B^1 が、ピラゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 8 のいずれか一項記載の化合物。

20

【0058】

E 1 5 : B^1 が、

【化 3 0】



30

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、E 1 ~ E 8 のいずれか一項記載の化合物。

【0059】

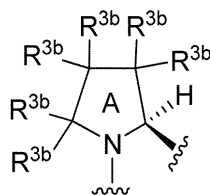
E 1 6 : 1 個の R^{3b} 基が、Fであり、1 個の $R^{3b'}$ 基が、Fであり、そして、残りの R^{3b} 基及び $R^{3b'}$ 基が、Hである、E 1 ~ E 1 5 のいずれか一項記載の化合物。

【0060】

E 1 7 :

(1) A 基

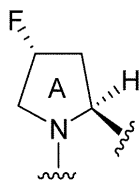
【化 3 1】



40

が、

【化 3 2】

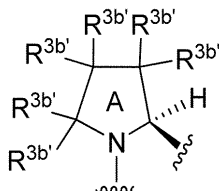


であり、Bが、 B^2 であり、そして、 R^5 が、 R^{5b} であり；そして、

(2) A基

10

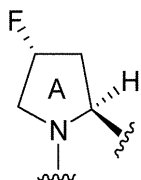
【化 3 3】



が、

【化 3 4】

20



であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、E1～E15のいずれか一項記載の化合物。

【0061】

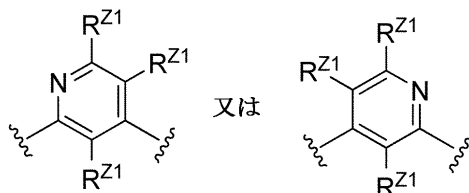
30

E18： B^2 が、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、及び(C_3-C_7)シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1～E15のいずれか一項記載の化合物。

【0062】

E19： B^2 が、

【化 3 5】



40

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び(C_3-C_7)シクロアルキルから選択される)である、E1～E15のいずれか一項記載の化合物。

【0063】

E20： B^3 が、ピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルであり、 B^3 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び(C_3-C_7)シクロアル

50

キルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ～ E 1 9 のいずれか一項記載の化合物。

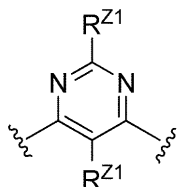
【0064】

E 2 1 : B³ が、ピリミジニルであり、B³ の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ～ E 1 9 のいずれか一項記載の化合物。

【0065】

E 2 2 : B³ が、

【化 3 6】



(式中、各 R^{Z 1} は、独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される) である、E 1 ～ E 1 9 のいずれか一項記載の化合物。

【0066】

E 2 3 : B³ が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、B³ の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ～ E 1 9 のいずれか一項記載の化合物。

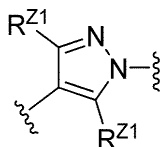
【0067】

E 2 4 : B³ が、ピラゾリルであり、B³ の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ～ E 1 9 のいずれか一項記載の化合物。

【0068】

E 2 5 : B³ が、

【化 3 7】



(式中、各 R^{Z 1} は、独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される) である、E 1 ～ E 1 9 のいずれか一項記載の化合物。

【0069】

E 2 6 : 異なる隣接していない炭素原子に結合している 1 個 2 個の R^{3 c} 基が、一緒になって -CH₂CH₂- リンカーを形成し、そして、残りの R^{3 c} 基が、それぞれ H である、E 1 ～ E 2 5 のいずれか一項記載の化合物。

【0070】

E 2 7 : A 基

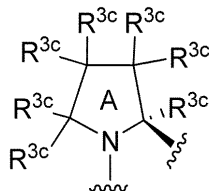
10

20

30

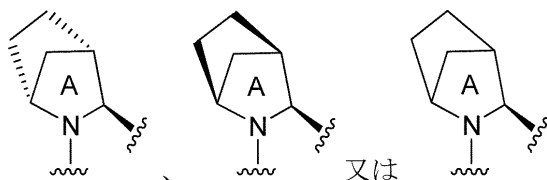
40

【化 3 8】



が、

【化 3 9】



10

であり、Bが、 B^4 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、E 1～E 2 5のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 7 1】

20

E 2 8： B^4 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルであり、 B^4 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1～E 2 7のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 7 2】

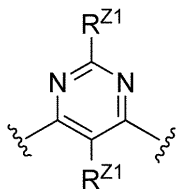
E 2 9： B^4 が、ピリミジニルであり、 B^4 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1～E 2 7のいずれか一項記載の化合物。

30

【0 0 7 3】

E 3 0： B^4 が、

【化 4 0】



40

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、E 1～E 2 7のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 7 4】

E 3 1： 1個の R^{3d} 基が、ハロゲン又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、Hである、E 1～E 3 0のいずれか一項記載の化合物。

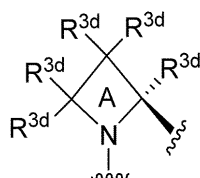
【0 0 7 5】

E 3 2： 1個の R^{3d} 基が、メチルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、Hである、E 1～E 3 0のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 7 6】

50

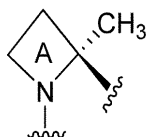
E 3 3 : A 基
【化 4 1】



が、

10

【化 4 2】



であり、Bが、B¹であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、E 1 ~ E 3 0 のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 7 7】

20

E 3 4 : 各 R^{Z 1} が、独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される、E 1 1、E 1 2、E 1 5、E 1 9、E 2 2、E 2 5、又は E 3 0 のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 7 8】

E 3 5 : 各 R^{Z 1} が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、及びシクロプロピルから選択される、E 1 1、E 1 2、E 1 5、E 1 9、E 2 2、E 2 5、又は E 3 0 のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 7 9】

E 3 6 : 各 R^{Z 1} が、Hである、1 2、2 2、又は 3 0 のいずれか一項記載の化合物。

30

【0 0 8 0】

E 3 7 : R⁴ が、Hである、E 1 ~ E 3 6 のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 8 1】

E 3 8 : R¹ が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹ の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 3 7 のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 8 2】

E 3 9 : R¹ が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹ の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び -CN から選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 3 7 のいずれか一項記載の化合物。

40

【0 0 8 3】

E 4 0 : R¹ が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹ の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び -CN から選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 3 7 のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 8 4】

E 4 1 : R¹ が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3, 4-ジフルオロフェニル、又は 3-フルオロピリジン-5-イルである、E 1 ~ E 3 7 のいずれか一項記載の化合物。

【0 0 8 5】

50

E 4 2 : R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環が、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 4 1 のいずれか一項記載の化合物。

10

【0086】

E 4 3 : R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環が、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 4 1 のいずれか一項記載の化合物。

20

【0087】

E 4 4 : R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、又はピペリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、又はピペリジニルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 4 1 のいずれか一項記載の化合物。

30

【0088】

E 4 5 : R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、又はピペリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、又はピペリジニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 4 1 のいずれか一項記載の化合物。

40

【0089】

E 4 6 : R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 4 1 のいずれか一項記載の化合物。

50

【0090】

E 47: R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 41 のいずれか一項記載の化合物。

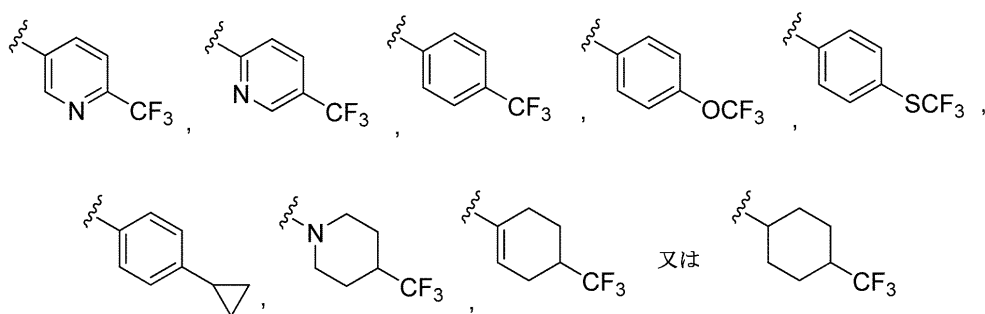
【0091】

E 48: R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 ~ E 41 のいずれか一項記載の化合物。

10

【0092】

E 49: R^{5a} が、
【化 43】

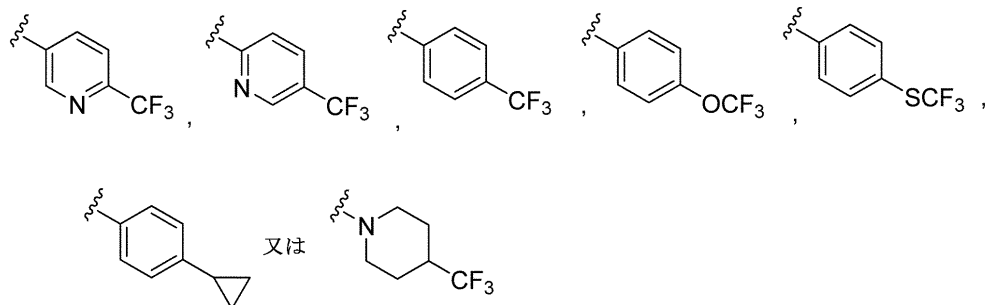


20

である、E 1 ~ E 41 のいずれか一項記載の化合物。

【0093】

E 50: R^{5b} が、
【化 44】

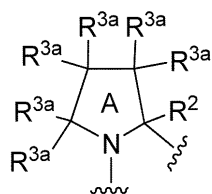


30

である、E 1 ~ E 41 のいずれか一項記載の化合物。

【0094】

E 1A :
A が、
【化 45】



40

50

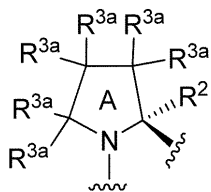
であり、Bが、 B^1 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、E1記載の化合物。

【0095】

E2A:

Aが、

【化46】



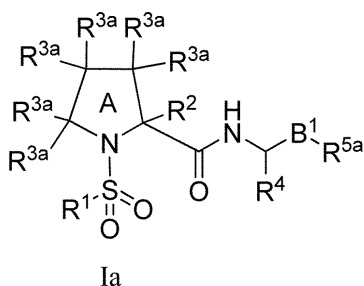
10

であり、Bが、 B^1 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、E1記載の化合物。

【0096】

E3A: 式Ia:

【化47】



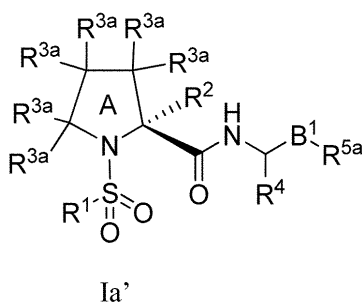
20

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E1記載の化合物。

【0097】

E4A: 式Ia':

【化48】



30

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E1記載の化合物。

【0098】

E5A: 1個の R^{3a} が、Fであり、そして、残りの R^{3a} 基が、Hである、E1A～E4Aのいずれか一項記載の化合物。

【0099】

E6A: 各 R^{3a} が、Hである、E1A～E4Aのいずれか一項記載の化合物。

【0100】

E7A: R^2 が、($C_1 - C_6$)アルキル、又はCNであり、 R^2 の任意の($C_1 - C_6$)アルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 - C_6$)アルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1A～E6Aのいずれか一項記載の化合物。

50

【0101】

E 8 A : R^2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は C N である、E 1 A ~ E 6 A のいずれか一項記載の化合物。

【0102】

E 9 A : R^2 が、 $-CH_3$ である、E 1 A ~ E 6 A のいずれか一項記載の化合物。

【0103】

E 10 A : B^1 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 9 A のいずれか一項記載の化合物。

10

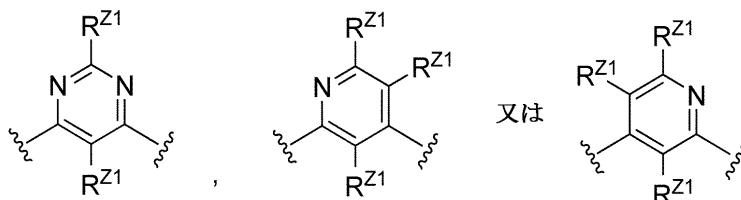
【0104】

E 11 A : B^1 が、ピリジニル又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピリジニル又はピリミジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 9 A のいずれか一項記載の化合物。

【0105】

E 12 A : B^1 が、

【化 49】



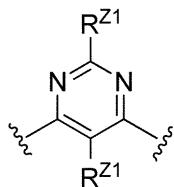
20

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される) である、E 1 A ~ E 9 A のいずれか一項記載の化合物。

【0106】

E 13 A : B^1 が、

【化 50】



30

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される) である、E 1 A ~ E 9 A のいずれか一項記載の化合物。

40

【0107】

E 14 A : B^1 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 9 A のいずれか一項記載の化合物。

【0108】

E 15 A : B^1 が、ピラゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3$

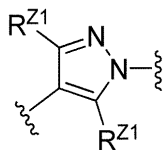
50

—C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A～E 9 A のいずれか一項記載の化合物。

【0109】

E 1 6 A： B¹ が、

【化 5 1】



10

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、(C₁—C₆) アルキル、—O (C₁—C₆) アルキル、及び (C₃—C₇) シクロアルキルから選択される) である、E 1 A～E 9 A のいずれか一項記載の化合物。

【0110】

E 1 7 A： 各 R^{Z1} が、独立して、H、ハロゲン、(C₁—C₆) アルキル、及び (C₃—C₇) シクロアルキルから選択される、E 1 2 A、E 1 3 A、又は E 1 4 A のいずれか一項記載の化合物。

【0111】

E 1 8 A： 各 R^{Z1} が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、及びシクロプロピルから選択される、E 1 2 A、E 1 A、又は E 1 4 A のいずれか一項記載の化合物。

20

【0112】

E 1 9 A： 各 R^{Z1} が、H である、E 1 2 A 又は E 1 3 A に記載の化合物。

【0113】

E 2 0 A： R⁴ が、H である、E 1 A～E 1 9 A のいずれか一項記載の化合物。

【0114】

E 2 1 A： R¹ が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹ の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、—CN、(C₁—C₆) アルキル、及び (C₁—C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A～E 2 0 A のいずれか一項記載の化合物。

30

【0115】

E 2 2 A： R¹ が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹ の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び—CN から選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A～E 2 0 A のいずれか一項記載の化合物。

【0116】

E 2 3 A： R¹ が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹ の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び—CN から選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A～E 2 0 A のいずれか一項記載の化合物。

【0117】

E 2 4 A： R¹ が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3, 4-ジフルオロフェニル、又は 3-フルオロピリジン-5-イルである、E 1 A～E 2 0 A のいずれか一項記載の化合物。

40

【0118】

E 2 5 A： R^{5a} が、フェニル、6 員ヘテロアリール、6 員複素環、又は (C₆) シクロアルキルであり、R^{5a} の任意のフェニル、6 員ヘテロアリール、6 員複素環、又は (C₆) シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆) アルキル、(C₁—C₆) ハロアルキル、—CN、(C₃—C₇) シクロアルキル、—O (C₁—C₆) アルキル、—O (C₁—C₆) ハロアルキル、—S (C₁—C₆) アルキル、及び —S (C₁—C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 A～E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

50

【0119】

E 2 6 A : R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は(C_6)シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は(C_6)シクロアルキルが、場合により、独立して、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

【0120】

E 2 7 A : R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、 $-CN$ 、(C_3-C_7)シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

10

【0121】

E 2 8 A : R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

20

【0122】

E 2 9 A : R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

【0123】

E 3 0 A : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、 $-CN$ 、(C_3-C_7)シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

30

【0124】

E 3 1 A : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

40

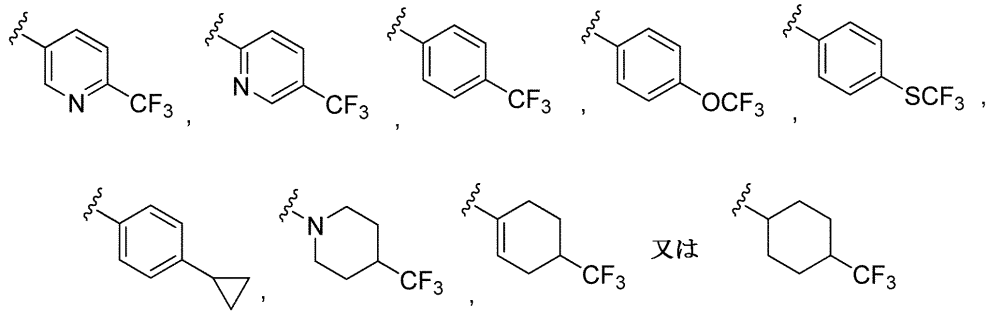
【0125】

E 3 2 A : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

【0126】

E 3 3 A : R^{5a} が、

【化 5 2】



10

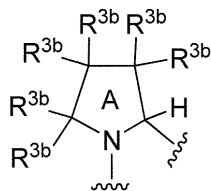
である、E 1 A ~ E 2 4 A のいずれか一項記載の化合物。

【0 1 2 7】

E 1 B :

A が、

【化 5 3】



20

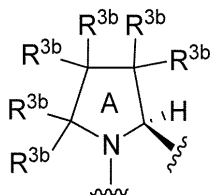
であり、B が、B² であり、そして、R⁵ が、R^{5b} である、E 1 記載の化合物。

【0 1 2 8】

E 2 B :

A が、

【化 5 4】



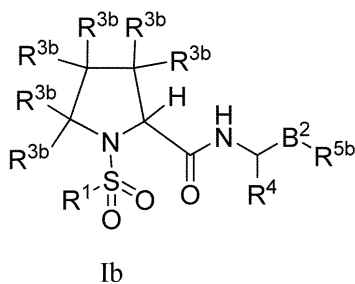
30

であり、B が、B² であり、そして、R⁵ が、R^{5b} である、E 1 記載の化合物。

【0 1 2 9】

E 3 B : 式 Ib :

【化 5 5】



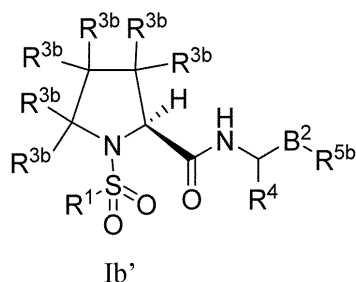
40

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0 1 3 0】

50

E 4 B : 式 Ib' :
【化 5 6】



10

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0 1 3 1】

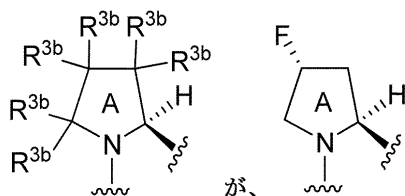
E 5 B : 1 個の R^{3b} 基が、F であり、そして、残りの R^{3b} 基が、H である、E 1 B ~ E 4 B のいずれか一項記載の化合物。

【0 1 3 2】

E 6 B :

A 基

【化 5 7】



20

である、E 2 B 又は E 4 B 記載の化合物。

【0 1 3 3】

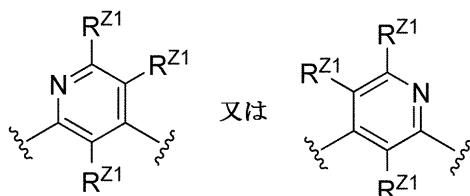
E 7 B : B² が、ピリジニルであり、B² の任意のピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 B ~ E 7 B のいずれか一項記載の化合物。

30

【0 1 3 4】

E 8 B : B² が、

【化 5 8】



40

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される) である、E 1 B ~ E 7 B のいずれか一項記載の化合物。

【0 1 3 5】

E 9 B : 各 R^{Z1} が、独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される、E 8 B 記載の化合物。

【0 1 3 6】

E 10 B : 各 R^{Z1} が、H である、E 8 B 記載の化合物。

【0 1 3 7】

50

E 1 1 B : R^4 が、Hである、E 1 B～E 1 0 Bのいずれか一項記載の化合物。

【0 1 3 8】

E 1 2 B : R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 1 Bのいずれか一項記載の化合物。

【0 1 3 9】

E 1 3 B : R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 1 Bのいずれか一項記載の化合物。

10

【0 1 4 0】

E 1 4 B : R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 1 Bのいずれか一項記載の化合物。

【0 1 4 1】

E 1 5 B : R^1 が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3, 4-ジフルオロフェニル、又は3-フルオロピリジン-5-イルである、E 1 B～E 1 1 Bのいずれか一項記載の化合物。

【0 1 4 2】

E 1 6 B : R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環が、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 5 Bのいずれか一項記載の化合物。

20

【0 1 4 3】

E 1 7 B : R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環が、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 5 Bのいずれか一項記載の化合物。

30

【0 1 4 4】

E 1 8 B : R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、又はピペリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、又はピペリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 5 Bのいずれか一項記載の化合物。

【0 1 4 5】

E 1 9 B : R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、又はピペリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、又はピペリジニルが、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 5 Bのいずれか一項記載の化合物。

40

【0 1 4 6】

E 2 0 B : R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、又はピペリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、又はピペリジニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 B～E 1 5 Bのいずれか一項記載の化合物。

【0 1 4 7】

50

E 2 1 B : R^{5b} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 B ~ E 1 5 B のいずれか一項記載の化合物。

【0148】

E 2 2 B : R^{5b} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 B ~ E 1 5 B のいずれか一項記載の化合物。

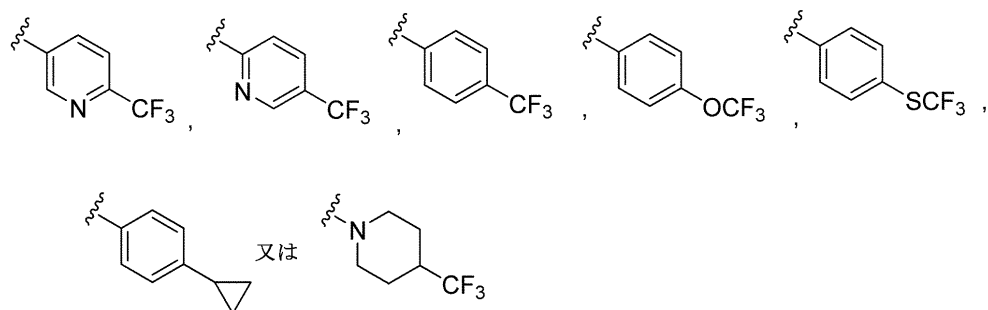
【0149】

E 2 3 B : R^{5b} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5b} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 B ~ E 1 5 B のいずれか一項記載の化合物。

【0150】

E 2 4 B : R^{5b} が、

【化 5 9】



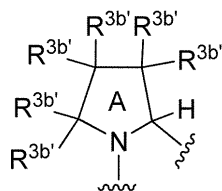
である、E 1 B ~ E 1 5 B のいずれか一項記載の化合物。

【0151】

E 1 C :

A が、

【化 6 0】



であり、B が、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、E 1 記載の化合物。

【0152】

E 2 C :

A が、

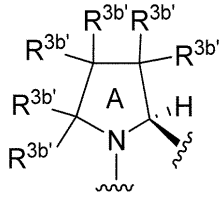
10

20

30

40

【化 6 1】

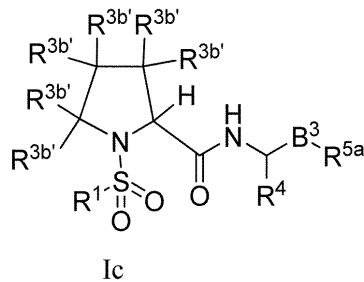


であり、Bが、 B^3 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、E 1 記載の化合物。

【0153】

E 3 C : 式 Ic :

【化 6 2】

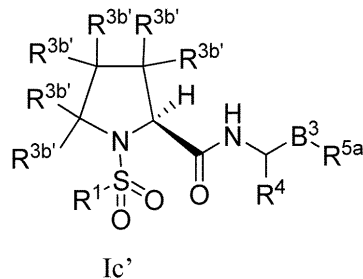


で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0154】

E 4 C : 式 Ic' :

【化 6 3】



で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0155】

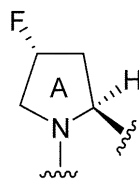
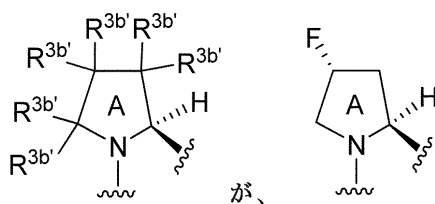
E 5 C : 1 個の $R^{3b'}$ 基が、Fであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基が、Hである、E 1 C ~ E 4 C のいずれか一項記載の化合物。

【0156】

E 6 C :

A 基

【化 6 4】



10

20

30

40

50

である、E 2 C 又は E 4 C 記載の化合物。

【0157】

E 7 C : B^3 が、ピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルであり、 B^3 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 6 C のいずれか一項記載の化合物。

【0158】

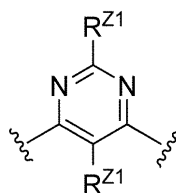
E 8 C : B^3 が、ピリミジニルであり、 B^3 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 6 C のいずれか一項記載の化合物。

10

【0159】

E 9 C : B^3 が、

【化 6 5】



20

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される) である、E 1 C ~ E 6 C のいずれか一項記載の化合物。

【0160】

E 10 C : B^3 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^3 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 6 C のいずれか一項記載の化合物。

30

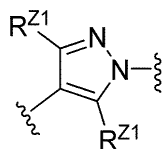
【0161】

E 11 C : B^3 が、ピラゾリルであり、 B^3 の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 6 C のいずれか一項記載の化合物。

【0162】

E 12 C : B^3 が、

【化 6 6】



40

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される) である、E 1 C ~ E 6 C のいずれか一項記載の化合物。

【0163】

E 13 C : 各 R^{Z1} が、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される、E 9 C 又は E 12 C 記載の化合物。

50

【0164】

E14C: 各 R^{Z1} が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、及びシクロプロピルから選択される、E9C又はE12C記載の化合物。

【0165】

E15C: 各 R^{Z1} が、Hである、E9C記載の化合物。

【0166】

E16C: R^4 が、Hである、E1C～E15Cのいずれか一項記載の化合物。

【0167】

E17C: R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1C～E16Cのいずれか一項記載の化合物。

10

【0168】

E18C: R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、E1C～E16Cのいずれか一項記載の化合物。

【0169】

E19C: R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、E1C～E16Cのいずれか一項記載の化合物。

20

【0170】

E20C: R^1 が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3, 4-ジフルオロフェニル、又は3-フルオロピリジン-5-イルである、E1C～E16Cのいずれか一項記載の化合物。

【0171】

E21C: R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1C～E20Cのいずれか一項記載の化合物。

30

【0172】

E22C: R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1C～E20Cのいずれか一項記載の化合物。

【0173】

40

E23C: R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1C～E20Cのいずれか一項記載の化合物。

【0174】

E24C: R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シク

50

ロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 2 0 C のいずれか一項記載の化合物。

【0175】

E 2 5 C : R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 2 0 C のいずれか一項記載の化合物。

10

【0176】

E 2 6 C : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 2 0 C のいずれか一項記載の化合物。

【0177】

E 2 7 C : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 2 0 C のいずれか一項記載の化合物。

20

【0178】

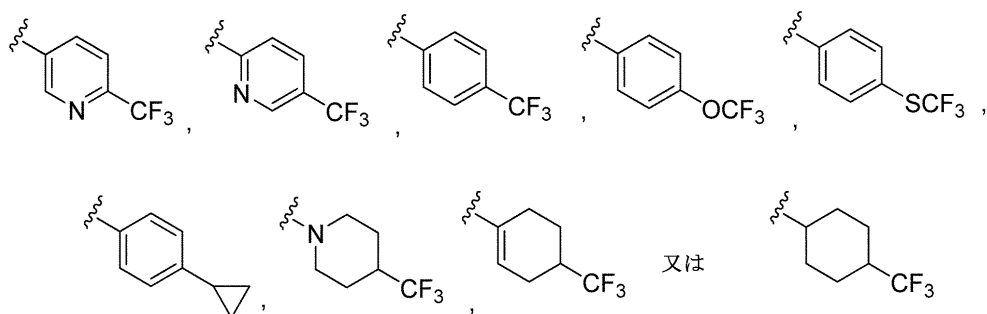
E 2 8 C : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 C ~ E 2 0 C のいずれか一項記載の化合物。

【0179】

E 2 9 C : R^{5a} が、

30

【化 6 7】



40

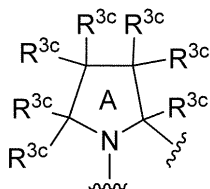
である、E 1 C ~ E 2 0 C のいずれか一項記載の化合物。

【0180】

E 1 D :

A が、

【化 6 8】



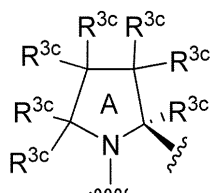
であり、Bが、B⁴であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、E 1 記載の化合物。

【0 1 8 1】

E 2 D :

Aが、

【化 6 9】

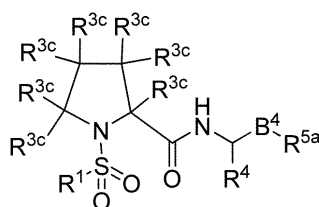


であり、Bが、B⁴であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、E 1 記載の化合物。

【0 1 8 2】

E 3 D : 式Id :

【化 7 0】



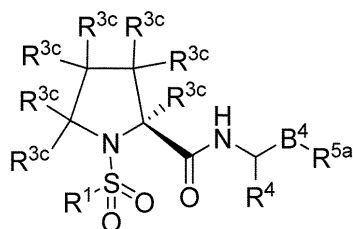
Id

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0 1 8 3】

E 4 D : 式Id' :

【化 7 1】



Id'

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0 1 8 4】

E 5 D : 異なる隣接していない炭素原子に結合している 2 個の R^{3c} 基が、一緒になって -CH₂CH₂- リンカーを形成し、そして、残りの R^{3c} 基が、それぞれ H である、

10

20

30

40

50

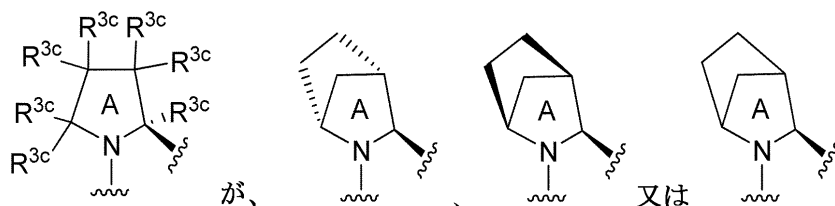
E 1 D～E 4 D のいずれか一項記載の化合物。

【0185】

E 6 D :

A 基

【化72】



10

である、E 2 D 又は E 4 D 記載の化合物。

【0186】

E 7 D : B⁴ が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルであり、B⁴ の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 D～E 6 D のいずれか一項記載の化合物。

20

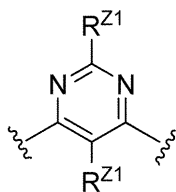
【0187】

E 8 D : B⁴ が、ピリミジニルであり、B⁴ の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 D～E 6 D のいずれか一項記載の化合物。

【0188】

E 9 D : B⁴ が、

【化73】



30

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、水素、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される) である、E 1 D～E 6 D のいずれか一項記載の化合物。

【0189】

E 10 D : 各 R^{Z1} が、独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される、E 9 D 記載の化合物。

40

【0190】

E 11 D : 各 R^{Z1} が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、及びシクロプロピルから選択される、E 9 D 記載の化合物。

【0191】

E 12 D : 各 R^{Z1} が、H である、E 9 D 記載の化合物。

【0192】

E 13 D : R⁴ が、H である、E 1 D～E 12 D のいずれか一項記載の化合物。

【0193】

E 14 D : R¹ が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹ の任意のフェニル又はチ

50

オフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1D～E13Dのいずれか一項記載の化合物。

【0194】

E15D： R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、E1D～E13Dのいずれか一項記載の化合物。

【0195】

E16D： R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、E1D～E13Dのいずれか一項記載の化合物。

10

【0196】

E17D： R^1 が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3, 4-ジフルオロフェニル、又は3-フルオロピリジン-5-イルである、E1D～E13Dのいずれか一項記載の化合物。

【0197】

E18D： R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1D～E17Dのいずれか一項記載の化合物。

20

【0198】

E19D： R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1D～E17Dのいずれか一項記載の化合物。

30

【0199】

E20D： R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1D～E17Dのいずれか一項記載の化合物。

【0200】

E21D： R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E1D～E17Dのいずれか一項記載の化合物。

40

【0201】

E22D： R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、E1

50

D～E 1 7 D のいずれか一項記載の化合物。

【0202】

E 2 3 D : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 D～E 1 7 D のいずれか一項記載の化合物。

【0203】

E 2 4 D : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 D～E 1 7 D のいずれか一項記載の化合物。

10

【0204】

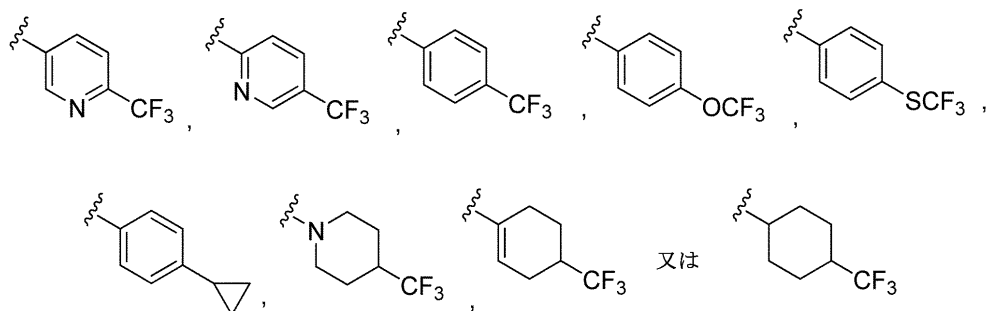
E 2 5 D : R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 D～E 1 7 D のいずれか一項記載の化合物。

【0205】

20

E 2 6 D : R^{5a} が、

【化 7 4】



30

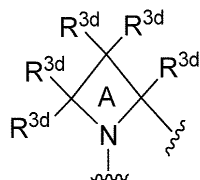
である、E 1 D～E 1 7 D のいずれか一項記載の化合物。

【0206】

E 1 E :

A が、

【化 7 5】



40

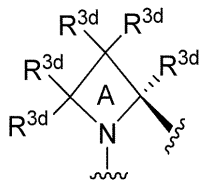
であり、B が、B¹ であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、E 1 記載の化合物。

【0207】

E 2 E :

A が、

【化 7 6】

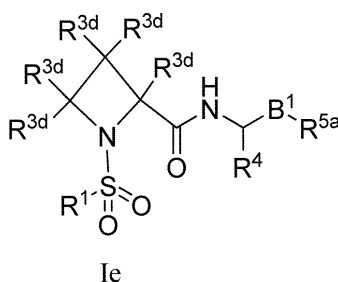


であり、Bが、B¹であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、E 1 記載の化合物。

【0 2 0 8】

E 3 E : 式Ie :

【化 7 7】



10

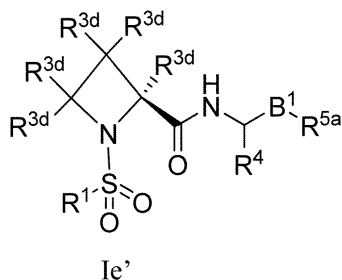
20

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0 2 0 9】

E 4 E : 式Ie' :

【化 7 8】



30

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、E 1 記載の化合物。

【0 2 1 0】

E 5 E : 1 個の R^{3d} 基が、ハロゲン又は (C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、Hである、E 1 E ~ E 5 E のいずれか一項記載の化合物。E 5 E :

【0 2 1 1】

E 6 E : 1 個の R^{3d} 基が、ハロゲンであり、そして、残りの R^{3d} 基が、Hである、E 1 E ~ E 5 E のいずれか一項記載の化合物。

40

【0 2 1 2】

E 7 E : 1 個の R^{3d} 基が、(C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、Hである、E 1 E ~ E 5 E のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 1 3】

E 8 E : 1 個の R^{3d} 基が、メチルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、Hである、E 1 E ~ E 5 E のいずれか一項記載の化合物。

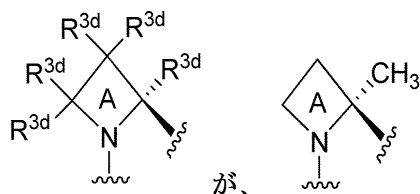
【0 2 1 4】

E 9 E :

A 基

50

【化 7 9】



である、E 2 E 又は E 4 E 記載の化合物。

【0 2 1 5】

E 1 0 E: B^1 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 9 E のいずれか一項記載の化合物。

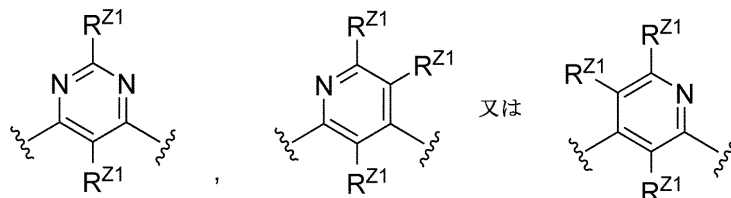
【0 2 1 6】

E 1 1 E: B^1 が、ピリジニル又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピリジニル又はピリミジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 9 E のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 1 7】

E 1 2 E: B^1 が、

【化 8 0】

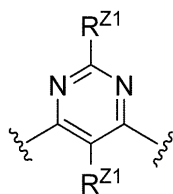


(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される) である、E 1 E ~ E 9 E のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 1 8】

E 1 3 E: B^1 が、

【化 8 1】



(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される) である、E 1 E ~ E 9 E のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 1 9】

E 1 4 E: B^1 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基

で置換されている、E 1 E～E 9 Eのいずれか一項記載の化合物。

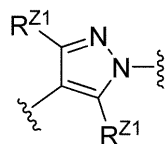
【0220】

E 1 5 E： B¹が、ピラゾリルであり、B¹の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、及び(C₃－C₇)シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 E～E 9 Eのいずれか一項記載の化合物。

【0221】

E 1 6 E： B¹が、

【化82】



10

(式中、各R^{Z1}は、独立して、H、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、及び(C₃－C₇)シクロアルキルから選択される)である、E 1 E～E 9 Eのいずれか一項記載の化合物。

【0222】

E 1 7 E： 各R^{Z1}が、独立して、H、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、及び(C₃－C₇)シクロアルキルから選択される、E 1 2 E、E 1 3 E、又はE 1 6 Eのいずれか一項記載の化合物。

20

【0223】

E 1 8 E： 各R^{Z1}が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、及びシクロプロピルから選択される、E 1 2 E、E 1 3 E、又はE 1 6 Eのいずれか一項記載の化合物。

【0224】

E 1 9 E： 各R^{Z1}が、Hである、E 1 2 E又はE 1 3 Eに記載の化合物。

【0225】

E 2 0 E： R⁴が、Hである、E 1 E～E 1 9 Eのいずれか一項記載の化合物。

【0226】

E 2 1 E： R¹が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、－CN、(C₁－C₆)アルキル、及び(C₁－C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 E～E 2 0 Eのいずれか一項記載の化合物。

30

【0227】

E 2 2 E： R¹が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び－CNから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 E～E 2 0 Eのいずれか一項記載の化合物。

【0228】

E 2 3 E： R¹が、フェニル又はチオフェニルであり、R¹の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び－CNから選択される1個以上の基で置換されている、E 1 E～E 2 0 Eのいずれか一項記載の化合物。

40

【0229】

E 2 4 E： R¹が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3,4-ジフルオロフェニル、又は3-フルオロピリジン-5-イルである、E 1 E～E 2 0 Eのいずれか一項記載の化合物。

【0230】

E 2 5 E： R^{5a}が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は(C₆)シクロアルキルであり、R^{5a}の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は(C₆)シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル

50

、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、-S (C₁ - C₆) アルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

【0231】

E 2 6 E: R^{5a} が、フェニル、6 員ヘテロアリール、6 員複素環、又は (C₆) シクロアルキルであり、R^{5a} の任意のフェニル、6 員ヘテロアリール、6 員複素環、又は (C₆) シクロアルキルが、場合により、独立して、(C₁ - C₆) ハロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

10

【0232】

E 2 7 E: R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、-S (C₁ - C₆) アルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

20

【0233】

E 2 8 E: R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、(C₁ - C₆) ハロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

【0234】

E 2 9 E: R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルであり、R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘキサニルが、場合により、独立して、-CF₃、-SCF₃、-OCF₃、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

30

【0235】

E 3 0 E: R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、-S (C₁ - C₆) アルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

【0236】

E 3 1 E: R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、(C₁ - C₆) ハロアルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-O (C₁ - C₆) ハロアルキル、及び -S (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

40

【0237】

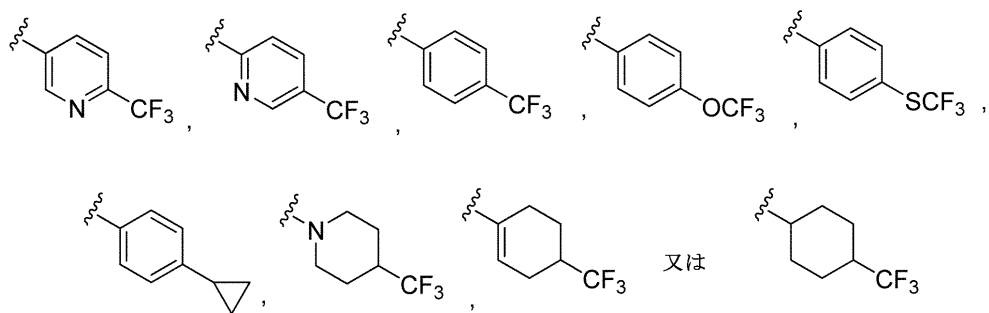
E 3 2 E: R^{5a} が、フェニル又はピリジニルであり、R^{5a} の任意のフェニル又はピリジニルが、場合により、独立して、-CF₃、-SCF₃、-OCF₃、又はシクロプロピルから選択される 1 個以上の基で置換されている、E 1 E ~ E 2 4 E のいずれか一項記載の化合物。

50

【0238】

E33E: R^{5a}が、

【化83】



10

である、E1E～E24Eのいずれか一項記載の化合物。

【0239】

別の実施態様では、式I又はIIで表される化合物は、以下の表1中の化合物又はその塩若しくは薬学的に許容し得る塩から選択される。

【0240】

【表 1】

表 1

実施例 番号	ChemDrawn による化学名	構造
1	(S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
2	(S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキサミド	
4	(2S, 4S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
3	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
5	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
6	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(3-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
14	(S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
7	(R)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
9	(2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3, 4'-ビピリジン-2'-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
8	(2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-フルオロ-6'(トリフルオロメチル)-2, 3'-ビピリジン-4-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

17	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>N</i> -((3-シクロプロピル-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
15	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>N</i> -((3-クロロ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
16	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>N</i> -((3-クロロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
18	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>N</i> -((3-クロロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(4-シアノフェニルスルホニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	
19	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
10	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>N</i> -((6-(4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
11	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
20	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル- <i>N</i> -((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
21	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
22	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((2-メチル-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

23	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)- <i>N</i> -((6-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
24	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-1-(5-クロルチオフェン-2-イルスルホニル)-4-フルオロ- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
25	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-1-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-4-フルオロ- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
26	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-1-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-4-フルオロ- <i>N</i> -((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
27	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(5-フルオロピリジン-3-イルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
28	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(5-フルオロピリジン-3-イルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
29	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(4-(tri フルオロメチルチオ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
12	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキス-1-エニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

13	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-((1 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
13	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-((1 <i>r</i> , 4 <i>S</i>)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
30	(<i>R</i>)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-(メトキシメチル)- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
31	(<i>S</i>)-2-(ジフルオロメチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
32	(<i>R</i>)-2-シアノ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
35	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
33	(1 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-2-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	
34	(1 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-2-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	
36	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)- <i>N</i> -((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	
37	(2 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-フルオロ- <i>N</i> -((5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

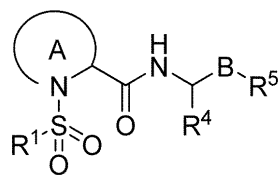
【 0 2 4 1 】

別の態様では、本発明は、本発明の第2の実施態様（実施態様「E E 1」）として以下

50

【 0 2 4 2 】

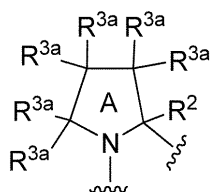
【化 8 4】



10

(1) A は、

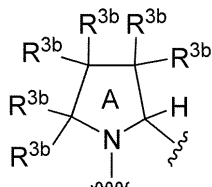
【化 8 5】



20

(2) Aは、

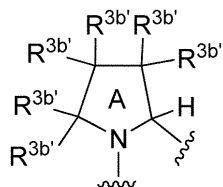
【化 8 6】



30

(3) A は、

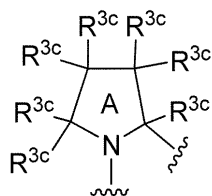
【化 8 7】



40

(4) Aは、

【化 8 8】

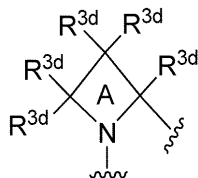


であり、Bは、 B^4 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は

(5) Aは、

10

【化 8 9】

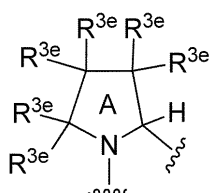


であり、Bは、 B^1 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は

(6) Aは、

20

【化 9 0】

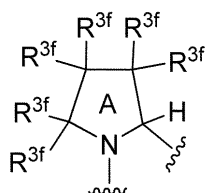


であり、Bは、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であるか；又は

(7) Aは、

30

【化 9 1】



であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

Bは、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 B^4 、又は B^5 であり；

40

B^1 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリアルであるか又は6員ヘテロアリアルであり、 B^1 の任意の5員ヘテロアリアル又は6員ヘテロアリアルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリアルから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリアルは、場合により、1個以上の (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

50

B³ は、環内に 2 個若しくは 3 個の窒素原子を含む 5 員ヘテロアリール又は環内に 2 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリールであり、B³ の任意の 5 員ヘテロアリール又は 6 員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₇) シクロアルキル、-CN、及び NR⁶₂ から選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、B³ が、ピリミジニルの 4 位及び 6 位において式 II の残部に結合しているピリミジニルである場合、R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B⁴ は、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又はフェニルであり、B⁴ の任意の 5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又はフェニルは、場合により、独立して、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び (C₃ - C₇) シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

B⁵ は、場合により、独立して、-CN、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、-O (C₁ - C₆) アルキル、及び O (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されているフェニルであり；

R¹ は、フェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールであり、R¹ の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、-CN、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R² は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、又は CN であり、R² の任意の (C₁ - C₆) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、-OH、及び -O (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

各 R^{3a} は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

1 個の R^{3b} 基は、ハロゲン、-CN、又は (C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択され；

1 個の R^{3b'} 基は、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、-CN、又は (C₁ - C₆) ハロアルキルであり、そして、残りの R^{3b'} 基は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択され；

異なる隣接していない炭素原子又は隣接している炭素原子に結合している 2 個の R^{3c} 基は、一緒になって (C₁ - C₄) アルキルリンカー又は (C₁ - C₂) アルキル-O-(C₁ - C₂) アルキルリンカーを形成し、該 (C₁ - C₄) アルキルリンカー又は (C₁ - C₂) アルキル-O-(C₁ - C₂) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3c} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

各 R^{3d} 基は、独立して、H、ハロゲン、(C₁ - C₆) アルキル、及び -CN から選択され、R^{3d} の任意の (C₁ - C₆) アルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、-OH、及び -O (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

1 個の R^{3e} 基は、ハロゲン、-CN、又は (C₁ - C₆) アルキルであり、そして、残りの R^{3e} 基は、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、及び (C₁ - C₆) ハロアルキルから選択され；

同じ炭素原子に結合している 2 個の R^{3f} 基は、一緒になって (C₂ - C₄) アルキルリンカーを形成し、該 (C₂ - C₄) アルキルリンカーは、場合により、独立して、ハロゲン及び (C₁ - C₆) アルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、残りの R^{3f} 基は、独立して、H、ハロゲン、及び (C₁ - C₆) アルキルから選択され；

R⁴ は、H、(C₁ - C₆) アルキル、又は (C₁ - C₆) ハロアルキルであり；

R⁵ は、R^{5a} 又は R^{5b} であり；

R^{5a} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しく

10

20

30

40

50

は7員の複素環、又は(C₃ - C₈)シクロアルキルであり、R^{5a}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃ - C₈)シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇)シクロアルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)ハロアルキル、-S(C₁ - C₆)アルキル、-S(C₁ - C₆)ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている-O-(C₁ - C₂)アルキル-O-から選択される1個以上の基で置換されており、該-O-(C₁ - C₂)アルキル-O-基は、R^{5a}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃ - C₈)シクロアルキルの2個の隣接する炭素原子に結合しており；

R^{5b}は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、7、若しくは8員の複素環であり、R^{5b}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)ハロアルキル、-CN、場合により1個以上のハロゲンで置換されている(C₃ - C₇)シクロアルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)ハロアルキル、-OH、-S(C₁ - C₆)アルキル、-S(C₁ - C₆)ハロアルキル、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されており、そして、R^{5b}の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)ハロアルキル、-CN、(C₃ - C₇)シクロアルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)ハロアルキル、-S(C₁ - C₆)アルキル、及び-S(C₁ - C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

各R⁶は、独立して、H又は(C₁ - C₆)アルキルである)
で表される化合物又はその塩。

【0243】

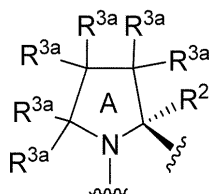
本発明の更なる実施態様は、下記の通りである。

【0244】

EE2.

(1) Aが、

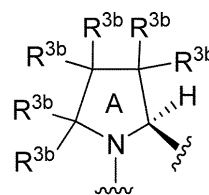
【化92】



であり、Bが、B¹であり、そして、R⁵が、R^{5a}であるか；又は

(2) Aが、

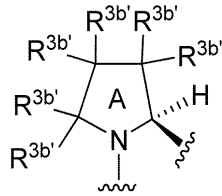
【化93】



であり、Bが、B²であり、そして、R⁵が、R^{5b}であるか；又は

(3) Aが、

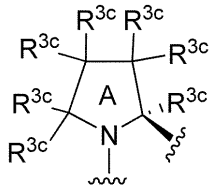
【化 9 4】



であり、Bが、B³であり、そして、R⁵が、R^{5 a}であるか；又は
 (4) Aが、

10

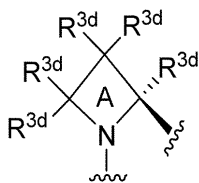
【化 9 5】



であり、Bが、B⁴であり、そして、R⁵が、R^{5 a}であるか；又は
 (5) Aが、

20

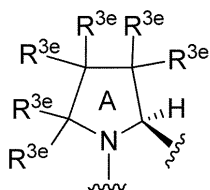
【化 9 6】



であり、Bが、B¹であり、そして、R⁵が、R^{5 a}であるか；又は
 (6) Aが、

30

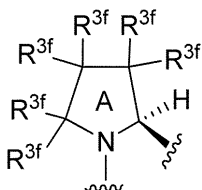
【化 9 7】



であり、Bが、B⁵であり、そして、R⁵が、R^{5 a}であるか；又は
 (7) Aが、

40

【化 9 8】



であり、Bが、B³であり、そして、R⁵が、R^{5 a}である、E E 1 記載の化合物。

【0 2 4 5】

50

EE 3. 各 R^{3a} が、独立して、H又はFである、実施態様EE 1又は実施態様EE 2記載の化合物。

【0246】

EE 4. 1個の R^{3a} が、Fであり、そして、残りの R^{3a} 基が、Hである、実施態様EE 1又は実施態様EE 2記載の化合物。

【0247】

EE 5. 各 R^{3a} が、Hである、実施態様EE 1又は実施態様EE 2記載の化合物。

【0248】

EE 6. R^2 が、($C_1 - C_6$)アルキル又はCNであり、 R^2 の任意の($C_1 - C_6$)アルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE 1～EE 5のいずれか一項記載の化合物。

10

【0249】

EE 7. R^2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、又はCNである、実施態様EE 1～EE 5のいずれか一項記載の化合物。

【0250】

EE 8. R^2 が、 $-CH_3$ である、実施態様EE 1～EE 5のいずれか一項記載の化合物。

【0251】

EE 9. B^1 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$)アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び($C_3 - C_7$)シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE 1～EE 8のいずれか一項記載の化合物。

20

【0252】

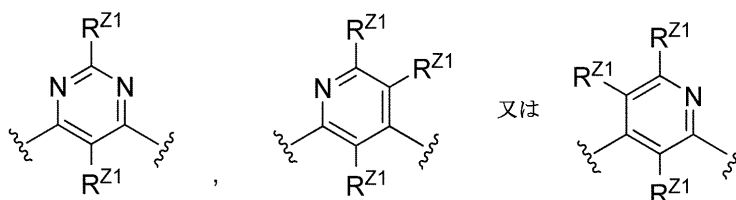
EE 10. B^1 が、ピリジニル又はピリミジニルであり、 B^1 の任意のピリジニル又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、($C_1 - C_6$)アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び($C_3 - C_7$)シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE 1～EE 8のいずれか一項記載の化合物。

【0253】

30

EE 11. B^1 が、

【化99】



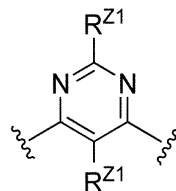
(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、($C_1 - C_6$)アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び($C_3 - C_7$)シクロアルキルから選択される)である、実施態様EE 1～EE 8のいずれか一項記載の化合物。

40

【0254】

EE 12. B^1 が、

【化 1 0 0】



(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、実施態様 EE 1～EE 8 のいずれか一項記載の化合物。

10

【0 2 5 5】

EE 1 3. B^1 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、実施態様 EE 1～EE 8 のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 5 6】

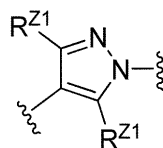
EE 1 4. B^1 が、ピラゾリルであり、 B^1 の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、実施態様 EE 1

20

【0 2 5 7】

EE 1 5. B^1 が、

【化 1 0 1】



30

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である、実施態様 EE 1～EE 8 のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 5 8】

EE 1 6. 1 個の R^{3b} 基が、Fであり、そして、残りの R^{3b} 基が、Hであり、そして、1 個の $R^{3b'}$ 基が、Fであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基が、Hである、実施態様 EE 1～EE 1 5 のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 5 9】

EE 1 6 a. 1 個の R^{3b} 基が、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基が、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択され、そして、1 個の $R^{3b'}$ 基が、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基が、独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される、実施態様 EE 1～EE 1 5 のいずれか一項記載の化合物。

40

【0 2 6 0】

EE 1 6 b. 1 個の R^{3b} 基が、ハロゲン又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^{3b} 基が、独立して、H及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され、そして、1 個の $R^{3b'}$ 基が、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり、そして、残りの $R^{3b'}$ 基が、独立して、H及び $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択される、実施態様 EE 1～EE 1 5 のいずれか一項記載の化合物。

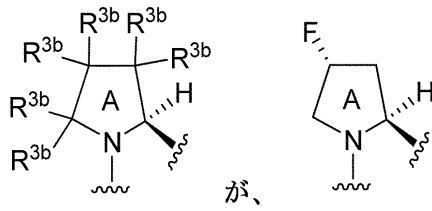
50

【0261】

EE17.

(1) A基

【化102】

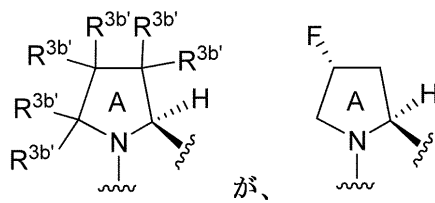


10

であり、Bが、B²であり、そして、R⁵が、R^{5b}であり；

(2) A基

【化103】

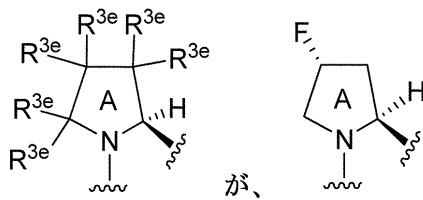


20

であり、Bが、B³であり、そして、R⁵が、R^{5a}であり；そして、

(3) A基

【化104】



30

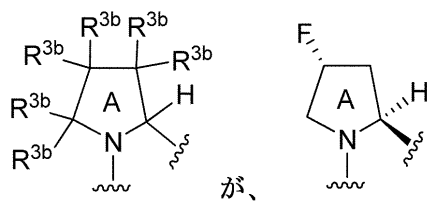
であり、Bが、B⁵であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、実施態様EE1～EE15のいずれか一項記載の化合物。

【0262】

EE17a.

(1) A基

【化105】

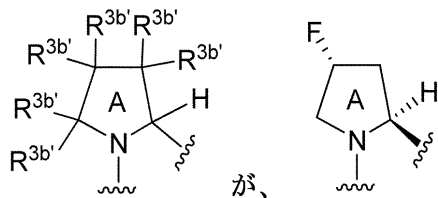


40

であり、Bが、B²であり、そして、R⁵が、R^{5b}であり；

(2) A基

【化 1 0 6】



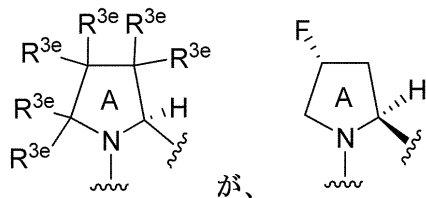
が、

であり、Bが、B³であり、そして、R⁵が、R^{5a}であり；そして、

(3) A基

10

【化 1 0 7】



が、

であり、Bが、B⁵であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、実施態様EE1～EE15のいずれか一項記載の化合物。

20

【0 2 6 3】

EE18. B²が、ピリジニルであり、B²の任意のピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル－O(C₁－C₆)アルキル、(C₃－C₇)シクロアルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－CN、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールが、場合により、1個以上の(C₁－C₆)アルキル又は(C₁－C₆)ハロアルキルで置換されている、実施態様EE1～EE17のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 6 4】

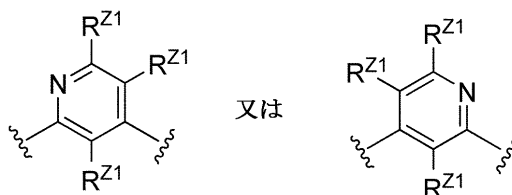
EE18a. B²が、ピリジニルであり、B²の任意のピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル－O(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－CN、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールが、場合により、1個以上の(C₁－C₆)アルキル又は(C₁－C₆)ハロアルキルで置換されている、実施態様EE1～EE17のいずれか一項記載の化合物。

30

【0 2 6 5】

EE19. B²が、

【化 1 0 8】



又は

40

各R^{Z1}が、独立して、H、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル－O(C₁－C₆)アルキル、(C₃－C₇)シクロアルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－CN、及び6員ヘテロアリールから選択され、任意の6員ヘテロアリールが、場合により、(C₁－C₆)アルキル又は(C₁－C₆)ハロアルキルで置換されている、実施態様EE1～EE17のいずれか一項記載の化

50

合物。

【0266】

EE20. B^3 が、ピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルであり、 B^3 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、又はピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されている、実施態様 EE1 ~ EE19 のいずれか一項記載の化合物。

【0267】

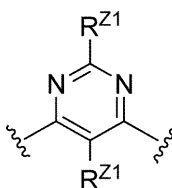
EE21. B^3 が、ピリミジニルであり、 B^3 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されている、実施態様 EE1 ~ EE19 のいずれか一項記載の化合物。

10

【0268】

EE22. B^3 が、

【化109】



20

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される) である、実施態様 EE1 ~ EE19 のいずれか一項記載の化合物。

【0269】

EE23. B^3 が、ピラゾリル又はトリアゾリルであり、 B^3 の任意のピラゾリル又はトリアゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、実施態様 EE1 ~ EE19 のいずれか一項記載の化合物。

30

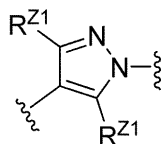
【0270】

EE24. B^3 が、ピラゾリルであり、 B^3 の任意のピラゾリルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されている、実施態様 EE1 ~ EE19 のいずれか一項記載の化合物。

【0271】

EE25. B^3 が、

【化110】



40

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される) である、実施態様 EE1 ~ EE19 のいずれか一項記載の化合物。

【0272】

EE26. 異なる隣接していない炭素原子又は異なる隣接している炭素原子に結合している 2 個の R^3_c 基が、一緒になって $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2OC$

50

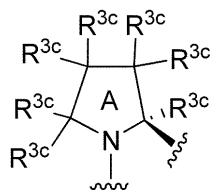
H₂—リンカーを形成し、該—CH₂—、CH₂CH₂—、又は—CH₂OCH₂—リンカーが、場合により、1個以上の独立するハロゲン原子で置換されており、そして、残りのR^{3c}基が、それぞれHである、実施態様EE1～EE25のいずれか一項記載の化合物。

【0273】

EE27.

A基

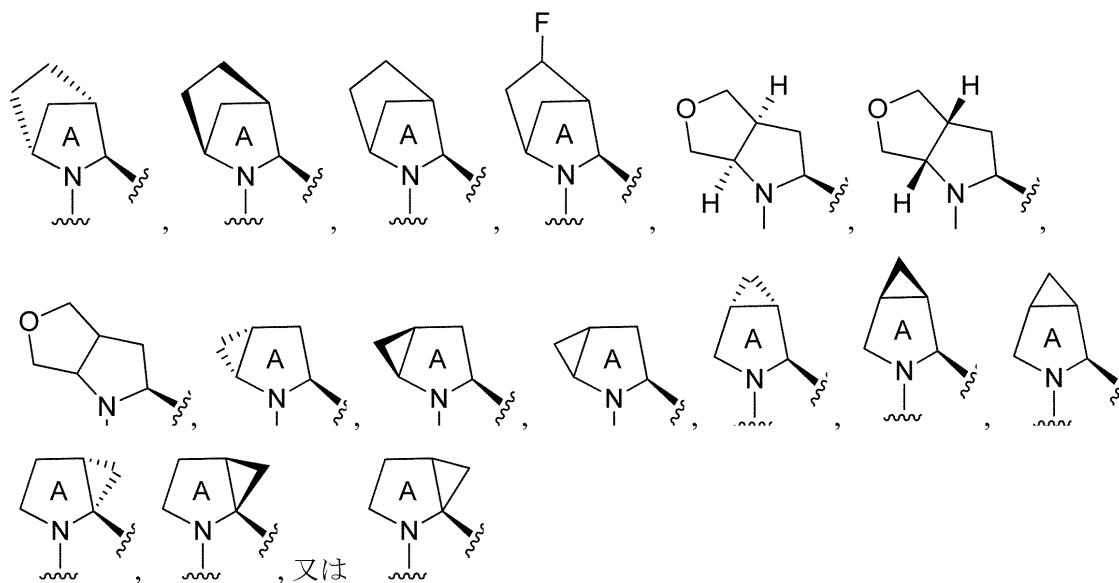
【化111】



10

が、

【化112】



20

30

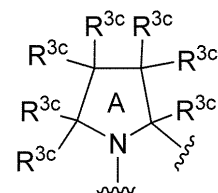
であり、Bが、B⁴であり、そして、R⁵が、R^{5a}である、実施態様EE1～EE25のいずれか一項記載の化合物。

【0274】

EE27a.

A基

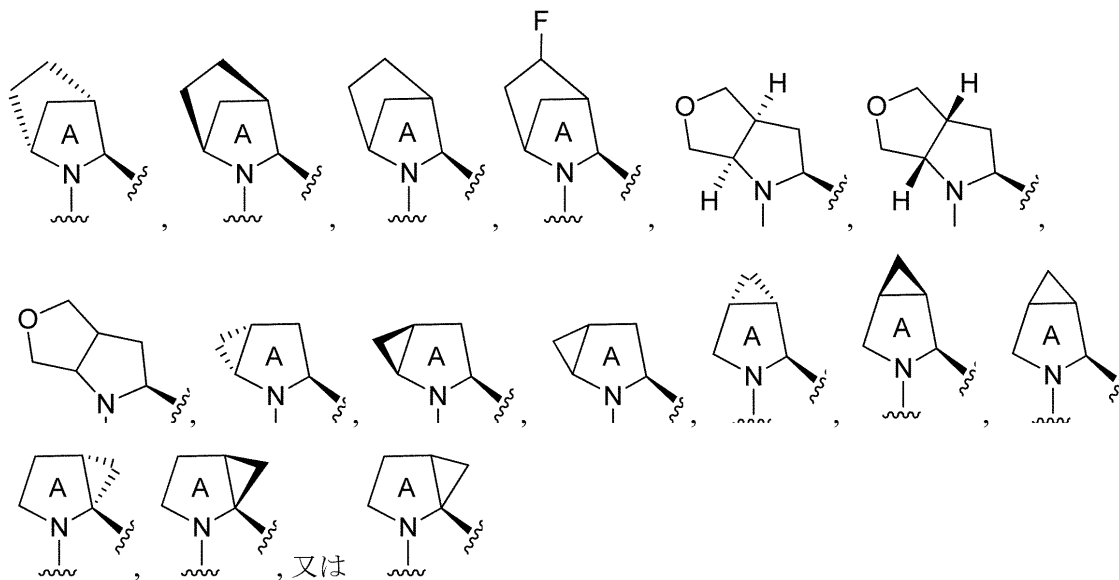
【化113】



40

が、

【化 1 1 4】



10

であり、Bが、 B^4 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、実施態様EE1～EE25のいずれか一項記載の化合物。

20

【0275】

EE28. B^4 が、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、又はフェニルであり、 B^4 の任意のピラゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、又はフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE27のいずれか一項記載の化合物。

【0276】

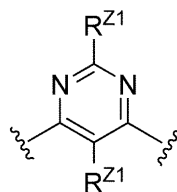
EE29. B^4 が、ピリミジニルであり、 B^4 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE27のいずれか一項記載の化合物。

30

【0277】

EE30. B^4 が、

【化 1 1 5】



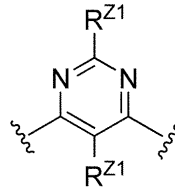
40

(式中、各 R^{Z1} は、独立して、水素、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び (C_3-C_7) シクロアルキルから選択される)である、実施態様EE1～EE27のいずれか一項記載の化合物。

【0278】

EE30a. B^4 が、

【化 1 1 6】



(式中、各 R^{Z1} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される)である
 実施態様 EE 1 ~ EE 27 のいずれか一項記載の化合物。 10

【0 2 7 9】

EE 3 1. 1 個の R^{3d} 基が、ハロゲン又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、H である、実施態様 EE 1 ~ EE 30 のいずれか一項記載の化合物。

【0 2 8 0】

EE 3 2. 1 個の R^{3d} 基が、メチルであり、そして、残りの R^{3d} 基が、H である、実施態様 EE 1 ~ EE 30 のいずれか一項記載の化合物。

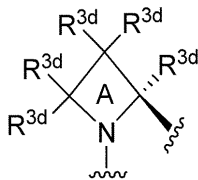
【0 2 8 1】

EE 3 3.

20

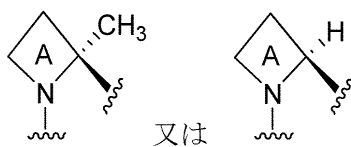
A 基

【化 1 1 7】



が、 30

【化 1 1 8】



であり、B が、 B^1 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、実施態様 EE 1 ~ EE 30 のいずれか一項記載の化合物。

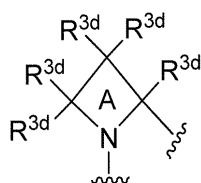
【0 2 8 2】

40

EE 3 3 a.

A 基

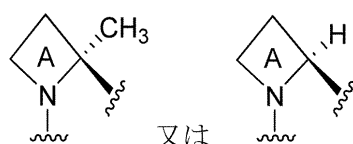
【化 1 1 9】



50

が、

【化 1 2 0】



であり、Bが、 B^1 であり、そして、 R^5 が、 R^{5a} である、実施態様EE1～EE30のいずれか一項記載の化合物。

10

【0283】

EE34. 各 R^{Z1} が、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルから選択される、実施態様EE11、EE12、EE15、EE19、EE22、EE25、又はEE30のいずれか一項記載の化合物。

【0284】

EE35. 各 R^{Z1} が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、 $O(CH_3)$ 、 $-CN$ 、2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、 $-NH(CH_3)$ 、2-メトキシエトキシ、及びシクロプロピルから選択される、実施態様EE11、EE12、EE15、EE19、EE22、EE25、又はEE30のいずれか一項記載の化合物。

20

【0285】

EE35a. 各 R^{Z1} が、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、 $-O(CH_3)$ 、 $-CN$ 、2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、2-(トリフルオロメチル)ピリニン-5-イル、 $-NH(CH_3)$ 、2-メトキシエトキシ、及びシクロプロピルから選択される、実施態様EE11、EE12、EE15、EE19、EE22、EE25、又はEE30のいずれか一項記載の化合物。

【0286】

EE36. 各 R^{Z1} が、Hである、実施態様EE12、EE22、又はEE30のいずれか一項記載の化合物。

【0287】

EE37. R^4 が、Hである、実施態様EE1～EE36のいずれか一項記載の化合物。

30

【0288】

EE38. R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE37のいずれか一項記載の化合物。

【0289】

EE39. R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、ハロゲン及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE37のいずれか一項記載の化合物。

40

【0290】

EE40. R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び $-CN$ から選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE37のいずれか一項記載の化合物。

【0291】

EE41. R^1 が、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、2-クロロチオフェン-5-イル、3,4-ジフルオロフェニル、又は3-フルオロピリジン-5-イルである、実施態様EE1～EE37のいずれか一項記載の化合物。

【0292】

EE42. R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シ

50

クロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環が、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^{6_2} から選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

10

【0293】

EE42a. R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される1個以上の基で置換されており、該 $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ が、任意の R^{5a} 基の2個の隣接している原子に結合しており；そして、 R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環が、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^{6_2} から選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

20

30

【0294】

EE43. R^{5a} が、フェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、6員複素環、又は (C_6) シクロアルキルが、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^{5b} が、フェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、6員ヘテロアリール、又は6員複素環が、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

40

【0295】

EE44. R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ[2.2.2]オクタニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ[2.2.2]オクタニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$

50

）アルキル－O（C₁－C₆）アルキル、－O（C₁－C₆）ハロアルキル、－S（C₁－C₆）アルキル、－S（C₁－C₆）ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている－O－（C₁－C₂）アルキル－O－から選択される1個以上の基で置換されており；そして、R^{5b}が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6－アザスピロ〔2. 5〕オクタン－6－イル、又は8－アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イルであり、R^{5b}の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6－アザスピロ〔2. 5〕オクタン－6－イル、又は8－アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イルが、場合により、独立して、ハロゲン、（C₁－C₆）アルキル、（C₁－C₆）ハロアルキル、CN、場合により1個以上のハロゲンで置換されている（C₃－C₇）シクロアルキル、－O（C₁－C₆）アルキル、－O（C₁－C₆）ハロアルキル、－OH、－S（C₁－C₆）アルキル、－S（C₁－C₆）ハロアルキル、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

10

【0296】

EE44. R^{5a}が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニルであり、R^{5a}の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニルが、場合により、独立して、ハロゲン、（C₁－C₆）アルキル、（C₁－C₆）ハロアルキル、－CN、（C₃－C₇）シクロアルキル、－O（C₁－C₆）アルキル、－O（C₁－C₆）アルキル－O（C₁－C₆）アルキル、－O（C₁－C₆）ハロアルキル、－S（C₁－C₆）アルキル、－S（C₁－C₆）ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている－O－（C₁－C₂）アルキル－O－から選択される1個以上の基で置換されており、該－O－（C₁－C₂）アルキル－O－が、任意のR^{5a}基の2個の隣接している原子に結合しており；そして、R^{5b}が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6－アザスピロ〔2. 5〕オクタン－6－イル、又は8－アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イルであり、R^{5b}の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6－アザスピロ〔2. 5〕オクタン－6－イル、又は8－アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イルが、場合により、独立して、ハロゲン、（C₁－C₆）アルキル、（C₁－C₆）ハロアルキル、－CN、場合により1個以上のハロゲンで置換されている（C₃－C₇）シクロアルキル、－O（C₁－C₆）アルキル、－O（C₁－C₆）ハロアルキル、－OH、－S（C₁－C₆）アルキル、－S（C₁－C₆）ハロアルキル、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

20

30

【0297】

EE45. R^{5a}が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニルであり、R^{5a}の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニルが、場合により、独立して、－F、－CHF₂、－CF₃、－SCF₃、－OCHF₂、－OCF₃、オキソ、－O－CF₂－O－、－OCH₂CH₂OCH₃、シクロプロピル、又はスピロシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、R^{5b}が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6－アザスピロ〔2. 5〕オクタン－6－イル、又は8－アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イルであり、R^{5b}の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6－アザスピロ〔2. 5〕オクタン－6－イル、又は8－

40

50

アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルが、場合により、独立して、 $-F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、シクロプロピル、又は2, 2-ジフルオロ-スピロシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

【0298】

EE46. R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり、 R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

10

【0299】

EE47. R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり、 R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルが、場合により、独立して、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

20

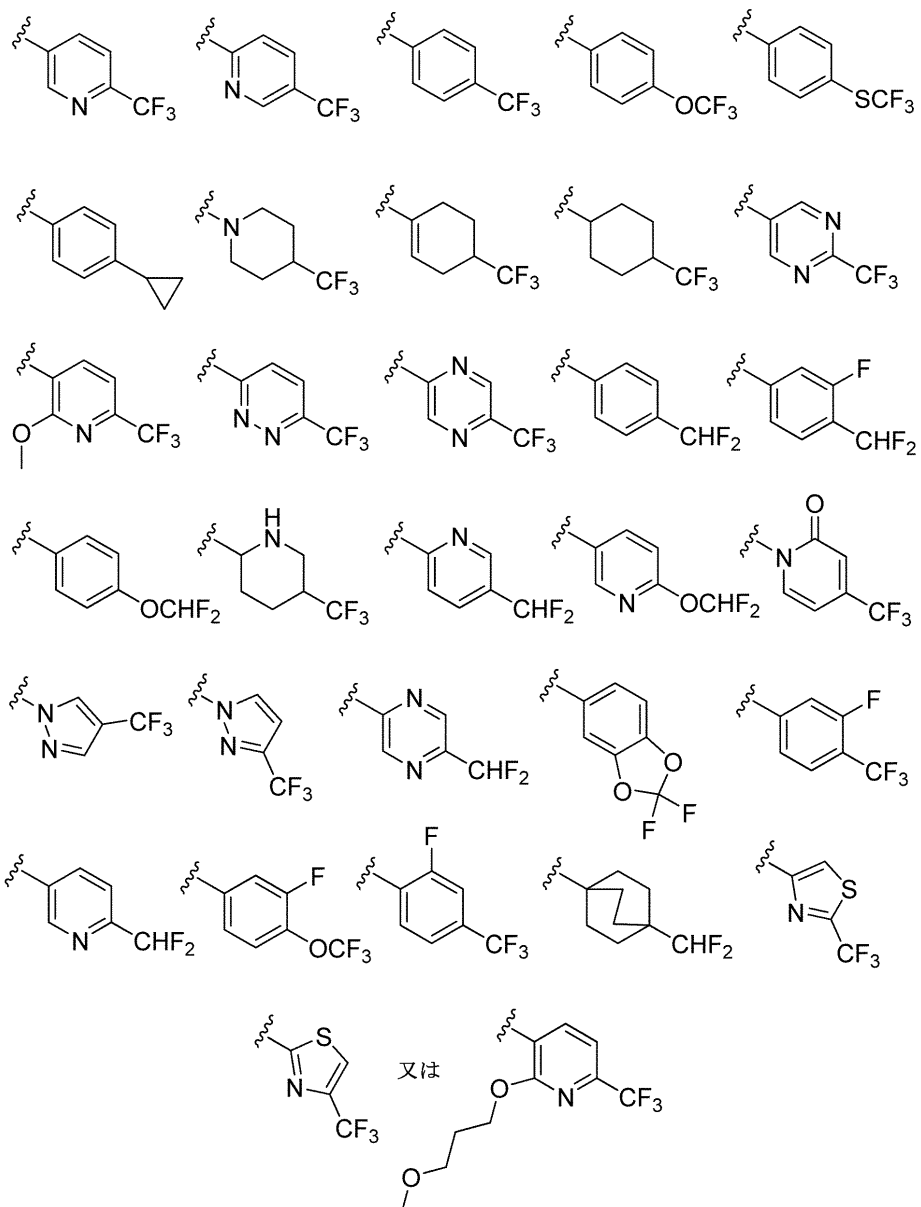
【0300】

EE48. R^{5a} 又は R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルであり、 R^{5a} 又は R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はピラジニルが、場合により、独立して、 $-F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又はシクロプロピルから選択される1個以上の基で置換されている、実施態様EE1～EE41のいずれか一項記載の化合物。

【0301】

EE49. R^{5a} が、

【化 1 2 1】



10

20

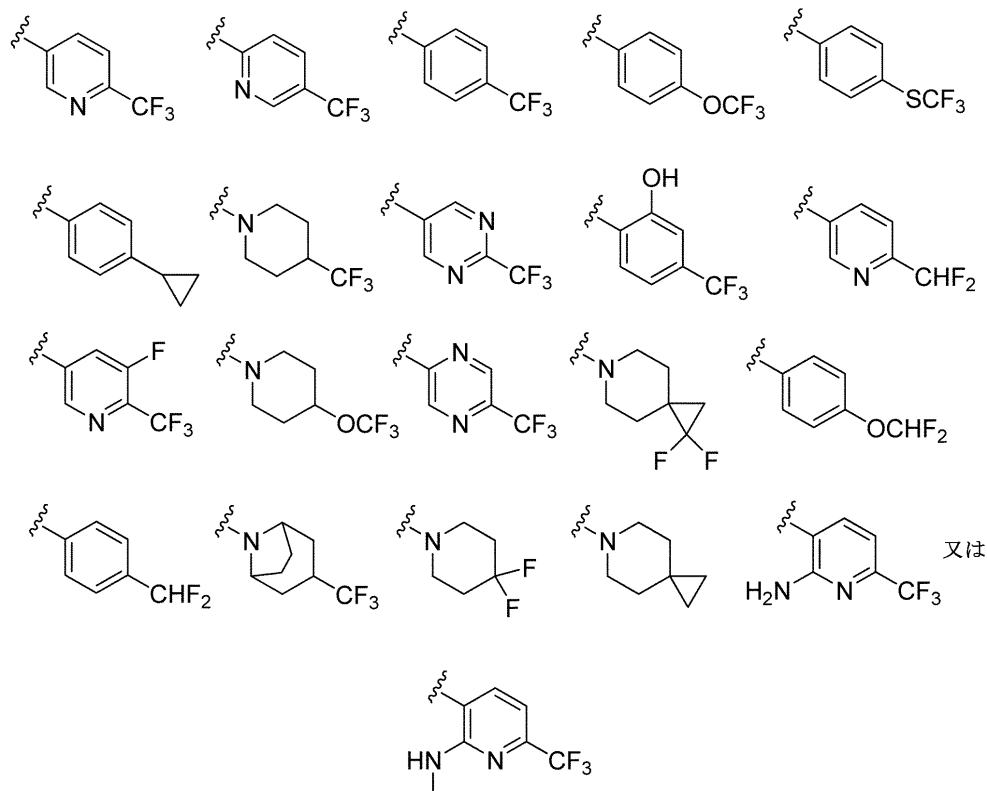
30

である、実施態様 E E 1 ～ E E 4 1 のいずれか一項記載の化合物。

【 0 3 0 2 】

$$EE50. \quad R^{5b} \text{ が、}$$

【化 1 2 2】



10

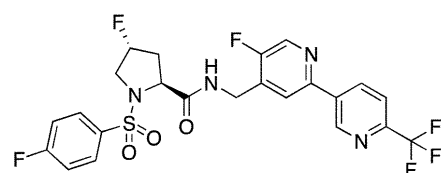
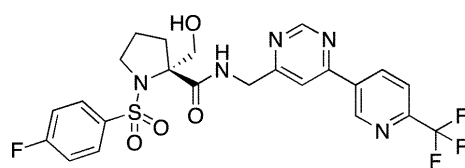
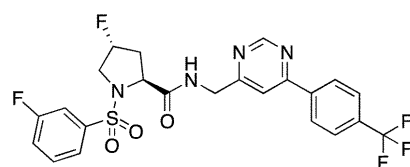
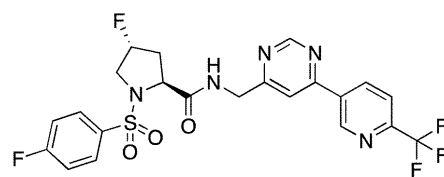
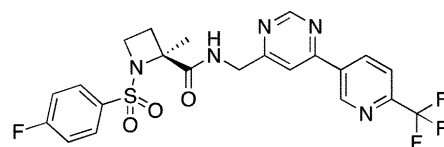
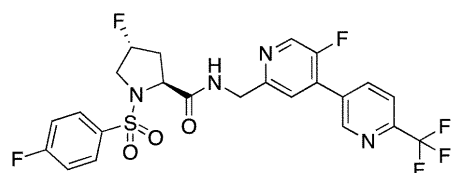
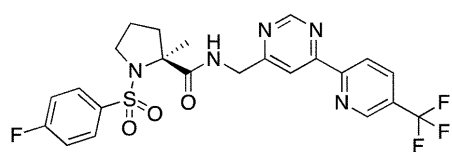
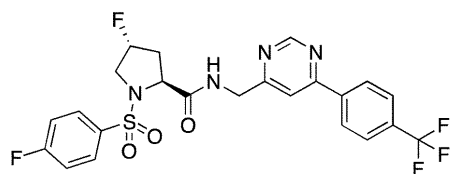
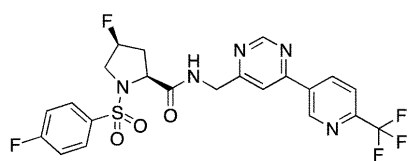
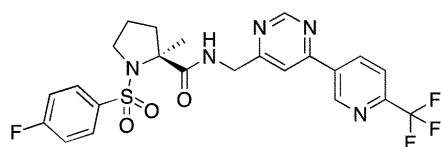
20

である、実施態様 E E 1 ～ E E 4 1 のいずれか一項記載の化合物。

【 0 3 0 3】

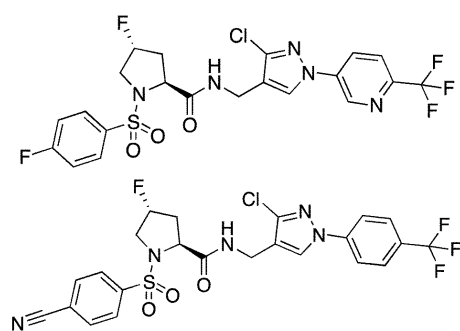
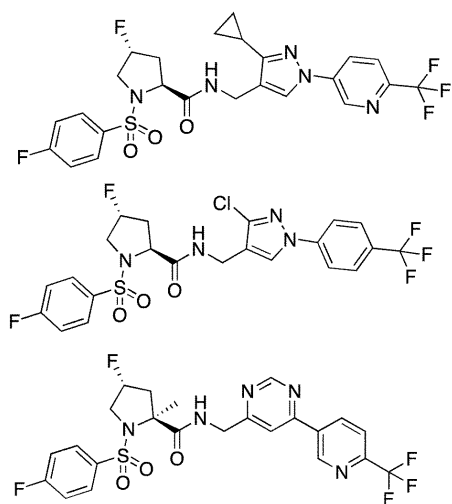
E E 5 1 .

【化 1 2 3】

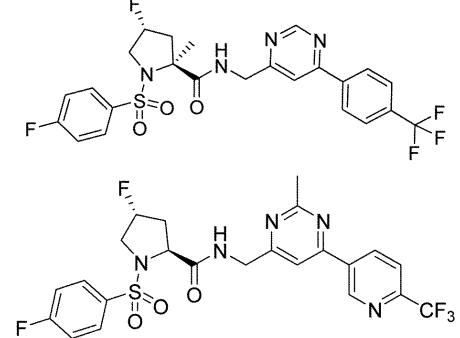
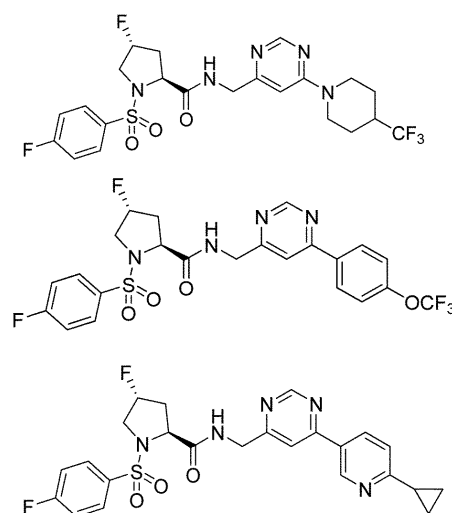


10

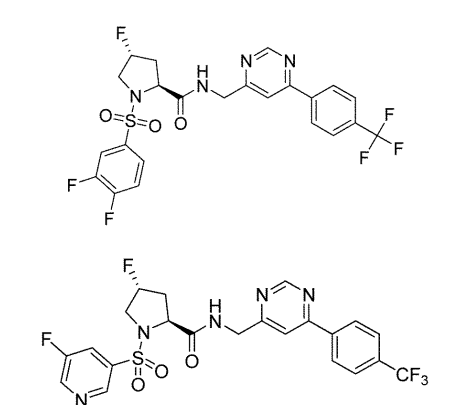
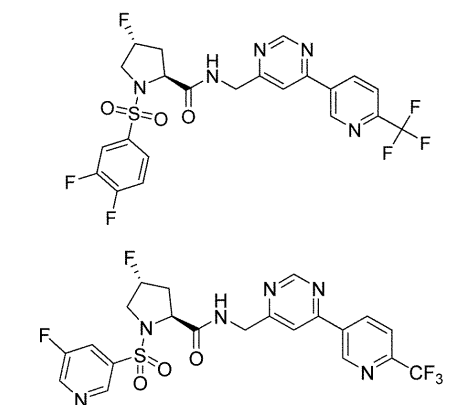
20



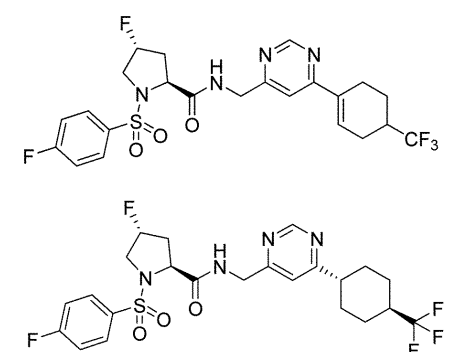
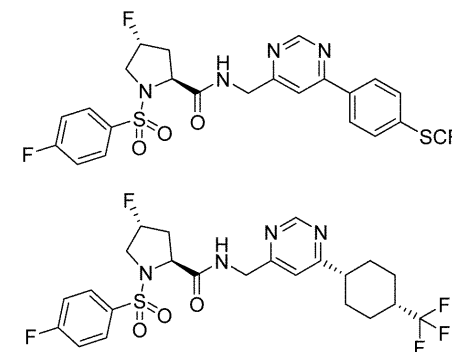
10



20

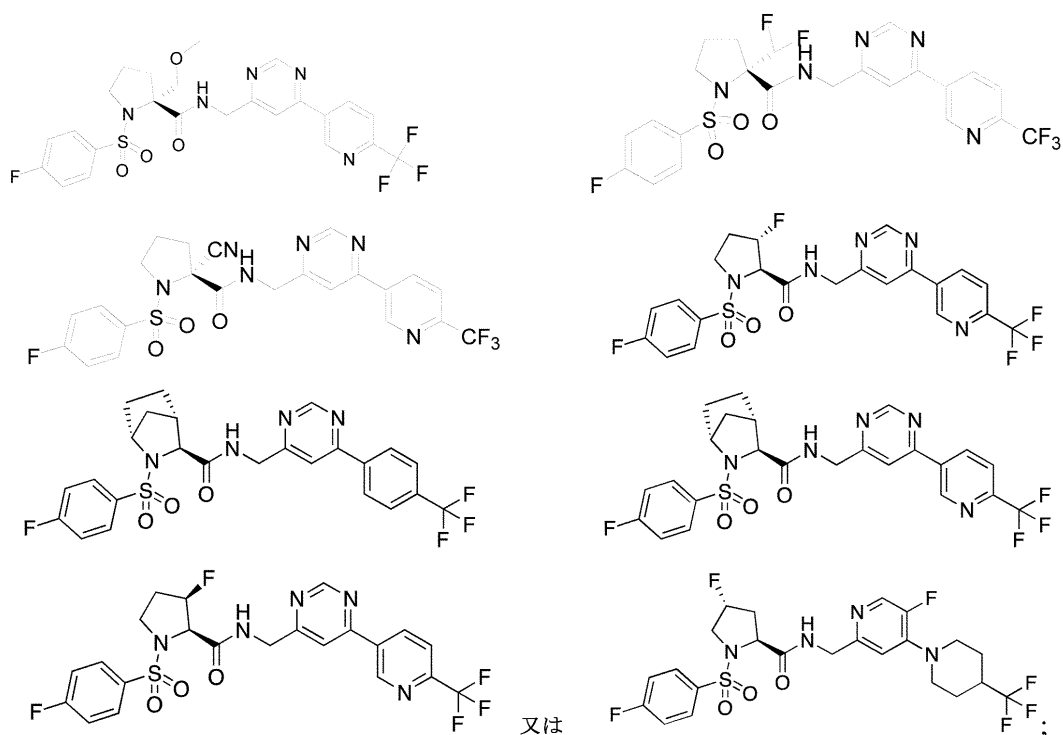


30



40

50



で表される化合物又はその塩若しくは薬学的に許容し得る塩である、実施態様 E E 1 記載の化合物。

【0304】

E E 5 2. 以下の表 2 中の化合物又はその塩若しくは薬学的に許容し得る塩から選択される、実施態様 E E 1 記載の化合物：

【0305】

【表 2】

表 2

実施例 番号	ChemDraw による化学名	構造
38	(2R, 3S)-N-[[2-シアノ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
39	(2S, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-5-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
40	(2S, 4S)-4-フルオロ-4-(フルオロメチル)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
41	(2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-5-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
42	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
43	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
44	(2S, 4R)-4-フルオロ-N-[[3-フルオロ-5-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
45	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
46	(2S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-4-メチル-N-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

47	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
48	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
49	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
50	(2S, 4R)-N-[[3-シアノ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
51	5-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	
52	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
53	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
54	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
55	(2R, 3S)-N-[[6-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

56	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド		
57	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド		10
58	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド		
59	(2S, 4R)-N-[[6-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロフェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド		20
60	(2S, 4R)-N-[[2-クロロ-6-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド		30
61	(2S, 4R)-N-[[2, 6-ビス[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド		
62	(2S, 4R)-N-[[2-クロロ-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド		40

63	(2S, 4R)-N-[[6-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
64	(2S, 4R)-N-[[6-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
65	(2S, 4R)-4-フルオロ-N-[[5-フルオロ-4-[5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
66	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)-1-ピペリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
67	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
68	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
69	(2S, 4R)-N-[[4-(2,2-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
70	(2S, 4R)-N-[[5-シアノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
71	(2S, 4R)-N-[[5-シアノ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

72	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
73	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
74	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ペリリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
75	(2S, 4R)-N-[[3-[5-(ジフルオロメチル)-2-ピリジル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
76	(2S, 4R)-N-[[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
77	(2S, 4R)-N-[[4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
78	(2S, 4R)-N-[[5-シアノ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
79	(2S, 4R)-N-[[5-シアノ-2-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
80	(6S)-5-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド	

81	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
82	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
83	(2S, 4R)-N-[[2, 6-ビス[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
84	(2S, 4R)-N-[[2-クロロ-6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
85	(2S, 4R)-4-フルオロ-N-[[3-フルオロ-5-[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1-ピリジル]フェニル]メチル]-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
86	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
87	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

88	(2S, 4R)-N-[[4-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
89	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
90	(2S, 4R)-N-[[3-[5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
91	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
92	(2S, 4R)-N-[[6-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
93	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
94	(2S, 4R)-N-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
95	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
96	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

97	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
98	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
99	(2S, 3aS, 6aR)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[3, 4-b]ピロール-2-カルボキサミド	
100	(2S, 3aR, 6aS)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[3, 4-b]ピロール-2-カルボキサミド	
101	(2S, 4R)-N-[[5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニルピロリジン-2-カルボキサミド	
102	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
103	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
104	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
105	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-(メチルアミノ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
106	(2S, 3R, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-3-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
107	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-4-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
108	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

109	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-2-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
110	(2S, 4R)-4-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
111	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
112	(2S, 4R)-N-[[3-シアノ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
113	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
114	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
115	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
116	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
117	(2S, 4R)-N-[[3,5-ジフルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
118	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
119	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
120	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

121	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
122	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
123	(1R, 3S, 5R)-2-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	
124	(3R, 6S)-2,2-ジフルオロ-5-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド	
125	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピラゾール-4-イル]メチル]-2-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
126	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-2-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
127	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-メトキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
128	(2S, 4R)-N-[[4-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
129	(2S, 4R)-N-[[4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
130	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

131	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
132	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
133	(2S, 4R)-N-[[6-[4-(ジフルオロメチル)-1-ビシクロ[2.2.2]オクタニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
134	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(3-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
135	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
136	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
137	(2S, 4R)-N-[[3-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
138	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-2-メチル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
139	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
140	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
141	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-2-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

142	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-2-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
143	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
144	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
145	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
146	(2S, 4R)-N-[[3-クロロ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピラゾール-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
147	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
148	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキセン-1-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
149	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
150	(2S, 4R)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル-4-フルオロ-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
151	(2S, 4R)-N-[[3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピラゾール-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
152	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

153	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
154	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
155	(2S, 4R)-N-[[6-(4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
156	(2S, 4R)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル-4-フルオロ-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
157	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
158	(2S, 4R)-N-[[2-クロロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
159	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
160	(2S, 4R)-N-[[2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
161	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
162	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

163	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
164	(2S, 4R)-N-[[2-シアノ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
165	(2S, 4R)-N-[[2-クロロ-6-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
166	(2R, 3S)-N-[[5-シアノ-2-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
167	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
168	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
169	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
170	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-(2-メトキシエトキシ)-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
171	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

172	(1R, 4S, 5S)-3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド	
173	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
174	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
175	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
176	(1S, 2S, 5R)-N-[[2-シアノ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	
177	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
178	(2S, 4R)-N-[[2-[2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

179	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[2-[2-(メチルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド		
180	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[5-フルオロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド		10
181	(1R, 5S)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボキサミド		20
182	(1R, 5S)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[2-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-5-カルボキサミド		
183	(1S, 2S, 5R)-3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[2-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド		30
184	(2S, 4R)-N-[5-クロロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド		
185	5-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[5-フルオロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド		40
186	(2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-5-メチル-N-[2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド		

187	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
188	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-メトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
189	(2S, 4R)-N-[[5-シアノ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
190	(2S, 4R)-4-フルオロ-N-[[3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
191	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
192	(2S, 4R)-N-[[5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	
193	(2S, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-5-メチル-N-[[2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
194	(2S)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-5,5-ジメチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
195	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	
196	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メトキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

197	(2S)-N-[[3-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]メチル]-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-アゼチジン-2-カルボキサミド	
198	(2S)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-2-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]アゼチジン-2-カルボキサミド	
199	(2S)-N-[[3-クロロ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピラゾール-4-イル]メチル]-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-アゼチジン-2-カルボキサミド	
200	(2S, 4R)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-4-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]アゼチジン-2-カルボキサミド	
201	(2S)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]アゼチジン-2-カルボキサミド	

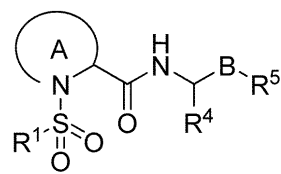
10

20

【 0 3 0 6 】

E E 5 3 . 式II :

【 化 1 2 4 】



II

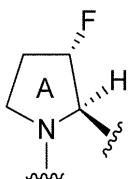
30

(式中、

Bは、B²、B³、又はB⁵であり；

(1) A基は、

【 化 1 2 5 】

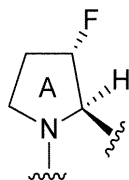


40

であり、Bは、B²であり、そして、R⁵は、R^{5b}であり；

(2) A基は、

【化 1 2 6】

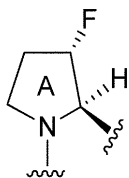


であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(3) A基は、

10

【化 1 2 7】



であり、Bは、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

20

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

30

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $O(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^4 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) ハロアルキルであり；

40

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；

R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若

50

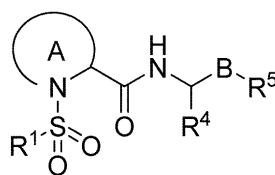
しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^{6_2} から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^6 は、H又は (C_1-C_6) アルキルである）
で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【0307】

EE54. 式II：

【化128】



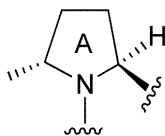
II

20

(式中、

 B は、 B^2 、 B^3 、又は B^5 であり；(1) A 基は、

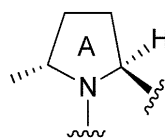
【化129】



30

であり、 B は、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であり；(2) A 基は、

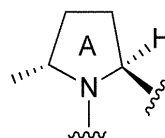
【化130】



40

であり、 B は、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；(3) A 基は、

【化131】



50

であり、Bは、B⁵であり、そして、R⁵は、R^{5a}であり；

B²は、ピリジニルであり、B²の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル－O(C₁－C₆)アルキル、(C₃－C₇)シクロアルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－CN、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の(C₁－C₆)アルキル又は(C₁－C₆)ハロアルキルで置換されており；

B³は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、B³の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、(C₃－C₇)シクロアルキル、－CN、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されており、そして、B³が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、R^{5a}は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B⁵は、場合により、独立して、－CN、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、及びO(C₁－C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R¹は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、R¹の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、－CN、(C₁－C₆)アルキル、及び(C₁－C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R⁴は、H、(C₁－C₆)アルキル、又は(C₁－C₆)ハロアルキルであり；

R^{5a}は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃－C₈)シクロアルキルであり、R^{5a}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃－C₈)シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－CN、(C₃－C₇)シクロアルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)アルキル－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)ハロアルキル、－S(C₁－C₆)アルキル、－S(C₁－C₆)ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている－O－(C₁－C₂)アルキル－O－から選択される1個以上の基で置換されており；

R^{5b}は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、R^{5b}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－CN、場合により1個以上のハロゲンで置換されている(C₃－C₇)シクロアルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)ハロアルキル、－OH、－S(C₁－C₆)アルキル、－S(C₁－C₆)ハロアルキル、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されており、そして、R^{5b}の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)ハロアルキル、－CN、(C₃－C₇)シクロアルキル、－O(C₁－C₆)アルキル、－O(C₁－C₆)ハロアルキル、－S(C₁－C₆)アルキル、及び－S(C₁－C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

R⁶は、H又は(C₁－C₆)アルキルである)
で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0308】

EE55. 式II：

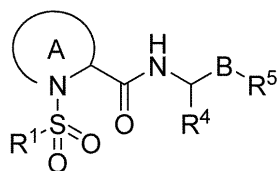
10

20

30

40

【化 1 3 2】



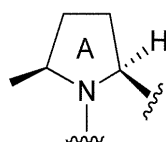
II

(式中、

Bは、B²、B³、又はB⁵であり；

(1) A基は、

【化 1 3 3】

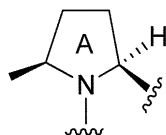


10

であり、Bは、B²であり、そして、R⁵は、R^{5b}であり；

(2) A基は、

【化 1 3 4】

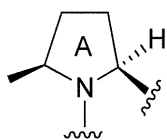


20

であり、Bは、B³であり、そして、R⁵は、R^{5a}であり；

(3) A基は、

【化 1 3 5】



30

であり、Bは、B⁵であり、そして、R⁵は、R^{5a}であり；

B²は、ピリジニルであり、B²の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル—O(C₁—C₆)アルキル、(C₃—C₇)シクロアルキル、(C₁—C₆)ハロアルキル、—CN、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の(C₁—C₆)アルキル又は(C₁—C₆)ハロアルキルで置換されており；

40

B³は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、B³の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、(C₃—C₇)シクロアルキル、—CN、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されており、そして、B³が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、R^{5a}は、ピロリジニルでも

50

置換ピロリジニルでもなく；

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、又は 6 員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^4 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり；

R^{5a} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル- $O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1 - C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^{5b} は、フェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又は 4、5、6、若しくは 7 員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、又は 4、6、7、若しくは 8 員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6 から選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の 5 員複素環は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

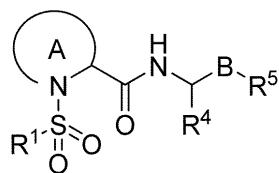
R^6 は、H 又は $(C_1 - C_6)$ アルキルである）

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0309】

EE56. 式II：

【化136】



II

(式中、

B は、 B^2 、 B^3 、又は B^5 であり；

(1) A 基は、

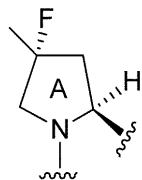
10

20

30

40

【化 1 3 7】

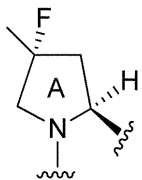


であり、Bは、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であり；

(2) A基は、

10

【化 1 3 8】

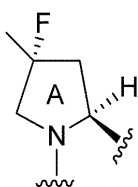


であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(3) A基は、

20

【化 1 3 9】



であり、Bは、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

30

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

40

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^4 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) ハロアルキルであり；

50

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1 - C_2)$ アルキル $-O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；

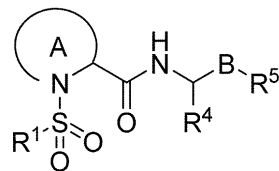
R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び NR^{6_2} から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

R^6 は、H又は $(C_1 - C_6)$ アルキルである）
で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0310】

EE57. 式II：

【化140】



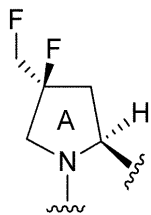
II

(式中、

Bは、 B^2 、 B^3 、又は B^5 であり；

(1) A基は、

【化141】



であり、Bは、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であり；

(2) A基は、

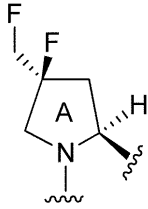
10

20

30

40

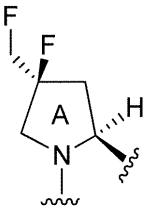
【化 1 4 2】



であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(3) A基は、

【化 1 4 3】



であり、Bは、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^4 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) ハロアルキルであり；

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；

10

20

30

40

50

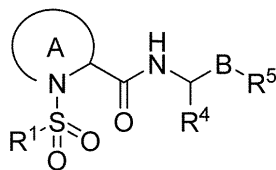
R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、 R^6 は、 H 又は (C_1-C_6) アルキルである)

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0311】

EE58. 式II：

【化144】



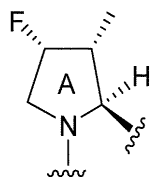
II

(式中、

B は、 B^2 、 B^3 、又は B^5 であり；

(1) A 基は、

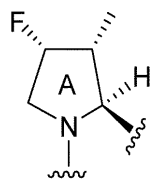
【化145】



であり、 B は、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であり；

(2) A 基は、

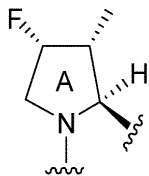
【化146】



であり、 B は、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(3) A 基は、

【化 1 4 7】



であり、 B は、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^4 は、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) ハロアルキルであり；

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；

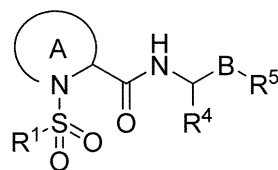
R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

R^6 は、H 又は $(C_1 - C_6)$ アルキルである)
で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0312】

EE59. 式II:

【化148】



II

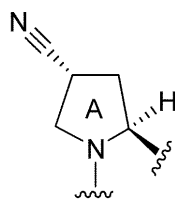
10

(式中、

B は、 B^2 、 B^3 、又は B^5 であり；

(1) A 基は、

【化149】

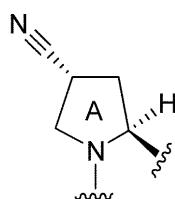


20

であり、 B は、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であり；

(2) A 基は、

【化150】

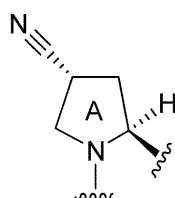


30

であり、 B は、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(3) A 基は、

【化151】



40

であり、 B は、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル- $O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の $(C_1 - C_6)$ アルキル又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルで置換されており；

50

B³は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、B³の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、(C₃—C₇)シクロアルキル、—CN、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されており、そして、B³が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、R^{5a}は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

B⁵は、場合により、独立して、—CN、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、(C₁—C₆)ハロアルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、及び—O(C₁—C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R¹は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、R¹の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、—CN、(C₁—C₆)アルキル、及び(C₁—C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R⁴は、H、(C₁—C₆)アルキル、又は(C₁—C₆)ハロアルキルであり；

R^{5a}は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃—C₈)シクロアルキルであり、R^{5a}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は(C₃—C₈)シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、(C₁—C₆)ハロアルキル、—CN、(C₃—C₇)シクロアルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)アルキル—O(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)ハロアルキル、—S(C₁—C₆)アルキル、—S(C₁—C₆)ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている—O—(C₁—C₂)アルキル—O—から選択される1個以上の基で置換されており；

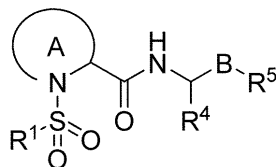
R^{5b}は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、R^{5b}の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、(C₁—C₆)ハロアルキル、—CN、場合により1個以上のハロゲンで置換されている(C₃—C₇)シクロアルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)ハロアルキル、—OH、—S(C₁—C₆)アルキル、—S(C₁—C₆)ハロアルキル、及びNR⁶₂から選択される1個以上の基で置換されており、そして、R^{5b}の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、(C₁—C₆)アルキル、(C₁—C₆)ハロアルキル、—CN、(C₃—C₇)シクロアルキル、—O(C₁—C₆)アルキル、—O(C₁—C₆)ハロアルキル、—S(C₁—C₆)アルキル、及び—S(C₁—C₆)ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

R⁶は、H又は(C₁—C₆)アルキルである)
で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0313】

EE60. 式II：

【化152】



II

(式中、

Bは、B²、B³、又はB⁵であり；

(1) A基は、

10

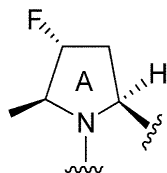
20

30

40

50

【化 1 5 3】

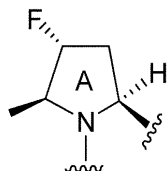


であり、Bは、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であり；

(2) A基は、

10

【化 1 5 4】

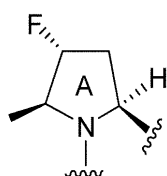


であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(3) A基は、

20

【化 1 5 5】



であり、Bは、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

30

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

40

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

R^4 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) ハロアルキルであり；

50

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1 - C_2)$ アルキル $-O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；

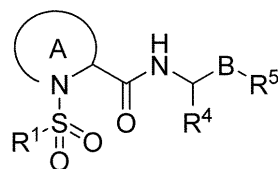
R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、及び NR^{6_2} から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；そして、

R^6 は、H又は $(C_1 - C_6)$ アルキルである）
で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0314】

EE61. 式II：

【化156】



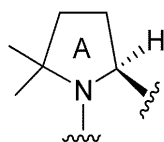
II

(式中、

Bは、 B^2 、 B^3 、又は B^5 であり；

(1) A基は、

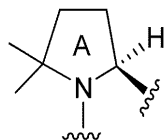
【化157】



であり、Bは、 B^2 であり、そして、 R^5 は、 R^{5b} であり；

(2) A基は、

【化158】



10

20

30

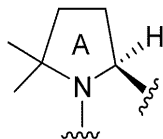
40

50

であり、Bは、 B^3 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

(3) A基は、

【化159】



10

であり、Bは、 B^5 であり、そして、 R^5 は、 R^{5a} であり；

B^2 は、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び6員ヘテロアリールから選択される1個以上の基で置換されており、任意の6員ヘテロアリールは、場合により、1個以上の (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

B^3 は、環内に2個若しくは3個の窒素原子を含む5員ヘテロアリール又は環内に2個の窒素原子を含む6員ヘテロアリールであり、 B^3 の任意の5員ヘテロアリール又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの4位及び6位において式IIの残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

20

B^5 は、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^1 は、フェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールであり、 R^1 の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、又は6員ヘテロアリールは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択される1個以上の基で置換されており；

30

R^4 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、又は (C_1-C_6) ハロアルキルであり；

R^{5a} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、4、5、6、若しくは7員の複素環、又は (C_3-C_8) シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により1個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される1個以上の基で置換されており；

40

R^{5b} は、フェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、5、6、若しくは7員の複素環であり、 R^{5b} の任意のフェニル、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、又は4、6、7、若しくは8員の複素環は、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により1個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており、そして、 R^{5b} の任意の5員複素環は、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される1個以上の基で置換されており；

50

₆) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；そして、

R^6 は、H 又は (C_1-C_6) アルキルである)

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0315】

EE62.

B^2 が、ピリジニルであり、 B^2 の任意のピリジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、及び 6 員ヘテロアリールから選択される 1 個以上の基で置換されており、任意の 6 員ヘテロアリールが、場合により、 (C_1-C_6) アルキル又は (C_1-C_6) ハロアルキルで置換されており；

B^3 が、ピリミジニルであり、 B^3 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されており；

B^5 が、場合により、独立して、 $-CN$ 、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されているフェニルであり；

R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ [2. 2. 2] オクタニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ [2. 2. 2] オクタニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル- $O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1-C_2)-O-$ から選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^{5b} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、又は 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルであり、 R^{5b} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、又は 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イルが、場合により、独立して、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-CN$ 、場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている (C_3-C_7) シクロアルキル、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-S(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^1 が、フェニル又はチオフェニルであり、 R^1 の任意のフェニル又はチオフェニルが、場合により、独立して、フルオロ、クロロ、及び $-CN$ から選択される 1 個以上の基で置換されており；そして、

R^4 が、水素である、実施態様 EE53~EE61 のいずれか一項記載の化合物。

【0316】

EE63. R^{5a} が、

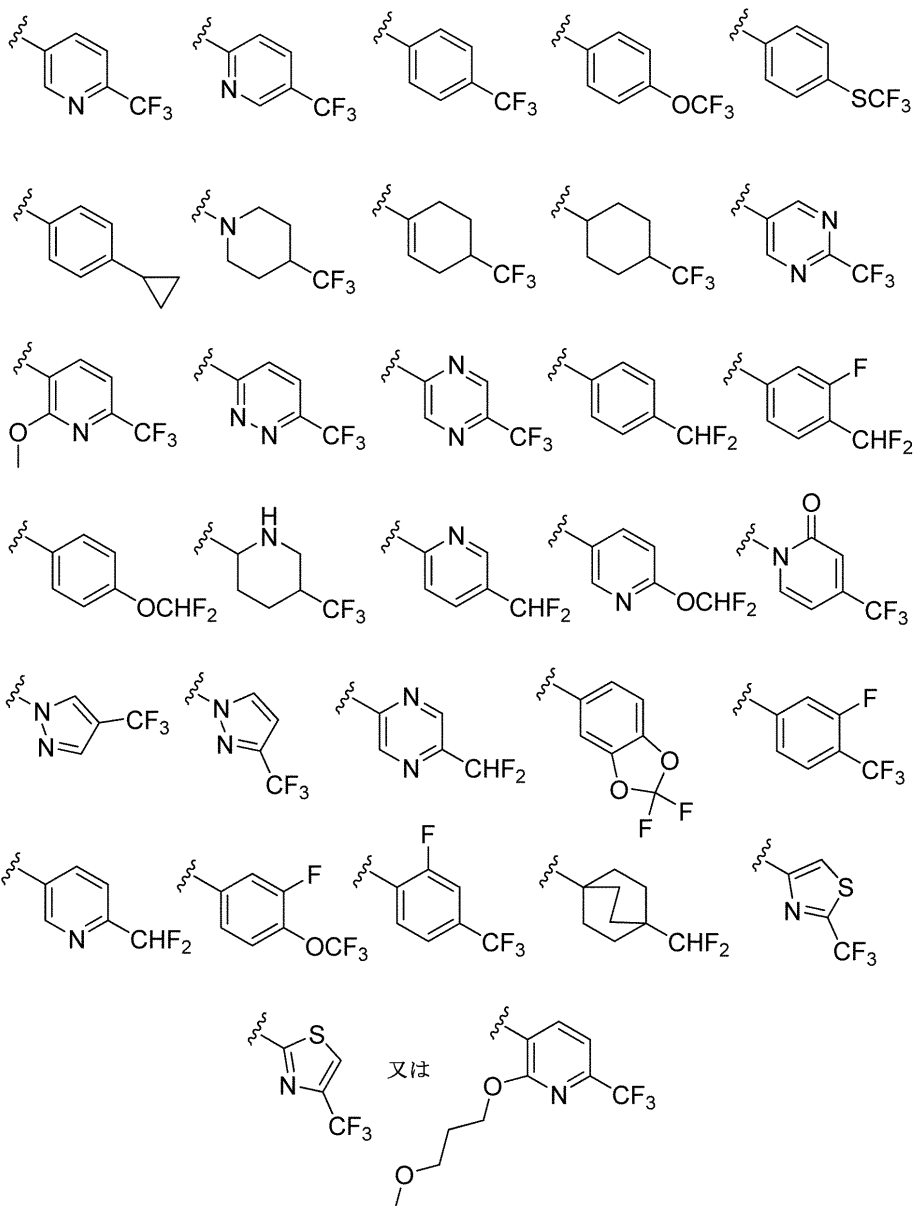
10

20

30

40

【化 1 6 0】

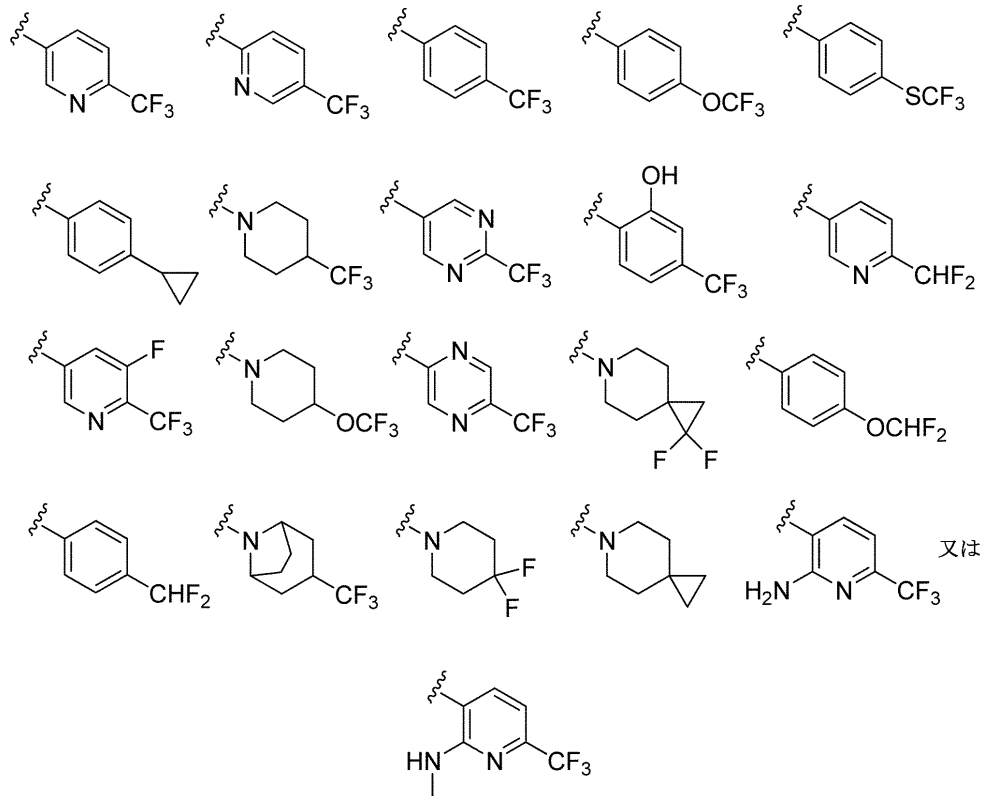


である、実施態様 E E 5 3 ~ E E 6 2 のいずれか一項記載の化合物。

【 0 3 1 7 】

E E 6 4 . R ⁵ b が、

【化 1 6 1】



10

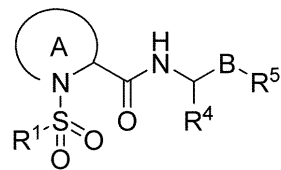
20

である、実施態様 E E 5 3 ~ E E 6 2 のいずれか一項記載の化合物。

【 0 3 1 8】

E E 6 5 . 式 II :

【化 1 6 2】



II

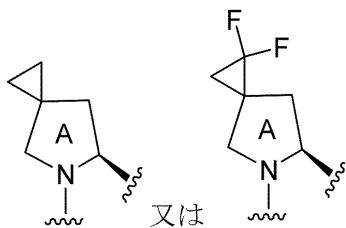
30

(式中、

B は、B³ であり；

A 基は、

【化 1 6 3】



40

であり、B は、B³ であり、そして、R⁵ は、R^{5a} であり；

B³ は、環内に 2 個若しくは 3 個の窒素原子を含む 5 員ヘテロアリール又は環内に 2 個の窒素原子を含む 6 員ヘテロアリールであり、B³ の任意の 5 員ヘテロアリール又は 6 員

50

ヘテロアリアルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されており、そして、 B^3 が、ピリミジニルの 4 位及び 6 位において式 II の残部に結合しているピリミジニルである場合、 R^{5a} は、ピロリジニルでも置換ピロリジニルでもなく；

R^1 は、フェニル、5 員ヘテロアリアル、又は 6 員ヘテロアリアルであり、 R^1 の任意のフェニル、5 員ヘテロアリアル、又は 6 員ヘテロアリアルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルから選択される 1 個以上の基で置換されており；

R^4 は、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、又は $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルであり；そして、

R^{5a} は、フェニル、5 員ヘテロアリアル、6 員ヘテロアリアル、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、5 員ヘテロアリアル、6 員ヘテロアリアル、4、5、6、若しくは 7 員の複素環、又は $(C_3 - C_8)$ シクロアルキルは、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル- $O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1 - C_2)$ アルキル- $O-$ から選択される 1 個以上の基で置換されている）

で表される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【0319】

EE66.

B^3 が、ピリミジニルであり、 B^3 の任意のピリミジニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-CN$ 、及び NR^6_2 から選択される 1 個以上の基で置換されており；そして、

R^{5a} が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ [2. 2. 2] オクタニルであり、 R^{5a} の任意のフェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、シクロヘキセニル、シクロヘキサニル、又はビシクロ [2. 2. 2] オクタニルが、場合により、独立して、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ アルキル- $O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-O(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、オキソ、及び場合により 1 個以上のハロゲンで置換されている $-O-(C_1 - C_2)-O$ アルキル- から選択される 1 個以上の基で置換されている、EE65 記載の化合物。

【0320】

EE67. R^{5a} が、

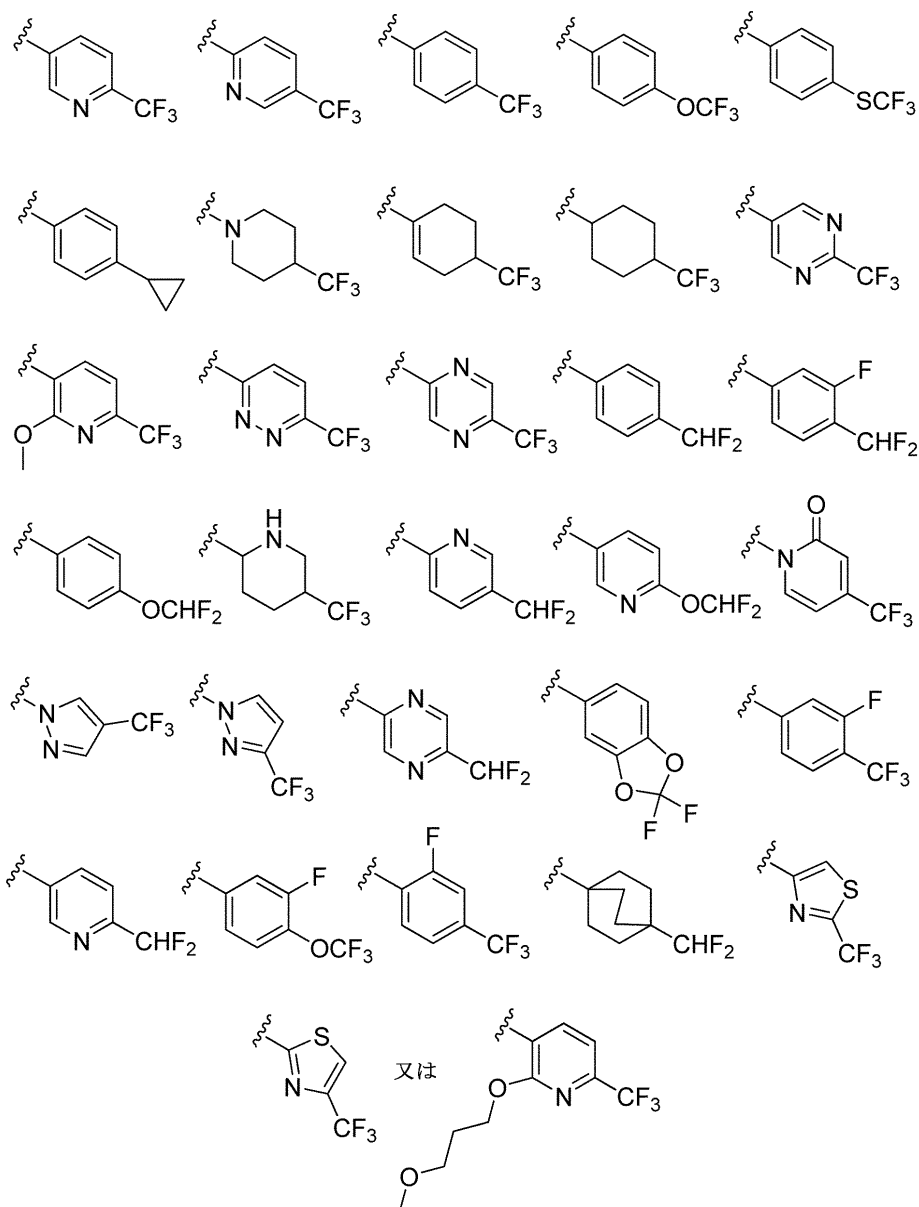
10

20

30

40

【化 1 6 4】



10

20

30

である、実施態様 E E 6 6 記載の化合物。

【0 3 2 1】

E E 6 8. 1 個の R^3 基が、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、又は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^3 基が、独立して、 H 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、及び $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ ハロアルキルから選択される、実施態様 E E 1 ~ E E 3 0 のいずれか一項記載の化合物。

40

【0 3 2 2】

E E 6 9. 1 個の R^3 基が、ハロゲン又は $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルであり、そして、残りの R^3 基が、独立して、 H 及び $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルから選択される、実施態様 E E 1 ~ E E 3 0 のいずれか一項記載の化合物。

【0 3 2 3】

本発明の別の実施態様では、式 I 又は II で表される化合物は、該化合物内の 1 個以上の原子を異なる原子量又は質量数を有する原子で置換することによって同位体標識されている。このような同位体標識（すなわち、放射標識）されている式 I 又は II で表される化合物は、本発明の範囲内であるとみなされる。式 I 又は II で表される化合物に取り込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ

50

素の同位体を含み、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I 等であるが、これらに限定されない。これら同位体標識された化合物は、例えば、イオンチャネルにおける作用部位又は作用機序、又はイオンチャネル、特に、TRPA1における薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、該化合物の有効性の判定又は測定を支援するのに有用である。特定の同位体標識された式I又はIIで表される化合物、例えば、放射性同位体を取り込むものは、薬物及び／又は基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、 ^3H 及び炭素-14、すなわち、 ^{14}C は、取り込みが容易であり、そして、検出手段が準備されていることを考慮して、この目的のために特に有用である。例えば、式I又はIIで表される化合物は、1、2、5、10、25、50、75、90、95、又は99パーセントの所与の同位体で富化してよい。

10

【0324】

ジュウテリウム、すなわち、 ^2H 等のより重い同位体で置換すると、より高い代謝安定性から得られる特定の処置上の利点、例えば、インビボにおける半減期の延長又は投与量要件の低減等を与えることができる。

【0325】

陽電子放出同位体、例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N による置換は、基質の受容体占有について調べるための陽電子放出断層撮影（PET）試験において有用であり得る。同位体標識された式I又はIIで表される化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技術によって、又は既に使用されている標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を用いて以下に記載する実施例に記載のプロセスと同様のプロセスによって調製することができる。

20

【0326】

別の実施態様では、本発明は、処置上有効な量の式I又はIIで表される化合物と薬学的に許容し得る担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0327】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書で使用するとき、用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本発明の化合物を提供する化合物を指す。更に、プロドラッグは、エクシボ環境において化学的又は生物学的方法によって本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバに入れたとき、ゆっくりと本発明の化合物に変換され得る。

30

【0328】

本発明のプロドラッグは、アミノ酸残基、又は2個以上の（例えば、2個、3個、又は4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミド結合又はエステル結合を通して本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ、又はカルボン酸基に共有結合している化合物を含む。アミノ酸残基は、一般的に3文字の記号によって表される20種の天然アミノ酸を含むが、これらに限定されず、また、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスモシン（demosine）、イソデスモシン（isodemosine）、ガンマーカルボキシグルタミン酸、馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルーアラニン、パラベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロバルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホン、及びtert-ブチルグリシンも含む。

40

【0329】

更なる種類のプロドラッグも包含される。例えば、本発明の化合物の遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化され得る。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug del

50

ivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115に概説されている通り、ヒドロキシ基をリン酸エステル、ヘミコハク酸塩、アミノ酢酸ジメチル、又はホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基等であるが、これらに限定されない基に変換することによって、プロドラッグとして誘導体化され得る。ヒドロキシ基のカルボン酸塩プロドラッグ、スルホン酸エステル、及び硫酸エステルのように、ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバミン酸塩プロドラッグも含まれる。アシル基が、場合により、エーテル、アミン、及びカルボン酸官能基を含むが、これらに限定されない基で置換されているアルキルエステルであり得るか、又はアシル基が、上記の通りアミノ酸エステルである、(アシルオキシ)メチル及び(アシルオキシ)エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化も包含される。この種のプロドラッグは、J. Med. Chem., (1996), 39:10に記載されている。より具体的な例は、(C₁ - C₆) アルカノイルオキシメチル、1 - ((C₁ - C₆) アルカノイルオキシ) エチル、1 - メチル - 1 - ((C₁ - C₆) アルカノイルオキシ) エチル、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニルオキシメチル、N - (C₁ - C₆) アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁ - C₆) アルカノイル、アルファーアミノ (C₁ - C₄) アルカノイル、アリールアシル及びアルファーアミノアシル、又はアルファーアミノアシル - アルファーアミノアシル等の基によるアルコール基の水素原子の置換を含み、各アルファーアミノアシル基は、独立して、天然のL - アミノ酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁ - C₆) アルキル)₂、又はグリコシル(炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基の除去から得られるラジカル)から選択される。

10

20

【0330】

プロドラッグ誘導体の更なる例については、例えば、a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 及び e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)を参照されたい。これらは、それぞれ、参照により具体的に本明細書に組み入れられる。

30

【0331】

更に、本発明は、本発明の化合物の代謝物を提供する。本明細書で使用するとき、「代謝物」とは、特定の化合物又はその塩の体内における代謝を通して生成された生成物を指す。このような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断等から得られ得る。

【0332】

代謝産物は、典型的に、本発明の化合物の放射標識(例えば、¹⁴C又は³H)同位体を調製し、それを、検出可能な用量(例えば、約0.5mg/kg超)でラット、マウス、モルモット、サル等の動物又はヒトに経口投与し、代謝が生じるのに十分な時間(典型的に、約30秒間~30時間)放置し、そして、尿、血液、又は他の生体試料からその変換産物を単離することによって同定される。これら生成物は、標識されているので容易に単離される(他のものは、代謝物中に残存しているエピトープに結合することができる抗体の使用によって単離される)。代謝物の構造は、例えば、MS、LC/MS、又はNMR分析等の従来の方法で決定される。一般に、代謝物の分析は、当業者に周知の従来薬物代謝試験と同じ方法で行われる。代謝産物は、インビボで他にみられない限り、本発明の化合物の処置的投与についての診断アッセイにおいて有用である。

40

【0333】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態に加えて、水和形態を含む溶媒和形態でも存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、そして、本発明の範囲内に包含されることを意図する。本発明の特定の化合物は、複数の結晶形態又は非晶形態で存

50

在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本発明によって想到される用途について等価であり、そして、本発明の範囲内に包含されることを意図する。

【0334】

医薬組成物及び投与

上に提供した化合物のうちの1個以上（その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、同位体、薬学的に許容し得る塩、又はプロドラッグを含む）に加えて、本発明は、式I又はIIで表される化合物及びその実施態様と少なくとも1つの薬学的に許容し得る担体とを含む組成物及び医薬を提供する。本発明の組成物は、患者（例えば、ヒト）においてTRPA1を選択的に阻害するために用いることができる。

【0335】

用語「組成物」とは、本明細書で使用する時、指定の成分を指定の量含む生成物に加えて、指定の量の指定の成分の組み合わせから直接又は間接的に得られる任意の生成物を包含することを意図する。「薬学的に許容し得る」とは、担体、希釈剤、又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合しなければならず、そして、そのレシピエントにとって有害であってはならないことを意味する。

【0336】

1つの実施態様では、本発明は、式I若しくはIIで表される化合物又はその実施態様、及びその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、同位体、これらの薬学的に許容し得る塩又はプロドラッグと、薬学的に許容し得る担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む医薬組成物又は医薬を提供する。別の実施態様では、本発明は、本発明の化合物を含む組成物（又は医薬）の調製を提供する。別の実施態様では、本発明は、式I若しくはIIで表される化合物又はその実施態様、及び式I若しくはIIで表される化合物又はその実施態様を含む組成物の、それを必要としている患者（例えば、ヒト患者）への投与を提供する。

【0337】

組成物は、良質の医療実施基準（good medical practice）に合致するように製剤化、調製及び投与される。この状況において考慮すべき要因は、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に公知の他の要因を含む。投与される化合物の有効量は、このような考慮事項によって決定され、そして、例えば、疼痛等の不所望の疾患又は障害を予防又は治療するために必要に応じてTRPA1活性を阻害するのに必要な最低量である。例えば、このような量は、正常細胞、又は哺乳類全身に対して毒性のある量を下回り得る。

【0338】

1つの例では、1用量当たりの非経口投与される本発明の化合物の処置上有効な量は、1日当たり約0.01～100mg/kg（患者の体重）、あるいは、例えば約0.1～20mg/kgであり、用いられる化合物の典型的な初期範囲は、0.3～15mg/kg/日である。日用量は、特定の実施態様では、単一の日用量として、又は1日に2～6回分割量で、又は徐放性形態で与えられる。70kgの成人の場合、合計日用量は、一般的に、約7mg～約1400mgになる。この投与レジメンは、最適な処置応答を与えるように調整してよい。化合物は、1日当たり1～4回、好ましくは1日当たり1回又は2回のレジメンで投与してよい。

【0339】

本発明の化合物は、任意の簡便な投与形態、例えば、錠剤、粉剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤等で投与してよい。このような組成物は、医薬製剤で慣用の成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、増量剤、及び更なる活性剤を含有してよい。

【0340】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸内、膈内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、くも膜下腔内及び硬膜外及び鼻腔内、並びに局所処置が望

10

20

30

40

50

ましい場合、病巣内投与を含む、任意の好適な手段によって投与してよい。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、脳内、眼球内、病巣内、又は皮下投与を含む。

【0341】

式 I 若しくは II で表される化合物又はその実施態様を含む組成物は、通常、標準的な業務に従って医薬組成物として製剤される。典型的な製剤は、本発明の化合物と、希釈剤、担体又は賦形剤とを混合することにより調製される。好適な希釈剤、担体及び賦形剤は、当業者に周知であり、そして、例えば、Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及び Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 に詳細に記載されている。また、製剤は、薬物（すなわち、本発明の化合物又はその医薬組成物）を美しく見せるために、又は医薬品（すなわち、医薬）の製造を補助するために、1 つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、混濁剤（opaquing agent）、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、着香剤、希釈剤及び他の公知の添加剤を含んでいてもよい。好適な担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者に周知であり、そして、緩衝剤（例えば、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸）；抗酸化剤（アスコルビン酸及びメチオニンを含む）；保存剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサヘキサメトニウムクロリド；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；アルキルパラベン（例えば、メチル又はプロピルパラベン）；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及び m-クレゾール）；低分子量（約 10 残基未満）のポリペプチド；タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチン、又はイムノグロブリン）；親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）；アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリシン）；単糖類、二糖類、及び他の炭水化物（グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む）；キレート剤（例えば、EDTA）；糖類（例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、又はソルビトール）；塩形成対イオン（例えば、ナトリウム）；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及び／又は非イオン性界面活性剤（例えば、TWEEN（商標）、PLURONICS（商標）、又はポリエチレングリコール（PEG））を含む。また、本発明の活性医薬成分（例えば、式 I 若しくは II で表される化合物又はその実施態様）は、例えば、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセル）又はマクロエマルジョンにおいて、それぞれ、コアセルベーション技術によって又は界面重合によって調製されるマイクロカプセル、例えば、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルに封入してもよい。このような技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA に開示されている。用いられる具体的な担体、希釈剤、又は賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は、一般的に、哺乳類への投与が安全であると当業者によって認められている（GRAS）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水等の非毒性水性溶媒及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。好適な水性溶媒は、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400、PEG 300）等、及びこれらの混合物を含む。許容可能な希釈剤、担体、賦形剤、及び安定剤は、使用する投与量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性であり、そして、以下を含む。

【0342】

本発明の化合物（例えば、式 I 若しくは II で表される化合物又はその実施態様）の徐放性調製品を調製することができる。徐放性調製品の好適な例は、式 I 若しくは II で表される化合物又はその実施態様を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、該

マトリクスは、例えば、フィルム又はマイクロカプセル等の成形物品の形態である。徐放性マトリクスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸及びガンマーエチル－Ｌ－グルタミン酸塩のコポリマー（Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983）、非分解性エチレン－酢酸ビニル（Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981）、例えば、LUPRON DEPOT（商標）等の分解性乳酸－グリコール酸コポリマー（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドからなる注入可能なミクロスフィア）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸（欧州特許第１３３，９８８Ａ号）を含む。また、徐放性組成物は、リポソームに封入された化合物も含み、これは、それ自体公知の方法によって調製することができる（Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985；Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980；米国特許第４，４８５，０４５号及び同第４，５４４，５４５号；並びに欧州特許第１０２，３２４Ａ号）。通常、リポソームは、脂質含量が約３０モル％超コレステロールである小さな（約２００～８００オングストローム）単層（unilamellar）型のものであり、選択される比率は、最適な療法に合わせて調整される。

【０３４３】

１つの例では、式Ⅰ若しくはⅡで表される化合物又はその実施態様は、周囲温度、適切なpH、及び所望の純度で、生理学的に許容し得る担体、すなわち、用いられる投与量及び濃度でレシピエントに非毒性である担体と混合することによって、ガレヌス投与形態に製剤化してよい。製剤のpHは、主に、具体的な用途及び化合物の濃度に依存するが、好ましくは、約３～約８の範囲である。１つの例では、式Ⅰ若しくはⅡで表される化合物（又はその実施態様）は、酢酸緩衝液中、pH５で製剤化される。別の実施態様では、式Ⅰ若しくはⅡで表される化合物又はその実施態様は無菌である。該化合物は、例えば、固体又は非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として保管してよい。

【０３４４】

経口投与に好適な本発明の化合物（例えば、式Ⅰ若しくはⅡで表される化合物又はその実施態様）の製剤は、それぞれが所定の量の本発明の化合物を含有する、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、又は錠剤等の個別の単位として調製することができる。

【０３４５】

圧縮錠剤は、任意で結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤、又は分散剤と混合された、粉末又は顆粒等の自由流動形態の活性成分を好適な機械で圧縮することによって調製することができる。湿製錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状活性成分の混合物を好適な機械で成形することによって作製できる。錠剤は、任意で、コーティングするか又は刻み目をつけてもよく、そして、任意で、該錠剤から活性成分が持続放出又は制御放出されるように製剤してもよい。

【０３４６】

経口使用のために、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性又は油性の懸濁剤、分散性散剤、又は顆粒剤、乳剤、硬又は軟カプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤、シロップ剤、又はエリキシル剤を調製することができる。経口使用を意図する本発明の化合物（例えば、式Ⅰ若しくはⅡで表される化合物又はその実施態様）の製剤は、医薬組成物の製造について当技術分野において公知の任意の方法に従って調製することができ、そして、このような組成物は、美味な調製品を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤、及び保存剤を含む１種以上の剤を含有してよい。錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容し得る賦形剤との混合物中に活性成分を含有する錠剤は、許容可能である。これら賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム又はナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はナトリウム等の不活性希釈剤；トウモロコシデンプン又はアルギン酸等の造粒剤及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン、又はアカシア等の結合剤；及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルク等の滑沢剤であってよい。錠剤は、コーティングしなくてもよく、消化管における崩壊及び吸収を遅延させてより長期間にわたって持続的に作用させるためにマイクロカプ

セル化を含む公知の技術によってコーティングしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を単独で又はワックスと共に使用してよい。

【0347】

好適な経口投与形態の例は、無水ラクトース 約90～30mg、クロスカルメロースナトリウム 約5～40mg、ポリビニルピロリドン（PVP）K30 約5～30mg、及びステアリン酸マグネシウム 約1～10mgが配合された、本発明の化合物 約1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg、及び500mgを含有する錠剤である。まず粉末状成分を混合し、次いで、PVPの溶液と混合する。得られた組成物を乾燥させ、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、そして、従来の設備を用いて錠剤形態に圧縮してよい。エアゾール製剤の例は、例えば、本発明の化合物 5～400mgを好適な緩衝剤溶液、例えば、リン酸緩衝液に溶解させ、必要に応じて、等張化剤、例えば、塩化ナトリウム等の塩を添加することによって調製することができる。該溶液を、例えば、0.2マイクロメートルのフィルタを用いて濾過して、不純物及び夾雑物を除去してよい。

10

【0348】

眼、又は例えば口及び皮膚等の他の外部組織を処置するために、製剤は、好ましくは、例えば、0.075～20%w/wの量の活性成分を含有する局所軟膏剤又はクリーム剤として塗布される。軟膏剤に製剤化するとき、活性成分をパラフィン性又は水混和性の軟膏基剤のいずれかと共に使用してよい。あるいは、活性成分を水中油型クリーム基剤と共にクリーム剤に製剤化してよい。必要に応じて、クリーム基剤の水相は、多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、及びポリエチレングリコール（PEG400を含む）、並びにこれらの混合物等の2個以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含んでよい。局所製剤は、望ましくは、皮膚又は他の患部を通した活性成分の吸収又は透過を促進する化合物を含んでよい。このような皮膚透過促進剤の例は、ジメチルスルホキシド及び関連するアナログを含む。

20

【0349】

局所製剤については、処置される末梢ニューロンに隣接している、例えば、皮膚表面、粘膜等の標的領域に、有効な量の本発明に係る医薬組成物を投与することが望ましい。この量は、一般的に、処置される領域、診断、予防、又は治療のいずれに用いられるか、症状の重篤度、及び使用される局所ビヒクルの性質に依存して、塗布1回当たり本発明の化合物 約0.0001mg～約1gである。好ましい局所調製品は、軟膏基剤 1cc当たり活性成分 約0.001～約50mgを用いる軟膏である。医薬組成物は、経皮組成物又は経皮送達デバイス（「パッチ」）として製剤化してよい。このような組成物は、例えば、裏材、活性化合物リザーバ、コントロール膜、リニア又はコンタクト型接着剤を含む。このような経皮パッチは、必要に応じて、本発明の化合物の連続パルス送達又はオンデマンド送達を提供するために用いてよい。

30

【0350】

製剤は、例えば、密閉アンプル及びバイアル等の単位用量又は多用量用の容器にパッケージ化してよく、そして、使用直前に注射用に無菌液体担体、例えば、水を添加するだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管することができる。即時注射液及び懸濁液は、既に記載した種類の無菌の散剤、顆粒剤、及び錠剤から調製される。好ましい単位用量製剤は、本明細書に上記した通りの日用量若しくは単位1日サブ用量、又はその適切な割合の活性成分を含有するものである。

40

【0351】

結合標的が脳内に位置する場合、本発明の特定の実施態様は、血液脳関門を通過するための式I若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）を提供する。特定の神経変性疾患は、血液脳関門の透過性の増大に関連しているので、式I若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）が容易に脳に導入され得る。血液脳関門が無傷のままである場合

50

、物理的方法、脂質に基づく方法、並びに受容体及びチャネルに基づく方法を含むが、これらに限定されない、該血液脳関門を横断して分子を輸送するための幾つかの当技術分野において公知のアプローチが存在する。

【0352】

血液脳関門を横断して式 I 若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）を輸送する物理的方法は、血液脳関門全体を迂回するか、又は血液脳関門に開口部を作製することを含むが、これらに限定されない。

【0353】

迂回方法は、脳への直接注入（例えば、Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002を参照）、間質注入／対流促進送達（例えば、Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994）、及び送達デバイスの脳への移植（例えば、Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003;及びGliadel Wafers（商標）, Guildford.Pharmaceuticalを参照）を含むが、これらに限定されない。

【0354】

関門に開口部を作製する方法は、超音波（例えば、米国特許公開第2002／0038086号を参照）、浸透圧（例えば、高張マニトールを投与することによって（Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N.Y., 1989））、及び例えばブラジキニン又は透過化剤A-7による透過処理（例えば、米国特許第5, 112, 596号、同第5, 268, 164号、同第5, 506, 206号、及び同第5, 686, 416号を参照）を含むが、これらに

【0355】

血液脳関門を横断して式 I 若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）を輸送する脂質に基づく方法は、血液脳関門の血管内皮上の受容体に結合する抗体結合断片に結合するリポソームに式 I 若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）を封入する（例えば、米国特許公開第2002／0025313号を参照）、及び低密度リボタンパク質粒子（例えば、米国特許公開第2004／0204354号を参照）又はアポリポタンパク質E（例えば、米国特許公開第2004／0131692号を参照）で式 I 若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）をコーティングすることを含むが、これらに限定

【0356】

血液脳関門を横断して式 I 若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）を輸送する受容体及びチャネルに基づく方法は、グルコシルコイド遮断剤を用いて血液脳関門の透過性を増大させる（例えば、米国特許公開第2002／0065259号、同第2003／0162695号、及び同第2005／0124533号を参照）；カリウムチャネルを活性化させる（例えば、米国特許公開第2005／0089473号を参照）、ABC薬物輸送体を阻害する（例えば、米国特許公開第2003／0073713号を参照）；式 I 若しくはIIで表される化合物（又はその実施態様）をトランスフェリンでコーティングし、そして、1つ以上のトランスフェリン受容体の活性を調節する（例えば、米国特許公開第2003／0129186号を参照）、及び抗体をカチオン化する（例えば、米

【0357】

脳内で使用する場合、特定の実施態様では、該化合物は、CNSの液だめ部に注入することによって連続投与することができるが、ボラス注入も許容可能である。阻害剤は、脳の脳室に投与してもよく、他の方法でCNS若しくは髄液に導入してよい。投与は、留置カテーテル及びポンプ等の連続投与手段を用いることによって実施してもよく、又は例えば、徐放性ビヒクルの脳内移植等の移植によって投与してもよい。より具体的には、該阻害剤は、慢性埋め込みカニューレを通して注入してもよく、浸透圧ミニポンプを利用して慢性的に注入してもよい。脳室に小さなチューブを通してタンパク質を送達する皮下ポンプが利用可能である。高機能ポンプは、皮膚を通して補充することができ、そして、そ

の送達速度は、外科的介入なしで設定することができる。好適な投与プロトコール及び皮下ポンプデバイス又は完全に埋め込まれた薬物送達系を通じた連続脳室内注入を含む送達系の例は、Harbaugh, J. *Neural Transm. Suppl.* 24:271, 1987及びDeYebenes et al., *Mov. Disord.* 2: 143, 1987に記載されている通り、ドーパミン、ドーパミンアゴニスト、及びコリンアゴニストをアルツハイマー病患者及びパーキンソン病の動物モデルに投与するために用いられるものである。

【0358】

適応症及び処置方法

本発明の例示的な化合物は、TRPA1活性を調節することが示されている。したがって、本発明の化合物は、TRPA1活性によって媒介される疾患及び病態を処置するために有用である。このような疾患及び病態は、疼痛（急性、慢性、炎症性、又は神経因性の疼痛）；そう痒又は様々な炎症性疾患；内耳障害；発熱又は体温調節の別の障害；気管気管支又は横隔膜の機能不全；消化器又は尿路の障害；慢性閉塞性肺疾患；失禁；及びCNSへの血流低下又はCNSの低酸素状態に関連する障害を含むが、これらに限定されない。

10

【0359】

1つの具体的な実施態様では、本発明の化合物は、特に、神経因性及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない疼痛を処置するために投与することができる。特定の種類の疼痛は、疾患又は障害と考え得るが、他の種類は、様々な疾患又は障害の症状と考え得、そして、疼痛は、様々な病因を含み得る。本発明に係るTRPA1調節剤で処置可能な疼痛の例示的な種類は、変形性関節症、回旋腱板障害、関節炎（例えば、関節リウマチ又は炎症性関節炎；Barton et al. *Exp. Mol. Pathol.* 2006, 81(2), 166-170を参照）、線維筋痛、偏頭痛、及び頭痛（例えば、群発性頭痛、副鼻腔炎性頭痛、又は緊張性頭痛；Goadsby *Curr. Pain Headache Reports* 2004, 8, 393を参照）、副鼻腔炎、口腔粘膜炎、歯痛、歯の外傷、抜歯、歯性感染、熱傷（Bolcskei et al., *Pain* 2005, 117(3), 368-376）、日焼け、皮膚炎、乾癬、湿疹、昆虫刺傷又は咬傷、筋骨格障害、骨折（bony fractures）、靱帯のねんざ、足底筋膜炎、肋軟骨炎、腱炎、滑液包炎、テニス肘、ピッチャー肘、ジャンパー膝（patellar tendonitis）、反復性緊張外傷、筋筋膜症候群、筋挫傷、筋炎、顎関節障害、切断、腰痛、脊髄損傷、頸部痛、むち打ち症、膀胱けいれん、胃腸管障害、膀胱炎、間質性膀胱炎、胆嚢炎、尿路感染症、尿管仙痛（urethral colic）、腎仙痛、咽頭炎、口唇ヘルペス、口内炎、外耳炎、中耳炎（Chan et al., *Lancet*, 2003, 361, 385）、口腔灼熱症候群、粘膜炎、食道痛、食道痙攣、腹部障害、胃食道逆流性疾患、膵炎、腸炎、過敏性腸疾患、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、結腸拡張、腹部収縮、憩室症、憩室炎、腸内ガス、痔、肛門裂傷、肛門直腸障害、前立腺炎、精巣上体炎、精巣痛、直腸炎、直腸痛、分娩、出産、子宮内膜症、月経痛、骨盤痛、外陰部痛、膣炎、口唇及び性器の感染症（例えば、単純ヘルペス）、胸膜炎、心膜炎、非心臓性胸痛、打撲傷、擦過傷、皮膚切開（Honore, P. et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, 2005, 314, 410-21）、術後痛、末梢性ニューロパシー、中枢性ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシー、急性ヘルペス神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛、舌咽神経痛、非定型顔面痛、神経根障害（radiculopathy）、HIV関連ニューロパシー、物理的神経損傷、灼熱痛、反射性交感神経性ジストロフィー、坐骨神経痛、頸部、胸部、又は腰髄の神経根症、腕神経叢障害、腰神経叢障害、神経変性障害、後頭神経痛、肋間神経痛、眼窩上神経痛、鼠径部神経痛、知覚異常性大腿神経痛、陰部大腿神経痛、手根管症候群、モートン神経腫、乳房切除後症候群、開胸術後症候群、ポリオ後症候群、ギラン・バレー症候群、レイノー症候群、冠動脈攣縮（プリンツメタル狭心症又は異型狭心症）、内臓痛覚過敏（Pomonis, J.D. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304(1), 56-62）、視床痛、癌（例えば、溶骨性肉腫を含む癌によって、放射線若しくは化学療法による癌の処置によって、又は癌に関連する神経若しくは骨病変によって引き起こされる疼痛（Menendez, L. et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H. et al., *Pain* 2005, 117, 19-29を参照）、又は骨破壊痛（G

20

30

40

50

hildardi, J.R. et al., J. Neurosci. 2005, 25, 3126-31参照))、感染症、又は代謝性疾患に関連するか、由来するか、又は引き起こされる疼痛を含む。更に、該化合物は、内臓痛、眼痛、熱痛、歯痛、カプサイシン誘導性疼痛（並びに咳嗽、流涙、及び気管支痙攣等のカプサイシンによって誘導される他の症候性病態）等の疼痛適応症を処置するために用いてよい。

【0360】

別の具体的な実施態様では、本発明の化合物は、皮膚科的又は炎症性の障害等の様々な原因に由来し得るそう痒を処置するために投与してよい。

【0361】

別の具体的な実施態様では、本発明の化合物は、腎疾患又は肝胆汁性疾患、免疫障害、薬物反応、及び未知の／特発性の病態からなる群から選択される障害を含む炎症性障害を処置するために投与してよい。本発明の剤で処置可能な炎症性障害は、例えば、炎症性腸疾患（IBO）、クローン病、及び潰瘍性大腸炎（Geppetti, P. et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y. et al., Lancet 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. et al., Neurogastroenterol. Motif., 2004, 16, 811）、変形性関節炎（Szabo, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314, 111-119）、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、重症筋無力症、多発性硬化症、強皮症、糸球体腎炎、膵炎、炎症性肝炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、ブドウ膜炎、並びにアテローム性動脈硬化症、心筋炎、心膜炎、及び脈管炎を含む炎症の心血管症状を含む。

【0362】

別の具体的な実施態様では、本発明の化合物は、内耳障害を処置するために投与してよい。このような障害は、例えば、聴覚過敏、耳鳴、前庭過敏、及び偶発性眩暈を含む。

【0363】

例えば、本発明の化合物は、例えば、喘息及びアレルギー関連免疫応答（Agopyan, N. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004, 286, L563-72; Agopyan, N. et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003, 192, 21-35）、咳嗽（例えば、急性若しくは慢性の咳嗽、又は胃食道逆流性疾患による刺激によって引き起こされる咳嗽；Laloo, U.G. et al., J. Appl. Physiol. 1995, 79(4), 1082-7を参照）、気管支痙攣、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、及び吃逆（しゃっくり）を含む気管気管支及び横隔膜の機能不全を処置するために投与してよい。

【0364】

別の具体的な実施態様では、本発明の化合物は、例えば、膀胱の過活動、炎症性痛覚過敏、膀胱の内臓反射亢進、出血性膀胱炎（Dinis, P. et al., J. Neurosci., 2004, 24, 11253-11263）、間質性膀胱炎（Sculptoreanu, A. et al., Neurosci Lett., 2005, 381, 42-46）、炎症性前立腺疾患、前立腺炎（Sanchez, M. et al., Eur J Pharmacol., 2005, 515, 20-27）、吐き気、嘔吐、腸痙攣、鼓腸、膀胱痙攣、尿意切迫、便意切迫、及び切迫性尿失禁等の消化器及び尿路の障害を処置するために投与してよい。

【0365】

別の具体的な実施態様では、本発明の化合物は、CNSへの血流低下又はCNSの低酸素状態に関連する障害を処置するために投与してよい。このような障害は、例えば、頭部外傷、脊髄損傷、血栓塞栓性又は出血性の卒中、一過性脳虚血発作、脳血管攣縮、低血糖、心停止、てんかん重積、周産期仮死、アルツハイマー病、及びハンチントン病を含む。

【0366】

他の実施態様では、本発明の化合物は、TRPA1活性を通して媒介される他の疾患、障害、又は病態、例えば、不安；学習又は記憶障害；眼関連障害（例えば、緑内障、視力喪失、眼圧上昇、及び結膜炎）；禿頭症（例えば、発毛を刺激することによる）；糖尿病（インスリン抵抗性糖尿病又はインスリンの感受性若しくは分泌によって媒介される糖尿病の病態を含む）；肥満（例えば、食欲抑制を通して）；消化不良；胆石仙痛；腎仙痛；膀胱痛症候群；食道の炎症；上気道疾患；尿失禁；急性膀胱炎；及び毒物注入（例えば、クラゲ、クモ、エイの毒物注入を含む、海産物、ヘビ、又は昆虫の刺傷又は咬傷）を処置

するために投与してよい。

【0367】

1つの具体的な実施態様では、本発明の化合物は、疼痛（急性、慢性、神経因性、及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない）、炎症痛、そう痒、咳嗽、喘息、又は炎症性腸疾患を処置するために投与される。

【0368】

別の実施態様では、本発明は、神経因性疼痛又は炎症痛を処置する方法であって、処置上有効な量の式 I 又は II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 C ～ E 2 9 C、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む方法を提供する。

10

【0369】

別の実施態様では、本発明は、TRPA1 活性を調節するための、式 I 若しくは II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 C ～ E 2 9 C、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0370】

別の実施態様では、本発明は、医学療法において使用するための、式 I 若しくは II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 C ～ E 2 9 C、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

20

【0371】

別の実施態様では、本発明は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、アレルギー性鼻炎、及び気管支痙攣から選択される呼吸器疾患を処置する方法であって、処置上有効な量の式 I 又は II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 C ～ E 2 9 C、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）を、それを必要としている被験体に投与する工程を含む方法を提供する。

【0372】

別の実施態様では、本発明は、呼吸器疾患を治療又は予防するための、式 I 若しくは II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

30

【0373】

別の実施態様では、本発明は、呼吸器疾患を治療又は予防するための医薬を調製するための、式 I 若しくは II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 C ～ E 2 9 C、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。

【0374】

別の実施態様では、本発明は、式 I 若しくは II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 C ～ E 2 9 C、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩を哺乳類に投与することを含む、哺乳類（例えば、ヒト）における呼吸器疾患を処置する方法を提供する。

40

【0375】

別の実施態様では、本発明は、式 I 若しくは II で表される化合物（例えば、上記 E 1 ～ E 5 0、E 1 A ～ E 3 3 A、E 1 B ～ E 2 4 B、E 1 C ～ E 2 9 C、E 1 D ～ E 2 6 D、E 1 E ～ E 3 3 E、表 1、表 2、又は E E 1 ～ E E 6 7 のいずれか 1 つに記載の化合物）又はその塩を TRPA1 と接触させることを含む、TRPA1 活性を調節する方法を提供

50

する。

【0376】

別の実施態様では、本発明は、TRPA1活性によって媒介される疾患又は病態を治療又は予防するための、式I若しくはIIで表される化合物（例えば、上記E1～E50、E1A～E33A、E1B～E24B、E1C～E29C、E1D～E26D、E1E～E33E、表1、表2、又はEE1～EE67のいずれか1つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。この実施態様の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛（急性、慢性、神経因性、及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない）、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱又は体温調節の別の障害、気管気管支又は横隔膜の機能不全、消化器又は尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素状態に関連する障害である。この実施態様の特定の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛（急性、慢性、神経因性、及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない）、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

10

【0377】

別の実施態様では、本発明は、TRPA1活性によって媒介される疾患又は病態を治療又は予防するための、医薬を調製するための式I若しくはIIで表される化合物（例えば、上記E1～E50、E1A～E33A、E1B～E24B、E1C～E29C、E1D～E26D、E1E～E33E、表1、表2、又はEE1～EE67のいずれか1つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。この実施態様の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛（急性、慢性、神経因性、及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない）、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱又は体温調節の別の障害、気管気管支又は横隔膜の機能不全、消化器又は尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素状態に関連する障害である。この実施態様の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛（急性、慢性、神経因性、及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない）、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

20

【0378】

別の実施態様では、本発明は、式I若しくはIIで表される化合物（例えば、上記E1～E50、E1A～E33A、E1B～E24B、E1C～E29C、E1D～E26D、E1E～E33E、表1、表2、又はEE1～EE67のいずれか1つに記載の化合物）又はその薬学的に許容し得る塩を哺乳類に投与することを含む、哺乳類（例えば、ヒト）におけるTRPA1活性によって媒介される疾患又は病態を処置する方法を提供する。この実施態様の特定の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛（急性、慢性、神経因性、及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない）、そう痒、炎症性疾患、内耳障害、発熱又は体温調節の別の障害、気管気管支又は横隔膜の機能不全、消化器又は尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素状態に関連する障害である。この実施態様の特定の態様内において、該疾患又は病態は、疼痛（急性、慢性、神経因性、及び炎症性の疼痛を含むが、これらに限定されない）、関節炎、そう痒、咳嗽、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

30

【0379】

1つの態様では、本発明の化合物は、インビボにおけるラットの薬物動態（PK）試験において関連化合物よりも驚くほど優れた安定性を示す。一フッ素化、具体的には、プロリン環の4位における一フッ素化が、該化合物の安定性を強化し、その結果、該化合物は、他の関連化合物ほど速やかには血液からクリアランスされない。例えば、プロリンの3位における一フッ素化化合物、（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-N-[[6-[[6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドは、以下に示す通り、関連する二フッ素化、非フッ素化、及び3-フッ素化された化合物に比べて最も高い安定性（最も遅いクリアランス）を有する。

40

【0380】

50

【表 3】

構造	名称	ラット PK Clp (ml/分/kg)
	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	15
	(2S)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	98
	(2S)-4,4-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	30
	(2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	101

10

20

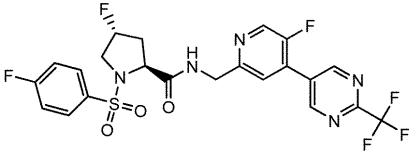
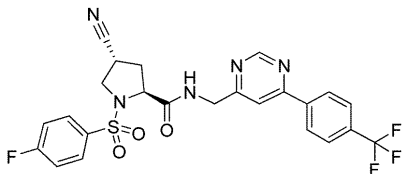
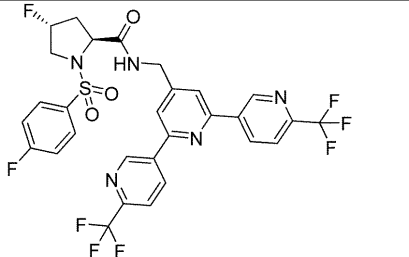
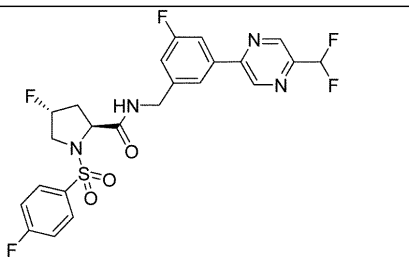
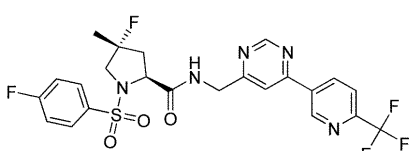
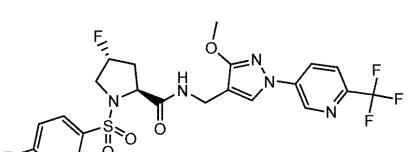
【0381】

本発明の範囲内の他の例示的な化合物は、以下に示す(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドと同様の驚くほど強化されたPK安定性を示す。

30

【0382】

【表 4】

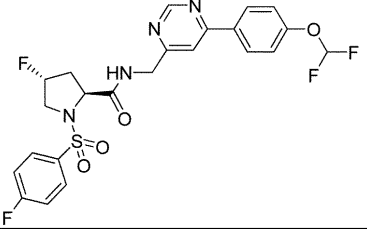
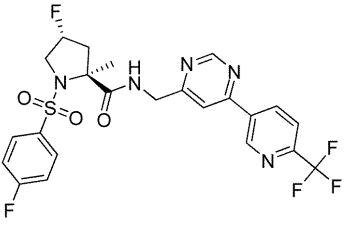
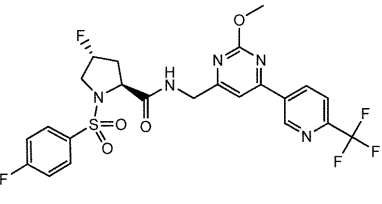
構造	名称	ラット PK Clp (ml/分/kg)
	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	5.9
	(2S, 4R)-4-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	7.6
	(2S, 4R)-N-[[2, 6-ビス[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	9.1
	(2S, 4R)-N-[[3-[5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5-フルオロ-フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド	9.9
	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-4-メチル-N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	11.3
	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド	13

10

20

30

40

	(2S, 4R)-N-[[6-[4-(ジフルオロメ トキシ)フェニル]ピリミジン-4-イ ル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フル オロフェニル)スルホニル-ピロリ ジン-2-カルボキサミド	13.2
	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオ ロフェニル)スルホニル-2-メチル- N-[[6-[6-(トリフルオロメチル)- 3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メ チル]ピロリジン-2-カルボキサミ ド	15
	(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオ ロフェニル)スルホニル-N-[[2-メ トキシ-6-[6-(トリフルオロメチ ル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イ ル]メチル]ピロリジン-2-カルボキ サミド	16.5

10

20

【0383】

併用療法

本発明の化合物は、イオンチャネル媒介疾患及び病態の処置において、1つ以上の本発明の他の化合物若しくは1つ以上の他の処置剤、又はこれらの任意の組み合わせと有用に併用することができる。例えば、本発明の化合物は、以下を含むが、これらに限定されない他の処置剤と同時に、逐次、又は別個に併用投与してよい：

- ・麻薬性鎮痛剤、例えば、モルヒネ、ヘロイン、コカイン、オキシモルヒネ、レボルファノール、レバロルファン、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、ナルメフェン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、メリピジン (meripidine)、メタドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、及びペンタゾシン；

- ・非麻薬性鎮痛剤、例えば、アセトアミノフェン (acetomeniphen) 及びサリチル酸エステル (例えば、アスピリン)；

- ・非ステロイド系抗炎症性薬 (NSAID)、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルニサル (diflusal)、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル (flufenisal)、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチン、及びゾメピラク；

- ・抗痙攣剤、例えば、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、ラモトリジン、バルプロアート、トピラマート、ガバペンチン、及びプレガバリン；

- ・三環系抗うつ薬等の抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン (despramine)、イミプラミン、及びノルトリプチリン；

- ・COX-2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、及びルミラコキシブ；

- ・アルファアドレナリン、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デクスメデトミジン (dexmetatomidine)、モダフィニル、及び4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒド

30

40

50

ロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリン；

・バルビツール系鎮静剤、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール (butabital)、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール (phenobarbital)、セコバルビタール、タルブタール、チアミラール (theamylal)、及びチオペンタール；

・タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に、NK-3、NK-2、又はNK-1のアンタゴニスト、例えば、(□R, 9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]-ナフチリジン-6-13-ジオン (TAK-637)、5-[[2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチルフェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル]-メチル]-1, 2-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン (MK-869)、アプレピタント、ラネピタント、ダピタント、又は3-[[2-メトキシ5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン (2S, 3S)；

10

・コールタール鎮痛剤、特に、パラセタモール；

・セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、パロキセチン、セルトラリン、ノルフルオキセチン (フルオキセチンデスメチル代謝物)、代謝物デメチルセルトラリン、'3フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, 1-フェンフルアミン、フェモキセチン、イホキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、トラゾドン、及びフルオキセチン；

20

・ノルアドレナリン (ノルエピネフリン) 再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタザピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオン代謝物ヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシン、及びピロキサジン (Vivalan (登録商標))、特に、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、特に、(S, S)-レボキセチン、及びベンラファクシンデュロキセチン神経弛緩剤、鎮静剤/抗不安薬；

・二重セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファクシン、ベンラファクシン代謝物O-デスメチルベンラファクシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシبران、及びイミプラミン；

30

・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネベジル；

・5-HT₃アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン；

・代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) アンタゴニスト；

・局所麻酔薬、例えば、メキシレチン及びリドカイン；

・コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン；

・抗不整脈薬 (antiarrhythmics)、例えば、メキシレチン及びフェニトイン；

・ムスカリンアンタゴニスト、例えば、トルテロジン、プロピペリン、塩化トロスピウム (tropium chloride)、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン、及びイブラトロピウム；

40

・カンナビノイド；

・バニロイド受容体のアゴニスト (例えば、レシニフェラトキシ (resiniferatoxin)) 又はアンタゴニスト (例えば、カプサイジン)；

・鎮痛剤、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、及びジクロラルフェナゾン；

・抗不安薬、例えば、ベンゾジアゼピン系薬；

・抗うつ薬、例えば、ミルタザピン；

・局所薬 (例えば、リドカイン、カプサイシン (capsaicin)、及びレシニフェラトキシ (resiniferotoxin))；

50

・筋弛緩薬、例えば、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、及びオルフェナドリン (orphrenadine) ;

- ・抗ヒスタミン剤又はH₁アンタゴニスト ;
- ・NMDA受容体アンタゴニスト ;
- ・5-HT受容体アゴニスト/アンタゴニスト ;
- ・PDEV阻害剤 ;
- ・Tramadol (登録商標) ;
- ・コリン作動性 (ニコチン性 (nicotinic) 鎮痛剤 ;
- ・アルファー2-デルタリガンド ;
- ・プロスタグランジンE₂サブタイプアンタゴニスト ;
- ・ロイコトリエンB₄アンタゴニスト ;
- ・5-リポキシゲナーゼ阻害剤 ; 並びに
- ・5-HT₃アンタゴニスト。

10

【0384】

本明細書で使用する時、「併用」とは、本発明の1つ以上の混合物と本発明の1つ以上の他の化合物又は1つ以上の更なる処置剤との任意の混合物又は置換を指す。明示しない限り、「併用」は、本発明の化合物を1つ以上の処置剤と同時に又は逐次送達することを含み得る。明示しない限り、「併用」は、本発明の化合物の剤形と別の処置剤の剤形との併用を含み得る。明示しない限り、「併用」は、本発明の化合物の投与経路と別の処置剤の投与経路との併用を含み得る。明示しない限り、「併用」は、本発明の化合物の製剤と別の処置剤の製剤との併用を含み得る。剤形、投与経路、及び医薬組成物は、本明細書に記載するものを含むが、これらに限定されない。

20

【0385】

別の実施態様では、上に記載した本発明を提供する。

【0386】

式I又はIIで表される化合物の一般的な調製

これら化合物の調製において用いられる出発物質及び試薬は、一般的に、Aldrich Chemical Co.等の商業的供給元から入手可能であるか、又は例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; 及びOrganic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40等の参考文献に記載されている手順に従って当業者に公知の方法によって調製される。

30

【0387】

以下の合成反応スキームは、単に、本発明の化合物を合成することができる幾つかの方法を例示するものであり、そして、これら合成反応スキームの様々な変形例が作成され得、そして、本願に含まれる開示を参照する当業者に示唆される。

【0388】

合成反応スキームの出発物質及び中間体は、必要に応じて、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含むがこれらに限定されない従来の技術を用いて単離及び精製してよい。このような物質は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を用いて特徴付けることができる。

40

【0389】

逆の指定のない限り、本明細書に記載する反応は、好ましくは、約-78℃～約150℃、より好ましくは約0℃～約125℃、そして、最も好ましくはかつ簡便には、およそ室温 (又は周囲温度)、例えば、約20℃の反応温度範囲で、周囲圧力にて、不活性雰囲気下で実施される。

【0390】

本発明の化合物は、当技術分野において公知の方法に従って作製することができる。 1

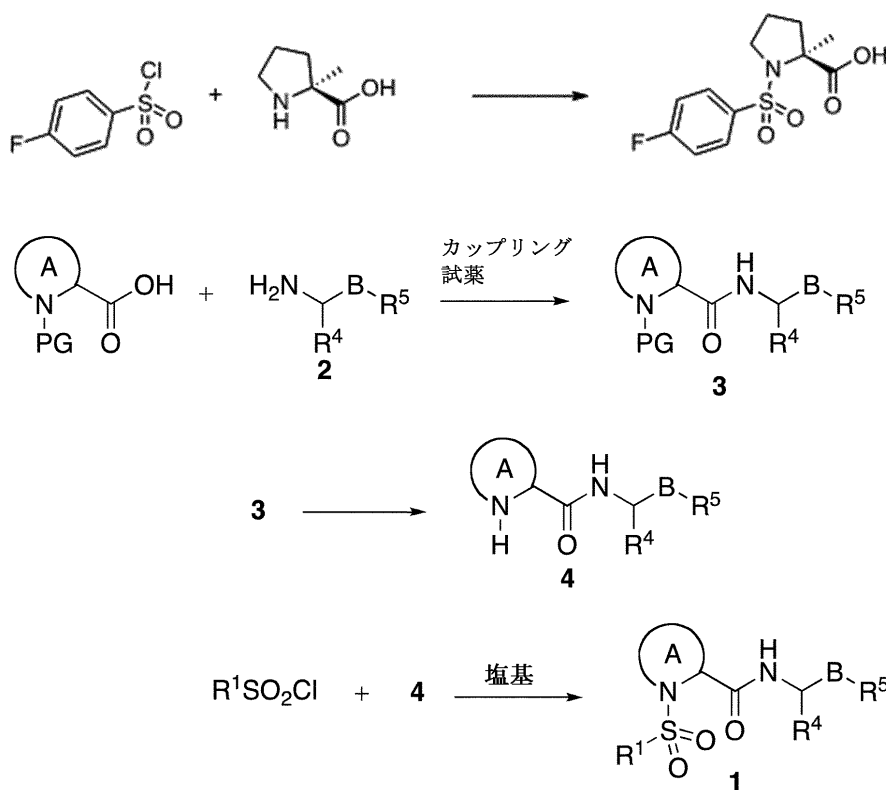
50

つの態様では、本発明の化合物は、本明細書におけるスキーム 1～4 に概説する通り作製することができる。スキーム 1～4 では、可変部 A、B、R¹、R⁴、R^{Z 1}、及び R⁵ は、式 I 又は II について定義した意味を有する。R は、非干渉基であり、そして、H a l は、ハロゲンを表す。

【0391】

【化165】

スキーム 1



10

20

【0392】

スキーム 1 に従って、"Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Edition, John Wiley and Sons, N.Y. 1999] に記載の通りアミンが周知の保護基（PG）を用いて保護されていてもよい N-PG 置換カルボン酸を、式 2 で表されるアミンと反応させて、式 3 で表されるアミドを生成させ得る。この転換は、化学文献において十分に立証されており、そして、当業者によく知られている。該転換は、様々な反応条件下で進行し、例えば、カルボン酸及びアミンを N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒中で合わせ、そして、任意の数のペプチドカップリング試薬、例えば、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム又はプロモートリスーピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理してよい。様々な種類及び数の N-PG-置換カルボン酸を商業的供給元から購入することができる。例は、(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸、1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルアゼチジン-2-カルボン酸、及び (2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を含む。スキーム 1 における式 2 で表されるアミンカップリングパートナーは、購入してもよく、又はスキーム 3 に記載の方法で作製してもよい。次いで、様々な十分に確立されている方法によって、式 4 で表される中間体を作製することができる。例えば、式 3 で表される中間体を塩酸、トリフルオロ酢酸、又は他の試薬で処理して、式 4 で表される中間体を与えることができる。次いで、様々な十分に確立されている方法によって、式 4 で表される中間体を R¹ 置換塩化スルホニルとカップリングさせて、式 1 で表される化合

30

40

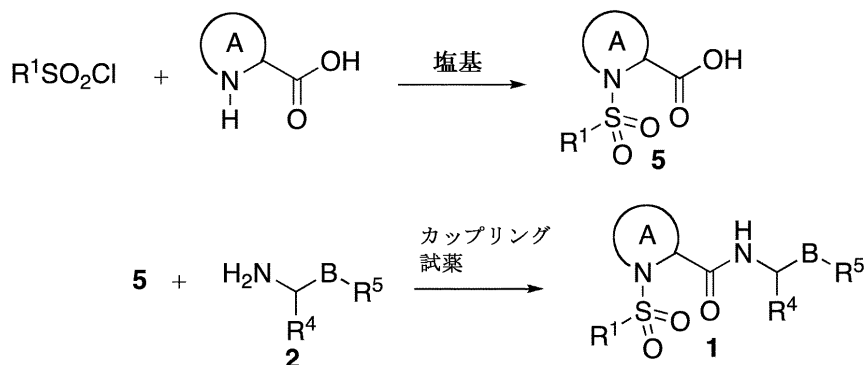
50

物を生成することができる。例えば、塩化スルホニル及びアミンをジクロロメタン等の非プロトン性溶媒中で合わせ、そして、トリエチルアミン又は炭酸カリウム等の過剰の塩基で処理してよい。塩化ベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド、3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、ピリジン-3-スルホニルクロリド、2-クロロピリジン-5-スルホニルクロリド、3-シアノベンゼンスルホニルクロリド、及び2-チアゾールスルホニルクロリドを含む多数の塩化スルホニルを商業的供給元から入手することができる。

【0393】

【化166】

スキーム2



10

20

【0394】

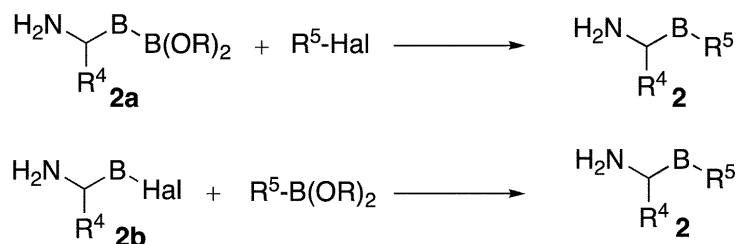
あるいは、本発明の化合物は、スキーム2に概説する方法に従って作製することもできる。スキーム2によれば、 R^1 を含有する塩化スルホニルをアミノ酸と合わせることによって、十分に確立されている方法に従って式5で表されるスルホンアミドを容易に調製することができる。例えば、塩化スルホニルを、THF等の極性非プロトン性溶媒中にて、アミノ酸及び有機塩基（例えば、トリエチルアミン）の溶液に添加してよい。あるいは、ピリジン等の中塩基性溶媒中で試薬を合わせてもよい。様々な種類及び数のアミノ酸を商業的供給元から購入することができる。次いで、式5で表される中間体を式2で表されるアミンと反応させてよい。この転換は、化学文献において十分に立証されており、そして、当業者によく知られている。該転換は、様々な反応条件下で進行し、例えば、カルボン酸及びアミンをN,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒中で合わせ、そして、任意の数のペプチドカップリング試薬、例えば、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム又はプロモートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理してよい。

30

【0395】

【化167】

スキーム3



40

【0396】

スキーム3に示す通り、一般構造2で表される中間体は、十分に確立されている方法によって合成することができる。例えば、中心芳香環と R^5 との間の結合は、Suzukiカップ

50

リングとして知られている方法等の多数の効率的な金属触媒カップリング方法によって作製することができる。このスキーム下では、結合する2個の基のいずれかが、ボロン酸若しくはボロン酸エステル、又はハロゲン／擬ハロゲンであってよい。その場合、他方のカップリングパートナーは、それぞれ、ハロゲン／擬ハロゲン又はボロン酸／エステルになるであろう。このカップリングを行うための条件は、ジオキサン／水等の極性溶媒混合物中で、トリエチルアミン又は炭酸カリウム等の有機塩基又は無機塩基の存在下で、そして、テトラキス〔トリフェニルホスフィン〕パラジウム又はパラジウム(II)アセテート等のパラジウム触媒を用いて、ボロン酸及びアリールハロゲン化物を加熱することを含む。

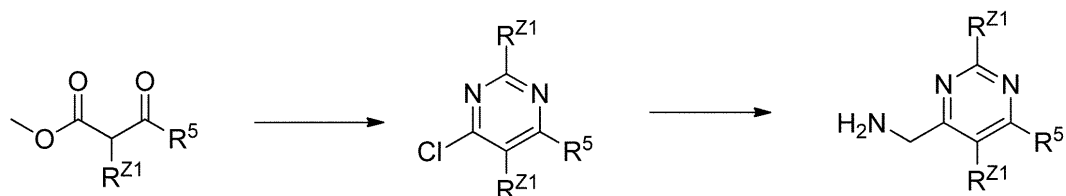
【0397】

式2a及び2bで表される多数の出発物質は、商業的に購入することができる。例えば、2-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)-4-ピリジンメタンアミン、2-ブロモ-4-ピリジンメタンアミンヒドロクロリド、(3,6-ジクロロピリダジン-4-イル)メタンアミン、4-アミノメチル-6-クロロピリミジン、(3-アミノメチルフェニル)ボロン酸ヒドロクロリド、5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸、HCl、〔5-(アミノメチル)-2-メチルフェニル〕ボロン酸、(5-ブロモピリジン-3-イル)メタンアミン、3-(アミノメチル)-5-ブロモピリジン-2-オール、(5-ブロモ-2-クロロ-ピリジン-3-イル)-メタンアミンヒドロクロリド、(4-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン、(4-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メタンアミン、2-ブロモ-4-ピリジンエチルアミン、(2-ブロモ-5-クロロピリジン-4-イル)メタンアミン。

【0398】

【化168】

スキーム4



スキーム4に示す通り、Bがピリミジニルである本発明の化合物は、ピリミジンを合成するための公知の方法によって作製することができる。例えば、該化合物は、アリールケトエステルをアミジン又は適切な等価物と反応させて4-アリールピリミジノン(式中、 R^{Z1} 及び R^5 は、式I及びIIで表される化合物について本明細書に記載した値を有する)を与える、スキーム4に概説する方法によって作製することができる。次いで、この中間体を、オキシ塩化リン中で加熱する等の確立されている条件下で塩素化してよい。次いで、多数の周知の方法によって塩化物をニトリルに変換し、次いで、アミノメチル基に還元してよい。例えば、クロロピリミジンを、DMSO等の極性溶媒中でシアン化カリウムと共に加熱してシアノピリミジンを生成することができる。あるいは、N-メチルピロリジノン又はTHF等の極性溶媒中で、クロロピリミジンをシアン化亜鉛及び触媒量の遷移金属触媒(例えば、テトラキス〔トリフェニルホスフィン〕パラジウム等)で処理してもよい。続いて、ニトリルを、エタノール等の極性溶媒に溶解させ、そして、パラジウム炭素等の触媒量の金属触媒で処理し、そして、水素雰囲気下又は圧力(例えば、60psi)下で振盪することによって還元させてよい。

【0399】

実施例

特定の例示的な実施態様について本明細書に叙述及び記載するが、本発明の化合物は、本明細書に概要が記載されている方法に従って及び／又は当業者が利用可能な方法によって、適切な出発物質を用いて調製することができる。

【0400】

中間体及び最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィー、及び／又は逆相分取HPLC（高性能液体クロマトグラフィー）、及び／又は超臨界流体クロマトグラフィーによって精製した。特に記載しない限り、フラッシュクロマトグラフィーは、ISCO CombiFlash（登録商標）クロマトグラフィー装置（Teledyne Isco, Inc.製）において、ISCO又はSilicycle製のプレバックシリカゲルカートリッジを用いて実行した。逆相分取HPLCは、（１）Polaris C-18 5 μ Mカラム（50 $\times$ 21mm）、又は（２）XBridge Prep C-18 OBD 5 μ Mカラム（19 $\times$ 150mm）を用いて実施した。超臨界流体クロマトグラフィーは、（１）4.6cm $\times$ 5cm、3 μ M、（２）4.6cm $\times$ 5cm、5 μ M、又は（３）15cm $\times$ 21.2cm、5 μ M等のカラム寸法を有するChiral Technologies製の充填カラムChiralpak AD、Chiralpak AS、Chiralpak IA、Chiralpak IB、Chiralpak IC、Chiralcel OD、又はChiralcel OJを用いて実行した。

10

【0401】

質量分析（MS）は、（１）ES+モードのSciex 15質量分析計又は（２）ESI+モードのShimadzu LCMS 2020質量分析計を用いて実施した。質量スペクトルデータは、一般的に、特に指定しない限り、親イオンのみを示す。MS又はHRMSデータは、示されている特定の中間体又は化合物について提供する。

【0402】

核磁気共鳴分光分析（NMR）は、（１）Bruker AV III 300 NMR 分光計、（２）Bruker AV III 400 NMR分光計、又は（３）Bruker AV III 500 NMR分光計を用いて実施し、そして、テトラメチルシランを基準として用いた。NMRデータは、示されている特定の中間体又は化合物について提供する。

20

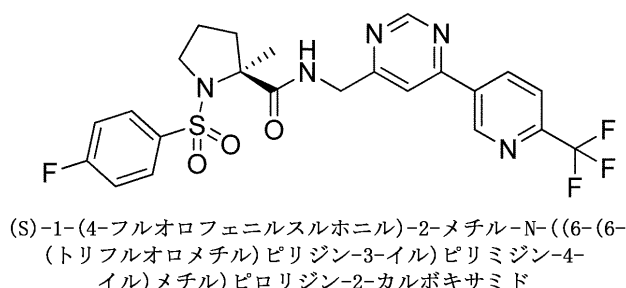
【0403】

空気感受性試薬を含む全ての反応は、不活性雰囲気下で実施した。特に指定しない限り、試薬は、商業的供給元から入手したまま用いた。

【0404】

実施例1：（S）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-メチル-N-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化169】



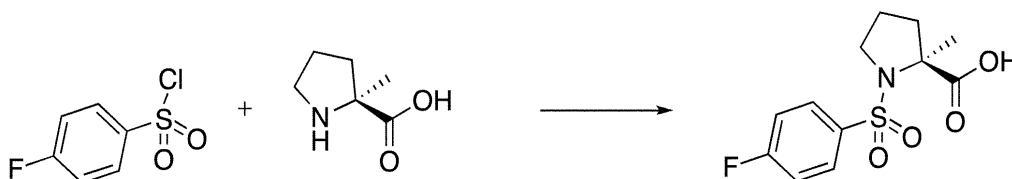
30

【0405】

工程1：（S）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸の調製

40

【化170】



THF（1.5mL）中の（S）-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸（0.1g、0.77mmol）、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（0.16g、0.8

50

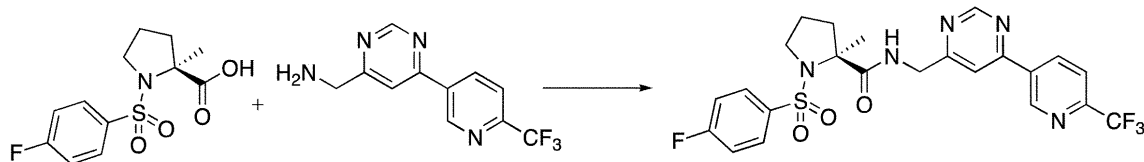
1 mmol)、10N NaOH (1.5 mL、15 mmol) の混合物を室温で12時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、3N HCl (pH 2-3) で酸性化し、分離した。水層をEtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して粗の (S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0406】

工程2: (S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【化171】



DMF (1.5 mL) 中の粗の (S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (0.043 g、0.15 mmol)、(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メタンアミン (0.046 mg、0.18 mmol)、EDC (0.057 mg、0.3 mmol)、HOAt (0.042 mg、0.3 mmol) 及び Et₃N (0.063 mL、0.45 mmol) の混合物を室温で48時間撹拌した。混合物を水で希釈しEtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残留物を逆相HPLCによって精製して標記化合物 (37 mg、9%、2工程) を与えた: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 17.4, 6.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 17.4, 5.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

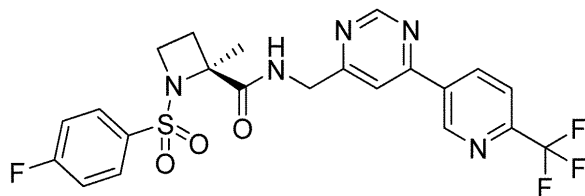
20

30

【0407】

実施例2: (S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【化172】



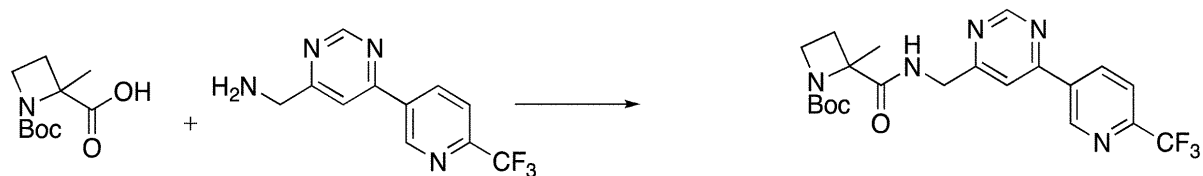
40

(S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキサミド

【0408】

工程1: 2-メチル-2-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチルカルバモイルアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 1 7 3】



DMF (3 mL) 中の 1- (tert-ブトキシカルボニル) -2-メチルアゼチジン-2-カルボン酸 (0.1 g、0.51 mmol)、(6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メタンアミン (0.13 mg、0.51 mmol)、*i*Pr₂NEt (0.17 mL、0.98 mmol)、PyAOP (0.29 mg、0.54 mmol) 及び 4-DMAP (0.006 mg、0.05 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液及びブラインで洗浄し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、シリカゲルの詰め物に EtOAc で洗浄して通し、濃縮して、粗の 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

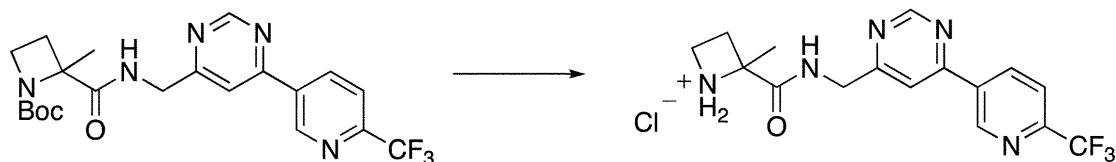
10

【0409】

20

工程 2： 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジニウムクロリドの調製

【化 1 7 4】



30

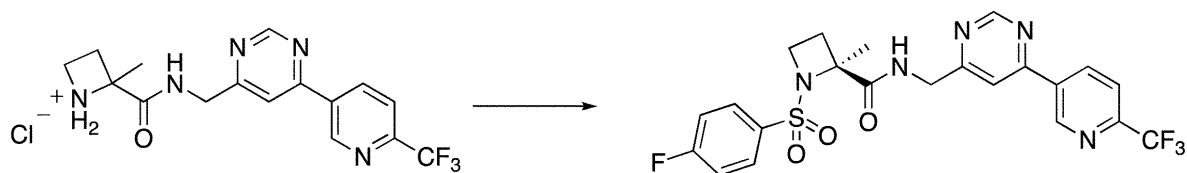
CH₂Cl₂ (2 mL) 中の粗の 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.22 g、0.49 mmol) の溶液にジオキサン (1 mL、4 mmol) 中の 4N HCl を加え混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジニウムクロリドを粗塩として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0410】

40

工程 3： (S)-1- (4-フルオロフェニルスルホニル) -2-メチル-N- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチル) アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【化 1 7 5】



CH₂Cl₂ (2 mL) 中の粗の 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル)

50

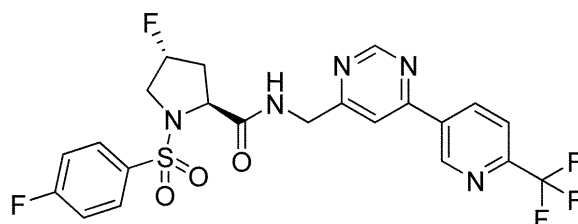
）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチルカルバモイル）アゼチジニウムクロリド（0.085 g、0.22 mmol）、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（0.047 mg、0.24 mmol）及び Et_3N （0.15 mL、1.1 mmol）の混合物を室温で12時間撹拌した。混合物を水で希釈し、 CH_2Cl_2 （2×）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、濃縮した。得られた残留物をキラル SF_6 によって精製して標記化合物（22 mg）をより遅く溶離する異性体として与えた。 ^1H -NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.48（d, $J = 1.9$ Hz, 1H）, 9.32（d, $J = 1.2$ Hz, 1H）, 8.79（dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H）, 8.74（t, $J = 5.9$ Hz, 1H）, 8.18（d, $J = 0.9$ Hz, 1H）, 8.11（d, $J = 8.2$ Hz, 1H）, 8.03 - 7.95（m, 2H）, 7.54 - 7.43（m, 2H）, 4.66（dd, $J = 17.4, 6.4$ Hz, 1H）, 4.49（dd, $J = 17.4, 5.4$ Hz, 1H）, 3.97 - 3.86（m, 1H）, 3.82 - 3.74（m, 1H）, 2.10 - 1.98（m, 1H）, 1.54（s, 3H）。

10

【0411】

実施例3：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化176】



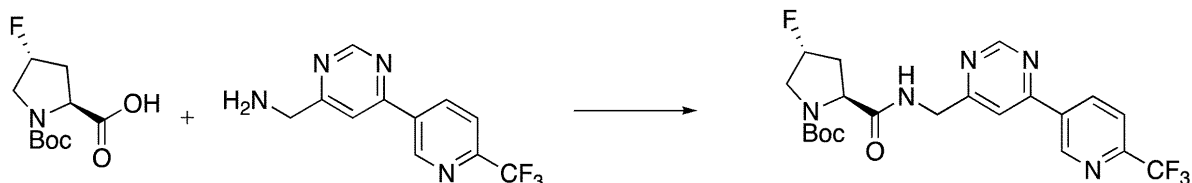
20

(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【0412】

工程1：（2S, 4R）-4-フルオロ-2-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチルカルバモイル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化177】



30

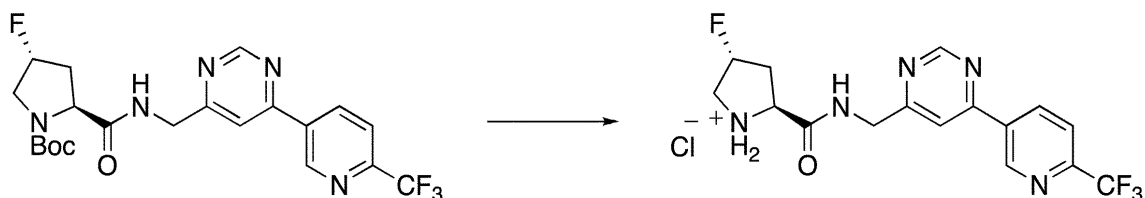
（2S, 4R）-4-フルオロ-2-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチルカルバモイル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを実施例2工程1に記載した手順によって（2S, 4R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を使用して調製した。

40

【0413】

工程2：（2S, 4R）-4-フルオロ-2-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチルカルバモイル）ピロリジニウムクロリドの調製

【化 1 7 8】



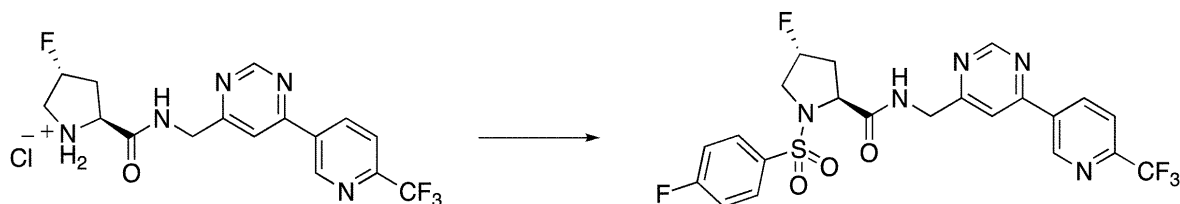
(2S, 4R)-4-フルオロ-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを実施例 2 工程 2 に記載した手順によって調製した。

10

【0 4 1 4】

工程 3: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 1 7 9】



20

標記化合物を、実施例 2 工程 3 に記載した手順によって調製した (29 mg)。

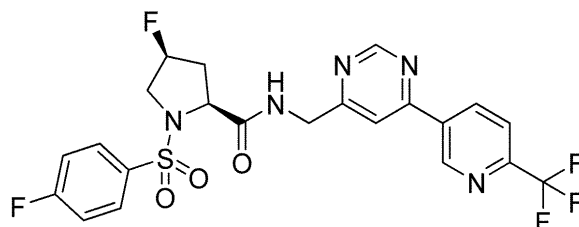
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 9.11 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.79 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 1H)。

30

【0 4 1 5】

実施例 4: (2S, 4S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 1 8 0】



40

(2S, 4S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

標記化合物を、実施例 2 工程 1 に記載した手順によって (2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を使用し、実施例 2 工程 2 及び 3 に記載した手順によって調製した (37 mg): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.14 - 8.01 (m, 4H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 5.26 (d

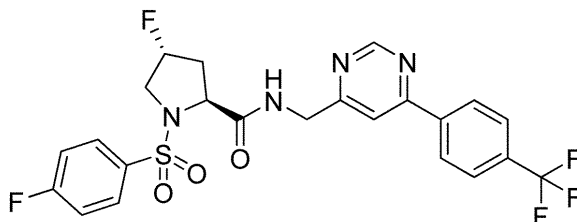
50

t, $J = 53.3, 3.7$ Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 22.4, 12.2$ Hz, 1H), 3.45 (ddd, $J = 36.0, 12.3, 3.8$ Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 1H)。

【0416】

実施例5： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化181】



(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

10

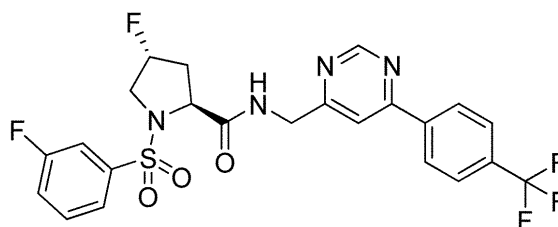
標記化合物を、実施例2工程1に記載した手順によって(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸及び(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メタンアミンを使用し、実施例2工程2及び3に記載した手順によって調製した(107mg)：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.11 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 1H)。

20

【0417】

実施例6： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(3-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化182】



(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(3-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

30

40

【0418】

標記化合物を、実施例2工程1に記載した手順によって(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸及び(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メタンアミンを使用し、実施例2工程2及び実施例2工程3に記載した手順によって3-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリドを使用して調製した(108mg)：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 9.13 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 5.22 (d, $J = 52.3$ Hz, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 4.31 (dd, $J = 9.9, 7$

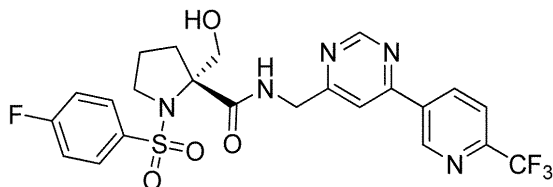
50

.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.58 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 1H)。

【0419】

実施例7： (R)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-(ヒドロキシメチル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化183】

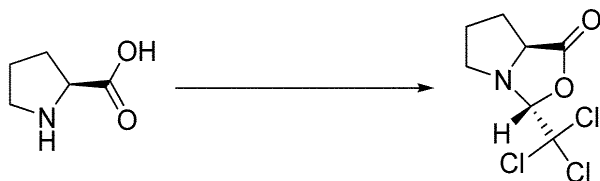


10

【0420】

工程1： (3R, 7aS)-3-(トリクロロメチル)-テトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-1(3H)-オンの調製

【化184】



20

クロロホルム(100 mL)中の(2S)-ピロリジン-2-カルボン酸(5.8 g、50.38 mmol)、2, 2, 2-トリクロロアセトアルデヒド(12.4 g、84.13 mmol)の溶液を油浴中で75℃で18時間攪拌した。得られた混合物を水(2×)及びブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をエタノールから再結晶化して標記化合物(6.2 g、50%)を白色の固体として与えた。

【0421】

工程2： (3R, 7aR)-7a-(ベンジルオキシメチル)-3-(トリクロロメチル)-テトラヒドロピロロ[1, 2-c]オキサゾール-1(3H)-オンの調製

【化185】



40

n-BuLi(36 mL、90 mmol)をTHF(60 mL)中のジイソプロピルアミン(9.1 g、89.93 mmol)の溶液に窒素下、-78℃で攪拌しながら滴下し、反応混合物を0℃でさらに15分間攪拌した。得られた溶液をTHF(100 mL)中の(3R, 7aS)-3-(トリクロロメチル)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-c][1, 3]オキサゾール-1-オン(14.6 g、59.71 mmol)の溶液に-78℃で30分以内に滴下し、-78℃でさらに30分間攪拌した。次に[(クロロメトキシ)メチル]ベンゼン(14.1 g、90.03 mmol)を滴下した。得られた溶液を-40℃でさらに2時間攪拌し、水(150 mL)の添加によってクエンチし、EtOAc(3×200 mL)で抽出し分離した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリ

50

カゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し E t O A c / 石油エーテル (1 : 1 0) で溶離して、標記化合物 (1 0 g 、 3 8 %) を明黄色の油状物として与えた。

【 0 4 2 2 】

工程 3 : (R) - 2 - (ベンジルオキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

【 化 1 8 6 】



10

【 0 4 2 3 】

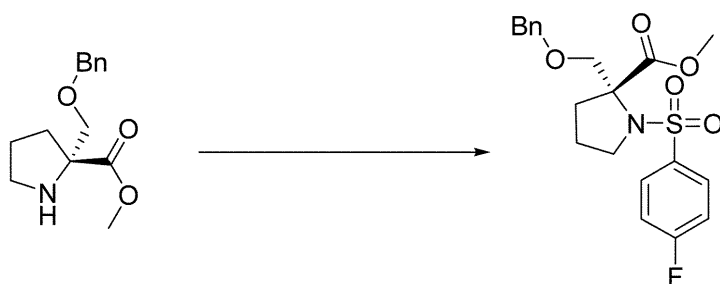
ナトリウムメトキシド (8 9 0 mg 、 1 6 . 4 7 mmol) をメタノール (1 0 0 mL) 中の (3 R , 7 a R) - 7 a - [(ベンジルオキシ) メチル] - 3 - (トリクロロメチル) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3] オキサゾール - 1 - オン (1 0 g 、 2 7 . 4 2 mmol) の溶液に分割して加えた。得られた溶液を室温で 3 0 分間攪拌し、塩化アセチル (3 8 mL 、 5 3 2 . 5 0 mmol) を攪拌しながら 0 ° C で 1 時間かけて滴下した。得られた溶液を室温でさらに 2 4 時間反応させ、減圧下で濃縮した。残留物を E t O A c (5 0 mL) 及び飽和水性炭酸ナトリウム (1 0 0 mL) で希釈し、E t O A c (3 × 1 0 0 mL) で抽出した。合わせた有機層 (1 0 0 mL) をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し減圧下で濃縮して標記化合物 (5 . 8 5 g 、 8 6 %) を明赤色の油状物として与えた。

20

【 0 4 2 4 】

工程 4 : (R) - 2 - (ベンジルオキシメチル) - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

【 化 1 8 7 】



30

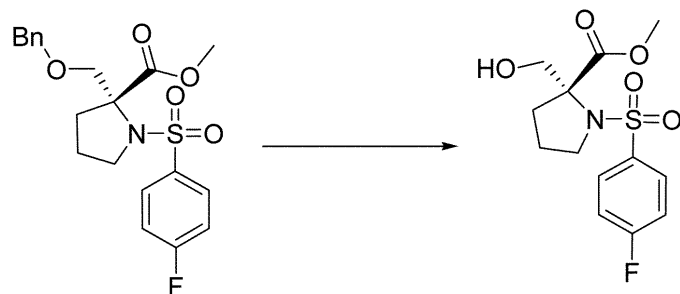
4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (6 . 8 g 、 3 4 . 9 4 mmol) を C H ₂ C l ₂ (1 5 0 mL) 中の (2 R) - 2 - [(ベンジルオキシ) メチル] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (5 . 8 g 、 2 3 . 2 6 mmol) 、 D I P E A (9 g 、 6 9 . 6 4 mmol) 、 4 - ジメチルアミノピリジン (2 8 0 mg 、 2 . 2 9 mmol) の溶液に 0 ° C で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で 1 8 時間攪拌し、C H ₂ C l ₂ (1 5 0 mL) で希釈し、2 N H C l (2 ×) 及びブラインで洗浄した。混合物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (8 . 3 g 、 8 8 %) を黄色の油状物として与えた。

40

【 0 4 2 5 】

工程 5 : (R) - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

【化 1 8 8】



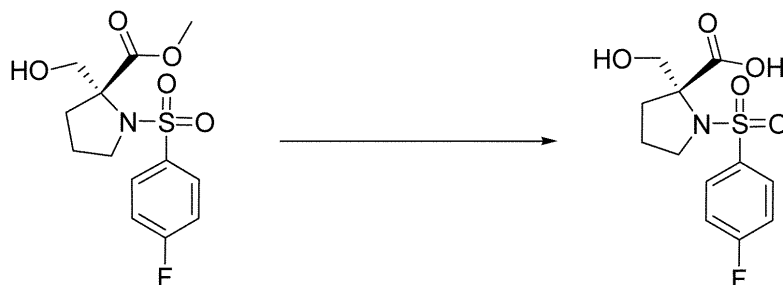
10

メタノール（30 mL）中の（2R）-2-〔（ベンジルオキシ）メチル〕-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸メチル（510 mg、1.3 mmol）と10%のパラジウム炭素（100 mg）との混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で18時間撹拌した。固体を濾別し濾液を減圧下で濃縮して標記化合物（400 mg）を明黄色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0426】

工程6：（R）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化 1 8 9】



20

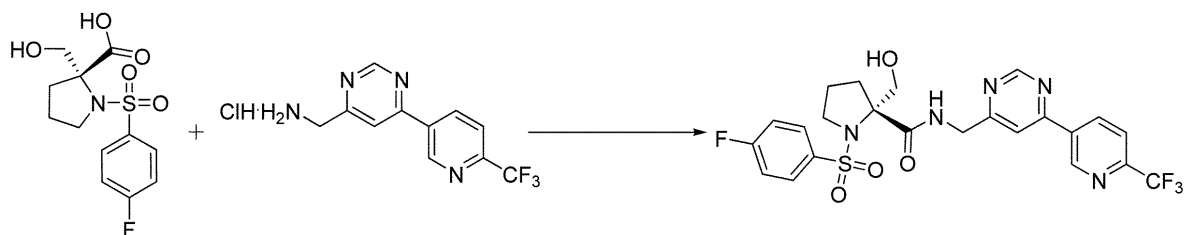
メタノール（1 mL）、水（1 mL）中の（2R）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-2-カルボン酸メチル（40 mg、0.13 mmol）、LiOH（30 mg、1.25 mmol）の混合物を室温で18時間撹拌した。溶液を2N HClで酸性化（pH約5）し、減圧下で濃縮した。得られた溶液をEtOAc（3×10 mL）で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して標記化合物（40 mg）を明黄色のシロップとして与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

30

【0427】

工程7：（2R）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-（ヒドロキシメチル）-N-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 1 9 0】



40

DMF（2 mL）中の（2R）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-2-カルボン酸（40 mg、0.13 mmol）、HATU（

50

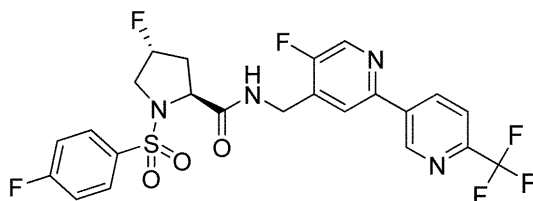
62.7 mg、0.16 mmol)、DIPEA (57 mg、0.44 mmol)、[6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (32 mg、0.11 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物 (70 mg) を高pH分取HPLCによって精製して標記化合物 (24.7 mg) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.57 - 8.56 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.20 - 5.17 (m, 1H), 4.59 - 4.57 (m, 1H), 4.47 - 4.46 (m, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 1H), 3.53 - 3.52 (m, 1H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 2.34 - 2.33 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 3H)。

10

【0428】

実施例8: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-フルオロ-6'-(トリフルオロメチル)-2,3'-ビピリジン-4-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化191】

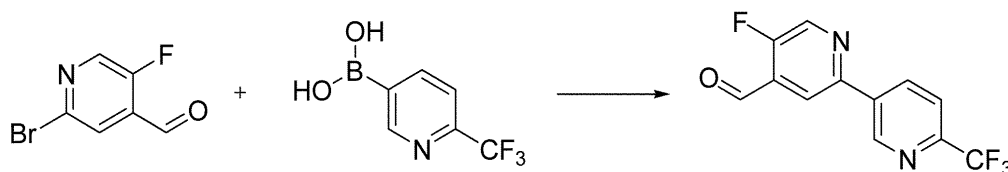


20

【0429】

工程1: 5-フルオロ-6'-(トリフルオロメチル)-2,3'-ビピリジン-4-カルボアルデヒドの調製

【化192】



30

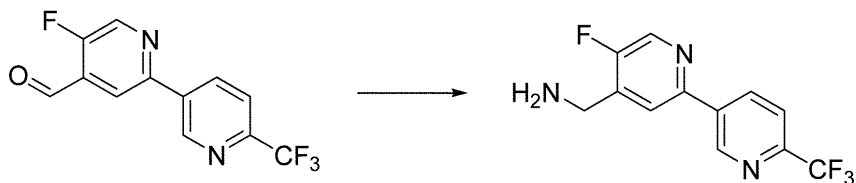
水 (2 mL) 及び 1,4-ジオキサン (6 mL) 中の 2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-カルボアルデヒド (300 mg、1.47 mmol)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (420 mg、2.20 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (60 mg、0.07 mmol)、Cs₂CO₃ (1.44 g、0.09 mmol) の混合物を窒素下、油浴中 90 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3×) で抽出し分離した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって EtOAc/石油エーテル (12:88) を用いて精製して標記化合物 (110 mg) を明黄色の固体として与えた。

40

【0430】

工程2: (5-フルオロ-6'-(トリフルオロメチル)-2,3'-ビピリジン-4-イル)メタンアミンの調製

【化 1 9 3】

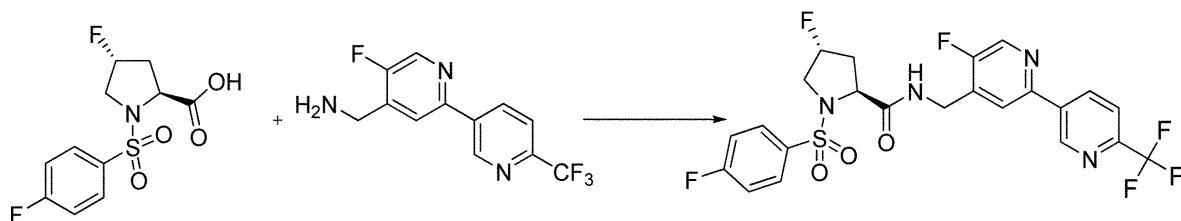


エタノール（15 mL）及び水（3 mL）中の 5-フルオロ-2-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-4-カルボアルデヒド（363 mg、1.34 mmol）、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ （187 mg、2.69 mmol）の混合物を 25℃で 30 分間攪拌した。次に濃 HCl （0.08 mL、36%）、 Pd/C （300 mg、10%）を加え、反応混合物を水素ガスの雰囲気下、25℃で 50 分間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を H_2O （20 mL）で希釈し、5N NaHCO_3 で pH 約 7-8 に調整し、 EtOAc （3×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、減圧下で濃縮して、粗の標記化合物（300 mg）を黄色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0431】

工程 3：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（5-フルオロ-6'-（トリフルオロメチル）-2, 3'-ビピリジン-4-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 1 9 4】

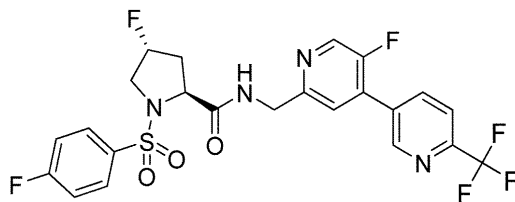


DMF（2 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（129 mg、0.44 mmol）、HATU（169 mg、0.44 mmol）、DIPEA（143 mg、1.11 mmol）、〔5-フルオロ-2-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-4-イル〕メタンアミン（100 mg、0.37 mmol）の混合物を 25℃で一晩の間攪拌した。反応混合物を水（20 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（3×）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc ／石油エーテル（6：4）で溶離した。粗生成物をメタノールから再結晶化して、標記化合物（67 mg）をオフホワイトの固体として与えた。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CD_3OD ） δ 9.08 (s, 1H), 8.61 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 5.16 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.06 (m, 1H)。

【0432】

実施例 9：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（5'-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）-3, 4'-ビピリジン-2'-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

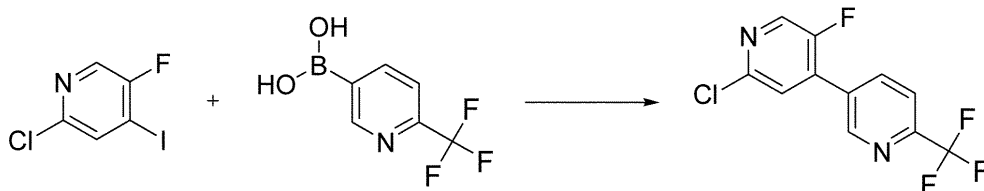
【化 195】



【0433】

工程 1: 2'-クロロ-5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3,4'-ビ
ピリジンの調製

【化 196】

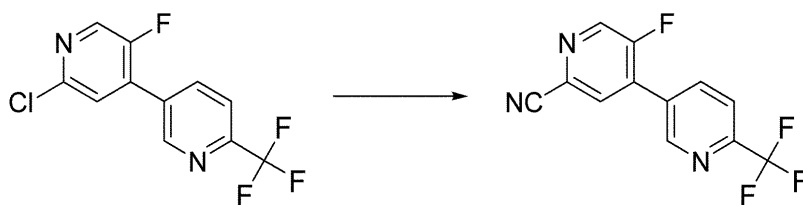


水 (10 mL) 及びトルエン (25 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリ
ジン (2.57 g、9.98 mmol)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル
] ボロン酸 (2.00 g、10.48 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (407.63 mg、0.50 mmol)、炭酸ナトリウム (2.12 g、20.00 mmol) の混
合物を窒素下、90℃で一晩の間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水 (100 mL)
で希釈し、ジクロロメタン (2×100 mL) で抽出し、分離した。合わせた有機層をブ
ライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を
シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル
(1:5) で溶離して、標記化合物 (2.31 g) を無色の油状物として与えた。

【0434】

工程 2: 5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3,4'-ビピリジン-2'-
カルボニトリルの調製

【化 197】

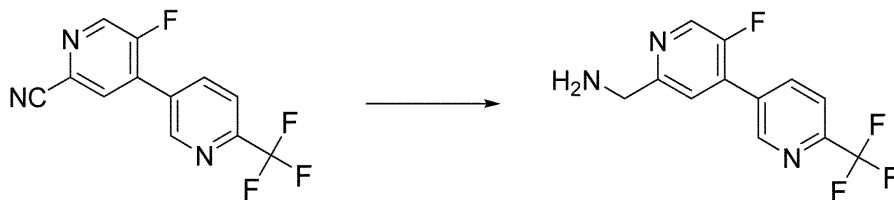


DMA (10 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)
ピリジン-3-イル]ピリジン (1 g、3.62 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (187 mg、0.18 mmol)、Zn(CN)₂ (254 mg、2.16 mmol)、DPPF
(200 mg、0.36 mmol) 及び Zn (24 mg、0.37 mmol) の混合物を窒素下、125℃
で 1 時間マイクロ波放射で照射した。次に反応を水 (100 mL) でクエンチし、Et
OAc (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、
乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロ
マトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1:5) で溶離して、標記化
合物 (860 mg) を黄色の固体として与えた。

【0435】

工程 3: (5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3,4'-ビピリジン-2'-
イル)メタンアミンの調製

【化 1 9 8】



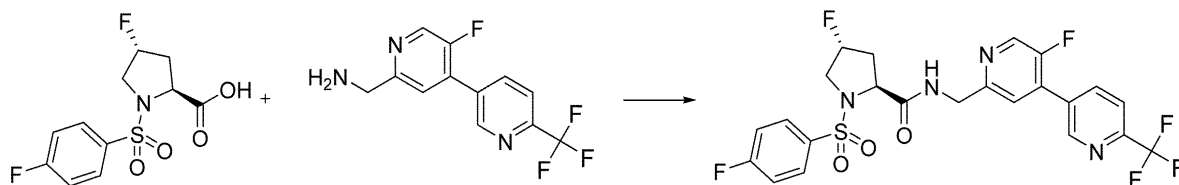
メタノール（10 mL）中の 5-フルオロ-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル（250 mg、0.94 mmol）、ラネー Ni（100 mg、1.17 mmol）の混合物を水素の雰囲気下、室温で 1 時間撹拌した。固体を濾別し濾液を減圧下で濃縮して粗の標記化合物（250 mg）を褐色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

10

【0 4 3 6】

工程 4：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（5'-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）-3, 4'-ビピリジン-2'-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 1 9 9】



20

DMF（5 mL）中の〔5-フルオロ-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-イル〕メタンアミン（141 mg、0.52 mmol）、HATU（231 mg、0.61 mmol）、DIPEA（157 mg、1.21 mmol）、（3R, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-3-カルボン酸（110 mg、0.38 mmol）の混合物を 25 °C で一晩撹拌した。反応混合物を水（20 mL）でクエンチし、CH₂Cl₂（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって残留物を精製して標記化合物（32.4 mg）を白色の固体として与えた。¹H-NMR（300 MHz, CD₃OD）δ 9.41（s, 1H），8.72（d, J = 9.9 Hz, 2H），8.58（d, J = 1.2 Hz, 1H），8.28（d, J = 5.7 Hz, 1H），8.04 - 7.99（m, 2H），7.86（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.37 - 7.31（m, 2H），5.16（d, J = 51.9 Hz, 1H），4.74 - 4.56（m, 2H），4.33 - 4.27（m, 1H），3.86 - 3.67（m, 2H），2.54 - 2.52（m, 1H），2.30 - 2.12（m, 1H）。

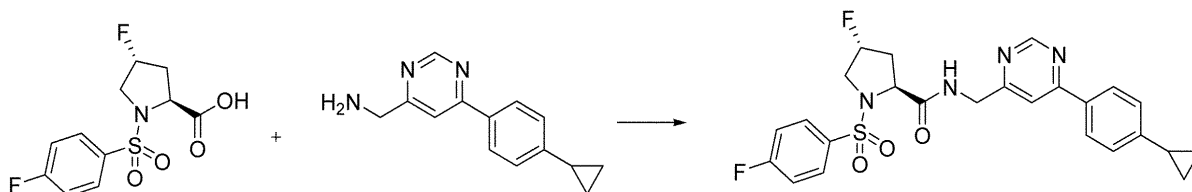
30

【0 4 3 7】

実施例 10：（2S, 4R）-N-（（6-（4-シクロプロピルフェニル）ピリミジン-4-イル）メチル）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化 2 0 0】



DMF（5 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）

50

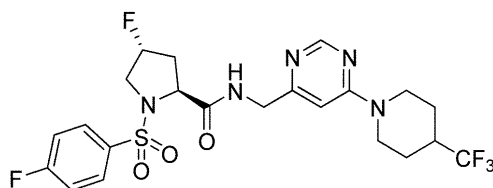
スルホニル] ピロリジン-2-カルボン酸 (155.2 mg、0.53 mmol)、HATU (253.3 mg、0.67 mmol)、DIPEA (172 mg、1.33 mmol)、[6-(4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-イル]メタンアミン (100 mg、0.44 mmol) の混合物を 25℃で一晩撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3×) で抽出し、分離した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して標記化合物 (36.4 mg) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 3H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 17.6, 8.8 Hz, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 0.92 - 0.90 (m, 2H), 0.65 - 0.63 (m, 2H)。

10

【0438】

実施例 11: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化201】

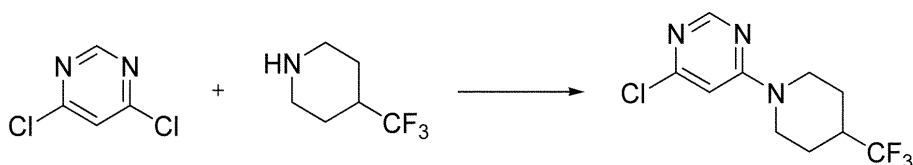


20

【0439】

工程 1: 4-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジンの調製

【化202】



30

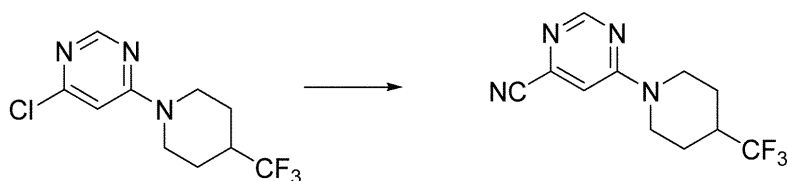
DMF (20 mL) 中の 4,6-ジクロロピリミジン (2 g、13.42 mmol)、DIPEA (0.65 mL、3.93 mmol)、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン (9.74 g、63.60 mmol) の混合物を 25℃で 3 時間撹拌した。次に反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×) 及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (3:7) で溶離して、標記化合物 (3.4 g) を白色の固体として与えた。

【0440】

40

工程 2: 6-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化203】



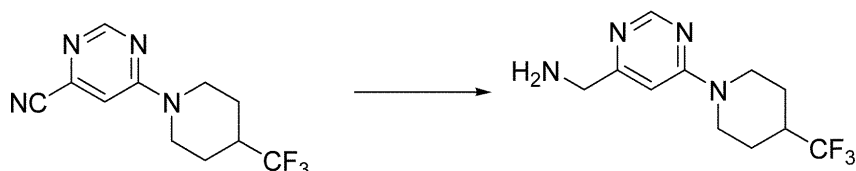
50

DMA (26 mL) 中の 4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン (2.6 g、9.79 mmol)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (506 mg、0.49 mmol)、Zn(CN)₂ (686 mg、5.84 mmol)、DPPF (540 mg、0.97 mmol) 及び Zn (64 mg、0.98 mmol) の混合物を窒素下、125℃で1時間マイクロ波放射で照射した。次に反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×) 及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによってEtOAc/石油エーテル (35:65) を用いて精製して標記化合物 (3.4 g) を明黄色の固体として与えた。

【0441】

工程3: (6-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メタンアミンの調製

【化204】

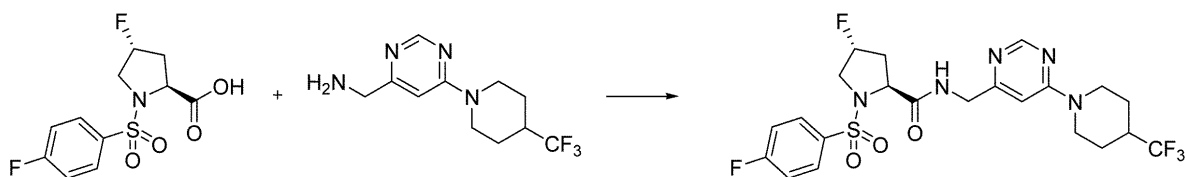


メタノール (10 mL) 中の 6-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-4-カルボニトリル (500 mg、1.95 mmol)、10% Pa/C (500 mg)、濃HCl (0.2 mL) の混合物を水素ガスの雰囲気下、25℃で20分間撹拌した。固体を濾別し、混合物を減圧下で濃縮して粗の標記化合物 (500 mg) を紫色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0442】

工程4: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-[(6-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド]の調製

【化205】



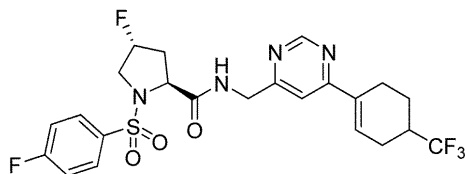
DMF (5 mL) 中の [6-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン (178.7 mg、0.69 mmol)、(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg、0.69 mmol)、HOBT (102 mg、0.75 mmol)、EDC・HCl (213 mg、1.11 mmol) 及び DIPEA (117.2 mg、0.91 mmol) の混合物を25℃で一晩撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しジクロロメタン/メタノール (85:15) で溶離して粗生成物 (101 mg) を与え、次に分取HPLCによって精製して標記化合物 (45.5 mg) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.15 (d, J = 39 Hz, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.44 - 4.27 (m, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 2.40 - 2.11

(m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H)。

【0443】

実施例 12： (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - ((6 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化206】



10

【0444】

工程 1： [6 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタノールの調製

【化207】



20

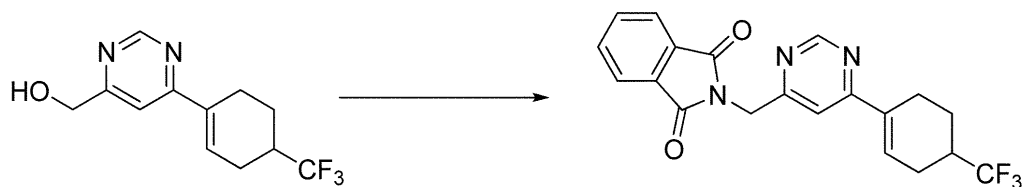
NaBH₄ (76 mg、2.01 mmol) をメタノール (10 mL) 中の 6 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - カルボン酸エチル (300 mg、1.00 mmol) の溶液に分割して加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) で溶離して、標記化合物 (254 mg) を白色の固体として与えた。

【0445】

工程 2： 2 - ([6 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1, 3 - ジオンの調製

30

【化208】



DIAD (235 mg、1.16 mmol) を THF (10 mL) 中の [6 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタノール (150 mg、0.58 mmol)、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1, 3 - ジオン (94 mg、0.64 mmol)、PPh₃ (305 mg、1.16 mmol) の溶液に 0 °C で攪拌しながら滴下した。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌し、次に水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) で溶離して、標記化合物 (425 mg) を白色の固体として与えた。

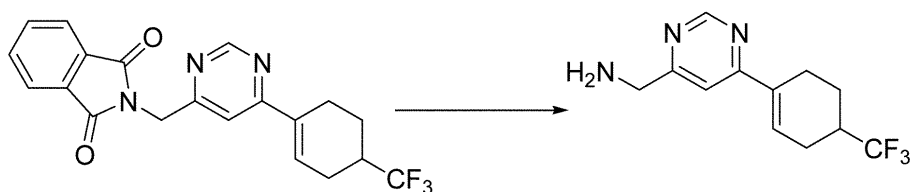
40

【0446】

工程 3： [6 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] ピ

50

リミジン-4-イル]メタンアミンの調製
【化209】

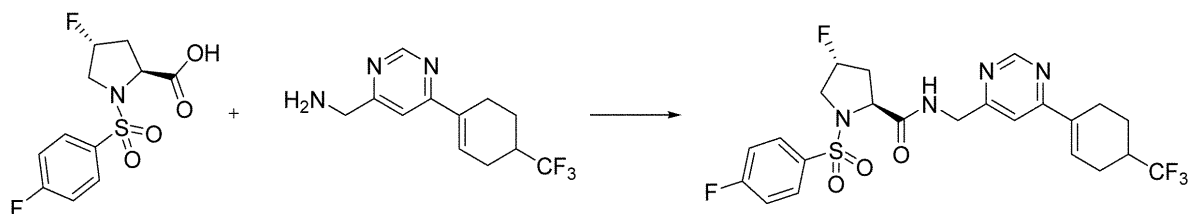


メタノール（10 mL）中の2-（[6-〔4-（トリフルオロメチル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（425 mg、1.10 mmol）、ヒドラジン水和物（80%）（0.5 mL）の混合物を25℃で3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc（3 mL）に溶解し、固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して粗の標記化合物（210 mg）を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0447】

工程4：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6-（4-（トリフルオロメチル）シクロヘキサ-1-エニル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化210】

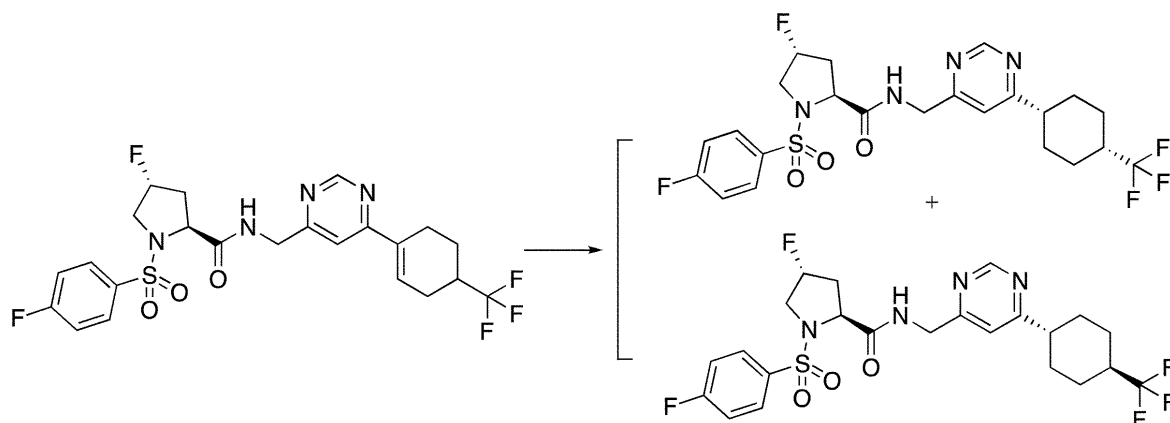


DMF（5 mL）中の〔6-〔4-（トリフルオロメチル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン（284 mg、1.10 mmol）、HAUTU（465.8 mg、1.23 mmol）、DIPEA（317 mg、2.45 mmol）の混合物を25℃で10分間攪拌した。次に（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（210 mg、0.72 mmol）を加え、得られた混合物を25℃で一晩攪拌した。次に反応混合物を水（10 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（2×10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗生成物（120 mg）をフラッシュ分取HPLCによって以下の条件（IntelFlash-1）で精製した：カラム、C18シリカゲル；移動相、CH₃CN：30分以内で10%～65%のH₂O；検出器、UV254 nm。標記化合物（25.8 mg）を白色の固体として与えた。¹H-NMR（300 MHz, CD₃OD）δ 8.99（s, 1H），8.04（q, J = 6 Hz, 2H），7.84（s, 1H），7.38（t, J = 9 Hz, 2H），7.15（s, 1H），5.16（d, J = 51 Hz, 1H），4.88 - 4.86（d, J = 6 Hz, 2H），4.31（t, J = 9 Hz, 1H），3.86 - 3.72（m, 2H），2.84（m, 1H），2.59 - 2.47（m, 4H），2.32 - 2.14（m, 3H），1.67 - 1.61（m, 1H）。

【0448】

実施例13：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6-（（1S, 4R）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミド及び（（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6-（（1R, 4S）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）-ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 1 1】



10

メタノール（20 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド（180 mg、0.34 mmol）、10% Pd(OH)₂/C（30 mg）の混合物を水素ガスの雰囲気下、25℃で15分間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物（260 mg）をフラッシュ分取HPLCによって以下の条件で精製した：カラム、C18シリカゲル；移動相、CH₃CN：30分以内に10%～55%のH₂O；検出器、UV254 nmシス/トランス異性体の混合物（120 mg）を与えた。異性体をキラル分取HPLCによって以下の条件（分取HPLC-004）を用いて分離し：カラム、Chiralpak IA、2×25 cm、5 μm；移動相、ヘキサン及びIPA（20分で30.0% IPA保持）；検出器、UV254/220 nm。

20

【0449】

より速く溶離する異性体（33.6 mg）をトランス異性体（2S, 4R）-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-[(1R, 4S)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドと便宜的に帰属した：¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (q, J = 6 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 2.72 (t, J = 3 Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 6H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 2H)。

30

【0450】

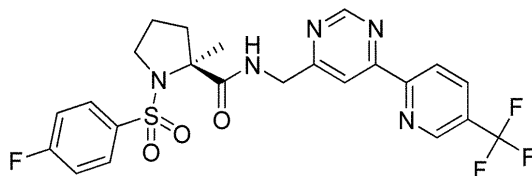
より遅い溶離する異性体（18 mg）をシス異性体（2S, 4R）-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-[(1S, 4R)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドと便宜的に帰属した：¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.01 (q, J = 6 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (t, J = 9 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 3 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.35 - 2.06 (m, 5H), 1.88 - 1.61 (m, 6H)。

40

【0451】

実施例 14：（S）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-メチル-N-（（6-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 1 2】

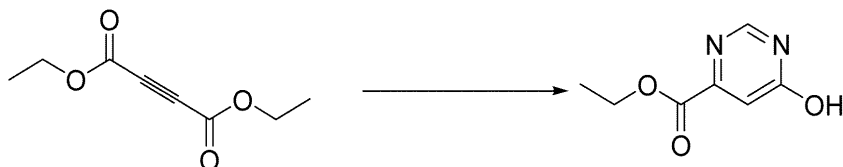


【0 4 5 2】

工程 1： 6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸エチルの調製

【化 2 1 3】

10



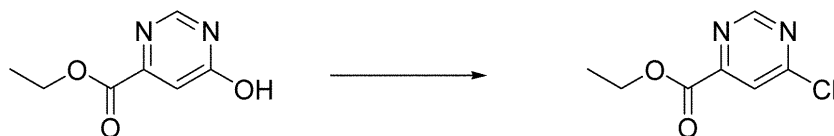
トリエチルアミン (19 g、187.8 mmol) を 1,4-ジエチルブター-2-インジオアート (25 g、146.92 mmol)、メタンイミドアミド塩酸塩 (11.83 g、146.93 mmol)、 CH_3CN (500 mL) の混合物に滴下した。反応物を油浴中で 80°C で 2.5 時間攪拌し、次に 5°C に冷却した。粗生成物を濾過により回収し、 CH_3CN から再結晶化して標記化合物 (18.0 g、73%) を白色の固体として与えた。

20

【0 4 5 3】

工程 2： 6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エチルの調製

【化 2 1 4】



30

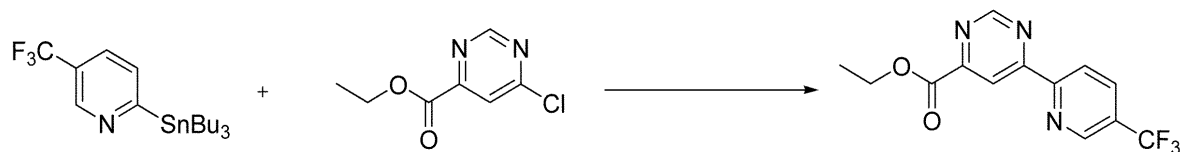
6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸エチル (5.0 g、29.74 mmol)、 EtOAc (150 mL) 及び N,N -ジメチルホルムアミド (0.2 mL) の混合物に $(\text{COCl})_2$ (11.3 g、89.03 mmol) を攪拌しながら滴下した。反応物を 75°C で一晩攪拌した。反応物を冷やし固体を濾別した。濾液を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル： EtOAc (10:1~5:1) で溶離して、標記化合物 (2.2 g、40%) を明黄色の固体として与えた。

【0 4 5 4】

工程 3： 6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4-カルボン酸エチルの調製

【化 2 1 5】

40



DMF (72 mL) 中の 2-(トリブチルスタニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (8.4 g、19.26 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (558 mg、0.79 mmol)、 CuI (168 mg、0.88 mmol) 及び 6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エチル (900 mg、4.82 mmol) の混合物を窒素下、 60°C で 30 分間マイクロ波放射を

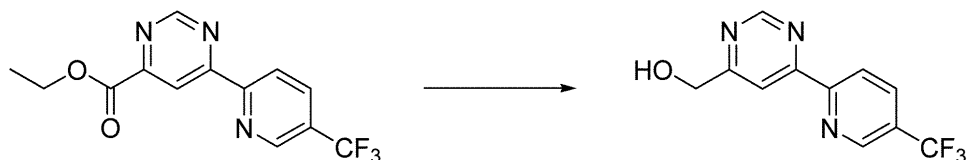
50

用いて照射した。反応物を EtOAc (300 mL) で希釈し、ブライン (2×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油 (10/1) で溶離して、標記化合物 (300 mg、21%) を黄色の固体として与えた。

【0455】

工程4： [6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4-イル]メタノールの調製

【化216】



10

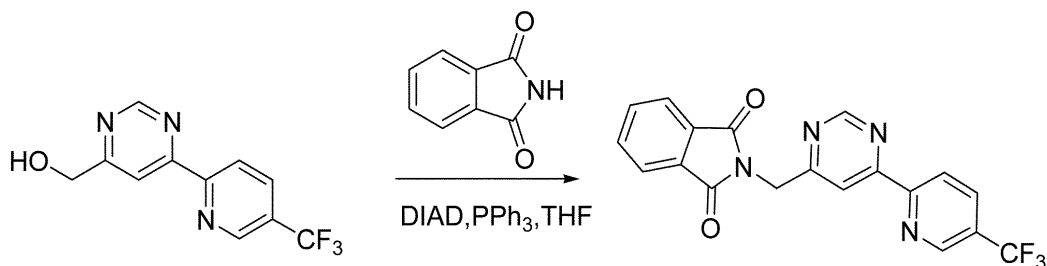
NaBH₄ (55 mg、1.45 mmol) を THF (30 mL) 中の 6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4-カルボン酸エチル (290 mg、0.98 mmol) の混合物に 0-5℃ で分割して加えた。反応物を室温で 0.5 時間攪拌した。次に反応を水 (50 mL) の添加で 0-5℃ でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、ブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル：EtOAc (5：1) で溶離して、標記化合物 (216 mg、87%) を明黄色の固体として与えた。

20

【0456】

工程5： 2-([6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化217】



30

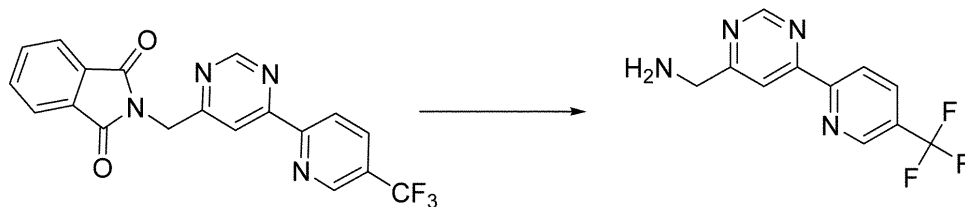
DIAD (326 mg、1.61 mmol) を [6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール (206 mg、0.81 mmol)、THF (20 mL)、PPh₃ (423 mg、1.61 mmol) 及び 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (142 mg、0.97 mmol) の混合物に 0℃ で攪拌しながら滴下した。反応物を室温で 2 時間攪拌し濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル：EtOAc (20：1) で溶離して、標記化合物 (300 mg、97%) を白色の固体として与えた。

40

【0457】

工程6： [6-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミンの調製

【化 2 1 8】

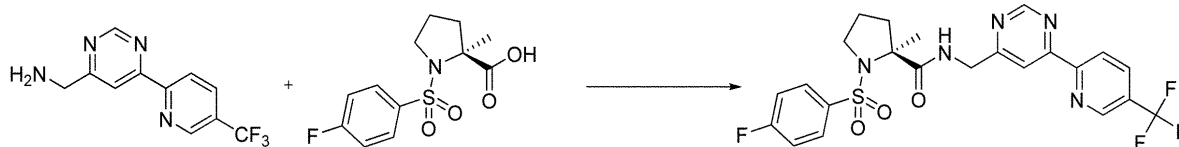


2 - ([6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (2 9 0 mg 、 0 . 7 5 mmol) 、 メタノール (1 5 mL) 及びヒドラジン水和物 (4 7 2 mg 、 9 . 4 3 mmol) の混合物を 4 0 ° C で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水 (2 0 mL) で希釈し、E t O A c (3 × 3 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮し標記化合物 (3 6 0 mg) を緑色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【 0 4 5 8 】

工程 7 : (2 S) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチル - N - ([6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 1 9】

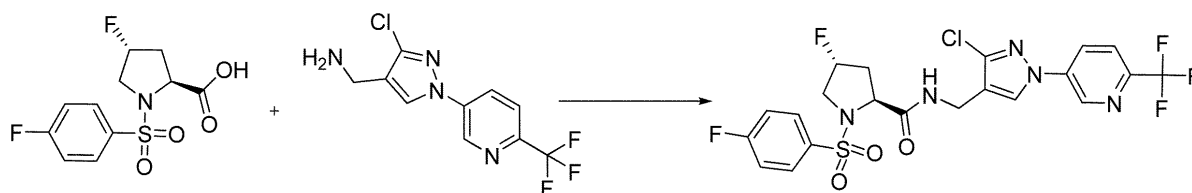


(2 S) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 9 0 mg 、 0 . 6 6 mmol) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 、 D I P E A (2 1 3 mg 、 1 . 6 5 mmol 、 3 . 0 0 当量) 、 H A T U (3 1 4 mg 、 0 . 8 3 mmol) 及び [6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン (1 4 0 mg 、 0 . 5 5 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。粗溶液を直接分取 H P L C によって精製して標記化合物 (7 . 6 mg 、 3 %) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz , DMSO - d₆) δ 9.35 (s , 1H) , 9.17 (s , 1H) , 8.69 (d , J = 3 Hz , 1H) , 8.60 - 8.57 (m , 1H) , 8.53 - 8.50 (m , 1H) , 8.49 (s , 1H) , 8.01 - 7.96 (m , 2H) , 7.50 - 7.44 (m , 2H) , 4.58 - 4.55 (m , 2H) , 3.70 - 3.50 (m , 2H) , 2.31 - 2.26 (m , 1H) , 2.06 - 1.95 (m , 3H) , 1.58 (s , 3H) , 1.40 - 1.20 (m , 1H) 。

【 0 4 5 9 】

実施例 1 5 : (2 S , 4 R) - N - ([3 - クロロ - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 2 0】



(2 S , 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (4 8 mg 、 0 . 1 6 mmol) 、 D I P E A (6 3 mg 、 0 . 4 9 mmol)

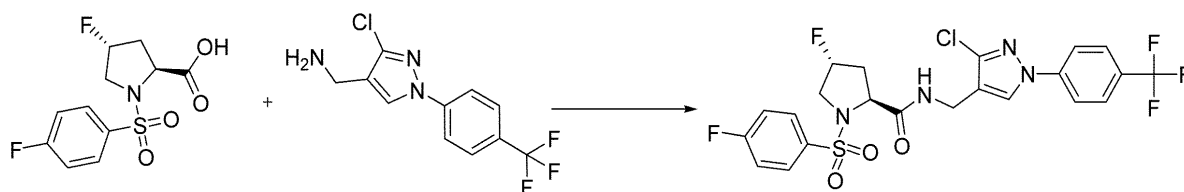
）、DMF（3 mL）、HATU（94 mg、0.25 mmol）及び〔3-クロロ-1-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メタンアミン（46 mg、0.17 mmol）の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を分取HPLCによって直接精製して標記化合物（40 mg、44%）を白色の固体として与えた。¹H-NMR（300 MHz, CD₃OD） δ 9.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 3H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 5.15 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 1H)

【0460】

実施例16：（2S, 4R）-N-（〔3-クロロ-1-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【化221】



（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-ピロリジン-2-カルボン酸（100 mg、0.34 mmol）、DMF（2 mL）、DIPEA（132 mg、1.02 mmol）、HATU（194 mg、0.51 mmol）及び〔3-クロロ-1-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メタンアミン（187 mg、0.68 mmol）の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を分取HPLCによって直接精製して標記化合物（38 mg、20%）を白色の固体として与えた。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 8.45 (s, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 6H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 5.14 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 1H)。

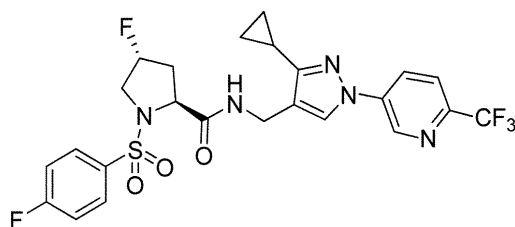
20

【0461】

実施例17：（2S, 4R）-N-（〔3-シクロプロピル-1-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【化222】

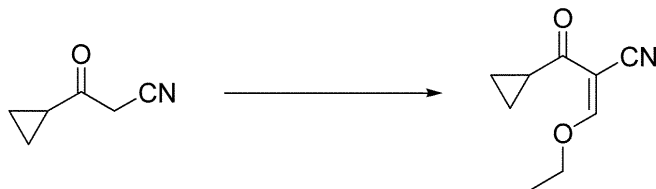


40

【0462】

工程1：2-（シクロプロパンカルボニル）-3-エトキシプロパン-2-エンニトリルの調製

【化 2 2 3】



3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル (5.5 g、50.40 mmol)、(ジエトキシメトキシ)エタン (74.7 g、504.05 mmol)、無水酢酸 (60 mL、634.74 mmol) の混合物を 150 °C で 2 時間撹拌した。混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶化して、標記化合物 (6 g、72%) を明黄色の固体として与えた。

10

【0 4 6 3】

工程 2: 3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

【化 2 2 4】



20

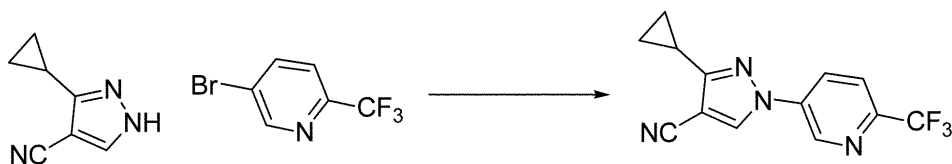
2-(シクロプロパンカルボニル)-3-エトキシプロパー-2-エンニトリル (2 g、12.11 mmol)、ヒドラジン水和物 (85%) (6.1 g、121.85 mmol) 及びエタノール (20 mL) の混合物を室温で 10 分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエンから再結晶化して標記化合物 (1 g、62%) を黄色の固体として与えた。

【0 4 6 4】

工程 3: 3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

30

【化 2 2 5】



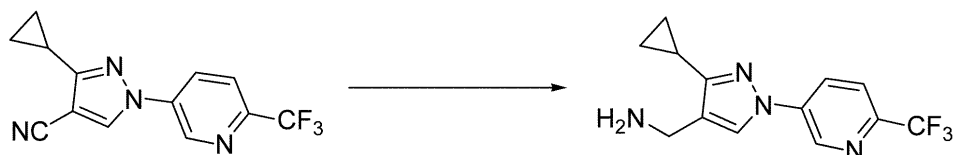
3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1 g、7.51 mmol)、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.88 g、12.74 mmol)、CuI (143 mg、0.75 mmol)、L-プロリン (173 mg、1.50 mmol)、炭酸カリウム (2.28 g、16.50 mmol) 及び DMSO (50 mL) の混合物を窒素下、100 °C で 12 時間撹拌した。混合物を冷やし、EtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル/EtOAc (50/1) で溶離して、標記化合物 (1.1 g、53%) を白色の固体として与えた。

40

【0 4 6 5】

工程 4: [3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミンの調製

【化 2 2 6】

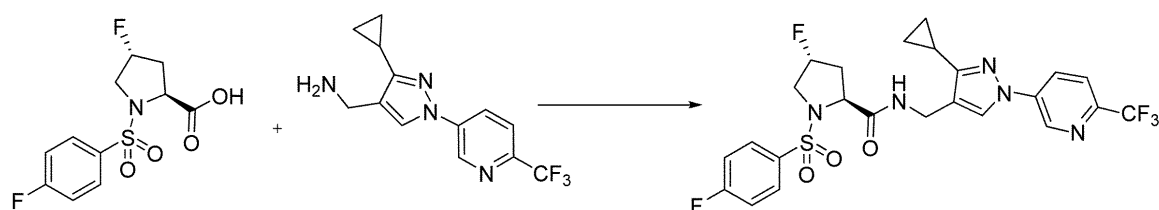


3-シクロプロピル-1-〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1 g、3.59 mmol)、メタノール (50 mL) 及び ラネー N i (500 mg、5.84 mmol) の混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で 15 分間 10

【0 4 6 6】

工程 5: (2S, 4R)-N-([3-シクロプロピル-1-〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 2 7】

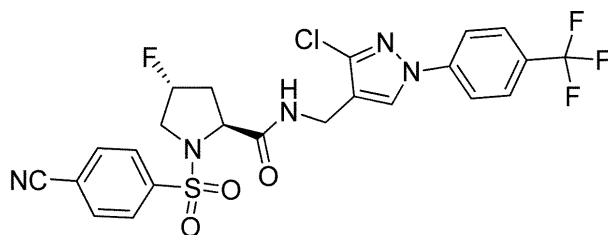


(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg、0.27 mmol)、DMF (5 mL)、D I P E A (106.8 mg、0.83 mmol)、H A T U (156.6 mg、0.41 mmol) 及び 3-シクロプロピル-1-〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-イルメタンアミン (77.55 mg、0.27 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗溶液を分取 H P L C によって直接精製し標記化合物 (50 mg、33%) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 5.27 - 5.10 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 4H)。 30

【0 4 6 7】

実施例 18: (2S, 4R)-N-([3-クロロ-1-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)-1-[(4-シアノベンゼン)スルホニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドの調製

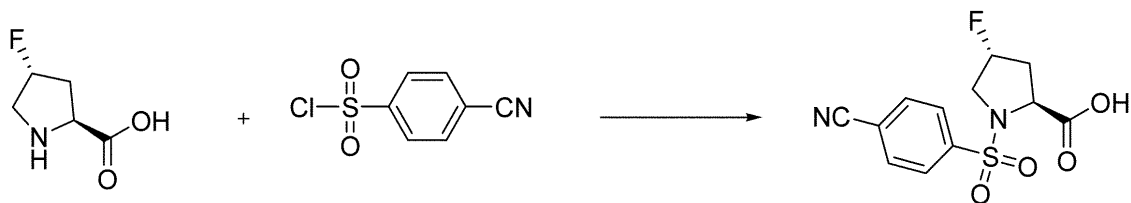
【化 2 2 8】



【0 4 6 8】

工程 1: (2S, 4R)-1-[(4-シアノベンゼン)スルホニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸の調製 50

【化 2 2 9】



(2S, 4R)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (79mg、0.59mmol)、テトラヒドロフラン (5mL)、水 (2mL)、炭酸ナトリウム (121mg、1.13mmol) 及び 4-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド (100mg、0.50mmol) の混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、エーテル (30mL) で抽出した。水層を 3N HCl で pH = 2-3 に酸性化し、EtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し標記化合物 (100mg、68%) を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

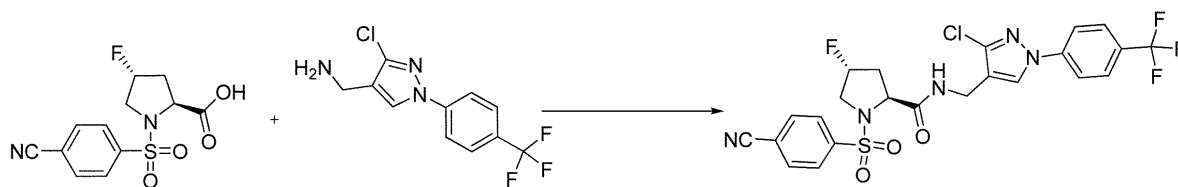
10

【0469】

工程 2: (2S, 4R)-N-([3-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)-1-[(4-シアノベンゼン)スルホニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 3 0】

20



(2S, 4R)-1-[(4-シアノベンゼン)スルホニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (180mg、0.60mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (5mL)、DIPEA (234mg、1.81mmol)、HATU (234mg、0.62mmol) 及び [3-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン (234mg、0.85mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を分取 HPLC によって精製して標記化合物 (85.1mg、25%) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 4H), 7.99 - 7.88 (m, 4H), 5.20 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 3H), 3.85 - 3.55 (m, 2H), 2.77 - 2.33 (m, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 1H)。

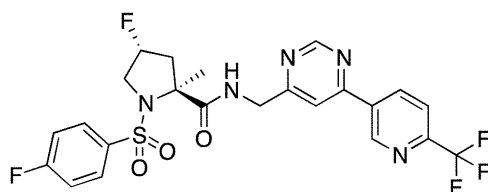
30

【0470】

実施例 19: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化 2 3 1】

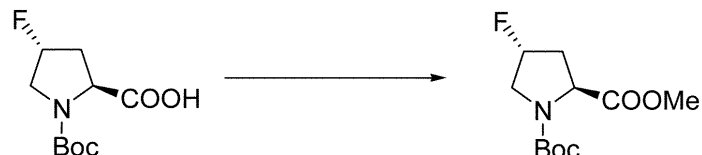


【0471】

工程 1: (2S, 4R)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチルの調製

50

【化 2 3 2】

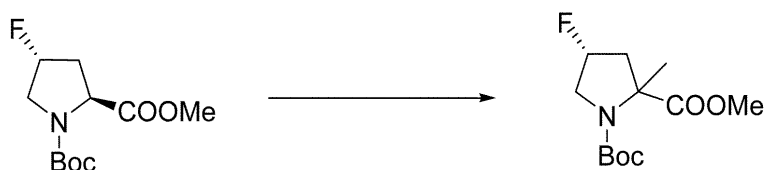


(2S, 4R) - 1 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 g、8.57 mmol)、炭酸カリウム (5.9 g、42.69 mmol)、THF (80 mL) 及び CH₃I (6.1 g、42.98 mmol) の混合物を室温で 12 時間 10
 攪拌した。固体を濾別し濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc / 石油エーテル (1 : 5) で溶離して、標記化合物 (800 mg、38%) を無色の油状物として与えた。

【0472】

工程 2 : (4R) - 4 - フルオロ - 2 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチルの調製

【化 2 3 3】



LiHMDS (4.85 mL、4.85 mmol) の 1 M 溶液を THF (20 mL) 中の (2S, 4R) - 4 - フルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (400 mg、1.62 mmol) の混合物に窒素下、-78℃で攪拌しながら滴下した。反応 30
 溶液を -78℃で 30 分間攪拌した。これに -78℃で CH₃I (690 mg、4.86 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc / 石油エーテル (1 : 5) で溶離して、標記化合物 (360 mg、85%) を無色の油状物として与えた。

【0473】

工程 3 : 4R - 4 - フルオロ - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩の調製

【化 2 3 4】



ジオキサン (10 mL、1 mol/L) 中の (4R) - 4 - フルオロ - 2 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (360 mg、1.38 mmol) 及び HCl の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し粗生成物 (315 mg) を明黄色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0474】

工程 4 : (4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

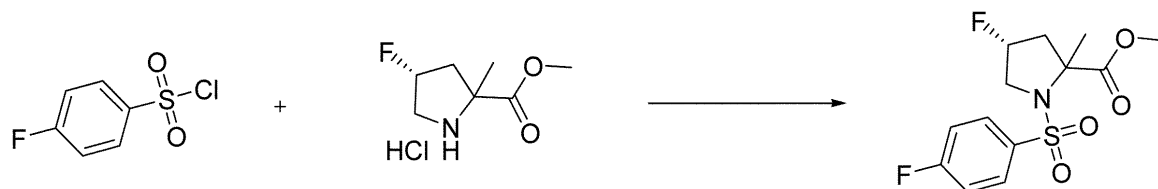
10

20

30

40

【化 2 3 5】



4 R - 4 - フルオロ - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート塩酸塩 (315 mg、1.60 mmol)、トリエチルアミン (485 mg、4.80 mmol)、ジクロロメタン (20 mL) 及び 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (310 mg、1.60 mmol) の混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、ブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc / 石油エーテル (1 : 4) で溶離して、標記化合物 (380 mg) を無色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

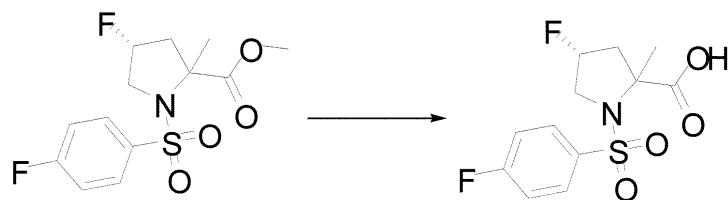
10

【0475】

工程 5 : (4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸の調製

【化 2 3 6】

20



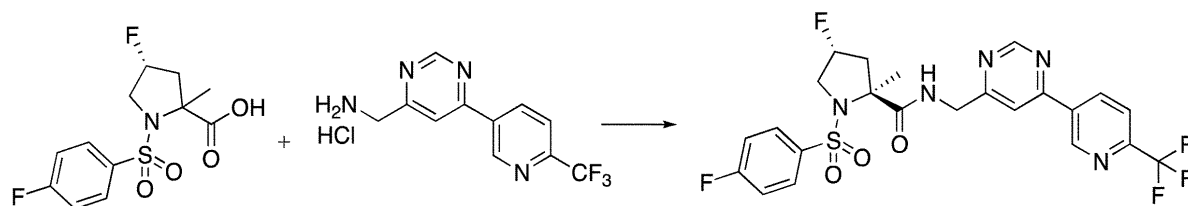
(4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (380 mg、1.19 mmol)、LiOH (58 mg、2.42 mmol)、メタノール (8 mL)、水 (2 mL) の混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水 (20 mL) に溶解し、エーテル (3 × 20 mL) で抽出した。水層を 3 N HCl (pH 2 - 3) で酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、標記化合物 (260 mg、72%) を黄色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

30

【0476】

工程 6 : (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - メチル - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 3 7】



40

(4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (125 mg、0.41 mmol)、DMF (4 mL)、HATU (228 mg、0.60 mmol)、DIPEA (206 mg、1.59 mmol) 及び [6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン塩酸塩

50

(104 mg、0.36 mmol) の混合物を室温で12時間撹拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc/石油エーテル(1:1~2:1)で溶離した。

【0477】

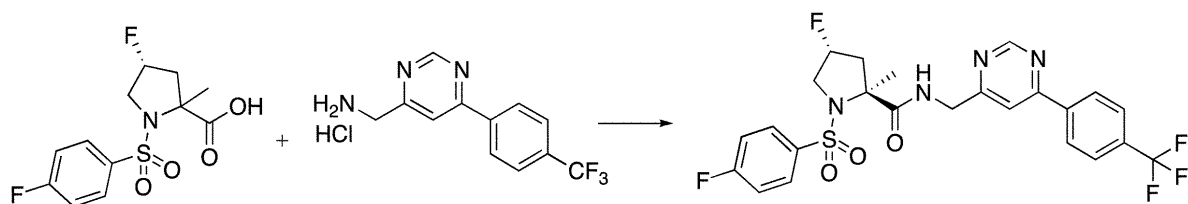
より遅く溶離する異性体(72.7 mg)を、(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドとしての効力によって帰属した：¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.50 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 3H), 7.37 (t, J = 17.4 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 1H), 1.61 (s, 3H)。

10

【0478】

実施例20： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化238】



20

(4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸(125 mg、0.41 mmol)、DMF (4 mL)、HATU (234 mg、0.62 mmol)、DIPEA (212 mg、1.64 mmol)及び[6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩(106 mg、0.37 mmol)の混合物を室温で12時間撹拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc (3×50 mL)で抽出し、ブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc/石油エーテル(1:1)で溶離した。

30

【0479】

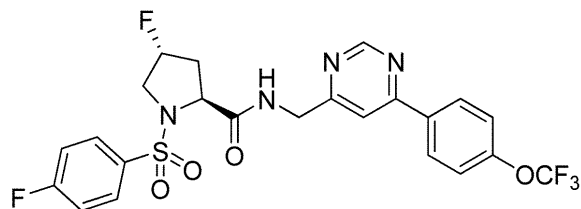
より速く溶離する異性体(24.8 mg) (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド：¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.34 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)。

40

【0480】

実施例21： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 3 9】

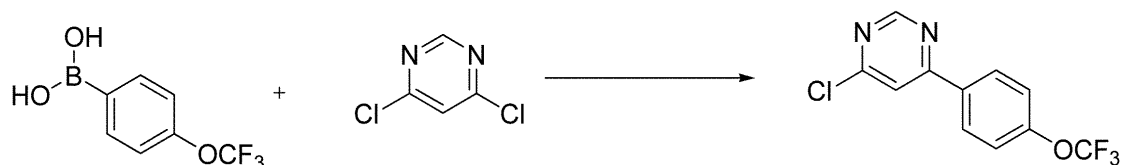


【0 4 8 1】

工程 1： 4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジンの調製

10

【化 2 4 0】



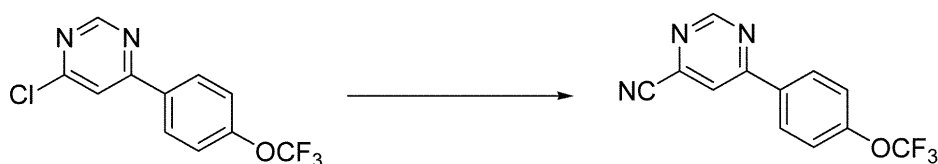
4, 6-ジクロロピリミジン (2.17 g、14.57 mmol)、[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸 (1 g、4.86 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (731 mg、1.00 mmol)、炭酸カリウム (5 g、36.18 mmol)、ジオキサン (40 mL) 及び水 (4 mL) の混合物を窒素下、100℃で12時間撹拌した。混合物をEtOAc (150 mL) で希釈し、ブライン (3×) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc/石油エーテル (1/50) で溶離して、標記化合物 (1.1 g、82%) を白色の固体として与えた。

20

【0 4 8 2】

工程 2： 6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化 2 4 1】



30

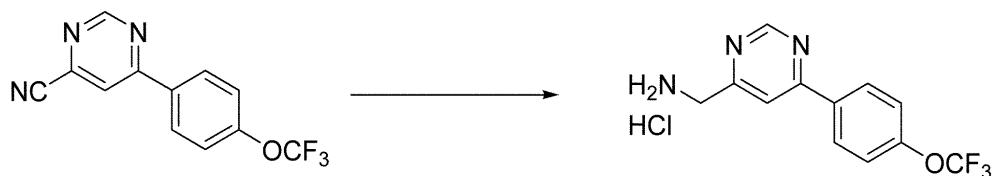
4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン (820 mg、2.99 mmol)、Zn(CN)₂ (421 mg、3.58 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (347 mg、0.30 mmol)、DMF (6 mL) の混合物を窒素下、100℃で9時間撹拌した。反応物を冷却し、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc/石油エーテル (1/50) で溶離して、標記化合物 (320 mg、40%) を白色の固体として与えた。

40

【0 4 8 3】

工程 3： (6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩の調製

【化 2 4 2】



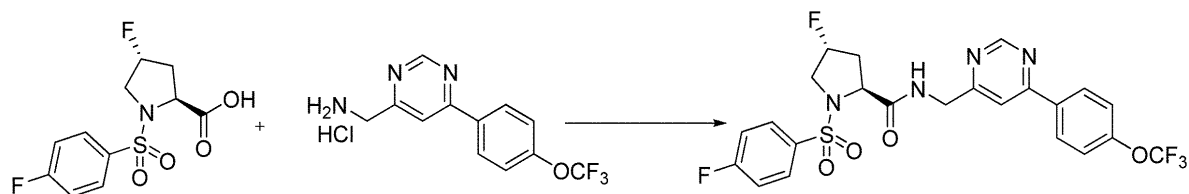
6-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕ピリミジン-4-カルボニトリル (160 mg、0.60 mmol)、エタノール (10 mL)、濃 HCl 溶液 (0.02 mL)、10%パラジウム炭素 (100 mg) の混合物を水素ガスの雰囲気下で室温で 10 分間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物 (200 mg) を固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

10

【0484】

工程 4： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-〔4-フルオロフェニルスルホニル〕-N-〔(6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 4 3】



20

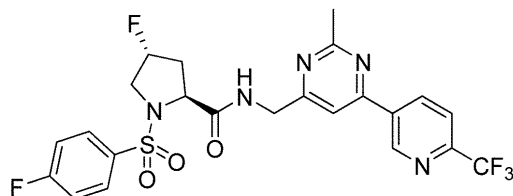
(2S, 4R)-4-フルオロ-1-〔(4-フルオロベンゼン)スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg、0.51 mmol)、DMF (4 mL)、DIPEA (263 mg、2.03 mmol)、HATU (294 mg、0.77 mmol) 及び〔6-〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン (200 mg、0.74 mmol) の混合物を室温で 12 時間撹拌した。粗溶液を分取 HPLC によって直接精製して標記化合物 (51 mg、13%) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.7 Hz, 6H), 8.25 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 5.17 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 1H)。

30

【0485】

実施例 22： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-〔4-フルオロフェニルスルホニル〕-N-〔(2-メチル-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 4 4】

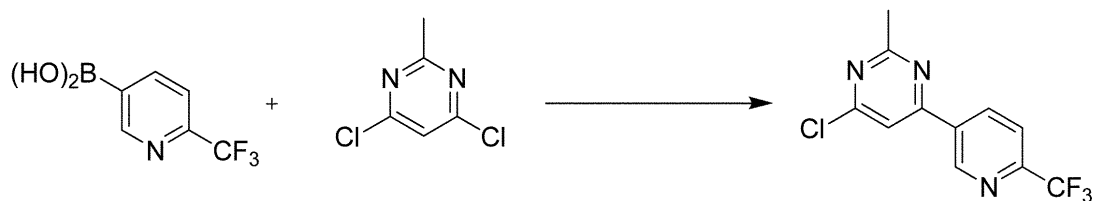


40

【0486】

工程 1： 4-クロロ-2-メチル-6-〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕ピリミジンの調製

【化 2 4 5】



4, 6-ジクロロ-2-メチルピリミジン (1 g、6.13 mmol)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (229 mg、1.20 mmol)、炭酸カリウム (2.07 g、14.98 mmol)、ジオキサン (50 mL)、水 (2 mL) 及び Pd(dppf)Cl₂ (320 mg、0.44 mmol) の混合物を窒素の下、100℃で3時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、ブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1/10) で溶離して、標記化合物 (1.1 g、66%) を白色の固体として与えた。

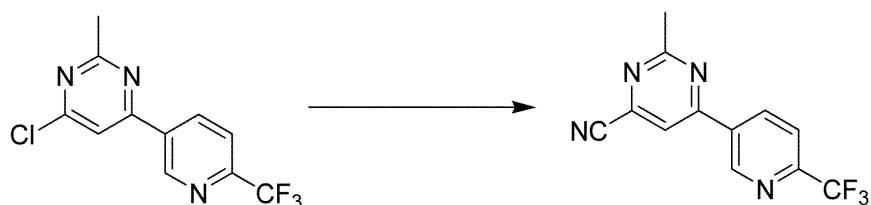
10

【0 4 8 7】

工程 2: 2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化 2 4 6】

20



【0 4 8 8】

4-クロロ-2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン (300 mg、1.10 mmol)、DMF (5 mL)、Zn(CN)₂ (128.7 mg、1.10 mmol)、dppf (60.9 mg、0.11 mmol) 及び Pd₂(dba)₃CHCl₃ (113.9 mg、0.11 mmol) の混合物を窒素下、120℃で3時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (3×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1/10) で溶離して、標記化合物 (250 mg、86%) を白色の固体として与えた。

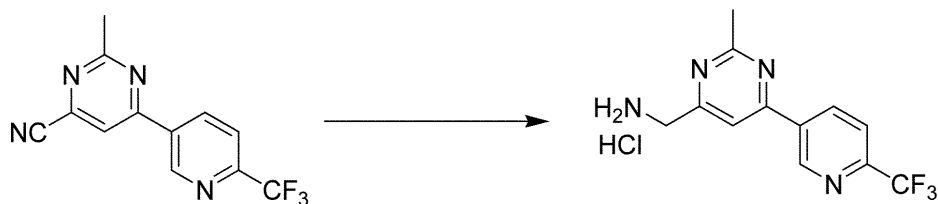
30

【0 4 8 9】

工程 3: [2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 2 4 7】

40



2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-カルボニトリル (250 mg、0.94 mmol)、エタノール (20 mL)、濃 HCl (0.2 mL) 及び 10%パラジウム炭素 (200 mg) の混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で 5

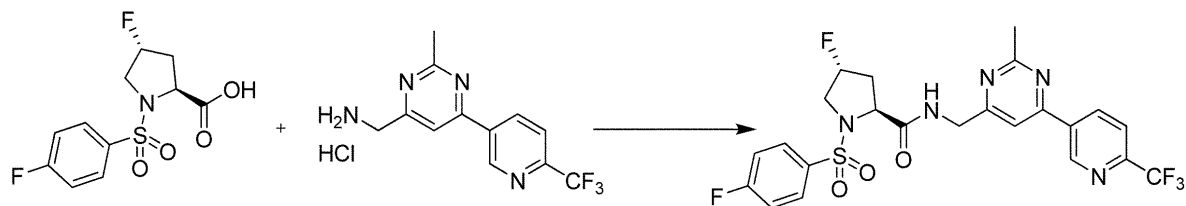
50

分間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物（200mg）を黒色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【0490】

工程4： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニルスルホニル)-ピロリジン-2-カルボキサミド]の調製

【化248】



10

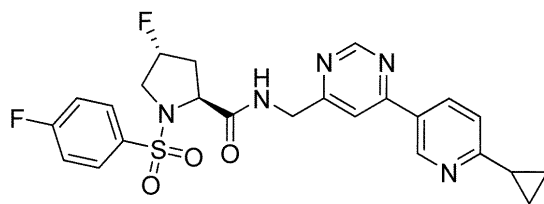
(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (107.7mg、0.37mmol)、DMF (5mL)、DIPEA (144.4mg、1.12mmol)、HATU (212.8mg、0.56mmol) 及び [2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (112mg、0.37mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。粗溶液を分取HPLCによって直接精製して標記化合物 (32.9mg、16%) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.09 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.62 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.34 - 1.52 (m, 1H)。

20

【0491】

実施例23： (2S, 4R)-N-[(6-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド]の調製

【化249】

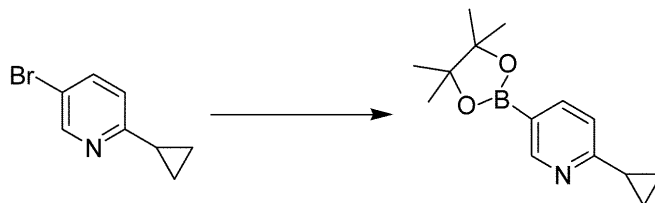


30

【0492】

工程1： 2-シクロプロピル-5-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンの調製

【化250】



40

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.7g、10.63mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (519mg、0.71mmol)、KOAc (1.39g、14.16mmol)

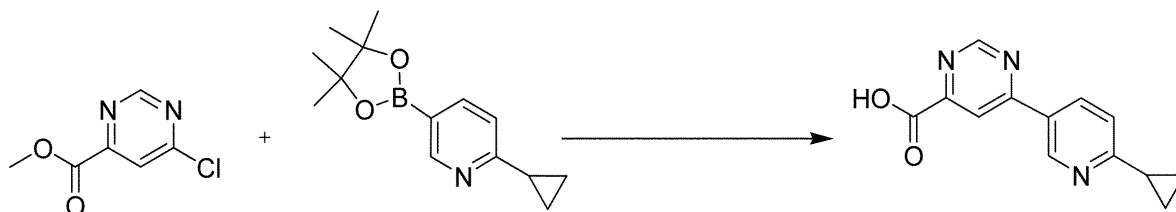
50

、1,4-ジオキサン(100 mL)及び5-ブロモ-2-シクロプロピルピリジン(1.4 g、7.07 mmol)の混合物を窒素下、90℃で6時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル/EtOAc(10/1)で溶離して、標記化合物(1.5 g、87%)を褐色の油状物として与えた。

【0493】

工程2: 6-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボン酸の調製

【化251】



10

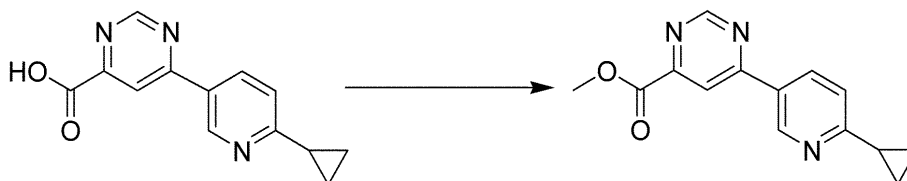
2-シクロプロピル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(1.5 g、6.12 mmol)、6-クロロピリミジン-4-カルボン酸エチル(1.3 g、6.97 mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.04 g、0.90 mmol)、K₃PO₄(3.18 g、14.98 mmol)、1,4-ジオキサン(100 mL)及び水(10 mL)の混合物を窒素の下、65℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、水(50 mL)で希釈し、3N HCl(pH 2-3)で酸性化し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して標記化合物(2.6 g)を褐色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

20

【0494】

工程3: 6-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチルの調製

【化252】



30

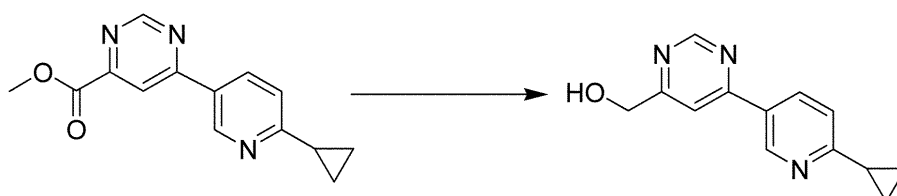
6-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボン酸(2.6 g、10.78 mmol)、メタノール(60 mL、1.48 mol)、濃H₂SO₄(0.5 mL、98%)の混合物を70℃で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc(150 mL)で溶解し、飽和NaHCO₃(3×30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して標記化合物(310 mg)を褐色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

40

【0495】

工程4: [6-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]メタノールの調製

【化253】



50

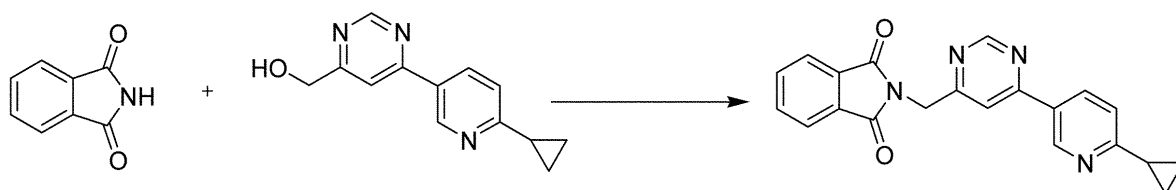
NaBH_4 (136 mg、3.69 mmol) を 6- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) ピリミジン-4-カルボキシラート (310 mg、1.21 mmol) 及びメタノール (10 mL) の溶液に室温で攪拌しながら加えた。30 分間反応物を攪拌し、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、ブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶離して、標記化合物 (230 mg、83%) を褐色の固体として与えた。

【0496】

工程 5: 2- [[6- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオンの調製

10

【化254】



DIAD (266 mg、1.32 mmol) を [6- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル] メタノール (100 mg、0.44 mmol)、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオン (98 mg、0.67 mmol)、 PPh_3 (346 mg、1.32 mmol) 及び THF (10 mL) の混合物に 0 °C で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc / 石油エーテル (1/1) で溶離して、標記化合物 (102 mg、65%) を黄色の固体として与えた。

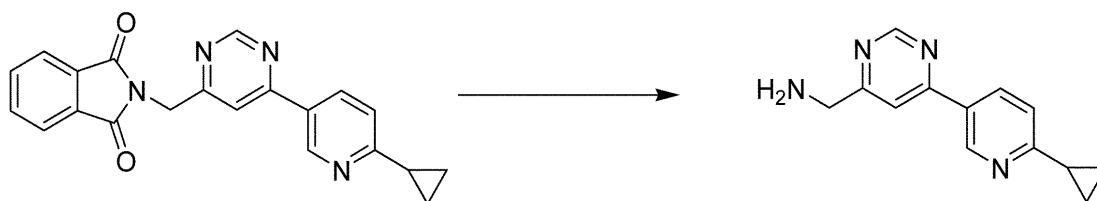
20

【0497】

工程 6: [6- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル] メタンアミンの調製

【化255】

30



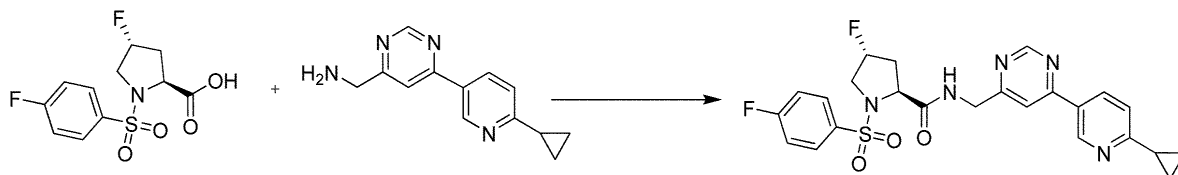
2- [[6- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル] メチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオン (102 mg、0.29 mmol)、メタノール (20 mL) 及びヒドラジン水和物 (140 mg、80%) の混合物を 40 °C で 5 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、1N HCl (20 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で洗浄した。水層を 3N NaOH (pH 約 8-9) で塩基性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗生成物 (35 mg、54%) を黄色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

40

【0498】

工程 7: (2S, 4R) -N- ((6- (6-シクロプロピルピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチル) -4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニルスルホニル) ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 5 6】



(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (52 mg、0.18 mmol)、DMF (5 mL)、DIPEA (38.7 mg、0.30 mmol)、HATU (85.5 mg、0.22 mmol) 及び [6 - (6 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン (35 mg、0.15 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。粗溶液を分取 HPLC によって直接精製して標記化合物 (16.5 mg、21%) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 2H), 9.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 3H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 3.9 Hz, 3H), 5.09 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.34 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.98 - 3.63 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 4H)。

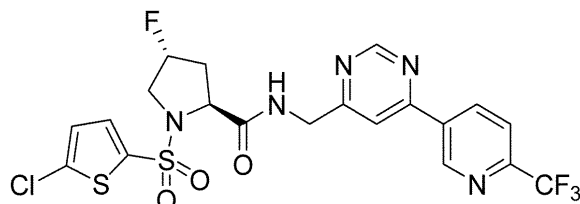
10

【0499】

実施例 24: (2S, 4R) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イルスルホニル) - 4 - フルオロ - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 4 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

20

【化 2 5 7】



30

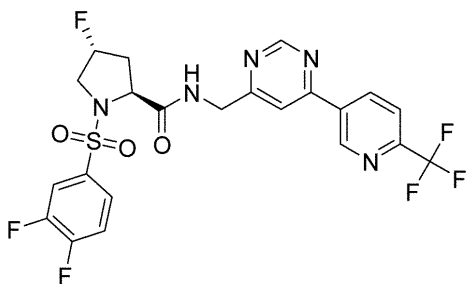
標記化合物を、実施例 2 工程 1 に記載した手順によって (2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸及び (6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 4 - イル)メタンアミンを使用し、実施例 2 工程 2 及び実施例 2 工程 3 に記載した手順によって 5 - クロロチオフエン - 2 - スルホニルクロリド (50.9 mg) を使用して明黄色の固体として調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.12 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1H), 8.13 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.27 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 1H)。

40

【0500】

実施例 25: (2S, 4R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - フルオロ - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 4 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 5 8】



10

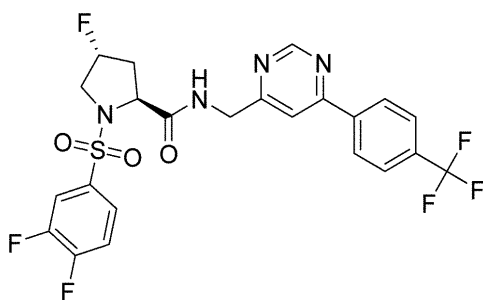
標記化合物を、実施例 2 工程 1 に記載した手順によって (2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸及び (6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メタンアミンを使用し、実施例 2 工程 2 及び実施例 2 工程 3 に記載した手順によって 3, 4 - ジフルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用して明黄色の固体として調製した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 5.11 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.35 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.95 - 3.64 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.37 - 2.02 (m, 1H)。

20

【0501】

実施例 26: (2 S, 4 R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - フルオロ - N - ((6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 5 9】



30

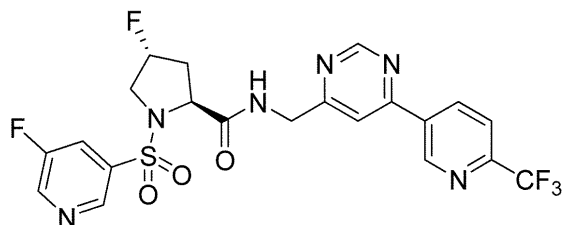
標記化合物を、実施例 2 工程 1 に記載した手順によって (2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸及び (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メタンアミンを使用し、実施例 2 工程 2 及び 3 に記載した手順によって 3, 4 - ジフルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用して白色の固体として調製した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 5H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.11 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 7.4, 9.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.69 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H)。

40

【0502】

実施例 27: (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イルスルホニル) - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 6 0】

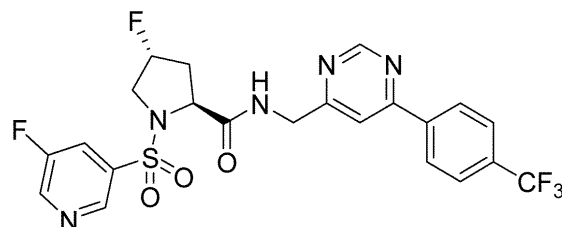


標記化合物を、実施例 2 工程 1 に記載した手順によって (2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸及び (6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メタンアミンを使用し、実施例 2 工程 2 及び実施例 2 工程 3 に記載した手順によって 5 - フルオロピリジン - 3 - スルホニルクロリドを使用して白色の固体として調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.20 - 9.10 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 5.24 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 2H), 3.97 - 3.59 (m, 2H), 2.44 - 2.04 (m, 2H)。

【0 5 0 3】

実施例 2 8: (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル スルホニル) - N - ((6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 6 1】

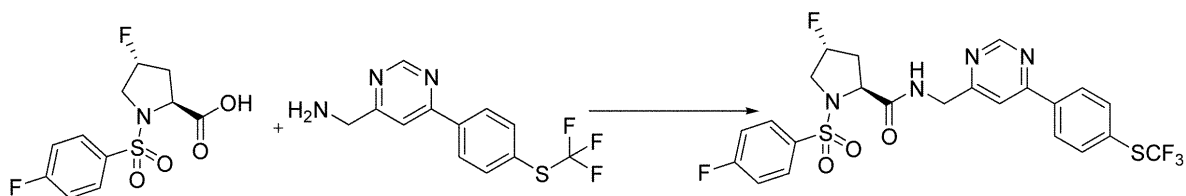


標記化合物を、実施例 2 工程 1 に記載した手順によって (2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸及び (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メタンアミンを使用し、実施例 2 工程 2 及び 3 に記載した手順によって 5 - フルオロピリジン - 3 - スルホニルクロリドを使用して調製した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.13 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.97 - 3.6 (m, 2H), 2.63 - 2.2 (m, 2H)。

【0 5 0 4】

実施例 2 9: (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - ((6 - (4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 6 2】



10

20

30

40

50

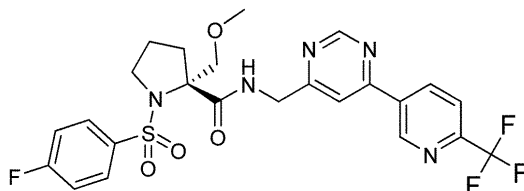
(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (102 mg、0.35 mmol)、DMF (5 mL)、D I P E A (136 mg、1.05 mmol)、H A T U (200 mg、0.53 mmol) 及び (6 - [4 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル] ピリミジン - 4 - イル) メタンアミン (100 mg、0.35 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗溶液を高 pH 分取 H P L C によって直接精製して標記化合物 (75.4 mg、39%) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 5.16 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 2H), 2.57 - 2.15 (m, 2H)。

10

【0505】

実施例 30 : (R) - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - (メトキシメチル) - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化263】

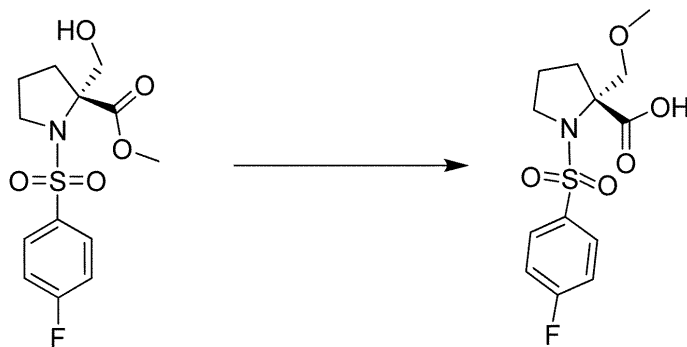


20

【0506】

工程 1 : 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の調製

【化264】



30

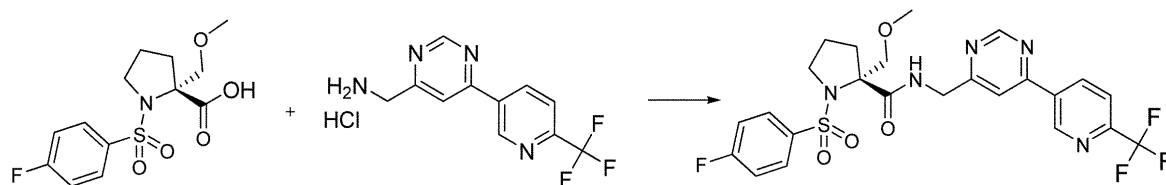
水素化ナトリウム (379 mg、9.47 mmol、鉱油中 60%) を 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (100 mg、0.32 mmol)、THF (7 mL) の溶液に加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌し、CH₃I (222.8 mg、1.57 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に反応を 5% の HCl (15M) でクエンチし、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して標記化合物 (75 mg) を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

40

【0507】

工程 2 : (R) - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - (メトキシメチル) - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 6 5】

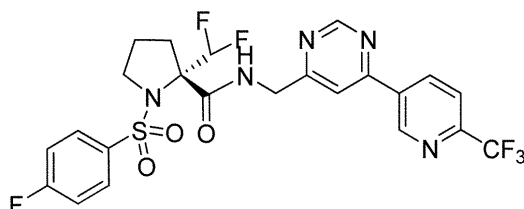


(2R) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (70 mg、0.22 mmol)、DMF (2 mL)、DIPEA (113.9 mg、0.88 mmol)、HATU (125.86 mg、0.33 mmol) 及び [6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン塩酸塩 (77.1 mg、0.27 mmol) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC によって直接精製して標記化合物 (51.8 mg、42%) を明黄色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 4.82 - 4.64 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 67.5, 9.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 4H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H)。

【 0 5 0 8 】

実施例 31： (S) - 2 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4-フルオロフェニルスルホニル) - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

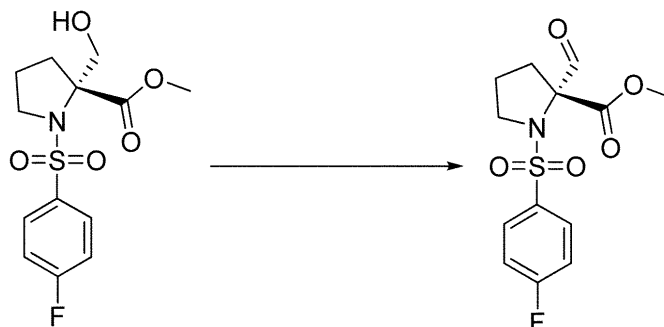
【化 2 6 6】



【 0 5 0 9 】

工程 1： (2R) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - ホルミルピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

【化 2 6 7】



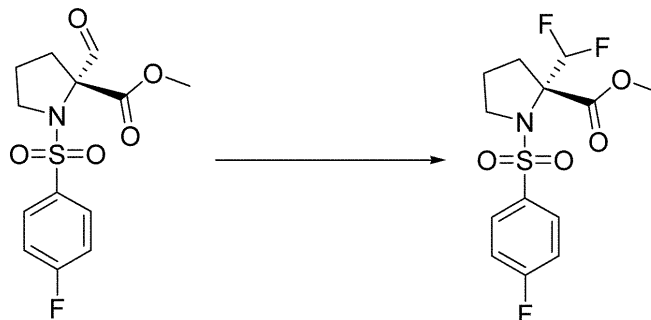
(2R) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (100 mg、0.32 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、シリカゲル (1 g)、PCC (136 mg、0.63 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し

EtOAc／石油エーテル（１／５）で溶離して、標記化合物（７０mg、７０％）を無色の油状物として与えた。

【０５１０】

工程２： （２Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）－１－〔（４－フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン－２－カルボン酸メチルの調製

【化２６８】



10

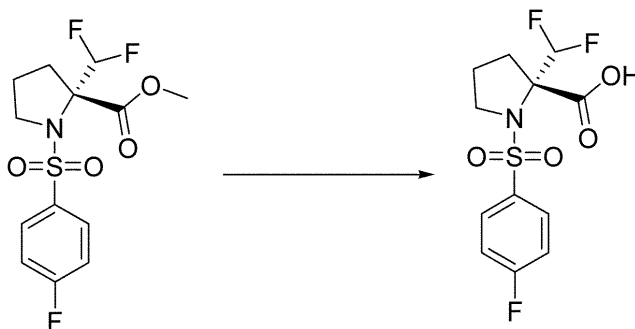
（２Ｒ）－１－〔（４－フルオロベンゼン）スルホニル〕－２－ホルミルピロリジン－２－カルボン酸メチル（１２０mg、０．３８mmol）、ジクロロメタン（２０mL）、DAST（１２３mg、２．００当量）の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc／石油エーテル（１／５）で溶離して、標記化合物（９０mg、７０％）を白色の固体として与えた。

20

【０５１１】

工程３： （２Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）－１－〔（４－フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン－２－カルボン酸の調製

【化２６９】



30

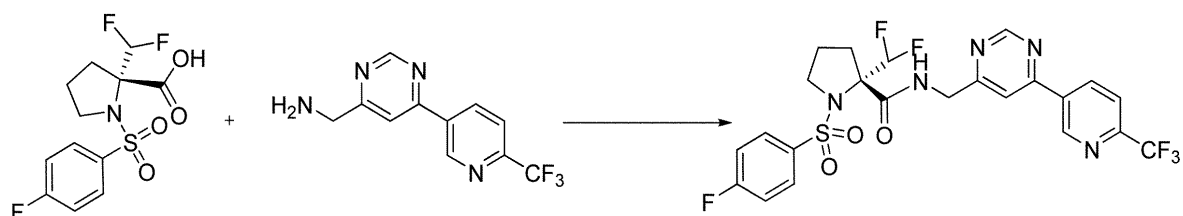
（２Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）－１－〔（４－フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン－２－カルボン酸メチル（９０mg、０．２７mmol）、メタノール（１０mL）及びLiOH（２０mg、０．８３mmol）の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、水（２０mL）で希釈し、エーテル（３０mL）で抽出した。水層を３NHClでpH約２－３に酸性化し、EtOAc（３×３０mL）で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、標記化合物（３０mg）を無色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

40

【０５１２】

工程４： （Ｓ）－２－（ジフルオロメチル）－１－（４－フルオロフェニルスルホニル）－N－（（６－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）メチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

【化 2 7 0】

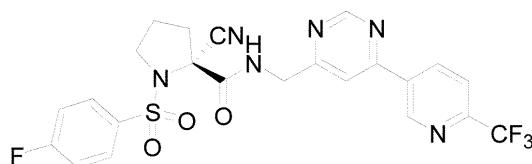


(2S)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (110 mg、0.34 mmol)、HOBt (55 mg、0.41 mmol)、DIPEA (2 mL、12.10 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、EDC・HCl (78 mg、0.41 mmol) 及び [6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン (95 mg、0.37 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して標記化合物 (12.3 mg) を明黄色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.61 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H)。

【0513】

実施例 32: (R)-2-シアノ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

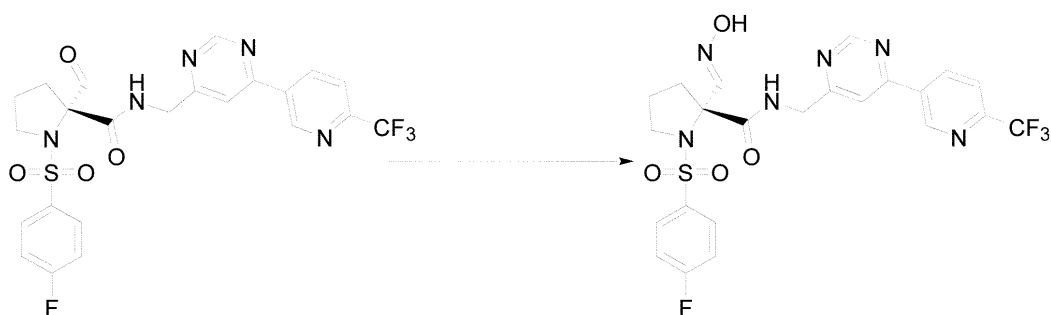
【化 2 7 1】



【0514】

工程 1: (2R)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-[(1E)-(ヒドロキシイミノ)メチル]-N-([6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 7 2】

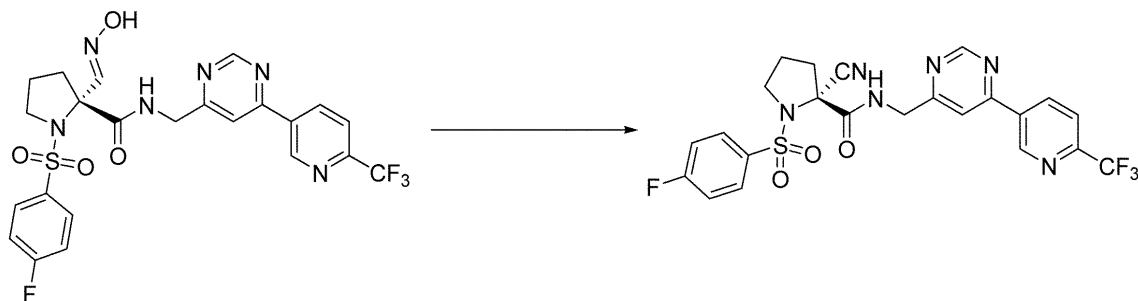


(2R)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-ホルミル-N-([6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)

【 0 5 1 5 】

【化 2 7 3】

10

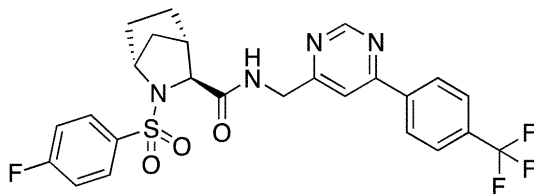


20

30

【 0 5 1 6 】

【化 2 7 4】



40

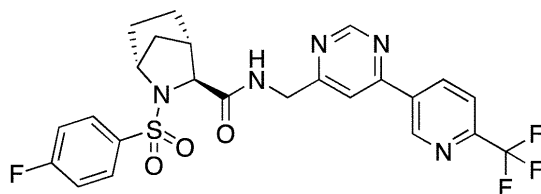
50

2H), 4.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.64 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 1H)。

【0517】

実施例34： (1R, 3S, 4S) - 2 - (4-フルオロフェニルスルホニル) - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミドの調製

【化275】



10

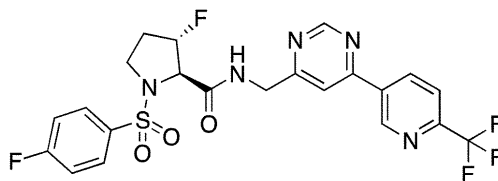
標記化合物を、実施例2工程1に記載した手順によって(1R, 3S, 4S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸を使用し、実施例2工程2及び3に記載した手順によって調製した(72mg)：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.17 - 1.07 (m, 1H)。

20

【0518】

実施例35： (2R, 3S) - 3-フルオロ-1 - (4-フルオロフェニルスルホニル) - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化276】

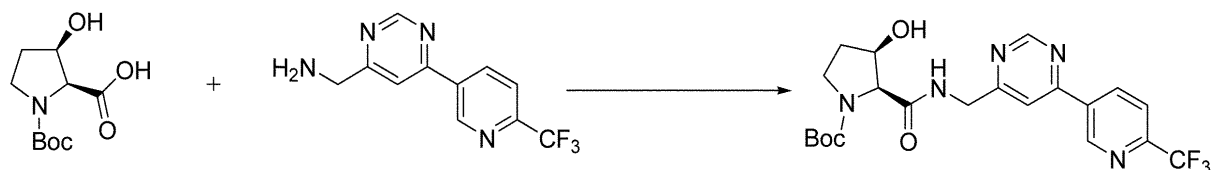


30

【0519】

工程1： (2S, 3R) - 3-ヒドロキシ-2 - [[6 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化277】



40

(2S, 3R) - 1 - [(tert-ブトキシ)カルボニル] - 3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(200mg、0.86mmol、1.00当量)、DMF(10mL)、HATU(493.6mg、1.30mmol、1.50当量)、DIEA(446.9mg、3.46mmol、4.00当量)及び[6 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩(302.3mg、1.04mmol、1.20当

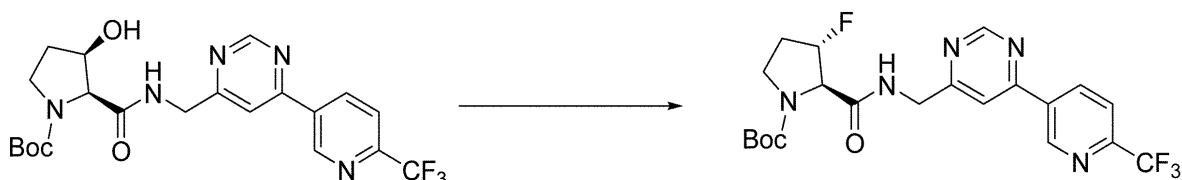
50

量)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水15mLの添加でクエンチし、酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(2×25mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物400mg(99%)を橙色の油状物として生じた。

【0520】

工程2: (2R, 3S)-3-フルオロ-2-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化278】



10

DAST(204mg、0.89mmol、3.00当量)をDCM10mL中の(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg、0.43mmol、1.00当量)の溶液に0℃で滴下した。得られた溶液を室温でさらに30分間攪拌し、水(15mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール(40:1)を用いたシリカゲルカラムに適用して標記化合物(85mg、42%)を橙色の固体として与えた。

20

【0521】

工程3: (2R, 3S)-3-フルオロ-N-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化279】



30

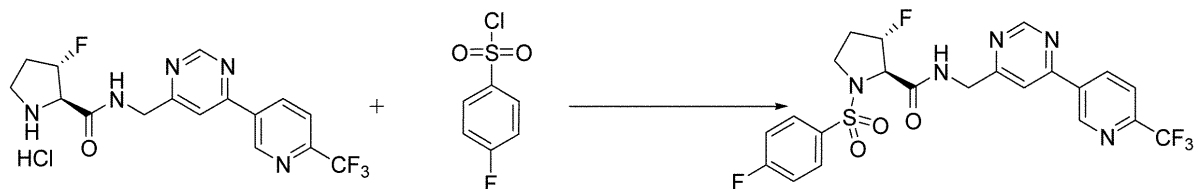
(2R, 3S)-3-フルオロ-2-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(85mg、0.18mmol、1.00当量)及びジオキサン中のHCl(10mL、1mol/L)の混合物を室温で3時間攪拌した。得られた溶液をEtOAc5mLで希釈した。固体を濾過により回収して標記化合物(70mg、95%)を橙色の固体として与えた。

40

【0522】

工程4: (2R, 3S)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド]の調製

【化 2 8 0】

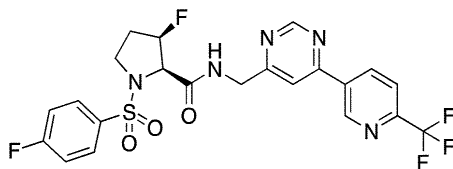


DCM (3 mL) 中の (2R, 3S) - 3-フルオロ-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (70 mg、0.17 mmol、1.00 当量)、TEA (51.5 mg、0.51 mmol、3.00 当量)、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (39.6 mg、0.20 mmol、1.10 当量) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (2.1 mg、0.02 mmol、0.10 当量) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) を用いて流して標記化合物 (40 mg、44%) を明黄色の固体として与えた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 48 Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.41 (d, J = 22.4 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 2H)。

【0523】

実施例 36 : (2R, 3R) - 3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

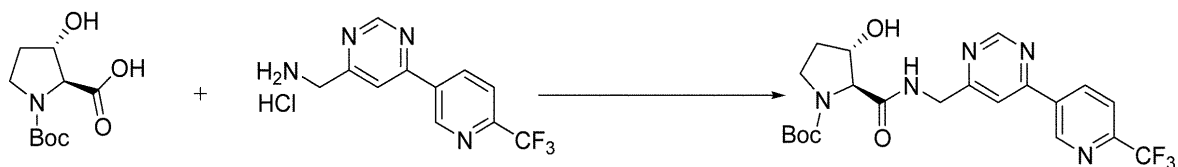
【化 2 8 1】



【0524】

工程 1 : (2S, 3S) - 3-ヒドロキシ-2-[[([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 2 8 2】



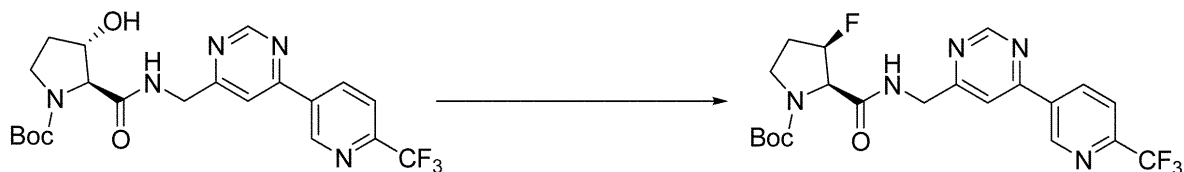
(2S, 3S) - 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg、0.86 mmol、1.00 当量)、DMF (10 mL)、HATU (493.6 mg、1.30 mmol、1.50 当量)、DIEA (446.9 mg、3.46 mmol、4.00 当量) 及び [6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (302.3 mg、1.04 mmol、1.20 当量) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2 × 25 mL) 及びブライン (20 mL)

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 400mg (99%) を橙色の油状物として生じた。

【0525】

工程2: (2R, 3R)-3-フルオロ-2-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製

【化283】



10

DAST (413.7mg, 1.81mmol, 3.00当量)をDCM (15mL)中の(2S, 3S)-3-ヒドロキシ-2-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (400mg, 0.86mmol, 1.00当量)の溶液に-78℃で滴下した。得られた溶液を室温に徐々に暖め、水 (20mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×25mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いて流して標記化合物 (210mg, 52%) を無色の固体として与えた。

20

【0526】

工程3: (2R, 3R)-3-フルオロ-N-[(6-[(4-(トリフルオロメチル)-1-ラムダー-4, 3-フルオラジン-1-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化284】



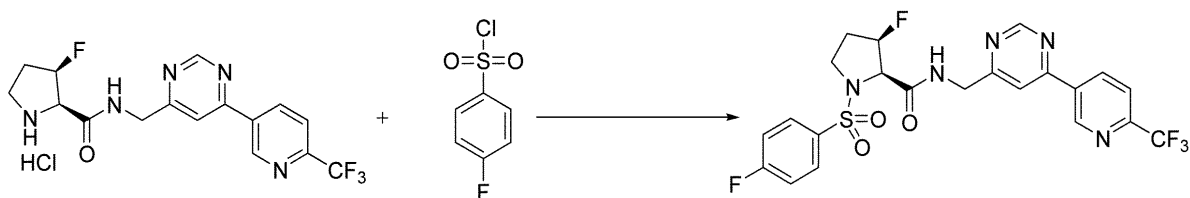
30

(2R, 3R)-3-フルオロ-2-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200mg, 0.43mmol, 1.00当量) 及びジオキサン中のHCl (10mL, 1mol/L) の混合物を室温で5時間攪拌した。得られた溶液をEA 10mLで希釈した。固体を濾過により回収して標記化合物 (105mg, 60%) を無色の固体として与えた。

【0527】

工程4: (2R, 3R)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[(6-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化285】



50

ジクロロメタン（10 mL）中の（2R, 3R）-3-フルオロ-N-（[6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル]メチル）ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩（100 mg、0.25 mmol、1.00 当量）、TEA（101 mg、1.00 mmol、4.00 当量）、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（58.3 mg、0.30 mmol、1.20 当量）及び4-ジメチルアミノピリジン（3 mg、0.02 mmol、0.10 当量）、の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水（10 mL）でクエンチし、DCM（3×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに酢酸エチル／石油エーテル（1：1）を用いて流して標記化合物（35 mg、27%）を明黄色の固体として与えた。

10

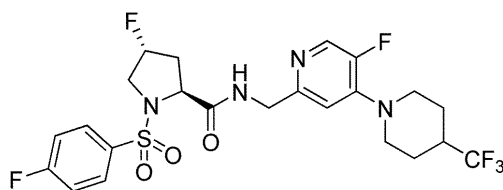
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 52$ Hz, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.32 - 2.12 (m, 1H), 1.37 - 1.16 (m, 1H)。

【0528】

実施例 37：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（5-フルオロ-4-（4-（トリフルオロメチル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化286】

20



【0529】

工程 1：2-クロロ-5-フルオロ-4-（4-（トリフルオロメチル）ピペリジン-1-イル）ピリジンの調製

【化287】

30



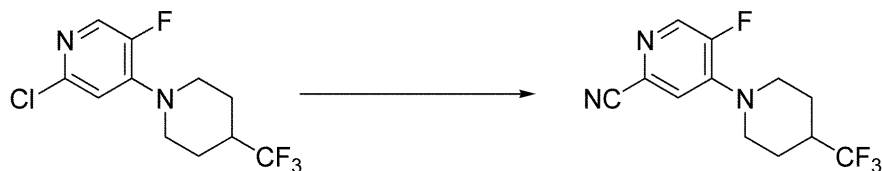
トルエン（15 mL）中の2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン（1.5 g、5.83 mmol）、4-（トリフルオロメチル）ピペリジン（890 mg、5.81 mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ （300 mg、0.29 mmol）、BINAP（360 mg、0.58 mmol）及び $t\text{-BuONa}$ （1.4 g、14.57 mmol）の混合物を窒素下、125℃で1時間マイクロ波放射を用いて照射した。反応を水（50 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（3×100 mL）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エチル／石油エーテル（1：5）を用いて精製して標記化合物（960 mg、55%）を黄色の固体として与えた。

40

【0530】

工程 2：5-フルオロ-4-（4-（トリフルオロメチル）ピペリジン-1-イル）ピロリノニトリルの調製

【化 2 8 8】



DMA (10 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン (400 mg、1.42 mmol)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (72 mg、0.07 mmol)、Zn(CN)₂ (100 mg、0.85 mmol)、dppf (80 mg、0.14 mmol) 及び Zn (8 mg、0.12 mmol) の混合物を窒素下、125 °C で 1 時間マイクロ波放射を用いて照射した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 150 mL) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5) を用いて精製して、標記化合物 (350 mg、90 %) を黄色の固体として与えた。

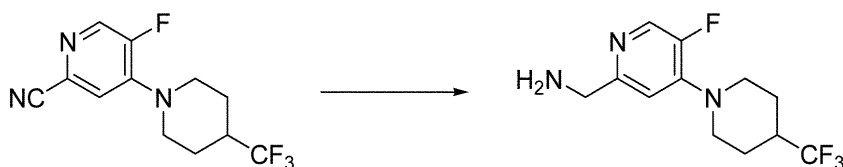
10

【0531】

工程 3 : (5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタンアミンの調製

20

【化 2 8 9】



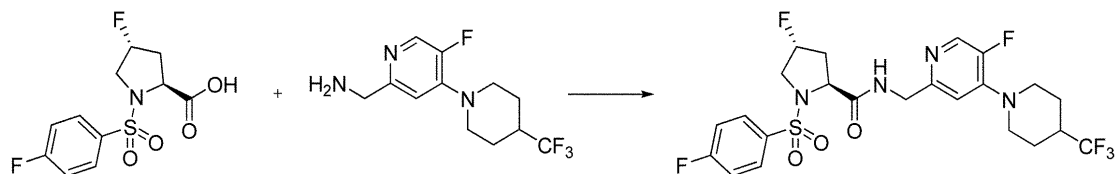
メタノール (10 mL) 中の 5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボニトリル (200 mg、0.73 mmol)、10 % Pd/C (50 mg) 及び飽和 HCl (0.25 mL) の混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して標記化合物 (200 mg) を褐色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

30

【0532】

工程 4 : (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 2 9 0】



40

DMF (4 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (315 mg、1.08 mmol)、HATU (410 mg、1.08 mmol)、DIEA (0.8 mL、4.84 mmol) 及び [5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン (250 mg、0.90 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を分取 HPLC によって以下の条件を用いて精製した：カラム、X Bridge C18；移動相 A：水/0

50

． 0 5 % NH_4HCO_3 ; 移動相 B : $\text{ACN} = 30\%$ から 1 0 分以内に $\text{ACN} = 70\%$ に増加 ; 検出器、UV 254 nm。その結果、標記化合物 (28.2 mg) を白色の固体として生じた。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.14 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 2.97 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 2H)。

【0533】

表 3 : 例示する化合物の IC_{50} の決定

ヒトの TRPA1 チャンネルに対する化合物の IC_{50} (有効濃度) を、Hamamatsu FDSS 10
蛍光プレートリーダーを用いて決定した。ヒトの TRPA1 を発現している CHO 細胞を
384 ウェルプレートにプレーティングし、37℃で一晩インキュベートし、そして、3
7℃で1時間、続いて室温で15分間、BD カルシウム指示色素をロードした。アッセイ
バッファは、0.02% BSA と共に 20 mM HEPES (pH を 7.4 に再調整) を含
有するハックス平衡塩類溶液 (HBSS) であった。

【0534】

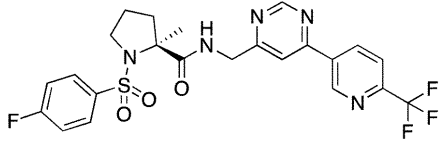
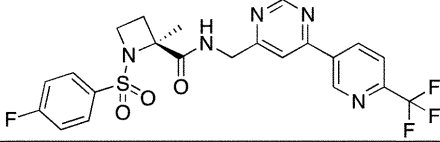
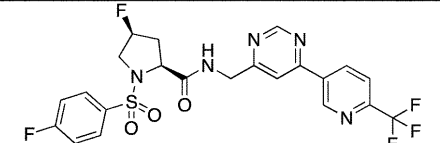
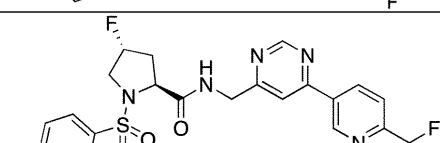
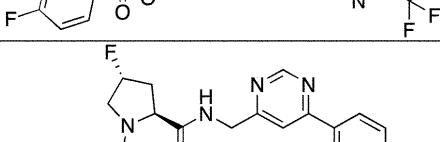
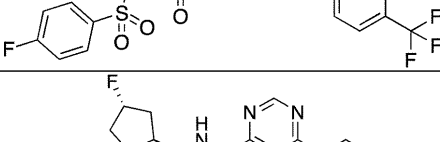
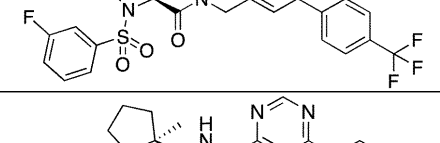
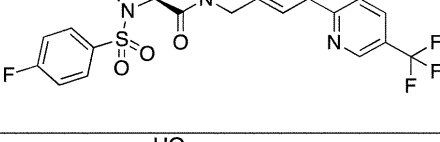
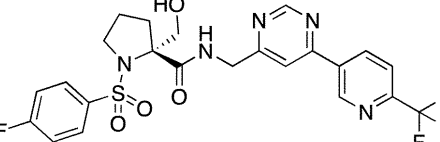
色素をロードし、そして、プレートを冷却した後、蛍光をモニタリングしながら FDSS
を用いて化合物を細胞に添加して、どの試験化合物が TRPA1 アゴニスト活性を有してい
るかを決定した。次いで、プレートを化合物と共に室温で20分間インキュベートした後
、アゴニストを添加した。このインキュベート後、100 mM 桂皮アルデヒドをプレート
20
の全てのウェルに添加し、そして、この桂皮アルデヒド誘導性のカルシウム流入のブロッ
クを測定した。

【0535】

ヒル係数 (n) を 1.5 に固定しながら、 IC_{50} を標準的なヒル関数に当てはめた。
ヒル係数の固定は、一般的に、 IC_{50} 決定のばらつきを低減する。 IC_{50} を目視で調
べて、最低点及び最高点が正確に設定されていることを確認した後、結果を検証した。式
I で表される例示的な化合物についてのデータを以下の表 3 に提供する。

【表 5】

表 3 : 例示した化合物の IC₅₀ の決定

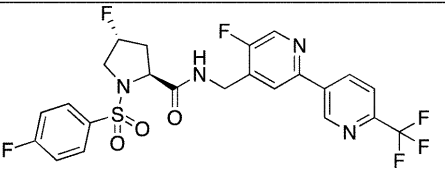
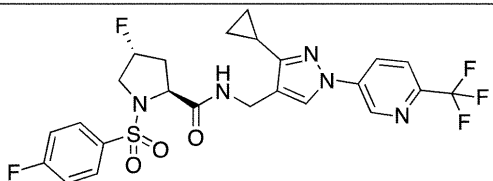
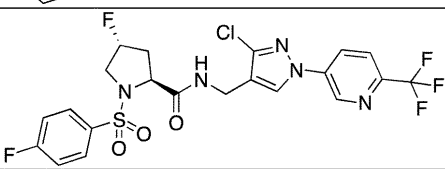
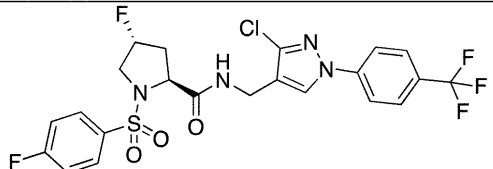
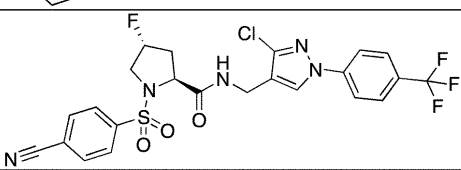
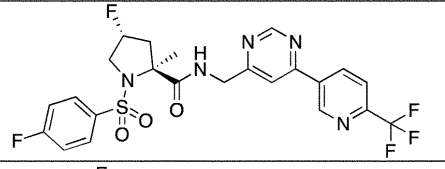
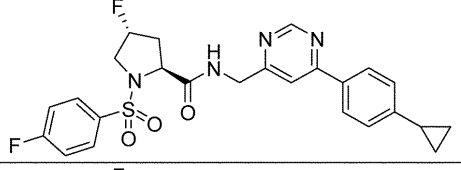
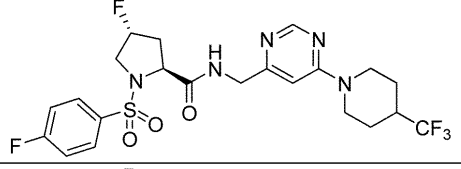
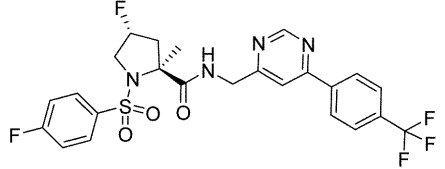
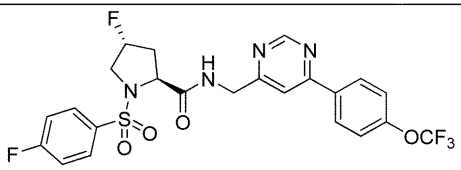
実施例 番号	構造	hTRPA1 AUC IC ₅₀ (μ M)
1		0.051
2		0.059
4		0.819
3		0.097
5		0.015
6		0.023
14		0.268
7		0.284
9		0.020

10

20

30

40

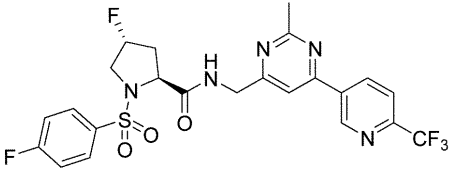
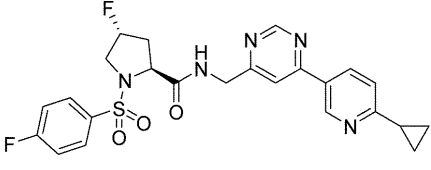
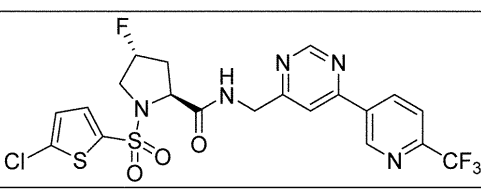
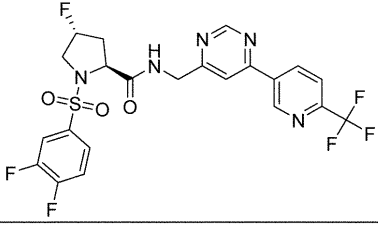
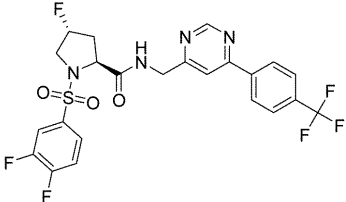
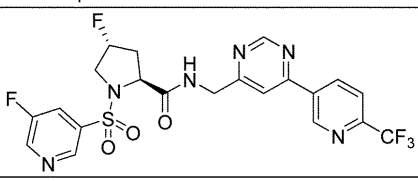
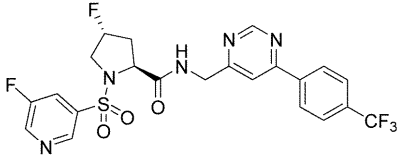
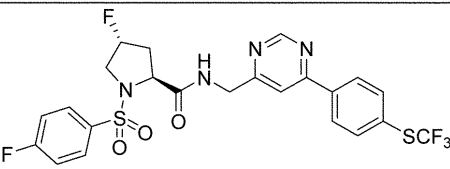
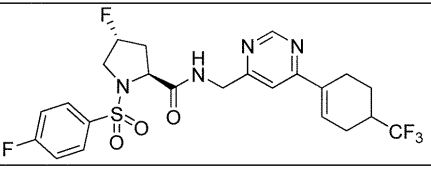
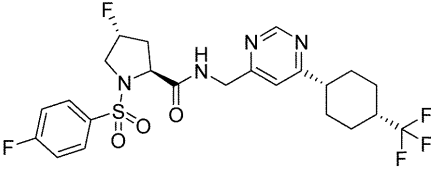
8		0.017
17		0.055
15		0.030
16		0.008
18		0.049
19		0.016
10		0.107
11		0.434
20		0.007
21		0.021

10

20

30

40

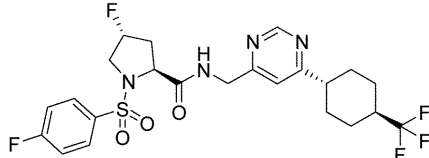
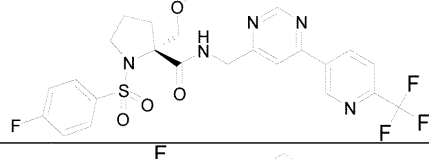
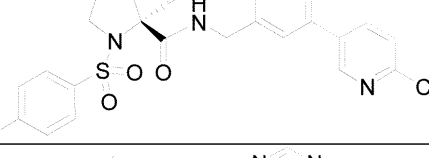
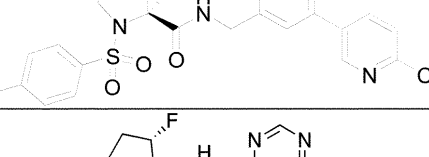
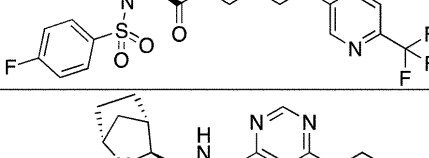
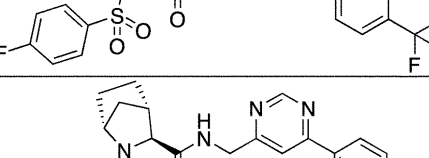
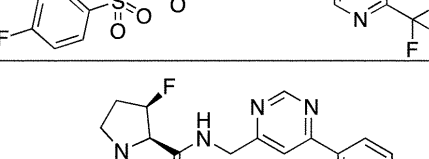
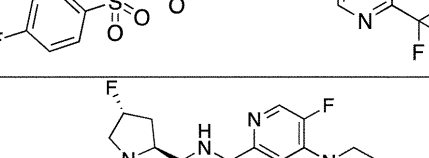
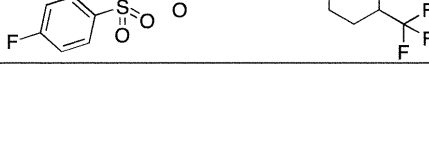
22		0.087
23		2.7
24		0.027
25		0.126
26		0.030
27		3.0
28		0.229
29		0.032
12		0.030
13		0.308

10

20

30

40

13		0.029
30		0.252
31		0.029
32		0.867
35		0.023
33		0.023
34		0.040
36		0.120
37		0.021

10

20

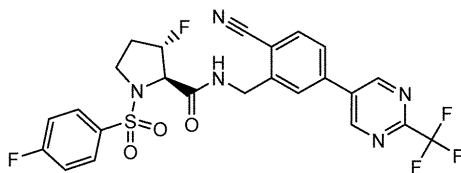
30

40

【0536】

実施例 38： (2R, 3S) - N - ([2 - シアノ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル) - 3 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 2 9 1】



【0 5 3 7】

工程 1： 5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オンの調製

【化 2 9 2】

10



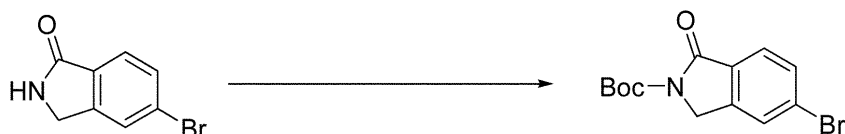
1, 4-ジオキサン (250 mL) 中の 4-ブロモ-2-(プロモメチル)安息香酸メチル (3 g、9.74 mmol、1.0 当量) 及び水酸化アンモニウム (30 mL、30%) の混合物を 20℃ で 3 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルからの再結晶化によって精製して標記化合物 (1.8、87%) を白色の固体として与えた。

20

【0 5 3 8】

工程 2： 5-ブロモ-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 2 9 3】



30

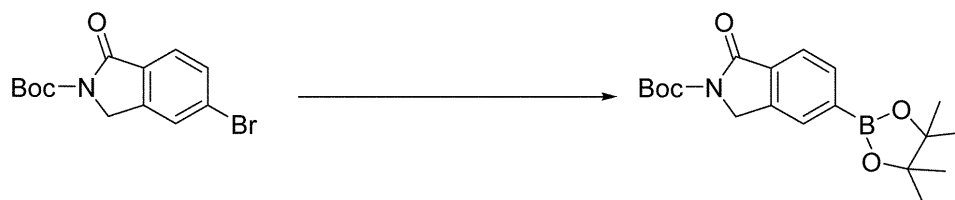
テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (1.38 g、6.51 mmol、1.0 当量)、TEA (1.8 g、17.79 mmol、2.70 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (73 mg、0.60 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (2.6 g、11.91 mmol、1.80 当量) の混合物を 20℃ で 12 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/10) で溶離して、標記化合物 (1.7 g、84%) を白色の固体として与えた。

【0 5 3 9】

工程 3： 5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オンの調製

【化 2 9 4】

40



1, 4-ジオキサン (40 mL) 中の 5-ブロモ-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル (1.7 g、5.45 mmol、1.00 当

50

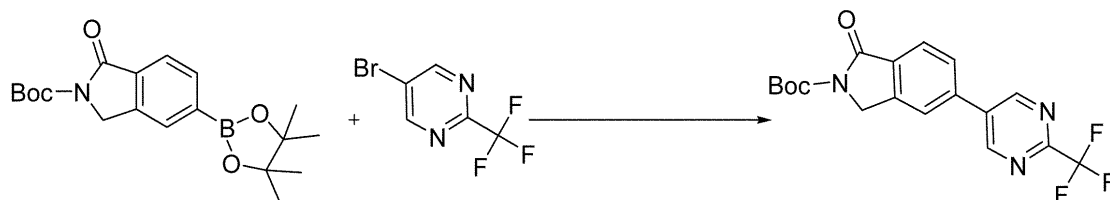
量)、K O A c (1 . 6 g、1 6 . 3 0 mmol、3 . 0 0 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2 . 0 8 g、8 . 1 9 mmol、1 . 5 0 当量) 及び P d (d p p f) C l ₂ (3 9 5 mg、0 . 5 4 mmol、0 . 1 0 当量) の混合物を窒素下、9 0 °C で 1 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (2 g、粗) を白色の固体として生じた。

【0540】

工程4: 1-オキソ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

10

【化295】



ジオキサン (1 3 mL) / 水 (1 . 3 mL) 中の 1-オキソ-5-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル (5 0 0 mg、1 . 3 9 mmol、1 . 0 0 当量)、炭酸カリウム (5 7 5 mg、4 . 1 6 mmol、3 . 0 0 当量)、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (3 1 3 mg、1 . 3 8 mmol、1 . 0 0 当量) 及び P d (d p p f) C l ₂ (1 0 6 mg、0 . 1 4 mmol、0 . 1 0 当量) の混合物を窒素下、8 0 °C で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 / 1 0) で溶離して、標記化合物 (4 0 0 mg、7 6 %) をオフホワイトの固体として与えた。

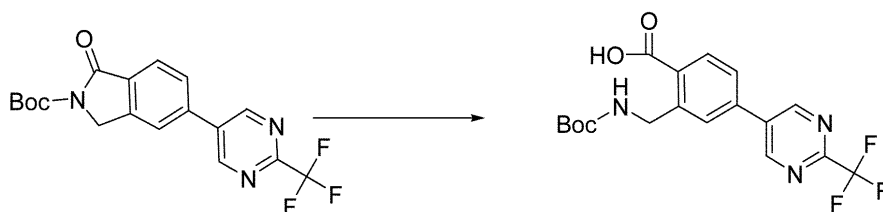
20

【0541】

工程5: 2-([[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]メチル)-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]安息香酸の調製

30

【化296】



40

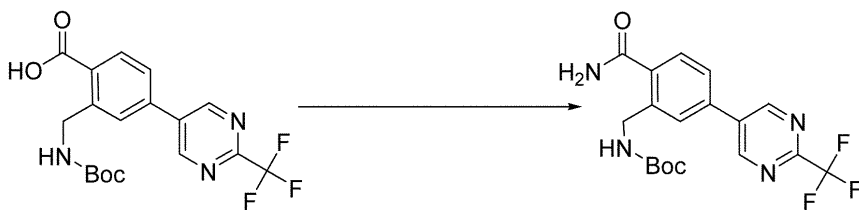
テトラヒドロフラン (3 mL) / 水 (0 . 3 mL) 中の 1-オキソ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル (2 5 0 mg、0 . 6 6 mmol、1 . 0 0 当量) 及び L i O H (1 0 0 mg、4 . 1 8 mmol、6 . 3 0 当量) の混合物を 2 0 °C で 1 2 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。水溶液の pH 値を 5 % の H C l で 3 - 4 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (1 8 0 mg、6 9 %) を褐色の固体として生じた。

【0542】

工程6: N-([2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

【化 2 9 7】

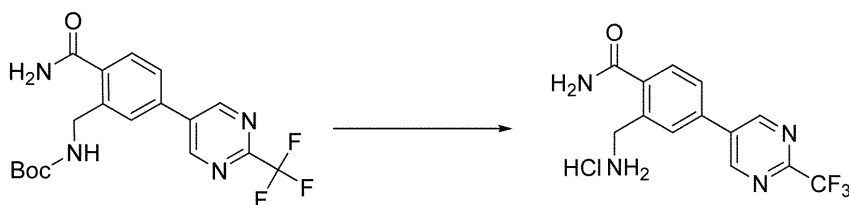


D M F（5 mL）中の 2 -（〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕メチル）- 4 -〔2 -（トリフルオロメチル）ピリミジン- 5 -イル〕安息香酸（160 mg、0.40 mmol、1.00 当量）、D I E A（600 mg、4.64 mmol、11.50 当量）、H A T U（183 mg、0.48 mmol、1.20 当量）及び N H₄ C l（260 mg、4.86 mmol、12.10 当量）の混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶離して、標記化合物（160 mg、100%）を褐色の固体として与えた。

【 0 5 4 3 】

工程 7: 2-(アミノメチル)-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ベンズアミド塩酸塩の調製

【化 2 9 8】

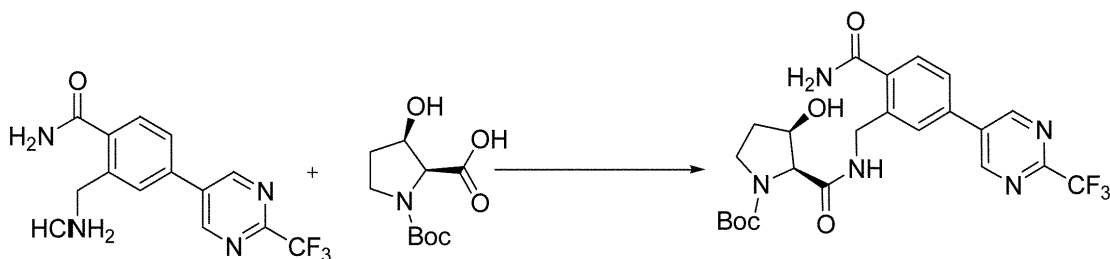


N-([2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル)カルバミン酸tert-ブチル(160mg、0.40mmol、1.00当量)及びHCl(1,4-ジオキサン20mL中の飽和溶液)の混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して標記化合物(120mg、粗)を白色の固体として与えた。

【 0 5 4 4 】

工程 8: (2 S, 3 R) - 2 - [([2 - カルバモイル - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル) カルバモイル] - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

【化 2 9 9】



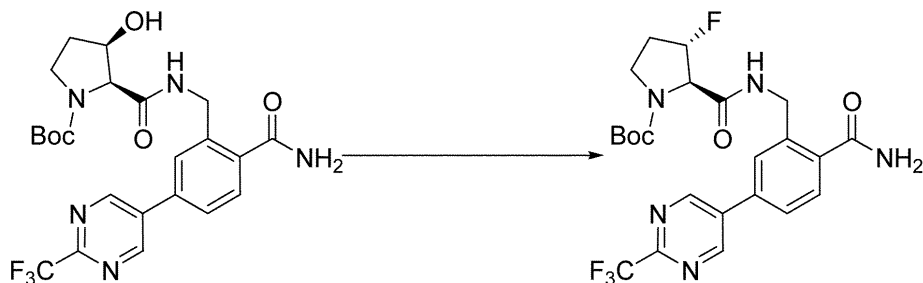
DMF (5 mL) 中の (2 S, 3 R) - 1 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (93.67 mg、0.41 mmol、1.00 当量)、DIEA (157.06 mg、1.22 mmol、3.00 当量)、HATU (231.03 mg、0.61 mmol、1.50 当量) 及び 2 - (アミノメチル) - 4 - [2 - (トリフルオロ

メチル)ピリミジン-5-イル]ベンズアミド塩酸塩(120.00mg、0.41mmol、1.00当量)の混合物を室温で2時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン/メタノール(20:1)で溶離して、標記化合物(130mg、63%)を白色の固体として与えた。

【0545】

工程9: (2R, 3S)-2-[(2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル)メチル)カルバモイル]-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化300】



10

DAST(174.01mg、1.08mmol、5.00当量)を、ジクロロメタン(5mL)中の(2S, 3R)-2-[(2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル)メチル)カルバモイル]-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(110.00mg、0.22mmol、1.00当量)の撹拌した混合物に窒素下、-78℃で滴下した。反応物を-78℃で30分間及び室温で12時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を飽和水性重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離して、標記化合物(60mg、54%)を白色の固体として与えた。

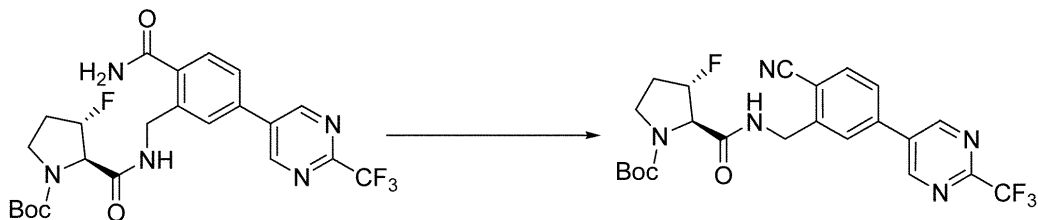
20

【0546】

工程10: (2R, 3S)-2-[(2-シアノ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル)メチル)カルバモイル]-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

30

【化301】



40

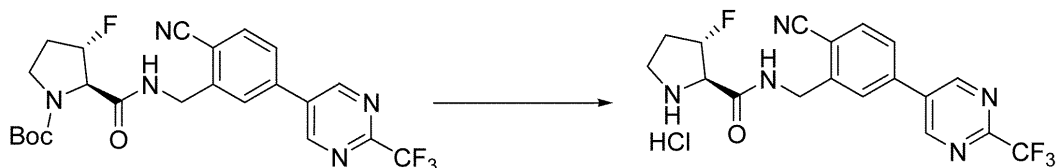
TFAA(49.28mg、0.23mmol、2.00当量)をジクロロメタン(5mL)/トリエチルアミン(11.87mg、0.12mmol、1.00当量)中の(2R, 3S)-2-[(2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル)メチル)カルバモイル]-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(60.00mg、0.12mmol、1.00当量)の混合物に加えた。反応物を室温で10分間撹拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:5)で溶離して、標記化合物(50mg、86%)を白色の固体として与えた。

50

【0547】

工程11： (2R, 3S) - N - ([2 - シアノ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド) の調製

【化302】



10

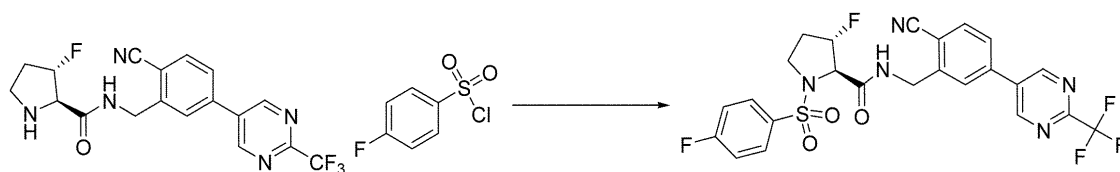
(2R, 3S) - 2 - [([2 - シアノ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル) カルバモイル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (50mg、0.10mmol、1.00当量) 及びHCl (1, 4-ジオキサン5mL中の飽和溶液) の混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物 (40mg、粗) を白色の固体として与えた。

【0548】

工程12： (2R, 3S) - N - ([2 - シアノ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル) - 3 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

20

【化303】



ジクロロメタン (5mL) 中の (2R, 3S) - N - ([2 - シアノ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド (47.00mg、0.119mmol、1.000当量)、トリエチルアミン (36.27mg、0.358mmol、3.000当量) 及び4-フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (46.51mg、0.239mmol、2.000当量) の混合物を室温で12時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離した。粗生成物 (40mg) を分取HPLCによって再精製して標記化合物 (25.1mg、38%) を白色の固体として与えた。

30

【0549】

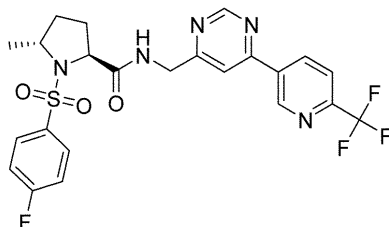
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03-7.91 (m, 4H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 5.19 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.64 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 24.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.85 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 2H)。

40

【0550】

実施例39： (2S, 5R) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 5 - メチル - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 3 0 4】



【 0 5 5 1】

工程 1： (2S) - 5 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチルの調製

10

【化 3 0 5】



リチウムトリエチル水素化ホウ素 (34.5 mL、1.20 当量) をテトラヒドロフラン (30 mL) 中の (2S) - 5 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (7 g、1.00 当量) の溶液に窒素下、 -78°C で滴下した。反応物を -78°C で 2 時間攪拌し、水性重炭酸ナトリウムで 0°C でクエンチした。30% の H_2O_2 (15 mL) を加え 20 分間反応物を攪拌した。混合物を Et_2O ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。メタノール (25 mL) 中の得られた粗のアミノールに PTSA (656 mg、0.38 mmol、0.12 の当量) を加えた。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌し、水性重炭酸ナトリウムでクエンチし、エーテルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3) で溶離した。その結果、化合物 (4.1 g) を明黄色の油状物として生じた。

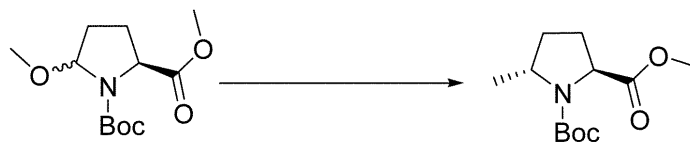
20

【 0 5 5 2】

30

工程 2： (2S) - 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチルの調製

【化 3 0 6】



銅 (I) プロミド - ジメチルスルフィド (1.05 g、5.11 mmol、4.00 当量) とジエチルエーテル (13 mL) との混合物に、窒素下、 -40°C で MeMgBr (1.645 mL、 Et_2O 中 3 M) を滴下した。 -40°C で 45 分後、混合物を -78°C に冷却し、 -78°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.62 mL、5.24 mmol、4.00 当量) を滴下した。30 分間反応物を攪拌し、ジエチルエーテル (17 mL) 中の (2S) - 5 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (320 mg、1.23 mmol、1.00 当量) を -78°C で加えた。得られた溶液を -78°C で 30 分及び室温で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を水性 NH_4Cl と室温で 1 時間攪拌した。得られた溶液を Et_2O で抽出し、重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 4) で溶離した。その結果、標記化合物 (180 mg、60%) を無色の油状

40

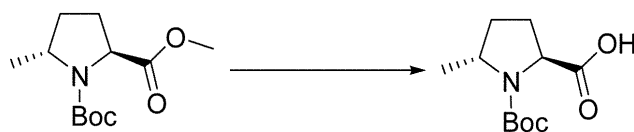
50

物として生じた。

【0553】

工程3： (2S)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化307】



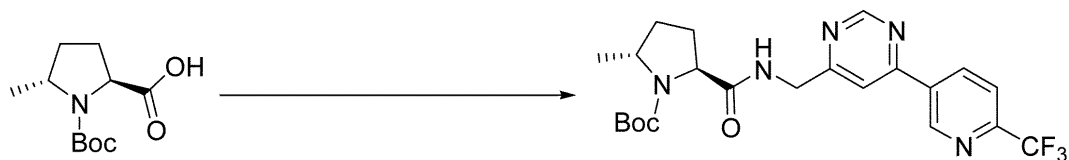
10

メタノール(2 mL)/水(0.2 mL)中の(2S)-5-メチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチル(180 mg、0.74 mmol、1.00当量)及びLiOH(1.6 mg、0.07 mmol、0.10当量)の混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を水10 mLで希釈し、希HClで溶液のpH値を3に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(110 mg、65%)を明黄色の油状物として生じた。

【0554】

工程4： (2R,5S)-2-メチル-5-[[[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化308】



20

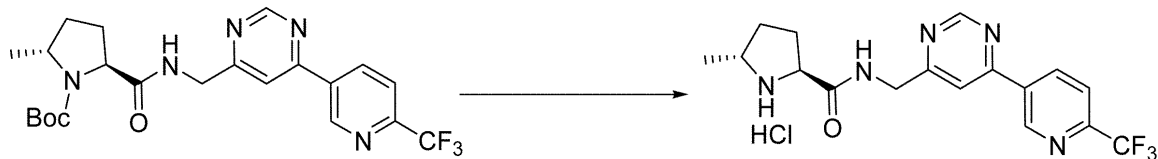
DMF(5 mL)中の(2S,5R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸(120 mg、0.52 mmol、1.00当量)、HATU(298 mg、0.78 mmol、1.50当量)、DIEA(202 mg、1.56 mmol、3.00当量)及び6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン(182 mg、0.72 mmol、1.20当量)の溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチル40 mLで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離して、標記化合物(90 mg、37%)を明黄色の油状物として与えた。

30

【0555】

工程5： (2S,5R)-5-メチル-N-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化309】



40

1,4-ジオキサン(10 mL)中の(2R,5S)-2-メチル-5-[[[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(90 mg、0.19 mmol、1.00当

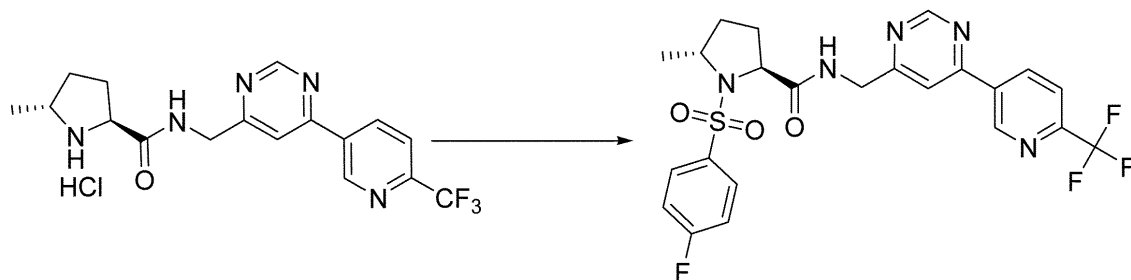
50

量) 及び飽和 HCl の溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (85 mg) を明黄色の油状物として生じた。

【0556】

工程 6: (2S, 5R) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 5 - メチル - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 310】



10

ジクロロメタン (5 mL) 中の (2S, 5R) - 5 - メチル - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (75 mg, 0.19 mmol, 1.0 当量)、TEA (56.6 mg, 0.56 mmol, 3.000 当量)、4 - ジメチルアミノピリジン (2.28 mg, 0.019 mmol, 0.1 当量) 及び 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (43.5 mg, 0.224 mmol, 1.2 当量) の溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。得られた混合物を DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物を精製して標記化合物 (21 mg, 21%) を白色の固体として与えた。

20

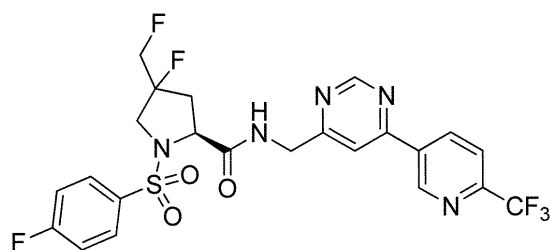
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.68 - 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.77 - 7.16 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.14 - 1.12 (m, 3H)。

【0557】

30

実施例 40: (2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 4 - (フルオロメチル) - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 311】

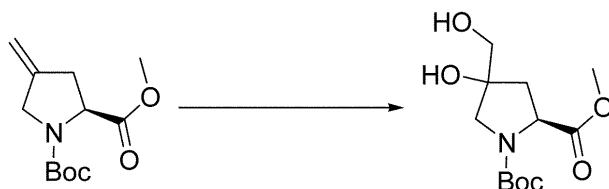


40

【0558】

工程 1: 4 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチルの調製

【化 3 1 2】



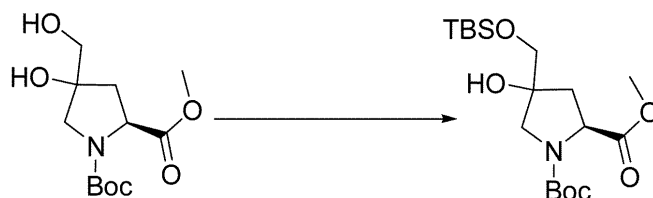
アセトン（10 mL）／水（10 mL）中の 4-メチリデンピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル（1 g、4.14 mmol、1.00 当量）及び 4-メチルモルホリン-4-イウム-4-オラート（1.175 g、10.03 mmol、1.60 当量）の混合物を室温で 7 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：1）で溶離して、標記化合物（700 mg、61%）を橙色の油状物として与えた。

10

【0559】

工程 2： 4-[[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル] -4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチルの調製

【化 3 1 3】



20

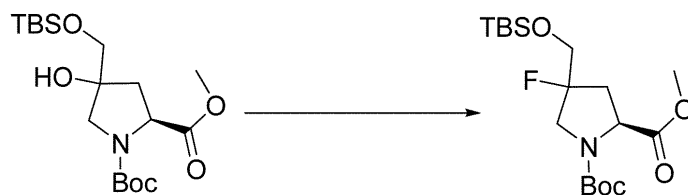
N,N-ジメチルホルムアミド（27 mL）中の 4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル（1.068 g、3.88 mmol、1.00 当量）、TBSOCl（1.165 g、7.73 mmol、2.00 当量）、イミダゾール（528 mg、7.76 mmol、2.00 当量）及び 4-ジメチルアミノピリジン（47 mg、0.38 mmol、0.10 当量）の混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：10）で溶離した。その結果、標記化合物（1.37 g、91%）を明黄色の油状物として生じた。

30

【0560】

工程 3： (2S)-4-[[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル] -4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチルの調製

【化 3 1 4】



40

DAST（1.13 g、7.01 mmol、2.00 当量）を、ジクロロメタン（25 mL）中の (2S)-4-[[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル] -4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル（1.37 g、3.52 mmol、1.00 当量）の溶液に窒素下、-78℃で滴下した。得られた溶液を室温で

50

1. 5時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（1. 25 g、91%）を明黄色の油状物として生じた。

【0561】

工程4： (2S)-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチルの調製

【化315】



10

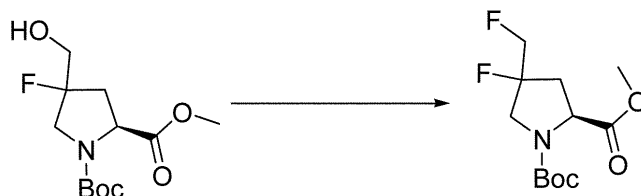
テトラヒドロフラン（5mL）中の（2S）-4-[[（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ]メチル]-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチル（1g、2.55mmol、1.00当量）、TBAF（1.335g、5.11mmol、2.00当量）の混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1：10）で溶離して、標記化合物（520mg、73%）を無色の油状物として与えた。

20

【0562】

工程5： (2S)-4-フルオロ-4-(フルオロメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチルの調製

【化316】



30

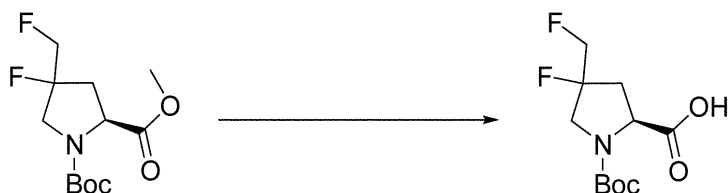
BAST（1.637g、7.40mmol、4.00当量）をクロロホルム（10mL）中のクロロホルム（10mL）中の（2S）-4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチル（513mg、1.85mmol、1.00当量）の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を60℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1：10）で溶離した。その結果、標記化合物（300mg、58%）を橙色の油状物として生じた。

40

【0563】

工程6： (2S)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロ-4-(フルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化317】



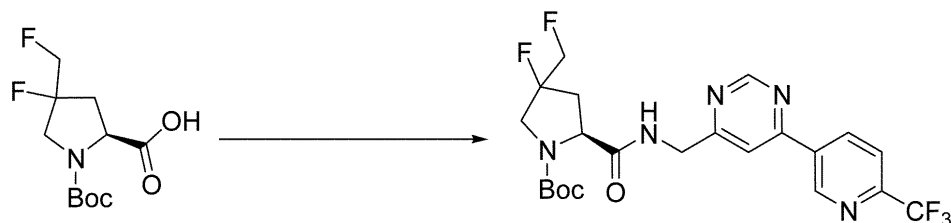
50

テトラヒドロフラン（3 mL）／水（2 mL）中の（2S）－4－フルオロ－4－（フルオロメチル）ピロリジン－1，2－ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル（270 mg、0.97 mmol、1.00 当量）及び LiOH（116 mg、4.84 mmol、5.00 当量）の混合物を室温で5時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水溶液の pH 値を酢酸で4に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（250 mg、97%）を橙色の油状物として生じた。

【0564】

工程7： （2S）－4－フルオロ－4－（フルオロメチル）－2－〔〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メチル〕カルバモイル〕ピロリジン－1－カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化318】

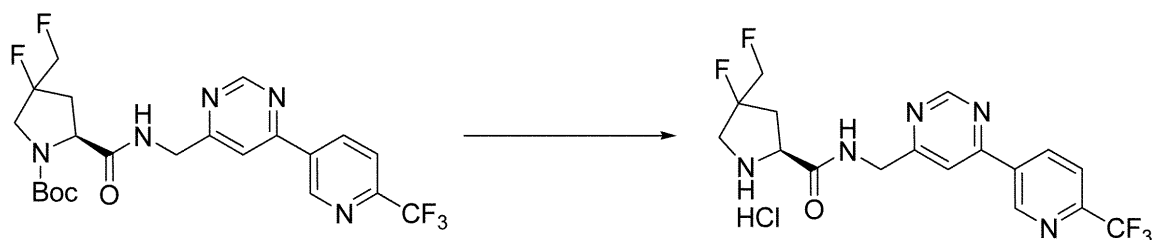


N，N－ジメチルホルムアミド（6 mL）中の（2S）－1－〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕－4－フルオロ－4－（フルオロメチル）ピロリジン－2－カルボン酸（110 mg、0.41 mmol、1.00 当量）、HATU（173.4 mg、0.46 mmol、1.10 当量）、DIEA（160.6 mg、1.24 mmol、3.00 当量）及び〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メタンアミン塩酸塩（120.3 mg、0.41 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：1）で溶離して、標記化合物（170 mg、82%）を黄色の固体として与えた。

【0565】

工程8： （2S）－4－フルオロ－4－（フルオロメチル）－N－〔〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メチル〕ピロリジン－2－カルボキサミド塩酸塩の調製

【化319】



ジオキサン（5 mL）中の（2S）－4－フルオロ－4－（フルオロメチル）－2－〔〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メチル〕カルバモイル〕ピロリジン－1－カルボン酸 tert-ブチル（170 mg、0.34 mmol、1.00 当量）及び飽和塩化水素の混合物を室温で20時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物（125 mg、84%）をピンク色の固体として与えた。

【0566】

10

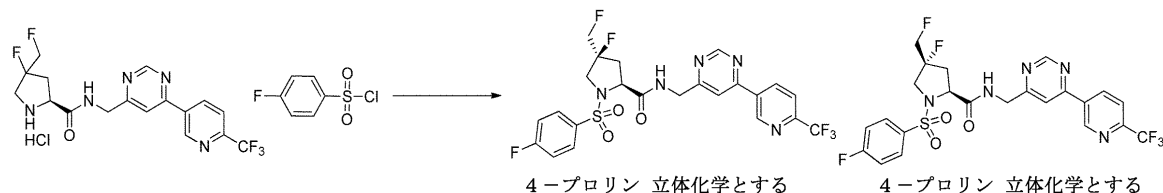
20

30

40

50

工程 9 : (2S, 4S) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 4 - (フルオロメチル) - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製
【化 3 2 0】



10

ジクロロメタン (5 mL) 中の 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (125 mg、0.642 mmol、1.00 当量)、TEA (86.6 mg、0.856 mmol、3.00 当量) 及び (2S) - 4 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (61.0 mg、0.139 mmol、1.10 当量) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) で溶離した。分取 HPLC によって粗生成物を精製して標記化合物 (15.2 mg、4%) を白色の固体として与えた。 $t_R = 0.93$ 分 (CHIRALPAK AS-3、 4.6×100 cm、 $3 \mu\text{m}$ 、MeOH (0.1% DEA) = 2.0 分で 10% ~ 40%、40% で保持 1.0 分、4 mL/分)。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 2H), 7.83 - 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 2H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 4H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H)。

【0567】

及び (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 4 - (フルオロメチル) - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドもまた白色の固体 (31.8 mg、9%) として単離した。 $t_R = 1.18$ 分 (CHIRALPAK AS-3、 4.6×100 cm、 $3 \mu\text{m}$ 、MeOH (0.1% DEA) = 2.0 分で 10% ~ 40%、40% で保持 1.0 分、4 mL/分)。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.68 - 8.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.82 - 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.59 - 4.31 (m, 3H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.03 - 1.72 (m, 1H)。

【0568】

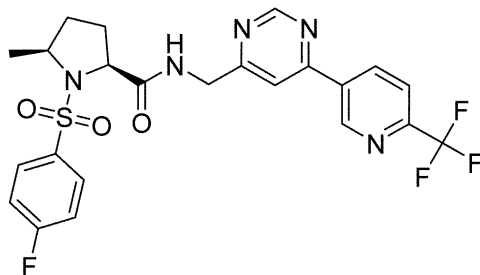
上記 2 種の化合物についての 4 - プロリンの立体化学を便宜的に帰属した。上記 2 種の化合物について 2 - プロリンの立体化学は示した通りである。

40

【0569】

実施例 41 : (2S, 5S) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 5 - メチル - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 3 2 1】

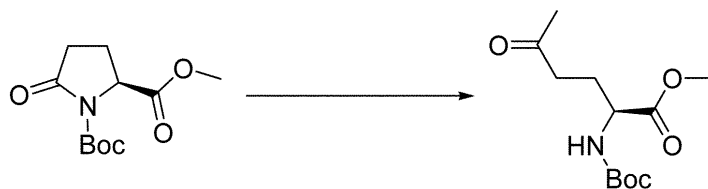


【0 5 7 0】

10

工程 1： (2S) - 2 - [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 5 - オキソヘキサ酸メチルの調製

【化 3 2 2】



20

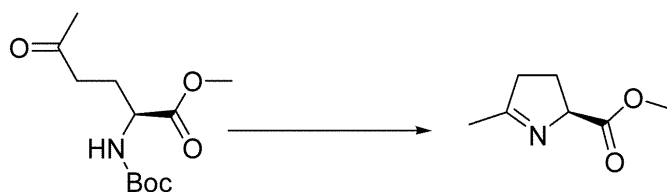
MeMgBr (1M) (3.3 mL、1.00 当量) の溶液をテトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2S) - 5 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert-ブチル 2 - メチル (8 g、32.89 mmol、1.00 当量) の溶液に -40 °C で滴下した。得られた溶液を -40 °C で 2 時間撹拌した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。次に反応を飽和 NH₄Cl でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5) で溶離して、標記化合物 (5.1 g、60%) を明黄色の油状物として与えた。

【0 5 7 1】

30

工程 2： (2S) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルの調製

【化 3 2 3】



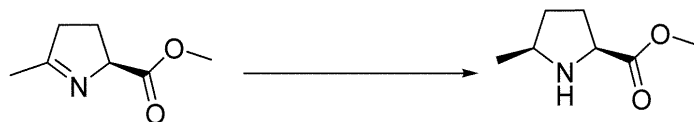
40

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2S) - 2 - [[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 5 - オキソヘキサ酸メチル (3.7 g、14.27 mmol、1.00 当量) 及びトリフルオロ酢酸 (10 mL、134.63 mmol、1.00 当量) の溶液を室温で 1 日間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して標記化合物 (3.5 g) を明黄色の油状物として与えた。

【0 5 7 2】

工程 3： (2S, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

【化 3 2 4】



メタノール（3 mL）中の（2 S）－5－メチル－3，4－ジヒドロ－2 H－ピロール－2－カルボン酸メチル（350 mg、2.48 mmol、1.00 当量）とパラジウム炭素（300 mg）との混合物を水素下、室温で8時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し標記化合物（400 mg）を明黄色の油状物として与えた。

10

【0 5 7 3】

工程4： （2 S，5 S）－1－〔（4－フルオロベンゼン）スルホニル〕－5－メチルピロリジン－2－カルボン酸メチルの調製

【化 3 2 5】



20

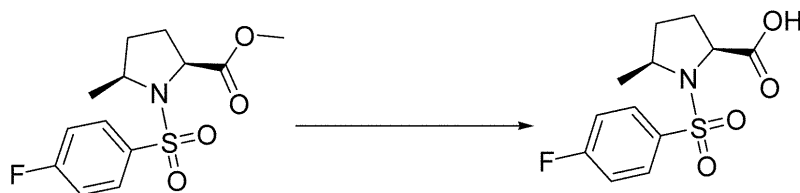
ジクロロメタン（30 mL）中の（2 S，5 S）－5－メチルピロリジン－2－カルボン酸メチル（350 mg、2.44 mmol、1.00 当量）、TEA（987 mg、9.75 mmol、4.00 当量）、4－ジメチルアミノピリジン（28 mg、0.23 mmol、0.10 当量）及び4－フルオロベンゼン－1－スルホニルクロリド（567 mg、2.91 mmol、1.20 当量）の混合物を室温で8時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：3）で溶離して、標記化合物（190 mg、26%）を明黄色の油状物として与えた。

【0 5 7 4】

30

工程5： （2 S，5 S）－1－〔（4－フルオロベンゼン）スルホニル〕－5－メチルピロリジン－2－カルボン酸の調製

【化 3 2 6】



40

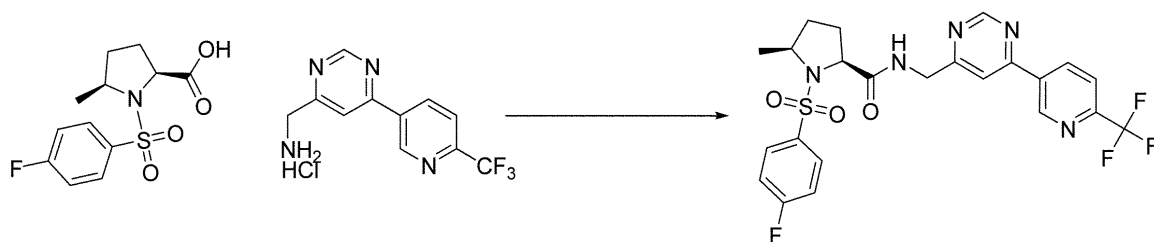
メタノール（4 mL）／水（0.5 mL）中の（2 S，5 S）－1－〔（4－フルオロベンゼン）スルホニル〕－5－メチルピロリジン－2－カルボン酸メチル（160 mg、0.53 mmol、1.00 当量）及びLiOH（25.5 mg、1.06 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を水20 mLで希釈した。溶液のpH値をNa₂CO₃で9に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（180 mg）を白色の固体として生じた。

【0 5 7 5】

工程6： （2 S，5 S）－1－〔（4－フルオロベンゼン）スルホニル〕－5－メチル－N－〔〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イ

50

ル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化 3 2 7】



10

N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の (2 S, 5 S) - 1 - [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] - 5-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg、0.522 mmol、1.00 当量)、HATU (285 mg、0.750 mmol、1.50 当量)、DIEA (190 mg、1.470 mmol、3.000 当量) 及び 6- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ピリミジン-4-イルメタンアミン塩酸塩 (182 mg、0.626 mmol、1.200 当量) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して標記化合物 (99.7 mg、36%) を白色の固体として与えた。

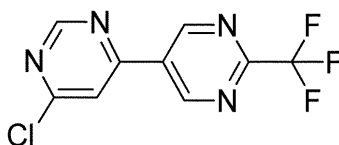
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.71 - 8.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.60 - 1.51 (m, 3H)。

20

【0576】

実施例 42: (2 S, 4 R) - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-N- [[6- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリミジン-4-イル] メチル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 2 8】



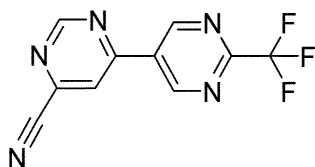
30

【0577】

6-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)-4,5'-ビピリミジンアセトニトリル (6.0 mL) 及び水 (3.0 mL) 中の 2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イルボロン酸 (100 mg、0.50 mmol)、4,6-ジクロロピリミジン (0.742559 mmol)、炭酸セシウム (322.595 mg、0.99 mmol) 及び [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (ii) ジクロロメタン付加物 (0.10 当量、0.050 mmol) の溶液を脱気した。反応混合物を 95 °C で 2 時間加熱した。反応物をセライトで濾過した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (EtOAc/ヘキサン、20% EtOAc で溶離) 74 mg、57.3% の収率を与えた。LCMS (ESI) m/z : 260.9 $[M+H]^+$

40

【化 3 2 9】



50

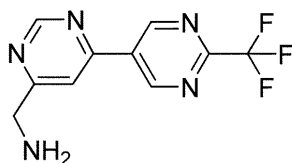
【0578】

2'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ビピリミジン]-6-カルボニトリル

N,N-ジメチルホルムアミド(5.7559mL、74.4mmol)中の4-クロロ-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリミジン(A、150mg、0.58mmol)、シアン化亜鉛(82.763mg、0.69071mmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(ii)ジクロリドジクロロメタン錯体(48.0mg、0.058mmol)の溶液を150℃で45分間攪拌した。反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、濾過し回転蒸留器によって濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM)によって精製し103mg、71.2%の収率を与えた。LCMS(ESI) m/z: 252.0 [M+H]⁺

10

【化330】



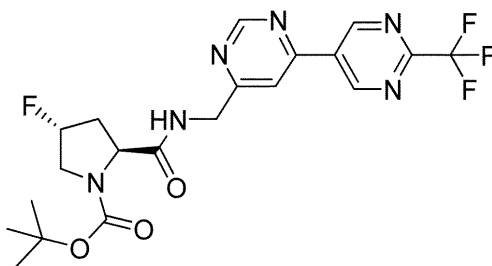
【0579】

(2'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ビピリミジン]-6-イル)メタンアミン

20

メタノール(11.148mL)及び塩酸(0.10mL、2.7870mmol)中の6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリミジン-4-カルボニトリル(A、140mg、0.557mmol)及びパラジウム炭素10%(11.864mg、0.0111mmol)の溶液をH₂下で10分間攪拌した。反応物をセライトで濾過した。粗生成物を次の工程に移した。LCMS(ESI) m/z: 255.95 [M+H]⁺

【化331】



30

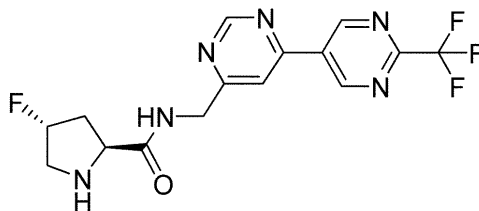
【0580】

(2S,4R)-4-フルオロ-2-((2'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ビピリミジン]-6-イル)メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

N,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)中の(2S,4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸(125mg、0.536mmol)及び[6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン(136.77mg、0.536mmol)の溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.140mL、0.80389mmol)及びHATU(249.52mg、0.64311mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水でクエンチしEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸留器によって濃縮した。粗生成物を次の工程に移した。LCMS(ESI) m/z: 471.20 [M+H]⁺

【化 3 3 2】



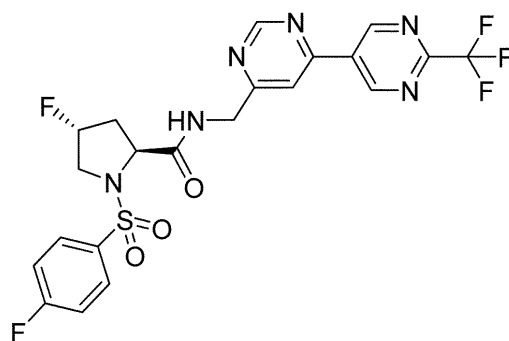
【0 5 8 1】

(2S, 4R)-4-フルオロ-N-([6-([2-(トリフルオロメチル)-[4, 5'-ビピリミジン]-6-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

10

1, 4-ジオキサン (2. 7 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-2-[[6-([2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリミジン-4-イル)メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (252 mg, 0. 5357 mmol) の溶液に、1, 4-ジオキサン (1. 34 mL, 5. 357 mmol) 中の塩酸 (4 mol/L) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応物を濃縮し次の工程に移した。LCMS (ESI) m/z: 371. 05 [M+H]⁺

【化 3 3 3】



20

【0 5 8 2】

(2S, 4R)-4-フルオロ-1-([4-フルオロフェニル]スルホニル)-N-[[6-([2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリミジン-4-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

30

ジクロロメタン (10. 71 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-N-[[6-([2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリミジン-4-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (198 mg, 0. 5347 mmol) の溶液にトリエチルアミン (1. 49 mL, 10. 71 mmol) 次に4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (156. 4 mg, 0. 8036 mmol) を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮しrHPLCにかけて119 mg, 42. 03%の収率を与えた。

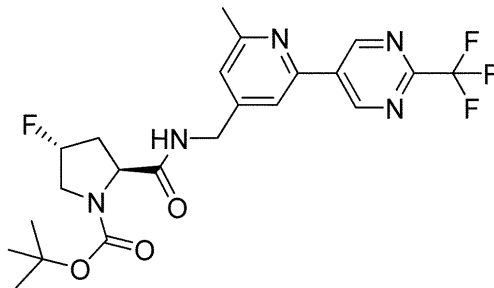
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 - 9.68 (s, 2H), 9.36 - 9.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.21 - 9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 5.31 - 5.12 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.58 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.25 - 2.03 (dddd, J = 42.7, 13.8, 10.0, 3.3 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 529.11 [M+H]⁺.

40

【0 5 8 3】

実施例 43: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-([4-フルオロフェニル]スルホニル)-N-[[2-メチル-6-([2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 3 4】



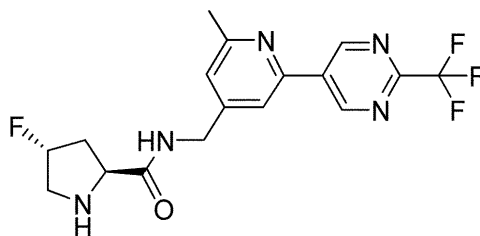
10

(2S, 4R)-4-フルオロ-2-((2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

1, 2-ジメトキシエタン (4.763 mL) 中の (2S, 4R)-2-[[2-クロロ-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチルカルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (120 mg, 0.2381 mmol) 及びトリメチルボロキシシン (45.30 mg, 0.0504 mL, 0.3572 mmol) の溶液に炭酸カリウム (99.73 mg, 0.7144 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (17.60 mg, 0.02381 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、次に120℃で40分間マイクロ波加熱した。反応物をセライトで濾過し濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH)によって粗生成物を精製して95 mg、82.5%の収率を与えた。LCMS (ESI) m/z: 484.15 [M+H]⁺

20

【化 3 3 5】



30

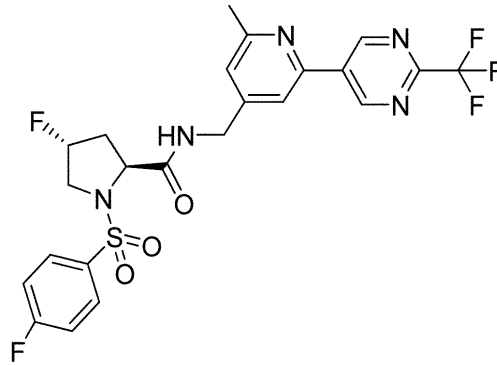
【0584】

(2S, 4R)-4-フルオロ-N-((2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

1, 4-ジオキササン (0.9824 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-2-[[2-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (A, 95 mg, 0.1965 mmol) の溶液に1, 4-ジオキササン (0.4912 mL, 1.965 mmol) 中の塩酸 (4 mol/L) を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応物を濃縮し次の工程に移した。LCMS (ESI) m/z: 384.1 [M+H]⁺

40

【化 3 3 6】



10

【0585】

(2S, 4R)-4-フルオロ-N-([3-フルオロ-5-([2-メチル-6-([2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

ジクロロメタン (3.930 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([3-メチル-6-([2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (75.31 mg, 0.1965 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.548 mL, 3.930 mmol) 次に4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (57.36 mg, 0.2947 mmol) を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し r H P L C にかけて 65.4 mg、61.47 % の収率を与えた。

20

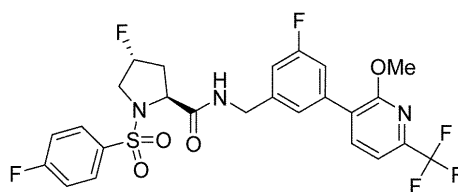
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 - 9.58 (s, 2H), 9.04 - 8.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 3H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.11 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 4.24 - 4.17 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (s, 3H), 2.22 - 2.00 (m, 1H)。L C M S (E S I) m/z 542.13 [M+H]⁺。

【0586】

実施例 44: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([3-フルオロ-5-([2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル)メチル]-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【化 3 3 7】

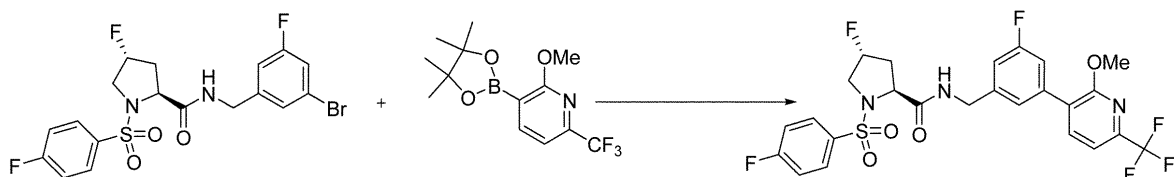


【0587】

工程 1: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([3-フルオロ-5-([2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル)メチル]-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化 3 3 8】



1, 4-ジオキササン (1.2 mL) / 水 (1.2 mL) 中の (2S, 4R)-N-([3-ブ

50

ロモ-5-フルオロフェニル)メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド(500mg、1.05mmol、1.00当量)、炭酸カリウム(430mg、3.11mmol、3.00当量)、[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸(230mg、1.04mmol、1.00当量)及びPd(dppf)Cl₂(78mg、0.11mmol、0.10当量)の混合物を窒素下、80℃で12時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって残留物を精製して標記化合物(200mg、33%)を白色の固体として与えた。

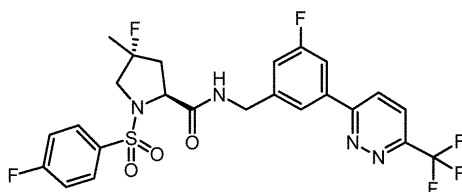
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 - 7.85 (m, 3H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (d, 1H), 5.10 - 4.97 (m, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.29 - 2.25 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.67 - 3.42 (s, 1H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H)。

10

【0588】

実施例45: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化339】



20

マイクロ波バイアルに(2S)-N-[(3-ブromo-5-フルオロフェニル)メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-4-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド(実施例52のINT-52-5)(60mg、0.12mmol)、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン(29mg、0.16mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(6.3mg、0.0089mmol)、炭酸ナトリウム(17mg、0.16mmol)及び酢酸カリウム(15mg、0.16mmol)を加えた。アセトニトリル(0.8mL)及び水(0.16mL)を加え窒素を3分間反応混合物に通して泡立たせ、次にマイクロ波で140℃に30分間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、ジクロロメタンで溶離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘプタン中の0-100%のEtOAcを用いて精製して部分的に精製した生成物を与えた。残留物を逆相HPLCによってさらに精製して標記化合物を白色の固体(17.0mg、27%)として生成した。MS-ESI: [M+H]⁺ 559.12

30

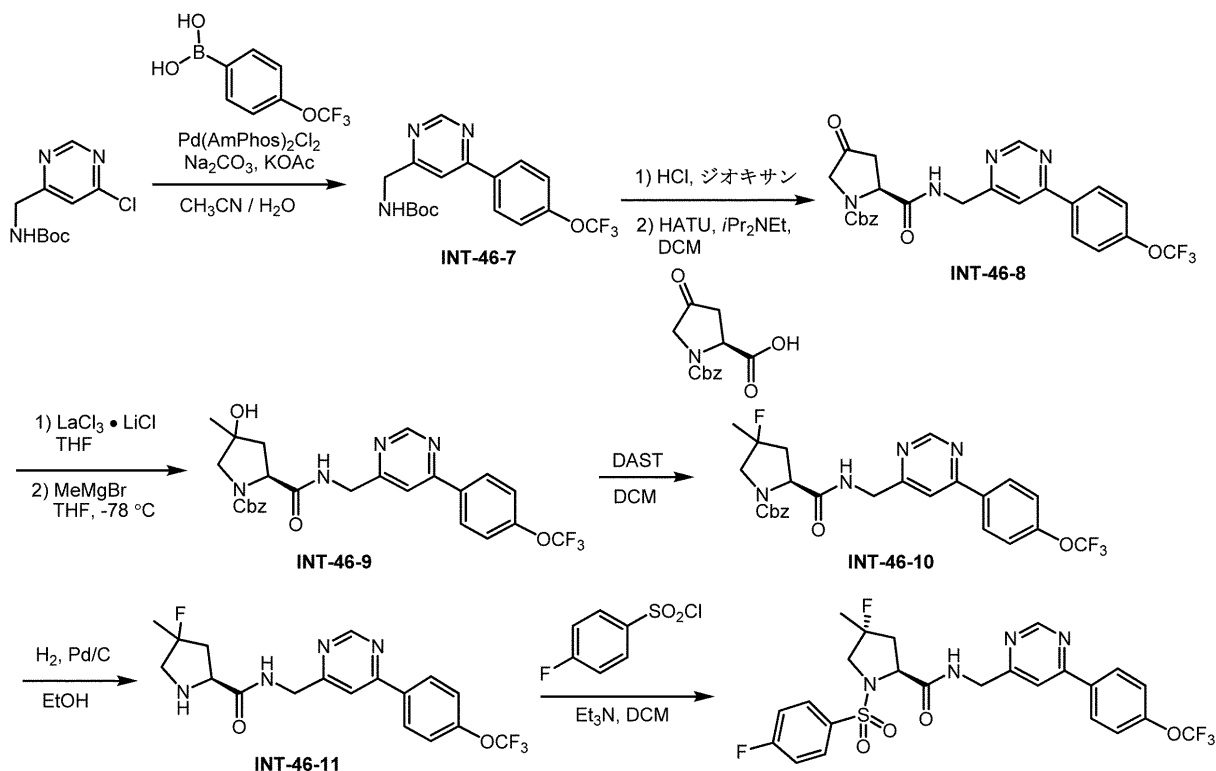
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 3H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.38 (d, J = 20.8 Hz, 3H)。

40

【0589】

実施例46: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-4-メチル-N-((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 4 0】



10

20

【0590】

工程 1： ((6 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (INT-46-7)

マイクロ波バイアルに N - [(6 - クロロピリミジン - 4 - イル) メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (150 mg、0.58 mmol)、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸 (174 mg、0.82 mmol)、ビス (ジー tert-ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (33 mg、0.047 mmol)、炭酸ナトリウム (87 mg、0.82 mmol) 及び酢酸カリウム (81 mg、0.82 mmol) を加えた。アセトニトリル (3.0 mL) 及び水 (0.6 mL) を加え、窒素を 3 分間反応混合物に通して泡立たせ、次にマイクロ波で 140 °C に 30 分間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、ジクロロメタンで溶離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘプタン中の 0 - 100 % EtOAc を用いて精製して所望の化合物を黄色の泡状物 (215 mg、100 %) として与えた。MS-ESI：[M+H]⁺ 370.2

30

【0591】

工程 2： (S) - 4 - オキソ - 2 - (((6 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (INT-46-8)

ジクロロメタン (6 mL) 中の N - [[6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (215 mg、0.6038 mmol) の溶液に 1, 4 - ジオキサン (3 mL、12 mmol) 中の塩酸 (4 mol/L) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌し次に減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (3 mL) に残留物を溶解し、(2 S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - オキソ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (100 mg、0.38 mmol) 続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (147.3 mg、0.199 mL、1.140 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に飽和水性重炭酸ナトリウムでクエンチし、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって DCM

40

50

中の 0-10% MeOH を用いて精製し所望の化合物をベージュ色の固体 (142 mg、46%) として与えた。MS-E SI: $[M+H]^+ 515.2$

【0592】

工程 3: (2S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (INT-46-9)

テトラヒドロフラン (3.0 mL) 中の (2S)-4-オキソ-2-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (142 mg、0.28 mmol) の溶液にランタン (III) クロリドビス (リチウムクロリド) 錯体溶液 (THF 中 0.6 M) (0.51 mL、0.30 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を -78 °C に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3.0 mol/L) (0.14 mL、0.41 mmol) を滴下し、反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中の 3.0 mol/L) (0.14 mL、0.41 mmol) の一部をさらに加え、反応混合物を -78 °C でさらに 15 分間攪拌した。メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中の 3.0 mol/L) (0.14 mL、0.41 mmol) の一部をさらに加え、反応混合物を -78 °C でさらに 10 分間攪拌した。反応混合物を室温に暖め、飽和水性塩化アンモニウムを添加してクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって DCM 中の 0-10% の MeOH を用いて精製し、所望の化合物をベージュ色の泡状物 (100 mg、68%) として与えた。MS-E SI: $[M+H]^+ 531.2$

【0593】

工程 4: (2S)-4-フルオロ-4-メチル-2-((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (INT-46-10)

-78 °C に冷却したジクロロメタン (4 mL) 中の (2S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (100 mg、0.19 mmol) の溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.050 mL、0.38 mmol) を加え、反応混合物を -78 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和水性塩化アンモニウムを注意深く添加してクエンチし、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって DCM 中の 0-10% の MeOH を用いて精製して、所望の化合物を褐色の固体 (72.5 mg、72%) として与えた。

MS-E SI: $[M+H]^+ 399.1$

【0594】

工程 5: (2S)-4-フルオロ-4-メチル-N-((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (INT-46-11)

エタノール (4 mL) 中の (2S)-4-フルオロ-4-メチル-2-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (72.5 mg、0.14 mmol) の溶液にパラジウム炭素 (10 質量%) (14.5 mg、0.014 mmol) を加えた。水素を 5 分間反応混合物に通して泡立たせ、次に反応物を水素の雰囲気下で室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、ジクロロメタンで溶離し、濾液を減圧下で濃縮した。粗混合物にパラジウム炭素 (10 質量%) (14.5 mg、0.014 mmol) 及びエタノール (4 mL) を加え、水素を 5 分間反応混合物に通して泡立たせた。次に混合物を水素の雰囲気下で 60 °C に一晩加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、ジクロロメタンで溶離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、

フラッシュカラムクロマトグラフィーによってDCM中の0-10%のMeOHを用いて精製して所望の化合物を黄色の泡状物(37.6mg、69%)として与えた。MS-E SI: $[M+H]^+$ 533.2

【0595】

工程6: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチル-N-((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

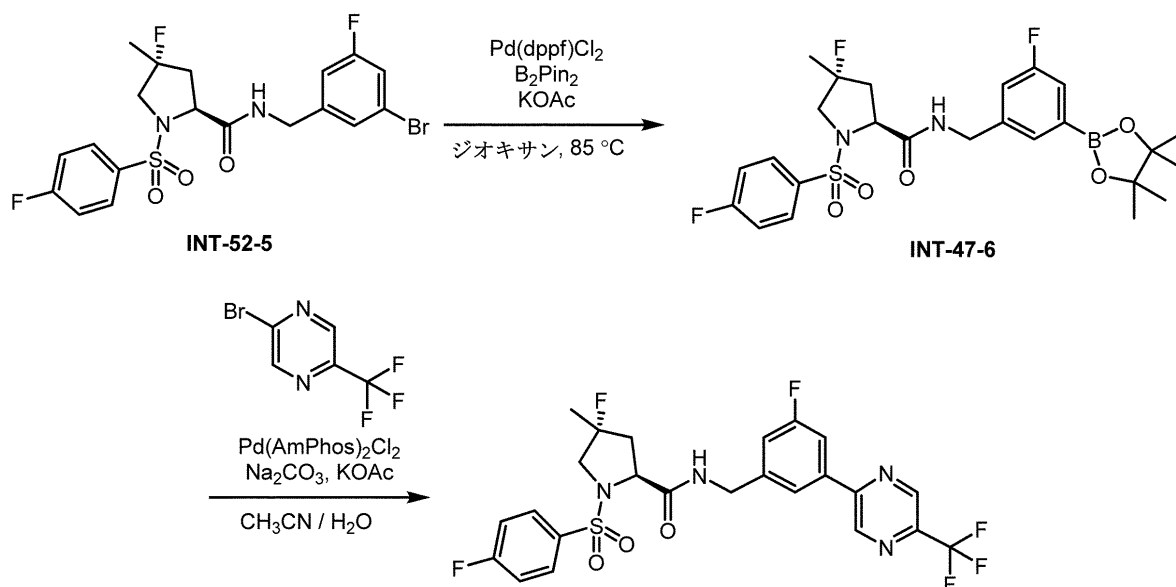
ジクロロメタン(2mL)に溶解した(2S)-4-フルオロ-4-メチル-N-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(37.6mg、0.094mmol)にトリエチルアミン(0.026mL、0.19mmol)及び4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(20.2mg、0.10mmol)を室温で4時間加えた。反応混合物をDCM及び水で希釈し、層を分離し、水層をDCM(2×)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってDCM中の0-10%のMeOHを用いて精製して、部分的に精製した標記化合物を与えた。逆相HPLCによって残留物を精製して標記化合物(4.1mg、8%)を白色の固体として生成した。MS-E SI: $[M+H]^+$ 557.13

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.07 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 4H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.74 - 3.48 (m, 2H), 2.49 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 20.8$ Hz, 3H)。

【0596】

実施例47: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ベンジル)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化341】



【0597】

工程1: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(INT-47-6)

バイアルに(2S, 4R)-N-[(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチル]-4-フルオロ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(INT-52-5)(340mg、0.69mmol)、1,1'-ビス

(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(58 mg、0.069 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(264 mg、1.04 mmol)及び酢酸カリウム(204 mg、2.08 mmol)を加えた。1,4-ジオキサン(10 mL)を加え、窒素を3分間溶液に通して泡立たせ、反応混合物を85℃に16時間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、ジクロロメタンで溶離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘプタン中の0-100%のEtOAcを用いて精製して所望の化合物を褐色の油状物(329 mg、88%)として与えた。MS-E SI: $[M+H]^+ 539.3$

【0598】

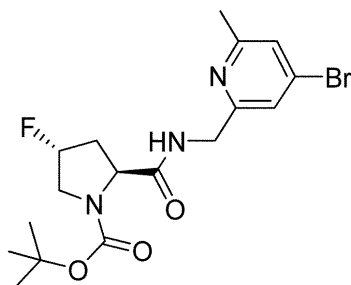
工程2: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ベンジル)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

マイクロ波バイアルに(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(329 mg、0.61 mmol)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(138 mg、0.73 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(35 mg、0.049 mmol)、炭酸ナトリウム(91 mg、0.86 mmol)及び酢酸カリウム(85 mg、0.86 mmol)を加えた。アセトニトリル(8.0 mL)及び水(1.6 mL)を加え、窒素を4分間反応混合物に通して泡立たせ、次にマイクロ波で140℃に30分間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、ジクロロメタンで溶離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘプタン中の0-100%のEtOAcを用いて精製して部分的に精製した生成物を与えた。逆相HPLCによって残留物を精製し標記化合物(108 mg、32%)を白色の固体として生成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 3H), 7.53 - 7.36 (m, 3H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.71 - 3.47 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 1H), 1.38 (d, J = 20.8 Hz, 3H)。

【0599】

実施例48: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化342】

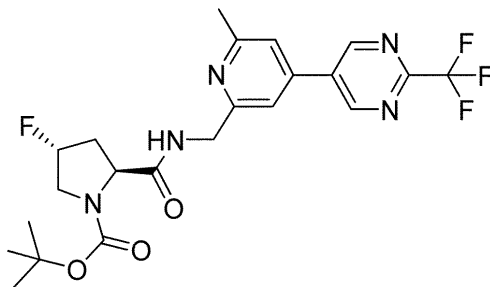


【0600】

(2S, 4R)-2-((4-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

N,N-ジメチルホルムアミド(1.7 mL)中の(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸(100 mg、0.43 mmol)及び(4-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル)メタンアミン塩酸塩(112.02 mg、0.47 mmol)の溶液に(N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.112 mL、0.64 mmol)及びHATU(199.62 mg、0.51 mmol))を加えた。反応混合物を室温で

2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし E t O A c で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸留器によって濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (M e O H / D C M) によって精製し 5 4 m g、3 0 . 2 % の収率を与えた。L C M S (E S I) m / z : 4 1 6 . 0 5 [M + H] +
【化 3 4 3】



10

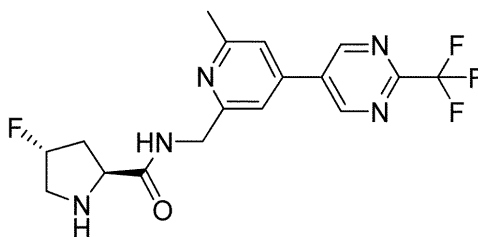
【0601】

(2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 2 - (((6 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

アセトニトリル (3 . 0 m L) 及び水 (1 . 5 m L) 中の 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イルボロン酸 (1 . 2 当量、0 . 3 5 7 4 m m o l)、(2 S, 4 R) - 2 - [(4 - ブロモ - 6 - メチル - 2 - ピリジル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 2 4 m g、0 . 2 9 7 9 m m o l)、炭酸セシウム (1 9 4 . 1 m g、0 . 0 4 7 1 4 m L、0 . 5 9 5 7 m m o l) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (ii) ジクロロメタン付加物 (0 . 1 0 当量、0 . 0 2 9 7 9 m m o l) の溶液を脱気した。反応混合物を 9 5 ° C で 2 時間加熱した。反応物をセライトで濾過した。フラッシュクロマトグラフィー (M e O H / D C M) によって粗生成物を精製して 7 0 m g、4 8 . 6 % の収率を与えた。L C M S (E S I) m / z : 4 8 4 . 1 5 [M + H] +

20

【化 3 4 4】



30

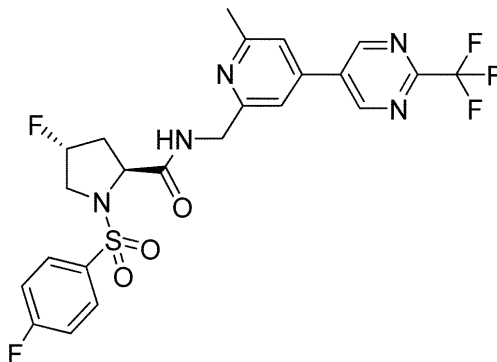
【0602】

(2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - N - ((6 - メチル - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

40

1, 4 - ジオキサン (0 . 7 2 3 9 m L) 中の (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 2 - [[6 - メチル - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジル] メチルカルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 0 m g、0 . 1 4 4 8 m m o l) の溶液に 1, 4 - ジオキサン (0 . 3 6 1 9 m L) 中の塩酸 (4 m o l / L) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を濃縮し、次の工程に移した。L C M S (E S I) m / z : 3 8 4 . 1 [M + H] +

【化 3 4 5】



10

【0603】

(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

ジクロロメタン(2.9 mL)中の(2S, 4R)-4-フルオロ-N-[[6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(55.5 mg、0.1448 mmol)の溶液にトリエチルアミン(0.404 mL、2.896 mmol)、次に4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(42.26 mg、0.2172 mmol)を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮し r H P L C にかけて 61.4 mg、78.32%の収率を与えた。

20

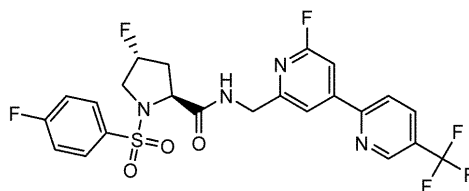
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.51 - 9.41 (s, 2H), 9.06 - 8.95 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (dd, J = 9.2, 1.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 5.31 - 5.09 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (s, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.24 - 2.00 (dddd, J = 42.5, 14.0, 9.9, 3.4 Hz, 1H)。L C M S (E S I) m/z 542.13 [M+H]⁺.

【0604】

実施例 49: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【化 3 4 6】



【0605】

工程 1: (2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) ボロン酸の調製

40

【化 3 4 7】



n-BuLi (3 mL、ヘキサン中 2.5 M、1.50 当量) をテトラヒドロフラン (20 mL) 中の 2, 6-ジクロロ-4-ヨードピリジン (1.40 g、5.112 mmol、1.

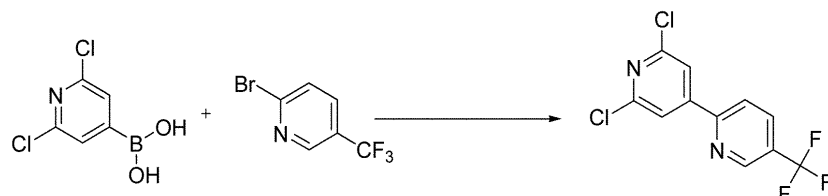
50

0.0当量)の溶液に窒素下、 -78°C で滴下した。得られた溶液を -78°C で30分間撹拌した。ホウ酸トリメチル(580mg、5.582mmol、1.10当量)を -78°C に加え、 -78°C で1時間反応物を撹拌した。得られた溶液を室温でさらに12時間撹拌し、ピナコール1.6g、次にAcOH(0.6mL)でクエンチした。固体を濾別し液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(1g、粗)を黄色の固体として生じた。

【0606】

工程2: 2,6-ジクロロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジンの調製

【化348】



10

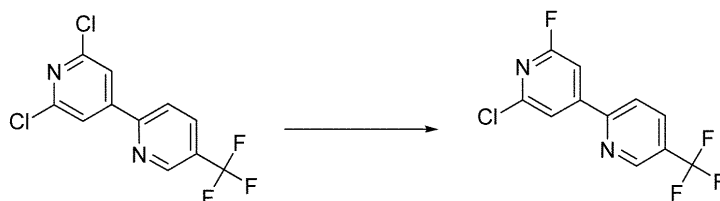
1,4-ジオキサン(40mL)/水(2mL)中の2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(800.00mg、3.54mmol、1.00当量)、(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)ボロン酸(1g、5.21mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(290mg、0.36mmol、0.10当量)及び炭酸カリウム(1.96g、14.18mmol、4.00当量)の混合物を窒素下、 120°C で12時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:100)で溶離した。その結果、標記化合物(680mg、66%)を白色の固体として生じた。

20

【0607】

工程3: 2-クロロ-6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジンの調製

【化349】



30

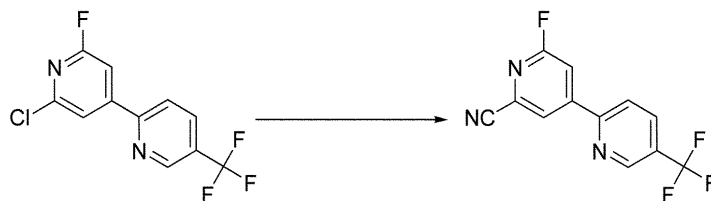
DMSO(5mL)中の2,6-ジクロロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン(680.00mg、2.32mmol、1.00当量)及びKF(134.80mg、2.32mmol、1.00当量)の混合物を 140°C で6時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:100)で溶離した。その結果、標記化合物(600mg、93%)を白色の固体として生じた。

40

【0608】

工程4: 6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化 3 5 0】

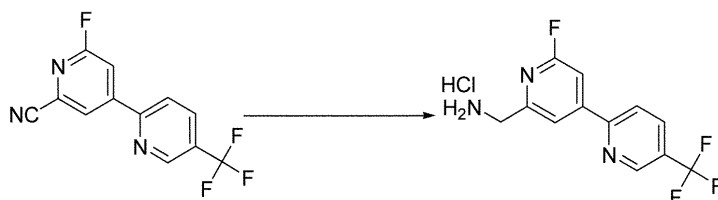


2-クロロ-6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン (680.00 mg、2.46 mmol、1.00 当量)、Zn(CN)₂ (288.71 mg、2.46 mmol、1.00 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (250 mg、0.24 mmol、0.10 当量)、dppf (410 mg、0.74 mmol、0.30 当量) 及び DMF (5 mL) の混合物を窒素下、100℃で2時間マイクロ波を用いて照射した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:100)で溶離した。その結果、標記化合物(610 mg、93%)を白色の固体として生じた。

【0609】

工程5: [6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 3 5 1】

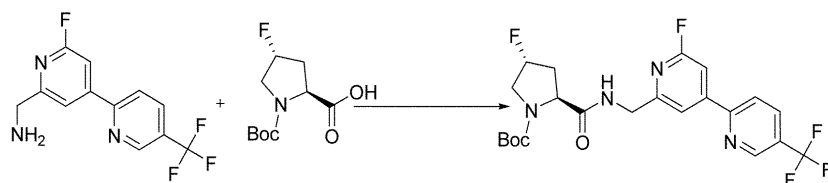


メタノール(50 mL)中の6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリル(300 mg、1.12 mmol、1.00 当量)及びパラジウム炭素(500 mg)の混合物を水素下、室温で30分間攪拌した。固体を濾別し液体を減圧下で濃縮して標記化合物(300 mg、粗)を黄色の固体として与えた。

【0610】

工程6: (2S, 4R)-4-フルオロ-2-[(6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 3 5 2】



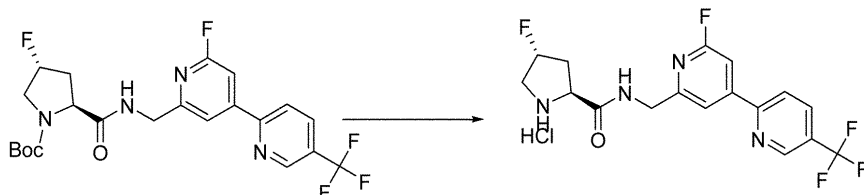
N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の(2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸(260.00 mg、1.11 mmol、1.00 当量)、DIEA(432.22 mg、3.34 mmol、3.00 当量)、HATU(635.79 mg、1.67 mmol、1.50 当量)及び[6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン(3

0.233 mg、1.11 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離した。その結果、標記化合物(200 mg、37%)を白色の固体として生じた。

【0611】

工程7: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩

【化353】

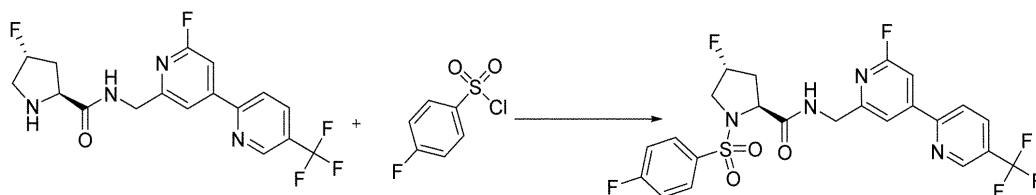


1,4-ジオキサン(30 mL)中の(2S, 4R)-4-フルオロ-2-[(6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200 mg、0.41 mmol、1.00 当量)及び飽和HClの混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物(150 mg、94%)を黄色の固体として与えた。

【0612】

工程8: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド

【化354】



ジクロロメタン(20 mL)中の(2S, 4R)-4-フルオロ-N-([6-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(150.00 mg、0.39 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン(117.87 mg、1.16 mmol、3.00 当量)及び4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(151.13 mg、0.78 mmol、2.00 当量)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離した。粗生成物(100 mg)を分取HPLCによって再精製して標記化合物(54.1 mg、26%)を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 5.21 (d, J = 52.8 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.50 - 2.01 (m, 2H)。

【0613】

実施例50: (2S, 4R)-N-([3-シアノ-1-[4-(トリフルオロメチル)

10

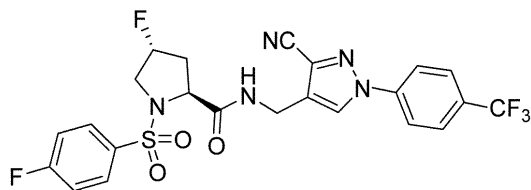
20

30

40

50

フェニル] - 1H-ピラゾール-4-イル] メチル) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化355】

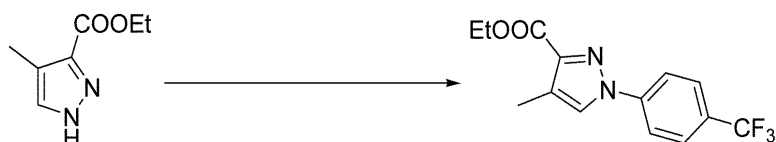


【0614】

10

工程1: 4-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

【化356】



DMSO (150 mg) 中の 4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (5 g、32.43 mmol、1.0 当量)、1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (13.25 g、48.71 mmol、1.5 当量)、CuI (600 mg、3.15 mmol、0.10 当量)、L-プロリン (750 mg、6.51 mmol、0.20 当量) 及び炭酸カリウム (8.95 g、64.76 mmol、2.00 当量) の混合物を窒素下、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を冷やし、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離して、標記化合物 (5.3 g、55%) を明黄色の固体として与えた。

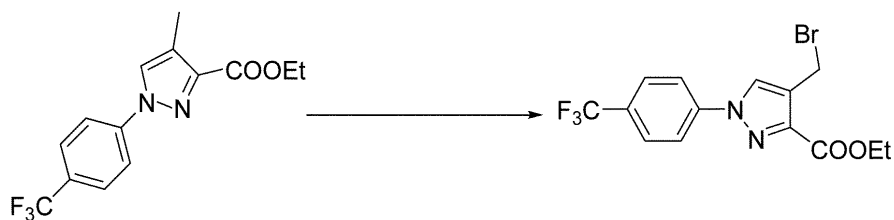
20

【0615】

工程2: 4-(ブロモメチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

30

【化357】



CCl₄ (120 mL) 中の 4-メチル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (5.78 g、19.38 mmol、1.00 当量)、ベンゾイルベンゼンカルボペルオキシアート (469 mg、1.94 mmol、0.10 当量) 及び 1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン (3.45 g、19.38 mmol、1.00 当量) の混合物を窒素下、80℃で一晩攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離して、標記化合物 (5 g、68%) を黄色の固体として与えた。

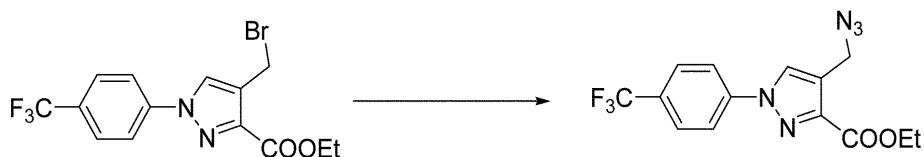
40

【0616】

工程3: 4-(アジドメチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-ピラ

50

ゾール 1 H-3-カルボン酸エチル
【化 3 5 8】

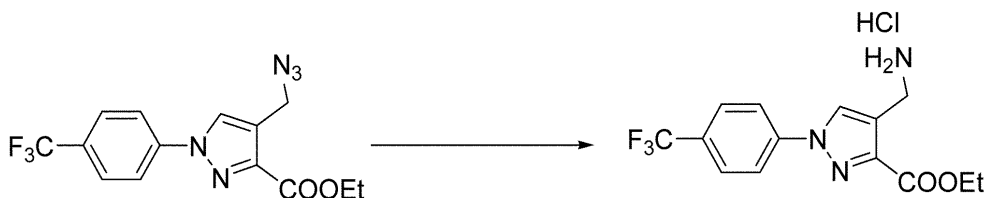


N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中の 4-(プロモメチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (5 g、13.26 mmol、1.00 当量) 及びアジ化ナトリウム (1 g、15.38 mmol、1.20 当量) の混合物を室温で 2 日間攪拌した。次に反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離した。その結果、標記化合物 (1.3 g、29%) を明黄色の油状物として生じた。

10

【0617】

工程 4: 4-(アミノメチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル塩酸塩
【化 3 5 9】



20

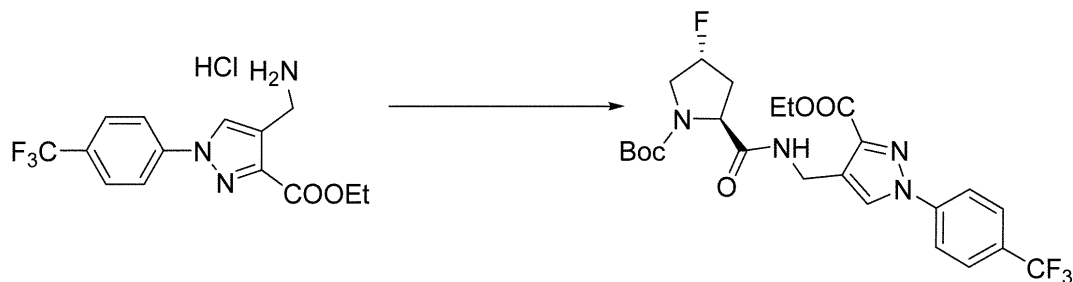
H₂ 雰囲気中でパージし維持した 100 mL 丸底フラスコに、4-(アジドメチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.15 g、3.39 mmol、1.00 当量)、エタノール (30 mL)、パラジウム炭素 (500 mg) 及び塩化水素 (2 mL) を装入した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (1 g、84%) を明黄色の固体として生じた。

30

【0618】

工程 5: 4-([[(2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

【化 3 6 0】



40

N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の (2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (824 mg、3.53 mmol、1.30 当量)、HATU (1.55 g、4.08 mmol、1.50 当量)、DIEA (1.05 g、8.12 mmol、3.00 当量) 及び 4-(アミノメチル)-1-[4-(トリ

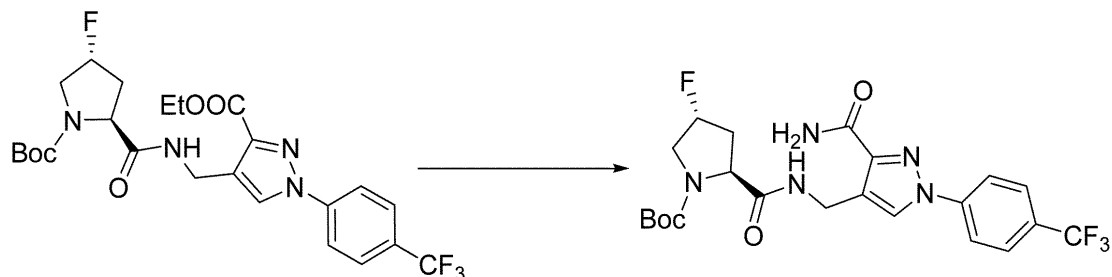
50

リフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ピラゾール- 3-カルボン酸エチル塩酸塩 (950 mg、2.72 mmol、1.00 当量) の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離して、標記化合物 (1.35 g、94%) を明黄色の固体として与えた。

【0619】

工程6: (2S, 4R) - 2 - ((3-カルバモイル-1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H-ピラゾール- 4-イル) メチルカルバモイル) - 4-フルオロピロリジン- 1-カルボン酸tert-ブチル

【化361】



10

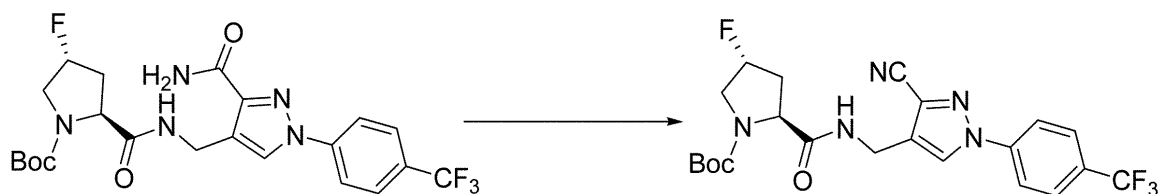
4 - ([[(2S, 4R) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4-フルオロピロリジン- 2-イル] ホルムアミド] メチル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ピラゾール- 3-カルボン酸エチル (1.3 g、2.46 mmol、1.00 当量) 及び NH₃ / メタノール (20 mL、493.98 mmol、1.00 当量) の混合物を70℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (1.1 g) を明黄色の固体として生じ、これを精製することなく次の工程に使用した。

20

【0620】

工程7: (2S, 4R) - 2 - [([3-シアノ-1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ピラゾール- 4-イル] メチル) カルバモイル] - 4-フルオロピロリジン- 1-カルボン酸tert-ブチル

【化362】



30

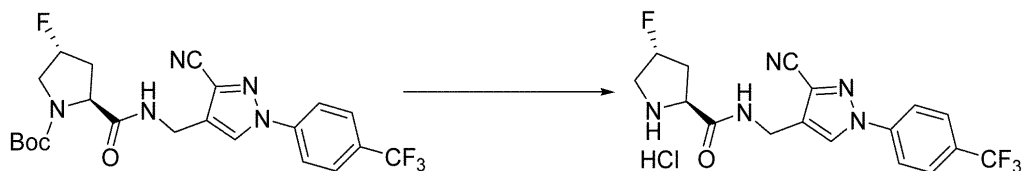
ジクロロメタン (20 mL) 中の 4 - ([[(2S, 4R) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4-フルオロピロリジン- 2-イル] ホルムアミド] メチル) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ピラゾール- 3-カルボン酸 (400 mg、0.80 mmol、1.00 当量)、TFAA (452 mg、2.15 mmol、2.00 当量) 及び TEA (320 mg、3.16 mmol、4.00 当量) の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離して、標記化合物 (320 mg、83%) を明黄色の固体として与えた。

40

【0621】

工程8: (2S, 4R) - N - ([3-シアノ-1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-ピラゾール- 4-イル] メチル) - 4-フルオロピロリジン- 2-カルボキサミド

【化 3 6 3】



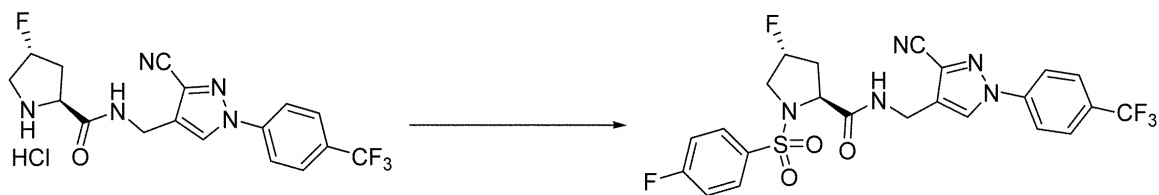
(2S, 4R) - 2 - [([3 - シアノ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (310mg、0.64mmol、1.00当量) 及び HCl / 1, 4 - ジオキサン (20mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。固体を濾過により回収し標記化合物 (270mg) を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

10

【0622】

工程9： (2S, 4R) - N - ([3 - シアノ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 6 4】



20

ジクロロメタン (10mL) 中の (2S, 4R) - N - ([3 - シアノ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (250mg、0.598mmol、1.00当量) TEA (267mg、2.639mmol、4.00当量)、4 - ジメチルアミノピリジン (8mg、0.065mmol、0.10当量) 及び 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (152mg、0.781mmol、1.20当量) の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって残留物を精製し標記化合物 (124.8mg、39%) を白色の固体として与えた。

30

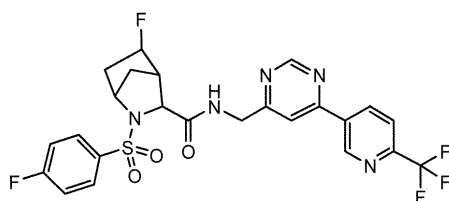
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 - 8.85 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.97 - 7.94 (m, 4H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 5.27 - 5.09 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 2.49 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 2.35 (m, 1H)。

【0623】

実施例51： 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[6 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - カルボキサミド。

40

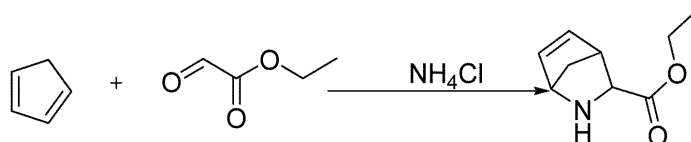
【化 3 6 5】



【0624】

50

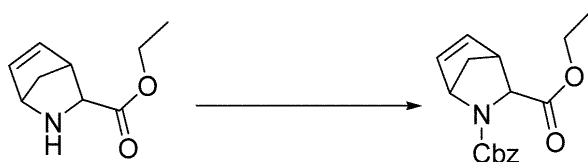
工程 1： 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 5-エン-3-カルボン酸エチルの調製
【化 3 6 6】



水 (800 mL) 中のシクロペンター 1, 3-ジエン (16.5 g、249.62 mmol、1.00 当量)、2-オキソ酢酸エチル (75 mL、756.70 mmol、3.00 当量) 及び NH_4Cl (200 g、3.74 mol、15.00 当量) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。pH を 8 に調節するために重炭酸ナトリウム (5M) を用いた。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (58 g、粗) を褐色の油状物として生じた。

【0625】

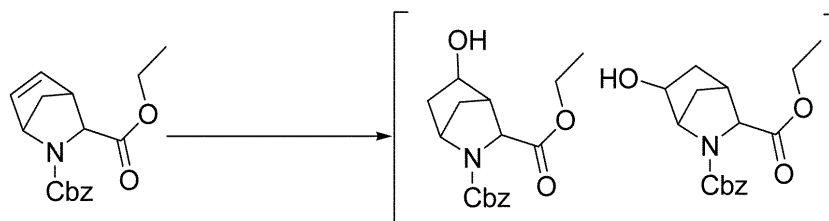
工程 2： 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 5-エン-2, 3-ジカルボン酸 2-ベンジル 3-エチルの調製
【化 3 6 7】



ジクロロメタン (30 mL) 中の 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 5-エン-3-カルボン酸エチル (5 g、粗、29.90 mmol、1.00 当量)、Cbz-Cl (5 g、29.31 mmol、1.00 当量) 及び TEA (6 g、59.29 mmol、2.00 当量) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/5) で溶離して、標記化合物 (1.8 g、20%) を赤色油状物として与えた。

【0626】

工程 3： 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸 2-ベンジル 3-エチルの調製
【化 3 6 8】



$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (47.8 mL、THF 中 1M、1.1 当量) をテトラヒドロフラン (150 mL) 中の 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 5-エン-2, 3-ジカルボン酸 2-ベンジル 3-エチル (12 g、42.4 mmol、1.00 当量) の混合物に窒素下、 -78°C で滴下した。室温で 1 時間後、水酸化ナトリウム (10%) (69.6 mL、148 mmol、3.50 当量) 及び H_2O_2 (30%) (22.6 mL、212 mmol、5.00 当量) を 0°C で加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧

下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／１）で溶離した。その結果、標記化合物（８．２ｇ、６２％）を黄色の油状物として生じた。

【０６２７】

工程４： ５－フルオロ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２，３－ジカルボン酸２－ベンジル３－エチルの調製

【化３６９】



10

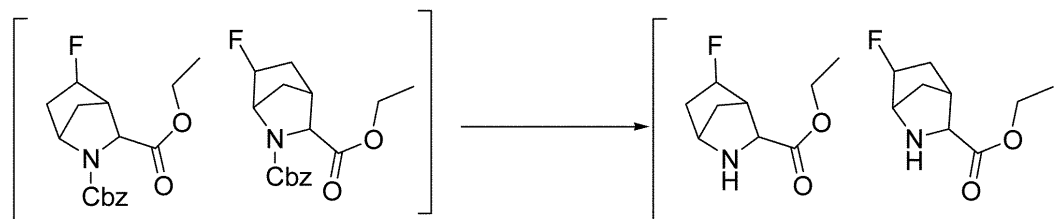
DAST（４．９９ｇ、３１mmol、２．２当量）をDCM（１００mL）中の５－ヒドロキシ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２，３－ジカルボン酸２－ベンジル３－エチル、及び６－ヒドロキシ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２，３－ジカルボン酸２－ベンジル３－エチル（４．５ｇ、１４．１mmol、１．００当量）の混合物に窒素下、－７８℃で滴下した。得られた溶液を室温で５時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／５）で溶離した。その結果、標記化合物及び６－フルオロ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２，３－ジカルボン酸２－ベンジル３－エチル（１．２ｇ、２７％）の混合物を黄色の油状物として生じた。

20

【０６２８】

工程５： ５－フルオロ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－３－カルボン酸エチルの調製

【化３７０】



30

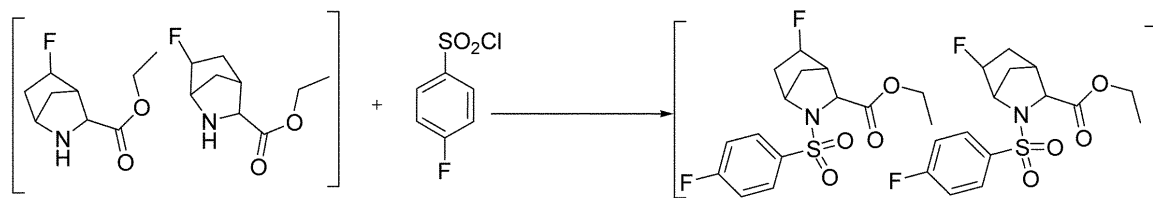
メタノール（５０mL）中の６－フルオロ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２，３－ジカルボン酸２－ベンジル３－エチル、５－フルオロ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２，３－ジカルボン酸２－ベンジル３－エチル（４．７ｇ、１５．５mmol、１．００当量）及びパラジウム炭素（１．０ｇ）の混合物を水素下、室温で１６時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物及びその６－フルオロ－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－３－カルボン酸エチル（２．５ｇ、８６％）を黄色の油状物として生じた。

40

【０６２９】

工程６： ５－フルオロ－２－（４－フルオロフェニルスルホニル）－２－アザ－ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－３－カルボン酸エチルの調製

【化 3 7 1】



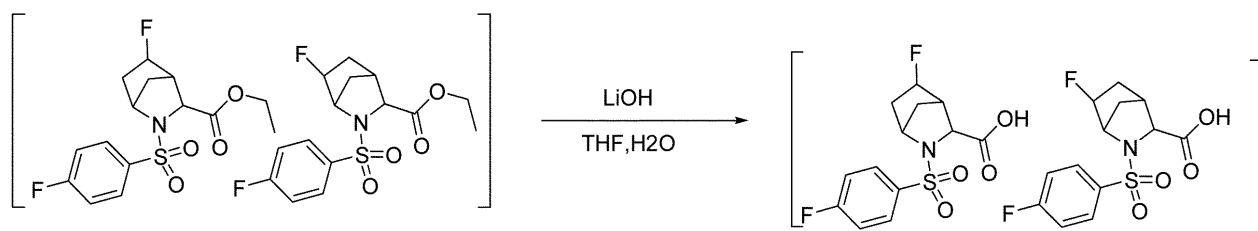
ジクロロメタン（50 mL）中の 2 種の位置異性体（2.5 g、13.3 mmol、1.00 当量）、TEA（2.7 g、26.68 mmol、2.00 当量）及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（3.1 g、15.93 mmol、1.20 当量）の混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／5）で溶離して、標記化合物及び 6-フルオロ-2-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸エチル（2.5 g、54%）の混合物を黄色の固体として与えた。

10

【0 6 3 0】

工程 7： 5-フルオロ-2-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸の調製

【化 3 7 2】



20

テトラヒドロフラン（50 mL）中の 5-フルオロ-2-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸エチル及び 6-フルオロ-2-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸エチル（2.5 g、7.24 mmol、1.00 当量）、並びに水（50 mL）中の LiOH（522 mg、21.80 mmol、3.00 当量）の混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶液の pH 値をクエン酸で 5 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物及び 6-フルオロ-2-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸（2.0 g、87%）の混合物を黄色の固体として生じた。

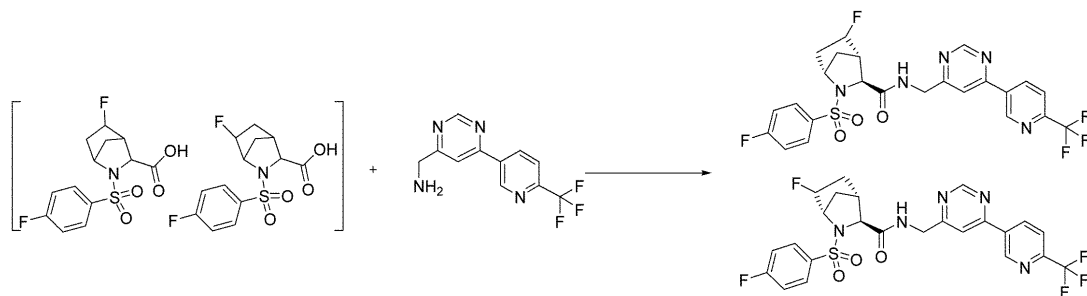
30

【0 6 3 1】

工程 8： 5-フルオロ-2-（4-フルオロフェニル）スルホニル-N-[[6-[[6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミドの調製

40

【化 3 7 3】



10

D M F (5 0 m L) 中の 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸及び 6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸 (2 . 0 g 、 6 . 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) (6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メタンアミン 1 (1 . 6 g 、 6 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 H A T U (3 . 6 g 、 9 . 5 m m o l 、 1 . 5 0 当量) 及び D I P E A (1 . 6 g 、 1 2 . 6 m m o l 、 2 . 0 当量) の混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 S F C によって粗残留物を精製して標記化合物 (1 3 7 . 3 m g 、 3 . 9 %) を与えた。 $t_R = 0 . 9 0$ 分 (Lux 3 μ m Cellulose-4、4 . 6 $\times$ 1 0 0 m m 、 3 μ m、M e O H (0 . 1 % D E A) = 3 0 % 、 4 m L / 分) 。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.73 - 8.70 (m, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.85 - 4.95 (d, $J = 59.7$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.98 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.15 (s, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 3H)。

【 0 6 3 2 】

6 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[6 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - カルボキサミドもまた白色の固体 (7 3 2 . 9 m g 、 2 0 . 9 %) として単離した。 $t_R = 1 . 0 7$ 分 (Lux 3 μ m Cellulose-4、4 . 6 $\times$ 1 0 0 m m 、 3 μ m、M e O H (0 . 1 % D E A) = 3 0 % 、 4 m L / 分) 。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 4H), 7.38 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.85 - 4.65 (d, $J = 59.7$ Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.15 (s, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.91 - 1.39 (m, 3H)。

【 0 6 3 3 】

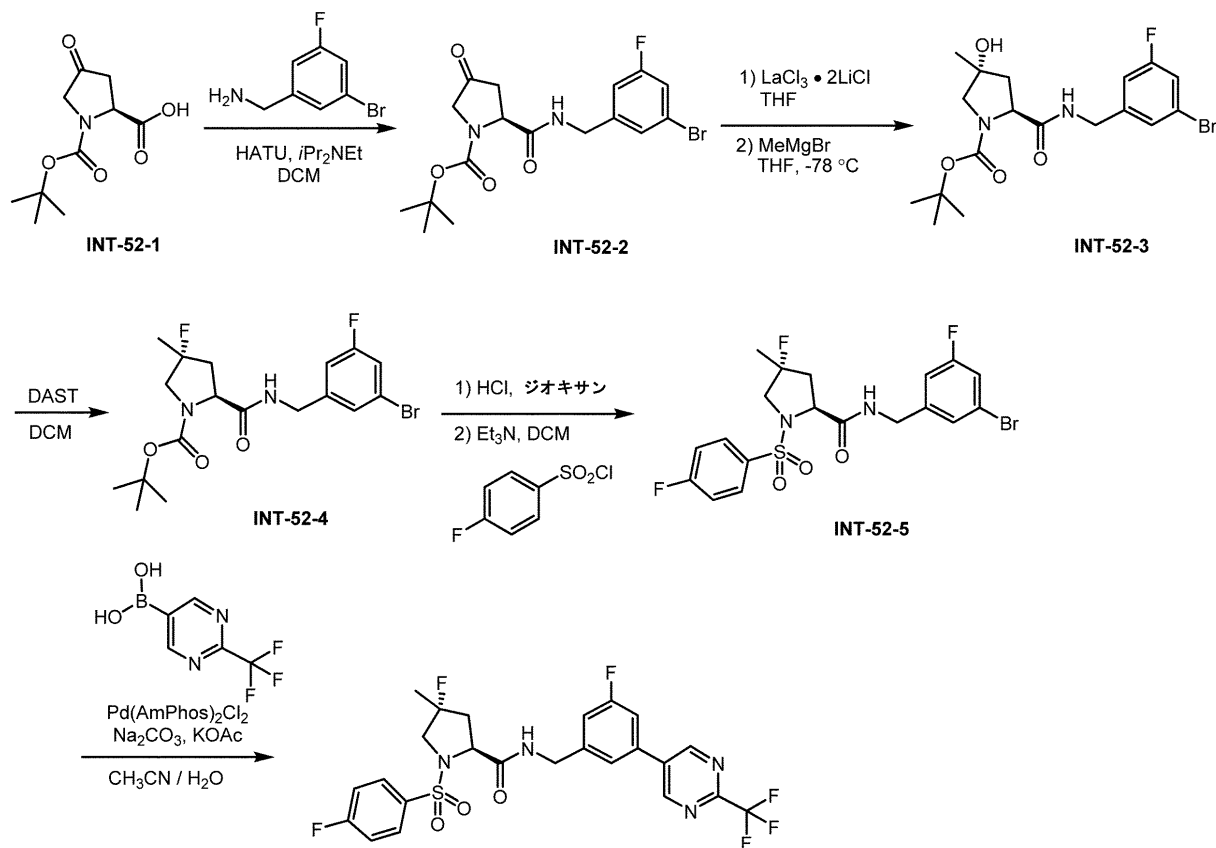
上記の 2 種の位置異性体についての F の位置 (5 - F または 6 - F) を便宜的に帰属した。2-プロリンの立体化学は示した通りである。

【 0 6 3 4 】

実施例 5 2 : (2 S , 4 R) - 4 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 1 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【化 3 7 4】



10

20

【0 6 3 5】

工程 1: (S)-2-((3-ブロモ-5-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (INT-52-2)

丸底フラスコに (2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (2.35 g, 10.2 mmol)、(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メタンアミン (2.00 g, 9.31 mmol) 及び HATU (3.97 g, 10.2 mmol) を加えた。ジクロロメタン (47 mL)、続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.25 mL, 18.6 mmol) を加え、室温で反応混合物を一晩攪拌した。反応物を飽和水性重炭酸ナトリウムでクエンチし DCM (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (1×)、ブライン (1×) で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘタン中の 0-100% の EtOAc を用いて精製して所望の化合物をベージュ色の固体 (3.47 g, 90%) として与えた。MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.9

30

【0 6 3 6】

工程 2: (2S, 4R)-2-((3-ブロモ-5-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (INT-52-3)

テトラヒドロフラン (40 mL) 中の (S)-2-((3-ブロモ-5-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.94 g, 4.67 mmol) の溶液にランタン (III) クロリドビス (リチウムクロリド) 錯体溶液 (THF 中 0.6 M) (8.6 mL, 5.14 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を -78°C に冷却し、ジエチルエーテル (7.0 mL, 21.0 mmol) 中のメチルマグネシウムブロミド (3.0 mol/L) を滴下し、反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌した。ジエチルエーテル (7.0 mL, 21.0 mmol) 中のメチルマグネシウムブロミド (3.0 mol/L) の一部をさらに加え、反応混合物を -78°C でさらに 30 分間攪拌した。メチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中の 3.0 mol/L)

40

50

L (7.0 mL、21.0 mmol) の一部をさらに加え、反応混合物を -78°C でさらに15分間攪拌した。反応混合物を室温に暖め、飽和水性塩化アンモニウムを添加してクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘプタン中の0-100%のEtOAcを用いて精製して所望の化合物をベージュ色の泡状物 (1.29 g、64%) として与えた。MS-E SI: $[\text{M}-100]^+ 331.0$

【0637】

工程3: (2S, 4R) - 2 - ((3-ブロモ-5-フルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - フルオロ-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (INT-52-3)

-78°C に冷却したジクロロメタン (10 mL) 中の (2S, 4R) - 2 - ((3-ブロモ-5-フルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (337 mg、0.781 mmol) の溶液にジエチルアミノ硫酸トリフルオリド (0.21 mL、1.56 mmol) を加え反応混合物を -78°C でさらに30分間攪拌した。反応混合物を、飽和水性塩化アンモニウムを注意深く添加してクエンチし、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0-10% MeOHを用いて精製して所望の化合物を褐色の固体 (314.7 mg、93%) として与えた。MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ 433.1$

【0638】

工程4: (2S, 4R) - N - (3-ブロモ-5-フルオロベンジル) - 4 - フルオロ-1 - ((4-フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - メチルピロリジン-2-カルボキサミド (INT-52-5)

ジクロロメタン (4 mL) 中の (2S, 4R) - 2 - ((3-ブロモ-5-フルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - フルオロ-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (315 mg、0.7270 mmol) の溶液に1, 4-ジオキサン (1.5 mL、6.0 mmol) 中の塩酸 (4 mol/L) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (6 mL) に粗残留物を溶解し、トリエチルアミン (0.30 mL、2.2 mmol) 及び4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (156 mg、0.8005 mmol) を加え反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCM及び水で希釈し、その層を分離し、水層をDCM (2×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってDCM中の0-10%のMeOHを用いて精製して標記化合物を淡黄色の泡状物 (172.4 mg、48%) として与えた。MS-E SI: $[\text{M}-\text{H}]^- 493.1$

【0639】

工程5: (2S, 4R) - 4 - フルオロ-N - (3-フルオロ-5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-5-イル) ベンジル) - 1 - ((4-フルオロフェニル) スルホニル) - 4 - メチルピロリジン-2-カルボキサミド

マイクロ波バイアルに (2S) - N - [(3-ブロモ-5-フルオロフェニル) メチル] - 4 - フルオロ-1 - (4-フルオロフェニル) スルホニル-4-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド (60 mg、0.12 mmol)、2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-5-イルボロン酸 (33 mg、0.17 mmol)、ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (6.9 mg、0.0098 mmol)、炭酸ナトリウム (18 mg、0.17 mmol) 及び酢酸カリウム (17 mg、0.17 mmol) を加えた。アセトニトリル (0.8 mL) 及び水 (0.16 mL) を加え、窒素を3分間反応混合物に通して泡立たせ、次にマイクロ波で 140°C に30分間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過し、ジクロロメタンで溶離し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによ

10

20

30

40

50

ってヘプタン中の 0 - 100 % の EtOAc を用いて精製して部分的に精製した生成物を与えた。残留物を逆相 HPLC によってさらに精製して標記化合物を白色の固体 (43.3 mg、68 %) として生成した。MS - ESI : $[M+H]^+ 559.12$

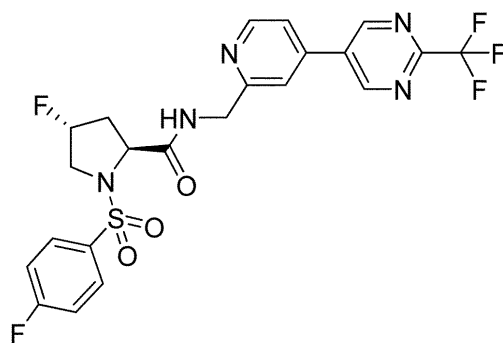
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 2H), 8.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 2H), 2.48 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 1.94 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 20.7$ Hz, 3H)。

【0640】

実施例 53 : (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[4 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

10

【化375】



20

標記化合物の調製は、実施例 48 と同じ一般手順に従う。

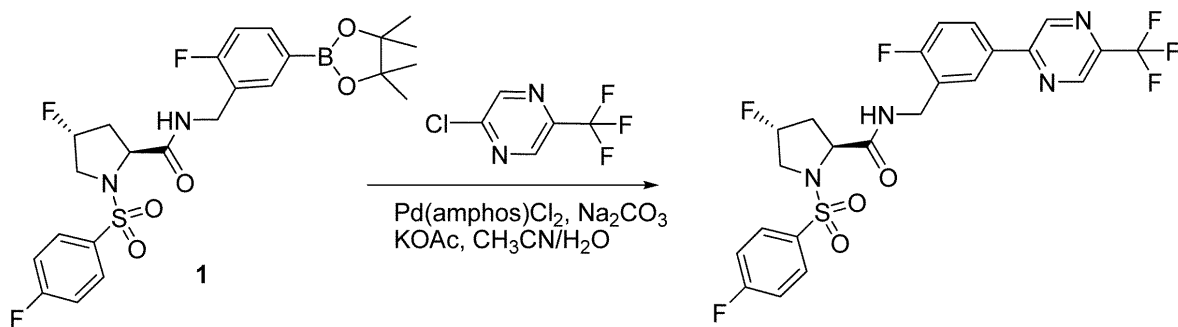
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.51 - 9.44 (s, 2H), 9.08 - 8.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.78 - 8.69 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 5.30 - 5.09 (d, $J = 52.5$ Hz, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (dd, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.23 - 2.02 (m, 1H)。LC MS (ESI) m/z 528.11 $[M+H]^+$

30

【0641】

実施例 54 : (2S, 4R) - 4 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化376】



40

マイクロ波バイアルに (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[2 - フルオロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド 1 (216 mg、0.41 mmol)、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン (10

50

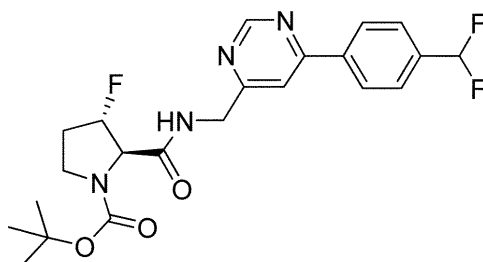
5 mg、0.58 mmol)、Pd (amphos) Cl₂ (23 mg、0.03 mmol)、炭酸ナトリウム (61 mg、0.58 mmol)、酢酸カリウム (57 mg、0.58 mmol)、アセトニトリル (0.8 mL) 及び水 (0.16 mL) を加えた。反応混合物を窒素ガスで3分間パージし、次にマイクロ波で140℃に30分間加熱した。室温に冷えたら、得られた混合物をセライトの薄層で濾過し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮した。逆相HPLCによって残留物を精製して標記化合物 (99 mg、44%) を白色の固体として与えた。LC/MS (ESI+) : m/z 545.5 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.36 - 8.13 (m, 2H), 8.08 - 7.88 (m, 2H), 7.44 (td, J = 8.6, 1.3 Hz, 3H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.49 (m, 2H), 2.50 - 2.27 (m, 2H), 2.09 (dddd, J = 42.1, 13.8, 9.8, 3.5 Hz, 1H)。

【0642】

実施例55： (2R, 3S) - N - [[6 - [4 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 3 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化377】

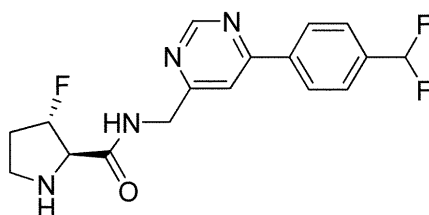


【0643】

(2R, 3S) - 2 - (((6 - (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) カルバモイル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル

ジクロロメタン (16.0 mL) 中の (2S, 3R) - 2 - [[6 - [4 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチルカルバモイル] - 3 - ヒドロキシーピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (360 mg、0.8027 mmol) の溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (388.1 mg、0.3187 mL、2.408 mmol) を0℃で滴下した。反応物を室温に1時間暖めた。反応を水でクエンチしEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸留器によって濃縮した。粗生成物を次の工程に移した。LCMS (ESI) m/z : 451.20 [M+H] +

【化378】



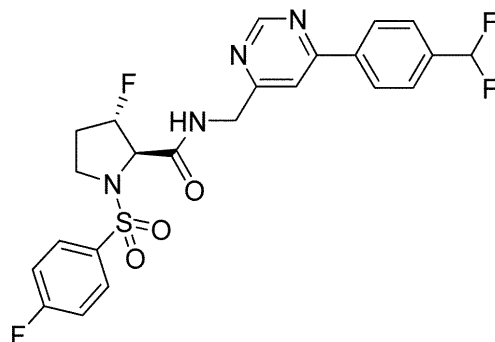
【0644】

(2R, 3S) - N - ((6 - (4 - (ジフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド

1, 4 - ジオキサン (2.00 mL) 中の塩酸 (4 mol/L) 中の (2R, 3S) - 2 - [[6 - [4 - (ジフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチルカルバモ

イル] - 3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (361mg、0.8015mmol) 及び1,4-ジオキサン (3.00mL) の溶液を室温で18時間撹拌した。反応物を濃縮し次の工程に移した。LCMS (ESI) m/z : 351.05 [M+H]⁺

【化379】



10

【0645】

(2R,3S)-N-[[6-[[4-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド

20

ジクロロメタン (8.027mL) 中の (2R,3S)-N-[[6-[[4-(ジフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド (281mg、0.8022mmol) の溶液にトリエチルアミン (2.24mL、16.05mmol) 及び4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (187.5mg、0.9632mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。粗生成物を濃縮しフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製し次にrHPLCにかけて113mg、27.69%を与えた。

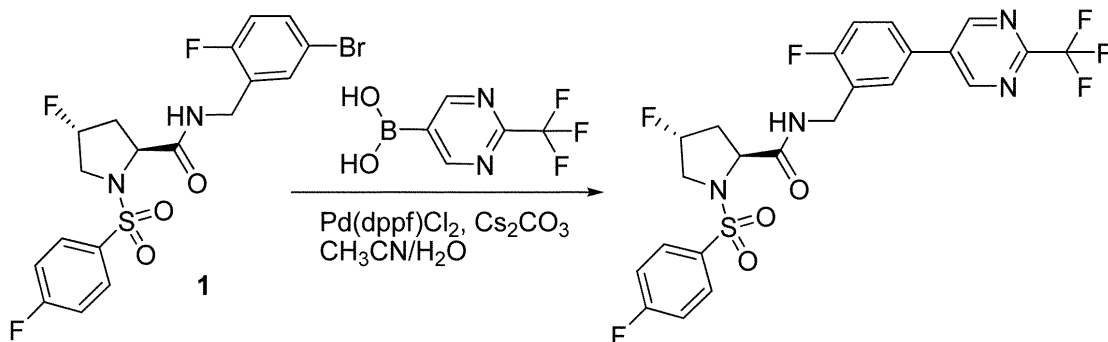
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25 - 9.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.21 - 9.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 - 8.31 (m, 2H), 8.09 - 8.00 (m, 3H), 7.77 - 7.70 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.28 - 6.96 (m, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 3H), 3.74 - 3.63 (ddd, J = 9.7, 6.7, 1.9 Hz, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z : 509.13 [M+H]⁺

30

【0646】

実施例56: (2S,4R)-4-フルオロ-N-(2-フルオロ-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンジル)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化380】



40

実施例183工程4と同じ手順に従って、標記化合物 (2S,4R)-4-フルオロ-N-(2-フルオロ-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンジ

50

ル) - 1 - ((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド (849 mg、68%) を (2S, 4R) - N - [(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル] - 4-フルオロ-1 - ((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド 1 (1.1 g、2.3 mmol)、[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ボロン酸 (487 mg、2.5 mmol)、炭酸セシウム (水中 1M) (3.2 mL、3.2 mmol)、アセトニトリル (4 mL) 中の Pd(dppf)Cl₂ (192 mg、0.23 mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 545.5 (M+H)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.79 (m, 3H), 7.45 (td, J = 8.8, 1.4 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 - 4.10 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.09 (dddd, J = 42.5, 13.8, 10.0, 3.4 Hz, 1H)。

10

【0647】

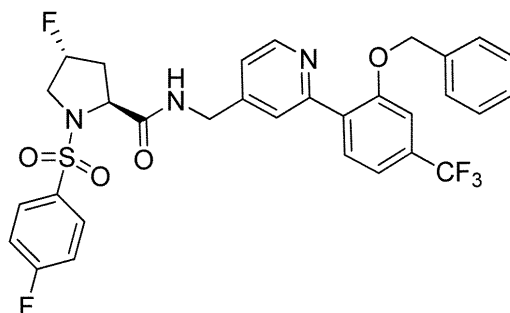
実施例 57 : (2S, 4R) - 4-フルオロ-1 - ((4-フルオロフェニル)スルホニル)N - [[2 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【0648】

工程 1 : (2S, 4R) - N - ((2 - (2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-4-イル)メチル) - 4-フルオロ-1 - ((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化381】

20



30

標記化合物 (72 mg、64%) を、実施例 8 工程 1 の Suzuki カップリング手順に従ってアセトニトリル (4 mL) 中の (2S, 4R) - N - [(2-ブロモ-4-ピリジル)メチル] - 4-フルオロ-1 - ((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド (82 mg、0.18 mmol)、2-ベンジルオキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (69 mg、0.22 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (14 mg、0.02 mmol) 及び水性 Cs₂CO₃ (0.22 mL、0.22 mmol、1.0 mol/L) から調製した。LCMS (ESI-Formic-MeCN) : [MH⁺] = 632。

【0649】

40

工程 2 : (2S, 4R) - 4-フルオロ-1 - ((4-フルオロフェニル)スルホニル)N - [[2 - [2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] - 4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

Oc1ccc(cc1C2=CN=CC=C2NC(=O)[C@H]3CC[C@@H](F)N3S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4)C5=CC=CC=C5

メタノール（４ mL）中の（２ S， ４ R）－N－〔〔２－〔２－ベンジルオキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－ピリジル〕メチル〕－４－フルオロ－１－（４－フルオロフェニル）スルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド（３６ mg、０．０６ mmol）をパラジウム炭素（１０％）（２２ mg）で１気圧で２時間水素化した。セライトで混合物を濾過し濾液を真空中で濃縮した。残留物を逆相 H P L C 精製にかけて標記化合物 ２２ mg（７１％）を与えた。

20

実施例 58: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホン
 N-[3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピ
 ラゾール-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

FC1=CC=C(S(=O)(=O)N2CC(F)CC2C(=O)NCC3C=NC4=C(C=C3)OC5=CC=CC=C5C4)C=C1

30

工程 1: 3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの調製

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves 2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidine and ethyl 2-methoxy-1H-imidazole-3-carboxylate reacting in the presence of a base (NaH) and a catalyst (CuI) in NMP at 100 °C for 12 hours to yield ethyl 2-methoxy-1-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)-1H-imidazole-3-carboxylate (10).

40

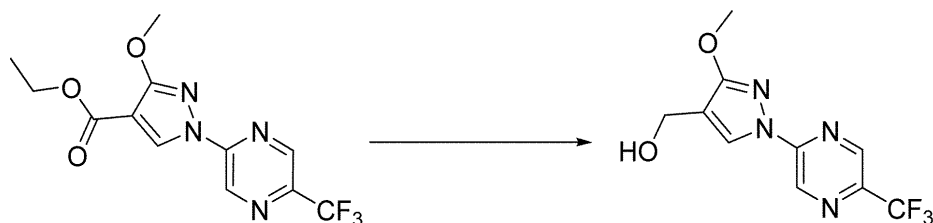
50

． 00 当量) 及び炭酸カリウム (2.72 g、19.68 mmol、3.00 当量)、の混合物を窒素下、100℃で一晩撹拌した。固体を濾別した。濾液を酢酸エチル 500 mL で希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに流して酢酸エチル／石油エーテル (5:100) で溶離して、標記化合物 (1 g、48%) をオフホワイトの固体として与えた。

【0652】

工程 2: [3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールの調製

【化385】



10

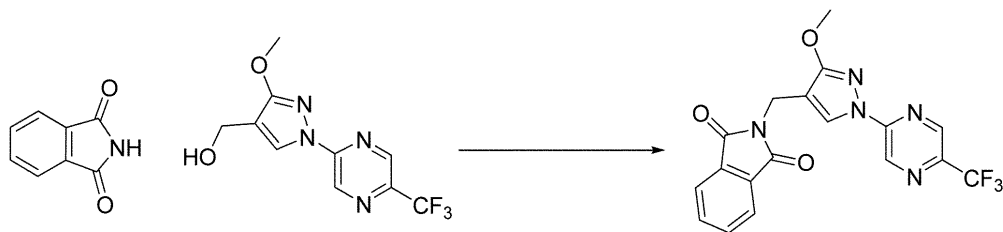
DIBAL-H (6 mL、6.33 mmol、2.10 当量) をジクロロメタン (50 mL) 中の 3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (950 mg、3.00 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、-78℃で滴下した。-78℃で3時間後、反応をメタノールでクエンチし、ブラインで希釈し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (10:100) で溶離して、標記化合物 (600 mg、73%) を白色の固体として与えた。

20

【0653】

工程 3: 2-([3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化386】



30

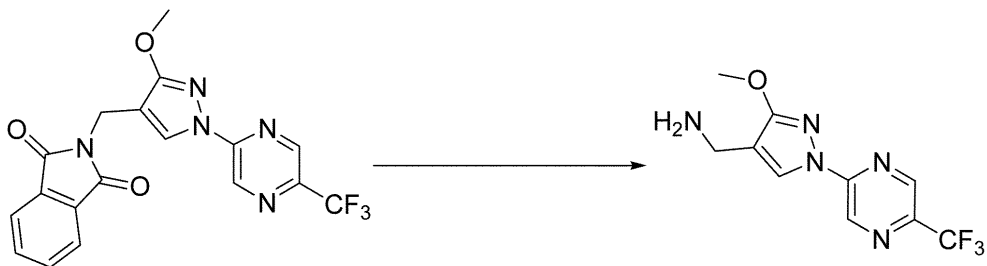
DIAD (267 mg、1.32 mmol、1.20 当量) をテトラヒドロフラン (30 mL) 中の [3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (300 mg、1.09 mmol、1.00 当量)、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (242 mg、1.64 mmol、1.50 当量) 及び PPh₃ (577 mg、2.20 mmol、2.00 当量) の溶液に窒素下、0℃で滴下した。室温で5時間後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (5:100) で溶離して、標記化合物 (500 mg) を白色の固体として与えた。

40

【0654】

工程 4: [3-メトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミンの調製

【化 3 8 7】



10

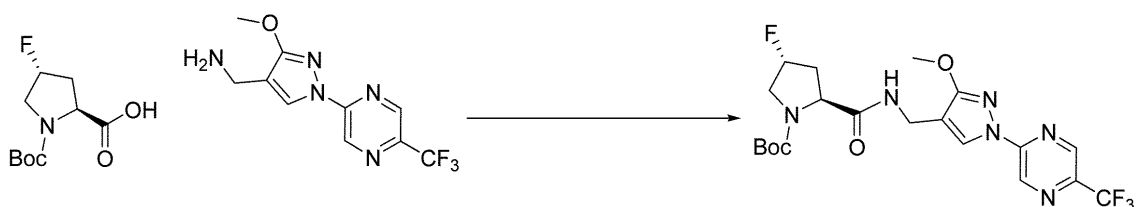
メタノール（5 mL）中の 2-（〔3-メトキシ-1-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（400 mg、0.99 mmol、1.00 当量）及び $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （1 mL、20.58 mmol、41.50 当量）の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し酢酸エチルに残留物を溶解した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して標記化合物（210 mg、77%）を明黄色の油状物として与えた。

【0655】

工程 5：（2S, 4R）-4-フルオロ-2-〔（〔3-メトキシ-1-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル）カルバモイル〕ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

20

【化 3 8 8】



30

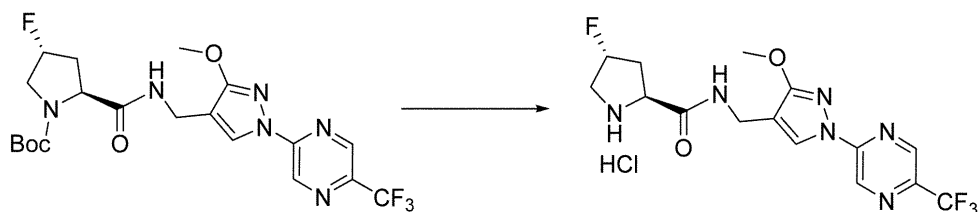
N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の〔3-メトキシ-1-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メタンアミン（210 mg、0.77 mmol、1.00 当量）、（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸（197 mg、0.84 mmol、1.10 当量）、HATU（437 mg、1.15 mmol、1.50 当量）及び DIEA（248 mg、1.92 mmol、2.50 当量）の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：10）で溶離して、標記化合物（190 mg、51%）を明黄色の油状物として与えた。

【0656】

40

工程 6：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（〔3-メトキシ-1-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル）ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 3 8 9】



1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の (2 S, 4 R) - 4-フルオロ-2- [([3-メトキシ-1- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] -1 H-ピラゾール-4-イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1 0 0 mg、0. 2 0 5 mmol、1. 0 0 当量) と飽和塩化水素との混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物 (7 9 mg、9 1 %) を明黄色の油状物として与えた。

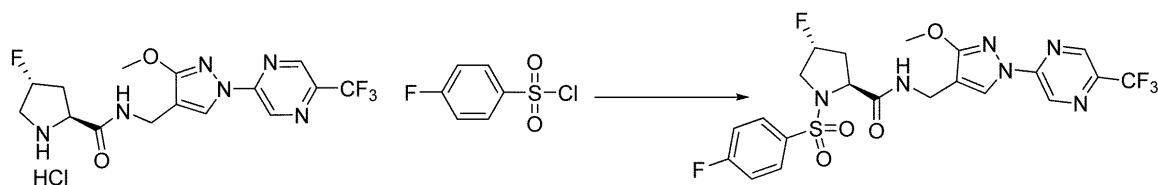
10

【0 6 5 7】

工程 7 : (2 S, 4 R) - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-N- [[3-メトキシ-1- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピラゾール-4-イル] メチル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 9 0】

20



ジクロロメタン (5 mL) 中の (2 S, 4 R) - 4-フルオロ-N- ([3-メトキシ-1- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] -1 H-ピラゾール-4-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (6 0 mg、0. 1 4 1 mmol、1. 0 0 当量)、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (3 6 mg、0. 1 8 5 mmol、1. 2 0 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (2 mg、0. 0 1 6 mmol、0. 2 0 当量) 及び T E A (6 0 mg、0. 5 9 3 mmol、3. 8 0 当量) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 / 5) で溶離して、標記化合物 (3 0. 6 mg、3 8 %) を白色の固体として与えた。

30

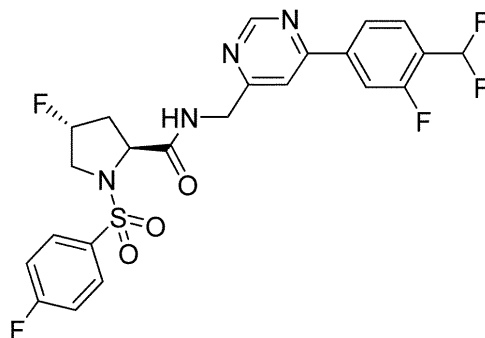
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 - 7.33 (m, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 5.11 - 4.94 (d, $J = 26.1$ Hz, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.95 - 3.38 (m, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 2.50 - 2.19 (m, 2H)。

40

【0 6 5 8】

実施例 5 9 : (2 S, 4 R) - N- [[6- [4- (ジフルオロメチル) -3-フルオロフェニル] ピリミジン-4-イル] メチル] -4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 9 1】



10

標記化合物の調製は実施例 4 2 と同じ一般手順に従う。

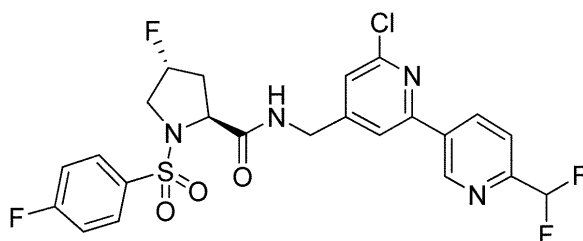
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 - 9.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.15 - 9.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 3H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.11 (m, 1H), 5.31 - 5.12 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 4.29 - 4.22 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.24 - 2.02 (dddd, J = 42.6, 13.6, 10.0, 3.3 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 527.12 $[M+H]^+$

【0659】

20

実施例 60: (2S, 4R)-N-[[2-クロロ-6-[6-(ジフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 9 2】



30

標記化合物の調製は、実施例 6 2 と同じ一般手順に従う。

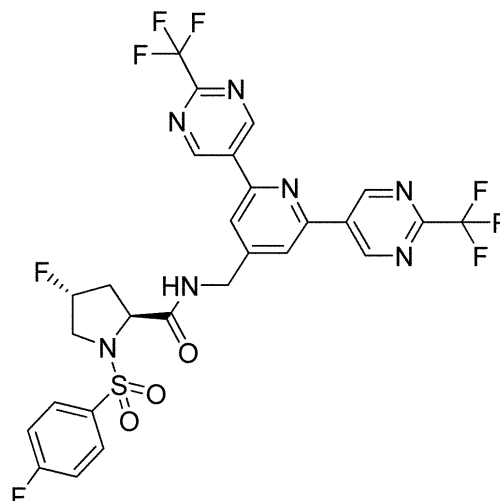
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 - 9.28 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 9.07 - 8.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 - 8.57 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.20 - 6.87 (m, 1H), 5.31 - 5.10 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.22 - 1.99 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 543.09 $[M+H]^+$

40

【0660】

実施例 61: (2S, 4R)-N-[[2, 6-ビス[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 9 3】



10

標記化合物の調製は、実施例 6 2 と同じ一般手順に従う。

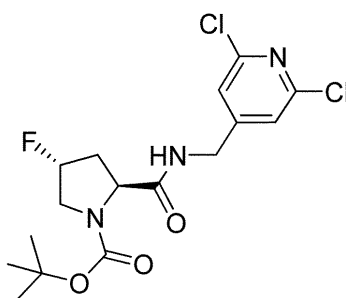
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 - 9.82 (s, 4H), 9.21 - 9.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.29 (s, 2H), 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 2H), 5.31 - 5.12 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.72 - 4.53 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 674.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

【0661】

実施例 6 2: (2S, 4R) - N - [[2-クロロ-6- [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル] - 4-ピリジル] メチル] - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 3 9 4】



30

【0662】

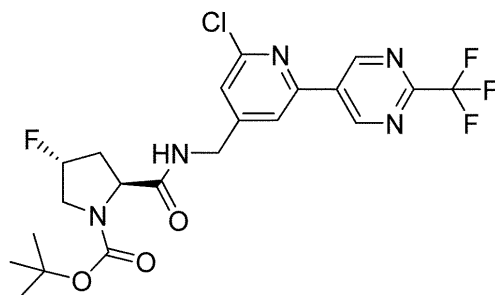
(2S, 4R) - 2 - ((2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メチル) カルバモイル - 4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

N, N-ジメチルホルムアミド (8.6 mL) 中の (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (500 mg, 2.1437 mmol) 及び 2, 6-ジクロロピリジン-4-メチルアミン (426 mg, 2.36 mmol) の溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.561 mL, 3.2156 mmol) 及び HATU (998.09 mg, 2.5725 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし EtOAc で抽出した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、濾過し、回転蒸留器によって濃縮した。粗生成物を次の工程に移した。LCMS (ESI)

40

m/z : 392.10 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【化 3 9 5】



10

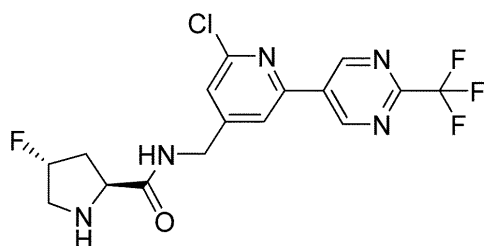
【0 6 6 3】

(2S, 4R) - 2 - (((2 - クロロ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) メチル) カルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル

アセトニトリル (3 . 0 mL) 及び水 (1 . 5 mL) 中の 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (0 . 5 当量、0 . 2 2 9 5 mmol) 、 (2 S , 4 R) - 2 - [(2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (1 8 0 mg、0 . 4 5 8 9 mmol) 、炭酸セシウム (2 9 9 . 1 mg、0 . 0 7 2 6 3 mL、0 . 9 1 7 9 mmol) 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (ii) ジクロロメタン付加物 (0 . 1 0 当量、0 . 0 4 5 8 9 mmol) の溶液を脱気した。反応混合物を 9 5 °C で 2 時間加熱した。反応物をセライトで濾過した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Me OH / DCM) によって精製して 8 4 mg、3 6 . 3 % の収率を与えた。LCMS (ESI) m/z : 5 0 4 . 2 0 [M+H]⁺

20

【化 3 9 6】



30

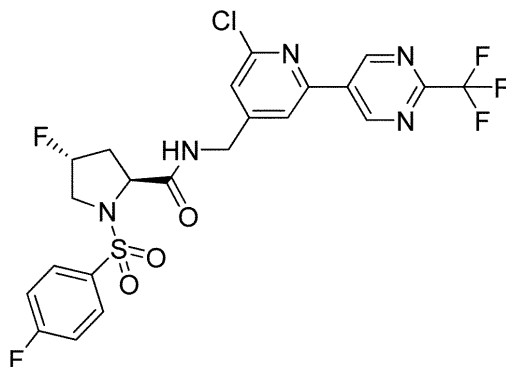
【0 6 6 4】

(2S, 4R) - N - ((2 - クロロ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド

1 , 4 - ジオキサン (8 6 0 . 2 mg、0 . 8 3 3 5 mL、9 . 7 6 3 mmol) 中の (2 S , 4 R) - 2 - [[2 - クロロ - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - ピリジル] メチルカルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (8 4 mg、0 . 1 6 6 7 mmol) の溶液に 1 , 4 - ジオキサン (4 3 8 mg、0 . 4 1 6 7 mL、1 . 6 6 7 mmol) 中の塩酸 (4 mol / L) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を濃縮し次の工程に移した。LCMS (ESI) m/z : 4 0 4 . 0 [M+H]⁺

40

【化 3 9 7】



10

【0 6 6 5】

(2S, 4R)-N-[[2-chloro-6-[[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]-4-pyridyl]methyl]-4-fluorophenyl]pyrrolidine-2-carboxamide

ジクロロメタン (3.3 mL) 中の (2S, 4R)-N-[[2-chloro-6-[[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]-4-pyridyl]methyl]-4-fluorophenyl]pyrrolidine-2-carboxamide (B) の溶液にトリエチルアミン (337.4 mg, 0.465 mL, 3.334 mmol)、次に 4-fluorophenylpyrrolidine-2-carboxamide (C、48.66 mg, 0.2500 mmol) を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し r H P L C にかけた (32.1 mg, 34.3% の収率)。

20

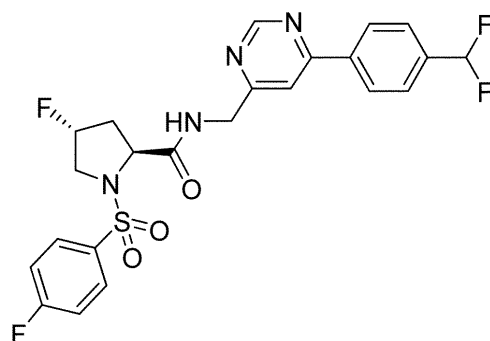
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 - 9.57 (s, 2H), 9.11 - 9.01 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 5.30 - 5.10 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H)。L C M S (E S I) m/z : 562.2 [M+H]⁺

【0 6 6 6】

実施例 63: (2S, 4R)-N-[[6-[[4-(difluoromethyl)phenyl]pyrimidin-4-yl]methyl]-4-fluorophenyl]pyrrolidine-2-carboxamide

30

【化 3 9 8】



40

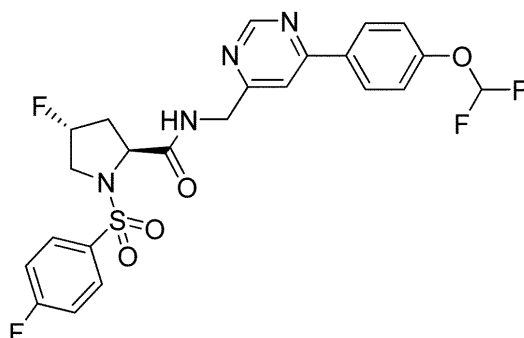
標記化合物の調製は、実施例 42 と同じ一般手順に従う。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 - 9.20 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.12 - 9.04 (m, 1H), 8.37 - 8.32 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 6.94 (m, 2H), 5.31 - 5.12 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 1H)。L C M S (E S I) m/z : 509.2 [M+H]⁺

50

【0667】

実施例 64： (2S, 4R) - N - [[6 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド
【化 399】



10

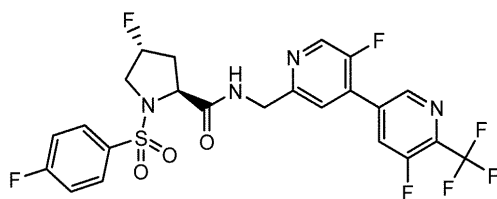
標記化合物の調製は、実施例 42 と同じ一般手順に従う。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 - 9.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.11 - 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.08 - 8.01 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.32 - 5.11 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (dd, J = 5.8, 3.7 Hz, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 525.2 [M+H]⁺

20

【0668】

実施例 65： (2S, 4R) - 4 - フルオロ - N - [[5 - フルオロ - 4 - [5 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 2 - ピリジル] メチル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド
【化 400】

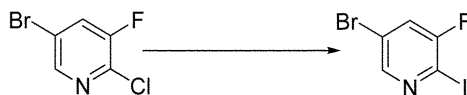


30

【0669】

工程 1： 5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ヨードピリジンの調製

【化 401】



40

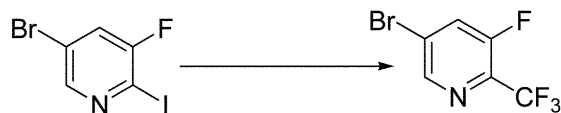
CH₃CN (20 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン (5.00 g、23.76 mmol、1.000 当量)、NaI (10.68 g、71.25 mmol、3.0 当量) 及びクロロトリメチルシラン (2.58 g、23.748 mmol、1.000 当量) の混合物 80 °C で 2 時間を攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 100) で溶離して、標記化合物 (1.5 g、21%) を黄色の固体として与えた。

50

【0670】

工程2： 5-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンの調製

【化402】



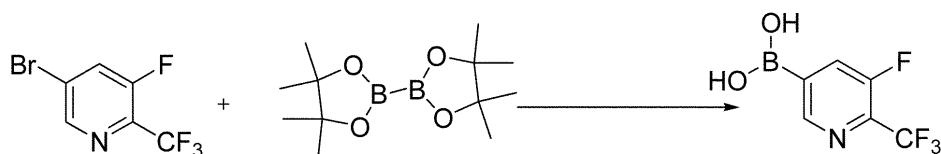
5-ブロモ-3-フルオロ-2-ヨードピリジン (1.20 g、3.98 mmol、1.00 当量)、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (5.35 g、27.85 mmol、7.00 当量)、CuI (5.30 g、27.83 mmol、7.00 当量) 及び DMF (20 mL) の混合物を窒素下、70℃で12時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:200) で溶離して、標記化合物 (200 mg、21%) を黄色の油状物として与えた。

10

【0671】

工程3： [5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] ボロン酸の調製

【化403】



20

1,4-ジオキサン (5 mL) 中の 5-ブロモ-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (200.00 mg、0.82 mmol、1.00 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (312.24 mg、1.23 mmol、1.50 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (29.99 mg、0.04 mmol)、及び KOAc (241.35 mg、2.46 mmol、3.00 当量) の混合物を窒素下、100℃で3時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (400 mg、粗) を黒色の固体として生じた。

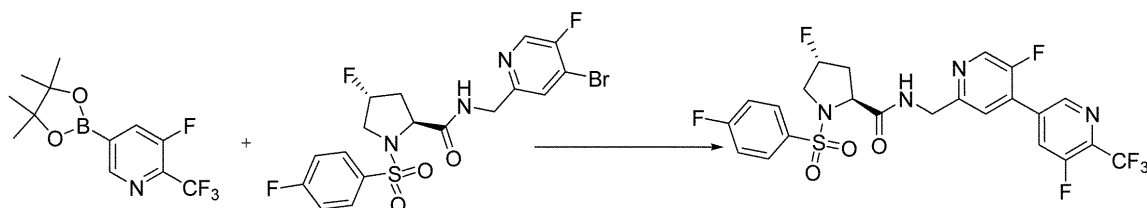
30

【0672】

工程4： (2S, 4R)-4-フルオロ-N-[[5-フルオロ-4-[5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド

40

【化404】



(2S, 4R)-N-[(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-

50

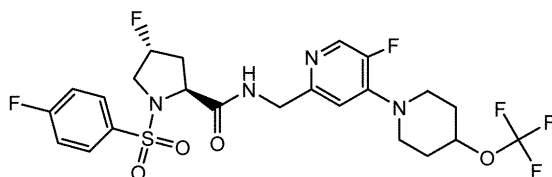
4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド (150.00 mg、0.314 mmol、1.000 当量)、[5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (400 mg、1.915 mmol、3.000 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (22.95 mg、0.031 mmol、0.100 当量)、炭酸カリウム (130.03 mg、0.941 mmol、3.000 当量)、及び1,4-ジオキサン (20 mL) / 水 (2 mL) の混合物を窒素下、100℃で3時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (57.3 mg、32%) を白色の固体として与えた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 - 9.03 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 5.19 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 2.49 - 1.99 (m, 2H)。

10

【0673】

実施例66: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)-1-ピペリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

【化405】

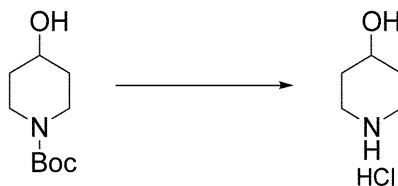


20

【0674】

工程1: ピペリジン-4-オール塩酸塩の調製

【化406】



30

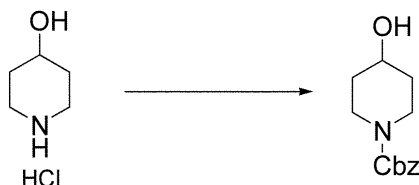
4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5 g、24.84 mmol、1.00 当量) 及びHCl (1,4-ジオキサン30 mL中の飽和溶液) の混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して標記化合物 (3.4 g、99%) をオフホワイトの固体として与えた。

【0675】

工程2: 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの調製

40

【化407】



クロロギ酸ベンジル (4.64 g、27.199 mmol、1.101 当量) をピペリジン-4-オール塩酸塩 (3.4 g、24.71 mmol、1.0 当量)、水酸化ナトリウム (2

50

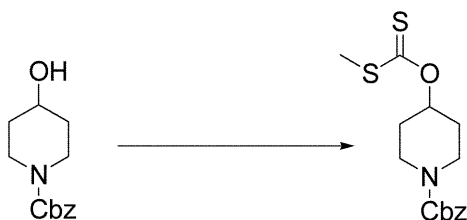
． 17 g、54.25 mmol、2.2 当量）及び水（55 mL）／1,4-ジオキサン（55 mL）の混合物に滴下した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。混合物を水で希釈した。混合物のpH値を1N HClで2に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：2）で溶離した。その結果、標記化合物（4.4 g、76%）を無色の油状物として生じた。

【0676】

工程3： 4-[[（メチルスルファニル）メタンチオイル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの調製

【化408】

10



水素化ナトリウム（960 mg、鉢油中60%、2.139 当量）を数バッチでN,N-ジメチルホルムアミド（50 mL）中の4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（4.4 g、18.70 mmol、1.0 当量）の溶液に窒素下、0℃で加えた。0℃で0.5時間後、二硫化炭素（5.8 g、76.174 mmol、4.07 当量）を滴下した。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次にCH₃I（4.0 g、28.181 mmol、1.51 当量）を滴下した。0℃で1時間後、次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／10）で溶離した。その結果、標記化合物（3 g、49%）を無色の油状物として生じた。

20

【0677】

工程4： 4-（トリフルオロメトキシ）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの調製

【化409】

30



ジクロロメタン10 mL中のHFピリジン（20 g、201.80 mmol、21.89 当量）及び4-[[（メチルスルファニル）メタンチオイル]オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（3 g、9.22 mmol、1.0 当量）を、順次、ジクロロメタン（100 mL）中の1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン（7.9 g、27.630 mmol、2.997 当量）の混合物に窒素下、-78℃で加えた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。次に反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／10）で溶離して、標記化合物（1.5 g、54%）を明黄色の油状物として与えた。

40

【0678】

工程5： 4-（トリフルオロメトキシ）ピペリジンの調製

【化 4 1 0】

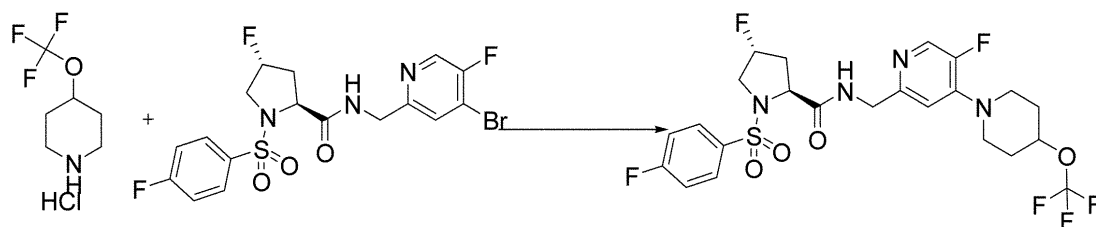


メタノール（50 mL）中の 4-（トリフルオロメトキシ）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（1.1 g、3.63 mmol、1.0 当量）とパラジウム炭素（1 g、9.397 mmol、2.591 当量）との混合物を室温で 12 時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。1, 4-ジオキサン中の HCl 飽和溶液で残留物を溶解し減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（0.7 g、粗）を明黄色の固体として生じた。

【0679】

工程 6：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（[5-フルオロ-4-（4-（トリフルオロメトキシ）ピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）メチル]-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 4 1 1】



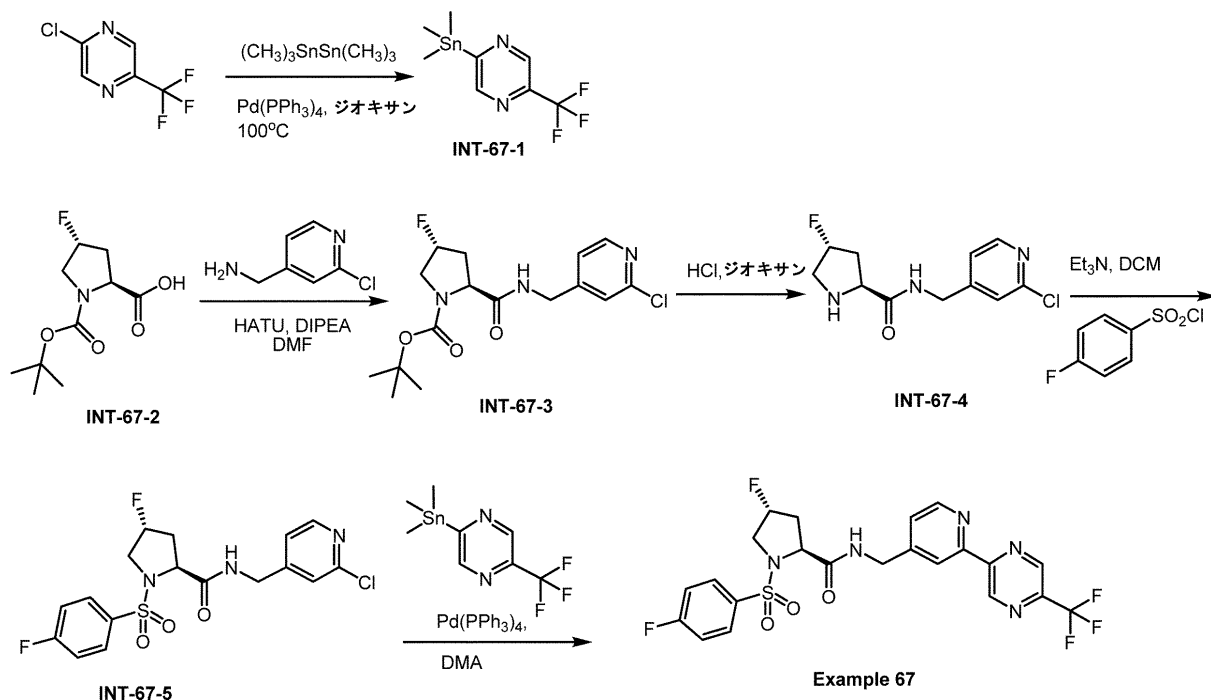
トルエン（10 mL）中の 4-（トリフルオロメトキシ）ピペリジン塩酸塩（200 mg、0.973 mmol、1.0 当量）、炭酸カリウム（410 mg、2.967 mmol、3.05 当量）、（2S, 4R）-N-[(4-ブromo-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド（231 mg、0.483 mmol、0.5 当量）、Pd₂(dba)₃・CHCl₃（100 mg、0.097 mmol、0.099 当量）及び XantPhos（112 mg、0.194 mmol、0.2 当量）の混合物を窒素下、100 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1/10）で溶離して、標記化合物（46.9 mg、9%）を白色の固体として与えた。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.87 - 8.86 (m, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.27 - 5.10 (d, J = 95 Hz, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 3H), 3.71 - 3.53 (m, 4H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H)。

【0680】

実施例 67：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-N-[[2-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 4 1 2】



10

20

【0681】

工程 1: 2-(トリフルオロメチル)-5-(トリメチルスタニル)ピラジン (INT-67-1)

耐压管に 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン (200 mg、1.1 mmol)、ヘキサメチルニスズ (0.281 mL、1.3 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (318.5 mg、0.27 mmol) 及びジオキサン (10 mL) を加えた。反応混合物を窒素でパージし 100°C で 1 時間加熱した。得られた混合物を室温に冷やし、セライトの薄層で濾過した。フィルターケーキを DCM で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し暗色の固体を与えた。粗物質を冷蔵庫に保存し、さらに精製することなく使用した。(341 mg、100%)。MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ 311.9$

30

【0682】

工程 2: 実施例 35 工程 1 の HATU カップリング手順に従って、(2S, 4R)-2-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチルカルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (INT-67-3) (801 mg、89%) を (2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (450 mg、1.9 mmol) 及び (2-クロロ-4-ピリジル)メタンアミン塩酸塩 (380 mg、2.1 mmol)、DIPEA (1 mL、6.4 mmol)、HATU (898 mg、2.3 mmol)、DMF (2 mL) から調製した。MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ 358.9$

【0683】

工程 3: 実施例 35 工程 3 の b o c 除去手順に従って、(2S, 4R)-N-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド (INT-67-4) (375 mg、100%) を (2S, 4R)-2-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチルカルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.94 mmol) 及びジオキサン中 4N HCl (3 mL、12.4 mmol) から調製した。MS-E SI: $[\text{M}+\text{H}]^+ 258.9$

40

【0684】

工程 4: 実施例 35 工程 4 のスルホンアミド形成手順に従って、(2S, 4R)-N-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニルピロリジン-2-カルボキサミド (INT-67-5) (95 mg、63%) を DCM (1 mL) 中の (2S, 4R)-N-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]

50

－４－フルオロ－ピロリジン－２－カルボキサミド（INT-67-4）（100mg、0.3mmol）、Et₃N（0.8mL、6mmol）、４－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（70mg、0.36mmol）から調製した。MS-ESI：[M+H]⁺ 416.5

【0685】

工程５：（2S, 4R）－４－フルオロ－１－（４－フルオロフェニル）スルホニル－N－[[2-フルオロ－５－[5-（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル]フェニル]メチル]ピロリジン－２－カルボキサミド（67）

【0686】

耐圧管にトリメチル－[5-（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル]スタンナン（67mg、0.2mmol）、（2S, 4R）－N－[(5-クロロ－２－フルオロフェニル)メチル]－４－フルオロ－１－（４－フルオロフェニル）スルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミド（50mg、0.11mmol）、Pd(PPh₃)₄（13mg、0.011mmol）及びN,N-ジメチルアセトアミド（1mL）を加えた。反応混合物を窒素でパージし150℃でマイクロ波に30分間かけた。得られた混合物を室温に冷やし、セライトの薄層で濾過した。逆相HPLCで粗物質を精製し、標記化合物67（30mg、53%）を与えた。MS-ESI：[M+H]⁺ 528.5

10

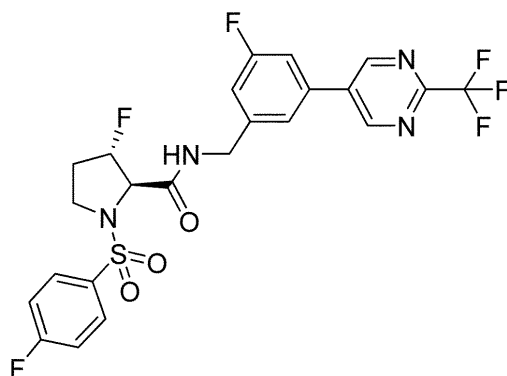
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.73 (ddd, J = 8.4, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 3H), 7.49 - 7.19 (m, 2H), 4.67 - 4.48 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 17.4, 5.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.02 (td, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 12.0, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J = 11.8, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

20

【0687】

実施例68：（2R, 3S）－３－フルオロ－１－（４－フルオロフェニル）スルホニル－N－[[3-フルオロ－５－[2-（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル]フェニル]メチル]ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

【化413】



30

標記化合物の調製は、実施例55と同じ一般手順に従う。

40

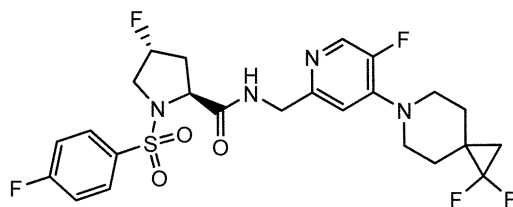
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 - 9.42 (s, 2H), 9.09 - 8.99 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (dt, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (dt, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.39 - 4.30 (d, J = 24.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 545.11 [M+H]⁺

【0688】

実施例69：（2S, 4R）－N－[[4-（2,2-ジフルオロ－6-アザスピロ[2.5]オクタン－6-イル）－5-フルオロ－2-ピリジル]メチル]－４－フルオロ－１－（４－フルオロフェニル）スルホニル－ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

50

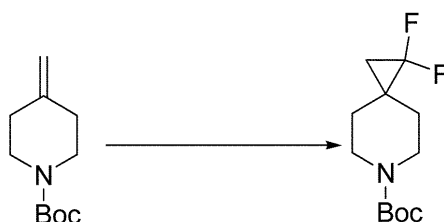
【化 4 1 4】



【0 6 8 9】

工程 1： 1, 1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチルの調製 10

【化 4 1 5】



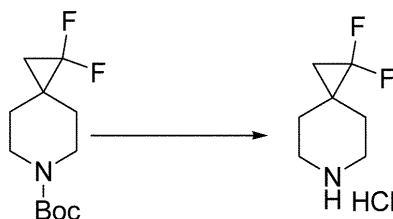
20

THF (10 mL) 中の 4-メチリデンピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.00 g、5.07 mmol、1.00 当量)、NaI (379.91 mg、2.53 mmol、0.50 当量) 及びトリメチル(トリフルオロメチル)シラン (1.80 g、12.66 mmol、2.50 当量) の混合物を窒素下、60℃で12時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離して、標記化合物 (1.2 g、96%) を無色の油状物として与えた。

【0 6 9 0】

工程 2： 1, 1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩の調製 30

【化 4 1 6】



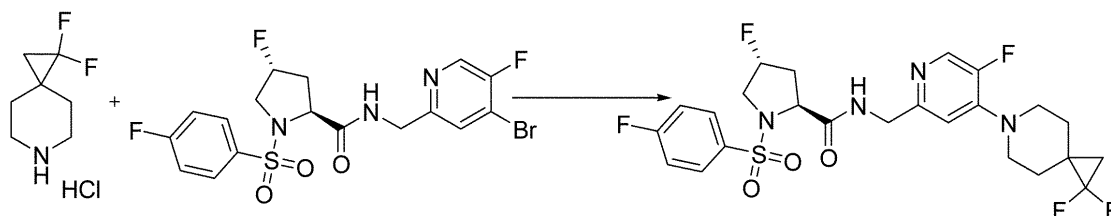
1, 1-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル (1.2 g、4.85 mmol、1.00 当量) 及びHCl (1, 4-ジオキサン 20 mL 中の飽和溶液) の混合物を室温で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して標記化合物 (800 mg、90%) を白色の固体として与えた。

40

【0 6 9 1】

工程 3： (2S, 4R)-N-[[4-(2, 2-ジフルオロ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 4 1 7】



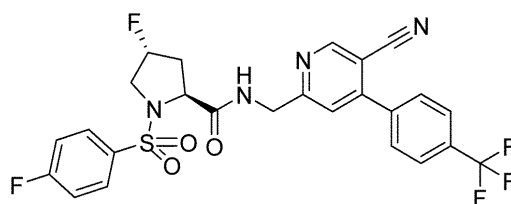
(2S, 4R) - N - [(4 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル] - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (135.00 mg, 0.28 mmol, 1.00 当量) 1, 1 - ジフルオロ - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩 (51.83 mg, 0.28 mmol, 1.00 当量)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (58.43 mg, 0.06 mmol, 0.20 当量)、XantPhos (65.33 mg, 0.11 mmol, 0.40 当量)、Cs₂CO₃ (275.90 mg, 0.85 mmol, 3.00 当量) 及びトルエン (5 mL) の混合物を窒素下、110℃で12時間撹拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (2 : 1) で溶離した。粗生成物を分取HPLCによって再精製して標記化合物 (26.5 mg, 17%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 5.87 (d, J = 57.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.37 - 4.43 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 3.88 - 3.64 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 4H), 1.16 - 1.12 (m, 2H)。

【0692】

実施例70： (2S, 4R) - N - ((5 - シアノ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 4 1 8】



【0693】

工程1： (2S, 4R) - N - ((5 - シアノ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 4 1 9】



10

20

30

40

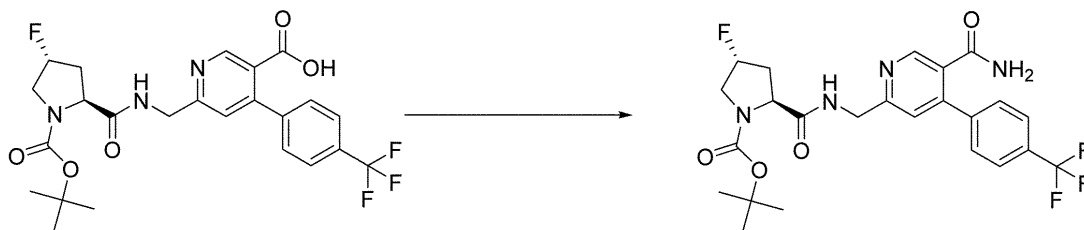
50

テトラヒドロフラン（20 mL）／水（2 mL）中の6-（〔〔（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-イル〕ホルムアミド〕メチル）-4-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（1.4 g、2.66 mmol、1.00 当量）及び水（2 mL）中のLiOH（96 mg、4.01 mmol、1.50 当量）の混合物を室温で14時間攪拌した。反応物を水で希釈し、溶液のpH値をクエン酸で7に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（405 mg、30%）を黄色の固体として生じた。

【0694】

工程2：（2S, 4R）-2-〔（〔5-カルバモイル-4-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-2-イル〕メチル）カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化420】



10

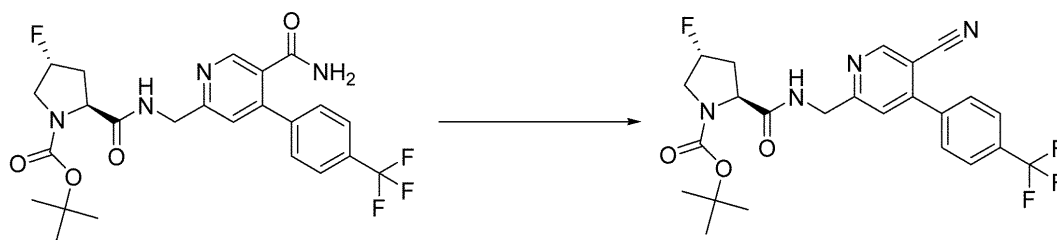
20

テトラヒドロフラン（20 mL）中の6-（〔〔（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-イル〕ホルムアミド〕メチル）-4-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-3-カルボン酸（405 mg、0.79 mmol、1.00 当量）、NH₄Cl（51 mg、0.95 mmol、1.20 当量）、HATU（361 mg、0.95 mmol、1.20 当量）、DIEA（307 mg、2.38 mmol、3.00 当量）の混合物を室温で14時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（3：1）で溶離して、標記化合物（190 mg、47%）をオフホワイトの固体として与えた。

【0695】

工程3：（2S, 4R）-2-〔（〔5-シアノ-4-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-2-イル〕メチル）カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化421】



30

40

ジクロロメタン（5 mL）中の（2S, 4R）-2-〔（〔5-カルバモイル-4-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-2-イル〕メチル）カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（190 mg、0.37 mmol、1.00 当量）、TFAA（157 mg、0.75 mmol、2.00 当量）及びTEA（37 mg、0.37 mmol、1.00 当量）の溶液を室温で30秒間攪拌した。次に反応を水でクエンチ

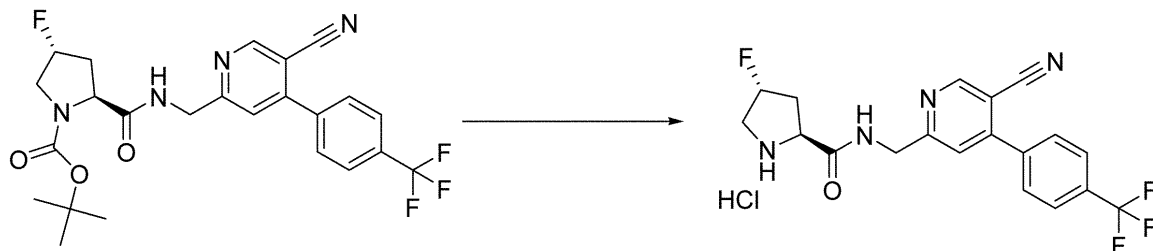
50

し、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。その結果、粗生成物（200mg）を黄色の固体として生じ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0696】

工程4： (2S, 4R) - N - ([5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル] メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【化422】



10

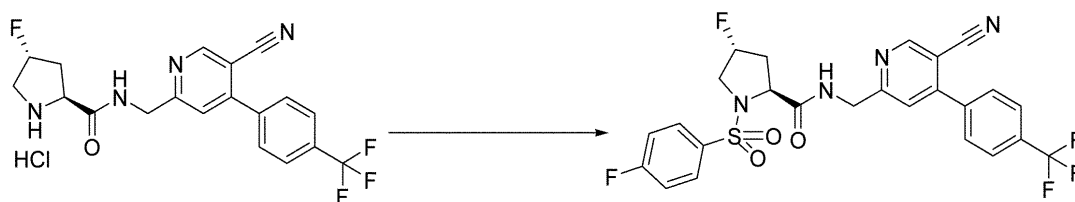
ジクロロメタン（2mL）中の (2S, 4R) - 2 - [([5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル] メチル) カルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル（200mg、0.41mmol、1.00当量）及びTFA（1mL、13.46mmol、33.20当量）の混合物を室温で2分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を塩化水素（6M）2mLで希釈し減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサン2×20mLで洗浄し、標記化合物を粗生成物として与えた。

20

【0697】

工程5： (2S, 4R) - N - ((5 - シアノ - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化423】



30

ジクロロメタン（5mL）中の4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（47.5mg、0.24mmol、1.20当量）、(2S, 4R) - N - ([5 - シアノ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - イル] メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド（80mg、0.10mmol、1.00当量、50%）及びTEA（62mg、0.61mmol、3.00当量）の混合物を室温で1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1：1）で溶離して、標記化合物（15.8mg、28%）を白色の固体として与えた。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.81 - 7.77 (m, 4H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 5.12 - 4.99 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.95 - 24.89 (dd, J = 8.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (dd, J = 4.8 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m,

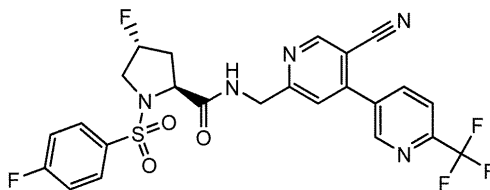
50

1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.32 - 2.00 (m, 1H)。

【0698】

実施例 71: (2S, 4R) - N - [[5-シアノ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル] メチル] - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル) スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化424】

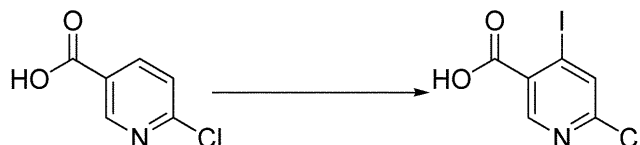


10

【0699】

工程 1: 6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルボン酸の調製

【化425】



20

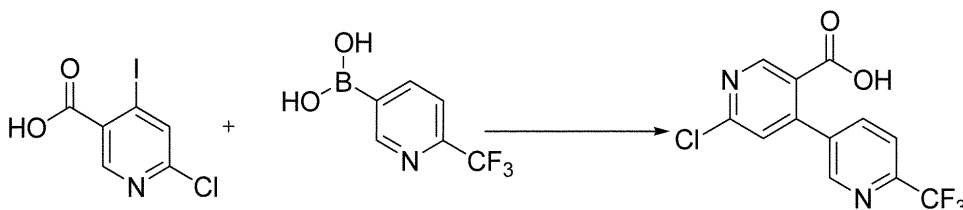
n-BuLi (8.8 mL、ヘキサン中 2.5 M、2.00 当量) を乾燥 THF 30 mL 中のビス(プロパン-2-イル)アミン (2.02 g、19.96 mmol、2.00 当量) の溶液に窒素下、-78℃で滴下した。混合物を-30℃に暖め30分間攪拌した。テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 6-クロロピリジン-3-カルボン酸 (1.58 g、10.03 mmol、1.00 当量) の溶液を-78℃で滴下した。1時間後、I₂ (3.07 g、12.10 mmol、1.20 当量) を 0℃で加えた。30分間後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶離して、標記化合物 (1.2 g、42%) を黄色の固体として与えた。

30

【0700】

工程 2: 6-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸の調製

【化426】



40

ジオキサン (100 mL) 中の 6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-カルボン酸 (5 g、17.64 mmol、1.00 当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (3.17 g、16.60 mmol、0.90 当量)、炭酸カリウム (6.9 g、49.93 mmol、2.80 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (1 g、1.37 mmol) 及び水 (20 mL) の混合物を窒素下、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶

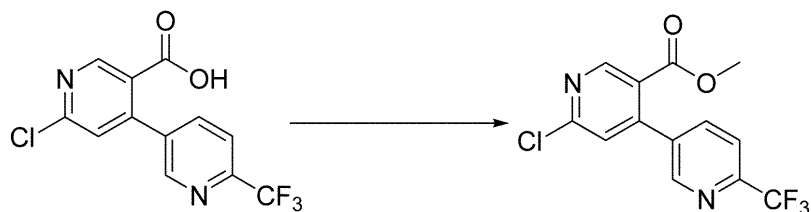
50

離した。その結果、標記化合物（8.7 g）を黄色の固体として生じた。

【0701】

工程3： 6-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化427】



10

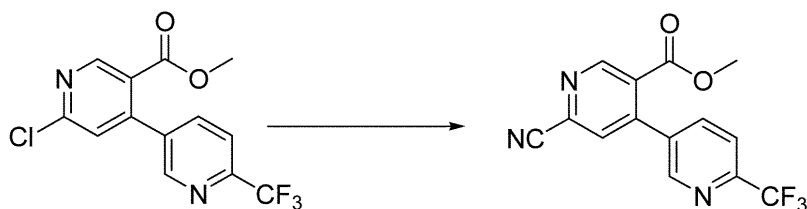
ジクロロメタン（50 mL）中の6-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸（8.5 g、28.09 mmol、1.00当量）及び塩化チオニル（10 mL、137.85 mmol、4.90当量）の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮しメタノール（10 mL）に残留物を溶解し、30分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／4）で溶離して、標記化合物（2.6 g、29%）を黄色の固体として与えた。

20

【0702】

工程4： 6-シアノ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化428】



30

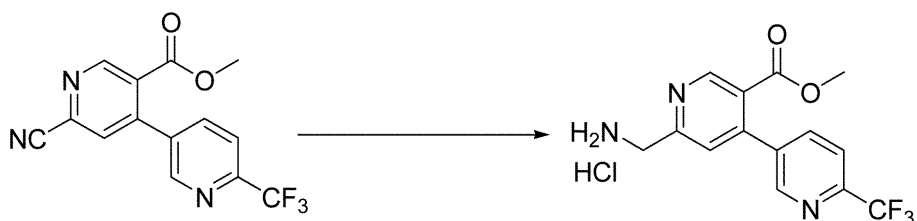
N,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の6-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル（1.0 g、3.16 mmol、1.00当量）、Zn(CN)₂（444 mg、3.78 mmol、1.20当量）、Pd₂(dba)₃（200 mg、0.22 mmol）及びdppf（400 mg、0.72 mmol、0.20当量）の混合物を窒素下、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶離して、標記化合物（750 mg、77%）を黄色の固体として与えた。

40

【0703】

工程5： 6-(アミノメチル)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル塩酸塩の調製

【化 4 2 9】

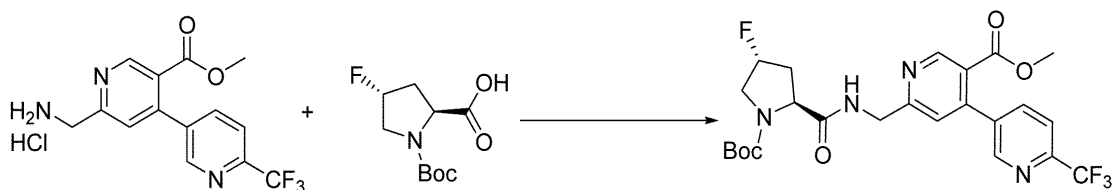


メタノール（50 mL）中の 6-シアノ-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（750 mg、2.44 mmol、1.00 当量）、濃 HCl（1 mL）及びパラジウム炭素（750 mg、7.05 mmol、2.90 当量）の混合物を水素下、室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（700 mg、92.3%）を黄色の固体として生じた。

【0704】

工程 6： 6-（〔〔（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-イル〕ホルムアミド〕メチル）-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化 4 3 0】

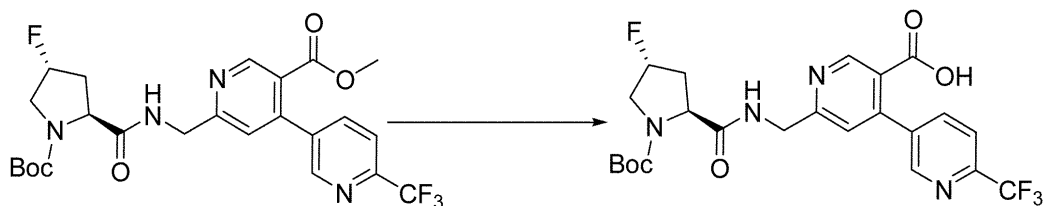


テトラヒドロフラン（50 mL）中の 6-（アミノメチル）-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-3-カルボン酸メチル塩酸塩（700 mg、2.25 mmol、1.00 当量）、（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸（629 mg、2.70 mmol、1.20 当量）、HATU（1.28 g、3.37 mmol、1.50 当量）及び DIPEA（870 mg、6.73 mmol、3.00 当量）の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶離して、標記化合物（650 mg、55%）を黄色の固体として与えた。

【0705】

工程 7： 6-（〔〔（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-イル〕ホルムアミド〕メチル）-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-3-カルボン酸の調製

【化 4 3 1】



テトラヒドロフラン（20 mL）中の 6-（〔〔（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキ

10

20

30

40

50

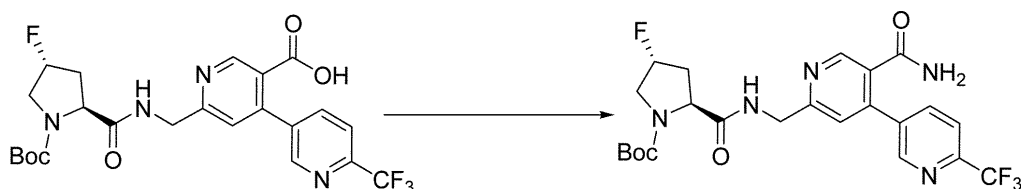
シ) カルボニル] - 4-フルオロピロリジン-2-イル] ホルムアミド] メチル) - 4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル(600 mg、1.14 mmol、1.00 当量)、LiOH(96 mg、4.01 mmol、3.50 当量)及び水(20 mL)の混合物を室温で16時間攪拌した。クエン酸で溶液のpH値を5に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(480 mg、82%)を白色の固体として生じた。

【0706】

工程8: (2S, 4R)-2-[(5-カルバモイル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

10

【化432】



テトラヒドロフラン(50 mL)中の6-([[(2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸(480 mg、0.94 mmol、1.00 当量)、NH₄Cl(496 mg、9.27 mmol、9.90 当量)、HATU(714 mg、1.88 mmol、2.00 当量)及びDIEA(606 mg、4.69 mmol、5.00 当量)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(450 mg、94%)を白色の固体として生じた。

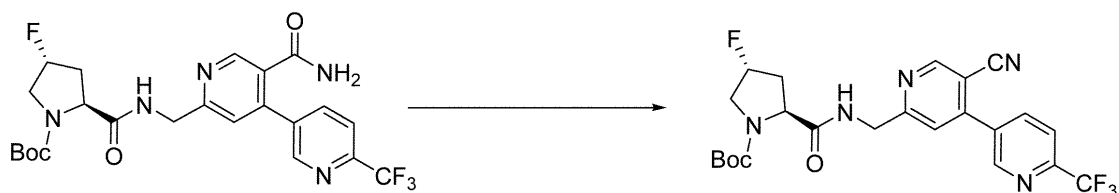
20

【0707】

工程9: (2S, 4R)-2-[(5-シアノ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

30

【化433】



ジクロロメタン(5 mL)中の(2S, 4R)-2-[(5-カルバモイル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(450 mg、0.88 mmol、1.00 当量)、TFAA(370 mg、1.76 mmol、2.00 当量)及びTEA(133 mg、1.31 mmol、1.50 当量)の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル/酢酸エチル(2/1)で溶離した。その結果、標記化合物(410 mg、94%)を黄色の固体として生じた。

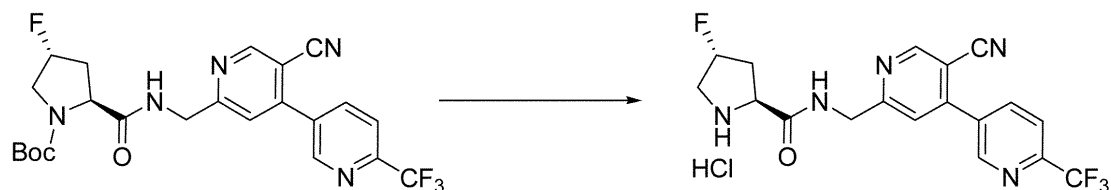
40

【0708】

50

工程 10 : (2S, 4R) - N - ([5 - シアノ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 4 3 4】



10

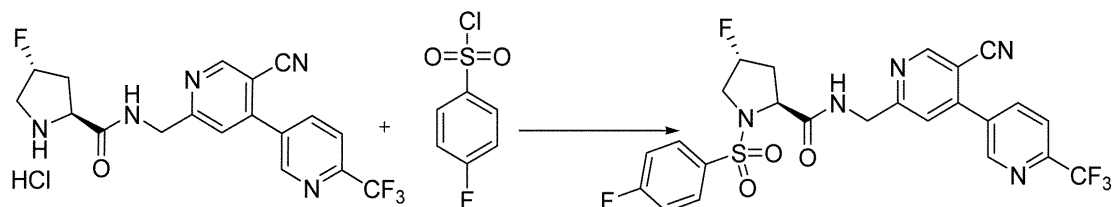
(2S, 4R) - 2 - [([5 - シアノ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メチル) カルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (410mg, 0.83mmol, 1.00当量) 及び HCl (1, 4-ジオキサン 50mL 中の飽和溶液) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (300mg, 84%) を黄色の固体として生じた。

【0709】

工程 11 : (2S, 4R) - N - [[5 - シアノ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 2 - ピリジル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4-フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

20

【化 4 3 5】



30

ジクロロメタン (20mL) 中の (2S, 4R) - N - ([5 - シアノ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (300mg, 0.70mmol, 1.00当量)、TEA (282mg, 2.79mmol, 4.00当量) 及び 4-フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (204mg, 1.05mmol, 1.50当量) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 1) で溶離した。その結果、標記化合物 (41.1mg, 11%) を白色の固体として生じた。

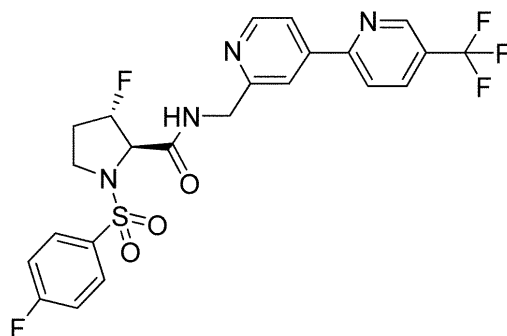
40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 - 9.04 (m, 3H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 5.28 - 5.10 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.58 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 2.73 - 2.08 (m, 2H)。

【0710】

実施例 72 : (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 1 - (4-フルオロフェニル) スルホニル - N - [[4 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 4 3 6】



10

標記化合物の調製は、実施例 5 5 と同じ一般手順に従う。

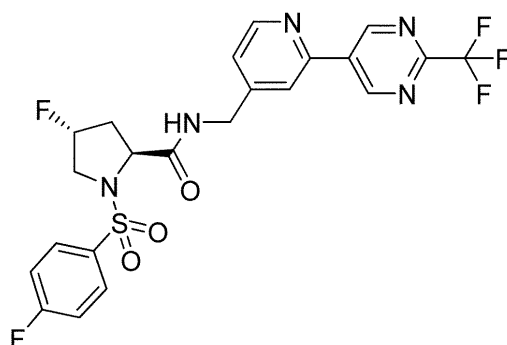
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 - 9.10 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 9.11 - 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 - 8.69 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 5.27 - 5.08 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.49 - 4.38 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.14 (td, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.06 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z : 527.12 [M+H]⁺

【0711】

20

実施例 7 3 : (2S, 4R)-4-fluoro-1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide, N-[[2-[[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]-4-pyridyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide の調製

【化 4 3 7】



30

標記化合物の調製は、実施例 4 8 と同じ一般手順に従う。

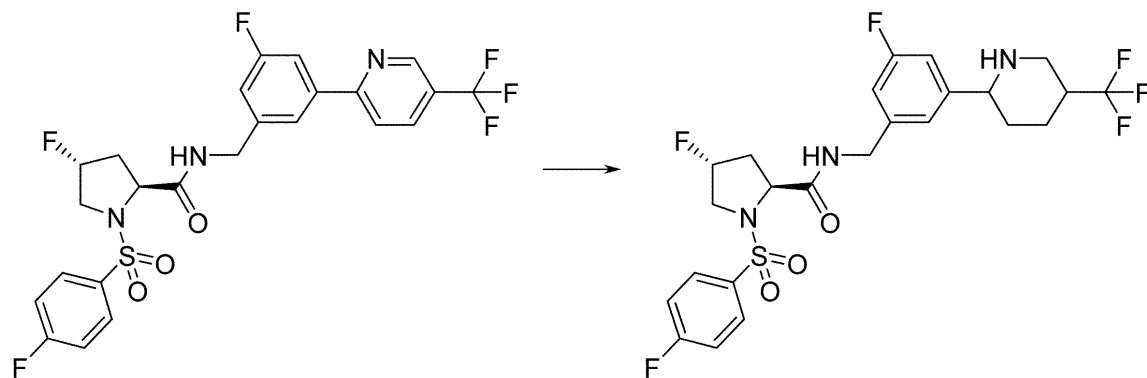
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 - 9.63 (s, 2H), 9.05 - 8.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.78 - 8.72 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 5.30 - 5.11 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.40 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z : 528.11 [M+H]⁺

40

【0712】

実施例 7 4 : (2S, 4R)-4-fluoro-1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide, N-[[3-fluoro-5-[[5-(trifluoromethyl)-2-piperidyl]phenyl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide の調製

【化 4 3 8】



10

H-CubeでRh/Cを用い、1.0 mL/分、80 バール、酢酸中100℃で反応物を実行した。LCMSは、所望の生成物の50%を示した。反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（EtOAc、次にMeOH/DCM、8%のMeOHで溶離）によって精製した。生成物をrHPLC間にかけて12.3 mg、9.358%の収率を与えた。

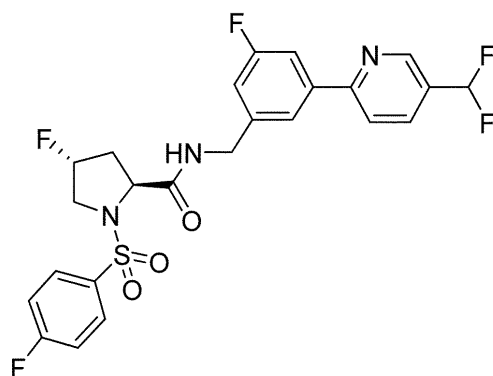
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 - 8.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 2H), 5.29 - 5.08 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.79 - 3.55 (m, 3H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 1.94 (dt, J = 43.0, 11.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z 550.16 [M + H]⁺

20

【0713】

実施例75： (2S, 4R) - N - [[3 - [5 - (ジフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 4 3 9】



30

40

標記化合物の調製は、実施例48と同じ一般手順に従う。

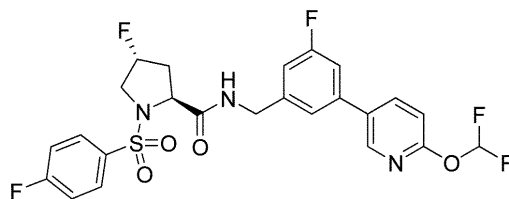
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 - 8.84 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.88 - 7.79 (ddd, J = 10.1, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.04 (m, 2H), 5.31 - 5.10 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.57 (m, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 526.12 [M + H]⁺

【0714】

実施例76： (2S, 4R) - N - ([3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン -

50

3-イル] - 5-フルオロフェニル] メチル) - 4-フルオロ-1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化440】

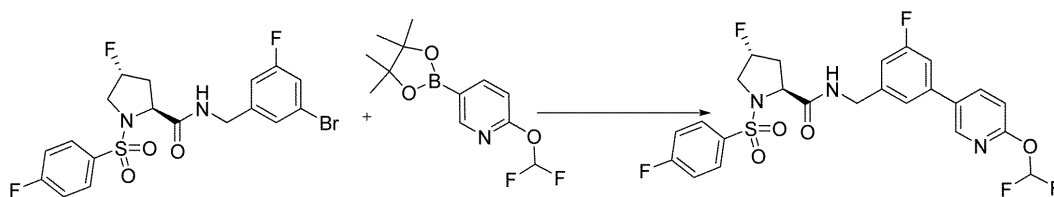


10

【0715】

工程1: (2S, 4R)-N-([3-([6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]-5-フルオロフェニル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化441】



20

ジオキサン (20 mL) 中の (2S, 4R)-N-[(3-ブromo-5-フルオロフェニル)メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド (150 mg、0.31 mmol、1.00 当量)、2-(ジフルオロメトキシ)-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (94 mg、0.35 mmol、1.10 当量)、水 (4 mL) 中の炭酸カリウム (174 mg、1.26 mmol、4.00 当量)、及び Pd(dppf)Cl₂ (46 mg、0.06 mmol、0.20 当量) の混合物を窒素下、60 °C で 6 時間撹拌した。固体を濾別した。液体を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製し標記化合物 (47.4 mg、28%) を白色の固体として与えた。

30

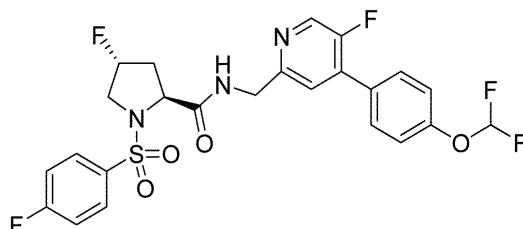
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 2.51 - 2.49 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 1H)。

【0716】

実施例77: (2S, 4R)-N-([4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジン-2-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化442】

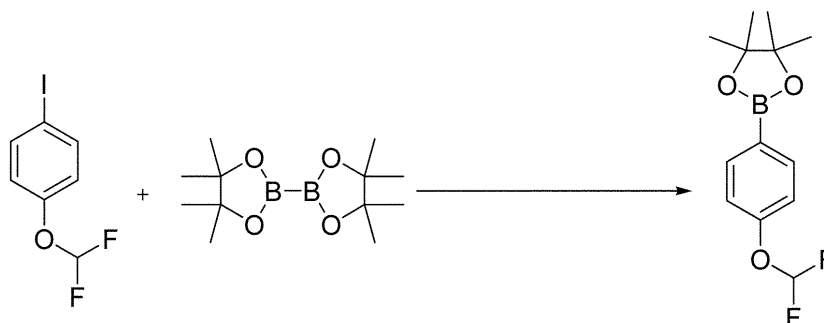


50

【0717】

工程1： 2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの調製

【化443】



10

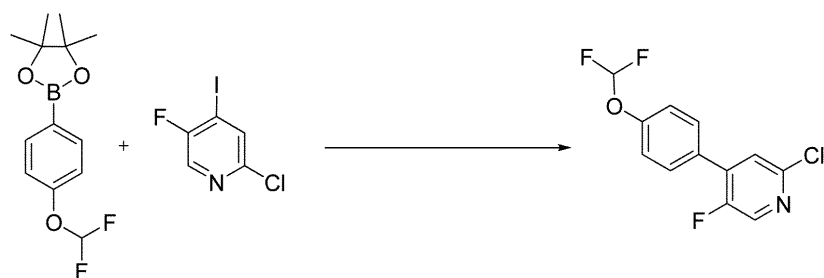
ジオキサン（30 mL）／水（3 mL）中の1-(ジフルオロメトキシ)-4-ヨードベンゼン（1.35 g、5.00 mmol、1.00 当量）、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン（1.413 g、5.56 mmol、1.10 当量）、AcOK（1.47 g、14.98 mmol、3.00 当量）及びPd(dppf)Cl₂（186 mg、0.25 mmol、0.05 当量）の混合物を窒素下、95℃で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：50）で溶離して、標記化合物（660 mg、49%）を無色の油状物として与えた。

20

【0718】

工程2： 2-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジンの調製

【化444】



30

ジオキサン（20 mL）／水（2 mL）中の2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（600 mg、2.22 mmol、1.00 当量）、2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン（682.7 mg、2.65 mmol、1.20 当量）、炭酸カリウム（910 mg、6.58 mmol、3.00 当量）及びPd(dppf)Cl₂（82.7 mg、0.11 mmol、0.05 当量）の混合物を窒素下、75℃で12時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：80）で溶離した。その結果、標記化合物（410 mg、67%）を白色の固体として生じた。

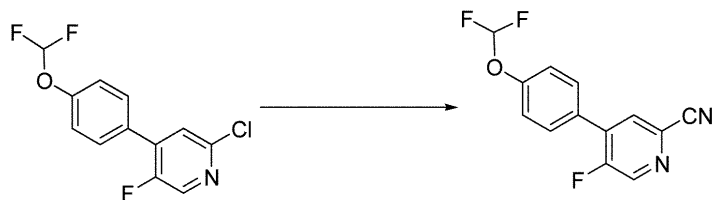
40

【0719】

工程3： 4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジン-2-カルボニトリルの調製

50

【化 4 4 5】



N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2-クロロ-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジン (370 mg、1.35 mmol、1.00 当量)、Zn(CN)₂ (208.7 mg、1.78 mmol、1.50 当量)、dppf (65.8 mg、0.12 mmol、0.10 当量) 及び Pd₂(dba)₃CHCl₃ (61.5 mg、0.06 mmol、0.05 当量) の混合物を窒素下、120℃で2時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:12) で溶離して、標記化合物 (330 mg、92%) をオフホワイトの固体として与えた。

【0720】

工程 4: [4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 4 4 6】

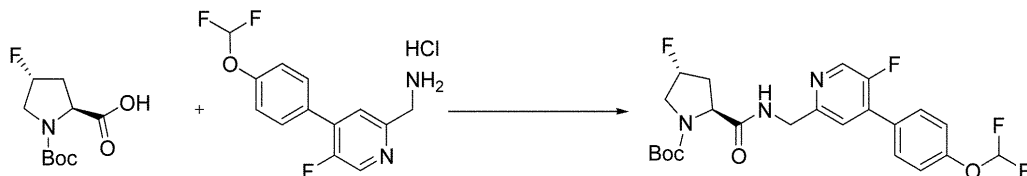


メタノール (30 mL) 中の 4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジン-2-カルボニトリル (300 mg、1.14 mmol、1.00 当量)、濃塩化水素 (0.05 mL)、パラジウム炭素 (600 mg) の混合物を水素下、室温で5分間撹拌した。固体を濾別し濾液を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (310 mg) を明黄色の固体として生じた。

【0721】

工程 5: (2S, 4R)-2-[(4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 4 4 7】



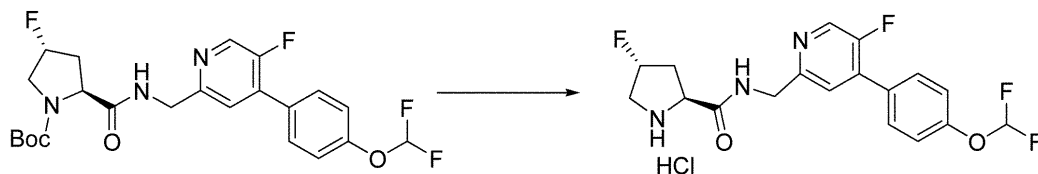
N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の (2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (359 mg、1.54 mmol、1.33 当量)、HATU (643.7 mg、1.69 mmol、1.46 当量)、DIEA (595.9 mg、4.61 mmol、4.00 当量) 及び [4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-フルオロピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩 (310 mg、1.14 mmol、1.00 当量) の混合物を窒素下、室温で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:12) で溶離して、標記化合物 (330 mg、92%) をオフホワイトの固体として与えた。

フェニル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] メタンアミン塩酸塩 (310 mg、1.16 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 3) で溶離して、標記化合物 (310 mg、55%) を橙色の油状物として与えた。

【0722】

工程6: (2S, 4R) - N - ([4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【化448】

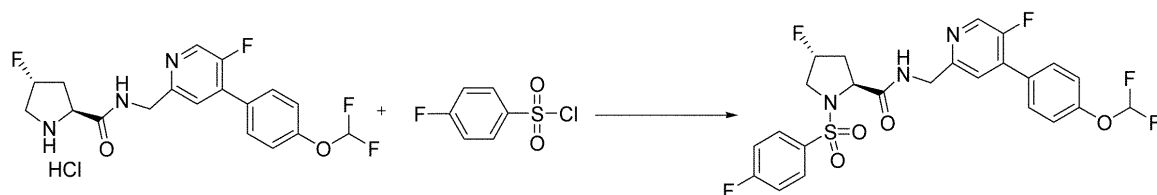


(2S, 4R) - 2 - [([4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] メチル) カルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (310 mg、0.64 mmol、1.00 当量) 及びジオキサン (15 mL) 中の飽和塩化水素の混合物を室温で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して標記化合物 (255 mg、95%) をピンク色の固体として与えた。

【0723】

工程7: (2S, 4R) - N - ([4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] メチル) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化449】



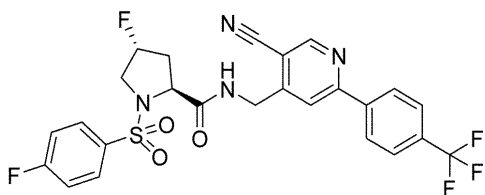
ジクロロメタン (5 mL) 中の 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (255 mg、1.31 mmol、1.00 当量)、(2S, 4R) - N - ([4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (130.2 mg、0.31 mmol、1.10 当量)、TEA (184.8 mg、1.83 mmol、3.00 当量) 及び4-ジメチルアミノピリジン (7.44 mg、0.06 mmol、0.10 当量) の混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 4) で溶離した。その結果、標記化合物 (108.2 mg、15%) をオフホワイトの固体として生じた。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.82 - 7.79 (m, 3H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 6.67 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 5.22 - 5.05 (d, $J = 51.6$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 2H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 1H)。

【0724】

実施例78： (2S, 4R) - N - ([5 - シアノ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 4 - イル] メチル) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化450】

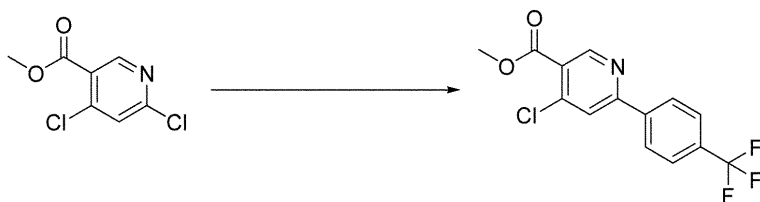


10

【0725】

工程1： 4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化451】



20

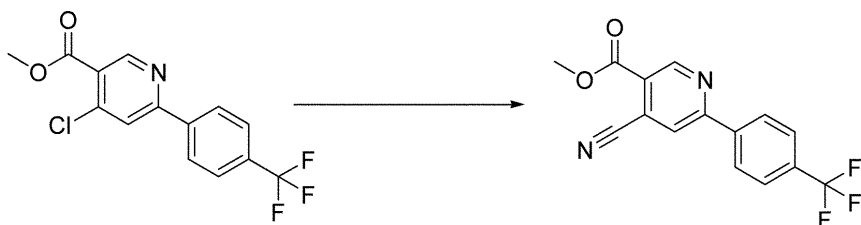
1, 4-ジオキサン (100 mL) / 水 (10 mL) 中の 4, 6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸メチル (10 g、48.54 mmol、2.00 当量)、[4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (4.6 g、24.22 mmol、1.00 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (800 mg、1.09 mmol、0.05 当量) 及び炭酸カリウム (10 g、72.36 mmol、3.00 当量) の混合物を窒素下、70℃で3時間撹拌した。次に反応を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離して、標記化合物 (5.6 g、73%) を白色の固体として与えた。

30

【0726】

工程2： 4-シアノ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化452】



40

30 mLの密閉した管に4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-カルボン酸メチル (2 g、6.34 mmol、1.00 当量)、Zn (CN)₂ (740 mg、6.30 mmol、1.00 当量)、Pd₂ (dba)₃ · CHCl₃ (320 mg、0.31 mmol、0.05 当量) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中のdppf (350 mg、0.63 mmol、0.10 当量) を装入した。反応混合物を110℃で90分間マイクロ波を用いて照射した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エ

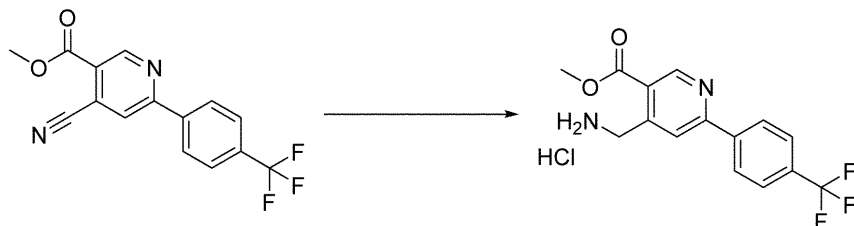
50

チル／石油エーテル（１：１０）で溶離して、標記化合物（０．８ｇ、４１％）を黄色の固体として与えた。

【０７２７】

工程３： ４－（アミノメチル）－６－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン－３－カルボン酸メチル塩酸塩の調製

【化４５３】



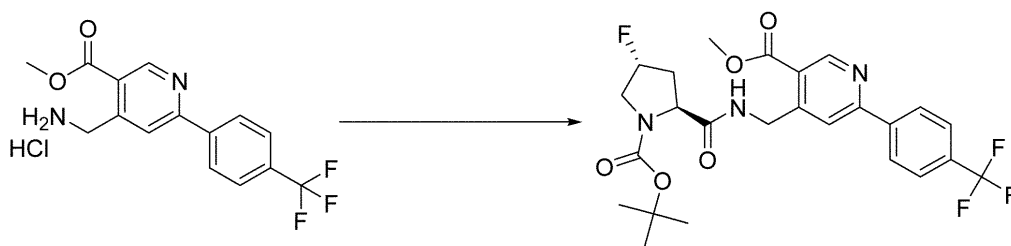
10

１００ｍＬの丸底フラスコに４－シアノ－６－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン－３－カルボン酸メチル（１５０ｍｇ、０．４９ｍｍol、１．００当量）、パラジウム炭素（１０ｍｇ）、メタノール（１０ｍＬ）、濃塩化水素（０．１ｍＬ）を装入した。得られた溶液を H_2 の雰囲気下で維持し、室温で１時間撹拌した。固体を濾別し、溶液を減圧下で濃縮して標記化合物（１４７ｍｇ、８７％）を黄色の固体として与えた。

【０７２８】

工程４： ４－（〔〔（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔（tert-ブトキシ）カルボニル］－４-フルオロピロリジン－２-イル〕ホルムアミド〕メチル）－６－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン－３－カルボン酸メチルの調製

【化４５４】



30

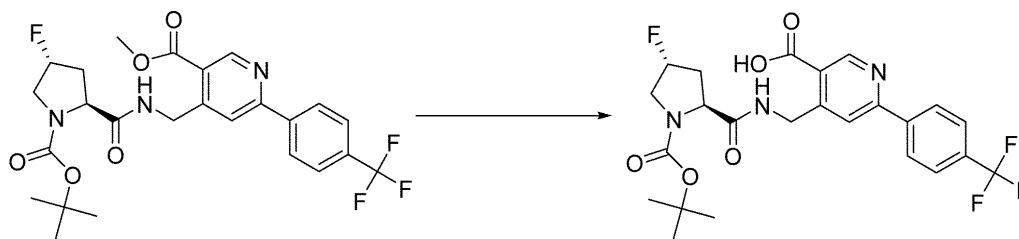
テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔（tert-ブトキシ）カルボニル］－４－フルオロピロリジン－２－カルボン酸（６７ｍｇ、０．２９ｍｍol、１．００当量）、４－（アミノメチル）－６－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン－３－カルボン酸メチル塩酸塩（１００ｍｇ、０．２９ｍｍol、１．００当量）、HATU（１３１ｍｇ、０．３４ｍｍol、１．２０当量）及びDIEA（１１１ｍｇ、０．８６ｍｍol、３．００当量）の溶液を室温で１４時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（２：１）で溶離して、標記化合物（１００ｍｇ、６６％）を白色の固体として与えた。

40

【０７２９】

工程５： ４－（〔〔（２Ｓ，４Ｒ）－１－〔（tert-ブトキシ）カルボニル］－４-フルオロピロリジン－２-イル〕ホルムアミド〕メチル）－６－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン－３－カルボン酸の調製

【化 4 5 5】



10

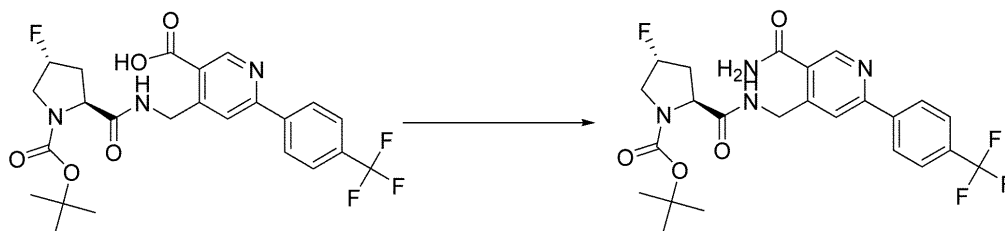
水（2 mL）中の LiOH （46 mg、1.92 mmol、2.00 当量）をテトラヒドロフラン（10 mL）中の 4-（〔〔（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-イル〕ホルムアミド〕メチル）-6-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-3-カルボン酸メチル（500 mg、0.95 mmol、1.00 当量）の攪拌した溶液に 0℃で滴下した。室温で 14 時間攪拌した後、次に反応を水でクエンチし酢酸エチルで抽出した。水層を合わせ、溶液の pH 値を水性クエン酸で 7 に調整した。得られた溶液を酢酸エチル 2 × 100 mL で抽出し有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（396 mg、81%）を黄色の固体として生じた。

【0730】

工程 6：（2S, 4R）-2-〔（〔5-カルバモイル-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-4-イル〕メチル）カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

20

【化 4 5 6】



30

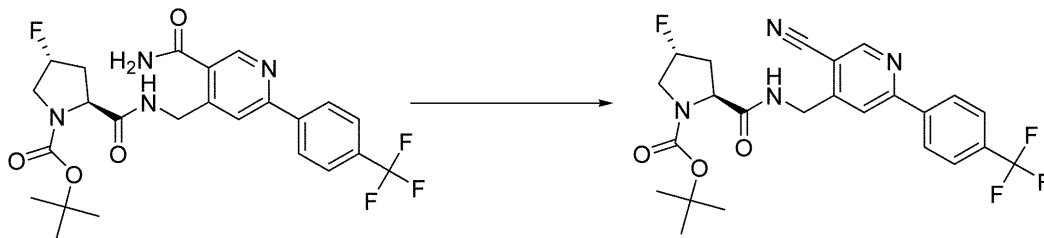
テトラヒドロフラン（10 mL）中の 4-（〔〔（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-イル〕ホルムアミド〕メチル）-6-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-3-カルボン酸（336 mg、0.66 mmol、1.00 当量）、 NH_4Cl （42 mg、0.79 mmol、1.20 当量）、HATU（299 mg、0.79 mmol、1.20 当量）及び DIEA（254 mg、1.97 mmol、3.00 当量）の混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（2：1）で溶離して、標記化合物（130 mg、39%）を黄色の固体として与えた。

40

【0731】

工程 7：（2S, 4R）-2-〔（〔5-シアノ-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-4-イル〕メチル）カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 4 5 7】



ジクロロメタン（2 mL）中の（2 S，4 R）-2-〔（〔5-カルバモイル-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-4-イル〕メチル）カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（130 mg、0.25 mmol、1.00当量）、TFAA（107 mg、0.51 mmol、2.00当量）及びTEA（38 mg、0.38 mmol、1.50当量）の溶液を室温で3時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテルで溶離した。その結果、標記化合物（74 mg、59%）を黄色の固体として生じた。

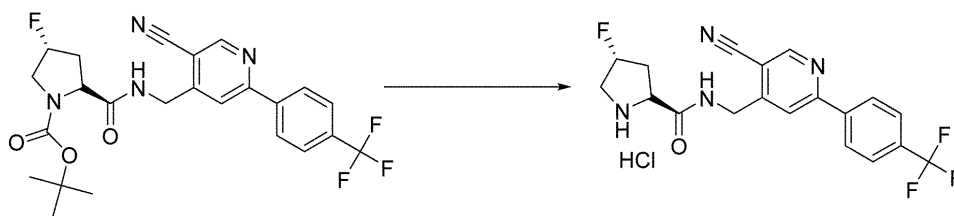
10

【0732】

工程8：（2 S，4 R）-N-（〔5-シアノ-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-4-イル〕メチル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【化 4 5 8】



30

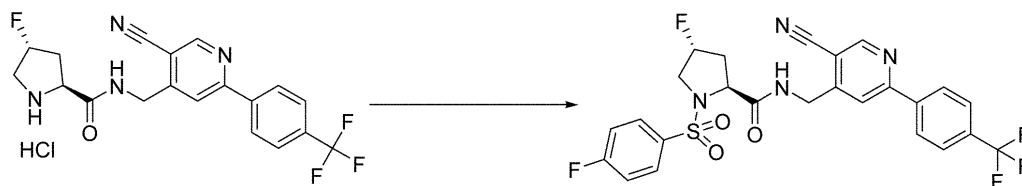
ジクロロメタン（4 mL）中の（2 S，4 R）-2-〔（〔5-シアノ-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-4-イル〕メチル）カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（74 mg、0.15 mmol、1.00当量）及びTFA（2 mL、26.93 mmol、179.20当量）の溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を塩化水素（6 M）0.5 mLと混合し、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（56 mg、87%）を白色の固体として生じた。

【0733】

工程9：（2 S，4 R）-N-（〔5-シアノ-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリジン-4-イル〕メチル）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化 4 5 9】



ジクロロメタン（2 mL）中の4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（31 mg

50

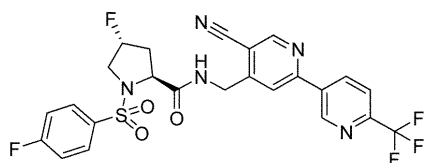
、0.16 mmol、1.20 当量)、(2S, 4R)-N-([5-シアノ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-4-イル]メチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(56 mg、0.13 mmol、1.00 当量)及びTEA(40 mg、0.40 mmol、3.00 当量)の混合物を室温で14時間攪拌した。次に、反応を水でクエンチし、DCMで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離して、標記化合物(25.4 mg、35%)を明黄色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.31-8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.73-7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.28-7.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.68-4.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.34-4.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.97-3.61 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.35-2.12 (m, 1H)。

【0734】

実施例79: (2S, 4R)-N-([5-シアノ-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンzen)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

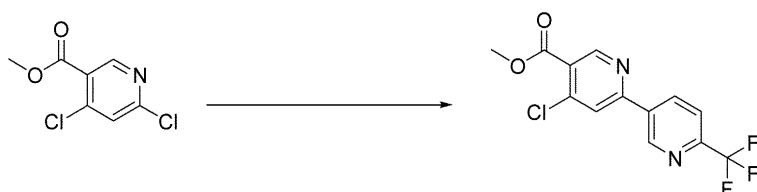
【化460】



【0735】

工程1: 4-クロロ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化461】



1,4-ジオキサン(100 mL)/水(10 mL)中の4,6-ジクロロピリジン-3-カルボン酸メチル(5.5 g、26.70 mmol、2.00 当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸(2.5 g、13.09 mmol、1.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂(480 mg、0.66 mmol、0.05 当量)及び炭酸カリウム(5.5 g、39.80 mmol、3.00 当量)の混合物を70℃で3時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:3)で溶離した。その結果、標記化合物(2.0 g、48%)をオフホワイトの固体として生じた。

【0736】

工程2: 4-シアノ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

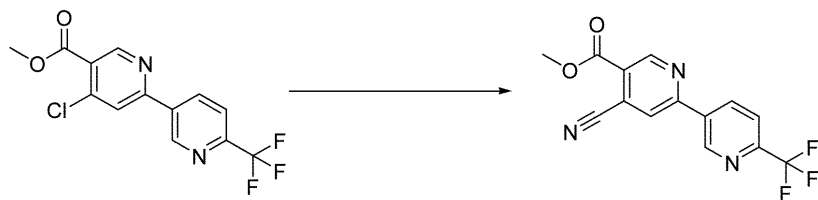
10

20

30

40

【化 4 6 2】

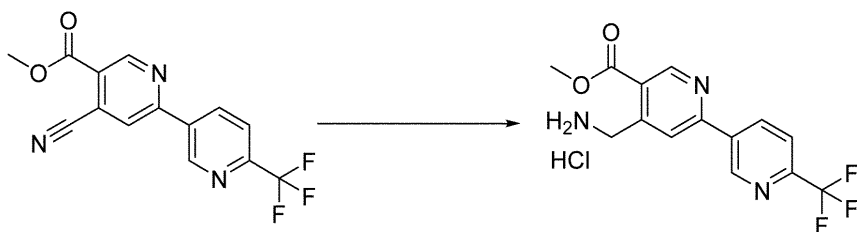


窒素の不活性雰囲気を用いてパージし維持した 30 mL の密閉した管に、4-クロロ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル (400 mg、1.26 mmol、1.00 当量)、Zn(CN)₂ (148 mg、1.26 mmol、1.00 当量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃ (131 mg、0.13 mmol、0.10 当量)、及び N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の dppf (140 mg、0.25 mmol、0.20 当量) を装入した。反応混合物を 105 °C で 90 分間マイクロ波を用いて照射した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチル 2 × 50 mL で抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離した。その結果、標記化合物 (342 mg、88%) を黄色の固体として生じた。

【0737】

工程 3: 4-(アミノメチル)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル塩酸塩の調製

【化 4 6 3】

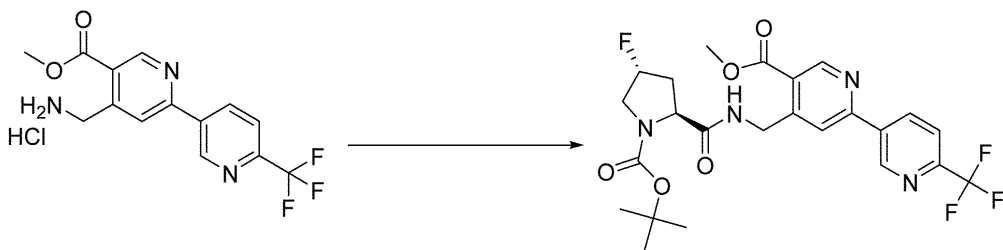


メタノール (10 mL) / 濃 HCl 水溶液 (0.3 mL) 中の 4-シアノ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル (200 mg、0.65 mmol、1.00 当量)、パラジウム炭素 (20 mg、0.19 mmol、0.30 当量) の懸濁液を H₂ の雰囲気下で室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物をヘキサン 20 mL で洗浄し、標記化合物 (224 mg、99%) を褐色の固体として与えた。

【0738】

工程 4: 4-([[(2R, 4S)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチルの調製

【化 4 6 4】



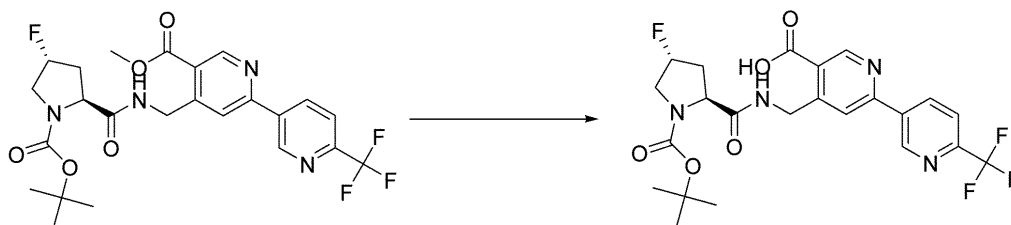
テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボ

ニル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 (150 mg、0.64 mmol、1.00 当量)、4 - (アミノメチル) - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル塩酸塩 (224 mg、0.64 mmol、1.00 当量)、HATU (294 mg、0.77 mmol、1.20 当量)、及び DIEA (249 mg、1.93 mmol、3.00 当量) の溶液を室温で 14 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 10) で溶離して、標記化合物 (212 mg、63%) を黄色の固体として与えた。

【0739】

工程 5 : 4 - ([(2R, 4S) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド] メチル) - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸の調製

【化 465】

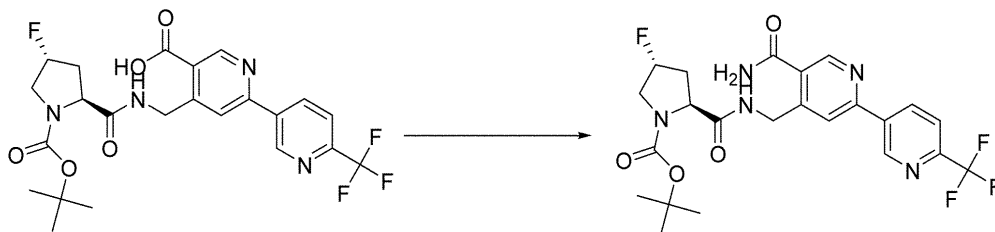


水 (2 mL) 中の LiOH (46 mg、1.92 mmol、2.00 当量) の溶液をテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4 - ([(2R, 4S) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド] メチル) - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸メチル (500 mg、0.95 mmol、1.00 当量) の溶液に 0 °C で滴下した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応物を水 50 mL で希釈した。溶液の pH 値を HCl (6 M) で 7 に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (191 mg) を緑色の固体として生じ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0740】

工程 6 : (2S, 4R) - 2 - [([5 - カルバモイル - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 466】



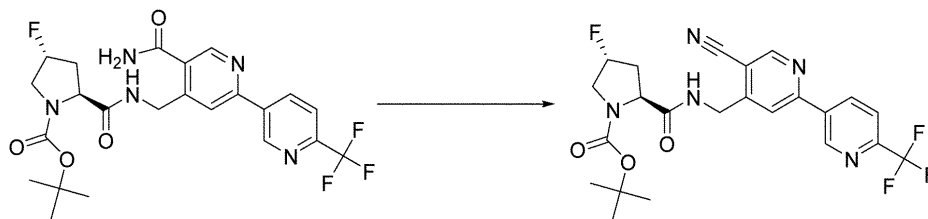
テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 4 - ([(2S, 4R) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] ホルムアミド] メチル) - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸 (191 mg、0.37 mmol、1.00 当量)、NH₄Cl (30 mg、0.56 mmol、1.50 当量)、HATU (171 mg、0.45 mmol、1.20 当量) 及び DIEA (145 mg、1.12 mmol、3.00 当量) の溶液を室温で 14 時間攪拌した。次に反応を水 10 mL でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシ

リカゲルカラムに酢酸エチル／石油エーテル（７：１）を用いて流した。その結果、標記化合物 100 mg（５２％）を黄色の固体として生じた。

【０７４１】

工程 7： （２Ｓ，４Ｒ）－２－〔（〔５－シアノ－２－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－イル〕メチル）カルバモイル〕－４－フルオロピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチルの調製

【化４６７】



10

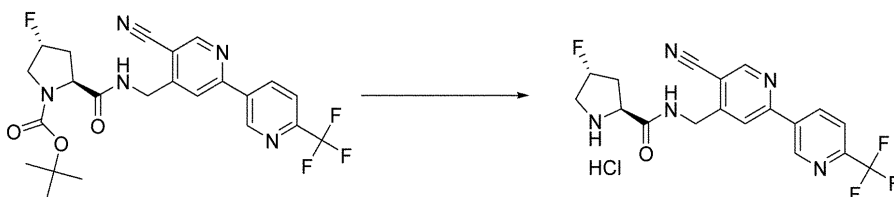
ジクロロメタン（５ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｒ）－２－〔（〔５－カルバモイル－２－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－イル〕メチル）カルバモイル〕－４－フルオロピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（１００mg、０．２０mmol、１．００当量）、TFAA（８２mg、０．３９mmol、２．００当量）及びTEA（２０mg、０．２０mmol、１．００当量）の溶液を室温で１４時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶離して、標記化合物（１００mg）を黄色の固体として与えた。

20

【０７４２】

工程 8： （２Ｒ，４Ｒ）－N－（（５－シアノ－６’－（トリフルオロメチル）－２，３’－ビピリジン－４－イル）メチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩の調製

【化４６８】



30

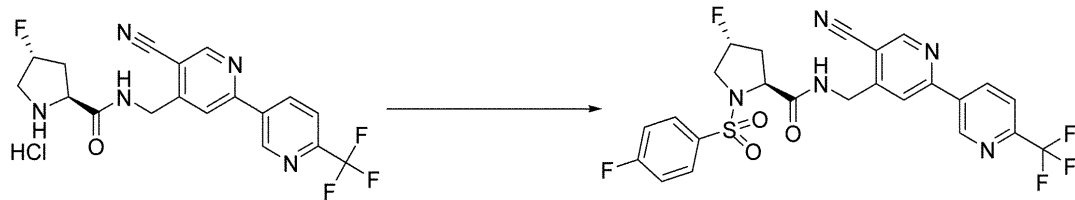
ジクロロメタン（４ｍＬ）中の（２Ｒ，４Ｒ）－２－（（５－シアノ－６’－（トリフルオロメチル）－２，３’－ビピリジン－４－イル）メチルカルバモイル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（７４mg、０．１５mmol、１．００当量）及びTFA（２mL、２６．９３mmol、１７９．２０当量）の混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をHCl（６M）０．５mLで希釈した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物（５６mg、８７％）を白色の固体として与えた。

40

【０７４３】

工程 9： （２Ｓ，４Ｒ）－N－（〔５－シアノ－２－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－イル〕メチル）－４－フルオロ－１－〔（４－フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

【化 4 6 9】



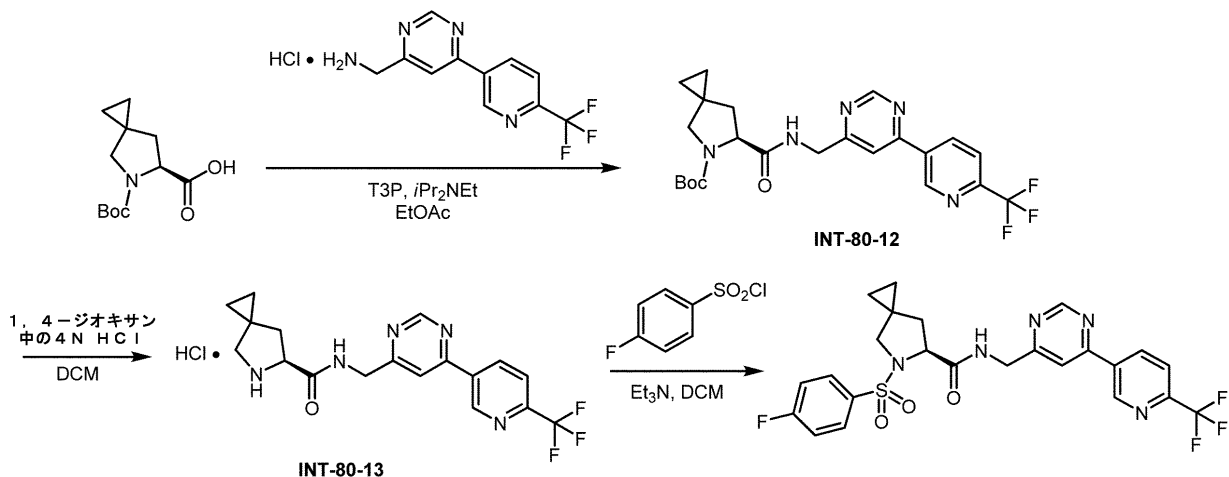
ジクロロメタン（3 mL）中の 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（49 mg、0.25 mmol、1.20 当量）、（2S, 4R）-N-（[5-シアノ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩（91 mg、0.21 mmol、1.00 当量）及び TEA（64 mg、0.63 mmol、3.00 当量）の溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：1）で溶離して、標記化合物（15.9 mg、14%）を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.70 - 8.68 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.81 - 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 4.64 - 4.58 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 1H), 2.66 - 2.64 (m, 1H), 2.15 - 2.35 (m, 1H)。

【0744】

実施例 80：（S）-5-（（4-フルオロフェニル）スルホニル）-N-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミドの調製

【化 4 7 0】



【0745】

工程 1：（S）-6-（（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）カルバモイル）-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチル（INT-80-12）

酢酸エチル（8.3 mL）中の（5S）-6-tert-ブトキシカルボニル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸（200 mg、0.83 mmol）及び[6-[6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩（265 mg、0.91 mmol）の溶液に酢酸エチル（0.74 mL、1.24 mmol）中の 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド（50 wt%）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.43 mL、2.49 mmol）を加え反応混合物を室温で一晩攪拌した。酢酸エチル（1.48 mL、2.

4.8 mmol) 中の 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド (50 重量%) の一部をさらにを加え反応混合物をさらに 72 時間撹拌した。酢酸エチル (1.48 mL、2.48 mmol) 中の 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド (50 重量%) の一部をさらにを加え反応混合物を 60 °C に加熱した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムの添加でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘプタン中の 0-100% の EtOAc を用いて精製して所望の化合物を褐色の泡状物 (295 mg、76%) として与えた。

MS-E SI: [M+H] + 478.3

【0746】

工程 2: (S)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-6-カルボキサミド (INT-80-13)

ジクロロメタン (4 mL) 中の (5S)-5-[[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチルカルバモイル]-6-アザスピロ [2.4] ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (295 mg、0.62 mmol) の溶液に 1, 4-ジオキサン (2.0 mL、8.0 mmol) 中の塩酸 (4 mol/L) を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮しさらに精製することなく直接使用した。

MS-E SI: [M-HCl] + 376.1

【0747】

工程 3: (S)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-6-カルボキサミド

ジクロロメタン (3 mL) に溶解した粗の (S)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-6-カルボキサミド (122 mg、0.29 mmol) にトリエチルアミン (0.123 mL、0.88 mmol) 及び 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (63 mg、0.32 mmol) を室温で 4 時間加えた。反応混合物を DCM 及び水で希釈し、層を分離し、水層を DCM (2×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって DCM 中の 0-10% の MeOH を用いて精製し部分的に精製した標記化合物を与えた。逆相 HPLC によって残留物を精製し標記化合物 (110.6 mg、70%) を白色の固体として生成した。

MS-E SI: [M+H] + 536.14

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.98 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 4.67 - 4.56 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.45 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 0.62 - 0.52 (m, 1H), 0.52 - 0.41 (m, 1H), 0.27 - 0.17 (m, 1H), 0.17 - 0.06 (m, 1H)。

【0748】

実施例 81: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-[[4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

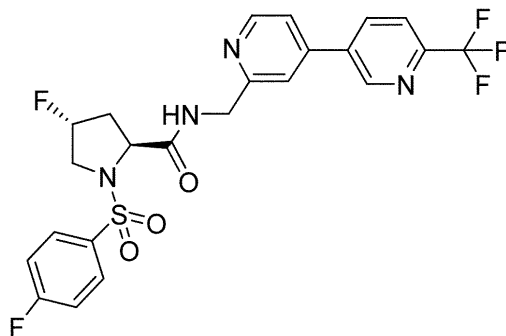
10

20

30

40

【化 4 7 1】



10

標記化合物の調製は、実施例 4 8 と同じ一般手順に従う。

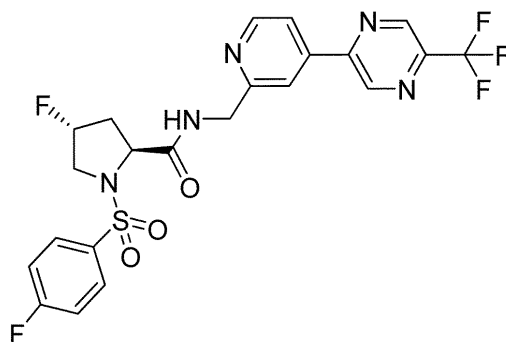
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 - 9.15 (m, 1H), 9.05 - 8.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.73 - 8.66 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 3H), 7.89 - 7.84 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.75 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.02 (dddd, J = 42.4, 13.8, 9.9, 3.4 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 527.12 [M + H]⁺

20

【0749】

実施例 8 2 : (2S, 4R)-4-fluoro-1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide, N-[[4-[[5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl]methyl]pyridin-2-yl]methyl]pyrrolidine-2-carboxamide の調製

【化 4 7 2】



30

標記化合物の調製は、実施例 4 8 と同じ一般手順に従う。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 - 9.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.33 - 9.30 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 9.06 - 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.79 - 8.74 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.13 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 5.31 - 5.12 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 - 4.22 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (td, J = 16.5, 16.0, 6.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.02 (dddd, J = 42.1, 13.8, 9.6, 3.4 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 528.11 [M + H]⁺

40

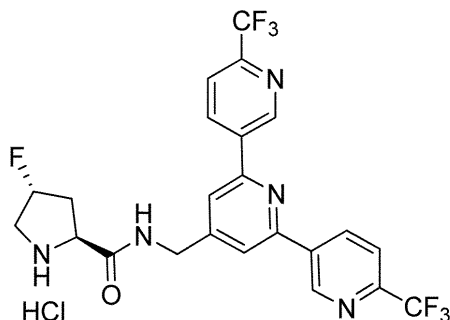
【0750】

実施例 8 3 : (2S, 4R)-N-[[2, 6-bis[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]methyl]-4-pyridyl]methyl]-4-fluoro-1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide の調製

【0751】

50

工程 1 : (2S, 4R) - N - ((6, 6' - ビス (トリフルオロメチル) - [3, 2' : 6', 3' - ターピリジン] - 4' - イル) メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩
【化 4 7 3】



10

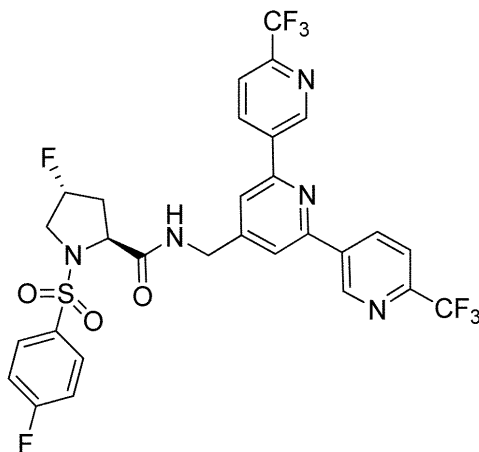
実施例 2 工程 2 の Boc 脱保護手順に従って、(2S, 4R) - 2 - [[2, 6 - ビス [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4 - ピリジル] メチルカルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (68 mg, 0.11 mmol) 及び DCM (4 mL) 中のジオキサン (4 mL) 中の 4 M HCl から標記化合物 (60 mg, 98%) を調製した。LCMS (ESI - Formic MeCN) : [MH⁺] = 514。

20

【0752】

工程 2 : (2S, 4R) - N - [[2, 6 - ビス [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4 - ピリジル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 7 4】



30

実施例 2 工程 3 のスルホンアミドカップリング手順に従って、DCM (6 mL) 中の (2S, 4R) - N - [[2, 6 - ビス [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4 - ピリジル] メチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (60 mg, 0.11 mmol)、4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (27 mg, 0.14 mmol) 及びトリエチルアミン (0.05 mL, 0.4 mmol) から標記化合物 (48 mg, 65%) を調製した。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (dt, J = 2.2, 0.7 Hz, 2H), 9.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.92 - 8.85 (m, 2H), 8.23 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 2H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 5.22 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 17.2, 7.7 Hz, 2H), 2.24 - 2.03 (m, 1H)。

50

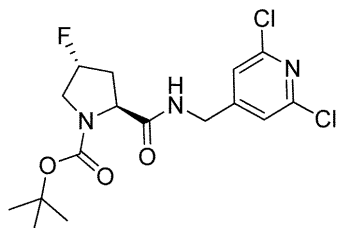
【0753】

実施例84： (2S, 4R) - N - [[2 - クロロ - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4 - ピリジル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【0754】

工程1： (2S, 4R) - 2 - (((2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) メチル) カルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル

【化475】



10

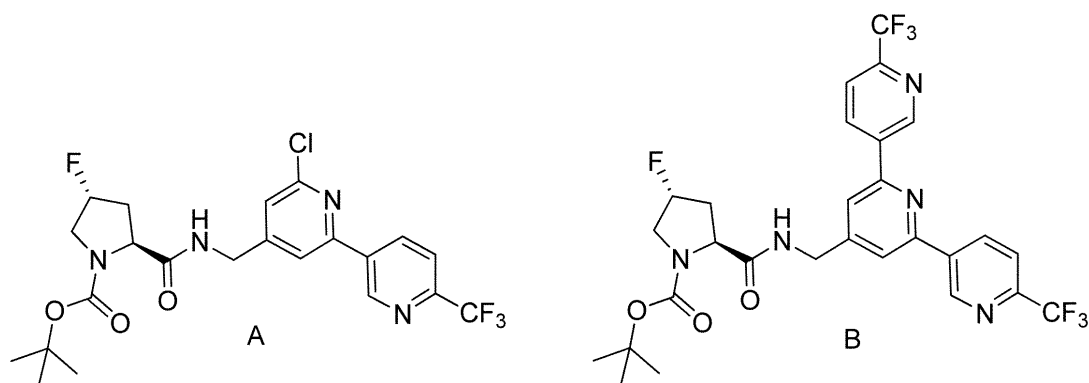
実施例7工程7のアミドカップリング手順に従って、DMF (12 mL) 中の (2, 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) メタンアミン (1.00 g、5.65 mmol)、(2S, 4R) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1320 mg、5.66 mmol)、HATU (2210 mg、5.81 mmol) 及びトリエチルアミン (2.05 mL、14.7 mmol) から標記化合物 (1473 mg、66%) を調製した。LCMS (ESI__Formic__MeCN) : $[MH^+] = 392$ 。

20

【0755】

工程2： (2S, 4R) - 2 - (((6 - クロロ - 6' - (トリフルオロメチル) - [2, 3' - ビピリジン] - 4 - イル) メチル) カルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル及び (2S, 4R) - 2 - (((6, 6' - ビス (トリフルオロメチル) - [3, 2' : 6', 3' - ターピリジン] - 4' - イル) メチル) カルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル

【化476】



30

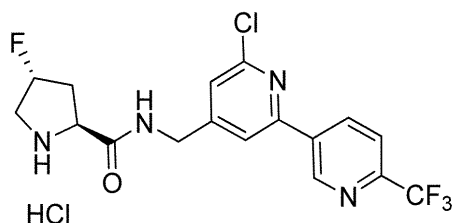
40

実施例8工程1のSuzukiカップリング手順に従って、アセトニトリル (4 mL) 中の (2S, 4R) - 2 - [(2, 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (157 mg、0.40 mmol)、[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ボロン酸 (105 mg、0.55 mmol)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (31 mg、0.040 mmol) 及び1 M水性Cs₂CO₃ (0.41 mL、0.41 mmol、1.0 mol/L) から標記化合物を調製した。化合物A (72 mg、36%) : LCMS (ESI__Formic__MeCN) : $[MH^+] = 503$ 。化合物B (68 mg、28%) : LCMS (ESI__Formic__MeCN) : $[MH^+] = 614$ 。

50

【0756】

工程3： (2S, 4R) - N - ((6-クロロ-6' - (トリフルオロメチル) - [2, 3' -ピリジン] - 4 -イル) メチル) - 4 -フルオロピロリジン - 2 -カルボキサミド塩酸塩
【化477】



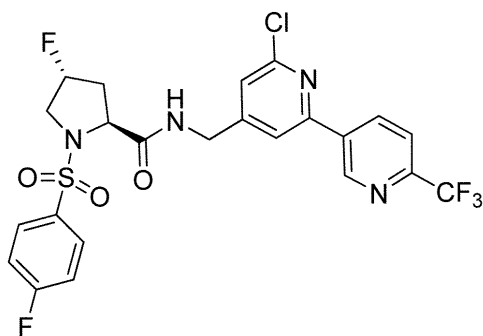
10

実施例2工程2のBoc脱保護手順に従って、DCM (5mL) 中のジオキサン (5mL) 中の (2S, 4R) - 2 - [[2-クロロ-6 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 -ピリジル] - 4 -ピリジル] メチルカルバモイル] - 4 -フルオロピロリジン - 1 -カルボン酸tert-ブチル (72mg, 0.1432mmol) 及び4M HCl から標記化合物 (61mg, 97%) を調製した。LCMS (ESI - Formic - MeCN) : [MH⁺] = 403。

【0757】

工程4： (2S, 4R) - N - [[2-クロロ-6 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 -ピリジル] - 4 -ピリジル] メチル] - 4 -フルオロ - 1 - (4 -フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 -カルボキサミド

【化478】



30

実施例2工程3のスルホンアミドカップリング手順に従って、DCM (5mL) 中の (2S, 4R) - N - [[2-クロロ-6 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 -ピリジル] - 4 -ピリジル] メチル] - 4 -フルオロピロリジン - 2 -カルボキサミド塩酸塩 (61mg, 0.14mmol)、4 -フルオロベンゼンスルホニルクロリド (33mg, 0.17mmol) 及びトリエチルアミン (0.35mL, 2.5mmol) から標記化合物 (47mg, 61%) を調製した。

40

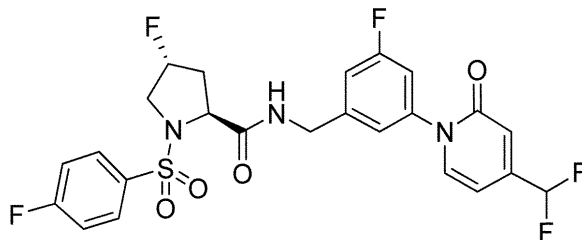
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 5.20 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 1.98 (m, 1H)。

【0758】

実施例85： (2S, 4R) - 4 -フルオロ - N - [[3 -フルオロ - 5 - [2 -オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 -ピリジル] フェニル] メチル] - 1 - (4 -フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 -カルボキサミドの調製

50

【化 4 7 9】



標記化合物の調製は、実施例 8 6 と同じ一般手順に従う。

10

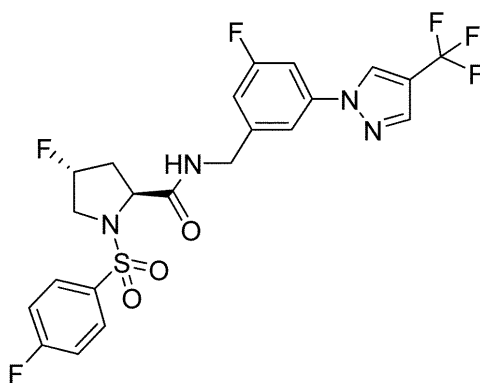
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 - 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.87 (dt, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 6.94 - 6.89 (dq, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.51 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.09 (m, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (td, J = 15.2, 14.7, 6.1 Hz, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 560. 11 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0 7 5 9】

実施例 8 6 : (2S, 4R)-4-fluoro-1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide, N-([3-fluoro-5-((4-(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl)methyl)phenyl)methyl]pyrrolidine-2-carboxamide の調製

20

【化 4 8 0】



30

1, 4-ジオキサン (1. 7 mL) 中に (2S, 4R)-N-([3-bromo-5-fluorophenyl)methyl]-4-fluoro-1-((4-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidine-2-carboxamide (80 mg, 0. 1676 mmol)、4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-ylmethyl (48. 0 mg, 0. 3352 mmol)、ヨウ化第一銅 (31. 92 mg, 0. 1676 mmol)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0. 036 mL, 0. 34 mmol) 及び炭酸カリウム (48. 65 mg, 0. 3520 mmol)、を含有する溶液を 100 °C で 18 時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン、80 % EtOAc で溶離) によって精製し次に r HPLC にかけて、60. 9 mg、68. 23 % の収率を与えた。

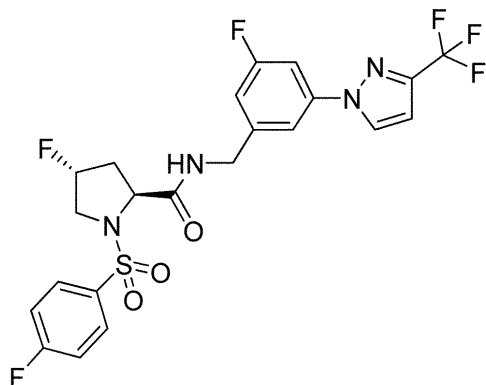
40

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 - 9.14 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.95 - 8.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.77 - 7.72 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (dt, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (ddd, J = 9.5, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 533. 11 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0 7 6 0】

50

実施例 87: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化 481】



10

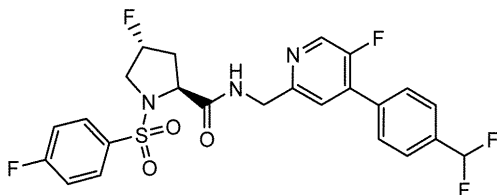
標記化合物の調製は、実施例 86 と同じ一般手順に従う。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 - 8.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.75 - 8.71 (dq, J = 2.7, 1.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (ddd, J = 9.6, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 5.30 - 5.08 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (td, J = 16.3, 7.2 Hz, 1H), 2.18 - 1.98 (m, 1H)。
LCMS (ESI) m/z 533.11 [M+H]⁺

20

【0761】

実施例 88: (2S, 4R)-N-[[4-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニルピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化 482】

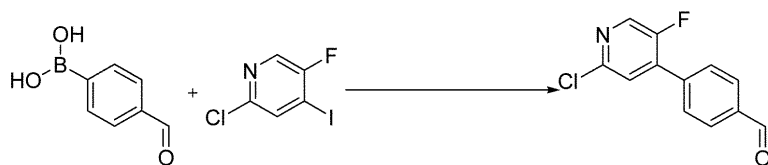


30

【0762】

工程 1: 4-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)ベンズアルデヒドの調製

【化 483】



40

(4-ホルミルフェニル)ボロン酸 (500 mg、3.33 mmol、1.00 当量)、2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン (575 mg、2.23 mmol、0.70 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (80 mg、0.11 mmol)、炭酸カリウム (930 mg、6.73 mmol、2.00 当量) 及び 1,4-ジオキサン (15 mL) / 水 (1.5 mL) の混合物を窒素下、75 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄

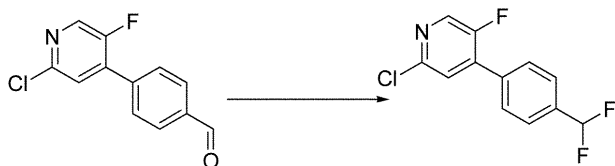
50

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶離した。その結果、標記化合物（５２０mg、６６％）をオフホワイトの固体として生じた。

【０７６３】

工程２： ２－クロロ－４－〔４－（ジフルオロメチル）フェニル〕－５－フルオロピリジンの調製

【化４８４】



10

DAST（３．５６g、２２．０９mmol、１０．００当量）をジクロロメタン（１３０mL）中の４－（２－クロロ－５－フルオロピリジン－４－イル）ベンズアルデヒド（５２０mg、２．２１mmol、１．００当量）の混合物に窒素下、－７８℃で滴下した。得られた溶液を室温で１２時間攪拌した。次に反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、次にブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル／酢酸エチル（５：１）で溶離して、標記化合物（５００mg、８８％）を白色の固体として与えた。

20

【０７６４】

工程３： ４－〔４－（ジフルオロメチル）フェニル〕－５－フルオロピリジン－２－カルボニトリルの調製

【化４８５】



30

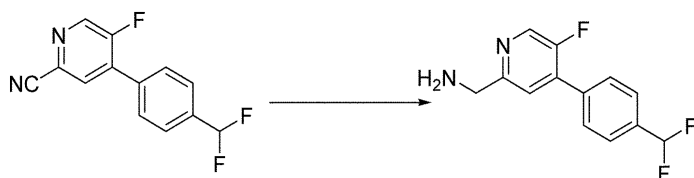
N，N－ジメチルホルムアミド（１６mL）中の２－クロロ－４－〔４－（ジフルオロメチル）フェニル〕－５－フルオロピリジン（５００mg、１．９４mmol、１．００当量）、Zn（CN）₂（２７２mg、２．３２mmol、１．２０当量）、Pd₂（dba）₃CHCl₃（２００mg、０．１９mmol、０．１０当量）及びdppf（２１４mg、０．３９mmol、０．２０当量）の混合物を窒素下、１００℃で１．５時間攪拌した。残留物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル／酢酸エチル（１０：１）で溶離した。その結果、標記化合物（４４０mg、９１％）を明黄色の固体として生じた。

40

【０７６５】

工程４： 〔４－〔４－（ジフルオロメチル）フェニル〕－５－フルオロピリジン－２－イル〕メタンアミンの調製

【化４８６】



50

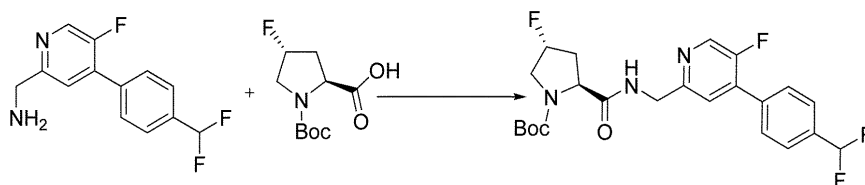
4-〔4-(ジフルオロメチル)フェニル〕-5-フルオロピリジン-2-カルボニル (440 mg、1.77 mmol、1.00 当量)、メタノール (40 mL) 及びパラジウム炭素 (400 mg、3.76 mmol、2.10 当量) の混合物を水素下、室温で2時間攪拌した。固体を濾別し液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (420 mg、94%) をオフホワイトの固体として生じた。

【0766】

工程5: (2S, 4R)-2-〔〔4-〔4-(ジフルオロメチル)フェニル〕-5-フルオロピリジン-2-イル〕メチル〕カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化487】

10



(2S, 4R)-1-〔(tert-ブトキシ)カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (92 mg、0.39 mmol、1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、DIEA (154 mg、1.19 mmol、3.00 当量)、HATU (226 mg、0.59 mmol、1.50 当量) 及び〔4-〔4-(ジフルオロメチル)フェニル〕-5-フルオロピリジン-2-イル〕メタンアミン (100 mg、0.40 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル/酢酸エチル (5:1) で溶離した。その結果、標記化合物 (120 mg、65%) をオフホワイトの固体として生じた。

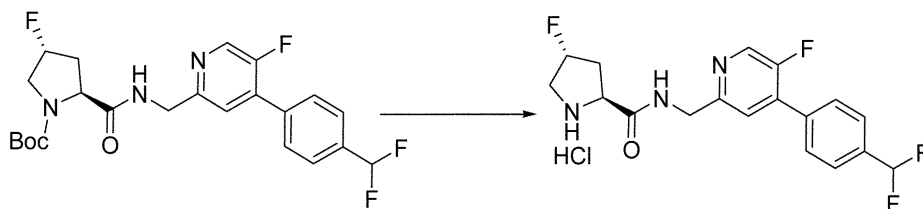
20

【0767】

工程6: (2S, 4R)-N-〔〔4-〔4-(ジフルオロメチル)フェニル〕-5-フルオロピリジン-2-イル〕メチル〕-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

30

【化488】



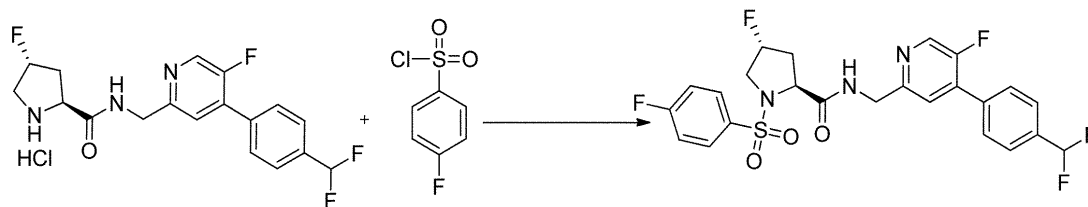
(2S, 4R)-2-〔〔4-〔4-(ジフルオロメチル)フェニル〕-5-フルオロピリジン-2-イル〕メチル〕カルバモイル〕-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (138 mg、0.30 mmol、1.00 当量) 及びHCl (ジオキサン5 mL中の飽和溶液) の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物 (120 mg、粗) をオフホワイトの固体として与えた。

40

【0768】

工程7: (2S, 4R)-N-〔〔4-〔4-(ジフルオロメチル)フェニル〕-5-フルオロ-2-ピリジル〕メチル〕-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 4 8 9】



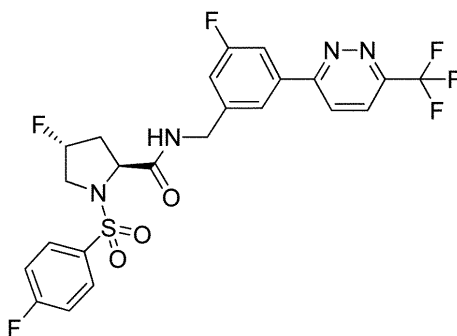
(2S, 4R)-N-([4-([4-(ジフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロピリジン-2-イル]メチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (120 mg、0.33 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (10 mL)、TEA (99 mg、0.98 mmol、3.00 当量) 及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (64 mg、0.33 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル/酢酸エチル (1:2) で溶離して、標記化合物 (41.4 mg、24%) をオフホワイトの固体として与えた。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.97 (m, 2H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 5.28 - 5.10 (d, J = 27 Hz, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.27 - 2.02 (m, 1H)。

【0769】

実施例 89: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 4 9 0】



実施例 91 と同じ一般手順を使用して、標記化合物を調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 - 8.90 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.55 (m, 1H), 8.41 - 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 3H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 5.29 - 5.10 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 545.2 [M+H]⁺

【0770】

実施例 90: (2S, 4R)-N-[[3-[5-(ジフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

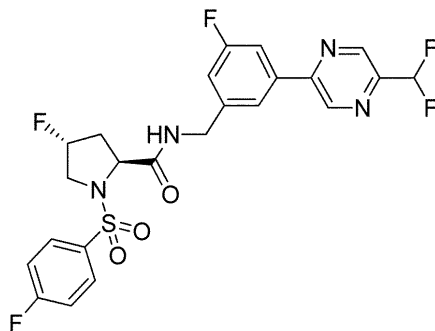
10

20

30

40

【化 4 9 1】



10

実施例 9 1 と同じ一般手順を使用して、標記化合物を調製した。

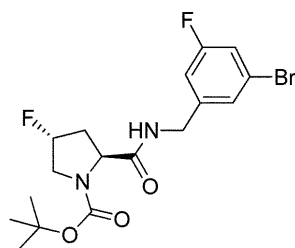
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.43 - 9.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.06 - 9.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.96 - 8.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.95 - 7.88 (dt, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (dd, J = 9.7, 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.03 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 5.30 - 5.09 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.71 (q, J = 2.0, 1.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (dt, J = 16.5, 7.9 Hz, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 527.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

【0 7 7 1】

実施例 9 1 : (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 4 9 2】



30

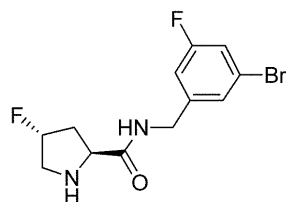
【0 7 7 2】

(2S, 4R) - 2-((3-ブロモ-5-フルオロベンジル)カルバモイル) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

N, N-ジメチルホルムアミド (3.4 mL) 中の (2S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸 (A, 200.0 mg, 8.6 mmol) 及び (3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メタンアミン (1.9 g, 9.4 mmol) の溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.2 mL, 13 mmol) 及び HATU (4.0 g, 10 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし EtOAc で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸留器によって濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン, 50% EtOAc で溶離) によって精製して 3.24 g、90% の収率を与えた。LCMS (ESI) m/z : 419.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

40

【化 4 9 3】

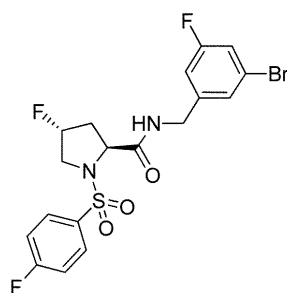


【0773】

(2S, 4R)-N-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド 10

1, 4-ジオキサン (6. 519 mL) 中の (2S, 4R)-2-[(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (820 mg、1. 956 mmol) の溶液に 1, 4-ジオキサン (4. 9 mL、19. 56 mmol) 中の塩酸 (4 mol/L) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を濃縮し次の工程に移した。LCMS (ESI) m/z : 318. 9 [M+H]⁺

【化 4 9 4】



20

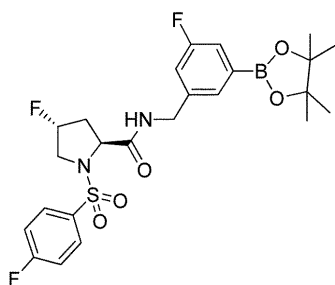
【0774】

(2S, 4R)-N-(3-ブロモ-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド 30

ジクロロメタン (39 mL) 中の (2S, 4R)-N-[(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド (624 mg、1. 9553 mmol) の溶液にトリエチルアミン (5. 45 mL、39. 11 mmol)、次に 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (571. 0 mg、2. 933 mmol) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、濾過し、回転蒸留器によって濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘプタン、65% EtOAc で溶離) によって精製し 933. 4 mg、89. 46% の収率を与えた。LCMS (ESI) m/z : 477. 0 [M+H]⁺

【化 4 9 5】

40



【0775】

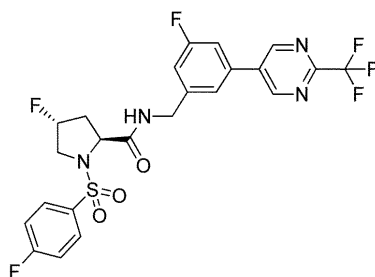
(2S, 4R)-4-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメ 50

チル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) -1- ((4-フルオロフェニル) スルホニル) ピロリジン-2-カルボキサミド

1, 4-ジオキササン (8.60 mL, 100.6 mmol) 中の (2S, 4R) -N- [[3-ブromo-5-フルオロフェニル) メチル] -4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル) スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド (205 mg, 0.4295 mmol) 及びビス(ピナコラト) ジボロン (166.9 mg, 0.6442 mmol) の溶液に酢酸カリウム (126.5 mg, 0.0805 mL, 1.288 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (31.74 mg, 0.04295 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、次に 85 °C で 18 時間加熱した。反応物をセライトで濾過した。粗物質を濃縮し次の工程に移した。LCMS (ESI) m/z : 525.1 [M+H]⁺

10

【化 496】



20

【0776】

(2S, 4R) -4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル) スルホニル-N- [[3-フルオロ-5-[[2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] フェニル] メチル] ピロリジン-2-カルボキサミド

水 (2.0 mL) 及びアセトニトリル (4.0 mL) 中の (2S, 4R) -4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル) スルホニル-N- [[3-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] メチル] ピロリジン-2-カルボキサミド (225 mg, 0.4291 mmol)、5-ブromo-2-(トリフルオロメチル) ピリミジン (153.9 mg, 0.6442 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (31.74 mg, 0.04295 mmol) 及び炭酸セシウム (279.9 mg, 0.8590 mmol) の溶液を脱気した。反応混合物を 95 °C で 2 時間加熱した。反応物をセライトで濾過した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘプタン、70% EtOAc で溶離) によって精製し、次に rHPLC にかけて 111.2 mg、47.55% の収率を与えた。

30

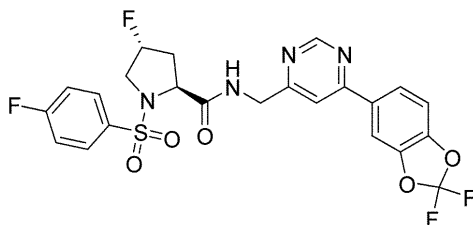
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 - 9.37 (s, 2H), 8.98 - 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 5.31 - 5.09 (m, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.55 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 1H). LCMS (ESI) m/z 545.2 [M+H]⁺

40

【0777】

実施例 92: (2S, 4R) -N- [[6-(2, 2-ジフルオロ-2H-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル) ピリミジン-4-イル] メチル] -4-フルオロ-1-(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

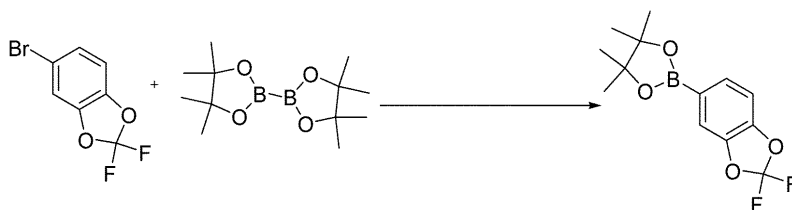
【化 4 9 7】



【0 7 7 8】

工程 1： 2-（2，2-ジフルオロ-2H-1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロランの調製 10

【化 4 9 8】



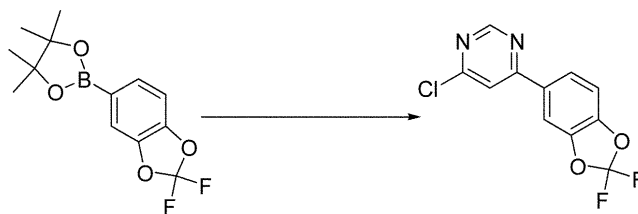
20

ジオキサン（20 mL）中の 5-ブロモ-2，2-ジフルオロ-2H-1，3-ベンゾジオキソール（1 g、4.22 mmol、1.00 当量）、4，4，5，5-テトラメチル-2-（テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（1.2 g、4.73 mmol、1.10 当量）、Pd（dppf）Cl₂（300 mg、0.41 mmol、0.10 当量）及び AcOK（800 mg、8.15 mmol、2.00 当量）の溶液を 100℃で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：20）で溶離して、標記化合物（900 mg、75%）を黄色の油状物として与えた。

【0 7 7 9】

工程 2： 4-クロロ-6-（2，2-ジフルオロ-2H-1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）ピリミジンの調製 30

【化 4 9 9】



40

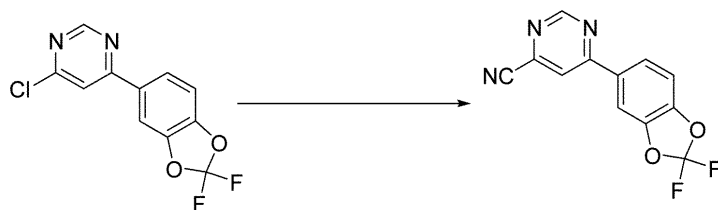
ジオキサン（15 mL）／水（3 mL）中の 2-（2，2-ジフルオロ-2H-1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（800 mg、2.82 mmol、1.00 当量）、4，6-ジクロロピリミジン（640 mg、4.30 mmol、1.50 当量）、炭酸カリウム（776 mg、5.61 mmol、2.00 当量）及び Pd（PPh₃）₄（328 mg、0.28 mmol、0.10 当量）の溶液を 100℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：6）で溶離して、標記化合物（570 mg、75%）を白色の固体として与えた。

【0 7 8 0】

工程 3： 6-（2，2-ジフルオロ-2H-1，3-ベンゾジオキソール-5-イル） 50

ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化500】



10

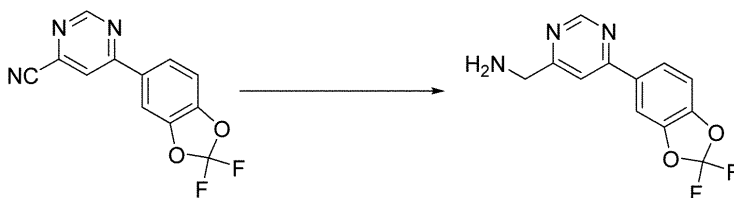
N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の 4-クロロ-6-(2, 2-ジフルオロ-2 H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) ピリミジン (500 mg、1.85 mmol、1.00 当量)、Pd (PPh₃)₄ (180 mg、0.16 mmol、0.10 当量) 及び Zn (CN)₂ (330 mg、2.81 mmol、1.50 当量) の溶液を 100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 mL で希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 6) で溶離した。その結果、標記化合物 (360 mg、75 %) を白色の固体として生じた。

【0781】

工程 4 : [6-(2, 2-ジフルオロ-2 H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) ピリミジン-4-イル] メタンアミンの調製

20

【化501】



30

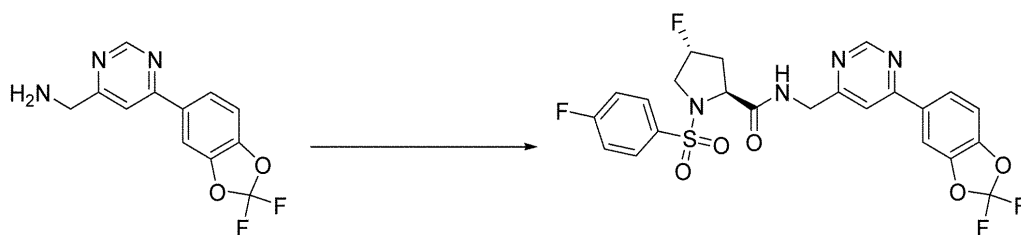
メタノール (80 mL) 中の 6-(2, 2-ジフルオロ-2 H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) ピリミジン-4-カルボニトリル (340 mg、1.30 mmol、1.00 当量)、パラジウム炭素 (100 mg、0.94 mmol、1.00 当量) 及び塩化水素 (2 滴) の混合物を水素下、室温で 5 時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し DCM : MeOH (100 : 5) で溶離して、標記化合物 (220 mg、64 %) を白色の固体として与えた。

【0782】

工程 5 : (2 S, 4 R) -N-[[6-(2, 2-ジフルオロ-2 H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) ピリミジン-4-イル] メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化502】



50

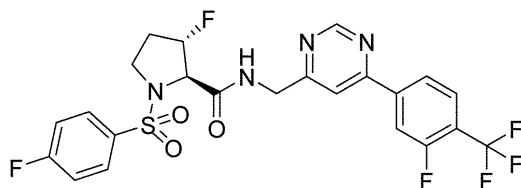
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (110 mg、0.38 mmol、1.0 当量)、HATU (172 mg、0.45 mmol、1.2 当量) 及び DIEA (200 mg、1.55 mmol、2.00 当量) の溶液を室温で 10 分間攪拌した。次に [6-(2, 2-ジフルオロ-2H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)ピリミジン-4-イル]メタンアミン (100 mg、0.38 mmol、1.0 当量) を加え得られた溶液を室温でさらに 3 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチルで溶離して、標記化合物 (43.2 mg、21%) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 3H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.15 - 5.02 (d, $J = 51.2$ Hz, 1H), 4.95 - 4.92 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 1H)。

【0783】

実施例 93: (2R, 3S) - 3-フルオロ-N-((6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

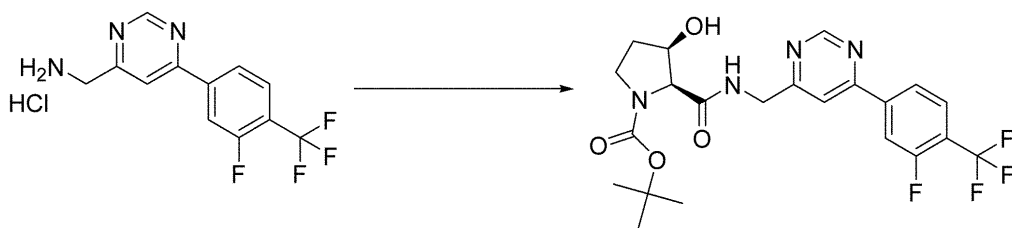
【化503】



【0784】

工程 1: (2S, 3R) - 2-((6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチルカルバモイル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化504】

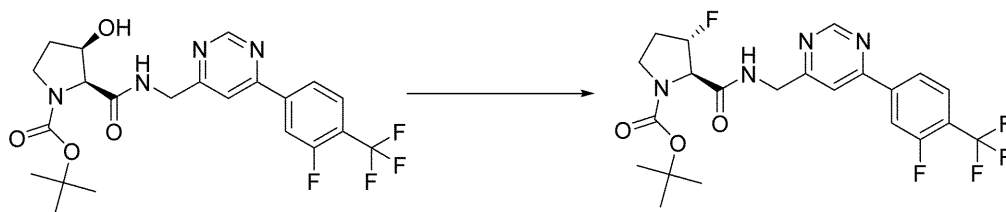


テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2S, 3R) - 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (209 mg、0.90 mmol、1.00 当量)、[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (280 mg、0.91 mmol、1.00 当量)、HATU (414 mg、1.09 mmol、1.20 当量) 及び DIEA (351 mg、2.72 mmol、3.00 当量) の混合物を室温で 6 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル 2 × 50 mL で抽出し、有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (2:1) で溶離した。その結果、標記化合物 (270 mg、62%) をオフホワイトの固体として生じた。

【0785】

工程 2: (2R, 3S) - 3-フルオロ-2-((6-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 5 0 5】



DAST (36.6 mg、0.23 mmol、2.20 当量) をジクロロメタン (5 mL) 中の (2S, 3R) - 2 - [([6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (50 mg、0.10 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、0℃で徐々に加えた。得られた溶液を水/氷浴中0℃で10分間撹拌した。次に、反応を氷水でクエンチし、ジクロロメタン2×50 mLで抽出し、飽和水性NaHCO₃ 2×10 mLで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (3 : 1) で溶離して、標記化合物 57 mg (粗) を褐色の固体として与えた。

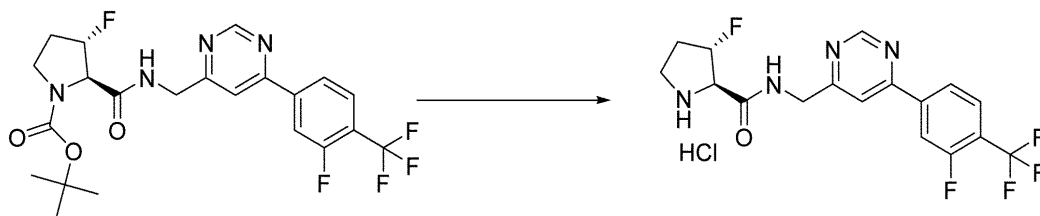
10

【0786】

工程3： (2R, 3S) - 3 - フルオロ - N - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【化 5 0 6】



30

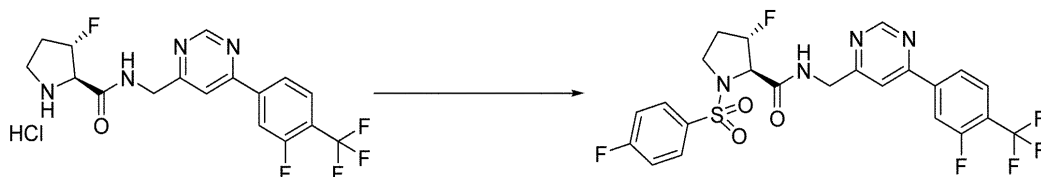
1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 2 - [([6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (57 mg、0.12 mmol、1.00 当量) 及び飽和塩化水素の溶液を室温で14時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (44 mg、89%) を褐色の固体として生じた。

【0787】

工程4： (2R, 3S) - 3 - フルオロ - N - ((6 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 5 0 7】

40



ジクロロメタン (5 mL) 中の 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (24 mg、0.12 mmol、1.20 当量)、(2R, 3S) - 3 - フルオロ - N - ([6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロ

50

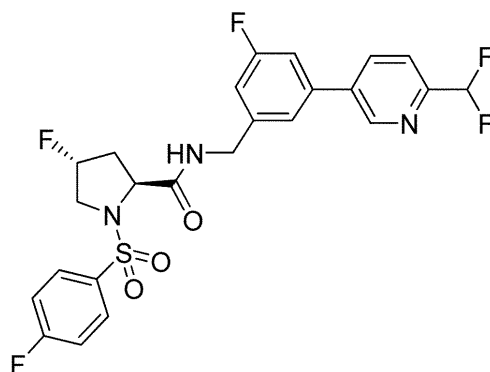
リジン-2-カルボキサミド塩酸塩（44mg、0.10mmol、1.00当量）及びTEA（31.5mg、0.31mmol、3.00当量）の混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルによって抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（3：1）で溶離して、標記化合物（21.4mg、38%）を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.10 - 8.06 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 - 7.91 (m, 3H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 5.38 - 5.25 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.23 - 2.03 (m, 2H)。

【0788】

実施例94：（2S, 4R）-N-[[3-[6-（ジフルオロメチル）-3-ピリジル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化508】



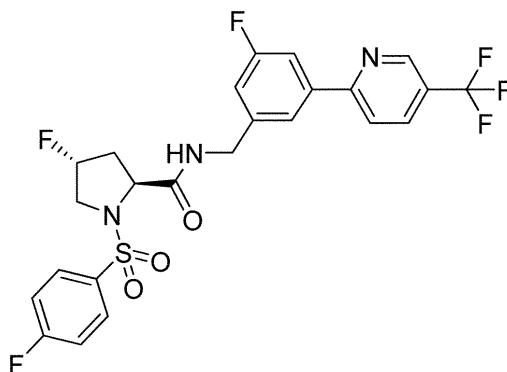
標記化合物の調製は、実施例48と同じ一般手順に従う。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 - 9.04 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.93 - 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.30 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (ddd, J = 10.0, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (ddd, J = 9.8, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.17 - 6.86 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 5.30 - 5.10 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 526.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0789】

実施例95：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化509】



標記化合物の調製は、実施例 9 1 と同じ一般手順に従う。

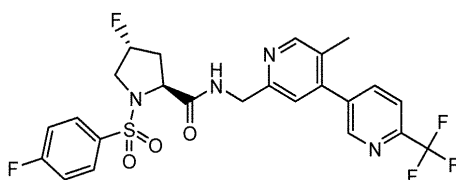
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 - 9.03 (dt, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.95 - 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 3H), 7.91 - 7.83 (ddd, J = 10.2, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (ddd, J = 9.5, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 5.31 - 5.10 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (dd, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.57 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (td, J = 16.5, 15.8, 7.1 Hz, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 544.11 [M+H]⁺

【0790】

10

実施例 9 6 : (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[5 - メチル - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 2 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 5 1 0】

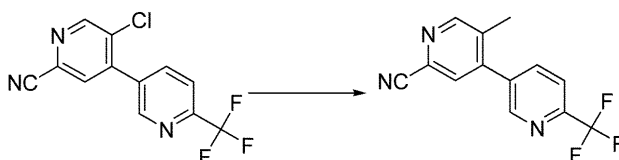


20

【0791】

工程 1 : 5 - メチル - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリルの調製

【化 5 1 1】



30

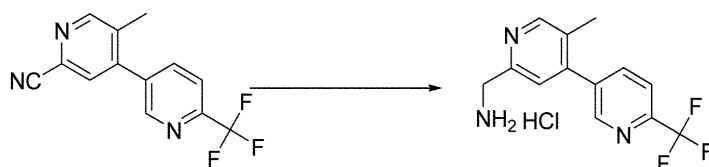
ジオキサン (50 mL) 中の 5 - クロロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - カルボニトリル (1.08 g, 3.81 mmol, 1.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (560 mg, 0.77 mmol, 0.20 当量) 及び Zn(CH₃)₂ (4.2 mL, 5.72 mmol, 1.30 当量) の混合物を窒素下、65 °C で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (15 : 100) で溶離した。その結果、標記化合物 (292 mg, 29%) を黄色の油状物として生じた。

【0792】

工程 2 : [5 - メチル - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メタンアミン塩酸塩の調製

40

【化 5 1 2】



メタノール (40 mL) 中の 5 - メチル - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン -

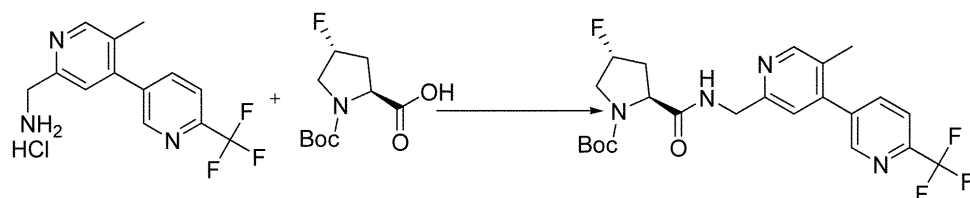
50

3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル(280mg、1.06mmol、1.00当量)、パラジウム炭素(50mg、0.47mmol、0.40当量)、濃塩化水素(1mL)の混合物を水素下、室温で10分間撹拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(263mg、81%)をオフホワイトの固体として生じた。

【0793】

工程3: (2S, 4R)-4-フルオロ-2-[(5-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化513】



10

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の[5-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩(260mg、0.86mmol、1.00当量)、(2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸(200mg、0.86mmol、1.00当量)、DIEA(1.11g、8.59mmol、10.00当量)及びHATU(392mg、1.03mmol、1.20当量)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン/メタノール(100:5)で溶離して、標記化合物(380mg、92%)を褐色の油状物として与えた。

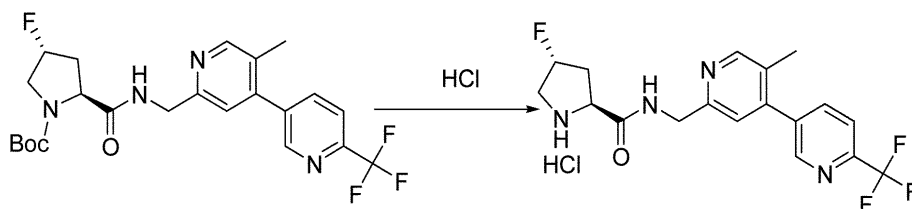
20

【0794】

工程4: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-[(5-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

30

【化514】



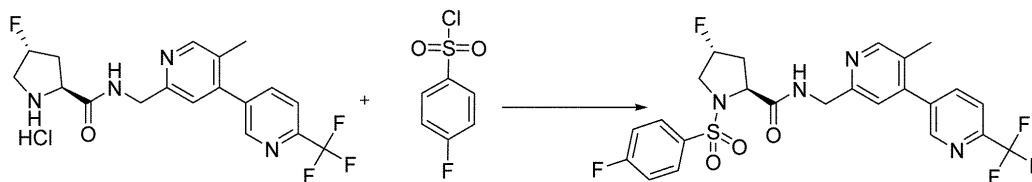
HCl(1, 4-ジオキサン50mL中の飽和溶液)中の(2S, 4R)-4-フルオロ-2-[(5-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(380mg、0.79mmol、1.00当量)の溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して標記化合物(285mg、86%)を明褐色の固体として与えた。

40

【0795】

工程5: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メチル-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 1 5】



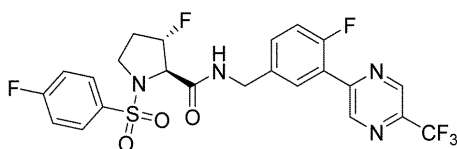
ジクロロメタン（20 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（[5-メチル-4-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル）ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩（285 mg、0.680 mmol、1.000 当量）、TEA（687 mg、6.789 mmol、10.000 当量）及び4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（200 mg、1.028 mmol、1.500 当量）の混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン／メタノール（100：10）で溶離した。その結果、標記化合物（71.6 mg、19%）を白色の固体として生じた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92 - 8.83 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 3H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 5.27 - 5.01 (d, $J = 52.2\text{Hz}$, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.14 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H)。

【0796】

実施例 97：（2R, 3S）-3-フルオロ-N-（[4-フルオロ-3-[5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル]フェニル]メチル）-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

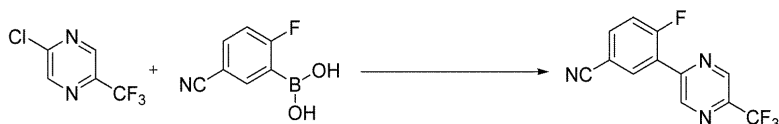
【化 5 1 6】



【0797】

工程 1：4-フルオロ-3-（5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル）ベンゾニトリルの調製

【化 5 1 7】



1, 4-ジオキサン（2 mL）／水（0.4 mL）中の（5-シアノ-2-フルオロフェニル）ボロン酸（91 mg、0.55 mmol、1.00 当量）、2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン（100 mg、0.55 mmol、1.00 当量）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （63 mg、0.05 mmol、0.10 当量）及び炭酸カリウム（152 mg、1.10 mmol、2.00 当量）の混合物を窒素下、95℃で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：10）で溶離した。その結果、標記化合物（110 mg）を明黄色の固体として生じた。

【0798】

10

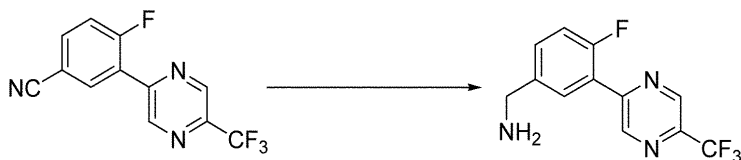
20

30

40

50

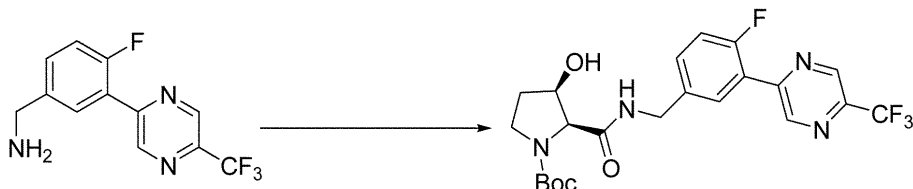
工程 2： [4-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メタンアミンの調製
【化 5 1 8】



メタノール (20 mL) 中の 4-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ベンゾニトリル (200 mg、0.75 mmol、1.0 当量)、パラジウム炭素 (50 mg、0.47 mmol、1.00 当量) 及び HCl (濃) (1 滴) の混合物を水素下、室温で 20 分間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (95 mg、47%) を褐色の固体として生じた。

【0799】

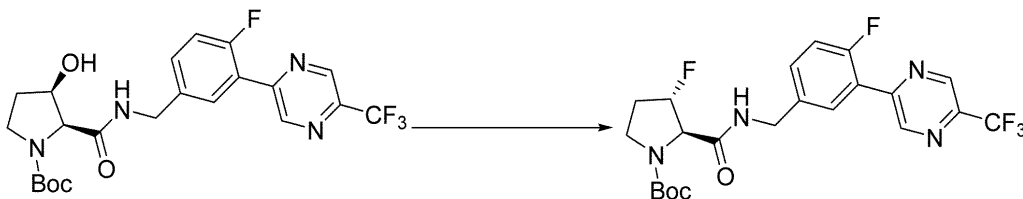
工程 3： (2S, 3R)-2-[(4-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル)メチル]カルバモイル]-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製
【化 5 1 9】



N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (2S, 3R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (90 mg、0.39 mmol、1.00 当量)、DIEA (226 mg、1.75 mmol、2.00 当量) 及び HATU (160 mg、0.42 mmol、1.20 当量) の混合物を室温で 10 分間攪拌した。次に [4-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メタンアミン (95 mg、0.35 mmol、1.00 当量) を反応混合物に加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (160 mg、85%) を明黄色の固体として生じた。

【0800】

工程 4： (2R, 3S)-3-フルオロ-2-[(4-フルオロ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル)メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製
【化 5 2 0】



DAST (220 mg、1.36 mmol、3.00 当量) をジクロロメタン (20 mL) 中の

10

20

30

40

50

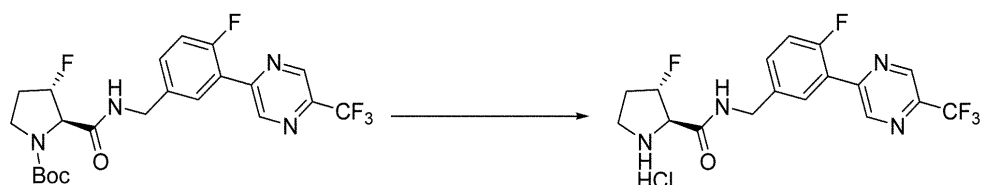
(2S, 3R) - 2 - [([4-フルオロ-3- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] フェニル] メチル) カルバモイル] - 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (220 mg、0.45 mmol、1.00 当量) の攪拌した溶液に0℃で滴下した。得られた溶液を室温で5時間攪拌し、水性NaHCO₃でクエンチした。反応溶液を酢酸エチル100 mLで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (65 mg、29%) を無色の油状物として与えた。

【0801】

工程5: (2R, 3S) - 3-フルオロ-N- ([4-フルオロ-3- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] フェニル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

10

【化521】



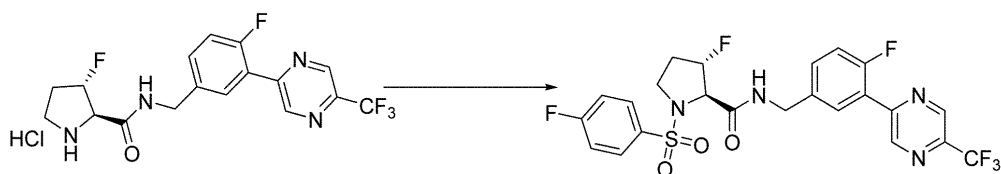
ジオキサン (6 mL) 中の (2R, 3S) - 3-フルオロ-2 - [([4-フルオロ-3- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] フェニル] メチル) カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (65 mg、0.13 mmol、1.00 当量) 及び飽和塩化水素の溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (60 mg) を褐色の固体として生じた。

20

【0802】

工程6: (2R, 3S) - 3-フルオロ-N- ([4-フルオロ-3- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] フェニル] メチル) -1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化522】



30

ジクロロメタン (5 mL) 中の (2R, 3S) - 3-フルオロ-N- ([4-フルオロ-3- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] フェニル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (60 mg、0.14 mmol、1.00 当量)、TEA (42 mg、0.42 mmol、3.00 当量) 及び4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (30 mg、0.15 mmol、1.10 当量) の混合物を室温で3時間攪拌した。DCM 50 mLで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:2) で溶離した。その結果、標記化合物 (23.7 mg、31%) を白色の固体として生じた。

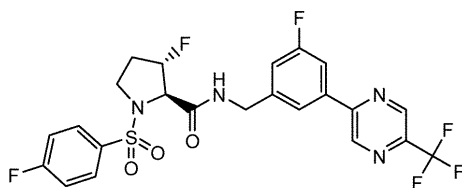
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 7.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 5.44 - 5.31 (dd, J = 50.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (d, J = 22.0 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 2H)。

【0803】

50

実施例 98： (2R, 3S) - 3-フルオロ-N-([3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化 5 2 3】

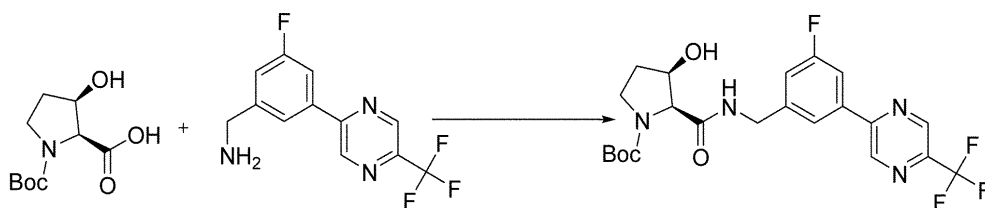


10

【0804】

工程 1： (2S, 3R) - 2-[([3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル)カルバモイル]-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 5 2 4】



20

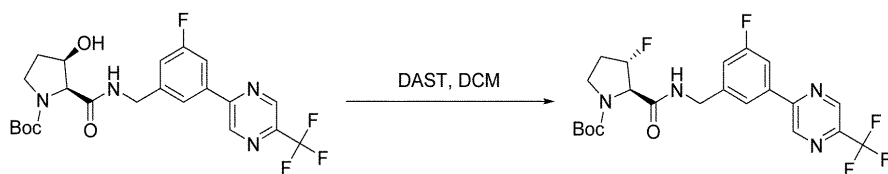
N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の (2S, 3R) - 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (358 mg、1.55 mmol、1.00 当量)、[3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メタンアミン (420 mg、1.55 mmol、1.00 当量)、DIEA (1 g、7.74 mmol、5.00 当量) 及び HATU (707 mg、1.86 mmol、1.20 当量) の混合物を室温で一晩間攪拌した。次に反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離した。その結果、標記化合物 (400 mg、53%) を白色の固体として生じた。

30

【0805】

工程 2： (2R, 3S) - 3-フルオロ-2-[([3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 5 2 5】



40

DAST (81 mg、0.50 mmol、1.20 当量) をジクロロメタン (20 mL) 中の (2S, 3R) - 2-[([3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル)カルバモイル]-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg、0.41 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を水/氷浴中 5℃で 1 時間攪拌した。次に反応を飽和重炭酸ナトリ

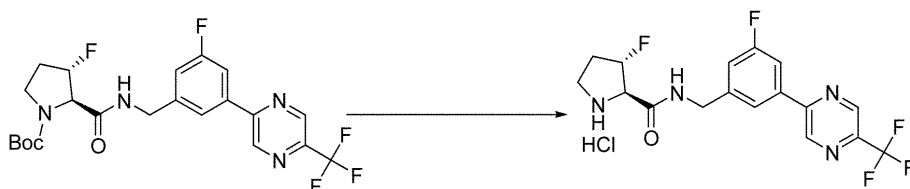
50

ウム溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）で溶離した。その結果、標記化合物（１００mg、５０％）を無色の油状物として生じた。

【０８０６】

工程３： （２Ｒ，３Ｓ）－３－フルオロ－Ｎ－〔３－フルオロ－５－〔５－（トリフルオロメチル）ピラジニン－２－イル〕フェニル〕ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩の調製

【化５２６】



10

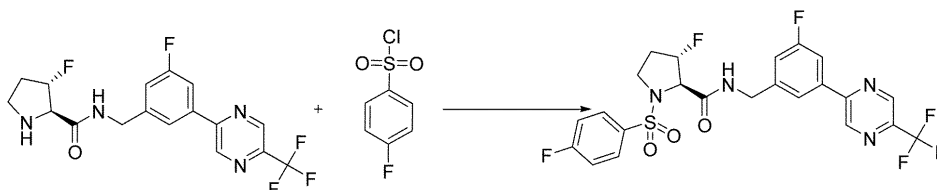
１，４－ジオキサン中の飽和ＨＣｌ（２０mL）中の（２Ｒ，３Ｓ）－３－フルオロ－２－（〔３－フルオロ－５－〔５－（トリフルオロメチル）ピラジニン－２－イル〕フェニル〕カルバモイル）ピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（１００mg、０．２１mmol、１．００当量）の溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物（７５mg、８７％）を白色の固体として与えた。

20

【０８０７】

工程４： （２Ｒ，３Ｓ）－３－フルオロ－Ｎ－（〔３－フルオロ－５－〔５－（トリフルオロメチル）ピラジニン－２－イル〕フェニル〕メチル）－１－〔（４－フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

【化５２７】



30

ジクロロメタン（２０mL）中の（２Ｒ，３Ｓ）－３－フルオロ－Ｎ－（〔３－フルオロ－５－〔５－（トリフルオロメチル）ピラジニン－２－イル〕フェニル〕メチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（７５mg、０．１８mmol、１．００当量）、ＴＥＡ（１８２mg、１．８０mmol、１０．１０当量）及び４－フルオロベンゼン－１－スルホニルクロリド（５３mg、０．２７mmol、１．５０当量）の混合物を室温で２時間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しジクロロメタン／メタノール（１０：１）で溶離して、標記化合物（３２．２mg、３３％）を白色の固体として与えた。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 - 9.05 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 3H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 5.24 - 5.11 (d, J = 52.4Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 2H)。

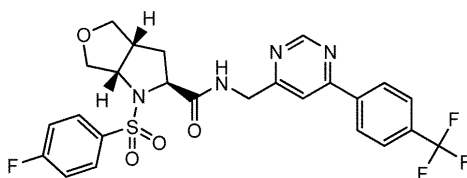
【０８０８】

実施例９９及び実施例１００：（２Ｓ，３aＲ，６aＳ）－１－〔（４－フルオロベンゼン）スルホニル〕－Ｎ－（〔６－〔４－（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン－４－イル〕メチル）－ヘキサヒドロ－１H－フロ〔３，４－b〕ピロール－２－カルボキ

50

サミド

【化528】

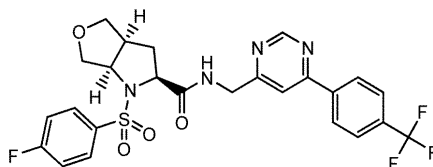


【0809】

及び(2S, 3aS, 6aR)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-2-カルボキサミドの調製

10

【化529】

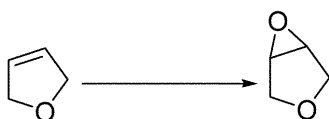


【0810】

工程1: 3, 6-ジオキサビシクロ[3.1.0]ヘキサンの調製

20

【化530】



m-CPBA (88 g、509.95 mmol、1.20 当量) をジクロロメタン (300 mL) 中の 2, 5-ジヒドロフラン (30 g、428.02 mmol、1.00 当量) の溶液に数バッチで約 0 °C で加えた。室温で 12 時間後、得られた溶液を飽和 Na_2SO_3 で希釈し、室温で 0.5 時間攪拌した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、低温で減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (30 g、粗) を無色の油状物として生じた。

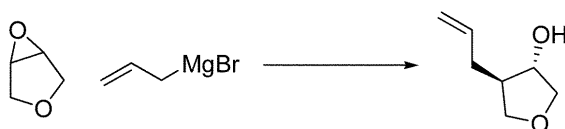
30

【0811】

工程2: (3R, 4S)-4-(プロパー-2-エン-1-イル)オキシラン-3-オール

の調製

【化531】



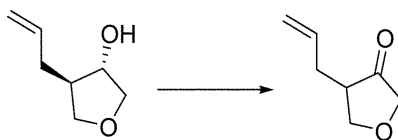
40

ブromo (プロパー-2-エン-1-イル) マグネシウム (300 mL、2.06 mol、2.00 当量) をテトラヒドロフラン (100 mL) 中の 3, 6-ジオキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン (12.9 g、149.84 mmol、1.00 当量) 及び CuI (2.85 g、14.96 mmol、0.10 当量) の混合物に窒素下、0-5 °C で滴下した。得られた溶液を 0 °C で 3 時間攪拌し、 NH_4Cl (水性) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:6) で溶離して、標記化合物 (5 g、26%) を明黄色の油状物として与えた。

【0812】

50

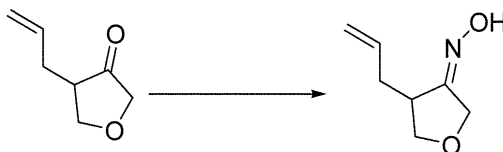
工程 3： 4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-オンの調製
【化 5 3 2】



ジクロロメタン（160 mL）中の（3S, 4R）-4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-オール（3.5 g、27.31 mmol、1.00 当量）及び PCC（13 g、60.31 mmol、2.00 当量）の混合物を室温で 12 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（2.0 g、58%）を灰色液体として生じた。

【0813】

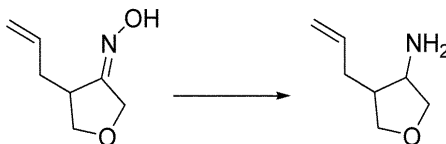
工程 4： N-〔（3Z）-4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-イリデン〕ヒドロキシルアミンの調製
【化 5 3 3】



エタノール（50 mL）中の 4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-オン（2.25 g、17.84 mmol、1.00 当量）、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ （2.46 g、35.40 mmol、2.00 当量）及びピリジン（1.4 g、17.48 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し、酢酸エチル/石油エーテル（1:10）で溶離して、標記化合物（1.3 g、52%）を無色の油状物として与えた。

【0814】

工程 5： 4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-アミンの調製
【化 5 3 4】



LiAlH_4 （1.186 g、31.25 mmol、3.00 当量）をテトラヒドロフラン（25 mL）中の N-〔（3Z）-4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-イリデン〕ヒドロキシルアミン（1.17 g、8.29 mmol、1.00 当量）の溶液に窒素下、0-5℃でバッチ式に加えた。得られた溶液を室温で 1 時間、45℃で 2 時間攪拌した。次に反応を水性 Na_2SO_4 でクエンチした。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（1.46 g、粗）を無色の液体として生じた。

【0815】

工程 6： 4-フルオロ-N-〔4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-イル〕ベンゼン-1-スルホンアミドの調製

10

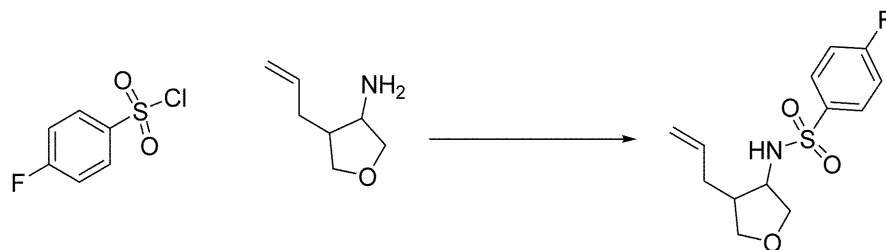
20

30

40

50

【化 5 3 5】



10

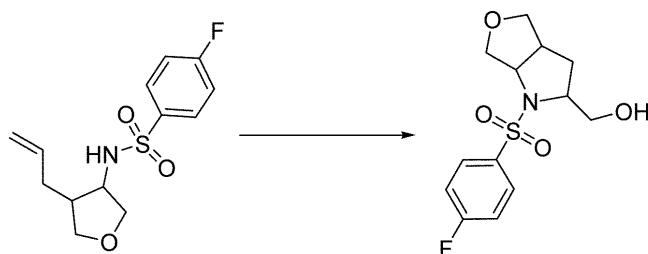
テトラヒドロフラン（50 mL）中の 4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-アミン（1.35 g、10.61 mmol、1.00 当量）、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（1.65 g、8.48 mmol、0.80 当量）、TEA（2.14 g、21.15 mmol、2.00 当量）及び 4-ジメチルアミノピリジン（50 mg、0.41 mmol、0.05 当量）の溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：9）で溶離して、標記化合物（1.46 g、48%）を橙色の油状物として与えた。

【0816】

工程 7： [1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-b]ピロール-2-イル]メタノールの調製

20

【化 5 3 6】



30

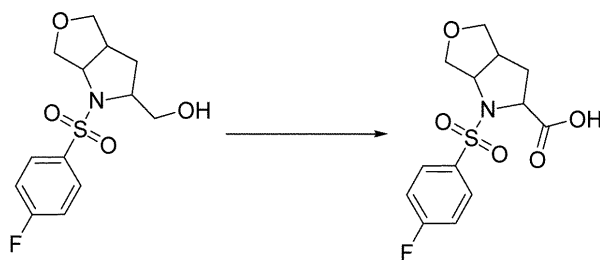
水（15 mL）／MeCN（30 mL）中の 4-フルオロ-N-[4-（プロパー 2-エン-1-イル）オキシラン-3-イル]ベンゼン-1-スルホンアミド（1.57 g、5.50 mmol、1.00 当量）、一過硫酸カリウム（6.77 g、11.01 mmol、2.00 当量）及び TsOH（105.8 mg、0.61 mmol、0.10 当量）の混合物を 50℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：3）で溶離して、標記化合物（700 mg、42%）を明黄色の油状物として与えた。

【0817】

40

工程 8： オフホワイトとしての 1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-b]ピロール-2-カルボン酸の調製

【化 5 3 7】



10

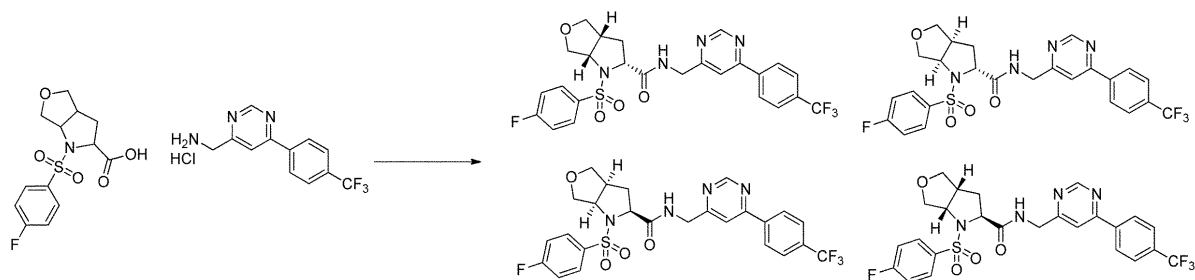
アセトン（40 mL）中の〔1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3, 4-b〕ピロール-2-イル〕メタノール（700 mg、2.32 mmol、1.00 当量）の溶液を硫酸（1 mL）を含有する水（5 mL）中の CrO_3 （1.163 g、11.63 mmol、5.00 当量）の溶液と混合した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。次に反応をメタノールでクエンチした。15分後、混合物をブライン200 mLに注いだ。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（630 mg、86%）をオフホワイトの固体として生じた。

【0818】

20

工程9：（2S, 3aR, 6aS）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-N-（〔6-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3, 4-b〕ピロール-2-カルボキサミド及び（2R, 3aS, 6aR）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-N-（〔6-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3, 4-b〕ピロール-2-カルボキサミドの調製

【化 5 3 8】



30

N, N-ジメチルホルムアミド（25 mL）中の1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3, 4-b〕ピロール-2-カルボン酸（600 mg、1.90 mmol、1.00 当量）、HATU（794.2 mg、2.09 mmol、1.10 当量）、DIEA（735.3 mg、5.69 mmol、3.00 当量）及び〔6-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン塩酸塩（550 mg、1.90 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：3）で溶離した。キラル分取HPLCによって混合物を分離して、（2S, 3aR, 6aS）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-N-（〔6-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3, 4-b〕ピロール-2-カルボキサミド（47.9 mg、5%）を白色の固体として与えた。 $t_R = 4.84$ 分（修復IA（CHIRALPAK IA）、 0.46×10 cm、 $5 \mu\text{m}$ 、ヘキサン（0.1% TEA）：EtOH = 50：50、1.0 mL/分）。

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.28 - 8.26 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 3H), 7.77 - 7.74 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H)。

【0819】

(2R, 3aS, 6aR) - 1 - [(4-フルオロベンゼン)スルホニル] - N - ([6 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル) - ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-2-カルボキサミド (51.5 mg, 5%) もまた白色の固体として単離した。 $t_R = 12.96$ 分 (Lux Cellulose-4, 0.46×15 cm, $5 \mu\text{m}$, ヘキサン (0.1% TEA) : EtOH = 50 : 50, 1.0 mL/分)

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 8.36 - 8.34 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.83 (b, 1H), 7.76 - 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 4.85 - 4.64 (m, 2H), 4.42 - 4.38 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H)。

【0820】

(2S, 3aS, 6aR) - 1 - [(4-フルオロベンゼン)スルホニル] - N - ([6 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル) - ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-2-カルボキサミド (36 mg, 3%) を白色の固体として単離した。 $t_R = 3.27$ 分 (修復IA (CHIRALPAK IA), 0.46×10 cm, $5 \mu\text{m}$, ヘキサン (0.1% TEA) : EtOH = 50 : 50, 1.0 mL/分)。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.28 - 8.26 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 3H), 7.77 - 7.74 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 4.62 - 4.61 (m, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H)。

【0821】

(2R, 3aR, 6aS) - 1 - [(4-フルオロベンゼン)スルホニル] - N - ([6 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル) - ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-2-カルボキサミド (34.3 mg, 3%) を白色の固体として単離した。 $t_R = 6.60$ 分 (Lux Cellulose-4, 0.46×15 cm, $5 \mu\text{m}$, ヘキサン (0.1% TEA) : EtOH = 50 : 50, 1.0 mL/分)。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (q, 2H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 4.86 - 4.64 (m, 2H), 4.42 - 4.38 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 2.86 - 2.82 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H)。

【0822】

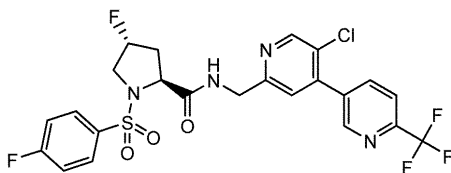
上記化合物の二環式環についての立体化学を便宜的に帰属した。2-プロリンの立体化学は示す通りである。

40

【0823】

実施例101: (2S, 4R) - N - ([5-クロロ-4 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル) - 4-フルオロ-1 - [(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

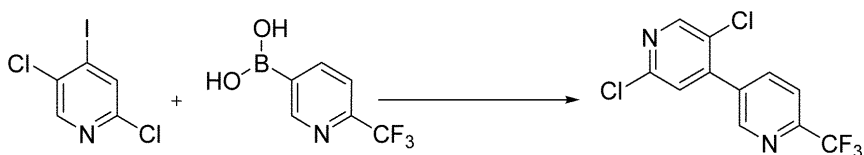
【化 5 3 9】



【0 8 2 4】

工程 1： 2, 5-ジクロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジンの調製

【化 5 4 0】

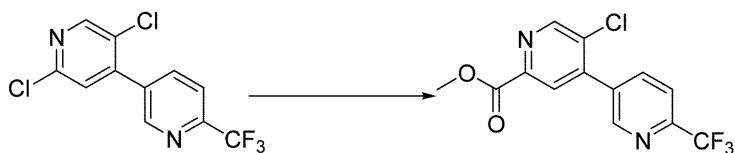


2, 5-ジクロロ-4-ヨードピリジン (10 g、36.511 mmol、1.00 当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] ボロン酸 (6.7 g、35.094 mmol、1.00 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (2.67 g、3.649 mmol、0.10 当量)、1, 4-ジオキサン (250 mL)、炭酸カリウム (15 g、108.534 mmol、3.00 当量) 及び水 (25 mL) の混合物を窒素下、80℃で12時間攪拌した。固体を濾別し、溶液を減圧下で濃縮した。酢酸エチルに残留物を溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:20) で溶離した。その結果、標記化合物 (9.9 g、93%) を白色の固体として生じた。

【0 8 2 5】

工程 2： 5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチルの調製

【化 5 4 1】



2, 5-ジクロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン (8.8 g、30.027 mmol、1.00 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (2.2 g、3.007 mmol、0.10 当量)、メタノール (120 mL)、TEA (9.1 g、89.930 mmol、2.995 当量) の混合物を窒素下、60℃で12時間攪拌した。固体を濾別した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離した。その結果、標記化合物 (4.5 g、47%) を白色の固体として生じた。

【0 8 2 6】

工程 3： [5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタノールの調製

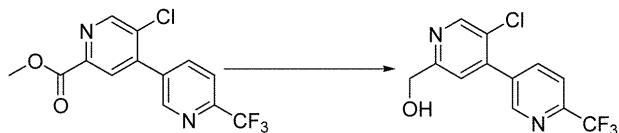
10

20

30

40

【化 5 4 2】



D I B A L - H (4 7 . 5 mL、ヘキサン中 1 M、3 . 0 0 当量) をジクロロメタン (2 0 0 mL) 中の 5 - クロロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (5 . 0 g、1 5 . 7 9 0 mmol、1 . 0 0 当量) の溶液に窒素下、 -70°C で滴下した。得られた溶液を -70°C で 3 0 分間攪拌した。次に反応を -70°C でメタノールでクエンチし、次に 0°C で NaBH_4 (0 . 9 g) を加えた。 0°C で 1 0 分後、次に混合物を 0°C で 1 N H C l でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (1 : 1) で溶離した。その結果、標記化合物 (4 . 2 g、9 2 %) を明黄色の固体として生じた。

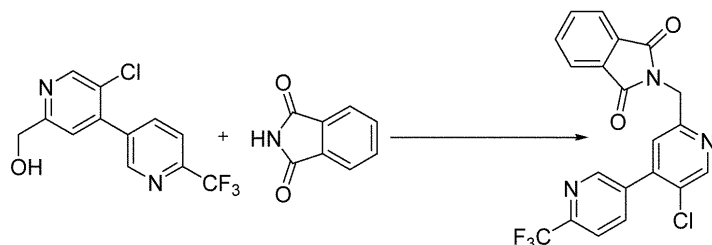
10

【 0 8 2 7】

工程 4 : 2 - ([5 - クロロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製

20

【化 5 4 3】



30

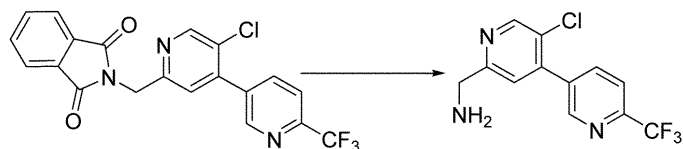
D I A D (6 . 0 g、2 9 . 6 7 2 mmol、1 . 9 9 2 当量) をテトラヒドロフラン (2 0 0 mL) 中の [5 - クロロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メタノール (4 . 3 g、1 4 . 8 9 7 mmol、1 . 0 0 0 当量)、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (4 . 4 g、2 9 . 9 0 5 mmol、2 . 0 0 8 当量) 及び PPh_3 (7 . 8 g、2 9 . 7 3 9 mmol、1 . 9 9 6 当量) の混合物に窒素下、 0°C で滴下した。室温で 1 2 時間後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (1 : 1 0) で溶離した。その結果、標記化合物 (6 . 0 g、9 6 %) をオフホワイトの固体として生じた。

40

【 0 8 2 8】

工程 5 : [5 - クロロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メタンアミンの調製

【化 5 4 4】



50

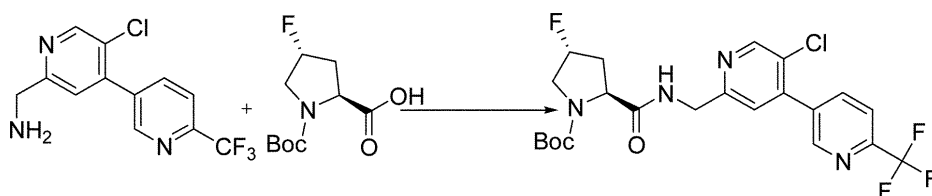
2-([5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(6.0g、14.362mmol、1.000当量)、メタノール(150mL)及びNH₂NH₂・H₂O(7.2g、143.826mmol、10.014当量)の混合物を室温で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し酢酸エチルに残留物を溶解した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(7.5g)を明黄色の固体として生じた。

【0829】

工程6： (2S, 4R)-2-[(5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

10

【化545】



20

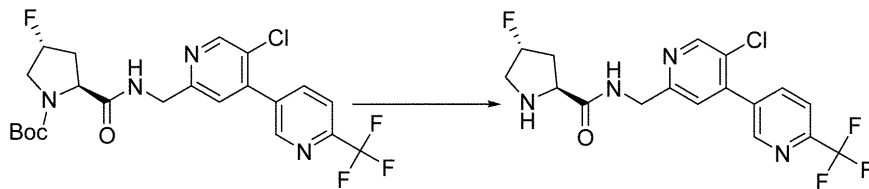
(2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸(4.1g、17.579mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)、DIEA(4.5g、34.818mmol、1.98当量)、HATU(7.9g、20.777mmol、1.18当量)、及び[5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン(7.5g、26.072mmol、1.48当量)の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離した。その結果、標記化合物(4.5g、51%)をオフホワイトの固体として生じた。

30

【0830】

工程7： (2S, 4R)-N-([5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化546】



40

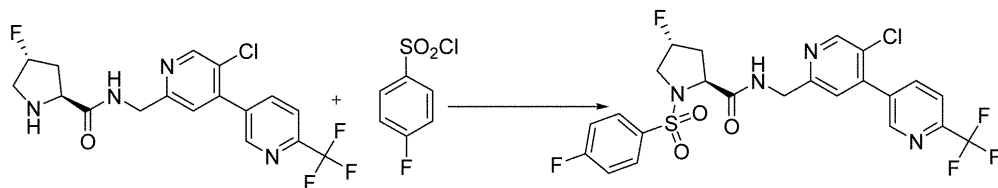
ジクロロメタン(100mL)中の(2S, 4R)-2-[(5-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.5g、6.960mmol、1.00当量)及びトリフルオロ酢酸(20mL)の溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解した。溶液のpH値を飽和重炭酸ナトリウムで8に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(2.5g、89%)をオフホワイトの固体として生じた。

50

【0831】

工程 8： (2S, 4R) - N - ([5-クロロ-4- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ピリジン-2-イル] メチル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド

【化547】



10

(2S, 4R) - N - ([5-クロロ-4- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ピリジン-2-イル] メチル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド (2.5 g、6.207 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (100 mL)、TEA (1.9 g、18.777 mmol、3.025 当量) 及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.3 g、6.680 mmol、1.08 当量) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶離した。粗生成物を酢酸エチルから再結晶化によって精製して標記化合物 (2.66 g、76%) を白色の固体として与えた。

20

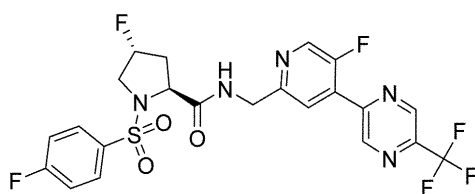
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 7.67 - 7.64 (br, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 5.13 - 5.00 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.30 - 4.26 (m, 1H), 3.94 - 3.61 (m, 2H), 2.55 - 2.21 (m, 2H)。

【0832】

実施例 102： (2S, 4R) - 4-フルオロ-N - ([5-フルオロ-4- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピリジン-2-イル] メチル) - 1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【化548】

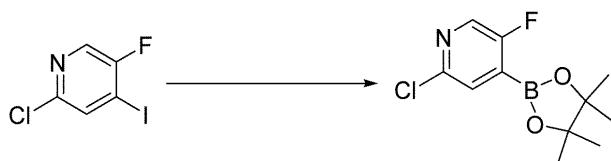


【0833】

工程 1： 2-クロロ-5-フルオロ-4- (テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジンの調製

40

【化549】



1, 4-ジオキササン (4 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン (500 mg、1.94 mmol、1.00 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1, 3, 2-ジオキサボロラン (

50

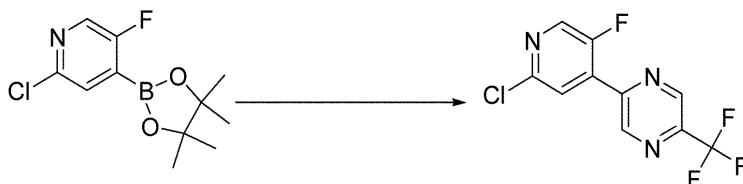
544 mg、2.14 mmol、1.10 当量)、K O A c (572 mg、5.83 mmol、3.00 当量) 及び P d (d p p f) C l₂ (142 mg、0.19 mmol、0.10 当量) の混合物を窒素下、100℃で14時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル(1:5)で溶離して、標記化合物(272 mg)を黄色の固体として与えた。

【0834】

工程2: 2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピラジンの調製

【化550】

10



水(2 mL)／1,4-ジオキサン(20 mL)中の2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)ボロン酸(3 g、17.11 mmol、3.10 当量)、2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(1 g、5.48 mmol、1.00 当量)、P d (d p p f) C l₂ (200 mg、0.27 mmol、0.05 当量) 及び炭酸カリウム(2.26 g、16.35 mmol、3.00 当量)の混合物を窒素下、75℃で14時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル(1:10)で溶離した。その結果、標記化合物(500 mg、33%)を白色の固体として生じた。

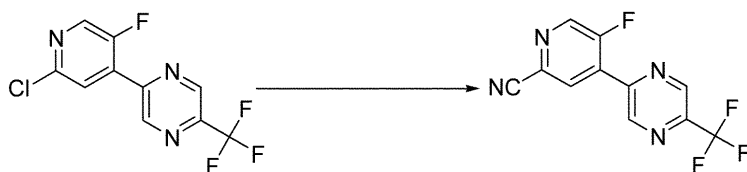
20

【0835】

工程3: 5-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化551】

30



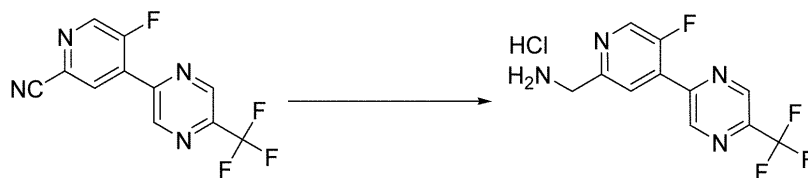
N,N-ジメチルホルムアミド10 mL中の2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(500 mg、1.80 mmol、1.00 当量)、Z n (C N)₂ (253 mg、2.15 mmol、1.20 当量)、P d₂ (d b a)₃・C H C l₃ (186 mg、0.18 mmol、0.10 当量) 及び d p p f (200 mg、0.36 mmol、0.20 当量) の混合物を100℃で窒素下に1時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル(1:10)で溶離して、標記化合物(250 mg、52%)を黄色の固体として与えた。

40

【0836】

工程4: [5-フルオロ-4-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 5 5 2】



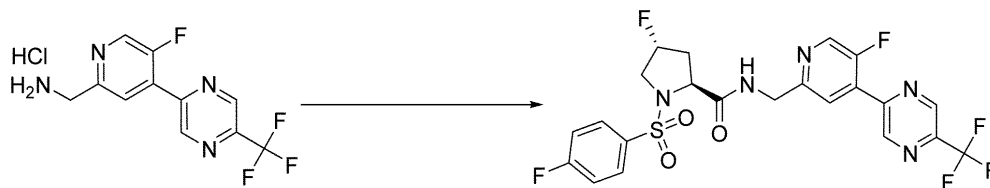
20 mLのメタノール中の5-フルオロ-4-〔5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル(200 mg、0.75 mmol、1.00当量)、パラジウム炭素(50 mg)及び塩化水素(0.5 mL、濃)の懸濁液を水素下、室温で1分間攪拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し標記化合物(120 mg)を褐色の固体として与えた。

10

【0837】

工程5： (2S, 4R)-4-フルオロ-N-〔〔5-フルオロ-4-〔5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕メチル〕-1-〔(4-フルオロベンゼン)スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 5 3】



20

テトラヒドロフラン3 mL中の(2S, 4R)-4-フルオロ-1-〔(4-フルオロベンゼン)スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸(47 mg、0.16 mmol、1.00当量)、〔5-フルオロ-4-〔5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル〕ピリジン-2-イル〕メタンアミン塩酸塩(50 mg、0.16 mmol、1.00当量)、HATU(74 mg、0.19 mmol、1.20当量)、及びDIEA(63 mg、0.49 mmol、3.00当量)の混合物を室温で14時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製して標記化合物(19.7 mg、22%)を白色の固体として与えた。

30

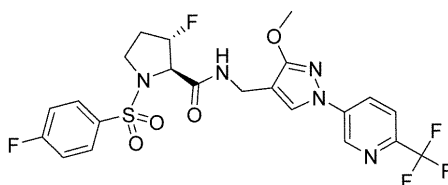
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 - 7.90 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.13 - 5.0 (d, $J = 39$ Hz, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (t, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 1H)。

【0838】

実施例103： (2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((3-メトキシ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

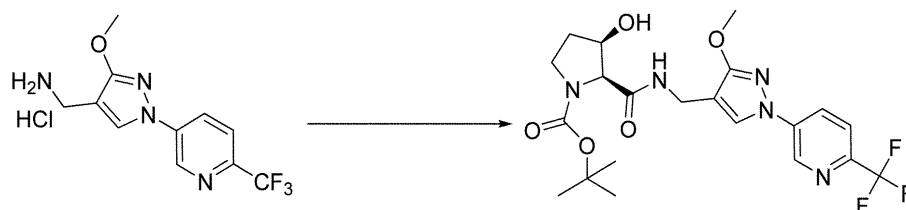
【化 5 5 4】



【0839】

50

工程 1: (2S, 3S) - 3-ヒドロキシ-2-[([3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製
【化555】



10

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (2S, 3S) - 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (108 mg、0.47 mmol、1.20 当量)、HATU (222 mg、0.58 mmol、1.50 当量)、DIEA (151 mg、1.17 mmol、3.00 当量)、及び ([3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (120 mg、0.39 mmol、1.00 当量) の溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:4) で溶離して、標記化合物 (150 mg、79%) を明黄色の固体として与えた。

20

【0840】

工程 2: (2R, 3S) - 3-フルオロ-2-[([3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製
【化556】



30

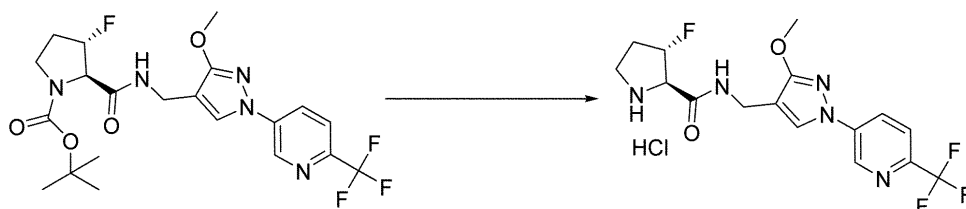
DAST (109 mg、0.48 mmol、3.00 当量) をジクロロメタン (10 mL) 中の (2S, 3R) - 3-ヒドロキシ-2-[([3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (110 mg、0.23 mmol、1.0 当量) の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を0℃で15分間攪拌した。反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (65 mg、59%) を明黄色の固体として与えた。

40

【0841】

工程 3: (2R, 3S) - 3-フルオロ-N-([3-メトキシ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 5 5 7】



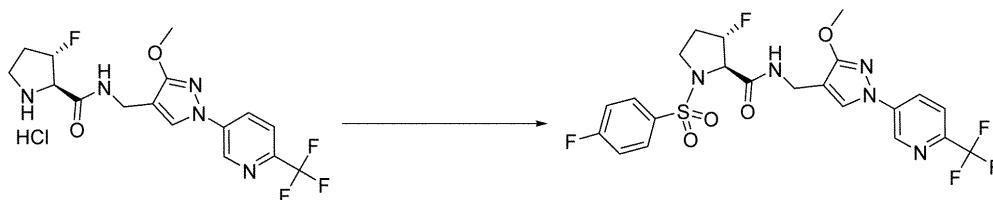
(2R, 3S) - 3-フルオロ-2- [([3-メトキシ-1- [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 1H-ピラゾール-4-イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (65mg、0.13mmol、1.00当量) 及び 1,4-ジオキササン (5mL) 中の飽和HClの混合物。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物 (61mg) を黄色の油状物として与えた。

10

【0842】

工程4: (2R, 3S) - 3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル) - N- ((3-メトキシ-1- (6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 5 8】



20

ジクロロメタン (3mL) 中の (2R, 3S) - 3-フルオロ-N- ([3-メトキシ-1- [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 1H-ピラゾール-4-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (50mg、0.12mmol、1.00当量)、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (25mg、0.13mmol、1.10当量)、4-ジメチルアミノピリジン (1mg、0.01mmol、0.10当量) 及びTEA (30mg、0.30mmol、1.00当量) の溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。HPLC分取によって残留物を精製し標記化合物 (29.53mg) を白色の固体として与えた。

30

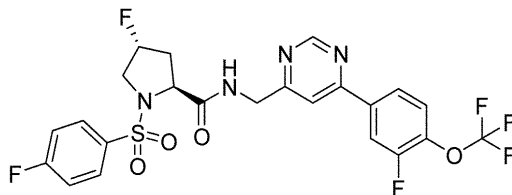
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 5.38 - 5.26 (d, J = 50.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.15 - 1.85 (m, 2H)。

40

【0843】

実施例104: (2S, 4R) - 4-フルオロ-N- ([6- [3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル] メチル) - 1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 5 9】

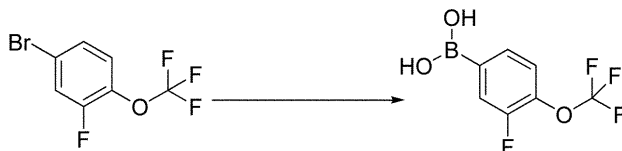


【0 8 4 4】

工程 1： [3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸の調製

【化 5 6 0】

10



n-BuLi (2.3 mL、ヘキサン中 2.5 M、1.50 当量) をテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ) ベンゼン (1 g、3.86 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、 -78°C で滴下した。 -78°C で 1 時間後、トリス (プロパン-2-イル) ホウ酸塩 (1.1 g、5.85 mmol、1.50 当量) を -78°C で滴下した。得られた溶液を室温で 14 時間攪拌し、3N NaOH でクエンチした。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶液の pH 値を 3N 水性塩化水素で 7 に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (1.6 g) を黄色の油状物として生じた。

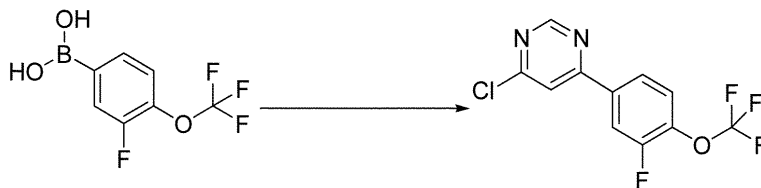
20

【0 8 4 5】

工程 2： 4-クロロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジンの調製

【化 5 6 1】

30



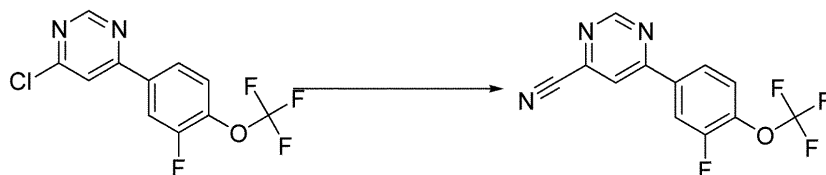
水 (1 mL) / 1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の [3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (500 mg、2.23 mmol、1.00 当量)、4, 6-ジクロロピリミジン (660 mg、4.43 mmol、2.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (82 mg、0.11 mmol、0.05 当量) 及び炭酸カリウム (616 mg、4.46 mmol、2.00 当量) の混合物を窒素下、 75°C で 14 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離して、標記化合物 (150 mg、23%) を白色の固体として与えた。

40

【0 8 4 6】

工程 3： 6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化 5 6 2】

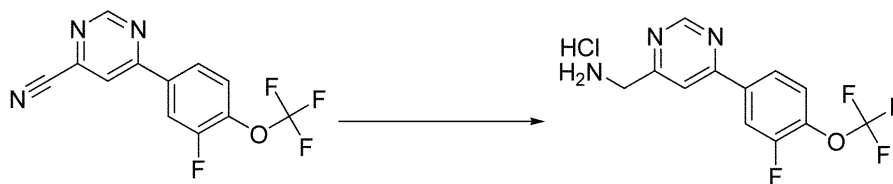


N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4-クロロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン (150 mg、0.51 mmol、1.00 当量)、Zn(CN)₂ (72 mg、0.61 mmol、1.20 当量)、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (53 mg、0.05 mmol、0.10 当量) 及び dppe (57 mg、0.10 mmol、0.20 当量) の混合物を窒素下、100℃で1時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離した。その結果、標記化合物 (120 mg、83%) を黄色の固体として生じた。

【0847】

工程 4: [6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 5 6 3】

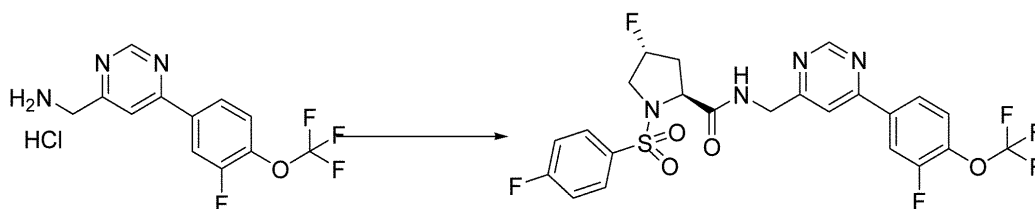


メタノール (20 mL) 中の 6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボニトリル (120 mg、0.42 mmol、1.00 当量)、パラジウム炭素 (40 mg、0.38 mmol、0.90 当量) 及び塩化水素 (6M, 0.1 mL) の混合物を水素下、室温で20分間攪拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し標記化合物 (133 mg、97%) を褐色の固体として与えた。

【0848】

工程 4: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 6 4】



テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (119 mg、0.41 mmol、1.00 当量)、[6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (133 mg、0.41 mmol、1.00 当量)、ED

C I (158 mg、0.82 mmol、2.00 当量)、H O B T (61 mg、0.45 mmol、1.10 当量) 及び D I E A (159 mg、1.23 mmol、3.00 当量) の混合物を室温で 14 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 H P L C によって粗生成物を精製し標記化合物 (6.6 mg、3%) を白色の固体として与えた。

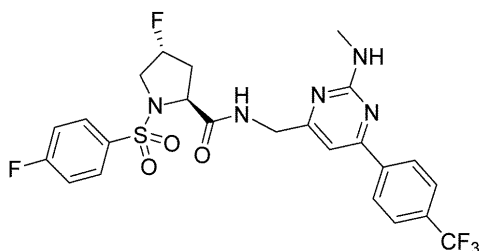
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.17 - 4.90 (m, 2H), 4.61 - 4.54 (dd, $J = 3.9$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.96 - 3.66 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 1H)。

10

【0849】

実施例 105: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[[2-(メチルアミノ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化565】

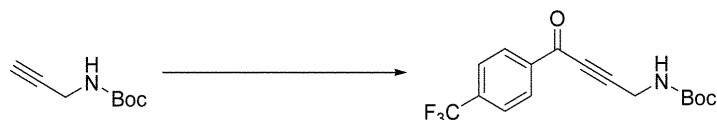


20

【0850】

工程 1: N-[4-オキソ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタ-2-イン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化566】



30

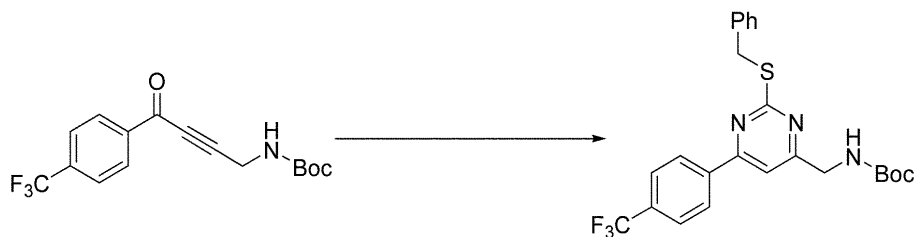
T H F (150 mL) 中の N-(プロパー-2-イン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (5 g、32.22 mmol、1.0 当量)、P d (P P h₃)₂ C l₂ (2.25 g、3.21 mmol、0.10 当量)、C u I (1.84 g、9.66 mmol、0.20 当量)、4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (6.5 g、31.17 mmol、1.00 当量) 及び T E A (3.2 g、31.62 mmol、1.0 当量) の混合物を室温で 20 分間攪拌した。固体を濾別し液体を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離した。その結果、標記化合物 (10 g、98%) を褐色の固体として生じた。

40

【0851】

工程 2: N-[[2-(ベンジルスルファニル)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 5 6 7】



10

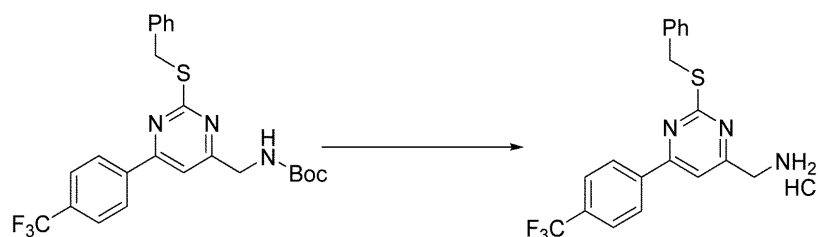
CH₃CN (150 mL) 中の N-〔4-オキソ-4-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕ブター-2-イン-1-イル〕カルバミン酸tert-ブチル (10 g、30.55 mmol、1.0 当量)、ベンジルカルバミイミドチオアート塩酸塩 (6.3 g、31.08 mmol、1.00 当量) 及び炭酸カリウム (6.35 g、45.95 mmol、1.50 当量) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離した。その結果、標記化合物 (7 g、48%) を黄色の固体として生じた。

【0852】

工程 3: 〔2-(ベンジルスルファニル)-6-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン塩酸塩の調製

20

【化 5 6 8】



30

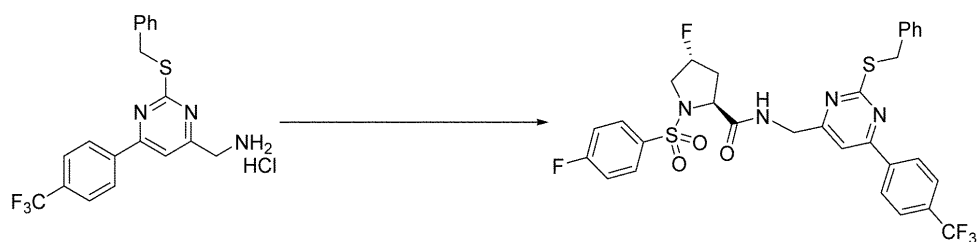
1,4-ジオキササン (50 mL) 中の N-〔〔2-(ベンジルスルファニル)-6-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル〕カルバミン酸tert-ブチル (3 g、6.31 mmol、1.00 当量) 及び飽和 HCl の溶液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過により回収した。その結果、標記化合物 (2.5 g、96%) を明褐色の固体として生じた。

【0853】

工程 4: (2S,4R)-N-〔〔2-(ベンジルスルファニル)-6-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル〕-4-フルオロ-1-〔(4-フルオロベンゼン)スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化 5 6 9】



50

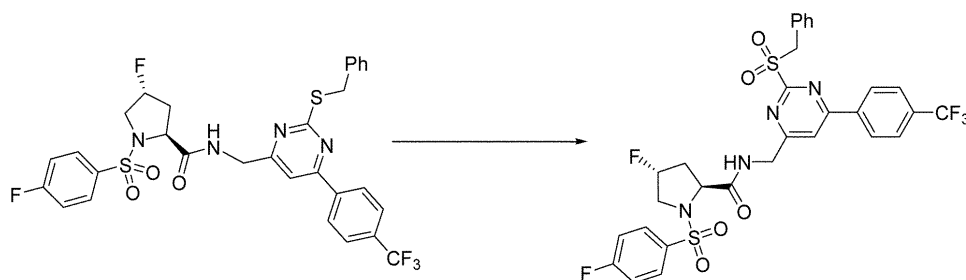
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (276.5 mg、0.95 mmol、1.00 当量)、HATU (433 mg、1.14 mmol、1.20 当量)、DIEA (367.5 mg、2.84 mmol、3.0 当量)、及び [2-(ベンジルスルファニル)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (400 mg、0.97 mmol、1.00 当量) の溶液を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチル 50 mL で希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (360 mg、57%) を明黄色の油状物として与えた。

10

【0854】

工程5: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[[2-(フェニルメタン)スルホニル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化570】



20

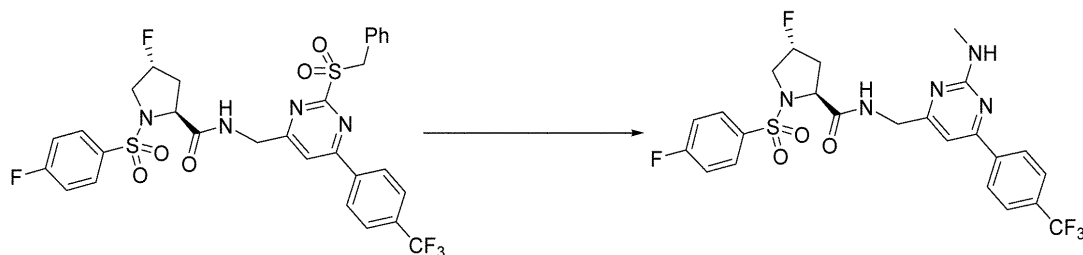
ジクロロメタン (30 mL) 中の (2S, 4R)-N-[[2-(ベンジルスルファニル)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド (360 mg、0.55 mmol、1.00 当量) 及び m-CPPA (385 mg、2.23 mmol、4.00 当量) の溶液を室温で6時間攪拌した。得られた混合物をDCM 50 mL で希釈し、水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (2:3) で溶離した。その結果、標記化合物 (260 mg、69%) を無色の油状物として生じた。

30

【0855】

工程6: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[[2-(メチルアミノ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化571】



40

CH₃CN (15 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[[2-(フェニルメタン)スルホニル-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (100 mg、0.15 mmol、1.00 当量) 及び CH₃NH₂ (100 mg、3.22

50

mmol、21.00当量)の混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製し標記化合物(41.7mg、51%)を白色の固体として与えた。

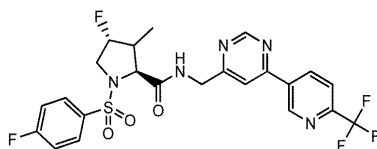
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 - 8.19 (m, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 3H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.13 - 5.00 (d, $J = 52.0$ Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H)。

【0856】

実施例106: (2S, 3R, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-3-メチル-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【化572】



【0857】

工程1: (2S, 4R) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジル2-エチルの調製

20

【化573】



ジクロロメタン(50mL)中のCbz-Cl(70g、410.33mmol、2.00当量)をジクロロメタン(400mL)中の(2S, 4R) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸エチル塩酸塩(40g、204.45mmol、1.00当量)及びTEA(83g、820.24mmol、4.00当量)の混合物に室温で滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(2:1)で溶離して、標記化合物(60g)を明黄色の油状物として与えた。

30

【0858】

工程2: (2S, 4R) - 4-[[[4-メチルベンゼン)スルホニル]オキシ]ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジル2-エチルの調製

【化574】



40

ジクロロメタン(200mL)中の4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(24.0g、125.89mmol、1.00当量)をジクロロメタン(1L)中の(2S, 4R) - 4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-ベンジル2-エチル(18.6g、63.41mmol、0.50当量)、TEA(16.5g、163.06mmol、1.30当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(1.0g、8.19mmol)の溶液に室温で

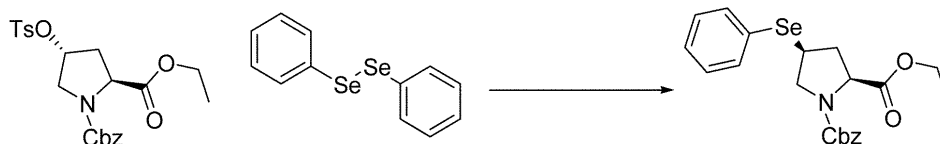
50

滴下した。得られた溶液を 30℃で 12 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／5）で溶離して、標記化合物（25 g、44％）を無色の油状物として与えた。

【0859】

工程 3： (2S, 4S) - 4 - (フェニルセラニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジル 2 - エチルの調製

【化 575】



10

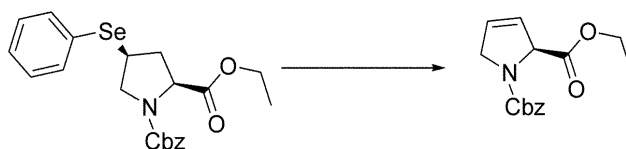
エタノール（600 mL）中の（フェニルジセラニル）ベンゼン（109 g、349.2 mmol、1.20 当量）及び NaBH₄（13 g、343.62 mmol、1.20 当量）の混合物を室温で 30 分間攪拌した。これに（2S, 4R）- 4 - [（4 - メチルベンゼン）スルホニル] オキシ] ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジル 2 - エチル（78 g、174.30 mmol、1.00 当量）を加えた。得られた溶液を一晩還流し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって酢酸エチル／石油エーテル（1／1）を用いて精製して標記化合物（32 g、42％）を無色の油状物として与えた。

20

【0860】

工程 4： (2S) - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジル 2 - エチルの調製

【化 576】



30

ピリジン（52 mg、0.66 mmol、1.40 当量）及び H₂O₂（30％、131 mg、3.85 mmol、2.50 当量）を DCM（20 mL）中の（2S, 4S）- 4 - (フェニルセラニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジル 2 - エチル（200 mg、0.46 mmol、1.00 当量）の溶液に 0℃で順次加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、DCMで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：5）で溶離した。その結果、標記化合物（100 mg、79％）を無色の油状物として生じた。

【0861】

工程 5： (2S) - 6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 3 - ジカルボン酸 3 - ベンジル 2 - エチルの調製

【化 577】



40

m - CPBA（36 g、208.62 mmol、6.00 当量）をクロロホルム（300 mL）

50

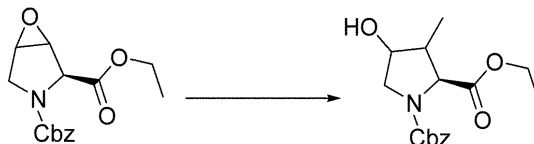
）中の（2S）-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1,2-ジカルボン酸1-ベンジル2-エチル（9.5 g、34.51 mmol、1.00当量）の攪拌した溶液に分割して加えた。得られた溶液を一晩加熱、還流した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：5）で溶離して、標記化合物（4 g、40%）を明黄色の油状物として与えた。

【0862】

工程6： 4-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジル2-エチルの調製

【化578】

10



CH₃Li（20 mL、5.00当量）をエーテル（60 mL）中のCuI（2.8 g、14.70 mmol、2.40当量）の混合物に窒素下、-10℃で滴下した。-10℃で20分後、エーテル（13 mL）中の6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,3-ジカルボン酸3-ベンジル2-エチル（1.8 g、6.18 mmol、1.00当量）の溶液を-10℃で滴下した。-10℃で1時間後、反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル／ジエチルエーテル（5：1）で溶離して、標記化合物（700 mg、37%）を明褐色の油状物として与えた。

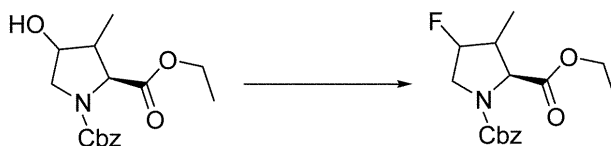
20

【0863】

工程7： （2S）-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジル2-エチルの調製

【化579】

30



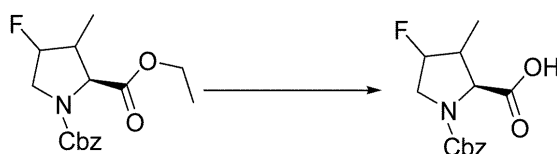
DAST（8.4 g、36.68 mmol、6.00当量）をジクロロメタン（100 mL）中の（2S）-4-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジル2-エチル（2.7 g、8.79 mmol、1.00当量）の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、DCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに流して酢酸エチル／石油エーテル（1：5）で溶離して、標記化合物（710 mg、26%）を無色の油状物として与えた。

40

【0864】

工程8： （2S）-1-〔（ベンジルオキシ）カルボニル〕-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化580】



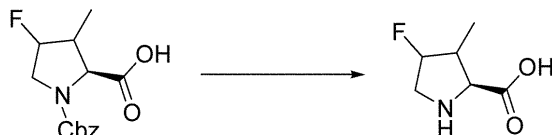
50

メタノール（30 mL）中の（2S）-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジル-2-エチル（710 mg、2.30 mmol、1.00 当量）及び LiOH（276 mg、11.52 mmol、5.00 当量）の混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈し、溶液の pH 値を希 HCl で 4 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物を粗油状物として生じた（480 mg、74%）。

【0865】

工程 9： （2S）-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸の調製
【化 581】

10

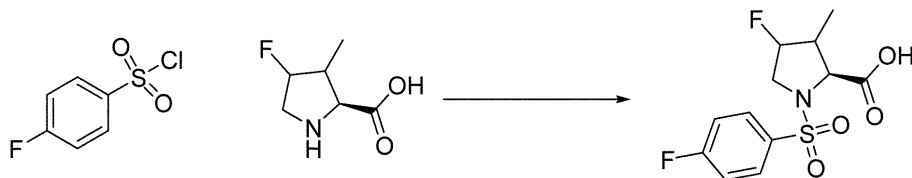


メタノール（30 mL）中の（2S）-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸（480 mg、1.71 mmol、1.00 当量）及びパラジウム炭素（50 mg）の混合物を水素下、35℃で一晩撹拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し標記化合物（250 mg）を明褐色の粗固体として与えた。

20

【0866】

工程 10： （2S）-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸の調製
【化 582】



30

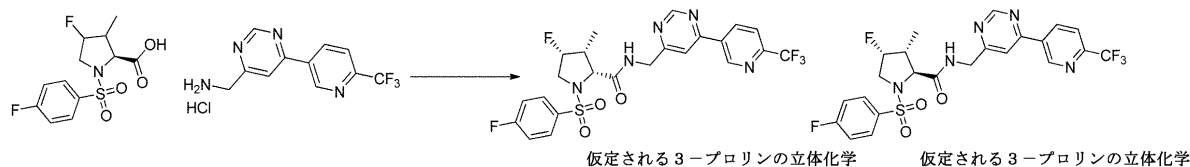
ジクロロメタン（20 mL）中の（2S）-4-フルオロ-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸（250 mg、1.70 mmol、1.00 当量）、TEA（515 mg、5.09 mmol、3.00 当量）及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（330 mg、1.70 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で 3 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈した。溶液の pH 値を水性炭酸ナトリウムで 10-11 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで洗浄した。水層の pH 値を希 HCl によって約 1 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（330 mg）を褐色の固体として生じ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

40

【0867】

工程 11： （2R, 4R）-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-3-メチル-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 8 3】



N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (2S) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (160 g、524.08 mmol、1.00 当量)、HATU (239 g、628.57 mmol、1.20 当量)、DIEA (135 g、1.04 mol、2.00 当量) 及び [6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (153 g、526.37 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (4 : 1) で溶離した。粗生成物をキラル分取 HPLC によって分離し標記化合物 (7.3 mg) を白色の固体として与えた。t_R = 5.14 分 (Lux Cellulose-4、0.46 × 5 cm、3 μm、ヘキサン : EtOH = 80 : 20、1.0 mL/分)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.89 - 4.71 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.89 - 3.64 (m, 3H), 2.51 - 2.34 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0868】

及び (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-3-メチル-N-([6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (82 mg) もまた白色の固体として単離した。t_R = 4.08 分 (Lux Cellulose-4、0.46 × 5 cm、3 μm、ヘキサン : EtOH = 80 : 20、1.0 mL/分)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.80 - 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.04 - 4.96 (dd, J = 17.7 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.71 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (dd, J = 18.0 Hz, J = 4.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.64 (m, 3H), 2.51 - 2.34 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

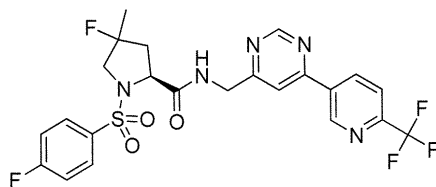
【0869】

上記2種の化合物についての3-プロリンの立体化学を便宜的に帰属した。上記2種の化合物についての2-プロリン及び4-プロリンの立体化学は示した通りである。

【0870】

実施例 107 : (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチル-N-([6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 8 4】



【0871】

工程 1 : (2S, 4R) - 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-ヒドロキシピ

10

20

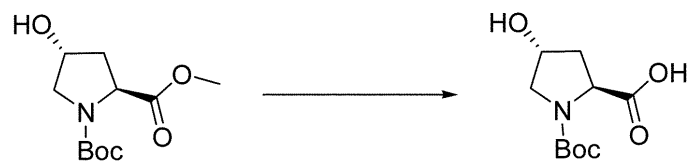
30

40

50

ロリジン-2-カルボン酸の調製

【化585】

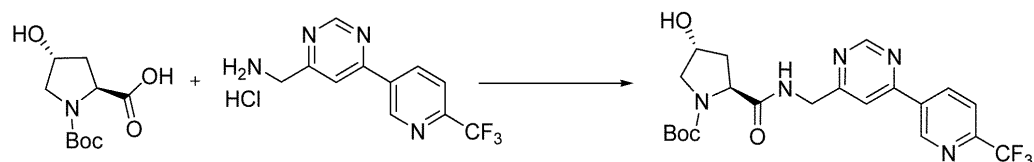


水 (50 mL) / メタノール (50 mL) 中の (2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル (6.45 g、26.30 mmol、1.00 当量) 及び LiOH (3.16 g、131.95 mmol、5.00 当量) の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。水層の pH 値を 1M の塩化水素で 4 に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (3.5 g、58%) を無色のシロップとして生じ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0872】

工程 2: (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製

【化586】

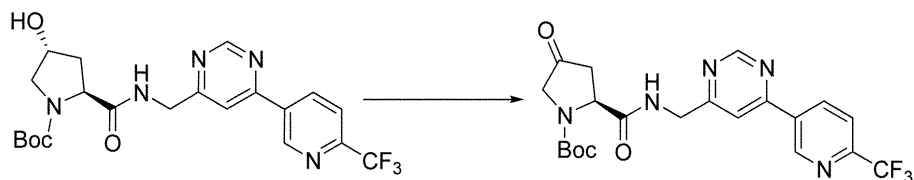


N, N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 中の (2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (3.5 g、15.14 mmol、1.00 当量)、HATU (8.6 g、22.62 mmol、1.50 当量)、DIEA (7.84 g、60.66 mmol、4.00 当量) 及び [[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (4.4 g、15.14 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で1時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン/メタノール (50:1) で溶離した。その結果、標記化合物 (6.8 g、96%) を明褐色の固体として生じた。

【0873】

工程 3: (2S)-4-オキソ-2-[[[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化587】



10

20

30

40

50

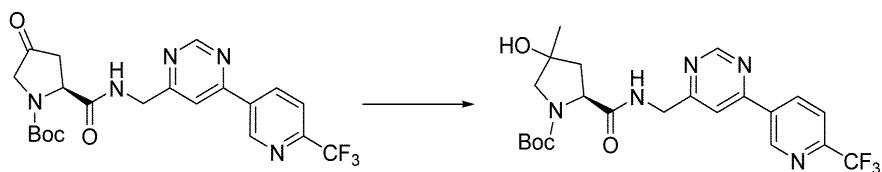
ジクロロメタン（25 mL）中の（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-[[[6-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.23 g、2.63 mmol、1.00当量）、Dess-Martin（1.34 g、3.16 mmol、1.20当量）の混合物を室温で12時間攪拌した。次に反応を水でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム溶液次にブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：10）で溶離した。その結果、標記化合物（960 mg、78%）を黄色の固体として生じた。

10

【0874】

工程4：（2S）-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-[[[6-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化588】



20

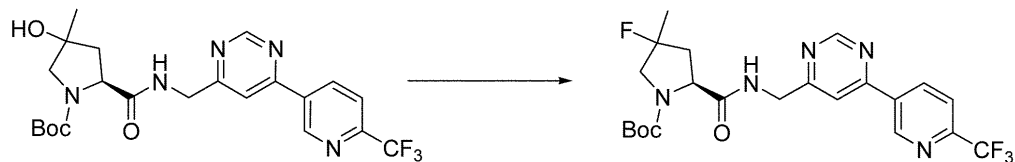
MeMgBr（1.4 mL、2.00当量）をテトラヒドロフラン（15 mL）中の（2S）-4-オキソ-2-[[[6-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（960 mg、2.06 mmol、1.00当量）の混合物に窒素下、-5℃で加えた。得られた溶液を0℃で5時間攪拌し、NH₄Clの飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン／メタノール（50：1）で溶離して、標記化合物（250 mg、25%）を黄色の固体として与えた。

30

【0875】

工程5：（2S）-4-フルオロ-4-メチル-2-[[[6-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化589】



40

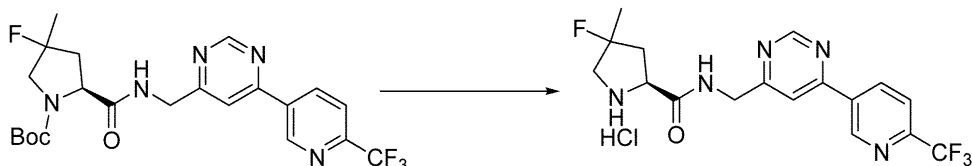
DAST（170.6 mg、0.74 mmol、3.00当量）をジクロロメタン（3 mL）中の（2S）-4-ヒドロキシ-4-メチル-2-[[[6-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（170 mg、0.35 mmol、1.00当量）の混合物に窒素下、-10℃で滴下した。得られた溶液を-10℃で1時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物を飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、橙色の固体として標記化合物を生じた（160 mg、94%）。

50

【0876】

工程6： (2S) - 4-フルオロ-4-メチル-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化590】



10

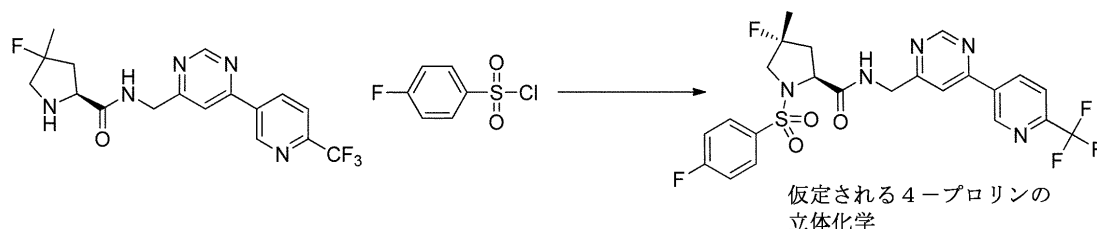
ジオキサン (5 mL) 中の (2S) - 4-フルオロ-4-メチル-2-[(6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg、0.41 mmol、1.00 当量) 及び飽和塩化水素の混合物を室温で3時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮し標記化合物 (186 mg) を橙色の固体として与えた。

【0877】

工程7： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチル-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

20

【化591】



30

ジクロロメタン (5 mL) 中の (2S) - 4-フルオロ-4-メチル-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (186 mg、0.49 mmol、1.00 当量)、TEA (196 mg、1.94 mmol、4.00 当量)、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (113 mg、0.58 mmol、1.20 当量) 及び4-ジメチルアミノピリジン (6 mg、0.05 mmol、0.10 当量) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離した。分取HPLCによって粗生成物を精製し標記化合物 (51.7 mg、20%) を白色の固体として与えた。t_R = 1.94 分 (CHIRALPAK IC-3、0.46 × 5 cm、3 μm、ヘキサン:E t O H = 70:30、1.0 mL/分)。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.15 - 9.11 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.81 - 8.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (t, 2H), 4.54 - 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 3.74 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (d, J = 9.0 Hz, 3H)。

【0878】

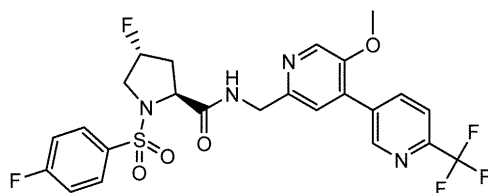
上記化合物についての4-プロリンの立体化学を便宜的に帰属した。上記の化合物についての2-プロリンの立体化学は示した通りである。

50

【0879】

実施例108： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化592】



10

【0880】

工程1： 2-クロロ-4-ヨード-5-メトキシピリジンの調製

【化593】



20

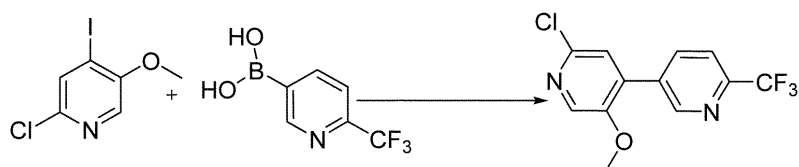
水素化ナトリウム (1.2 g、鉱油中60%、2.30当量) をN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-オール塩酸塩 (3.80 g、13.02 mmol、1.00当量) の攪拌した溶液に窒素下、0℃で分割して加えた。0℃で30分後、溶液にCH₃I (2.22 g、15.64 mmol、1.20当量) を加えた。得られた溶液を室温で12時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル/酢酸エチル (10:1) で溶離した。その結果、標記化合物 (2.9 g、83%) を白色の固体として生じた。

【0881】

工程2： 2-クロロ-5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジンの調製

30

【化594】



ジオキサン (30 mL) 中の2-クロロ-4-ヨード-5-メトキシピリジン (1 g、3.71 mmol、1.00当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (710 mg、3.72 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂ (271 mg、0.37 mmol、0.10当量)、炭酸カリウム (1.532 g、11.08 mmol、3.00当量) 及び水 (3 mL) の混合物を窒素下、50℃で5時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル/酢酸エチル (100:3) で溶離した。その結果、標記化合物 (510 mg、48%) を白色の固体として生じた。

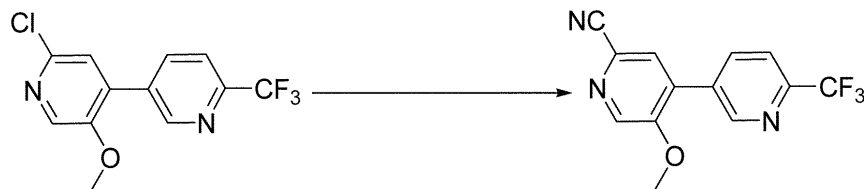
40

【0882】

工程3： 5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

50

【化 5 9 5】

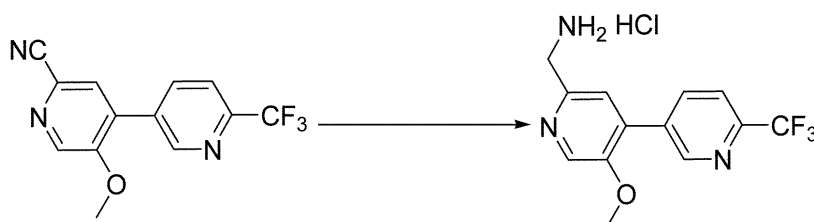


N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2-クロロ-5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン (400 mg、1.39 mmol、1.00 当量)、Zn(CN)₂ (162 mg、1.38 mmol、1.00 当量)、DPPF (77 mg、0.14 mmol、0.10 当量) 及び Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (72 mg、0.07 mmol、0.05 当量) の混合物を窒素下、110℃で1時間マイクロ波を用いて照射した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (15:100) で溶離した。その結果、標記化合物 (440 mg) をオフホワイトの固体として生じた。

【0883】

工程4: [5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 5 9 6】

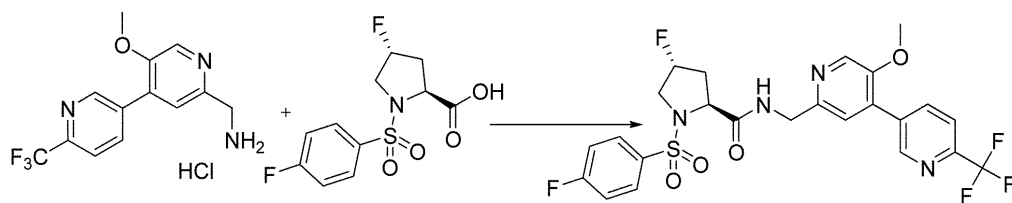


5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル (150 mg、0.54 mmol、1.00 当量)、メタノール (30 mL)、パラジウム炭素 (30 mg)、塩化水素 (0.6 mL、濃縮し) の混合物を水素下、室温で1時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (325 mg) を黄色の固体として生じた。

【0884】

工程5: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (291 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、[5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 5 9 7】



N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (291 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、[5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩 (320 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の混合物を窒素下、室温で1時間攪拌した。その結果、標記化合物 (320 mg) を黄色の固体として生じた。

0.0 当量)、DIEA (1.29 g、9.98 mmol、10.00 当量) 及び HATU (570 mg、1.50 mmol、1.50 当量) の混合物を室温で一晩間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/10) で溶離した。その結果、標記化合物 (55.7 mg、10%) を白色の固体として生じた。

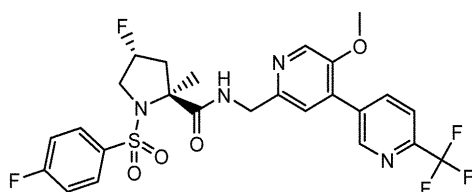
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 - 8.90 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 5.27 - 5.01 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 2H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 2.39 - 2.00 (m, 2H)。

10

【0885】

実施例 109: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化598】

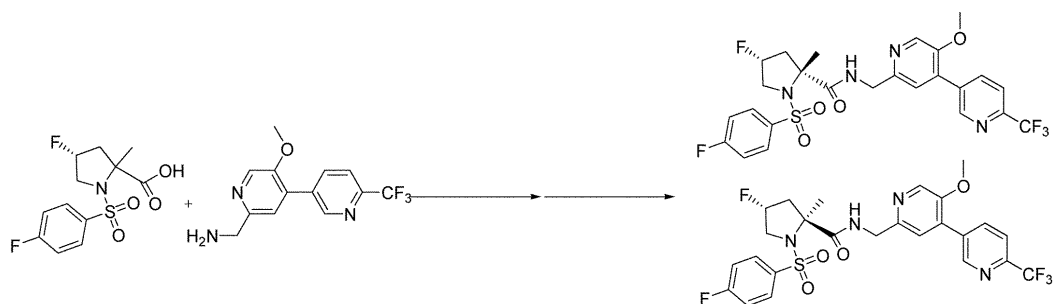


20

【0886】

工程 1: (2R, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化599】



30

[5-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン (150 mg、0.530 mmol、1.000 当量)、DMF (5 mL)、DIEA (190 mg、1.470 mmol、2.776 当量)、HATU (280 mg、0.736 mmol、1.391 当量) 及び (4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (157 mg、0.514 mmol、0.971 当量) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル/酢酸エチル (1:1) で溶離した。粗生成物 (200 mg) をキラル分取 HPLC によって再精製し、ヘキサン及びエタノール (20 分で 20.0% エタノールに保持) で溶離して、標記化合物 (89.5 mg、30%) を白色の固体として与えた。t_R = 2.68 分 (CHIRALPAK IC、4.6 × 100 mm、5 µm、MeOH (0.1%) = 4.0 分で 10% ~ 50%、50% に 2.0 分保持、4 mL/分)。

40

^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H)

50

, 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 5.20 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 4.86 - 4.49 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 4H), 3.73 - 3.57 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。

【0887】

(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[5 - メトキシ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド (37.1 mg, 12%) もまた白色の固体として単離した。 $t_R = 2.46$ 分 (CHIRALPAK IC、 4.6×100 mm、 $5 \mu m$ 、MeOH (0.1%) = 4.0 分で 10% ~ 50%、50% に 2.0 分保持、4 mL/分)。

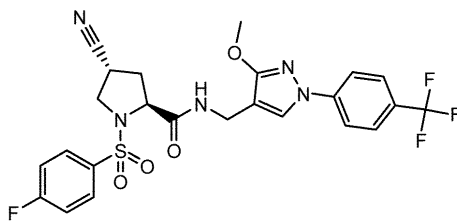
10

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 5.20 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 2.60 - 2.27 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)。

【0888】

実施例 110: (2S, 4R) - 4 - シアノ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - N - ([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化600】



20

【0889】

工程 1: (2S, 4S) - 1 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸の調製

【化601】



30

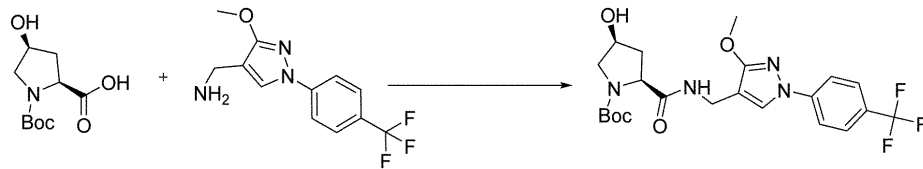
(2S, 4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (5 g, 20.39 mmol, 1.00 当量)、メタノール (100 mL)、水 (20 mL) 及び水酸化ナトリウム (2.85 g, 71.26 mmol, 3.50 当量) の混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。得られた溶液を濃縮し水に溶解した。溶液の pH 値を 5% HCl で 3 - 4 に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (2.4 g, 51%) を白色の固体として生じた。

40

【0890】

工程 2: (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

【化 6 0 2】

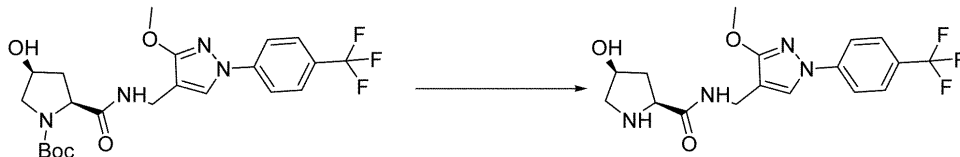


(2S, 4S) - 1 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 4 - ヒドロキシピロリジン
 - 2 - カルボン酸 (500mg、2.16mmol、1.00当量)、ジクロロメタン (20mL) 10
)、EDCI (412.5mg、2.15mmol、1.00当量)、HOBt (292.5mg
 、2.16mmol、1.00当量) 及び 3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)
 フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イルメタンアミン (600mg、2.21mmol、1.
 00当量) の混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメ
 タンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでの
 フラッシュクロマトグラフィーによって精製しジクロロメタン / メタノール (20 / 1)
 で溶離した。その結果、標記化合物 (630mg、60%) を白色の固体として生じた。

【0891】

工程 3: (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - N - ([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリ
 フルオロメチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - 20
 カルボキサミドの調製

【化 6 0 3】

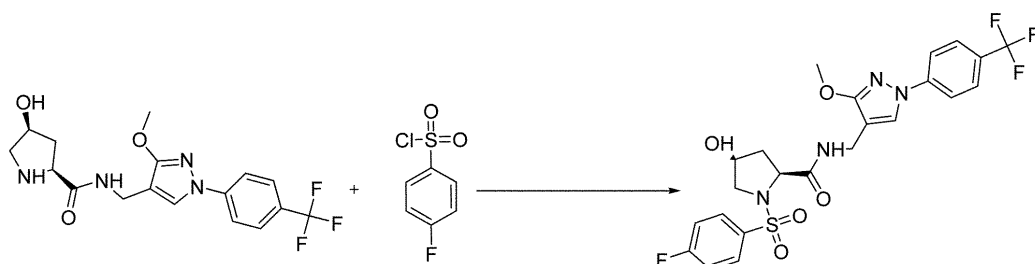


ジクロロメタン (20mL) / トリフルオロ酢酸 (4mL) 中の (2S, 4S) - 4 - ヒド
 ロキシ - 2 - [([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H 30
 - ピラゾール - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブ
 チル (1.6g、3.30mmol、1.00当量) の溶液を 20℃ で 12 時間攪拌した。得
 られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解した。溶液の pH 値を重炭酸ナトリ
 ウムで 8 - 9 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (1.2g、95%) を黄色の固体と
 して生じた。

【0892】

工程 4: (2S, 4S) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 4 - ヒドロ
 キシ - N - ([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピ
 ラゾール - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製 40

【化 6 0 4】

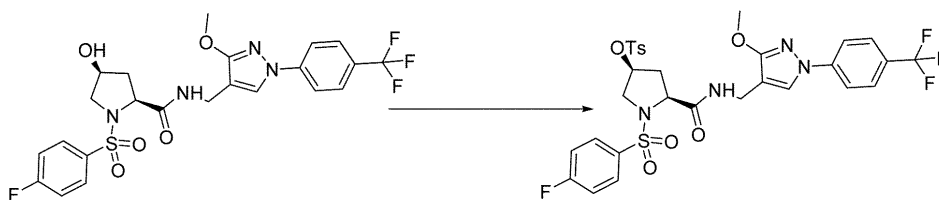


(2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - N - ([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1. 2 g、3. 1 2 mmol、1. 0 0 当量)、ジクロロメタン (6 0 mL)、T E A (6 3 0 mg、6. 2 3 mmol、2. 0 0 当量) 及び 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (6 0 6 mg、3. 1 1 mmol、1. 0 0 当量) の溶液を 2 0 °C で 1 2 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製し、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) で溶離した。その結果、標記化合物を白色の固体として生じた (1. 1 g、6 5 %)。

【 0 8 9 3 】

工程 5 : (3 S, 5 S) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 5 - [([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 3 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナートの調製

【 化 6 0 5 】

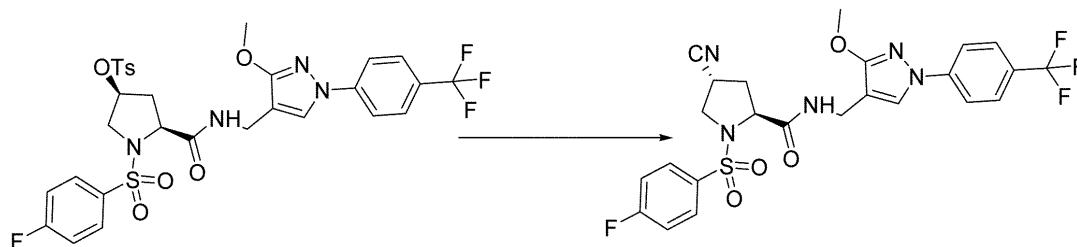


ジクロロメタン (2 0 mL) 中の (2 S, 4 S) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 4 - ヒドロキシ - N - ([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1. 1 g、2. 0 3 mmol、1. 0 0 当量)、T E A (6 1 5 mg、6. 0 8 mmol、3. 0 0 当量)、T e s c o (5 7 8 mg、3. 0 3 mmol、1. 5 0 当量) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (2 5 mg、0. 2 0 mmol、0. 1 0 当量) の混合物を 2 0 °C で 2 4 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 1 0) で溶離して、標記化合物 (1 g、7 1 %) を白色の固体として与えた。

【 0 8 9 4 】

工程 6 : (2 S, 4 R) - 4 - シアノ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - N - ([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 化 6 0 6 】



(3 S, 5 S) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 5 - [([3 - メトキシ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 3 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホナート (1. 1 g、1. 5 8 mmol、1. 0 0 当量)、D M S O (6 mL) 及び N a C N (9 3 mg、1. 5 8 mmol、1. 0 0 当量) の溶液を 2 0 °C で 2 4 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 1 0) で溶離して、標記化合物 (1 g、7 1 %) を白色の固体として与えた。

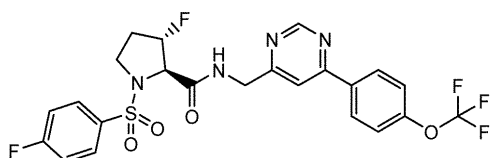
90 mmol、1.20 当量) の混合物を 50 °C で 48 時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (1 / 1) で溶離した。粗生成物を分取 HPLC によって精製し標記化合物 (43.1 mg、5 %) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 - 7.85 (m, 3H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.31 - 7.26 (s, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H)。

【0895】

実施例 111: (2R, 3S) - 3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル) スルホニル-N-[[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

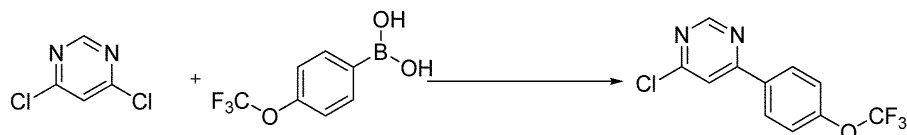
【化607】



【0896】

工程 1: 4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジンの調製

【化608】

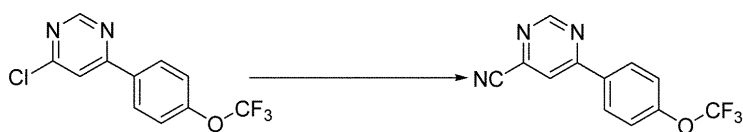


1,4-ジオキサン (50 mL) 中の [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (5 g、24.28 mmol、1.00 当量)、水 (10 mL)、4,6-ジクロロピリミジン (3.59 g、24.10 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (6.67 g、48.26 mmol、1.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (1.2 g、1.64 mmol、1.00 当量) の混合物を窒素下、80 °C で 3 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を酢酸エチル／石油エーテル (1 / 10) からの再結晶化によって精製して標記化合物 (3.6 g、54 %) を白色の固体として与えた。

【0897】

工程 2: 6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化609】



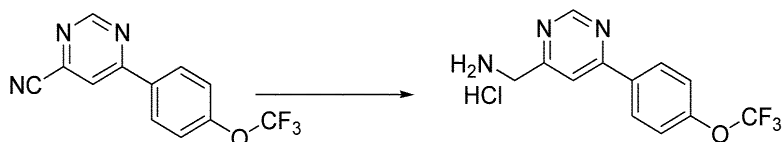
N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン (500 mg、1.82 mmol、1.00 当量)、Zn(CN)₂ (256 mg、2.18 mmol、1.20 当量)、dppf (150 mg、0.27 mmol、

0.30当量)及びPd₂(dba)₃(100mg、0.11mmol、0.20当量)の混合物を窒素下、100℃で3時間マイクロ波を用いて照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／石油エーテル(1／10)で溶離した。その結果、標記化合物(200mg、41%)を黄色の油状物として生じた。

【0898】

工程3: [6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化610】

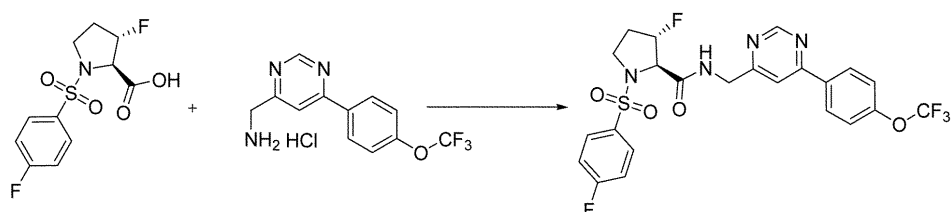


6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボニトリル(200mg、0.75mmol、1.00当量)、パラジウム炭素(100mg、0.94mmol、1.00当量)、エタノール(10mL)、濃塩化水素(0.2mL)の混合物を水素下、室温で10分間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(65mg、32%)を黄色の固体として生じた。

【0899】

工程4: (2R, 3S)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化611】



テトラヒドロフラン(10mL)中の[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩(65mg、0.24mmol、1.00当量)、(2R, 3S)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸(70mg、0.24mmol、1.00当量)、DIPEA(93mg、0.72mmol、3.00当量)及びHATU(182mg、0.48mmol、2.00当量)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフによって精製し酢酸エチル／石油エーテル(1／1)で溶離した。その結果、標記化合物(23mg、18%)を白色の固体として生じた。

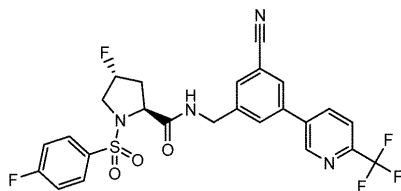
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 - 9.17 (m, 2H), 8.35 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 3H), 7.54 - 7.49 (m, 4H), 5.33 - 5.15 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 3H), 3.71 - 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.33 - 3.15 (m, 1H), 2.27 - 2.01 (m, 2H)。

【0900】

実施例112: (2S, 4R)-N-[[3-シアノ-5-[6-(トリフルオロメチ

ル) - 3 - ピリジル] フェニル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 6 1 2】

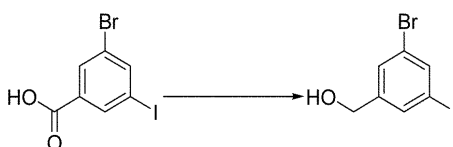


【 0 9 0 1 】

10

工程 1 : (3 - ブロモ - 5 - ヨードフェニル) メタノールの調製

【化 6 1 3】



BH₃・THF (5 1 mL、THF 中 1 mol/L) を THF (5 0 mL) 中の 3 - ブロモ - 5 - ヨード安息香酸 (1 0 g、3 0 . 5 9 mmol、1 . 0 0 当量) の溶液に窒素下、0 °C で滴下した。得られた溶液を室温で 1 2 時間攪拌した。次に反応を水で 0 °C でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (8 . 5 g、8 9 %) をオフホワイトの固体として生じた。

20

【 0 9 0 2 】

工程 2 : 1 - ブロモ - 3 - (クロロメチル) - 5 - ヨードベンゼンの調製

【化 6 1 4】



30

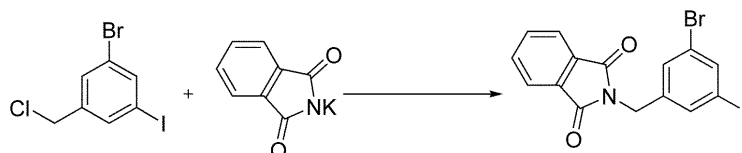
(3 - ブロモ - 5 - ヨードフェニル) メタノール (3 . 0 0 g、9 . 5 9 mmol、1 . 0 0 当量)、ジクロロメタン (2 0 mL) 及びスルフルリジクロリド (2 . 2 0 g、1 9 . 2 1 mmol、2 . 0 0 当量) の混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1 0) で溶離した。その結果、標記化合物 (2 g、6 3 %) を白色の固体として生じた。

40

【 0 9 0 3 】

工程 3 : 2 - [(3 - ブロモ - 5 - ヨードフェニル) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオンの調製

【化 6 1 5】



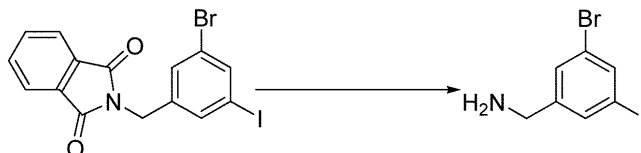
50

DMF (15 mL) 中の 1-ブromo-3-(クロロメチル)-5-ヨードベンゼン (2.00 g、6.04 mmol、1.00 当量) 及び 2-カリウム-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (1.68 g、9.07 mmol、1.50 当量) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した。固体を濾過により回収して標記化合物 (2.5 g、94%) を白色の固体として与えた。

【0904】

工程 4: (3-ブromo-5-ヨードフェニル) メタンアミンの調製

【化 616】



10

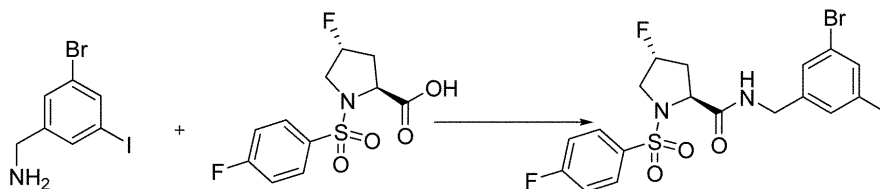
2-[(3-ブromo-5-ヨードフェニル) メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (3.00 g、6.79 mmol、1.00 当量)、メタノール (50 mL) 及び $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.40 g、67.92 mmol、10.00 当量) の混合物を 50 °C で 12 時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン/メタノール (20:1) で溶離した。その結果、標記化合物 (2 g、94%) を黄色の油状物として生じた。

20

【0905】

工程 5: (2S, 4R)-N-[(3-ブromo-5-ヨードフェニル) メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 617】



30

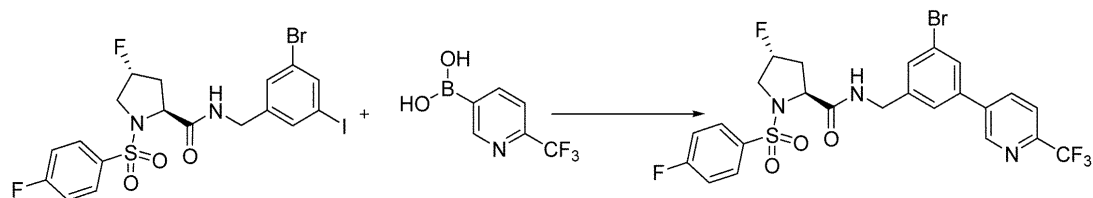
(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボン酸 (780.00 mg、2.68 mmol、1.00 当量)、DMF (10.01 mL)、HATU (1527.34 mg、4.02 mmol、1.50 当量)、DIEA (1038.31 mg、8.03 mmol、3.00 当量) 及び (3-ブromo-5-ヨードフェニル) メタンアミン (1002.44 mg、3.21 mmol、1.20 当量) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離した。その結果、標記化合物 (1.2 g、77%) を白色の固体として生じた。

40

【0906】

工程 6: (2S, 4R)-N-([3-ブromo-5-[6-(トリフルオロメチル) ピロリジン-3-イル] フェニル] メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 1 8】



【6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル】ボロン酸（130.50mg、0.68mmol、1.00当量）、（2S, 4R）-N-〔（3-ブromo-5-ヨードフェニル）メチル〕-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミド（400.01mg、0.68mmol、1.00当量）、Pd（dppf）Cl₂（50.02mg、0.07mmol、0.10当量）、炭酸カリウム（380mg、2.75mmol、4.00当量）及び1, 4-ジオキサン（15mL）／水（3mL）の混合物を窒素下、50℃で12時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：1）で溶離した。その結果、標記化合物（260mg、63%）を明黄色の固体として生じた。

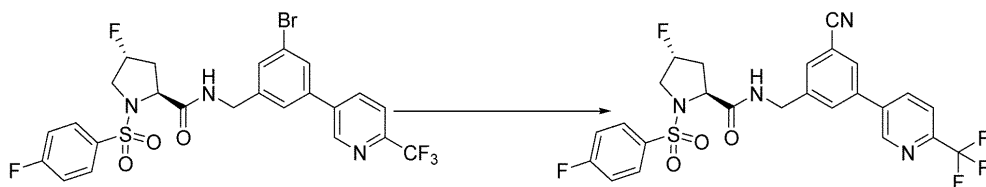
10

【0907】

工程7：（2S, 4R）-N-〔〔3-シアノ-5-〔6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル〕フェニル〕メチル〕-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

20

【化 6 1 9】



30

（2S, 4R）-N-（〔3-ブromo-5-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕メチル）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-ピロリジン-2-カルボキサミド（220mg、0.36mmol、1.00当量）、DMF（3mL）、dppf（55mg、0.10mmol、0.30当量）、Zn（CN）₂（43mg、0.37mmol、1.00当量）及びPd₂（dba）₃（33mg、0.04mmol、0.10当量）の混合物を窒素下、100℃で2時間マイクロ波放射を用いて照射した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：1）で溶離した。粗生成物（200mg）を分取HPLCによって精製し標記化合物（92mg、46%）を白色の固体として与えた。

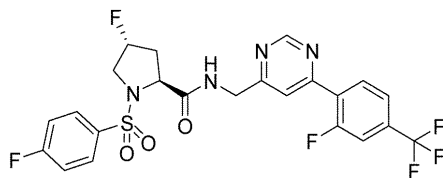
40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 7.90 - 7.71 (m, 7H), 7.43 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 5.05 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.72 - 3.49 (m, 1H), 2.61 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.00 (m, 1H)。

【0908】

実施例113：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（6-（2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン-4-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 2 0】



【0909】

工程 1： 4-クロロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジンの調製

【化 6 2 1】

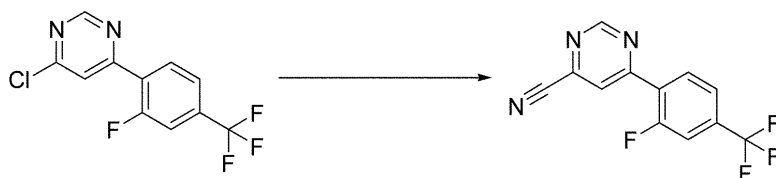


1, 4-ジオキサン (15 mL) / 水 (1 mL) 中の [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸 (1 g、4.81 mmol、1.00 当量)、4, 6-ジクロロピリミジン (2 g、13.42 mmol、3.00 当量)、炭酸カリウム (1.66 g、12.01 mmol、2.50 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (180 mg、0.25 mmol、0.05 当量) の混合物を窒素下で 100 °C で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷やし、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) で溶離して、標記化合物 (0.7 g、53 %) を褐色の固体として与えた。

【0910】

工程 2： 6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化 6 2 2】

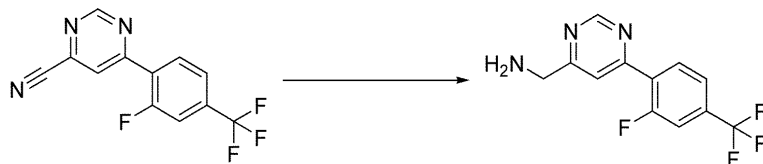


DMA (15 mL) 中の 4-クロロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン (2.2 g、7.95 mmol、1.00 当量)、Zn(CN)₂ (564 mg、4.80 mmol、0.60 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (414 mg、0.40 mmol、0.05 当量)、dppf (446 mg、0.80 mmol、0.10 当量)、及び Zn (50 mg、0.76 mmol、0.10 当量) の混合物を窒素下、125 °C で 1 時間マイクロ波放射を用いて照射した。得られた混合物を室温に冷やし、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) で溶離して、標記化合物 (730 mg、34 %) を褐色の固体として与えた。

【0911】

工程 3： [6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミンの調製

【化 6 2 3】



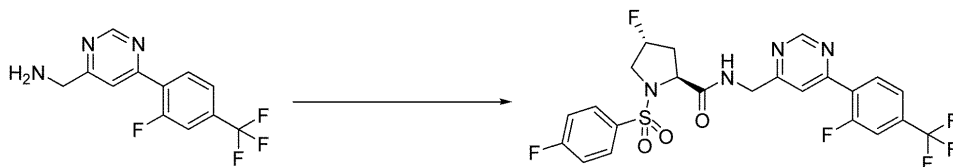
酢酸エチル（5 mL）中の 6-〔2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-カルボニトリル（300 mg、1.12 mmol、1.00 当量）、メタノール（5 mL、123.49 mmol、110.00 当量）及び Pd（OH）₂/C（200 mg、1.42 mmol、1.30 当量）の混合物を水素下、室温で 15 時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮して標記化合物 280 mg を褐色の油状物として与えた。

10

【0912】

工程 4：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（〔6-（2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン-4-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 2 4】



20

テトラヒドロフラン（10 mL）中の〔6-〔2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン（280 mg、1.03 mmol、1.00 当量）、（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（300 mg、1.03 mmol、1.00 当量）、EDCI（297 mg、1.55 mmol、1.50 当量）、HOBt（153 mg、1.13 mmol、1.10 当量）及び DIEA（267 mg、2.07 mmol、2.00 当量）の溶液を室温で 10 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物を精製し標記化合物（28.4 mg、5%）を白色の固体として与えた。

30

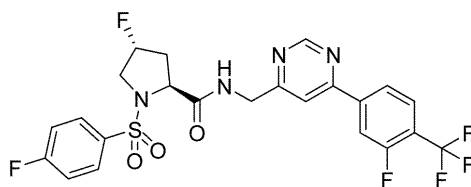
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.35 - 8.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 5.16 - 4.99 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.66 (s, 2H), 4.33 - 4.27 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.49 (m, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.42 - 2.04 (m, 1H)。

【0913】

40

実施例 114：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（〔6-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 2 5】

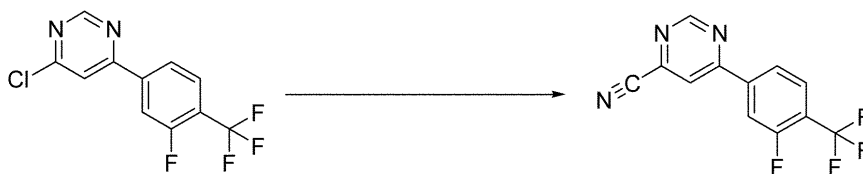


50

【0914】

工程1： 6-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化626】



10

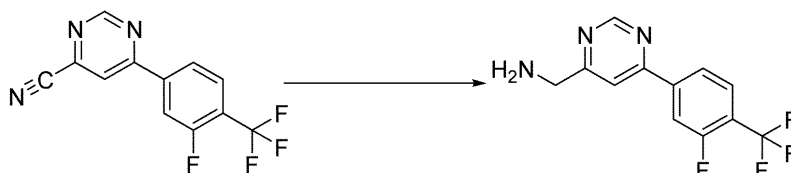
N, N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中の4-クロロ-6-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン（200 mg、0.72 mmol、1.00 当量）、dppf（80 mg、0.14 mmol、0.20 当量）、Zn(CN)₂（124 mg、1.06 mmol、1.50 当量）及びPd₂(dba)₃・CHCl₃（72 mg、0.07 mmol、0.10 当量）の混合物を窒素下、100℃で2時間マイクロ波放射を用いて照射した。次に反応を水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：10）で溶離して、標記化合物（160 mg、80%）を黄色の固体として与えた。

20

【0915】

工程2： 〔6-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミンの調製

【化627】



30

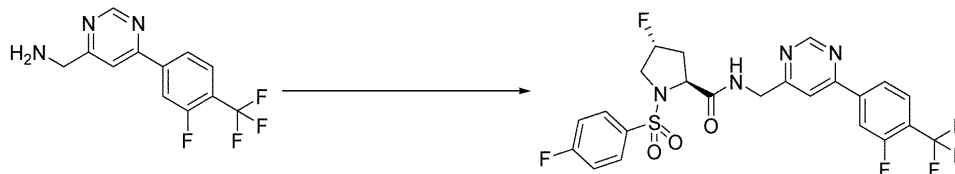
100 mLの丸底フラスコに6-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-カルボニトリル（160 mg、0.60 mmol、1.00 当量）、パラジウム炭素（160 mg、1.50 mmol、2.50 当量）、メタノール（5 mL）及び酢酸エチル（5 mL）を装入した。得られた溶液をH₂の雰囲気を用いて室温で10分間維持した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（120 mg、74%）を黄色の固体として生じた。

【0916】

工程3： (2S, 4R)-4-フルオロ-N-（〔6-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化628】



テトラヒドロフラン（4 mL）中の〔6-〔3-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）

50

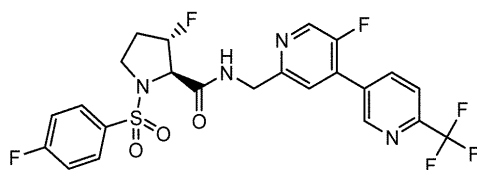
フェニル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン(120mg、0.44mmol、1.00当量)、(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸(128mg、0.44mmol、1.00当量)、EDCI(170mg、0.89mmol、2.00当量)、HOBt(65.7mg、0.49mmol、1.10当量)及びDIEA(114mg、0.88mmol、2.00当量)の溶液を室温で13時間攪拌した。次に、反応物を水/氷でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製して標記化合物(34.7mg、14%)を白色の固体として与えた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 3H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 5.17 - 4.91 (m, 2H), 4.54 - 4.53 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.95 - 3.65 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.34 - 2.13 (m, 1H)。

【0917】

実施例115: (2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

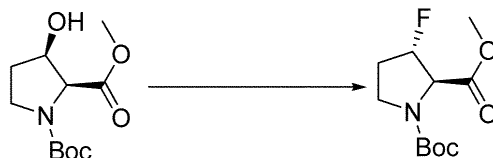
【化629】



【0918】

工程1: (3S)-3-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチルの調製

【化630】

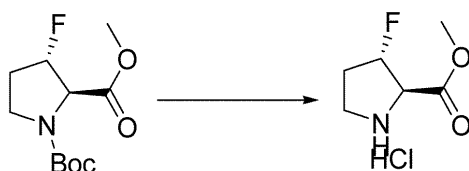


ジクロロメタン(20mL、314.60mmol、1.00当量)中の(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチル(760mg、3.10mmol、1.00当量)の混合物をDAST(1.1g、4.80mmol、3.00当量)に窒素下、 -78°C で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離して、標記化合物(420mg、55%)を褐色の油状物として与えた。

【0919】

工程2: (3S)-3-フルオロピロリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩の調製

【化631】



10

20

30

40

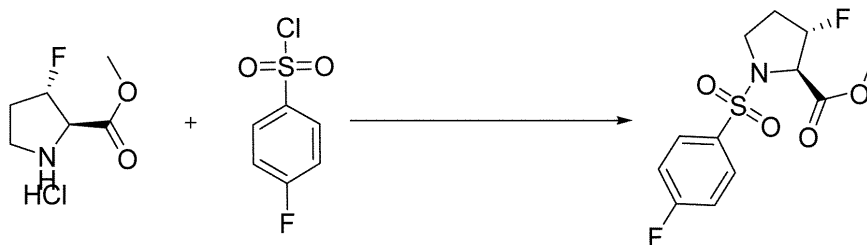
50

(3S) - 3 - フルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (420 mg、1.70 mmol、1.00 当量) 及び HCl (1, 4 - ジオキサン 10 mL 中の飽和溶液) の混合物を室温で 3 時間撹拌した。減圧下で反応物を濃縮して標記化合物 (320 mg、粗) を褐色の油状物として与えた。

【0920】

工程 3: (3S) - 3 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

【化632】



10

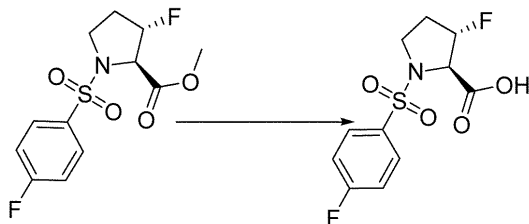
ジクロロメタン (20 mL) 中の (3S) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸メチル塩酸塩 (320 mg、2.17 mmol、1.00 当量)、TEA (661 mg、6.53 mmol、3.00 当量) 及び 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (844 mg、4.34 mmol、2.00 当量) の混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (520 mg、78%) を褐色の固体として与えた。

20

【0921】

工程 4: (3S) - 3 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化633】



30

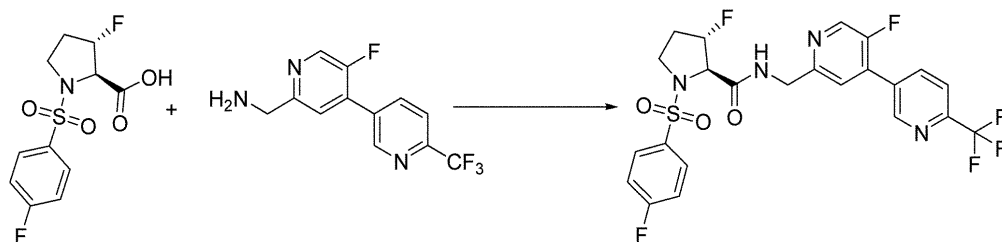
1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の (3S) - 3 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (200 mg、0.66 mmol、1.00 当量) 及び硫酸 (50%) (10 mL、187.61 mmol、1.00 当量) の混合物を 100 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (228 mg、粗) を黄色の油状物として生じた。

40

【0922】

工程 5: (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[5 - フルオロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 2 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 6 3 4】

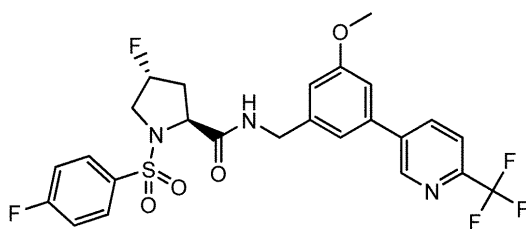


DMF (10 mL) 中の [5-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン (100 mg、0.37 mmol、1.00 当量)、(3S)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (92 mg、0.32 mmol、1.00 当量)、DIPEA (133 mg、1.03 mmol、3.00 当量) 及び HATU (258 mg、0.68 mmol、2.00 当量) の混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル/酢酸エチル (1/1) で溶離した。その結果、標記化合物 (45.2 mg、23%) を白色の固体として生じた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 - 9.09 (m, 1H), 8.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.71 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.27 - 5.10 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 2H)。

【0923】

実施例 116: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-メトキシ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

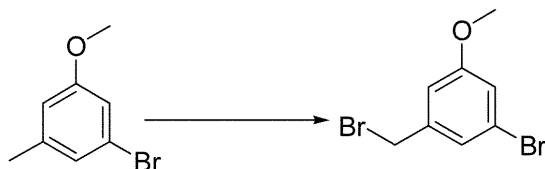
【化 6 3 5】



【0924】

工程 1: 1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-メトキシベンゼンの調製

【化 6 3 6】



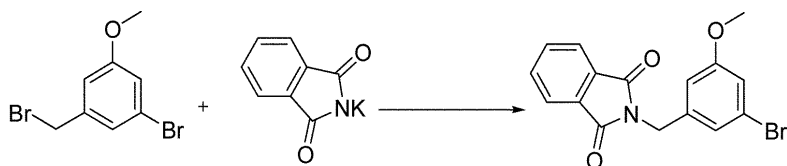
NBS (5.31 g、29.83 mmol、1.20 当量)、AIBN (2.04 g、12.42 mmol、0.50 当量)、CCl₄ (100 mL) 及び 1-ブロモ-3-メトキシ-5-メチルベンゼン (5.00 g、24.87 mmol、1.00 当量) の混合物を窒素下、80 °C で 12 時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:100) で溶離して、標記化合物 (

6 g、86%)を明黄色の固体として与えた。

【0925】

工程2: 2-[(3-ブロモ-5-メトキシフェニル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化637】



10

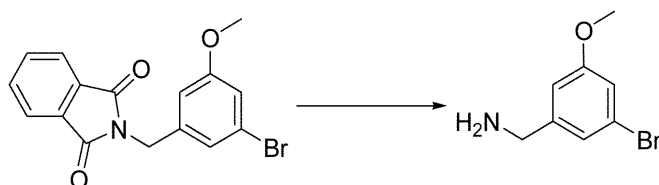
2-カリウム-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(5.95 g、32.12 mmol、1.00当量)、DMF(30 mL)及び1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-5-メトキシベンゼン(6 g、21.43 mmol、1.00当量)の混合物を50℃で12時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:20)で溶離して、標記化合物(5 g、45%)を白色の固体として与えた。

【0926】

工程3: (3-ブロモ-5-メトキシフェニル)メタンアミンの調製

20

【化638】



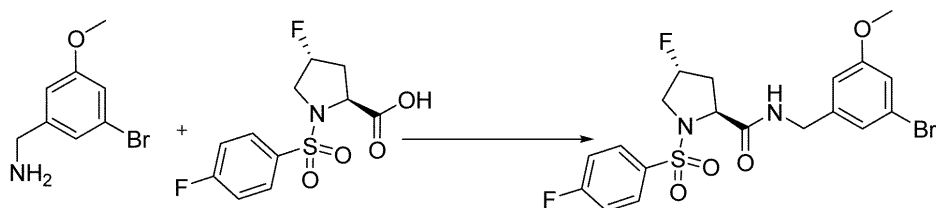
2-[(3-ブロモ-5-メトキシフェニル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(4.90 g、14.15 mmol、1.00当量)、メタノール(50 mL)及びNH₂NH₂·H₂O(7.09 g、141.63 mmol、10.00当量)の混合物を50℃で3時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して、標記化合物(3 g、98%)を黄色の油状物として与えた。

30

【0927】

工程4: (2S,4R)-N-[(3-ブロモ-5-メトキシフェニル)メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化639】



40

混合物(2S,4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸(1.00 g、3.43 mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)、HATU(1.96 g、5.15 mmol、1.50当量)

50

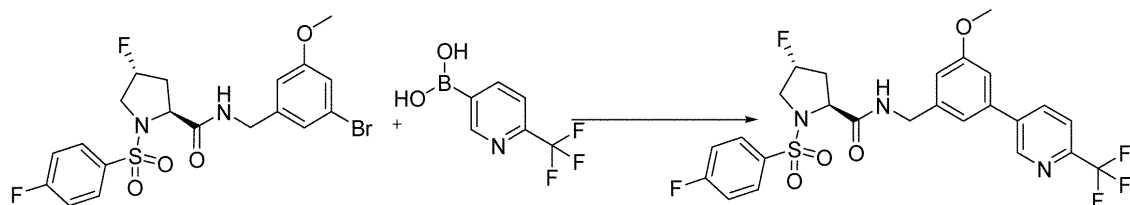
、DIEA (1.33 g、10.29 mmol、3.00 当量) 及び (3-ブロモ-5-メトキシフェニル) メタンアミン (890 mg、4.12 mmol、1.20 当量) を、室温で12時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (1 g、60%) を黄色の固体として与えた。

【0928】

工程5: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-N- [[3-メトキシ-5- [6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジル] フェニル] メチル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【化640】



(2S, 4R) - N- [(3-ブロモ-5-メトキシフェニル) メチル] - 4-フルオロ-1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミド (500 mg、1.02 mmol、1.00 当量)、[6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ボロン酸 (400 mg、2.10 mmol、2.10 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (80 mg、0.11 mmol、0.10 当量)、炭酸カリウム (560 mg、4.05 mmol、4.00 当量) 及び 1, 4-ジオキサン (20 mL) / 水 (4 mL) を窒素下、100 °C で12時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (2:1) で溶離した。粗生成物 (230 mg) を分取HPLCによって精製して標記化合物 (152 mg、27%) を白色の固体として与えた。

20

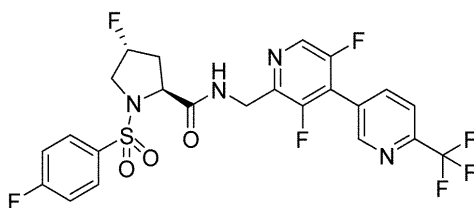
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.04 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.70 - 3.52 (m, 1H), 2.55 - 2.47 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H)。

30

【0929】

実施例117: (2S, 4R) - N- ([3, 5-ジフルオロ-4- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ピリジン-2-イル] メチル) - 4-フルオロ-1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化641】

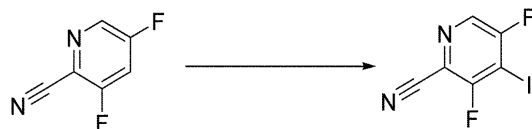


40

【0930】

工程1: 3, 5-ジフルオロ-4-ヨードピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化 6 4 2】

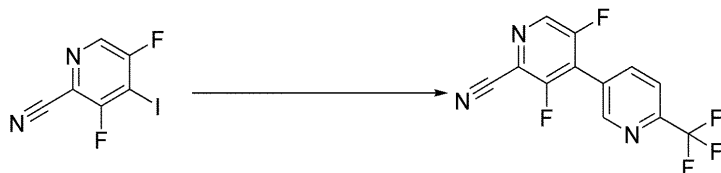


LDA (841.14 mg、7.85 mmol、1.10 当量) をテトラヒドロフラン (15 mL) 中の 3,5-ジフルオロピリジン-2-カルボニトリル (1.00 g、7.14 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、 -78°C で滴下した。 -78°C で 30 分間攪拌した後、テトラヒドロフラン (8 mL) 中の I_2 (1.81 g、7.13 mmol、1.00 当量) の溶液を滴下した。得られた反応物を 40 分間 -78°C で攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (1 : 5) で溶離して、標記化合物 (920 mg、48%) を黄色の固体として与えた。

【0931】

工程 2 : 3,5-ジフルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化 6 4 3】

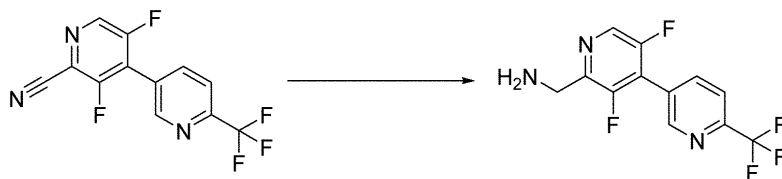


水 (4.5 mL) / トルエン (40 mL) 中の 3,5-ジフルオロ-4-ヨードピリジン-2-カルボニトリル (650.00 mg、2.44 mmol、1.00 当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (1399.64 mg、7.33 mmol、3.00 当量)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (99.78 mg、0.12 mmol) 及び炭酸ナトリウム (518.01 mg、4.89 mmol、2.00 当量) の混合物を窒素下、 70°C で一晩攪拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (1 : 4) で溶離して、標記化合物 (220 mg、32%) を白色の固体として与えた。

【0932】

工程 3 : [3,5-ジフルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミンの調製

【化 6 4 4】



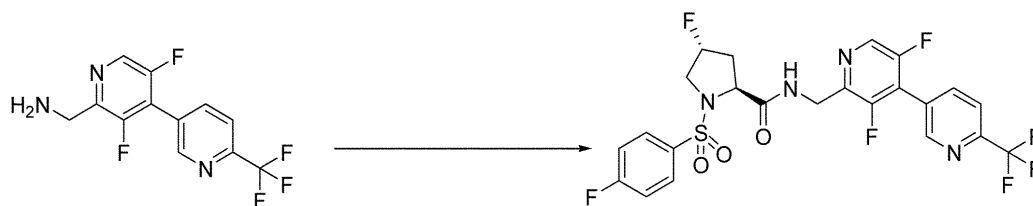
25 mL の丸底フラスコに 3,5-ジフルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル (20 mg、0.07 mmol、1.00 当量)、メタノール (15 mL)、パラジウム炭素 (20 mg、0.19 mmol、2.70 当量)、濃塩化水素 (0.05 mL) を装入した。上記混合物に、水素ガスを導入した。得られた溶

液を 25℃で 15 分間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (20 mg) を明黄色の固体として生じた。

【0933】

工程 4: (2S, 4R) - N - ([3, 5-ジフルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 4 5】



10

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の [3, 5-ジフルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン (50 mg、0.17 mmol、1.00 当量)、(2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (50.3 mg、0.17 mmol、1.00 当量)、EDCI (66.4 mg、0.35 mmol、2.00 当量)、HOBt (25.7 mg、0.19 mmol、1.10 当量) 及び DIEA (44.6 mg、0.35 mmol、2.00 当量) の溶液を室温で 10 時間攪拌した。次に反応混合物を水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離して、標記化合物 (10 mg、10%) をオフホワイトの固体として与えた。

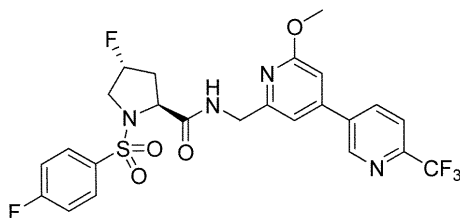
20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 4H), 7.23 - 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.16 - 4.99 (d, $J = 52.2$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.33 - 4.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 2.53 - 2.26 (m, 2H)。

【0934】

実施例 118: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 4 6】

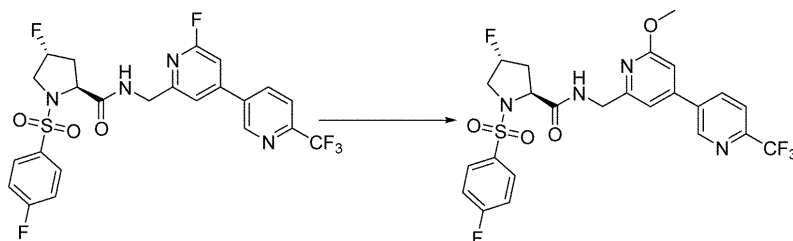


40

【0935】

工程 1: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-メトキシ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 4 7】



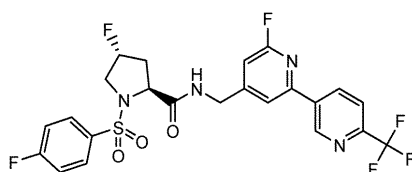
(2S, 4R)-4-フルオロ-N-([6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド (55 mg、0.10 mmol、1.00 当量)、メタノール (5 mL、123.49 mmol、1222.50 当量) 及び MeONa (6 mg、0.11 mmol、1.10 当量) の混合物を 60℃ で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物 (48.6 mg) を精製して標記化合物 (12.5 mg、22%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.45 - 8.43 (m, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.22 - 5.09 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 2.54 - 2.16 (m, 2H)。

【0936】

実施例 119: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([2-フルオロ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

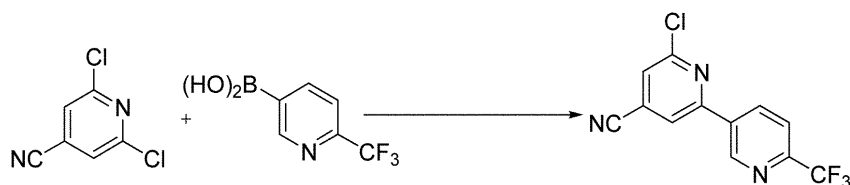
【化 6 4 8】



【0937】

工程 1: 2-クロロ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-カルボニトリルの調製

【化 6 4 9】



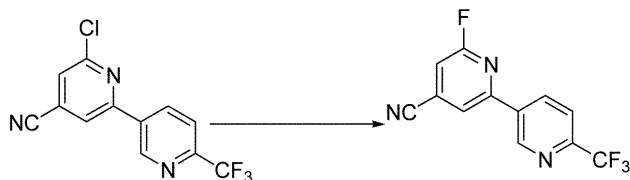
2, 6-ジクロロピリジン-4-カルボニトリル (5.00 g、28.90 mmol、1.00 当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (1.82 g、9.53 mmol、0.30 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.18 g、1.44 mmol、0.05 当量)、炭酸ナトリウム (6.13 g、57.84 mmol、2.00 当量) 及び水 (12 mL) / 1, 4-ジオキサン (100 mL) の混合物を窒素下、70℃ で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。

残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／１０）で溶離して、標記化合物（２．６ｇ、３２％）を白色の固体として与えた。

【０９３８】

工程２： ２－フルオロ－６－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－カルボニトリルの調製

【化６５０】



10

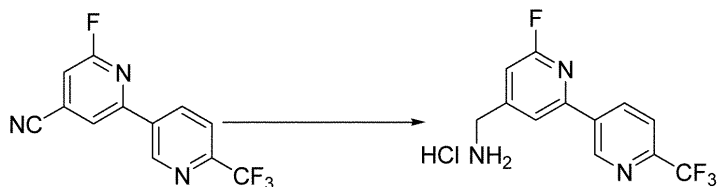
２－クロロ－６－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－カルボニトリル（１．５ｇ、５．２９mmol、１．００当量）、KF（９２８mg、１５．９７mmol、４．００当量）及びDMSO 30mLの混合物を窒素下、１１０℃で５時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／１０）で溶離して、標記化合物（

20

【０９３９】

工程３： 〔２－フルオロ－６－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－イル〕メタンアミン塩酸塩の調製

【化６５１】



30

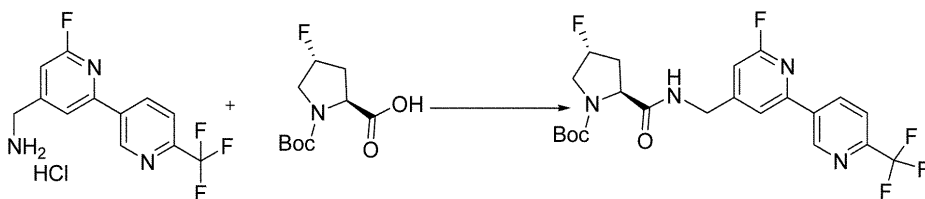
テトラヒドロフラン 60mL中の２－フルオロ－６－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－カルボニトリル（３ｇ、１１．２３mmol、１．００当量）、パラジウム炭素（５００mg）及び塩化水素（２mL）の混合物を水素下、４０℃で１２時間撹拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（３ｇ、８７％）を明黄色の固体として生じた。

【０９４０】

工程４： （２S，４R）－４－フルオロ－２－〔（〔２－フルオロ－６－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジン－４－イル〕メチル）カルバモイル〕ピロリジン－１－カルボン酸tert-ブチルの調製

40

【化６５２】



50

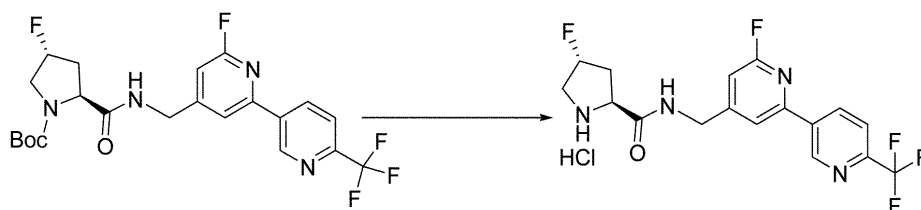
テトラヒドロフラン 300 mL 中の (2S, 4R) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 (3 g、12.86 mmol、1.00 当量)、HOBt (1.74 g、12.88 mmol、1.10 当量)、EDCI (4.47 g、23.32 mmol、2.00 当量)、DIEA (3.02 g、23.37 mmol、2.00 当量)、及び [2 - フルオロ - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メタンアミン塩酸塩 (3.6 g、11.70 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 2) で溶離した。その結果、標記化合物 (4 g、64%) を明黄色の固体として生じた。

10

【0941】

工程 5 : (2S, 4R) - 4 - フルオロ - N - ([2 - フルオロ - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 653】



20

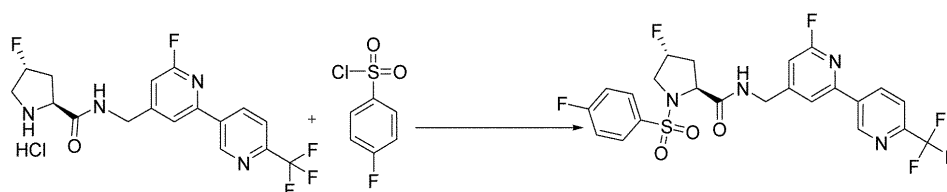
HCl (1, 4 - ジオキサン中の飽和溶液) 100 mL 中の (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 2 - [([2 - フルオロ - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルボモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (4 g、8.22 mmol、1.00 当量) の混合物を 40 °C で 2 時間攪拌した。固体を濾過により回収しヘキサンで洗浄し、標記化合物 (4 g) を明黄色の固体として与えた。

【0942】

工程 6 : (2S, 4R) - 4 - フルオロ - N - ([2 - フルオロ - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

30

【化 654】



40

ジクロロメタン 200 mL 中の (2S, 4R) - 4 - フルオロ - N - ([2 - フルオロ - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (4 g、9.46 mmol、1.00 当量)、4 - ジメチルアミノピリジン (115 mg、0.94 mmol、0.10 当量)、TEA (3.83 g、37.85 mmol、4.00 当量)、及び 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (2.2 g、11.30 mmol、1.20 当量) の混合物を 40 °C で 3 時間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) で溶離して、標記化合物 (1.204 g、23%) を白色の固体として与えた。

50

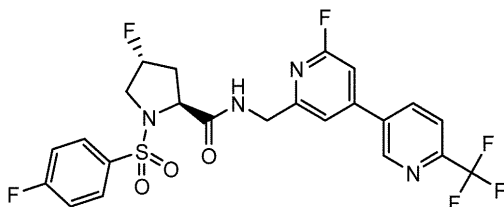
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, 1H), 8.58 - 8.56 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.78 - 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.13 - 4.99 (d, $J = 51.6$ Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H)。

【0943】

実施例120： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化655】

10

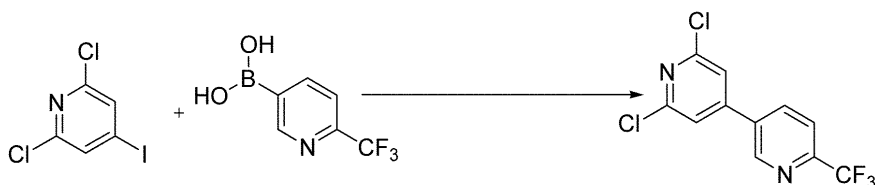


【0944】

工程1： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

20

【化656】



2,6-ジクロロ-4-ヨードピリジン (7.00 g、25.56 mmol、1.00 当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (4.88 g、25.56 mmol、1.00 当量)、1,4-ジオキサン (100 mL)、炭酸ナトリウム (5.42 g、51.14 mmol、2.00 当量) 及び水 (2 mL) の混合物を窒素下、100℃で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/20) で溶離して、標記化合物 (6.5 g、87%) を明黄色の固体として与えた。

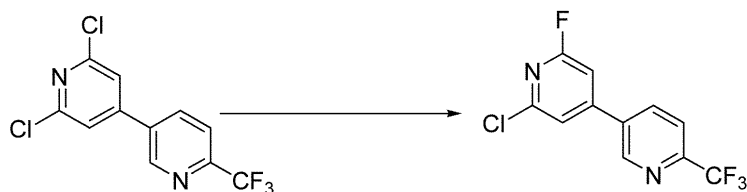
30

【0945】

工程2： 6-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

40

【化657】



2,6-ジクロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン (5.00 g、17.06 mmol、1.00 当量)、DMSO (15 mL、211.18 mmol

50

、12.40当量)及びKF(990mg、17.04mmol、1.00当量)の混合物を油浴中、150℃で一晩撹拌した。反応物を室温に冷やし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1/20)で溶離して、標記化合物(3.8g、81%)を白色の固体として与えた。

【0946】

工程3: 6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化658】



10

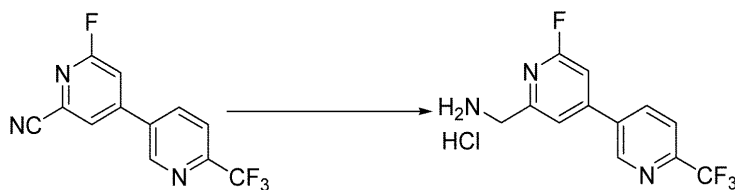
6-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル(1g、3.53mmol、1.00当量)、Zn(CN)₂(420mg、3.58mmol、1.00当量)、Zn(20mg、0.31mmol、0.09当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(190mg、0.18mmol、0.05当量)、dppf(100mg、0.18mmol、0.05当量)及びDMA(4mL、43.02mmol、12.20当量)の混合物を窒素下、125℃で1時間マイクロ波放射を用いて照射した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1/20)で溶離して、標記化合物(410mg)を白色の固体として与えた。

20

【0947】

工程4: [6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化659】



30

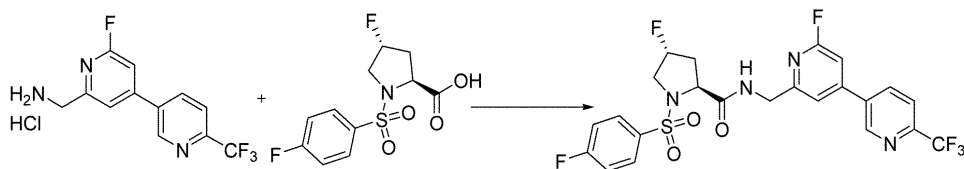
6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル(200mg、0.75mmol、1.00当量)、テトラヒドロフラン(30mL)、パラジウム炭素(200mg、1.88mmol、2.50当量)、濃塩化水素(0.1mL)の混合物を25℃で8時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して標記化合物(200mg)を明黄色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

40

【0948】

工程5: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 6 0】



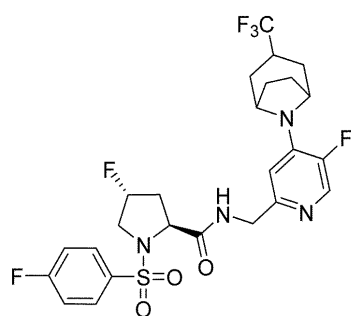
(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (214.79 mg、0.74 mmol、1.00 当量)、[6-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩 (200.00 mg、0.74 mmol、1.00 当量)、テトラヒドロフラン (10 mL)、HOBt (109.61 mg、0.81 mmol、1.10 当量)、EDCI (282.73 mg、1.47 mmol、2.00 当量) 及び DIEA (190.61 mg、1.47 mmol、2.00 当量) の混合物を 25℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物 (50.8 mg) を精製して標記化合物 (21.2 mg、5%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 5.23 - 5.10 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H)。

【0949】

実施例 121: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([5-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

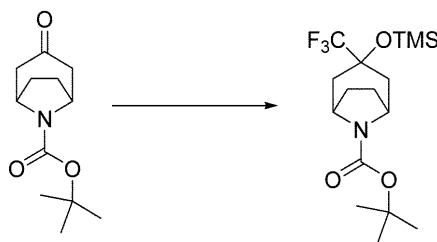
【化 6 6 1】



【0950】

工程 1: 3-(トリフルオロメチル)-3-[(トリメチルシリル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 6 6 2】



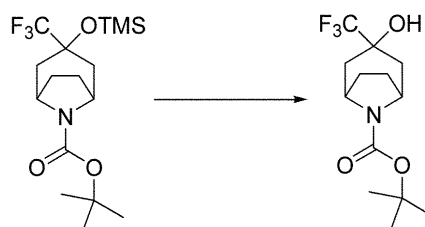
テトラヒドロフラン (180 mL) 中の 3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オ

クタン-8-カルボン酸tert-ブチル(20 g、88.78 mmol、1.00当量)、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(38 g、267.24 mmol、3.00当量)及びTBAF(4 mL、61.02 mmol、1.00当量)の溶液を60℃で1日間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:10)で溶離して、標記化合物(19 g、58%)を黄色の油状物として与えた。

【0951】

工程2: 3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化663】



10

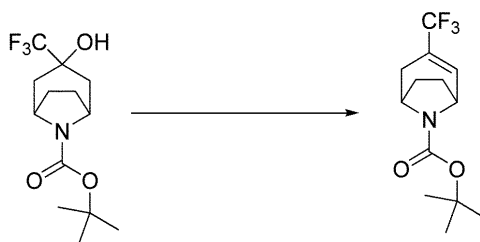
メタノール(100 mL)中の3-(トリフルオロメチル)-3-[(トリメチルシリル)オキシ]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル(7.0 g、19.05 mmol、1.0当量)及びカリウムメタンペルオキシアート(4 g、28.73 mmol、1.50当量)の混合物を室温で30分間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた溶液を酢酸エチル50 mLで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(6 g)を明黄色の固体として生じた。

20

【0952】

工程3: 3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エンの調製

【化664】



30

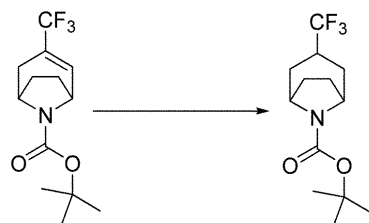
塩化チオニル(7 g、58.84 mmol、6.00当量)及びピリジン(4.7 g、59.42 mmol、6.0当量)を1,4-ジオキサン(100 mL)中の3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル(3 g、10.16 mmol、1.00当量)、4-ジメチルアミノピリジン(122 mg、0.10当量)の溶液に0℃で滴下した。得られた溶液を60℃に12時間加熱し、重炭酸ナトリウム溶液(200 mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:10)で溶離して、標記化合物(900 mg、50%)を明黄色の固体として与えた。

40

【0953】

工程4: 3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 6 6 5】



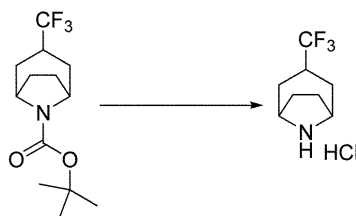
H₂ 雰囲気中でパージし維持した 100 mL 丸底フラスコに、メタノール (15 mL) 中の 3- (トリフルオロメチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (900 mg、3.25 mmol、1.00 当量) 及びパラジウム炭素 (30 mg) を装入した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (800 mg、88%) を明黄色の油状物として生じた。

10

【0954】

工程 5： 3- (トリフルオロメチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン塩酸塩の調製

【化 6 6 6】



20

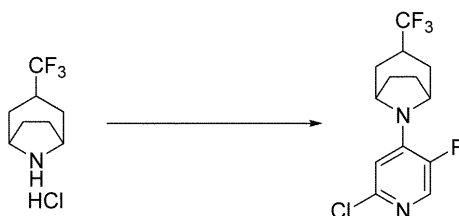
1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の 3- (トリフルオロメチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル (800 mg、2.86 mmol、1.00 当量) 及び飽和 HCl の溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (400 mg、65%) を白色の固体として生じた。

30

【0955】

工程 6： 8- (2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンの調製

【化 6 6 7】



40

窒素の不活性雰囲気を用いてパージし維持した 20 mL の密閉した管に、3- (トリフルオロメチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン塩酸塩 (400 mg、1.85 mmol、1.00 当量)、2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン (860 mg、3.34 mmol、1.80 当量)、Pd₂ (dba)₃ CHCl₃ (385 mg、0.37 mmol、0.20 当量)、XantPhos (400 mg、0.69 mmol、0.40 当量)、Cs₂CO₃ (1.8 g、5.52 mmol、3.00 当量) 及びメチルベンゼン (6 mL) を装入した。得られた溶液を 110 °C で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラ

50

ムに酢酸エチル／石油エーテル（１：１）を用いて流した。その結果、標記化合物 580 mgを明褐色の固体として生じた。

【0956】

工程 7： 5-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化668】



10

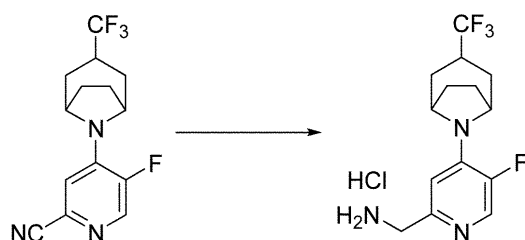
窒素の不活性雰囲気を用いてパージし維持した 20 mL の密閉した管に、8-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (760 mg、2.46 mmol、1.00 当量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃ (248 mg、0.24 mmol、0.10 当量)、dppf (265 mg、0.48 mmol、0.20 当量)、亜鉛ジカルボニトリル (282 mg、2.40 mmol、1.00 当量)、Zn (15.5 mg、0.24 mmol、0.10 当量) 及び DMA (8 mL) を装入した。得られた溶液を 110 °C で一晩攪拌し、水 20 mL で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１：３）で溶離して、標記化合物 (120 mg、16%) を白色の固体として与えた。

20

【0957】

工程 8： [5-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化669】



30

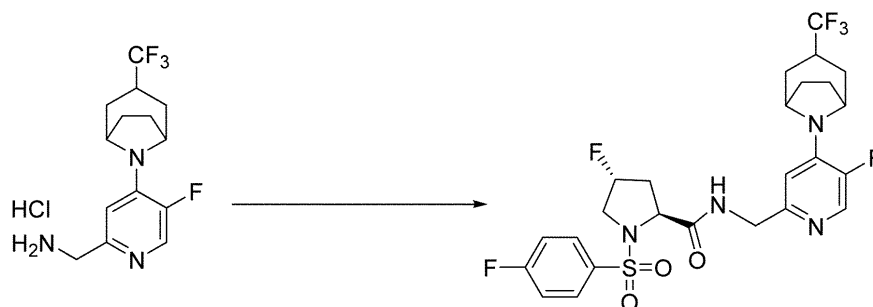
H₂ の不活性雰囲気中でパージし維持した 50 mL の丸底フラスコに、5-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリジン-2-カルボニトリル (120 mg、0.40 mmol、1.00 当量)、メタノール (20 mL)、パラジウム炭素 (100 mg) 及び塩化水素 (0.5 mL) を装入した。得られた溶液を室温で 20 分間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 120 mg (88%) を明褐色の固体として生じた。

40

【0958】

工程 9： (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([5-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 6 7 0】



10

N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (170 mg, 0.58 mmol, 1.50 当量)、HATU (227 mg, 0.60 mmol, 1.50 当量)、DIEA (154 mg, 1.19 mmol, 3.00 当量)、及び [5 - フルオロ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] ピリジン - 2 - イル] メタンアミン塩酸塩 (120 mg, 0.35 mmol, 1.00 当量) の溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して標記化合物 56.8 mg (28%) を白色の固体として与えた。

20

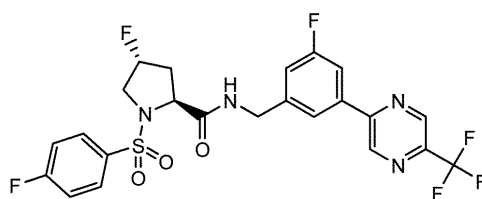
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 - 8.84 (m, 1H), 8.15 - 8.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 - 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.27 - 5.10 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39 - 4.16 (m, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (s, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 4H)。

【0959】

実施例 122: (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[3 - フルオロ - 5 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] フェニル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 6 7 1】

30

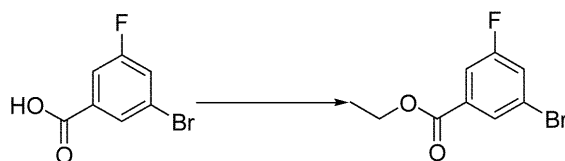


【0960】

工程 1: 3 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸エチルの調製

【化 6 7 2】

40



3 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸 (2 g, 9.13 mmol, 1.00 当量)、エタノール (40 mL) 及び硫酸 (3 mL) の混合物を油浴中、85 °C で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

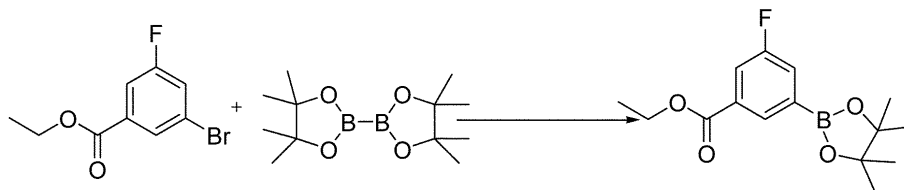
50

減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（1.9 g、84%）を明褐色の固体として生じた。

【0961】

工程2： 3-フルオロ-5-（テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸エチルの調製

【化673】



10

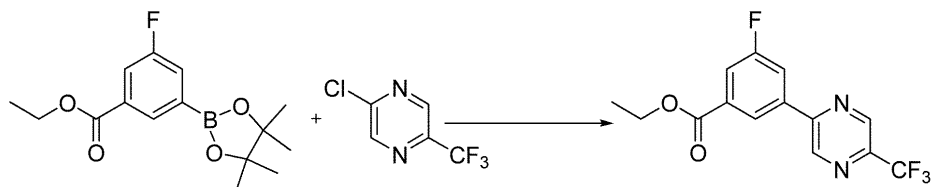
ジオキサン（30 mL）中の3-ブロモ-5-フルオロ安息香酸エチル（800 mg、3.24 mmol、1.00 当量）、4,4,5,5-テトラメチル-2-（テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（1.24 g、4.88 mmol、1.50 当量）、AcOK（959 mg、9.77 mmol、3.00 当量）及びPd(dppf)Cl₂（477 mg、0.65 mmol、0.20 当量）の混合物を窒素下、90℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（700 mg、粗）を黒色の粗固体として生じた。

20

【0962】

工程3： 3-フルオロ-5-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕安息香酸エチルの調製

【化674】



30

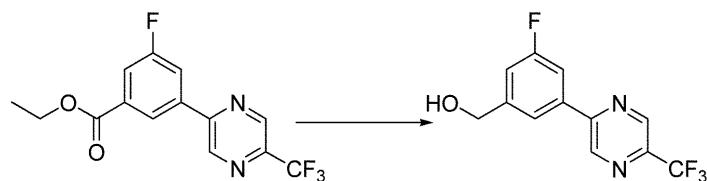
ジオキサン（15 mL）中の3-フルオロ-5-（テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）安息香酸エチル（700 mg、2.38 mmol、1.00 当量）、2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン（437 mg、2.39 mmol、1.00 当量）、Pd(dppf)Cl₂（352 mg、0.48 mmol、0.20 当量）及びCs₂CO₃（2.35 g、7.21 mmol、3.00 当量）の混合物を窒素下、90℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：100）で溶離して、標記化合物（300 mg、40%）をオフホワイトの固体として与えた。

40

【0963】

工程4： 〔3-フルオロ-5-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕フェニル〕メタノールの調製

【化 6 7 5】

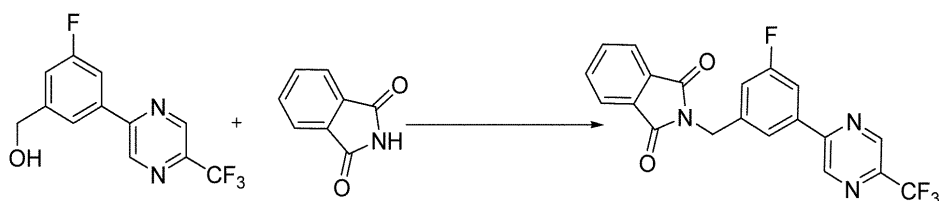


LiAlH₄ (73 mg、1.92 mmol、2.00 当量) をテトラヒドロフラン (15 mL) 中の 3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]安息香酸エチル (300 mg、0.95 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、0℃で数バッチで加えた。0℃で10分後、反応を水でクエンチした。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (7:100) で溶離して、標記化合物 (160 mg、62%) をオフホワイトの固体として与えた。

【0964】

工程 5: 2-([3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化 6 7 6】

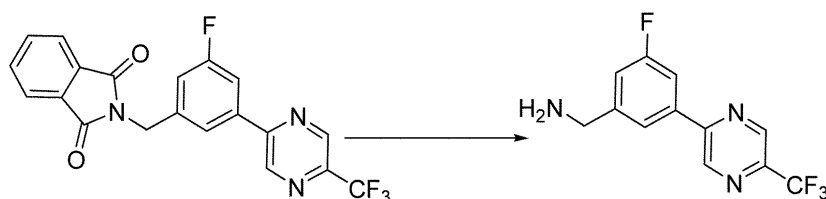


DIAD (134 mg、0.66 mmol、1.20 当量) を THF 10 mL 中の [3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メタノール (150 mg、0.55 mmol、1.00 当量)、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (98 mg、0.67 mmol、1.20 当量) 及び PPh₃ (288 mg、1.10 mmol、2.00 当量) の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (7:100) で溶離して、標記化合物 (230 mg) を白色の固体として与えた。

【0965】

工程 6: [3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メタンアミンの調製

【化 6 7 7】



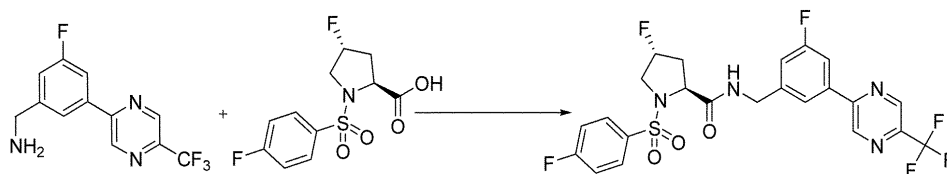
エタノール (7 mL) 中の 2-([3-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェニル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (230 mg、0.57 mmol、1.00 当量) 及び NH₂NH₂H₂O (7 mL、144.03 mmol、251.30 当量) の溶液を 60℃で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン/メタ

ノール（１００：１０）で溶離して、標記化合物（１００mg、６４％）をオフホワイトの固体として与えた。

【０９６６】

工程７： （２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（４－フルオロフェニル）スルホニル－
 Ｎ－[[３－フルオロ－５－[５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル]フェニル]
 メチル]ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

【化６７８】



10

[[３－フルオロ－５－[５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル]フェニル]
 メタンアミン（１０４mg、０．３８mmol、１．００当量）、（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオ
 ロ－１－[[（４－フルオロベンゼン）スルホニル]ピロリジン－２－カルボン酸（１６８
 mg、０．５８mmol、１．５０当量）、*N*，*N*－ジメチルホルムアミド（５mL）、*D* *I* *E* *A*
 （１５０mg、１．１６mmol、３．００当量）及び*H* *A* *T* *U*（２２０mg、０．５８mmol、１
 ．５０当量）の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽
 出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を
 シリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（２０：１００）で溶離して
 、標記化合物（１５．７mg、８％）を白色の固体として与えた。

20

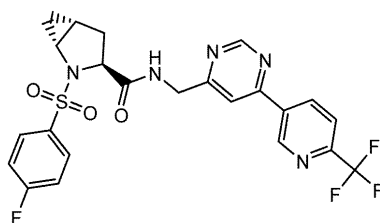
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.39 - 9.38 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00
 - 7.88 (m, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 5.50 - 5.22 (d, *J* = 83.1Hz, 1H), 4.58 (s,
 2H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.04
 (m, 1H)。

【０９６７】

実施例１２３： （１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（４－フルオロフェニル）スルホニル－*N*－
 [[６－[６－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル]ピリミジン－４－イル]メチ
 ル]－２－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサン－３－カルボキサミドの調製

30

【化６７９】

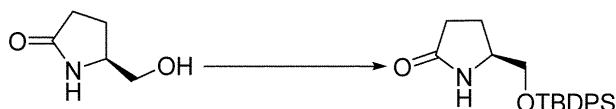


【０９６８】

工程１： （５Ｓ）－５－[[（*tert*－ブチルジフェニルシリル）オキシ]メチル]ピロ
 リジン－２－オンの調製

40

【化６８０】



ジクロロメタン（８００mL）中の（５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２
 －オン（２０g、１７３．７２mmol、１．００当量）、１*H*－イミダゾール（２６g、
 ３８１．９２mmol、２．２０当量）、４－ジメチルアミノピリジン（２．１２g、１７．３

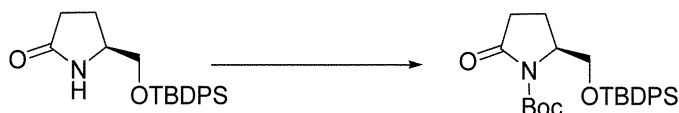
50

5 mmol、0.10 当量) 及び TBDPS-Cl (50 g、181.91 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (62.7 g、粗) を無色の結晶として生じた。

【0969】

工程 2: (2S)-2-[[(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] -5-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 681】



10

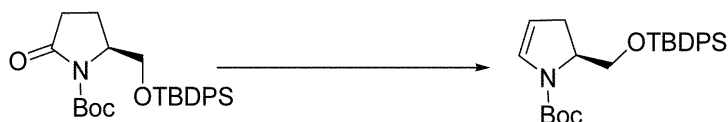
アセトニトリル (800 mL) 中の (5S)-5-[[(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] ピロリジン-2-オン (62.7 g、177.35 mmol、1.00 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (24 g、196.45 mmol、1.10 当量) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (38.6 g、176.86 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテル/酢酸エチル (50:1) で溶離して、標記化合物 (45 g、56%) を白色の固体として与えた。

20

【0970】

工程 3: (2S)-2-[[(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] -2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 682】



30

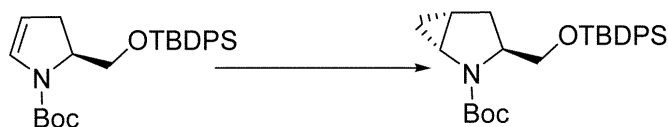
トリエチル水素化ホウ素リチウム (23 mL、217.10 mmol、9.80 当量) をトルエン (36 mL) 中の (2S)-2-[[(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] -5-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (10.05 g、22.15 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、-50℃で滴下した。30分後、DIEA (16.5 mL、99.84 mmol、4.50 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (34 mg、0.28 mmol) 及び Tf₂O (3.6 mL、21.31 mmol、1.00 当量) を -50℃で順次加えた。得られた溶液を 20℃で一晩撹拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (3:100) で溶離して、黄色の油状物としての標記化合物 (4.321 g、45%) を与えた。

40

【0971】

工程 4: (3S)-3-[[(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] -2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 683】



ジエチル亜鉛 (8.3 mL、67.19 mmol、1.10 当量) をジクロロメタン (30 mL

50

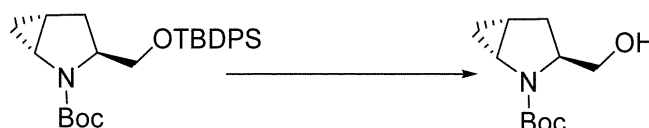
）中の（2S）-2-[[（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル（3.3g、7.54mmol、1.00当量）の溶液に0℃で滴下した。これにジヨードメタン（3.04g、11.35mmol、1.50当量）を0℃で攪拌しながら滴下した。0℃で30分後、得られた溶液を20℃で4時間攪拌した。溶液のpH値を飽和炭酸ナトリウム溶液で8に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1：50）で溶離して、標記化合物（2g、59%）を無色の油状物として与えた。

【0972】

10

工程5：（3S）-3-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化684】



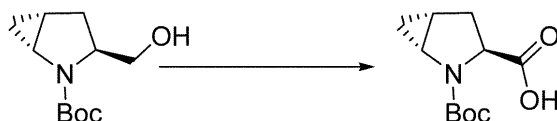
テトラヒドロフラン（20mL）中の（3S）-3-[[（tert-ブチルジフェニルシリル）オキシ]メチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル（1.6g、3.54mmol、1.00当量）及びTBFAF（3.5mL、13.39mmol、1.00当量）の混合物を室温で一晩間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1：10）で溶離して、標記化合物（900mg）を無色の油状物として与えた。

20

【0973】

工程6：（3S）-2-[[（tert-ブトキシ）カルボニル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸の調製

【化685】



30

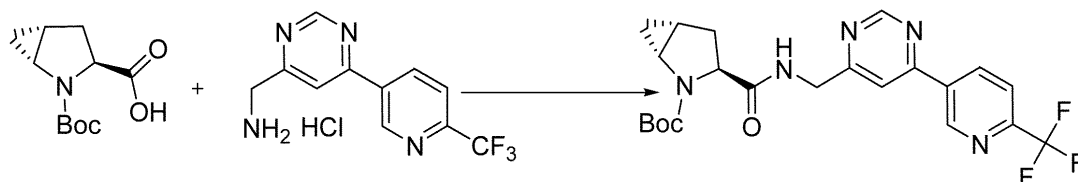
CH₃CN（10mL）/CCl₄（10mL）中の（3S）-3-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル（900mg、4.22mmol、1.00当量）、水（10mL）中のNaIO₄（2.72g、12.72mmol、3.00当量）、及びRuCl₃・H₂O（44mg、0.20mmol）の混合物を室温で一晩間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（620mg、65%）を褐色の固体として生じた。

40

【0974】

工程7：（3S）-3-[[（[6-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル）カルバモイル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 6 8 6】



N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の (3 S) - 2 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 (6 2 0 mg、2 . 7 3 mmol、1 . 0 0 当量)、[6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン塩酸塩 (9 5 5 mg、3 . 2 9 mmol、1 . 2 0 当量)、D I E A (3 . 5 2 g、2 7 . 2 4 mmol、1 0 . 0 0 当量) 及び H A T U (1 . 2 4 6 g、3 . 2 8 mmol、1 . 2 0 当量) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (3 0 : 1 0 0) で溶離して、標記化合物 (7 0 0 mg、5 5 %) を黄色の固体として与えた。

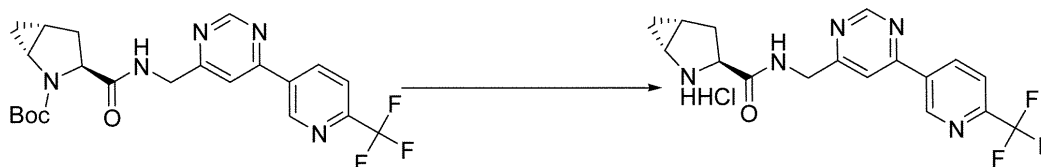
10

【 0 9 7 5】

工程 8 : (3 S) - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【化 6 8 7】



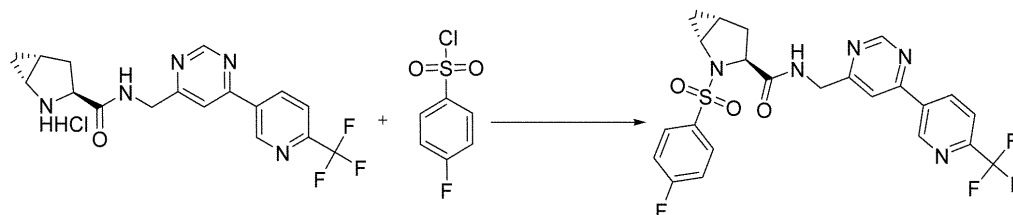
(3 S) - 3 - [([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸tert-ブチル (7 0 0 mg、1 . 5 1 mmol、1 . 0 0 当量) 及び H C l (1 , 4 - ジオキサン 5 0 mL 中の飽和溶液) の混合物を室温で 2 0 分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物 (7 9 0 mg、粗) を黄色の固体として与えた。

30

【 0 9 7 6】

工程 9 : (1 R , 3 S , 5 R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[6 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミドの調製

【化 6 8 8】



40

ジクロロメタン (4 0 mL) 中の (3 S) - 2 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) - 2 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (7 0

50

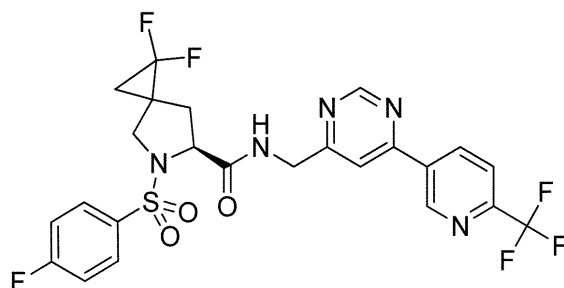
0 mg、1.34 mmol、1.00 当量)、トリエチルアミン (884 mg、8.74 mmol、5.00 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (43 mg、0.35 mmol、0.30 当量) 及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (683 mg、3.51 mmol、2.60 当量) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (35:100) で溶離して、標記化合物 (328.3 mg、47%) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.47 (s, 1H), 9.30 - 9.29 (m, 1H), 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.67 - 1.66 (m, 1H), 0.38 - 0.35 (m, 1H), -0.41 - -0.39 (m, 1H)。

【0977】

実施例 124: (3R, 6S)-1,1-ジフルオロ-5-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミドの調製

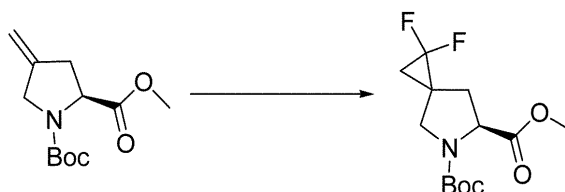
【化689】



【0978】

工程 1: (6S)-1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸 5-tert-ブチル 6-メチルの調製

【化690】



テトラヒドロフラン (10 mL) 中の NaI (87.14 mg、0.50 当量)、(2S)-4-メチリデンピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル (280 mg、1.16 mmol、1.00 当量) 及び TMS- CF_3 (412.5 mg、2.50 当量) の混合物を窒素下、60 °C で 12 時間撹拌した。次に反応物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 及び次にブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (400 mg、粗) を橙色の油状物として生じた。

【0979】

工程 2: (6S)-5-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸の調製

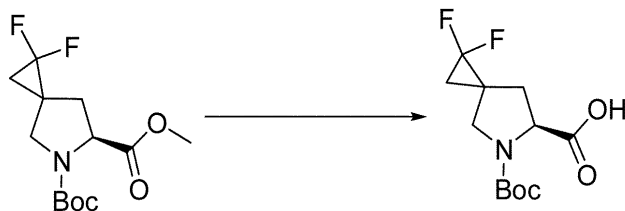
10

20

30

40

【化 6 9 1】



水（5 mL）／メタノール（2 mL）中の（6 S）-1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ [2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸 5-tert-ブチル 6-メチル（400 mg、1.37 mmol、1.00 当量）及び LiOH（164.95 mg、6.89 mmol、5.00 当量）の混合物を 0-5℃で 2 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水層の pH 値を塩化水素（10%）で 5 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（240 mg、63%）を橙色の油状物として生じた。

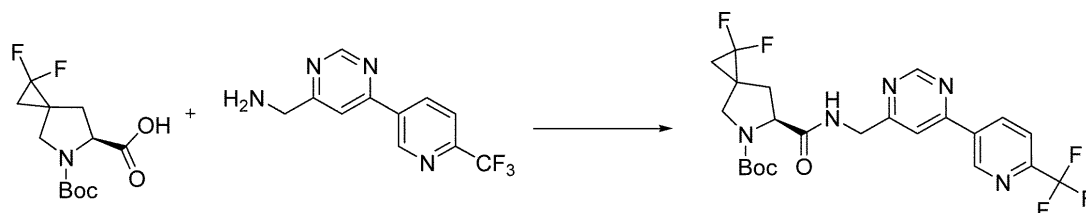
10

【0980】

工程 3： （6 S）-1,1-ジフルオロ-6-〔〔6-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕メチル〕カルバモイル〕-5-アザスピロ [2.4]ヘプタン-5-カルボン酸 tert-ブチルの調製

20

【化 6 9 2】



N,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）中の（6 S）-5-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-1,1-ジフルオロ-5-アザスピロ [2.4]ヘプタン-6-カルボン酸（247 mg、0.89 mmol、1.00 当量）、HATU（508 mg、1.34 mmol、1.50 当量）、DIEA（460.2 mg）、及び〔6-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン塩酸塩（271.7 mg、0.93 mmol、1.20 当量）の混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：3）で溶離して、標記化合物（230 mg）を明黄色の固体として与えた。

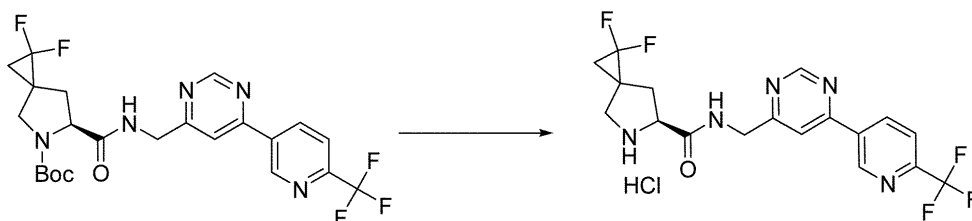
30

【0981】

工程 4： （6 S）-1,1-ジフルオロ-N-〔〔6-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリミジン-4-イル〕メチル〕-5-アザスピロ [2.4]ヘプタン-6-カルボキサミドの調製

40

【化 6 9 3】



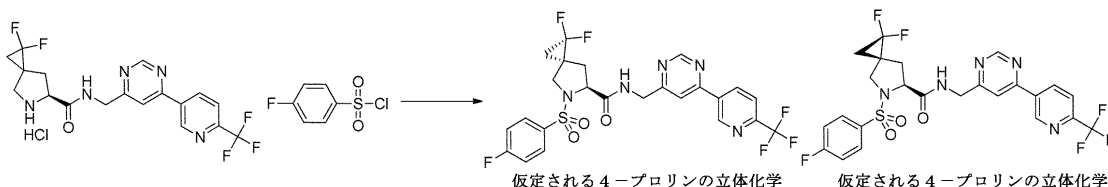
50

ジオキササン（3 mL）中の（6 S）－1，1－ジフルオロ－6－〔（〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メチル）カルバモイル〕－5－アザスピロ〔2．4〕ヘプタン－5－カルボン酸tert－ブチル（230 mg、0．45 mmol、1．00 当量）及び飽和塩化水素の混合物を室温で12時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮して標記化合物（200 mg、粗）を橙色の固体として与えた。

【0982】

工程5： （3 R，6 S）－1，1－ジフルオロ－5－〔（4－フルオロベンゼン）スルホニル〕－N－（〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メチル）－5－アザスピロ〔2．4〕ヘプタン－6－カルボキサミドの調製
【化694】

10



ジクロロメタン（10 mL）中の（6 S）－1，1－ジフルオロ－N－（〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メチル）－5－アザスピロ〔2．4〕ヘプタン－6－カルボキサミド塩酸塩（200 mg、0．44 mmol、1．00 当量）、トリエチルアミン（179．78 mg、1．78 mmol、4．00 当量）、4－フルオロベンゼン－1－スルホニルクロリド（103．7 mg、0．53 mmol、1．20 当量）及び4－ジメチルアミノピリジン（5．43 mg、0．04 mmol、0．10 当量）の混合物を室温で12時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、標記化合物（42．7 mg、17％）を白色の固体として与えた。t_R = 1．14分（修復IC（CHIRALPAK IC）、0．46 × 10 cm、5 μm、MeOH（0．1％ DEA） = 2％、4 mL／分）。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.70 - 8.67 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.25 - 2.01 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H)。

30

【0983】

及び（3 S，6 S）－1，1－ジフルオロ－5－〔（4－フルオロベンゼン）スルホニル〕－N－（〔6－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕ピリミジン－4－イル〕メチル）－5－アザスピロ〔2．4〕ヘプタン－6－カルボキサミドもまた白色の固体（27．3 mg、11％）として単離した。t_R = 1．45分（修復IC（CHIRALPAK IC）、0．46 × 10 cm、5 μm、MeOH（0．1％ DEA） = 2％、4 mL／分）。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.79 - 8.77 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 3H), 3.61 - 3.32 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 2H)。

40

【0984】

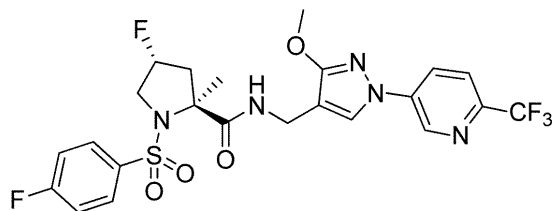
プロリンの4位についての立体化学を便宜的に帰属した。プロリンの2位についての立体化学は示す通りである。

【0985】

実施例125： （2 S，4 R）－4－フルオロ－1－〔（4－フルオロベンゼン）スルホニル〕－N－（〔3－メトキシ－1－〔6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル〕－1H－ピラゾール－4－イル〕メチル）－2－メチルピロリジン－2－カルボキサミドの調製

50

【化 6 9 5】

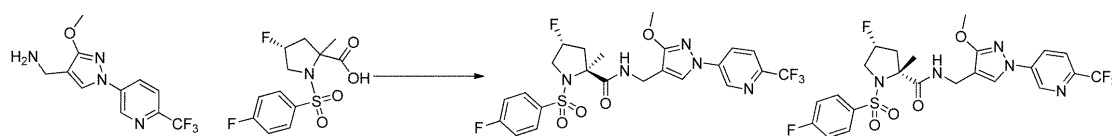


【0986】

工程 1： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([3-メトキシ-1-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-2-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【化 6 9 6】



N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の (2R, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (360 mg、1.18 mmol、1.00 当量)、HATU (673 mg、1.77 mmol、1.50 当量)、DIEA (456 mg、3.53 mmol、3.00 当量)、及び [3-メトキシ-1-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン (250 mg、0.92 mmol、0.80 当量) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離した。キラル分取 HPLC によって粗生成物を精製し標記化合物 (39.8 mg、6%) を白色の固体として与えた。t_R = 2.42 分 (Lix 3 μm、セルロース-4、0.46 x 5 cm、3 μm、ヘキサン: EtOH = 70:30, 1.0 mL/分)。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.70 - 7.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.23 - 5.05 (m, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 - 3.63 (m, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 1.70 (s, 3H)。

【0987】

(2R, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([3-メトキシ-1-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル]-2-メチルピロリジン-2-カルボキサミドもまた白色の固体 (110 mg、17%) として単離した。t_R = 3.56 分 (Lix 3 μm、セルロース-4、0.46 x 5 cm、3 μm、ヘキサン: EtOH = 70:30, 1.0 mL/分)。

40

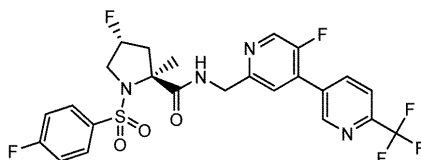
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 5.22 - 5.03 (m, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 4H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)。

【0988】

実施例 126： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[5-フルオロ-4-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

50

【化 6 9 7】

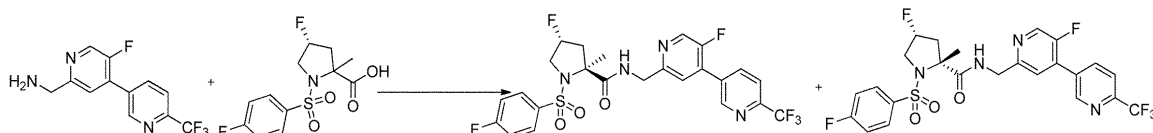


【0 9 8 9】

工程 1： (2 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[5 - フルオロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

10

【化 6 9 8】



THF (5 mL) 中の [5 - フルオロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メタンアミン (100.00 mg、0.37 mmol、1.00 当量)、(4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (112.57 mg、0.37 mmol、1.00 当量)、HOBt (54.80 mg、0.41 mmol、1.10 当量)、EDCI (141.37 mg、0.74 mmol、2.00 当量) 及び DIEA (95.31 mg、0.74 mmol、2.00 当量) の混合物を 25℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物 (100.9 mg) を精製し (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - N - ([5 - フルオロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メチル) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (41.9 mg、20%) を白色の固体として与えた。t_R = 1.68 分 (CHIRALPAK AD-H、0.46 × 15 cm、5 μm、MeOH (0.1% DEA) = 30%、4 mL/分)。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.60 - 8.59 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.42 - 8.40 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 3H), 7.88 - 7.87 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 5.36 - 5.18 (d, J = 72 Hz, 1H), 4.79 - 4.75 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.58 - 4.54 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.13 - 2.28 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。

【0 9 9 0】

(2 R, 4 R) - 4 - フルオロ - N - ([5 - フルオロ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル] メチル) - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (20.9 mg、10%) もまた白色の固体として反応物から単離した。t_R = 2.12 分 (CHIRALPAK AD-H、0.46 × 15 cm、5 μm、MeOH (0.1% DEA) = 30%、4 mL/分)。

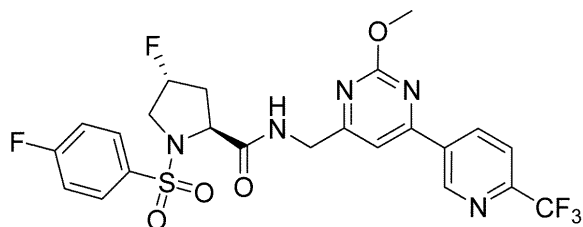
40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.60 - 8.59 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.41 - 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 5.35 - 5.34 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.89 - 4.58 (m, 2H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 2.70 - 2.32 (m, 2H), 1.78 (s, 1H)。

【0 9 9 1】

実施例 127： (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - N - ([2 - メトキシ - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 6 9 9】

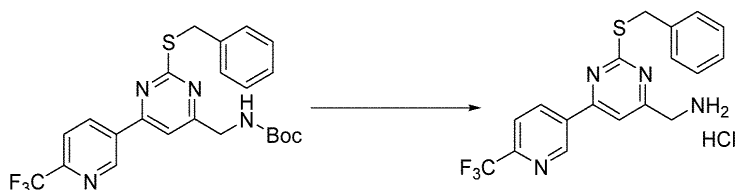


【0 9 9 2】

工程 1： [2-（ベンジルスルファニル）-6-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

10

【化 7 0 0】



1, 4-ジオキサン 50 mL 中の N-[[2-（ベンジルスルファニル）-6-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチル（1.2 g、2.52 mmol、1.00 当量）及び飽和 HCl の混合物を室温で 3 時間攪拌した。固体を濾過により回収し標記化合物（850 mg、82%）を灰色固体として与えた。

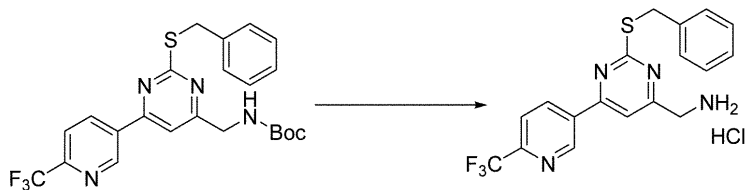
20

【0 9 9 3】

工程 2：（1S, 4R）-N-[[2-（ベンジルスルファニル）-6-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]シクロペンタン-1-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 7 0 1】

30



N, N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中の（1S, 4R）-4-フルオロ-2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]シクロペンタン-1-カルボン酸（300 mg、1.03 mmol、1.00 当量）、HATU（470 mg、1.24 mmol、1.00 当量）及び DIEA（266 mg、2.06 mmol、2.00 当量）の溶液を室温で 10 分間攪拌した。[2-（ベンジルスルファニル）-6-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩（424 mg、1.03 mmol、1.00 当量）を加え得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1：1）で溶離した。その結果、標記化合物（320 mg、48%）を明褐色の油状物として生じた。

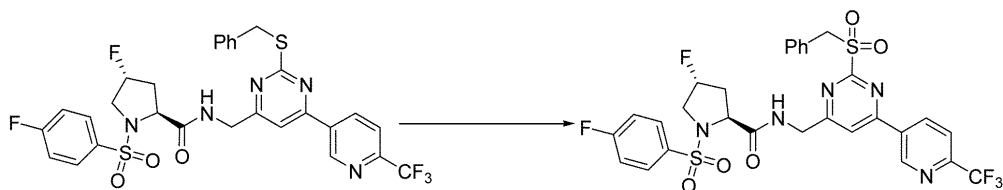
40

【0 9 9 4】

工程 3：（1S, 4R）-4-フルオロ-2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[[2-（フェニルメタン）スルホニル-6-[6-（トリフルオロメチル）ピ

50

リジン-3-イル] ピリミジン-4-イル] メチル] シクロペンタン-1-カルボキサミドの調製
【化702】



10

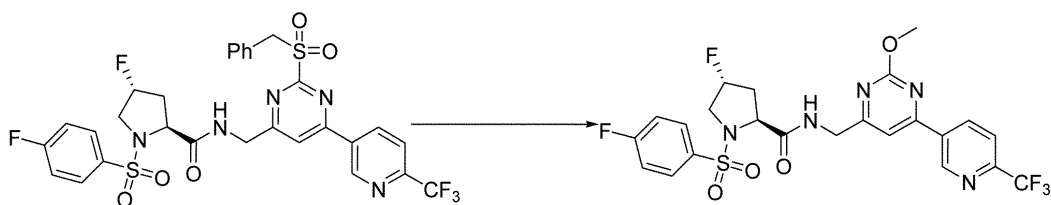
m-CPBA (340 mg、1.97 mmol、4.00 当量) をジクロロメタン (50 mL) 中の (1S, 4R) -N- [[2-(ベンジルスルファニル)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]シクロペンタン-1-カルボキサミド (320 mg、0.49 mmol、1.00 当量) の溶液に室温で分割して加えた。室温で4時間後、得られた溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (2:1) で溶離して、標記化合物 (250 mg、74%) を黄色の固体として与えた。

【0995】

20

工程4: (2S, 4R) -4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([2-メトキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化703】



30

ナトリウムメチラート (60 mg、2.00 当量) をメタノール (20 mL) 中の (2S, 4R) -4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[[2-(フェニルメタン)スルホニル]-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (250 mg、0.37 mmol、1.00 当量) の溶液に0℃で数バッチで加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (2:1) で溶離して、標記化合物 (91.7 mg、45%) をピンク色の固体として与えた。

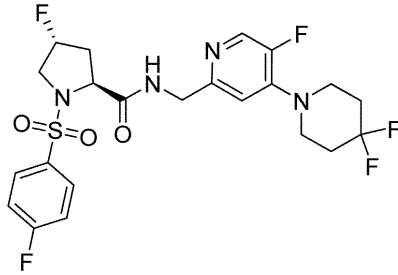
^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 9.10 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.29 - 5.12 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 - 4.22 (dd, J = 9.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 2.51 - 2.37 (m, 1H), 2.24 - 2.01 (m, 1H)。

40

【0996】

実施例128: (2S, 4R) -N-[[4-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 0 4】

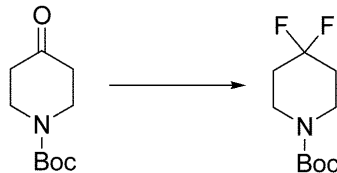


【0 9 9 7】

10

工程 1： 4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 7 0 5】

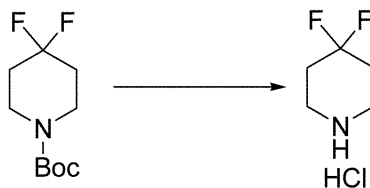


B A S T (222.4 g、1.01 mol、20.00 当量) をジクロロメタン (200 mL) 中の 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (10 g、50.19 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を 25℃で一晩攪拌した。次に反応を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/10) で溶離した。その結果、標記化合物 (9.7 g、87%) を明黄色の固体として生じた。

【0 9 9 8】

工程 2： 4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩の調製

【化 7 0 6】



30

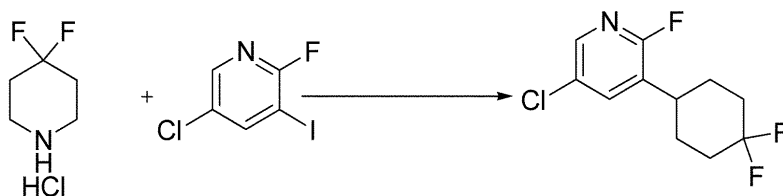
4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (5 g、22.60 mmol、1.00 当量) 及び塩化水素 (1, 4-ジオキサン 150 mL 中の飽和溶液) の混合物を 25℃で 6 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物 (4.2 g、粗) を黄色の固体として与えた。

40

【0 9 9 9】

工程 3： 2-クロロ-4-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジンの調製

【化 7 0 7】



50

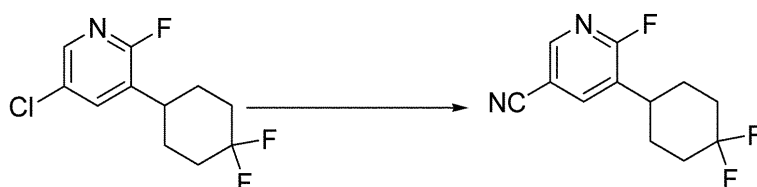
トルエン（20 mL）中の2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン（813 mg、3.16 mmol、1.00 当量）、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩（500 mg、3.17 mmol、1.00 当量）、XantPhos（183 mg、0.32 mmol、0.10 当量）、 Cs_2CO_3 （3.1 g、9.51 mmol、3.00 当量）及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ （164 mg、0.16 mmol、0.05 当量）の混合物を窒素下、100℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／5）で溶離して、標記化合物（200 mg、25%）を黄色の固体として与えた。

10

【1000】

工程4： 4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化708】



20

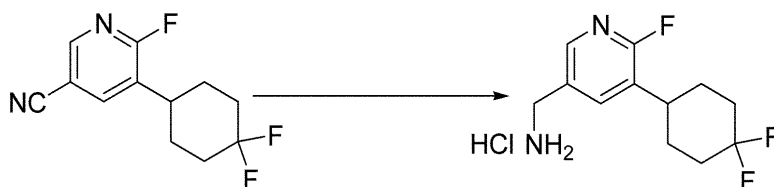
2-クロロ-4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロピリジン（150 mg、0.60 mmol、1.00 当量）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ （10.3 mg、0.01 mmol、0.05 当量）、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （23.3 mg、0.20 mmol、1.00 当量）、dppf（11 mg、0.02 mmol、0.10 当量）、Zn（1.3 mg、0.02 mmol、0.10 当量）及びDMA（2 mL）の混合物を窒素下、125℃で1.5時間マイクロ波放射を用いて照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／4）で溶離して、標記化合物（180 mg）を黄色の固体として与えた。

30

【1001】

工程5： [4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩

【化709】



40

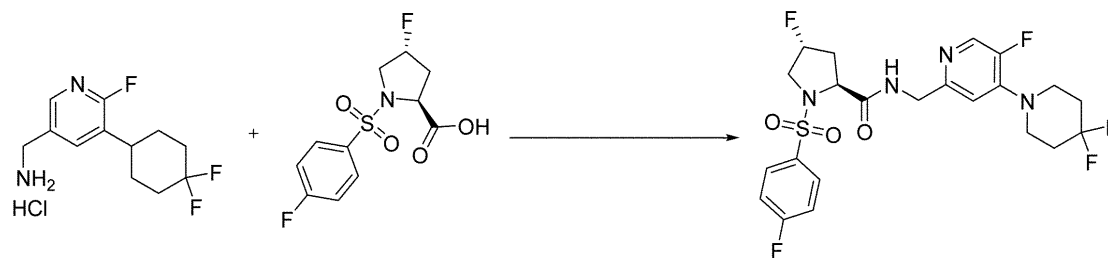
4-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロピリジン-2-カルボニトリル（180 mg、0.75 mmol、1.00 当量）、メタノール（20 mL）、パラジウム炭素（180 mg、1.69 mmol、1.00 当量）、濃塩化水素（0.2 mL）の混合物を水素下、25℃で20分間撹拌した。固体を濾別した。得られた溶液を減圧下で濃縮して標記化合物（180 mg、98%）を白色の固体として与えた。

【1002】

工程6： （2S,4R）-N-[[4-（4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル）-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

50

【化 7 1 0】



10

テトラヒドロフラン（10 mL）中の〔4-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロピリジン-2-イル〕メタンアミン塩酸塩（180 mg、0.73 mmol、1.00 当量）、（2S，4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（213.8 mg、0.73 mmol、1.00 当量）、EDCI（282.1 mg、1.47 mmol、2.00 当量）、HOBt（109.1 mg、0.81 mmol、1.10 当量）及びDIEA（189.6 mg、1.47 mmol、12.00 当量）の混合物を25℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物（150 mg）を精製して標記化合物（39.2 mg、10%）を白色の固体として与えた。

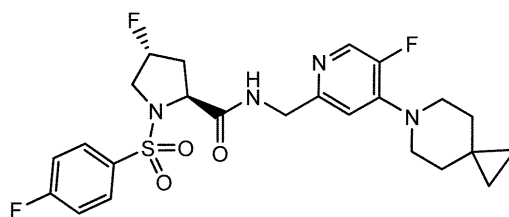
20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 8.01 (m, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 4H), 2.62 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.00 (m, 5H)。

【1003】

実施例129：（2S，4R）-N-〔〔4-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）-5-フルオロ-2-ピリジル〕メチル〕-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 1 1】

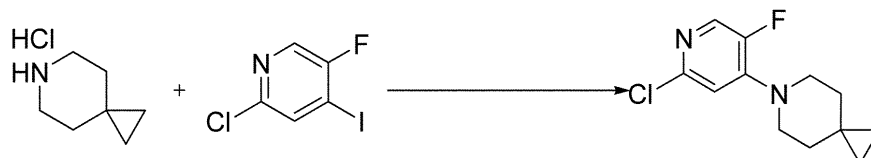


30

【1004】

工程1：6-（2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル）-6-アザスピロ〔2.5〕オクタンの調製

【化 7 1 2】



40

トルエン（20 mL）中の6-アザスピロ〔2.5〕オクタン塩酸塩（1.00 g、6.77 mmol、1.00 当量）、2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン（1.74 g、6.76 mmol、1.00 当量）、Pd₂(dba)₃・CHCl₃（350 mg、0.34 mmol、0.05 当量）、BINAP（420 mg、0.67 mmol、0.10 当量）及び

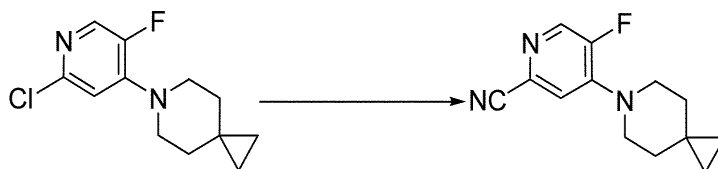
50

t-BuONa (1.95 g、20.29 mmol、3.00 当量) の混合物を窒素下、100 °Cで一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (1／10) で溶離して、標記化合物 (480 mg、29 %) を明黄色の固体として与えた。

【1005】

工程2： 4-(4-シクロプロピルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化713】



10

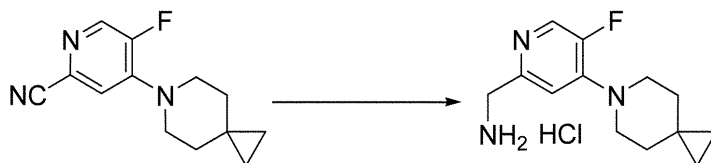
2-クロロ-4-(4-シクロプロピルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン (480.00 mg、1.88 mmol、1.00 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (103 mg、0.10 mmol、0.05 当量)、Zn(CN)₂ (140 mg、1.19 mmol、0.60 当量)、dppf (104.46 mg、0.19 mmol、0.10 当量)、Zn (12.33 mg、0.19 mmol、0.10 当量) 及びDMA (5 mL、53.78 mmol、28.50 当量) の混合物を窒素下、100 °Cで1時間マイクロ波放射を用いて照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル (1／10) で溶離して、明黄色の固体としての標記化合物 (170 mg、37 %) を与えた。

20

【1006】

工程3： (4-[6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル]-5-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩の調製

【化714】



30

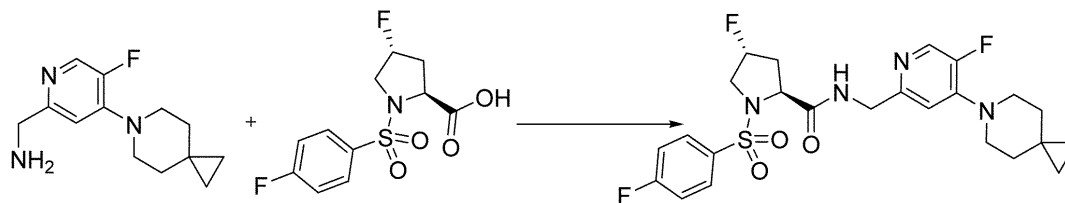
4-[6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル]-5-フルオロピリジン-2-カルボニトリル (140 mg、0.61 mmol、1.00 当量)、メタノール (5 mL、123.49 mmol、204.00 当量)、パラジウム炭素 (140 mg、1.32 mmol、2.20 当量)、濃塩化水素 (0.1 mL) の混合物を水素下、25 °Cで15分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して標記化合物 (140 mg、98 %) を明黄色の固体として与えた。

40

【1007】

工程4： (2S, 4R)-N-[[4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-2-ピリジル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 1 5】



THF (5 mL) 中の (4-〔6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル〕-5-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン (140.00 mg、0.59 mmol、1.00 当量)、(2S, 4R)-4-フルオロ-1-〔(4-フルオロベンゼン)スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸 (225.29 mg、0.77 mmol、1.30 当量)、EDCI (228.12 mg、1.19 mmol、2.00 当量)、HOBt (88.44 mg、0.65 mmol、1.10 当量) 及び DIEA (153.80 mg、1.19 mmol、2.00 当量) の混合物を 25℃で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物 (43.9 mg) を精製し標記化合物 (28.4 mg、9%) を白色の固体として与えた。

10

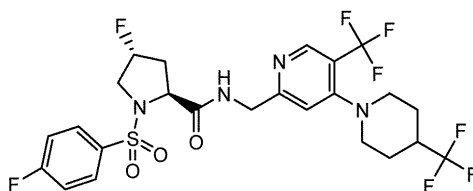
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 - 7.98 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.16 - 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.20 - 5.07 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 4H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.51 - 1.49 (m, 4H), 0.37 (s, 4H)。

20

【1008】

実施例 130: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-N-[[5-(トリフルオロメチル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 1 6】

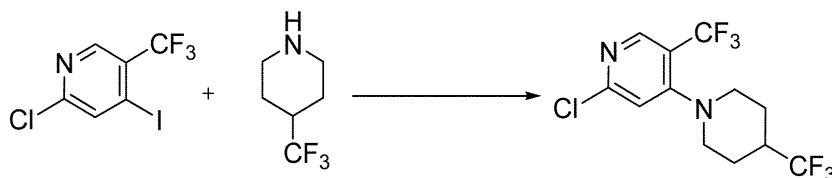


30

【1009】

工程 1: 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン]の調製

【化 7 1 7】



40

トルエン (10.00 mL) 中の 2-クロロ-4-ヨード-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.00 g、3.25 mmol、1.00 当量)、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン (500 mg、3.26 mmol、1.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (130 mg、0.16 mmol、0.05 当量) 及び Cs₂CO₃ (2.12 g、6.51 mmol、2.00 当量) の混合物を窒素下、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減

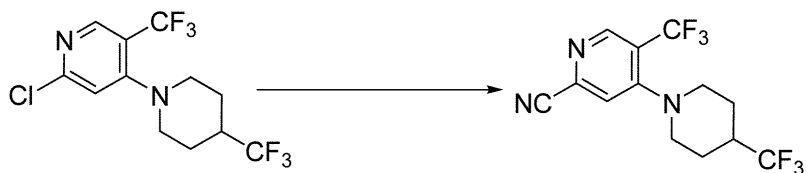
50

圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／１０）で溶離して、標記化合物（７００mg、６５％）を黄色の固体として与えた。

【１０１０】

工程２： ５－（トリフルオロメチル）－４－〔４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル〕ピリジン（７００．００mg、２．１０mmol、１．００当量）、Pd₂（dba）₃・CHCl₃（１０８．９０mg、０．１１mmol、０．０５当量）、Zn（CN）₂（１４８．２７mg、１．２６mmol、０．６０当量）、dppf（１１６．６５mg、０．２１mmol、０．１０当量）、Zn（１３．７６mg、０．２１mmol、０．１０当量）及びDMA（５．０１mL）の混合物を窒素下、１２５℃で１時間マイクロ波放射を用いて照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／１０）で溶離して、標記化合物（４５０mg、６６％）を白色の固体として与えた。

【化７１８】



10

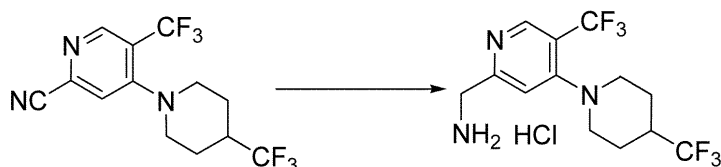
２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－４－〔４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル〕ピリジン（７００．００mg、２．１０mmol、１．００当量）、Pd₂（dba）₃・CHCl₃（１０８．９０mg、０．１１mmol、０．０５当量）、Zn（CN）₂（１４８．２７mg、１．２６mmol、０．６０当量）、dppf（１１６．６５mg、０．２１mmol、０．１０当量）、Zn（１３．７６mg、０．２１mmol、０．１０当量）及びDMA（５．０１mL）の混合物を窒素下、１２５℃で１時間マイクロ波放射を用いて照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／１０）で溶離して、標記化合物（４５０mg、６６％）を白色の固体として与えた。

20

【１０１１】

工程３： 〔５－（トリフルオロメチル）－４－〔４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル〕ピリジン－２－イル〕メタンアミン塩酸塩の調製

【化７１９】



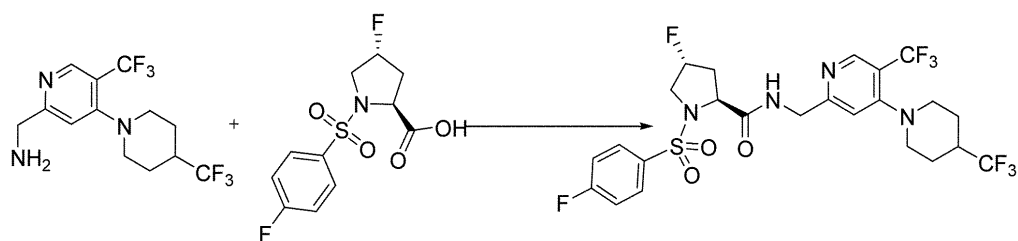
30

メタノール（１０mL）中の５－（トリフルオロメチル）－４－〔４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル〕ピリジン－２－カルボニトリル（１２０mg、０．３７mmol、１．００当量）、パラジウム炭素（１２０mg、１．１３mmol、３．００当量）、濃塩化水素（０．１mL）の混合物を水素下、２５℃で１０分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して標記化合物（１３０mg、粗）を白色の固体として与えた。

【１０１２】

工程４： （２S，４R）－４－フルオロ－１－（４－フルオロフェニル）スルホニル－N－〔〔５－（トリフルオロメチル）－４－〔４－（トリフルオロメチル）－１－ピペリジル〕－２－ピリジル〕メチル〕ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

【化７２０】



50

[5-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン(100.00mg、0.31mmol、1.00当量)、(2S,4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸(115.70mg、0.40mmol、1.30当量)、EDCI(117.15mg、0.61mmol、2.00当量)、HOBt(45.42mg、0.34mmol、1.10当量)及びDIEA(78.98mg、0.61mmol、2.00当量)の混合物を25℃で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物(58mg)を精製して標記化合物(43.4mg、24%)を白色の固体として与えた。

10

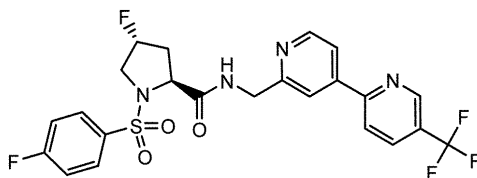
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 5.24 - 5.18 (d, J = 18 Hz, 2H), 4.57 - 4.56 (m, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.68 - 2.12 (m, 3H), 1.97 - 1.93 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.73 - 1.72 (m, 2H)。

【1013】

実施例131: (2S,4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化721】

20

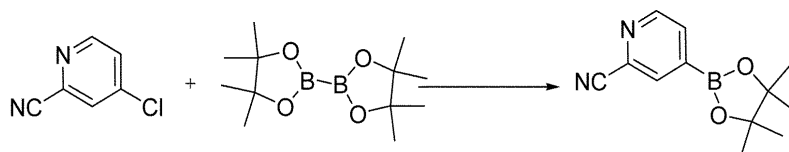


【1014】

工程1: 4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化722】

30



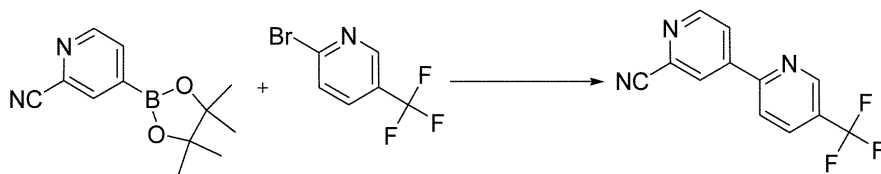
ジオキサン(40mL)中の4-クロロピリジン-2-カルボニトリル(5g、36.09mmol、1.00当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(13.8g、54.34mmol、1.50当量)、KOAc(11g、112.08mmol、3.10当量)、及びPd(dppf)Cl₂(1.33g、1.82mmol)の混合物を窒素下、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(16g、粗)を黒色の油状物として生じた。

40

【1015】

工程2: 4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化 7 2 3】



ジオキサン（40 mL）／水（2 mL）中の 4-（テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-カルボニトリル（1.6 g、6.95 mmol、3.10 当量）、2-ブromo-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（500 mg、2.21 mmol、1.00 当量）、Pd（dppf）Cl₂（170 mg、0.23 mmol、0.10 当量）及び炭酸カリウム（921 mg、6.66 mmol、3.00 当量）の混合物を窒素下、100℃で12時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：20）で溶離して、標記化合物（380 mg、69%）を白色の固体として与えた。

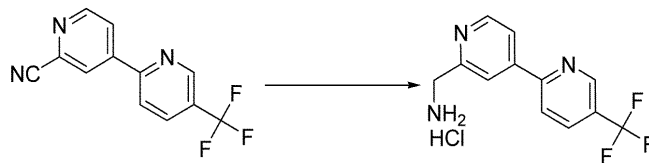
10

【1016】

工程 3： [4- [5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

20

【化 7 2 4】



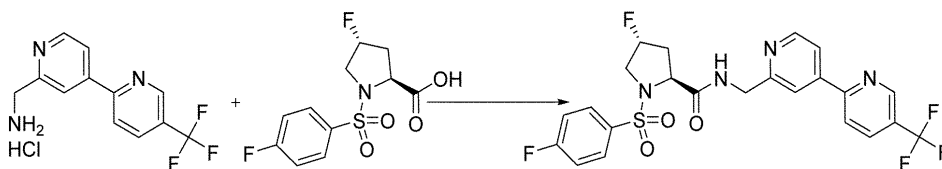
エタノール（10 mL）中の 4- [5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボニトリル（200 mg、0.80 mmol、1.00 当量）、パラジウム炭素（100 mg、0.94 mmol、1.20 当量）、濃塩化水素（0.1 mL）の混合物を水素下、室温で30分間撹拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して標記化合物（240 mg、粗）を白色の固体として与えた。

30

【1017】

工程 4： （2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-N- [[4- [5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル]-2-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 2 5】



40

N, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-1- [（4-フルオロベンゼン）スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸（150.00 mg、0.51 mmol、1.00 当量）、DIEA（266.23 mg、2.06 mmol、4.00 当量）、HATU（293.72 mg、0.77 mmol、1.50 当量）、及び [4- [5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩（223.77 mg、0.77 mmol、1.50 当量）の混合物を室温で12時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

50

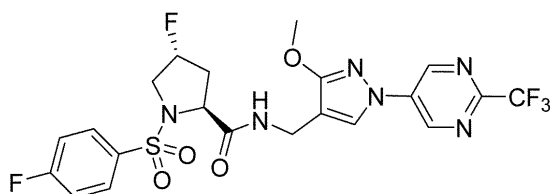
燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン／メタノール（20：1）で溶離して、標記化合物（78.2mg、29%）を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 9.02 - 9.01 (m, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.83 - 8.22 (m, 2H), 8.09 - 7.98 (m, 4H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 5.21 (d, J = 52.8 Hz, 2H), 4.53 - 4.24 (m, 3H), 3.76 - 3.58 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 1H)。

【1018】

実施例132： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([3-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化726】

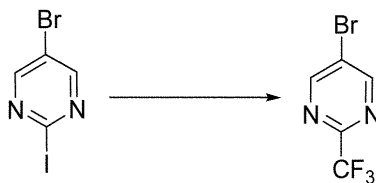
10



【1019】

工程1： 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの調製
【化727】

20



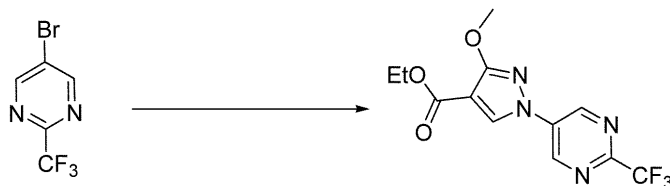
NMP（80mL）中の5-ブロモ-2-ヨードピリミジン（10g、35.10mmol、1.00当量）、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（20g、140.65mmol、4.00当量）、KF（4.1g、70.57mmol、2.00当量）及びCuI（13g、68.26mmol、2.00当量）の混合物を窒素下、70℃で一晩撹拌した。反応を水酸化アンモニウム200mLでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し石油エーテルで溶離して、標記化合物5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン1.1g（14%）を明黄色の固体として与えた。

30

【1020】

工程2： 3-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの調製
【化728】

40



DMSO（5mL）中のCuI（88mg、0.46mmol、0.10当量）、L-プロリン（108mg、0.94mmol、0.20当量）、炭酸カリウム（1.3g、9.41mmol、2.00当量）、3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（800mg、

50

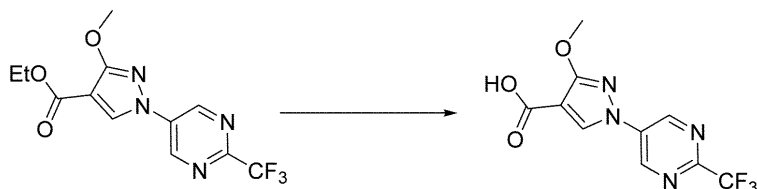
4. 70 mmol、1.00 当量) 及び 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (1.28 g、5.64 mmol、1.20 当量) の混合物を窒素下、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を水40 mLで希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離して、標記化合物 (580 mg、39%) を白色の固体として与えた。

【1021】

工程3: 3-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の調製

【化729】

10



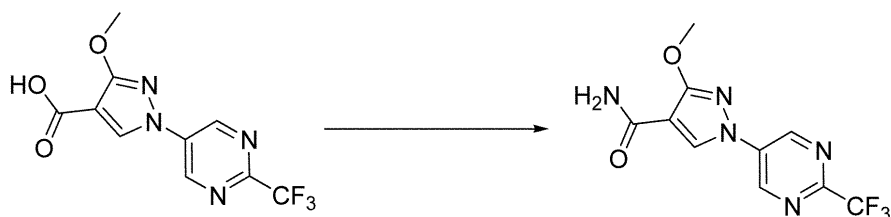
THF (5 mL) / 水 (2 mL) 中の 3-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (150 mg、0.47 mmol、1.0 当量) 及び LiOH (22 mg、0.92 mmol、2.0 当量) の混合物を 50℃で2時間撹拌し、水30 mLで希釈した。溶液の pH 値を希 HCl で 2 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (120 mg、88%) を白色の固体として生じた。

20

【1022】

工程4: 3-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの調製

【化730】



30

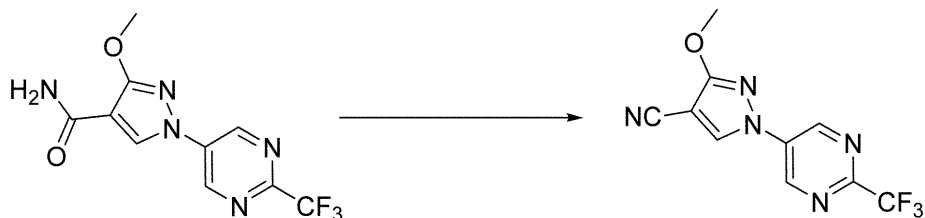
N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の 3-メトキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (400 mg、1.39 mmol、1.0 当量)、HATU (792 mg、2.08 mmol、1.5 当量)、DIEA (540 mg、4.18 mmol、3.0 当量) 及び NH₄Cl (110 mg、2.06 mmol、1.5 当量) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応物を水30 mLで希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離した。その結果、標記化合物 (300 mg、75%) を白色の固体として生じた。

40

【1023】

工程5: 3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

【化 7 3 1】

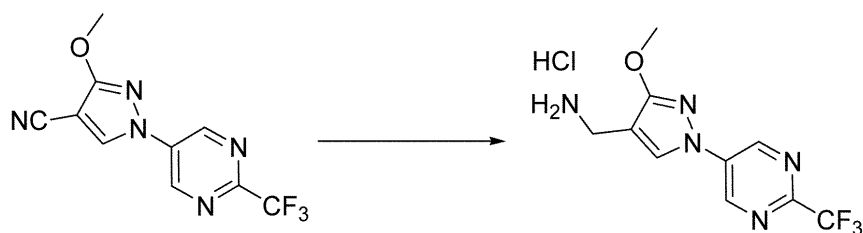


ジクロロメタン（30 mL）中の 3-メトキシ-1-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（300 mg、1.05 mmol、1.00 当量）、ピリジン（347 mg、4.39 mmol、4.00 当量）及び TF_2O （620 mg、2.20 mmol、2.00 当量）の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 30 mL で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 170 mg（60%）を褐色の固体として生じた。

【1024】

工程 6：（3-メトキシ-1-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）メタンアミン塩酸塩の調製

【化 7 3 2】

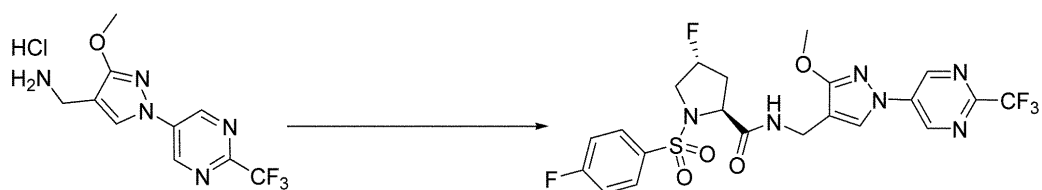


H_2 の不活性雰囲気でパージし維持した 100 mL 丸底フラスコに、3-メトキシ-1-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（170 mg、0.63 mmol、1.00 当量）、メタノール（30 mL）、塩化水素（0.5 mL、13.71 mmol、1.00 当量）及びパラジウム炭素（40 mg、0.38 mmol、1.00 当量）を装入した。室温で 30 分後、固体を濾別した。液体を減圧下で濃縮し標記化合物（120 mg、70%）を明黄色の固体として与えた。

【1025】

工程 7：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-N-〔（3-メトキシ-1-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル）メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 3 3】



N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（253 mg、0.87 mmol、1.50 当量）、HATU（330 mg、0.87 mmol、1.50 当量）及び DIEA（224 mg、1.73 mmol、3.00 当量）の混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に（3-メトキシ-1-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-1H-ピラ

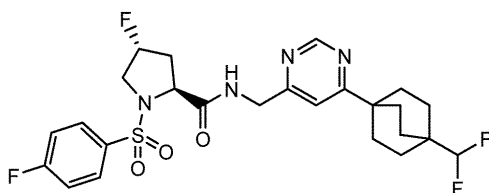
ゾール-4-イル)メタンアミン塩酸塩(160mg、0.59mmol、1.0当量)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製して標記化合物20mg(6%)を白色の固体として与えた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 - 7.79 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 5.24 - 5.11 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 1H)。

【1026】

実施例133: (2S, 4R)-N-[[6-[4-(ジフルオロメチル)-1-ビスクロ[2.2.2]オクタニル]ピリジン-4-イル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

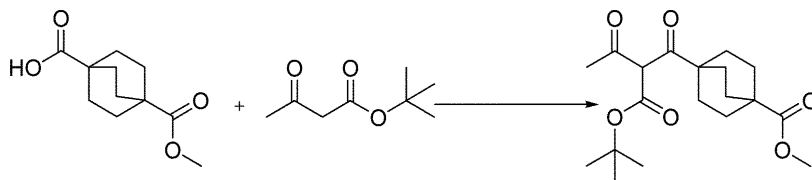
【化734】



【1027】

工程1: 4-[2-アセチル-3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパノイル]ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルの調製

【化735】

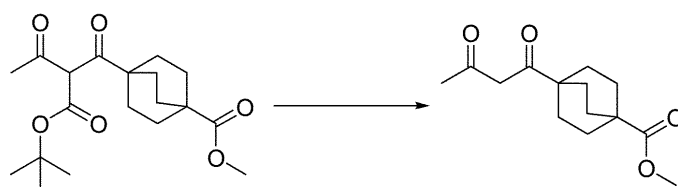


PrMgBr (71mL、575.75mmol、THF中1M、1.50当量)をテトラヒドロフラン(150mL)中の3-オキソブタン酸tert-ブチル(11.2g、70.80mmol、1.50当量)の溶液に窒素下、0℃で滴下した。0℃で2時間後、0℃のTHF 50mL中のクロリド(4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(10g、47.12mmol、1.00当量)の塩化チオニル(50mL)中での3時間の還流によって調製した)。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。次に反応物を NH_4Cl の飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(10g、粗)を黄色の油状物として生じた。

【1028】

工程2: 4-(3-オキソブタノイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルの調製

【化736】



10

20

30

40

50

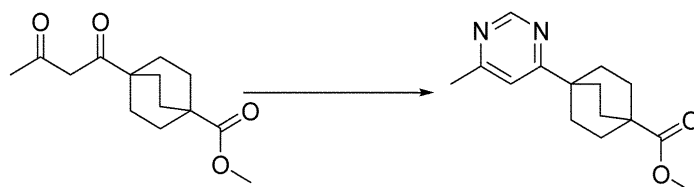
DCM (100 mL) 中の 4-〔2-アセチル-3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロパノイル〕ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボン酸メチル (10 g、28.38 mmol、1.00 当量) 及び 2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド (20 mL) の溶液を室温で 12 時間撹拌した。溶液の pH 値を重炭酸ナトリウムを用いて 8~9 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/10) で溶離して、標記化合物 (4.8 g、67%) を明黄色の固体として与えた。

【1029】

工程 3: 4-(6-メチルピリミジン-4-イル)ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボン酸メチルの調製

10

【化 737】



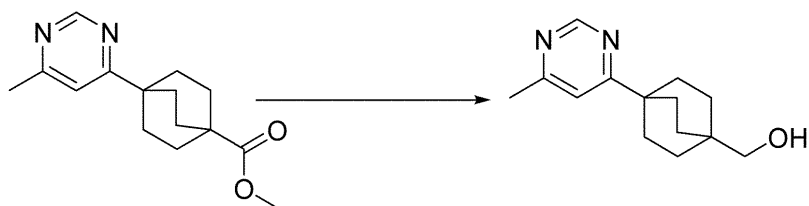
ホルムアミド (50 mL) 中の 4-(3-オキソブタノイル)ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボン酸メチル (4.8 g、19.02 mmol、1.00 当量) の溶液を 180 °C で 3 時間マイクロ波放射を用いて 5 バッチで照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/20) で溶離して、標記化合物 (1.5 g、30%) を明黄色の固体として与えた。

20

【1030】

工程 4: 〔4-(6-メチルピリミジン-4-イル)ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕メタノールの調製

【化 738】



30

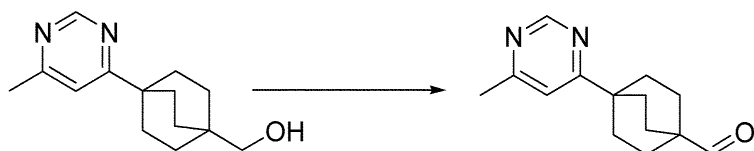
DIBAL-H (17 mL、119.53 mmol、ヘキサン中 1 M、3.00 当量) をジクロロメタン (150 mL) 中の 4-(6-メチルピリミジン-4-イル)ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボン酸メチル (1.5 g、5.76 mmol、1.00 当量) の溶液に窒素下、-78 °C で滴下した。得られた溶液を -78 °C で 3 時間撹拌した。次に反応物を水酸化ナトリウム (1 N) でクエンチした。固体を濾別した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (1.1 g、82%) を白色の固体として生じた。

40

【1031】

工程 5: 4-(6-メチルピリミジン-4-イル)ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボアルデヒドの調製

【化 7 3 9】



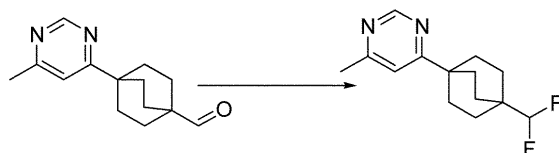
ジクロロメタン（150 mL）中の〔4-（6-メチルピリミジン-4-イル）ビスクロ
〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕メタノール（1.1 g、4.73 mmol、1.00 当
量）及びDMP（2.0 g、4.72 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で1時間攪拌
した。固体を濾別した。得られた溶液をCH₂Cl₂で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム及
びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリ
カゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／10）で溶離して、標記化
合物（875 mg、80%）を明黄色の固体として与えた。

10

【1032】

工程 6： 4-〔4-（ジフルオロメチル）ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕
-6-メチルピリミジンの調製

【化 7 4 0】



20

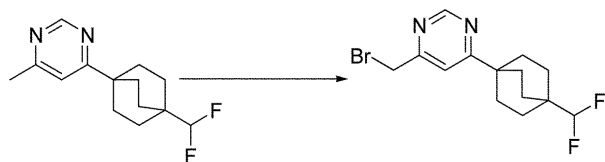
DAST（8.67 g、37.86 mmol、10.00 当量）をジクロロメタン（200
mL）中の4-（6-メチルピリミジン-4-イル）ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1
-カルボアルデヒド（875 mg、3.80 mmol、1.00 当量）の溶液に窒素下、-78
℃で滴下した。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。次に反応を飽和重炭酸ナトリウ
ムでクエンチし酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナ
トリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸
エチル／石油エーテル（1／4）で溶離して、標記化合物（750 mg、78%）を明黄色
の固体として与えた。

30

【1033】

工程 7： 4-（プロモメチル）-6-〔4-（ジフルオロメチル）ビスクロ〔2.2.
2〕オクタン-1-イル〕ピリミジンの調製

【化 7 4 1】



40

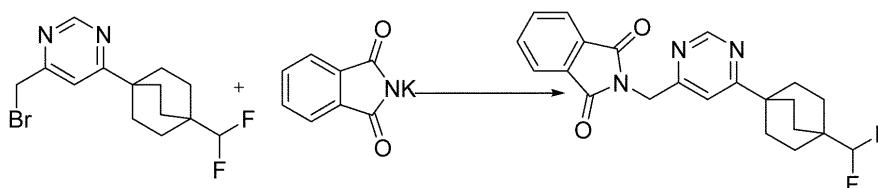
BPO（152 mg、0.59 mmol、0.20 当量）をCCl₄（50 mL）中の4-〔4-
（ジフルオロメチル）ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕-6-メチルピリ
ミジン（750 mg、2.97 mmol、1.00 当量）及びNBS（530 mg、2.98 mmol
、1.00 当量）の混合物に窒素下、室温で分割して加えた。得られた溶液を80℃に加
熱した。80℃で6時間後、反応混合物を室温に冷した。次に反応混合物を水で希釈し、
酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（750 mg、粗）を黄色の油状物として
生じた。

50

【1034】

工程 8： 2-（〔6-〔4-（ジフルオロメチル）ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化742】



10

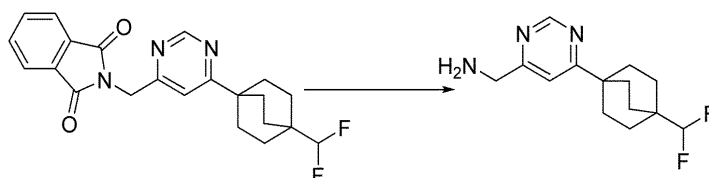
N, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の 4-（プロモメチル）-6-〔4-（ジフルオロメチル）ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕ピリミジン（550 mg、1.66 mmol、1.00 当量）及び 2-カリウム-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（307 mg、1.66 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶離して、標記化合物（180 mg）をオフホワイトの固体として与えた。

20

【1035】

工程 9： 〔6-〔4-（ジフルオロメチル）ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミンの調製

【化743】



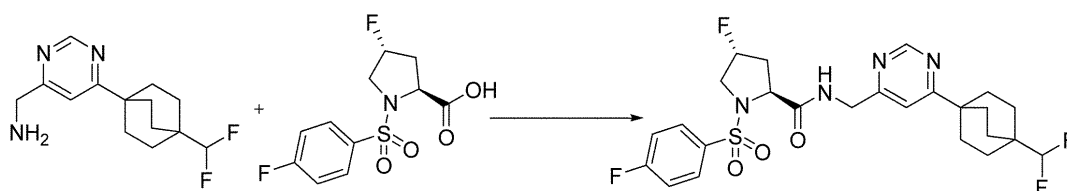
30

メタノール（10 mL）中の 2-（〔6-〔4-（ジフルオロメチル）ビスクロ〔2.2.2〕オクタン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（180 mg、0.45 mmol、1.00 当量）及びヒドラジン水和物（227 mg、4.53 mmol、10.00 当量）の混合物を室温で 12 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチルに残留物を溶解した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（100 mg、83%）を黄色の固体として生じ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【1036】

工程 10： (2S, 4R)-N-〔〔6-〔4-（ジフルオロメチル）-1-ビスクロ〔2.2.2〕オクタニル〕ピリミジン-4-イル〕メチル〕-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化744】



50

N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (218 mg、0.75 mmol、2.00 当量)、DIEA (145 mg、1.12 mmol、3.00 当量)、HATU (285 mg、0.75 mmol、2.00 当量)、及び [6-[4-(ジフルオロメチル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン (100 mg、0.37 mmol、1.00 当量) の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製し標記化合物 (38.7 mg、19%) を白色の固体として与えた。

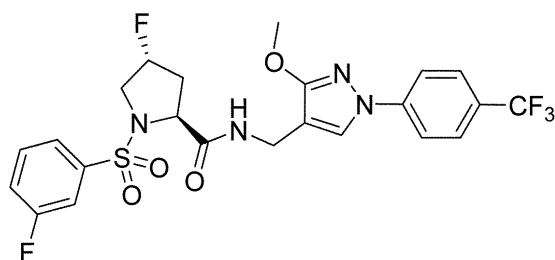
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 5.67 - 5.29 (t, J = 56.9 Hz, 1H), 5.23 - 5.05 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 2.52 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.68 - 1.63 (m, 6H)。

10

【1037】

実施例134: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(3-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化745】



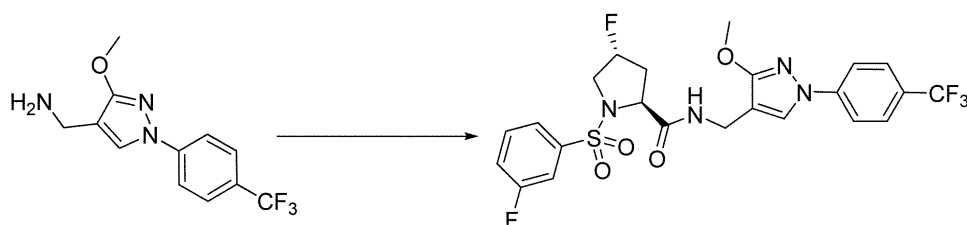
20

【1038】

工程1: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(3-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【化746】



N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の (1S, 4R) - 4-フルオロ-2-[(3-フルオロベンゼン)スルホニル]シクロペンタン-1-カルボン酸 (384 mg、1.32 mmol、1.50 当量)、HATU (501 mg、1.32 mmol、1.50 当量)、DIEA (227 mg、1.76 mmol、2.00 当量) 及び [3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン (240 mg、0.88 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取HPLCによって粗生成物を精製して、標記化合物 (60.4 mg、13%) を明黄色の固体として与えた。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 - 8.61 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 - 7.54 (m, 8H), 5.25 - 5.12 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.76 -

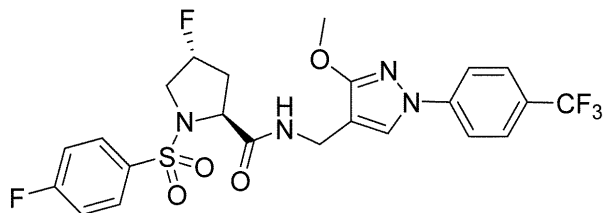
50

3.54 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 1H)。

【1039】

実施例135： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化747】

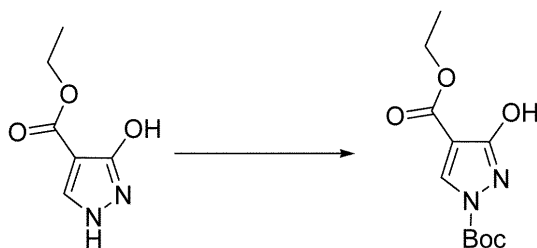


10

【1040】

工程1： 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1, 4-ジカルボン酸1-tert-ブチル4-エチルの調製

【化748】



20

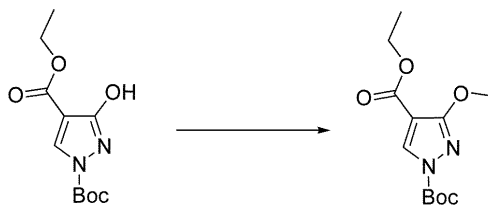
テトラヒドロフラン (180 mL) 中の 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (15 g、96.07 mmol、1.00 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (587 mg、4.80 mmol、0.05 当量)、トリエチルアミン (29 g、286.59 mmol、3.00 当量) 及び Boc₂O (42 g、192.4 mmol、2.0 当量) の混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離して、標記化合物 (20 g、81%) を白色の固体として与えた。

30

【1041】

工程2： 3-メトキシ-1H-ピラゾール-1, 4-ジカルボン酸1-tert-ブチル4-エチルの調製

【化749】



40

250 mLの丸底フラスコに 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1, 4-ジカルボン酸1-tert-ブチル4-エチル (1.8 g、7.02 mmol、1.00 当量)、CH₃CN (60 mL、1.14 mol、100.00 当量) 及び炭酸カリウム (3.86 g、27.93 mmol、4.00 当量) を装入した。ヨードメタン (3.0 g、21.14 mmol、3.0 当量) を 0 °C で滴下した。室温で3時間後、固体を濾別した。液体を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して

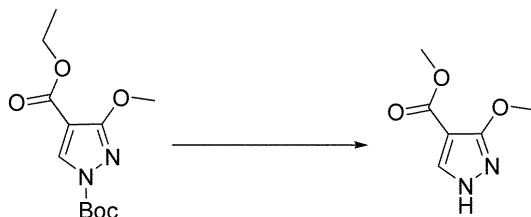
50

、標記化合物（600mg、32%）を無色の油状物として与えた。

【1042】

工程3： 3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの調製

【化750】



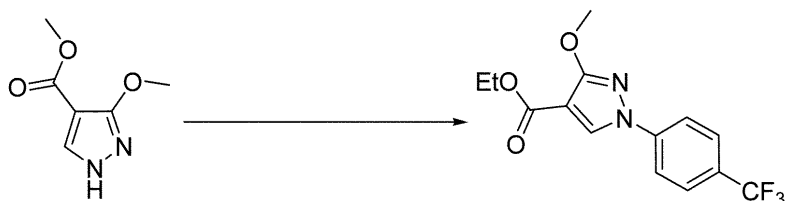
10

1, 4-ジオキサン（200mL）中の3-メトキシ-1H-ピラゾール-1, 4-ジカルボン酸1-tert-ブチル4-エチル（16g、59.20mmol、1.00当量）及び飽和塩化水素の混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた溶液を水20mLで希釈し、溶液のpH値を重炭酸ナトリウムによって8に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（7g、69%）を褐色の油状物として生じた。

【1043】

工程4： 3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの調製

【化751】



20

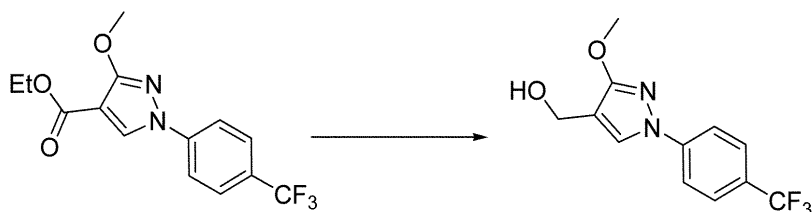
DMSO（10mL）中のCuI（95mg、0.50mmol、0.10当量）、L-プロリン（115mg、1.00mmol、0.20当量）、炭酸カリウム（1.38g、9.99mmol、2.00当量）、3-メトキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（850mg、5.00mmol、1.00当量）及び1-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン（2.04g、7.50mmol、1.50当量）の混合物を窒素下、100℃で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（1.06g、68%）を白色の固体として生じた。

30

【1044】

工程5： [3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールの調製

【化752】



40

LiAlH₄（385mg、10.14mmol、3.0当量）をテトラヒドロフラン（20mL）中の3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール

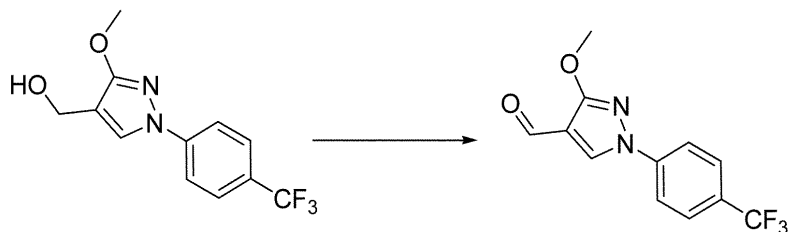
50

ル-4-カルボン酸エチル（1.06 g、3.37 mmol、1.00 当量）の溶液に窒素下、0℃でバッチ式に加えた。得られた溶液を0℃で1.5時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（800 mg、87%）を明黄色の固体として生じた。

【1045】

工程6： 3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製

【化753】



10

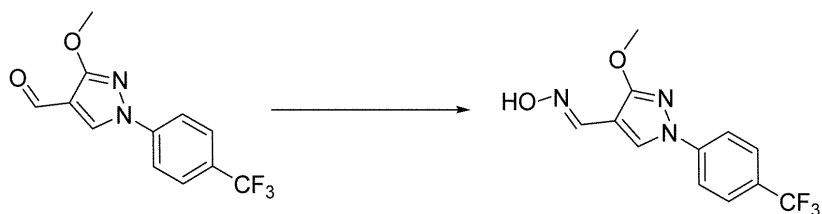
ジクロロメタン（20 mL）中の[3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール（580 mg、2.13 mmol、1.00 当量）及びPCC（916 mg、4.25 mmol、2.0 当量）の溶液を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル（1：3）で溶離して、標記化合物（500 mg、87%）を明黄色の固体として与えた。

20

【1046】

工程7： (E)-N-(3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル)メチリデン)ヒドロキシルアミンの調製

【化754】



30

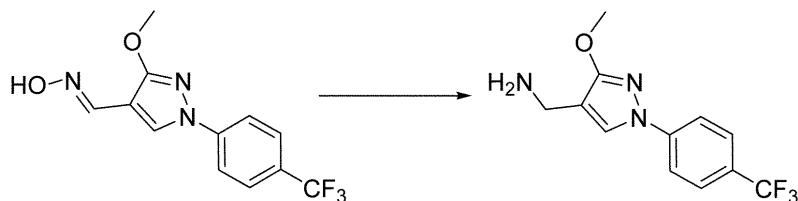
エタノール（20 mL）中の3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド（500 mg、1.85 mmol、1.00 当量）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（383 mg、5.51 mmol、3.00 当量）及び酢酸ナトリウム（759 mg、9.25 mmol、5.00 当量）の混合物を室温で40分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（520 mg、99%）を黄色の固体として生じた。

40

【1047】

工程8： [3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミンの調製

【化 7 5 5】



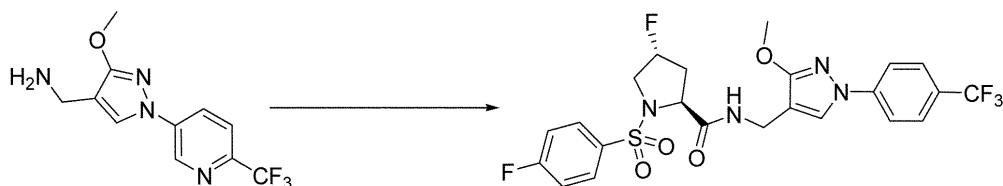
H₂ の雰囲気を用いてパージし維持した 250 mL 丸底フラスコに、ラネー Ni (50 mg、0.58 mmol、1.00 当量)、メタノール (10 mL) 及び (E)-N-([3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチリデン)ヒドロキシルアミン (520 mg、1.82 mmol、1.00 当量) を装入した。室温で 30 分後、固体を濾別した。液体を減圧下で濃縮し標記化合物 (480 mg) を緑がかった固体として与えた。

10

【1048】

工程 9: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 5 6】



20

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (384 mg、1.32 mmol、1.50 当量)、HATU (501 mg、1.32 mmol、1.50 当量)、DIEA (227 mg、1.76 mmol、2.00 当量) 及び [3-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン (240 mg、0.88 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 20 mL で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:6) で溶離した。分取 HPLC によって粗生成物を精製し標記化合物 (53.8 mg、11%) を白色の固体として与えた。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 - 8.58 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 4H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 5.24 - 5.11 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 1H)。

40

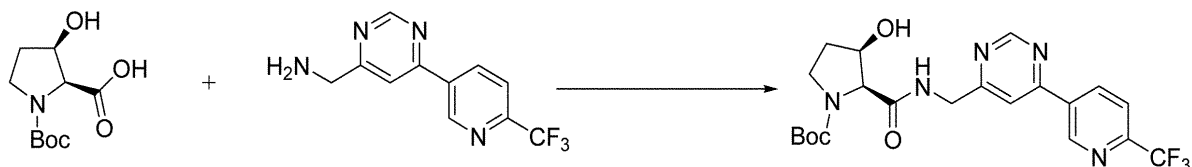
【1049】

実施例 136: (2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1050】

工程 1: (2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 7 5 7】



(2S, 3R) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 3 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (200 mg、0.86 mmol、1.00 当量)、DMF (10 mL)、HATU (493.6 mg、1.30 mmol、1.50 当量)、DIEA (446.9 mg、3.46 mmol、4.00 当量)、[6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン塩酸塩 (302.3 mg、1.04 mmol、1.20 当量) の混合物を室温で3時間攪拌した。次に反応を水の添加でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、標記化合物 400 mg (99%) を橙色の油状物として与えた。

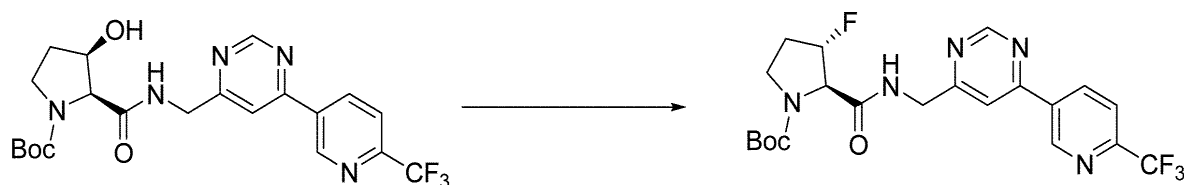
10

【1051】

工程 2: (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 2 - [([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 7 5 8】

20



DAST (204 mg、0.89 mmol、3.00 当量) を DCM 10 mL 中の (2S, 3R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、0.43 mmol、1.00 当量) の溶液に 0℃ で滴下した。得られた溶液を室温でさらに 30 分間攪拌し、水の添加でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (40:1) でシリカゲルカラムに流して標記化合物 85 mg (42%) を橙色の固体として与えた。

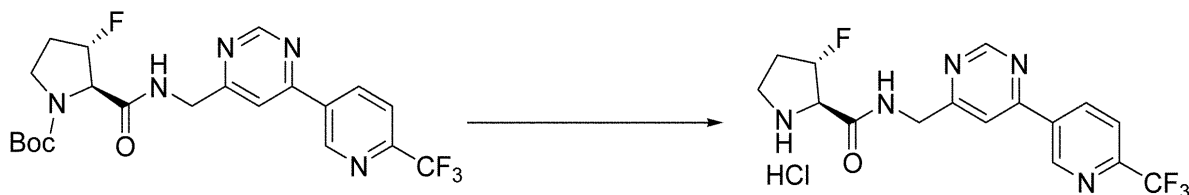
30

【1052】

工程 3: (2R, 3S) - 3 - フルオロ - N - ([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 7 5 9】

40



ジオキサン (10 mL、1 mol/L) 中の (2R, 3S) - 3 - フルオロ - 2 - [([6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (85 mg、0.18 mmol、1.

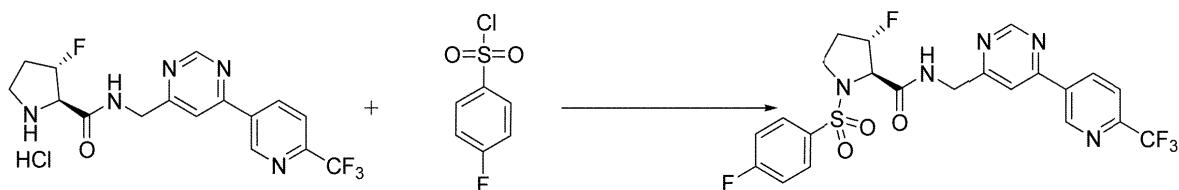
50

0.0当量)、HClの混合物を室温で3時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈した。固体を濾過により回収し標記化合物70mg(95%)を橙色の固体として与えた。

【1053】

工程4: (2R, 3S)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化760】



10

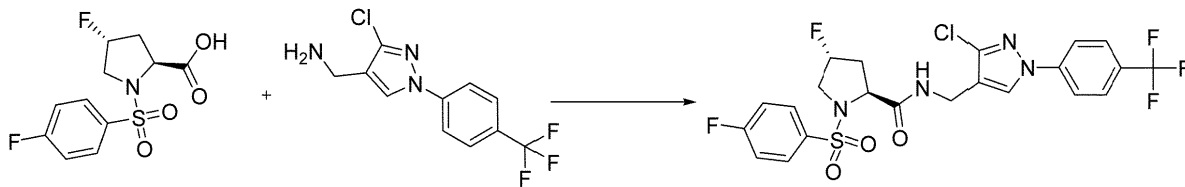
DCM(3mL)中の(2R, 3S)-3-フルオロ-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(70mg、0.17mmol、1.00当量)、TEA(51.5mg、0.51mmol、3.00当量)、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(39.6mg、0.20mmol、1.10当量)、4-ジメチルアミノピリジン(2.1mg、0.02mmol、0.10当量)の混合物を室温で3時間撹拌した。反応を水の添加でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。残留物をシリカゲルカラムに酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を用いて流して標記化合物40mg(44%)を明黄色の固体として与えた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.49(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.70-8.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.94-7.91(m, 2H), 7.84-7.80(m, 2H), 7.31-7.27(t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.38-5.26(d, J = 48 Hz, 1H), 4.96-4.90(m, 1H), 4.59-4.53(m, 1H), 4.43-4.38(d, J = 22.4 Hz, 1H), 3.86-3.81(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.34-3.27(m, 1H), 2.26-2.03(m, 2H)。

20

【1054】

実施例137: (2S, 4R)-N-([3-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化761】



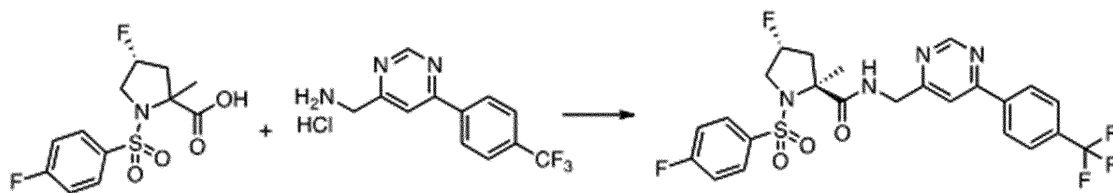
40

(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-ピロリジン-2-カルボン酸(100mg、0.34mmol)、DMF(2mL)、DIPEA(132mg、1.02mmol)、HATU(194mg、0.51mmol)及び[3-クロロ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン(187mg、0.68mmol)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を分取HPLCによって直接精製して標記化合物(38mg、20%)を白色の固体として与えた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.45(s, 1H), 8.00-7.79(m, 6H), 7.42-7.31(m, 2H), 5.14(d, J = 52 Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 4.30-4.19(m, 1H), 3.87-3.69(m, 3H), 2.52-2.43(m, 1H), 2.25-2.08(m, 1H)。

【1055】

50

実施例 138: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニルスルホニル) - 2-メチル-N- ((6- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン-4-イル) メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化 762】



10

(4R) - 4-フルオロ-1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] - 2-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (125 mg、0.41 mmol)、DMF (4 mL)、HATU (234 mg、0.62 mmol)、DIPEA (212 mg、1.64 mmol) 及び [6- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-4-イル] メタンアミン塩酸塩 (106 mg、0.37 mmol) の混合物を室温で12時間撹拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc / 石油エーテル (1 : 1) で溶離した。

【1056】

20

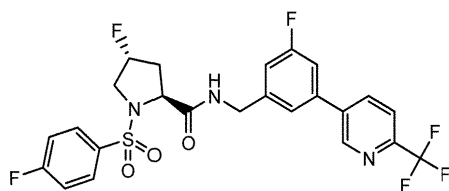
より速く溶離する異性体 (24.8 mg) をSARの効力によって (2S, 4R) - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニルスルホニル) - 2-メチル-N- ((6- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン-4-イル) メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドと帰属した: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.34 (m, 2H), 1.82 (s, 3H)

【1057】

実施例 139: (2S, 4R) - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-N- [[3-フルオロ-5- [6- (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] フェニル] メチル] ピロリジン-2-カルボキサミド.

30

【化 763】

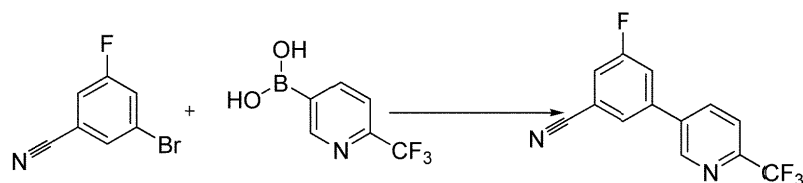


【1058】

工程 1: 3-フルオロ-5- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ベンゾニトリルの調製

40

【化 764】



ジオキサン (400 mL) / 水 (80 mL) 中の 3-ブロモ-5-フルオロベンゾニトリル

50

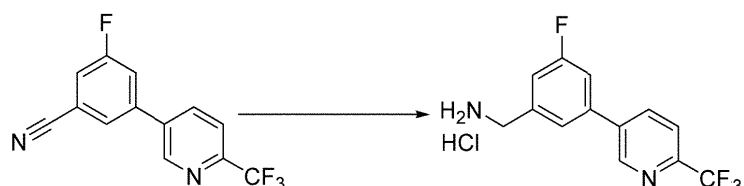
(10 g、50.00 mmol、1.00 当量)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸(9.6 g、50.28 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム(27.6 g、199.70 mmol、4.00 当量)及びPd(dppf)Cl₂(3.67 g、5.02 mmol、0.10 当量)の混合物を窒素下、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(10:100)で溶離して、標記化合物(11.4 g、86%)を明黄色の固体として与えた。

【1059】

工程2: [3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メタンアミン塩酸塩の調製

10

【化765】



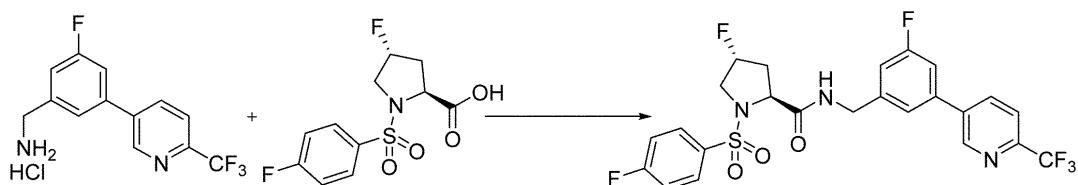
メタノール(200 mL)/テトラヒドロフラン(100 mL)中の3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンズニトリル(3 g、11.27 mmol、1.00 当量)、パラジウム炭素(1 g、9.40 mmol、0.80 当量)、濃HCl(10 mL)の混合物を水素下、室温で1.5時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(4 g、粗)を黄色の固体として生じた。

20

【1060】

工程3: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[[3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化766】



30

N,N-ジメチルホルムアミド(300 mL)中の[3-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メタンアミン塩酸塩(8 g、26.09 mmol、1.00 当量)、(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸(7.6 g、26.09 mmol、1.00 当量)、DIEA(34 g、263.07 mmol、10.10 当量)、及びHATU(14.8 g、38.92 mmol、1.50 当量)の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(30:100)で溶離して、標記化合物(2.7672 g、20%)を白色の固体として与えた。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.95 - 8.91 (m, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 3H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 5.28 - 5.11 (m, 1H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H)。

50

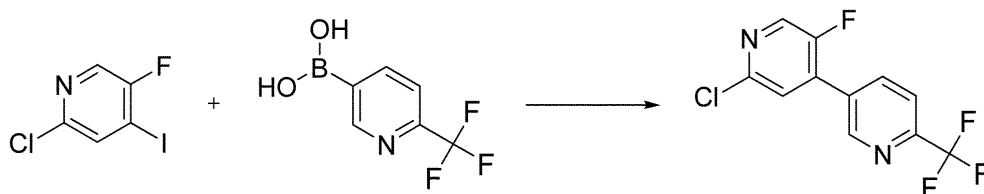
【1061】

実施例140： (2S, 4R) - 4-フルオロ-N-((5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3, 4'-ビピリジン-2'-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1062】

工程1： 2'-クロロ-5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3, 4'-ビピリジンの調製

【化767】



10

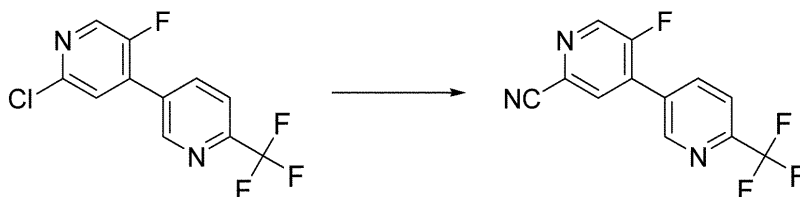
水(10 mL)及びトルエン(25 mL)中の2'-クロロ-5'-フルオロ-4'-ヨードピリジン(2.57 g、9.98 mmol)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸(2.00 g、10.48 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(407.63 mg、0.50 mmol)、炭酸ナトリウム(2.12 g、20.00 mmol)の混合物を窒素下、90℃で一晩間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、分離した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc/石油エーテル(1:5)で溶離して、標記化合物(2.31 g)を無色の油状物として与えた。

20

【1063】

工程2： 5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3, 4'-ビピリジン-2'-カルボニトリルの調製

【化768】



30

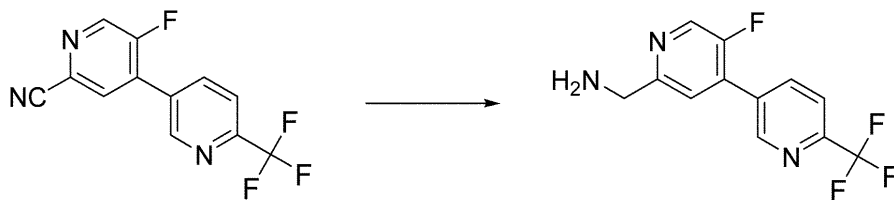
DMA(10 mL)中の2'-クロロ-5'-フルオロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン(1 g、3.62 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(187 mg、0.18 mmol)、Zn(CN)₂(254 mg、2.16 mmol)、DPPF(200 mg、0.36 mmol)及びZn(24 mg、0.37 mmol)の混合物を窒素下、125℃で1時間マイクロ波放射を用いて照射した。次に反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を合わせブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc/石油エーテル(1:5)で溶離して、標記化合物(860 mg)を黄色の固体として与えた。

40

【1064】

工程3： (5'-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3, 4'-ビピリジン-2'-イル)メタンアミンの調製

【化 7 6 9】



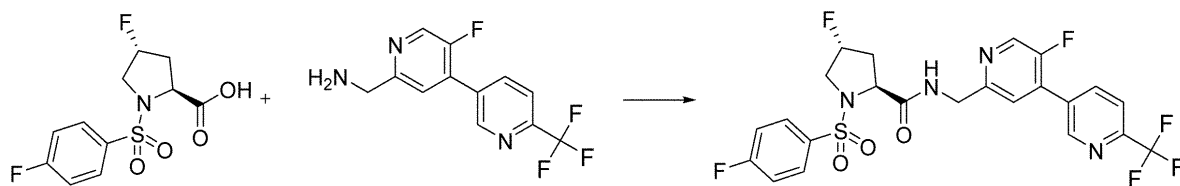
メタノール（10 mL）中の 5-フルオロ-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル（250 mg、0.94 mmol）、ラネー Ni（100 mg、1.17 mmol）の混合物を水素の雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して粗の標記化合物（250 mg）を褐色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

10

【1065】

工程 4：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（5'-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）-3, 4'-ビピリジン-2'-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 7 7 0】



20

DMF（5 mL）中の〔5-フルオロ-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-イル〕メタンアミン（141 mg、0.52 mmol）、HATU（231 mg、0.61 mmol）、DIPEA（157 mg、1.21 mmol）、（3R, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-3-カルボン酸（110 mg、0.38 mmol）の混合物を 25℃で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって残留物を精製し標記化合物（32.4 mg）を白色の固体として与えた。

30

¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ 9.41（s, 1H）, 8.72（d, J = 9.9 Hz, 2H）, 8.58（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 8.28（d, J = 5.7 Hz, 1H）, 8.04 - 7.99（m, 2H）, 7.86（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.37 - 7.31（m, 2H）, 5.16（d, J = 51.9 Hz, 1H）, 4.74 - 4.56（m, 2H）, 4.33 - 4.27（m, 1H）, 3.86 - 3.67（m, 2H）, 2.54 - 2.52（m, 1H）, 2.30 - 2.12（m, 1H）。

【1066】

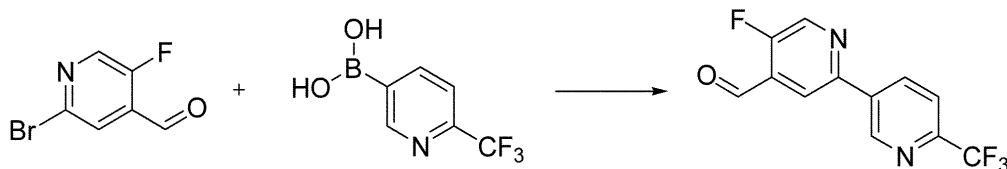
実施例 141：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（5-フルオロ-6'-（トリフルオロメチル）-2, 3'-ビピリジン-4-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【1067】

工程 1：5-フルオロ-6'-（トリフルオロメチル）-2, 3'-ビピリジン-4-カルボアルデヒドの調製

【化 7 7 1】



50

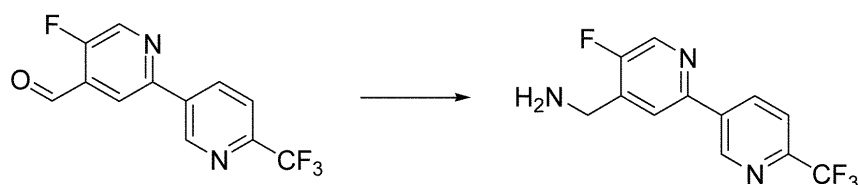
水（2 mL）及び1, 4-ジオキサン（6 mL）中の2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-カルボアルデヒド（300 mg、1.47 mmol）、[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリジン-4-カルボアルデヒド（420 mg、2.20 mmol）、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂（60 mg、0.07 mmol）、Cs₂CO₃（1.44 g、0.09 mmol）の混合物を窒素下で油浴中の90℃で一晩撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出し、分離した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによってEtOAc／石油エーテル（12：88）を用いて精製して標記化合物（110 mg）を明黄色の固体として与えた。

10

【1068】

工程2：（5-フルオロ-6'-（トリフルオロメチル）-2, 3'-ビピリジン-4-イル）メタンアミンの調製

【化772】



20

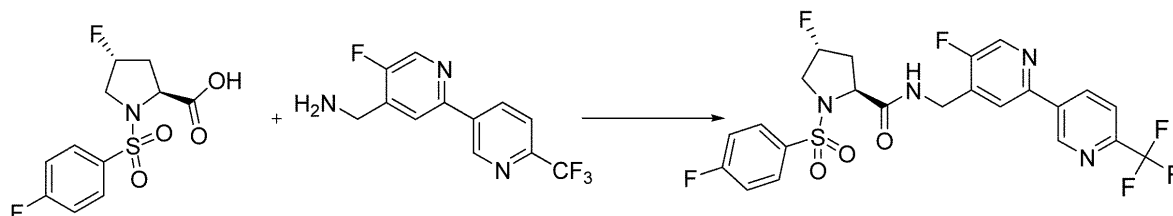
エタノール（15 mL）及び水（3 mL）中の5-フルオロ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリジン-4-カルボアルデヒド（363 mg、1.34 mmol）、NH₂OH・HCl（187 mg、2.69 mmol）の混合物を25℃で30分間撹拌した。次に濃HCl（0.08 mL、36%）、Pd/C（300 mg、10%）を加え、反応混合物を水素ガスの雰囲気下、25℃で50分間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物をH₂Oで希釈し、5N NaHCO₃でpH約7-8に調整し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮し、粗の標記化合物（300 mg）を黄色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

30

【1069】

工程3：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（5-フルオロ-6'-（トリフルオロメチル）-2, 3'-ビピリジン-4-イル）メチル）-1-（4-フルオロフェニル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化773】



40

DMF（2 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（129 mg、0.44 mmol）、HATU（169 mg、0.44 mmol）、DIPEA（143 mg、1.11 mmol）、[5-フルオロ-2-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メタンアミン（100 mg、0.37 mmol）の混合物を25℃で一晩撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、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、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー

50

によって精製し E t O A c / 石油エーテル (6 : 4) で溶離した。メタノールから粗生成物を再結晶化して標記化合物 (67 mg) をオフホワイトの固体として与えた。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 54$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.06 (m, 1H)。

【1070】

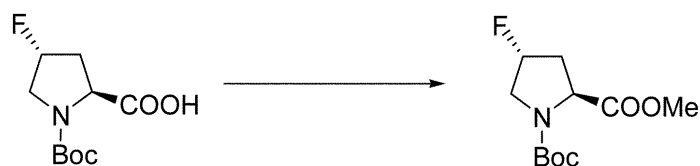
実施例 142 : (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【1071】

工程 1 : (2S, 4R) - 4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチルの調製

【化774】



20

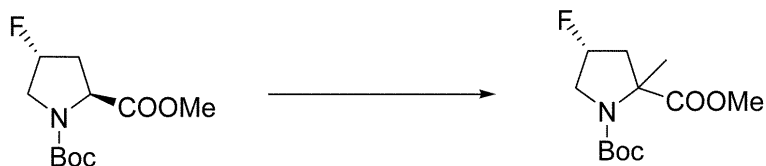
(2S, 4R) - 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (2 g、8.57 mmol)、炭酸カリウム (5.9 g、42.69 mmol)、THF (80 mL) 及び CH_3I (6.1 g、42.98 mmol) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し E t O A c / 石油エーテル (1 : 5) で溶離して、標記化合物 (800 mg、38%) を無色の油状物として与えた。

【1072】

工程 2 : (4R) - 4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチルの調製

【化775】

30



LiHMDS (4.85 mL、4.85 mmol) の 1 M の溶液を THF (20 mL) 中の (2S, 4R) - 4-フルオロピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル (400 mg、1.62 mmol) の混合物に窒素下、 -78°C で攪拌しながら滴下した。反応溶液を -78°C で 30 分間攪拌した。これに CH_3I (690 mg、4.86 mmol) を -78°C で滴下した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、水でクエンチし、E t O A c で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し E t O A c / 石油エーテル (1 : 5) で溶離して、標記化合物 (360 mg、85%) を無色の油状物として与えた。

40

【1073】

工程 3 : 4R-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸塩酸塩の調製

【化 776】



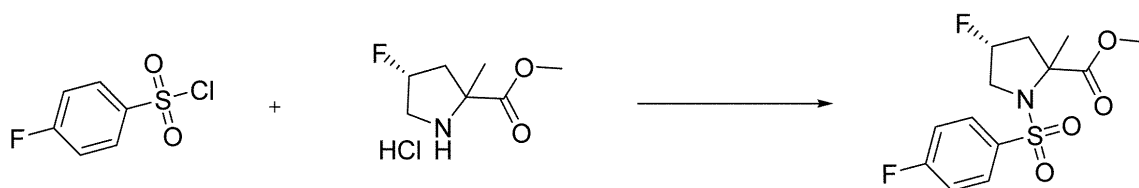
(4R)-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル (360 mg、1.38 mmol) 及びジオキサン (10 mL、1 mol/L) 中の HCl の混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し粗生成物 (315 mg) を明黄色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

10

【1074】

工程 4: (4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸メチルの調製

【化 777】



20

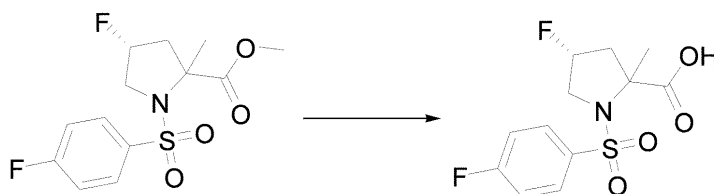
4R-4-フルオロ-2-メチルピロリジン-2-カルボキシラート塩酸塩 (315 mg、1.60 mmol)、トリエチルアミン (485 mg、4.80 mmol)、ジクロロメタン (20 mL) 及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (310 mg、1.60 mmol) の混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1:4) で溶離して、標記化合物 (380 mg) を無色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

30

【1075】

工程 5: (4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸の調製

【化 778】



40

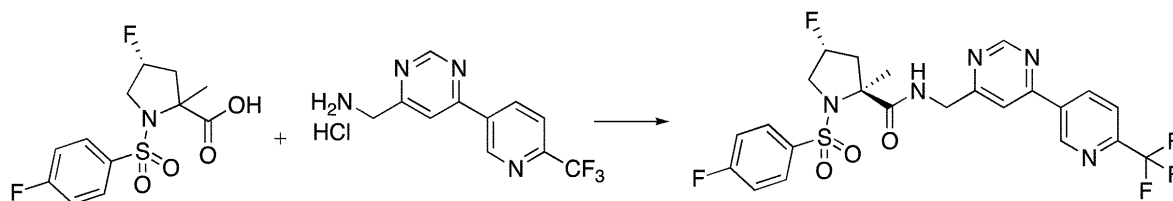
(4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸メチル (380 mg、1.19 mmol)、LiOH (58 mg、2.42 mmol)、メタノール (8 mL)、水 (2 mL) の混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水に溶解し、エーテルで抽出した。水層を 3N HCl (pH 2-3) で酸性化し、EtOAc で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し標記化合物 (260 mg、72%) を黄色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【1076】

工程 6: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-

50

2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
【化779】



10

(4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (125 mg、0.41 mmol)、DMF (4 mL)、HATU (228 mg、0.60 mmol)、DIPEA (206 mg、1.59 mmol) 及び [6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩 (104 mg、0.36 mmol) の混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc/石油エーテル (1:1~2:1) で溶離した。

【1077】

より遅く溶離する異性体 (72.7 mg) をSARの効力によって (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドと帰属した: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.50 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 3H), 7.37 (t, J = 17.4 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 1H), 1.61 (s, 3H)。

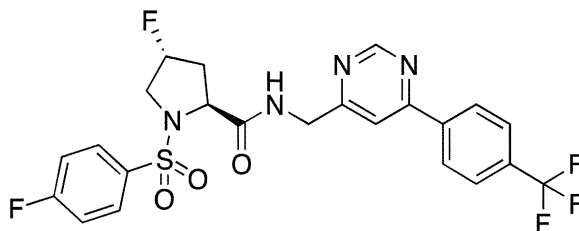
20

【1078】

実施例143: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【化780】



40

実施例198工程1に記載した手順によって (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸及び (6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)メタンアミン (実施例145工程1、2及び3ならびにHCl塩の標準プロトン脱離に従って得た) を使用してならびに実施例198工程2及び3に記載した手順によって標記化合物を調製した (107 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.11 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 1H)。

【1079】

50

実施例 144: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1080】

工程 1: 2-クロロ-5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジンの調製

【化781】



10

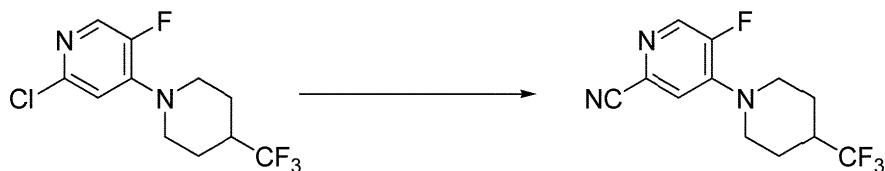
トルエン (15 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロ-4-ヨードピリジン (1.5 g、5.83 mmol)、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン (890 mg、5.81 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (300 mg、0.29 mmol)、BINAP (360 mg、0.58 mmol)、 $t\text{-BuONa}$ (1.4 g、14.57 mmol) の混合物を窒素下、125 °C で 1 時間マイクロ波放射を用いて照射した。水 (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を用いて精製し標記化合物 (960 mg) を黄色の固体として与えた。

20

【1081】

工程 2: 5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピコリノニトリルの調製

【化782】



30

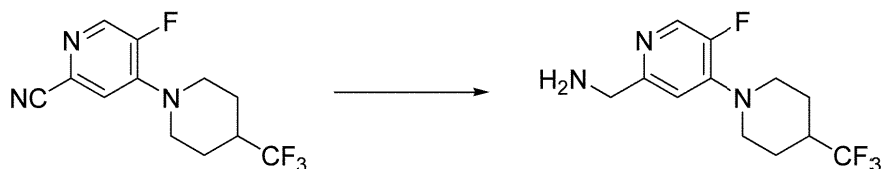
DMA (10 mL) 中の 2-クロロ-5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン (400 mg、1.42 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (72 mg、0.07 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (100 mg、0.85 mmol)、Dppf (80 mg、0.14 mmol)、Zn (8 mg、0.12 mmol) の混合物を窒素下、125 °C で 1 時間マイクロ波放射を用いて照射した。水 (100 mL) でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を用いて精製し標記化合物 (350 mg) を黄色の固体として与えた。

【1082】

40

工程 3: (5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタンアミンの調製

【化783】



メタノール (10 mL) 中の 5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジ

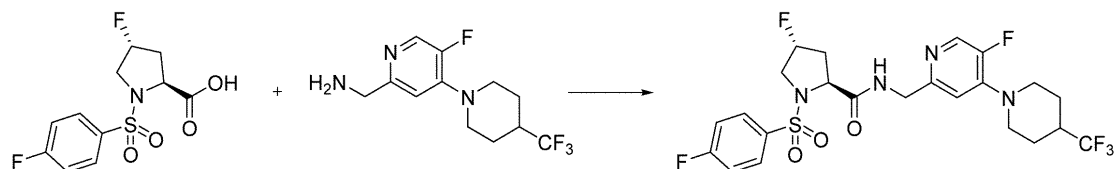
50

ン-1-イル] ピリジン-2-カルボニトリル (200 mg、0.73 mmol)、10% Pd/C (50 mg)、濃 HCl (0.25 mL) の混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で1時間攪拌した。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮して、粗の標記化合物を褐色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【1083】

工程4: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化784】



10

DMF (4 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (315 mg、1.08 mmol)、HATU (410 mg、1.08 mmol)、DIEA (0.8 mL、4.84 mmol)、[5-フルオロ-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン (250 mg、0.90 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を分取 HPLC によって以下の条件で精製して (1#Waters 2767-1): カラム、X Bridge C18; 移動相、移動相 A: 水/0.05% NH₄HCO₃、移動相 B: 10 分以内に ACN = 30% から ACN = 70% に増加; 検出器、UV 254 nm。標記化合物 (28.2 mg) を白色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.18 - 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.21 - 5.07 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 2H)。

20

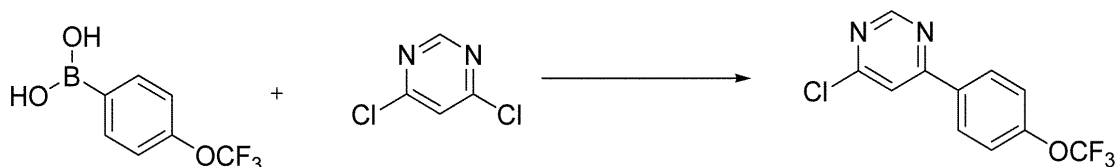
【1084】

実施例 145: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1085】

工程1: 4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジンの調製

【化785】



40

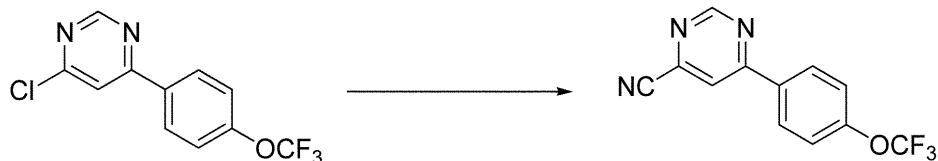
4,6-ジクロロピリミジン (2.17 g、14.57 mmol)、[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸 (1 g、4.86 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (731 mg、1.00 mmol)、炭酸カリウム (5 g、36.18 mmol)、ジオキサン (40 mL) 及び水 (4 mL) の混合物を窒素下、100 °C で12時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1/50) で溶離して、標記化合物 (1.1 g、82%) を白色の固体として与えた。

50

【1086】

工程2： 6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化786】



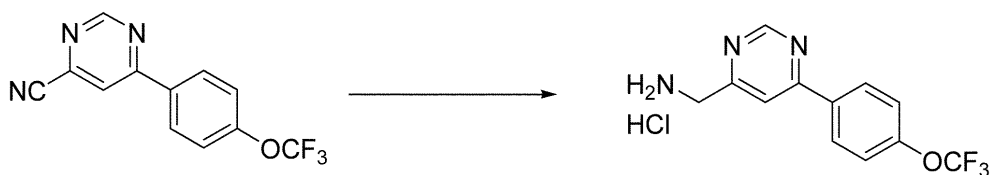
10

4-クロロ-6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピリミジン（820mg、2.99mmol）、Zn(CN)₂（421mg、3.58mmol）、Pd(PPh₃)₄（347mg、0.30mmol）、DMF（6mL）の混合物を窒素下、100℃で9時間撹拌した。反応物を冷し、水（30mL）で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製しEtOAc／石油エーテル（1／50）で溶離して、標記化合物（320mg、40%）を白色の固体として与えた。

【1087】

工程3： （6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリミジン-4-イル）メタンアミン塩酸塩の調製

【化787】



20

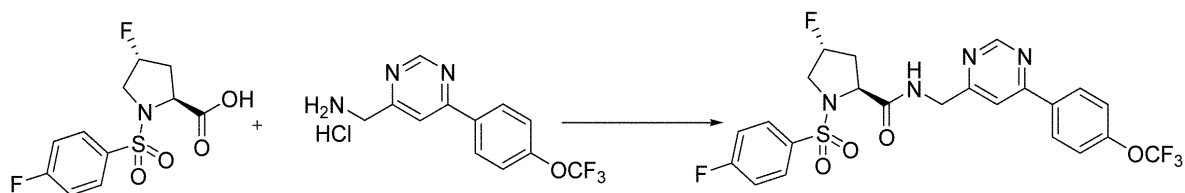
6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピリミジン-4-カルボニトリル（160mg、0.60mmol）、エタノール（10mL）、濃HCl溶液（0.02mL）、10%パラジウム炭素（100mg）の混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で10分間撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物（200mg）を固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

30

【1088】

工程4： （2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化788】



40

（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（150mg、0.51mmol）、DMF（4mL）、DIPEA（263mg、2.03mmol）、HATU（294mg、0.77mmol）及び〔6-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン（200mg、0.74mmol）の混合物を室温で12時間撹拌した。粗溶液を分取HPLCによって直接精製して

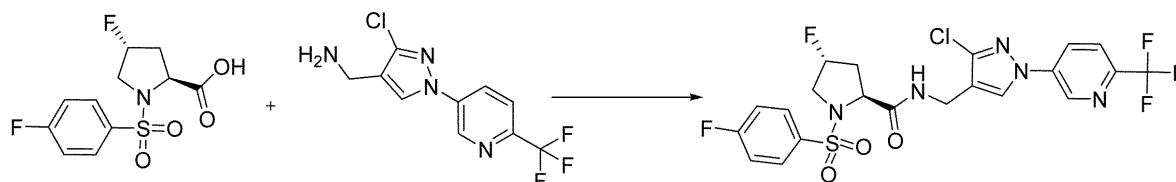
50

標記化合物（51 mg、13%）を白色の固体として与えた。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.7 Hz, 6H), 8.25 (s, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 5.17 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 1H)。

【1089】

実施例146： (2S, 4R) - N - ([3 - クロロ - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化789】



10

(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (48 mg、0.16 mmol)、D I P E A (63 mg、0.49 mmol)、DMF (3 mL)、H A T U (94 mg、0.25 mmol) 及び [3 - クロロ - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタンアミン (46 mg、0.17 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCによって直接精製して、標記化合物 (40 mg、44%) を白色の固体として与えた。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 3H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 5.15 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 1H)。

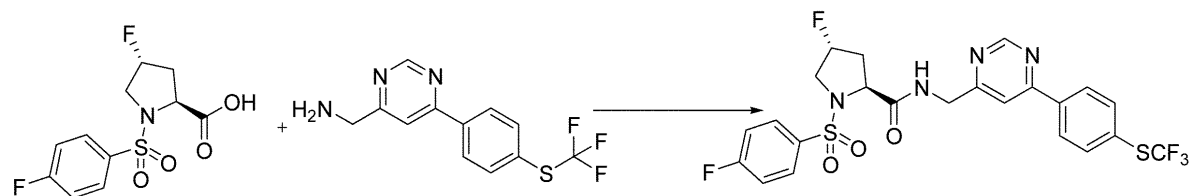
20

【1090】

実施例147： (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - ((6 - (4 - (トリフルオロメチルチオ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

30

【化790】



(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (102 mg、0.35 mmol)、DMF (5 mL)、D I P E A (136 mg、1.05 mmol)、H A T U (200 mg、0.53 mmol) 及び (6 - [4 - [(トリフルオロメチル) スルファニル] フェニル] ピリミジン - 4 - イル) メタンアミン (100 mg、0.35 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。粗溶液を高pH分取HPLCによって直接精製して標記化合物 (75.4 mg、39%) を白色の固体として与えた。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 5.16 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.9 (m, 2H), 2.57 - 2.15 (m, 2H)。

40

【1091】

実施例148： (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)

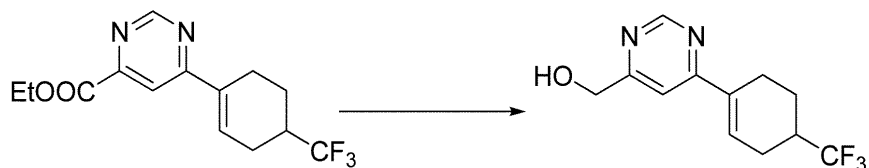
50

ル) -N-((6-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エニル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1092】

工程1: [6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]ピリミジン-4-イル]メタノールの調製

【化791】



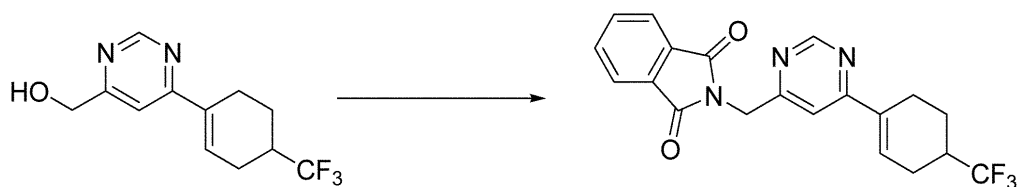
10

NaBH₄ (76 mg、2.01 mmol) をメタノール (10 mL) 中の 6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]ピリミジン-4-カルボン酸エチル (300 mg、1.00 mmol) の溶液に攪拌しながら分割して加えた。得られた混合物を 25℃で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (254 mg) を白色の固体として与えた。

【1093】

工程2: 2-([6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化792】



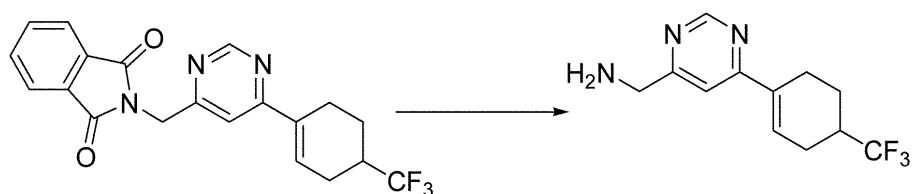
30

DIAD (235 mg、1.16 mmol) を THF (10 mL) 中の、[6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール (150 mg、0.58 mmol)、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (94 mg、0.64 mmol)、PPh₃ (305 mg、1.16 mmol) の溶液に 0℃で攪拌しながら滴下した。得られた混合物を 25℃で2時間攪拌し、次に水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (425 mg) を白色の固体として与えた。

【1094】

工程3: [6-[4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミンの調製

【化793】



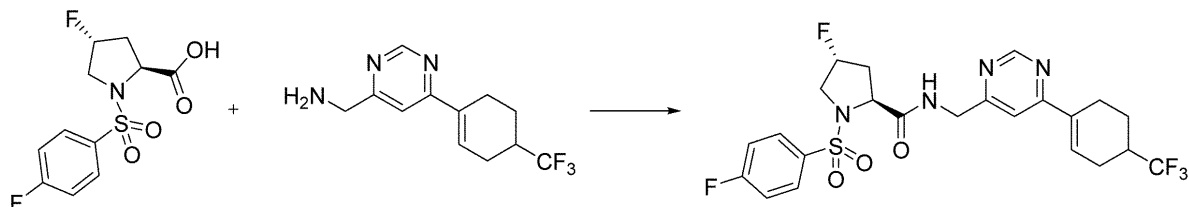
50

メタノール（10 mL）中の 2-（〔6-〔4-（トリフルオロメチル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1,3-ジオン（425 mg、1.10 mmol）、ヒドラジン水和物（80%）（0.5 mL）の混合物を 25℃で 3 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc に溶解し、固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して粗の標記化合物（210 mg）を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【1095】

工程 4：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6-（4-（トリフルオロメチル）シクロヘキサ-1-エニル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 794】



10

DMF（5 mL）中の〔6-〔4-（トリフルオロメチル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル〕ピリミジン-4-イル〕メタンアミン（284 mg、1.10 mmol）、HATU（465.8 mg、1.23 mmol）、DIPEA（317 mg、2.45 mmol）の混合物を 25℃で 10 分間攪拌した。次に（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸（210 mg、0.72 mmol）を加え、得られた混合物を 25℃で一晩攪拌した。次に反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブライン（2×10 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物（120 mg）を精製し標記化合物（25.8 mg）を白色の固体として与えた。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ 8.99（s, 1H），8.04（q, J = 6 Hz, 2H），7.84（s, 1H），7.38（t, J = 9 Hz, 2H），7.15（s, 1H），5.16（d, J = 51 Hz, 1H），4.88 - 4.86（d, J = 6 Hz, 2H），4.31（t, J = 9 Hz, 1H），3.86 - 3.72（m, 2H），2.84（m, 1H），2.59 - 2.47（m, 4H），2.32 - 2.14（m, 3H），1.67 - 1.61（m, 1H）。

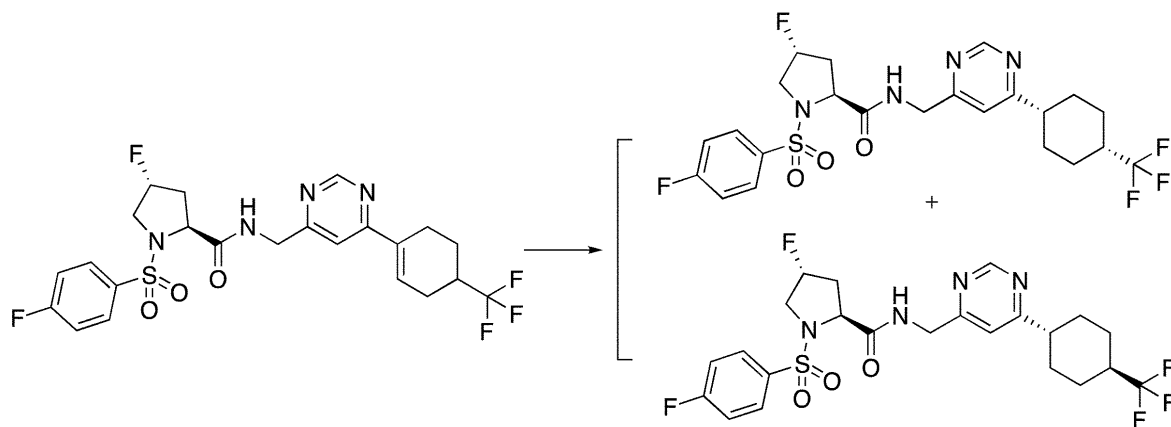
20

30

【1096】

実施例 149：（（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6-（（1r, 4S）-4-（トリフルオロメチル）シクロヘキシル）ピリミジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 795】



40

メタノール（20 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-1-〔（4-フルオロベン

50

ゼン) スルホニル] - N - ([6 - [4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサ-1-エン-1-イル] ピリミジン-4-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド (180 mg、0.34 mmol)、10% Pd(OH)₂/C (30 mg) の混合物を水素ガスの雰囲気下、25℃で15分間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物 (260 mg) を分取HPLCによって精製してシス/トランス異性体の混合物 (120 mg) を与えた。異性体をキラル分取HPLCによってヘキサン及びIPAで溶離し分離した (20分で30.0% IPAに保持)。より速く溶離する異性体 (33.6 mg) をトランス異性体 (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] - N - ([6 - [(1r, 4S) - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ピリミジン-4-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドと便宜的に帰属させた: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (q, J = 6 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.37 (t, J = 9 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 2.72 (t, J = 3 Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 6H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 2H)。

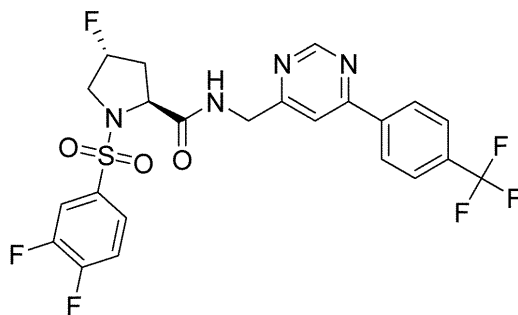
【1097】

より遅く溶離する異性体 (18 mg) をシス異性体 (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] - N - ([6 - [(1s, 4R) - 4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] ピリミジン-4-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドと便宜的に帰属させた: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.01 (q, J = 6 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (t, J = 9 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 3 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.03 - 3.00 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.35 - 2.06 (m, 5H), 1.88 - 1.61 (m, 6H)。

【1098】

実施例150: (2S, 4R) - 1 - (3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) - 4-フルオロ-N - ((6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン-4-イル) メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化796】



標記化合物を、実施例198工程1に記載した手順によって (2S, 4R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸及び (6 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン-4-イル) メタンアミンを使用して、ならびに実施例198工程2及び3に記載した手順によって 3, 4-ジフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリドを使用して白色の固体として調製した。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 5H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 5.11 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 7.4 Hz, J = 9.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.69 (m, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H)。

【1099】

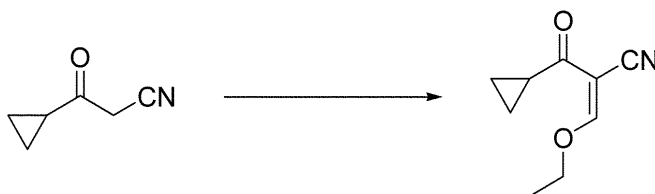
実施例151: (2S, 4R) - N - ([3 - シクロプロピル-1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1H-ピラゾール-4-イル] メチル) - 4-フルオロ-1 - [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの

調製

【1100】

工程1： 2-(シクロプロパンカルボニル)-3-エトキシプロパ-2-エンニトリルの調製

【化797】



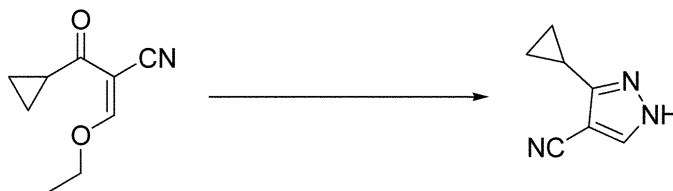
10

3-シクロプロピル-3-オキソプロパニトリル (5.5 g、50.40 mmol)、(ジエトキシメトキシ)エタン (74.7 g、504.05 mmol)、無水酢酸 (60 mL、634.74 mmol) の混合物を 150 °C で 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶化して標記化合物 (6 g、72%) を明黄色の固体として与えた。

【1101】

工程2： 3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

【化798】



20

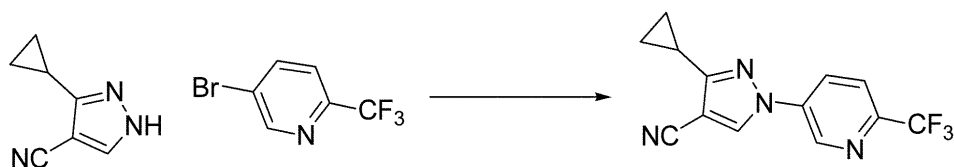
2-(シクロプロパンカルボニル)-3-エトキシプロパ-2-エンニトリル (2 g、12.11 mmol)、ヒドラジン水和物 (85%) (6.1 g、121.85 mmol) 及びエタノール (20 mL) の混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をトルエンから再結晶化し、標記化合物 (1 g、62%) を黄色の固体として与えた。

30

【1102】

工程3： 3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

【化799】



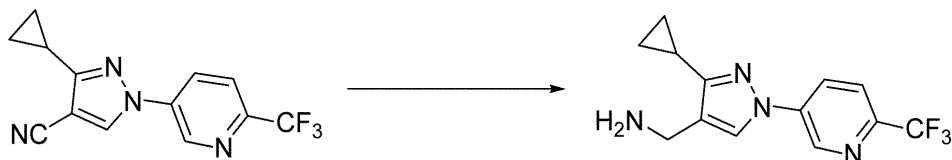
40

3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1 g、7.51 mmol)、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.88 g、12.74 mmol)、CuI (143 mg、0.75 mmol)、L-プロリン (173 mg、1.50 mmol)、炭酸カリウム (2.28 g、16.50 mmol) 及び DMSO (50 mL) の混合物を窒素下、100 °C で 12 時間攪拌した。混合物を冷やし、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し石油エーテル/EtOAc (50/1) で溶離して、標記化合物 (1.1 g、53%) を白色の固体として与えた。

【1103】

50

工程 4： [3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミンの調製
【化 800】

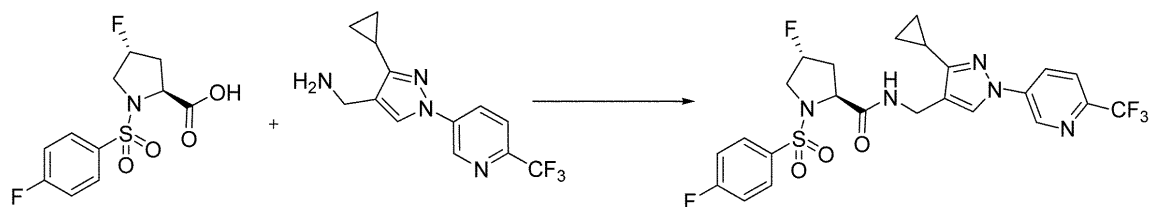


3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1 g、3.59 mmol)、メタノール (50 mL) 及びラネ-Ni (500 mg、5.84 mmol) の混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で 15 分間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して標記化合物 (900 mg) を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

10

【1104】

工程 5： (2S, 4R)-N-([3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化 801】



20

(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg、0.27 mmol)、DMF (5 mL)、DIPEA (106.8 mg、0.83 mmol)、HATU (156.6 mg、0.41 mmol) 及び 3-シクロプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イルメタンアミン (77.55 mg、0.27 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。粗溶液を分取 HPLC によって直接精製して標記化合物 (50 mg、33%) を白色の固体として与えた。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 5.27 - 5.10 (m, 1H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 1H), 0.96 - 0.90 (m, 4H)。

30

【1105】

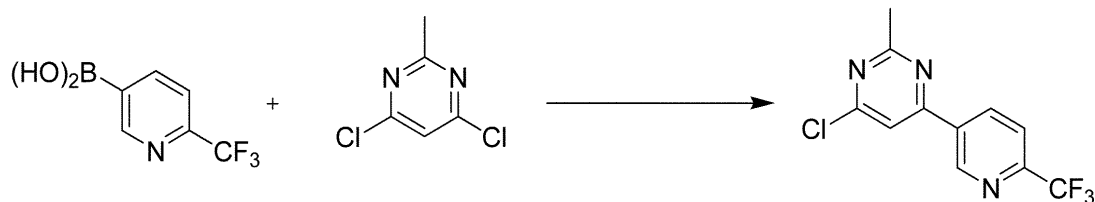
実施例 152： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製。

40

【1106】

工程 1： 4-クロロ-2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジンの調製

【化 8 0 2】

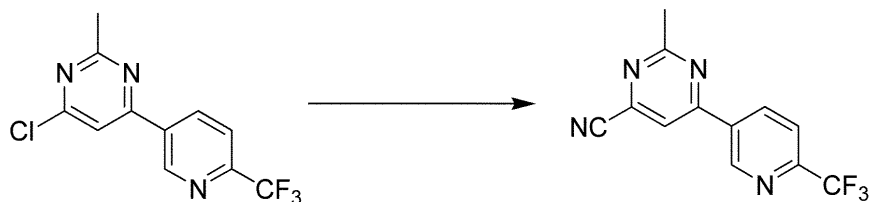


4, 6-ジクロロ-2-メチルピリミジン (1 g、6.13 mmol)、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (229 mg、1.20 mmol)、炭酸カリウム (2.07 g、14.98 mmol)、ジオキサン (50 mL)、水 (2 mL) 及び Pd(dppf)Cl₂ (320 mg、0.44 mmol) の混合物を窒素下、100℃で3時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、ブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1/10) で溶離して、標記化合物 (1.1 g、66%) を白色の固体として与えた。

【1107】

工程 2: 2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-カルボニトリルの調製

【化 8 0 3】

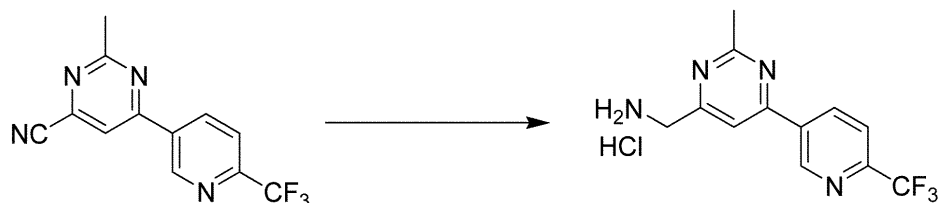


4-クロロ-2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン (300 mg、1.10 mmol)、DMF (5 mL)、Zn(CN)₂ (128.7 mg、1.10 mmol)、dppf (60.9 mg、0.11 mmol) 及び Pd₂(dba)₃CHCl₃ (113.9 mg、0.11 mmol) の混合物を窒素下、120℃で3時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (3×) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し EtOAc/石油エーテル (1/10) で溶離して、標記化合物 (250 mg、86%) を白色の固体として与えた。

【1108】

工程 3: [2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 8 0 4】



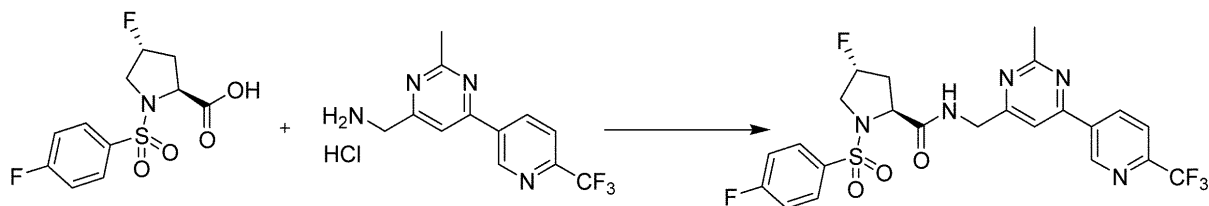
2-メチル-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-カルボニトリル (250 mg、0.94 mmol)、エタノール (20 mL)、濃 HCl (0.2 mL) 及び 10% パラジウム炭素 (200 mg) の混合物を水素ガスの雰囲気下、室温で5分間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して粗生成物 (200 mg) を黒色の固体として

与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【1109】

工程4： (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N - ((2 - メチル - 6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化805】



10

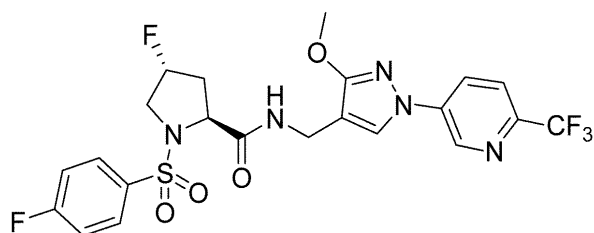
(2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (107.7 mg、0.37 mmol)、DMF (5 mL)、DIPEA (144.4 mg、1.12 mmol)、HATU (212.8 mg、0.56 mmol) 及び [2 - メチル - 6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン塩化水素 (112 mg、0.37 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。粗溶液を分取HPLCによって直接精製して、標記化合物 (32.9 mg、16%) を白色の固体として与えた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.09 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 1H), 3.96 - 3.62 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.34 - 1.52 (m, 1H)。

20

【1110】

実施例153： (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] - N - ([3 - メトキシ - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化806】

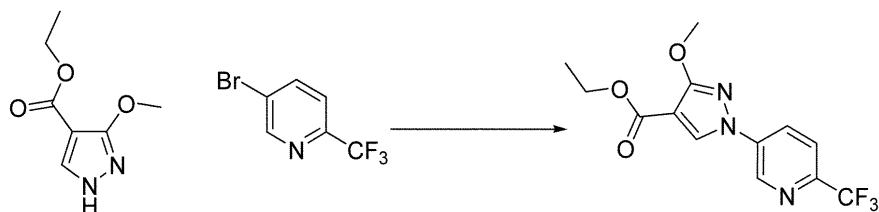


30

【1111】

工程1： 3 - メトキシ - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルの調製

【化807】



40

DMSO (60 mL) 中の CuI (122.93 mg、0.65 mmol、0.10 当量)、L - プロリン (148.8 mg、1.29 mmol、0.20 当量)、炭酸カリウム (1.786 g、12.92 mmol、2.00 当量)、3 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン

50

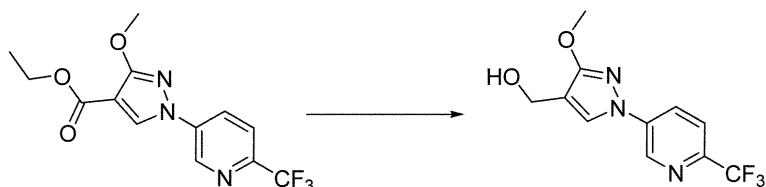
酸エチル（１．１ｇ、６．４６mmol、１．００当量）及び５－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２．１８５ｇ、９．６７mmol、１．５０当量）の混合物を窒素下、１００℃で一晩撹拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって酢酸エチル／石油エーテル（１：６）を用いて精製し標記化合物（７９０mg、３９％）を白色の固体として与えた。

【１１１２】

工程２： [３－メトキシ－１－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１H－ピラゾール－４－イル]メタノールの調製

【化８０８】

10



LiAlH₄（１９０．６１mg、５．０２mmol、１．５０当量）をテトラヒドロフラン（１０mL）中の３－メトキシ－１－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１H－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（７９０mg、２．５１mmol、１．００当量）の溶液に０℃で数バッチで加えた。０℃で３０分間得られた溶液を撹拌した。次に反応を水でクエンチし、固体を濾別した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。有機分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１：１２）で溶離して、標記化合物（４６２mg、６７％）を黄色の固体として与えた。

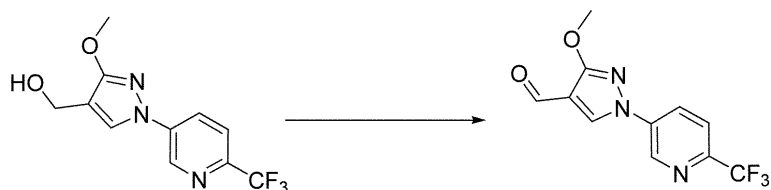
20

【１１１３】

工程３： ３－メトキシ－１－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１H－ピラゾール－４－カルボアルデヒドの調製

【化８０９】

30



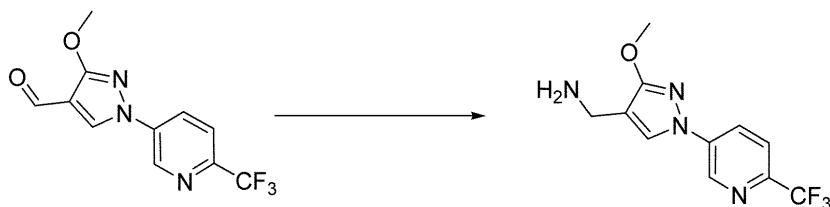
ジクロロメタン（２０mL）中の[３－メトキシ－１－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１H－ピラゾール－４－イル]メタノール（４６０mg、１．６８mmol、１．００当量）及びPCC（７１４．４３mg、３．３１mmol、２．００当量）の混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１：１２）で溶離して、標記化合物（２８３mg、６２％）を明黄色の固体として与えた。

40

【１１１４】

工程４： [３－メトキシ－１－[６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル]－１H－ピラゾール－４－イル]メタンアミンの調製

【化 8 1 0】

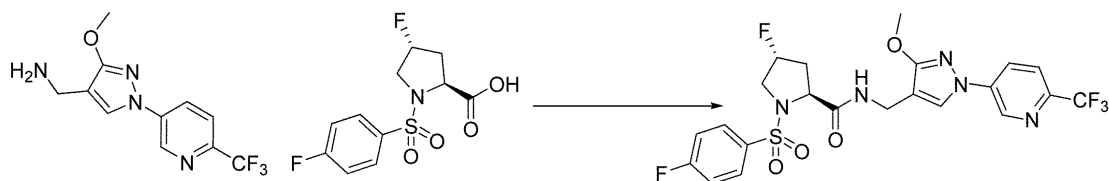


3-メトキシ-1-〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (450 mg、1.66 mmol、1.00 当量)、エタノール (20 mL)、水 (1 mL) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (229.15 mg、3.30 mmol、2.00 当量) の混合物を室温で2時間攪拌した。次にフラスコをH₂ (g) を用いてパージし維持した。濃塩化水素 (0.1 mL) 及びPd/C (300 mg、10%) を上記の混合物に加えた。得られた溶液を室温で15分間攪拌した。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた溶液を水で希釈した。溶液のpH値を重炭酸ナトリウムで8に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (280 mg、62%) を灰色固体として生じた。

【1115】

工程5: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-〔(4-フルオロベンゼン)スルホニル〕-N-〔(3-メトキシ-1-〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル)メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 1 1】



N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-〔(4-フルオロベンゼン)スルホニル〕ピロリジン-2-カルボン酸 (64.13 mg、0.22 mmol、1.20 当量)、HATU (104.89 mg、0.28 mmol、1.50 当量)、DIEA (71.21 mg、0.55 mmol、3.00 当量)、及び〔3-メトキシ-1-〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕メタンアミン (50 mg、0.18 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で45分間攪拌した。次に反応を水でクエンチした。固体を濾過により回収した。分取HPLCによって粗生成物を精製して標記化合物 (41.5 mg、41%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 - 8.51 (m, 2H), 8.02 - 7.88 (m, 6H), 7.47 - 7.41 (t, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 5H), 3.57 - 3.51 (t, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H)。

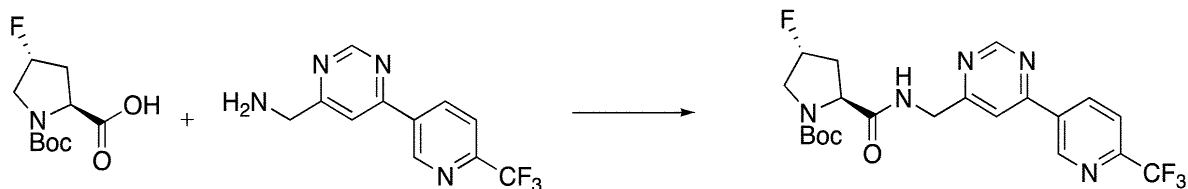
【1116】

実施例154: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-〔(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1117】

工程1: (2S, 4R)-4-フルオロ-2-〔(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチルカルバモイル〕ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 8 1 2】



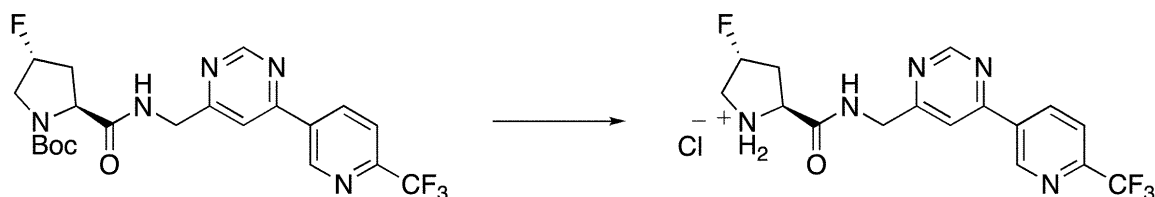
(2S, 4R)-4-フルオロ-2-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを、実施例 198 工程 1 に記載した手順によって (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を使用して調製した。

10

【1 1 1 8】

工程 2： (2S, 4R)-4-フルオロ-2-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチルカルバモイル)ピロリジニウムクロリド

【化 8 1 3】



20

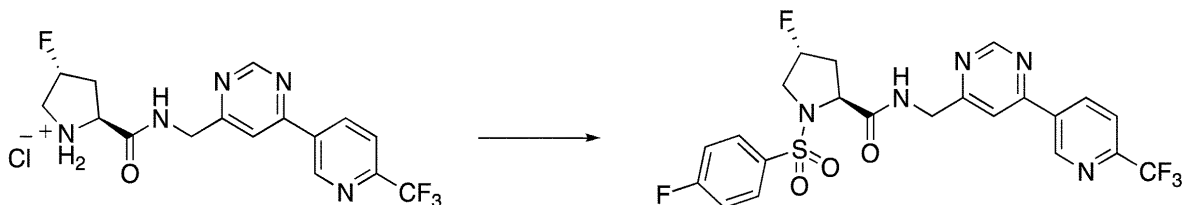
(2S, 4R)-4-フルオロ-N-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを、実施例 198 工程 2 に記載した手順によって調製した。

【1 1 1 9】

工程 3： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

30

【化 8 1 4】



40

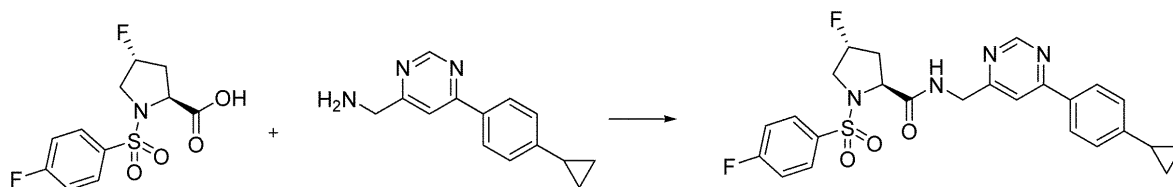
実施例 198 工程 3 に記載した手順によって標記化合物を調製した (29 mg) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.30 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 9.11 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.79 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.25 (dd, $J = 9.8$, 7.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 1H)。

【1 1 2 0】

実施例 155： (2S, 4R)-N-((6-((4-シクロプロピルフェニル)ピリミジン-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

50

【化 8 1 5】



DMF (5 mL) 中の (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 5 5 . 2 mg、0 . 5 3 mmol)、H A T U (2 5 3 . 3 mg、0 . 6 7 mmol)、D I P E A (1 7 2 mg、1 . 3 3 mmol)、[6 - (4 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メタンアミン (1 0 0 mg、0 . 4 4 mmol) の混合物を 2 5 °C で一晩撹拌した。反応混合物を水 (2 0 mL) でクエンチし、C H ₂ C l ₂ (3 ×) で抽出し、分離した。合わせた有機層をブライン (2 0 mL) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取 H P L C によって精製し標記化合物 (3 6 . 4 mg) を白色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, C D ₃ O D) δ 8.94 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 3H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 17.6 Hz, J = 8.8 Hz, 2H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 0.92 - 0.90 (m, 2H), 0.65 - 0.63 (m, 2H)。

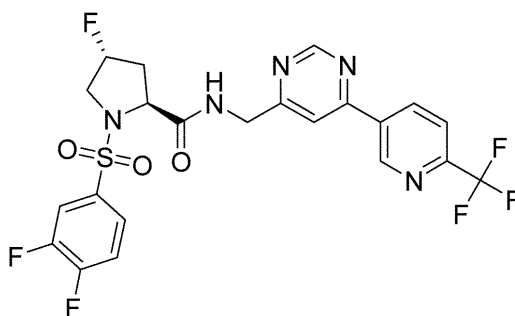
10

20

【 1 1 2 1 】

実施例 1 5 6 : (2 S, 4 R) - 1 - (3, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - 4 - フルオロ - N - ((6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 8 1 6】



30

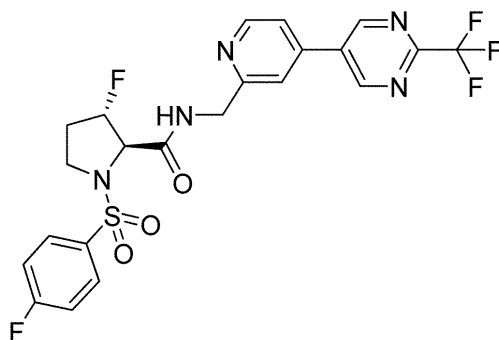
実施例 1 9 8 工程 1 に記載した手順によって (2 S, 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸及び (6 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) メタンアミンを使用し、実施例 1 9 8 工程 2 及び実施例 1 9 8 工程 3 に記載した手順によって 3, 4 - ジフルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを使用して、標記化合物を明黄色の固体として調製した。¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) δ 9.52 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 5.11 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.35 (t, J = 9 Hz, 1H), 3.95 - 3.64 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.37 - 2.02 (m, 1H)。

40

【 1 1 2 2 】

実施例 1 5 7 : (2 R, 3 S) - 3 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[4 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 2 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 8 1 7】



10

標記化合物の調製は、実施例 5 5 と同じ一般手順に従う。

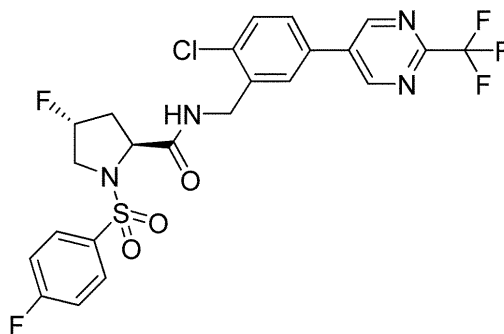
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 - 9.47 (s, 2H), 9.15 - 9.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.77 - 8.71 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 5.30 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (ddd, J = 9.8, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.29 - 2.05 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 528.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【1123】

実施例 158: (2S, 4R)-N-[[2-chloro-5-[[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]phenyl]methyl]phenyl]methyl-4-fluorophenylsulfonylpyrrolidine-2-carboxamide の調製

20

【化 8 1 8】



30

標記化合物の調製は、実施例 4 8 と同じ一般手順に従う。

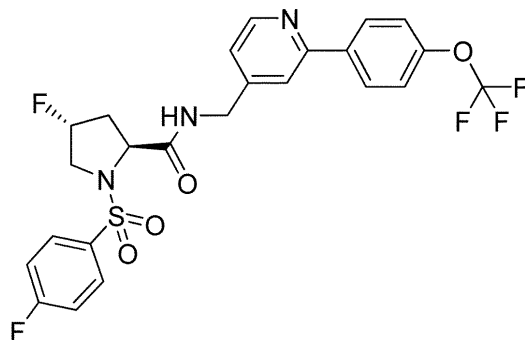
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.39 - 9.36 (s, 2H), 9.00 - 8.92 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 3H), 7.90 - 7.85 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 5.29 - 5.09 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 561.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

40

【1124】

実施例 159: (2S, 4R)-N-[[2-[[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]phenyl]methyl]phenyl]methyl-4-fluorophenylsulfonylpyrrolidine-2-carboxamide の調製

【化 8 1 9】



10

標記化合物の調製は、実施例 48 と同じ一般手順に従う。

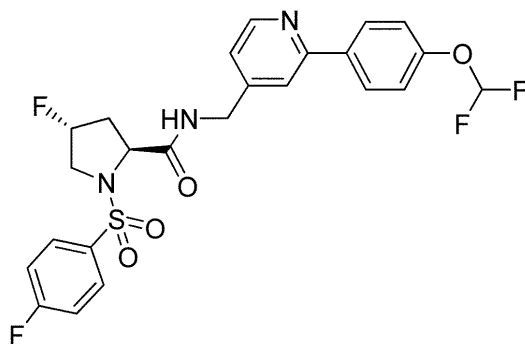
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 - 8.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 - 8.59 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 7.93 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 5H), 7.36 - 7.31 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 5.31 - 5.11 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 542.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【1125】

20

実施例 160: (2S, 4R) - N - [[2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 8 2 0】



30

標記化合物の調製は、実施例 48 と同じ一般手順に従う。

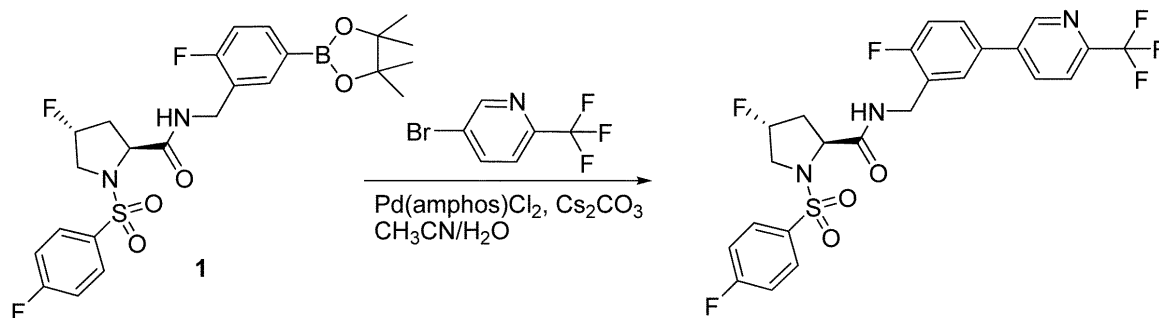
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 - 8.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 - 8.56 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.89 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.13 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 5.31 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.78 - 3.58 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (dddd, J = 42.5, 13.7, 9.9, 3.4 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 524.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

40

【1126】

実施例 161: (2S, 4R) - 4 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 1 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 8 2 1】



10

実施例 163 工程 2 と同じ手順に従って、標記化合物 (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (39 mg、60%) をアセトニトリル (1 mL) 中の (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド 1 (62 mg、0.12 mmol)、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (37 mg、0.17 mmol)、水中の 1 M の炭酸セシウム (0.16 mL、0.16 mmol)、Pd(amphos)Cl₂ (7 mg、0.009 mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 544.2 (M+H)。

20

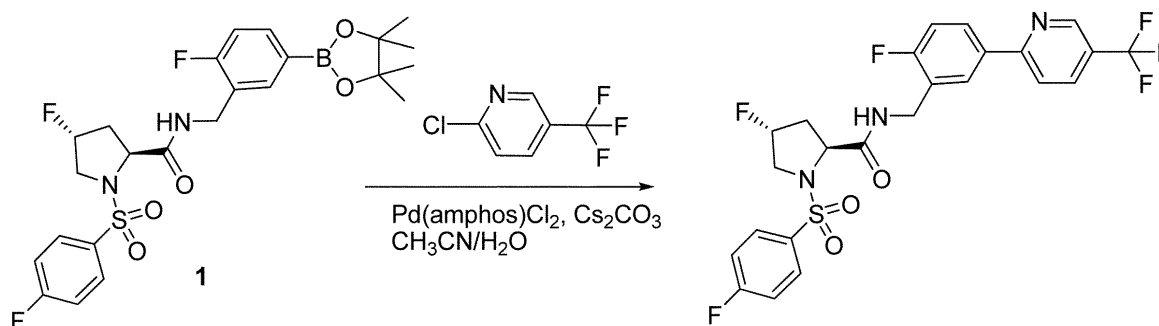
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44 - 8.20 (m, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.29 (m, 3H), 5.12 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.50 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.08 (dddd, J = 42.5, 13.8, 9.9, 3.4 Hz, 1H)。

【1127】

実施例 162 : (2S, 4R) - 4-フルオロ-N-(2-フルオロ-5-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンジル)-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【化 8 2 2】



40

実施例 163 工程 2 と同じ手順に従って、標記化合物 (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (15 mg、14%) を (2S) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド 1 (108 mg、0.21 mmol)、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (52 mg、0.29 mmol)、水中の 1 M の炭酸セシウム (0.6 mL、0.6 mmol)、アセトニトリル (1 mL) 中の Pd(amphos)Cl₂ (11 mg、0.016 mmol) から調製した。LC/M

50

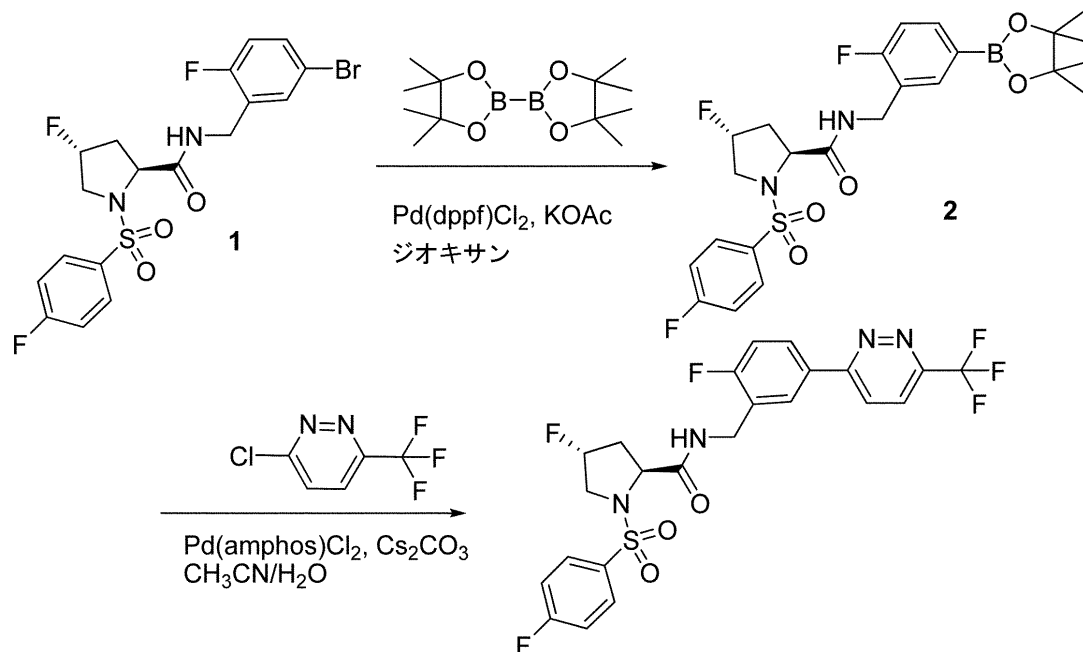
S (ESI+) : m/z 544.2 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dq, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 3H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 5.37 - 5.04 (m, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 4.30 - 4.13 (m, 1H), 3.81 - 3.49 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 2.08 (dddd, J = 42.1, 13.8, 9.8, 3.7 Hz, 1H)。

【1128】

実施例163: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-(2-フルオロ-5-(6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)ベンジル)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化823】



【1129】

工程1: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド2

マイクロ波バイアルに、(2S, 4R)-N-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド1 (実施例177工程1-3と同じ手順に従って調製した) (1.2 g、2.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (210 mg、0.25 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (960 mg、3.8 mmol)、酢酸カリウム (740 mg、7.5 mmol) 及びジオキササン (5 mL) を加えた。反応混合物を窒素ガスで3分間パージし、次にマイクロ波で85℃に16時間加熱した。室温に冷えたら、得られた混合物をDCMで希釈し、セライトの薄層で濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物2 (1.3 g、100%) を与えた。

LC/MS (ESI+) : m/z 525.5 (M+H)。

【1130】

工程2: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド

マイクロ波バイアルに (2S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド2 (108 mg、0.2059 mmol) を加え、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン

(52.63mg、0.2883mmol)、水(0.6mL、0.6mmol)中の1Mの炭酸セシウム、アセトニトリル(0.8mL)及びPd(amphos)Cl₂(11.67mg、0.016mmol)を加え、反応混合物を窒素ガスで3分間パージし、次にマイクロ波で140℃に30分間加熱した。室温に冷えたら、得られた混合物をセライトの薄層で濾過し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相HPLCによって残留物を精製して標記化合物(39mg、25%)を白色の固体として与えた。

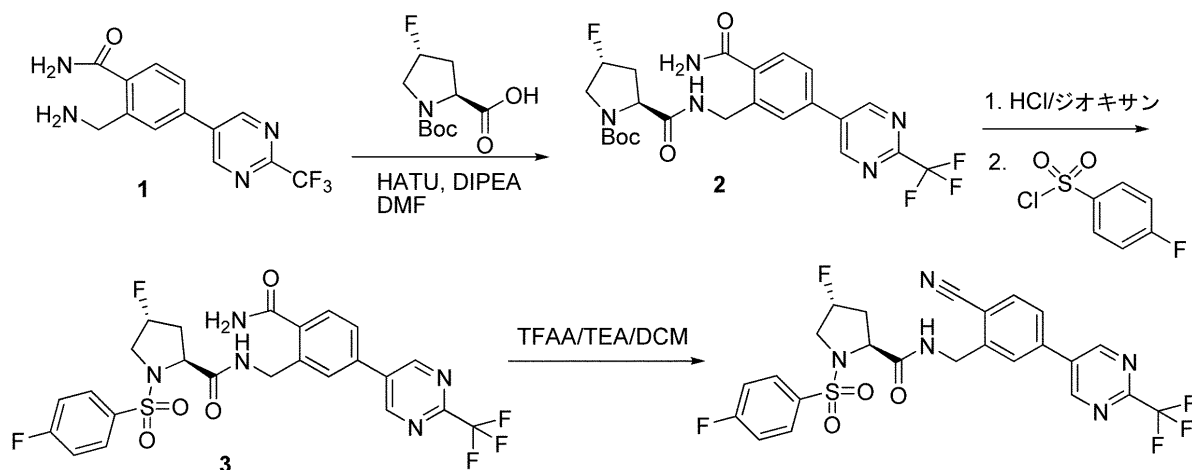
LC/MS(ESI+) : m/z 545.2 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.26 (ddd, J = 10.6, 5.8, 2.5 Hz, 2H), 8.04 - 7.89 (m, 2H), 7.56 - 7.32 (m, 3H), 5.35 - 5.02 (m, 1H), 4.62 - 4.36 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 2.39 (dt, J = 17.5, 8.8 Hz, 1H), 2.08 (dddd, J = 42.0, 13.8, 9.7, 3.5 Hz, 1H)。

【1131】

実施例164 : (2S, 4R) - N - (2-シアノ-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンジル)-4-フルオロ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化824】



2-(アミノメチル)-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ベンズアミド1を実施例176工程1から5と同じ手順に従って調製した。

【1132】

実施例176工程6と同じHATUカップリング手順に従って、(2S, 4R)-2-(2-カルバモイル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンジルカルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル2(387mg、75%)をDMF(4mL)中の(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸(259.9mg、1.11mmol)及び2-(アミノメチル)-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ベンズアミド1(300mg、1.01mmol)、DIPEA(0.530mL、3.04mmol)、HATU(471.6mg、1.2mmol)から調製した。LC/MS(ESI+) : m/z 512.5 (M+H)。

【1133】

実施例176工程7と同じ手順に従って、(2S, 4R)-N-[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド3(180mg、52%)を(2S, 4R)-2-(2-カルバモイル-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンジルカルバモイル)-4-フルオロピロ

リジン-1-カルボン酸tert-ブチル2 (387mg、0.76mmol)、ジオキサン (1.9mL、7.6mmol) 中の4N HCl、続いてDCM (1mL) 中のEt₃N (1.7mL、12.15mmol)、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (142mg、0.73mmol) との反応から調製した。

LC/MS (ESI+) : m/z 570.5 (M+H)。

【1134】

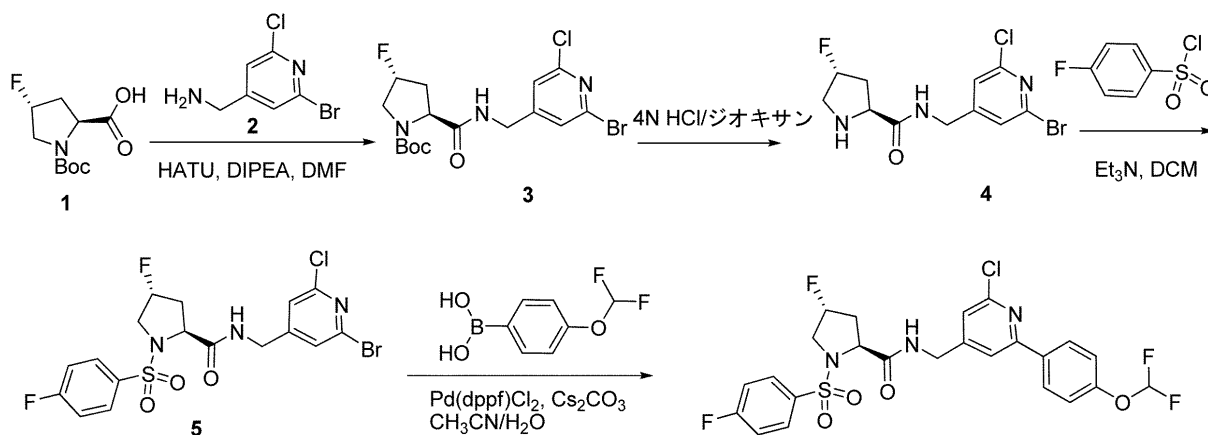
実施例176工程8と同じ手順に従って、標記化合物 (129mg、78%) をDCM (5mL) 中の(2S, 4R)-N-[[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル]フェニル]メチル]-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド3 (180mg、0.3mmol)、トリフルオロ無水酢酸 (0.08mL、0.6mmol)、Et₃N (0.04mL、0.32mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 552.5 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 2H), 9.09 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.57 - 7.31 (m, 2H), 5.34 - 5.07 (m, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 1H), 2.41 (td, J = 16.3, 15.8, 6.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.00 (m, 1H)。

【1135】

実施例165 : (2S, 4R)-N-(2-クロロ-6-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)メチル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化825】



実施例183工程1のHATUカップリング手順に従って、(2S, 4R)-2-[(2-ブロモ-6-クロロ-4-ピリジル)メチルカルバモイル]-4-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル3 (4g、93%) をDMF (39mL) 中の(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸1 (2.3g、9.9mmol) 及び(2-ブロモ-6-クロロ-4-ピリジル)メタンアミン2 (2.4g、11mmol)、DIPEA (5.2mL、30mmol)、HATU (4.6g、12mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 437.7 (M+H)。

【1136】

実施例183工程2と同じ手順に従って : (2S, 4R)-N-[(2-ブロモ-6-クロロ-4-ピリジル)メチル]-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボキサミド4 (2.3g、100%) を(2S, 4R)-2-[(2-ブロモ-6-クロロ-4-ピリジル)メチルカルバモイル]-4-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル3 (3g、6.9mmol) 及びジオキサン中の4N HCl (8.6mL、34mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 337.7 (M+H)。

【1137】

実施例 183 工程 3 と同じ手順に従って、(2S, 4R) - N - [(2-ブロモ-6-クロロ-4-ピリジル) メチル] - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド 5 (2.2 g、60%) を DCM (10 mL) 中の (2S, 4R) - 2 - [(2-ブロモ-6-クロロ-4-ピリジル) メチルカルバモイル] - 4-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 4 (2.5 g、7.4 mmol)、Et₃N (21 mL、0.148 mol)、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (1.7 g、8.9 mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 495.7 (M+H)。

【1138】

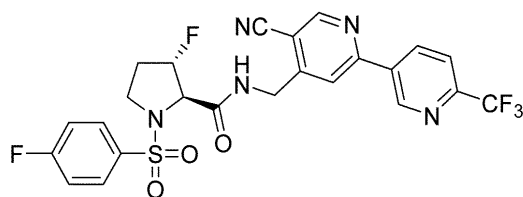
実施例 183 工程 4 と同じ手順に従って、標記化合物 (2S, 4R) - N - [[2-クロロ-6- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -4-ピリジル] メチル] - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド (18 mg、28%) を、アセトニトリル (1 mL) 中の (2S, 4R) - N - [(2-ブロモ-6-クロロ-4-ピリジル) メチル] - 4-フルオロ-1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド 5 (54 mg、0.11 mmol)、[5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] ボロン酸 (30 mg、0.16 mmol)、水中の 1 M の炭酸セシウム (0.16 mL、0.16 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (11 mg、0.016 mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 558.2 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.44 - 8.20 (m, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.29 (m, 3H), 5.12 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.50 (m, 2H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.08 (dddd, J = 42.5, 13.8, 9.9, 3.4 Hz, 1H)。

【1139】

実施例 166 : (2R, 3S) - N - ([5-シアノ-2- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ピリジン-4-イル] メチル) - 3-フルオロ-1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

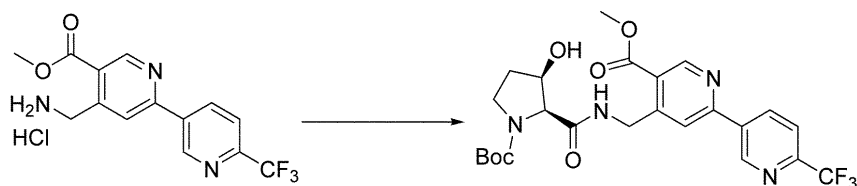
【化 826】



【1140】

工程 1 : 4- ([[(2S, 3R) - 1- [(tert-ブトキシ) カルボニル] -3-ヒドロキシピロリジン-2-イル] ホルムアミド] メチル) -6- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ピリジン-3-カルボキシラートの調製

【化 827】



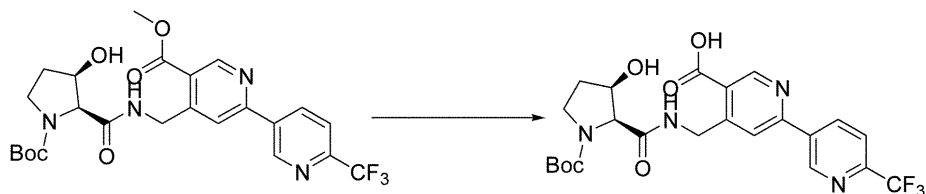
DMF (10 mL) 中の (2S, 3R) - 1- [(tert-ブトキシ) カルボニル] -3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (318 mg、1.38 mmol、1.00 当量)、DIEA (356 mg、2.75 mmol、2.00 当量)、HATU (525 mg、1.38 mmol

、1.00当量)及び4-(アミノメチル)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル(430mg、1.38mmol、1.00当量)の溶液を20℃で1時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しDCM/MeOH(10:1)で溶離して、標記化合物(450mg、62%)を白色の固体として与えた。

【1141】

工程2: 4-([[(2S, 3R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸の調製

【化828】

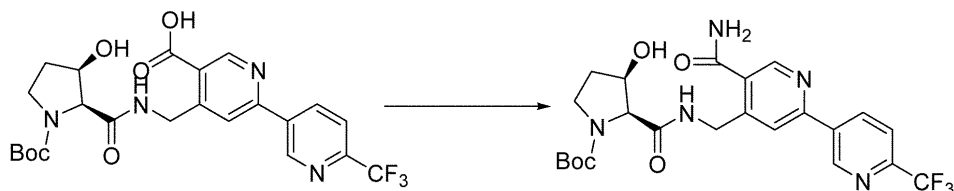


THF(2mL)/水(2mL)中の4-([[(2S, 3R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸メチル(280mg、0.53mmol、1.00当量)及びLiOH(64mg、2.67mmol、5.00当量)の溶液を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈した。溶液のpH値をAcOHで4に調整し、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物180mg(66%)を黄色の固体として生じた。

【1142】

工程3: (2S, 3R)-2-([5-カルバモイル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)カルバモイル]-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化829】



DMF(5mL)中の4-([[(2S, 3R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-3-カルボン酸(180mg、0.35mmol、1.00当量)、HATU(147mg、0.39mmol、1.10当量)、DIEA(182mg、1.41mmol、4.00当量)及びNH₄Cl(20.58mg、0.38mmol、1.10当量)の溶液を室温で3時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物155mg(86%)を褐色の油状物として生じた。

【1143】

工程4: (2R, 3S)-2-([5-カルバモイル-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)カルバモイル]-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

10

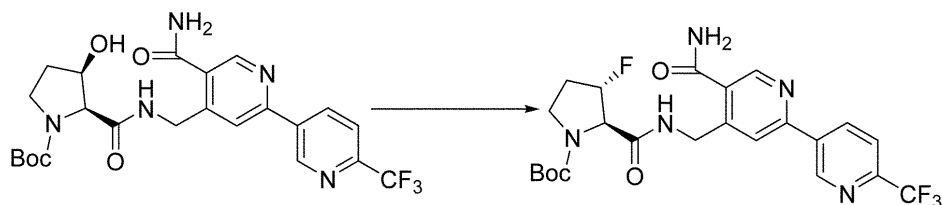
20

30

40

50

【化 8 3 0】



D A S T (2 3 7 . 2 mg、1 . 4 7 mmol、5 . 0 0 当量) をクロロホルム (2 mL) 中の (2 S , 3 R) - 2 - [([5 - カルバモイル - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 5 0 mg、0 . 2 9 mmol、1 . 0 0 当量) の溶液に 0 °C で滴下した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次に水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、重炭酸ナトリウム / 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (3 / 2) で溶離して、標記化合物 (5 0 mg、3 3 %) を黄色の固体として与えた。

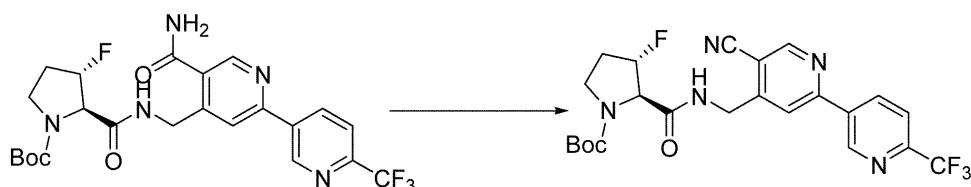
10

【 1 1 4 4 】

工程 5 : (2 R , 3 S) - 2 - [([5 - シアノ - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

20

【化 8 3 1】



ジクロロメタン (3 mL) 中の (2 R , 3 S) - 2 - [([5 - カルバモイル - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 0 mg、0 . 0 8 mmol、1 . 0 0 当量)、T F A A (3 2 . 8 mg、0 . 1 6 mmol、2 . 0 0 当量) 及び T E A (1 2 mg、0 . 1 2 mmol、1 . 5 0 当量) の溶液を室温で 1 5 分間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 5 0 mg (粗) を橙色の油状物として生じた。

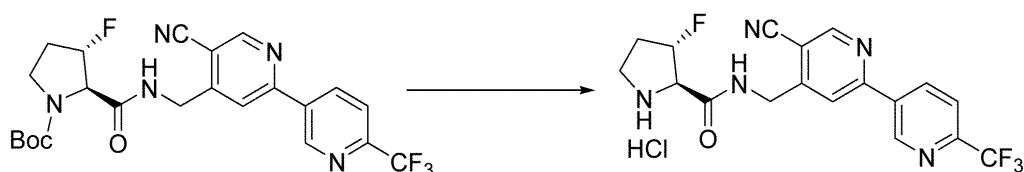
30

【 1 1 4 5 】

工程 6 : (2 R , 3 S) - N - ([5 - シアノ - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) - 3 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

40

【化 8 3 2】



1 , 4 - ジオキサン (3 mL) 中の (2 R , 3 S) - 2 - [([5 - シアノ - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (5 0 mg、0 . 1 0 mmol、

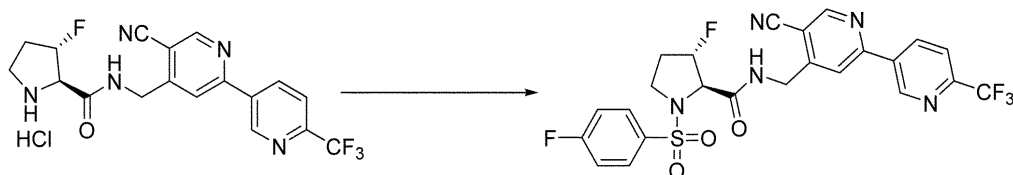
50

1.00当量)及び飽和塩化水素の混合物を室温で0.5時間攪拌した。固体を濾過により回収した。その結果、標記化合物40mg(92%)を暗赤色の固体として生じた。

【1146】

工程7: (2R, 3S)-N-([5-シアノ-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化833】



10

4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(19.9mg、102.20mmol、1.10当量)をジクロロメタン(5mL)中の(2R, 3S)-N-([5-シアノ-2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-3-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(40mg、93.06mmol、1.00当量)及びTEA(28mg、276.70mmol、3.00当量)の溶液に加えた。これを室温で2時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(3:2)で溶離して、標記化合物12.6mg(粗)をピンク色の固体として与えた。

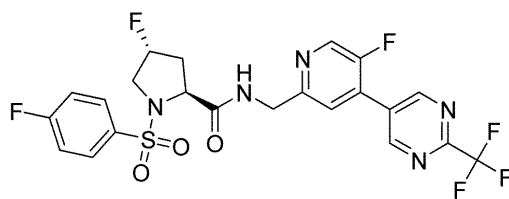
20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 - 8.65 (d, J = 8.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.82 - 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 5.39 - 5.22 (dd, J = 49.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 5.11 - 5.02 (dd, J = 17.4 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 17.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (d, J = 23.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 2.23 - 1.98 (m, 2H)。

【1147】

実施例167: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-フルオロ-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化834】

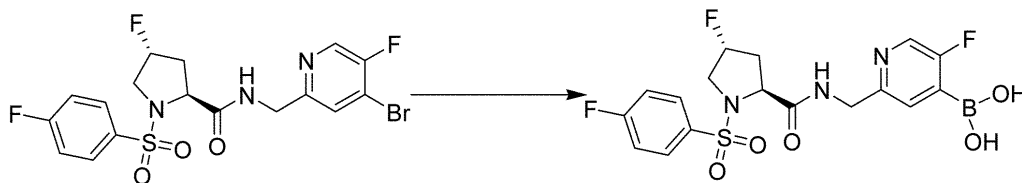


40

【1148】

工程1: [5-フルオロ-2-([(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)ピリジン-4-イル]ボロン酸の調製

【化 8 3 5】



1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の (2S, 4R)-N-[(4-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド (300 mg、0.63 mmol、1.00 当量)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (238 mg、0.94 mmol、1.50 当量)、KOA c (184 mg、1.87 mmol、3.00 当量) 及び Pd (dppf) Cl₂ (46 mg、0.06 mmol、0.10 当量) の混合物を窒素下、75℃で12時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (500 mg、粗) を褐色の油状物として生じた。

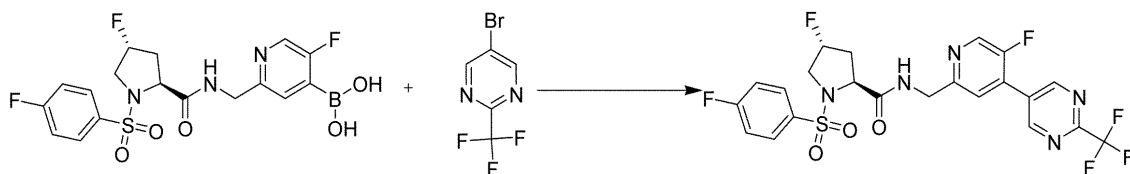
10

【1149】

工程 2: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-フルオロ-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

20

【化 8 3 6】



1, 4-ジオキサン (20 mL) / 水 (2 mL) 中の [5-フルオロ-2-([[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-イル]ホルムアミド]メチル)ピリジン-4-イル]ボロン酸 (278 mg、0.627 mmol、1.00 当量)、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (284 mg、1.251 mmol、2.00 当量)、炭酸カリウム (260 mg、1.881 mmol、3.00 当量) 及び Pd (dppf) Cl₂ (46 mg、0.063 mmol、0.100 当量) の混合物を窒素下、70℃で4時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶離した。粗生成物 (100 mg) を分取 HPLC によって精製して標記化合物 (35.5 mg、10%) を白色の固体として与えた。

30

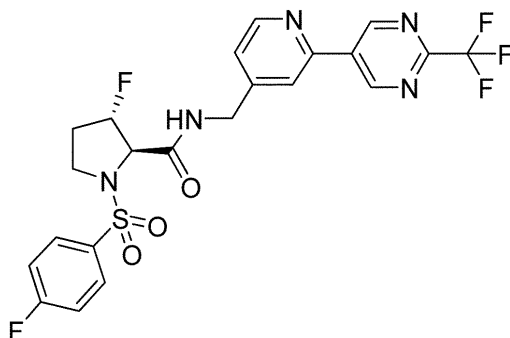
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (t, J = 5.86 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.15 - 4.92 (m, 2H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.59 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.32 - 2.01 (m, 1H)。

40

【1150】

実施例 168: (2R, 3S)-3-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 3 7】



10

標記化合物の調製は、実施例 55 と同じ一般手順に従う。

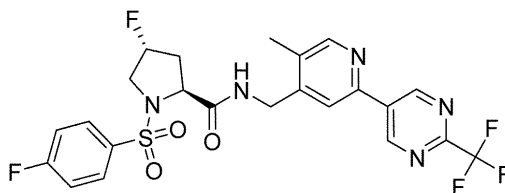
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 - 9.65 (s, 2H), 9.16 - 9.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.17 - 8.12 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 5.30 - 5.13 (m, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (d, J = 24.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (ddd, J = 9.4, 7.5, 2.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (ddd, J = 10.8, 9.1, 7.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.05 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z 527.2 [M+H]⁺

【 1 1 5 1 】

実施例 169: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

20

【化 8 3 8】



【 1 1 5 2 】

30

工程 1: 5-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-2-ジオキサボロラン-1,3-ジイル)-2-トリフルオロメチル

【化 8 3 9】



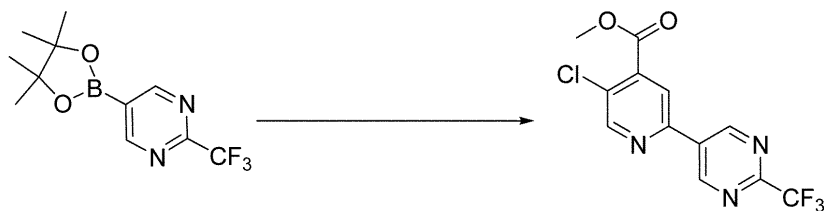
DMF (100 mL) 中の 5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (10.0 g、44.056 mmol、1.0 当量)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (11.19 g、44.066 mmol、1.0 当量) 及び Pd(OAc)₂ (100 mg、0.445 mmol) の混合物を窒素下、70℃で12時間攪拌した。次に反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (10 g、83%) を黒色の油状物として生じた。

40

【 1 1 5 3 】

工程 2: 5-クロロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-カルボン酸メチルの調製

【化 8 4 0】



ジオキサン（100 mL）／水（5 mL）中の 5-（テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（3 g、10.95 mmol、1.00 当量）、2,5-ジクロロピリジン-4-カルボン酸メチル（6 g、29.12 mmol、1.00 当量）、Pd（dppf）Cl₂（1.55 g、2.12 mmol、0.20 当量）及び炭酸カリウム（8.78 g、63.53 mmol、5.80 当量）の混合物を窒素下、60℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：10）で溶離して、標記化合物（1.4 g、40%）を白色の固体として与えた。

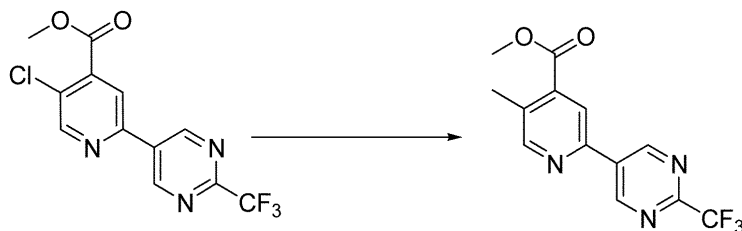
10

【1154】

工程 3： 5-メチル-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-カルボン酸メチルの調製

【化 8 4 1】

20



ジオキサン（20 mL）中の 5-クロロ-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-カルボン酸メチル（600.00 mg、1.89 mmol、1.00 当量）、Pd（dppf）Cl₂（230.35 mg、0.315 mmol、0.200 当量）及び Zn（CH₃）₂（4.8 mL、3.000 当量、トルエン中 1.2 mol/L）の混合物を窒素下、65℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：10）で溶離して、標記化合物（400 mg、71%）を白色の固体として与えた。

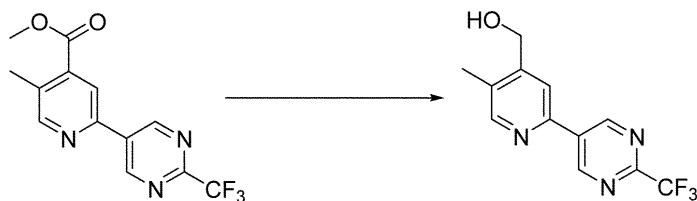
30

【1155】

工程 4： 〔5-メチル-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メタノールの調製

【化 8 4 2】

40



DIBA1-H（4 mL、ヘキサン中 1 mol/L、3.000 当量）を THF（20 mL）中の 5-メチル-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-カルボン酸メチル（380.00 mg、1.278 mmol、1.000 当量）の溶液に窒素下、-78℃で滴下した。得られた溶液を-78℃で30分間撹拌した。得られた溶液

50

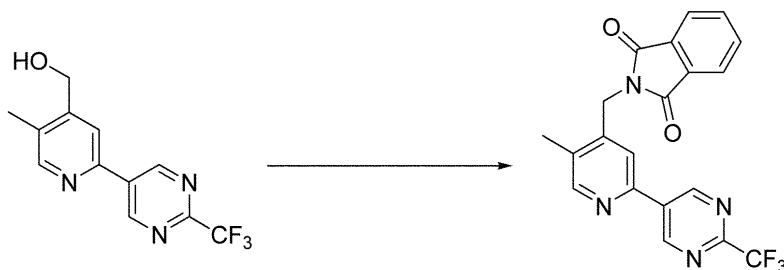
を室温で12時間攪拌し、メタノールでクエンチした。溶液のpH値を水酸化ナトリウム(1 mol/L)で9に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離した。その結果、標記化合物(250 mg、73%)を白色の固体として生じた。

【1156】

工程5: 2-([5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化843】

10



DIAD(300.43 mg、1.486 mmol、2.0当量)をTHF(20 mL)中の[5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メタノール(200.0 mg、0.743 mmol、1.0当量)、PPh₃(389.69 mg、1.486 mmol、2.0当量)及び2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(131.16 mg、0.891 mmol、1.2当量)の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を0℃で10分及び室温で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。固体を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物(400 mg)を白色の固体として与えた。

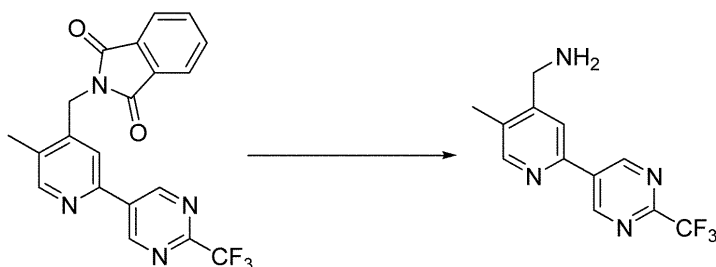
20

【1157】

工程6: [5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メタンアミンの調製

【化844】

30



40

メタノール(40 mL)中の2-([5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(400.00 mg、1.004 mmol、1.000当量)及びNH₂NH₂·H₂O(502.69 mg、10.042 mmol、10.000当量)の混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、固体を濾別した。液体を減圧下で濃縮して標記化合物(200 mg、74%)を白色の固体として与えた。

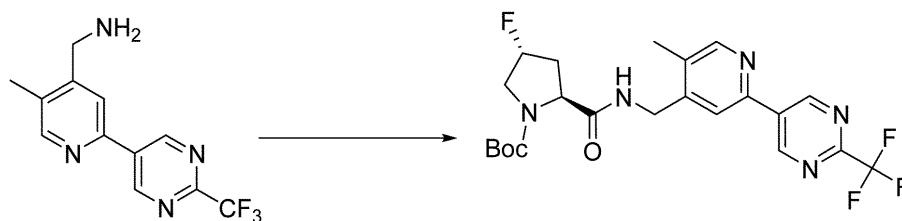
【1158】

工程7: (2S, 4R)-4-フルオロ-2-[([5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)カルバモイル]ピ

50

ロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化845】



10

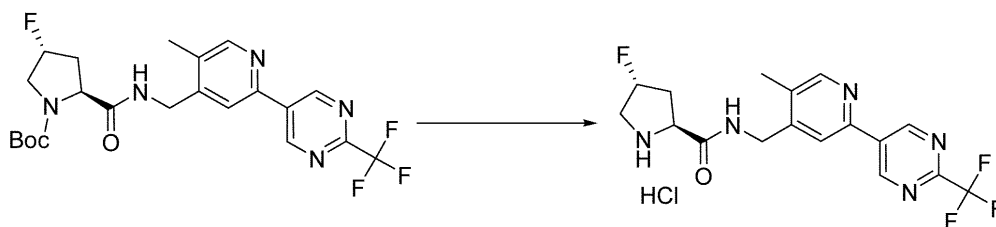
DMF (5 mL) 中の (2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (130.43 mg、0.559 mmol、1.000 当量)、HATU (318.95 mg、0.839 mmol、1.500 当量)、DIEA (216.83 mg、1.678 mmol、3.000 当量)、及び [5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メタンアミン (150.0 mg、0.559 mmol、1.0 当量) の溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (200 mg、74%) を白色の固体として与えた。

【1159】

20

工程8: (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化846】



30

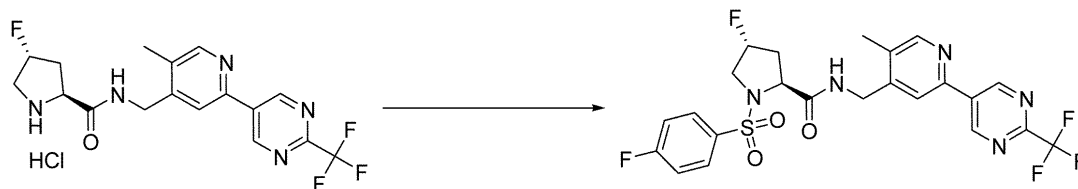
ジオキサン (20 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-2-[[[5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg、0.414 mmol、1.000 当量) 及び飽和 HCl の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (150 mg、95%) を白色の固体として生じた。

【1160】

工程9: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-[[5-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化847】



DCM (10 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-N-((5-メチル-2-(2-

50

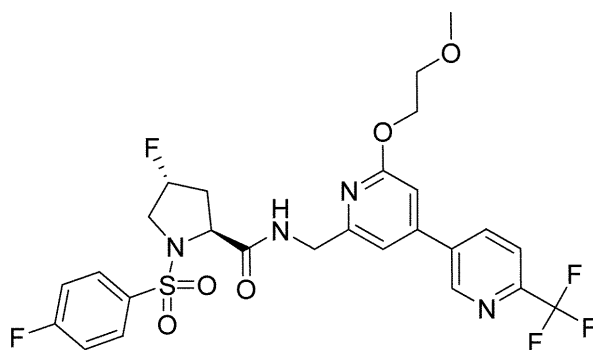
ー（トリフルオロメチル）ピリジン－５－イル）ピリジン－４－イル）メチル）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２００．００mg、０．５２２mmol、１．０当量）、トリエチルアミン（１５８．３８mg、１．５６５mmol、３．０当量）及び４－フルオロベンゼン－１－スルホニルクロリド（２０３．０７mg、１．０４mmol、２．０当量）の溶液を室温で１２時間撹拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１：１）で溶離した。粗生成物（２００mg）をフラッシュ分取ＨＰＬＣによって再精製して標記化合物（１０５．５mg、３７％）を白色の固体として与えた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 5.05 (d, $J = 51.2$ Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 2H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 2.63 - 2.61 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.00 (m, 1H).

【１１６１】

実施例１７０：（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－１－（４－フルオロフェニルスルホニル）－Ｎ－（（６’－（２－メトキシエトキシ）－６－（トリフルオロメチル）－３，４’－ビピリジン－２’－イル）メチル）ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

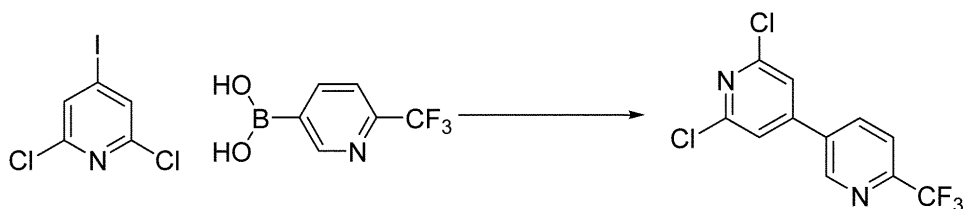
【化８４８】



【１１６２】

工程１：２，６－ジクロロ－４－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ピリジンの調製

【化８４９】

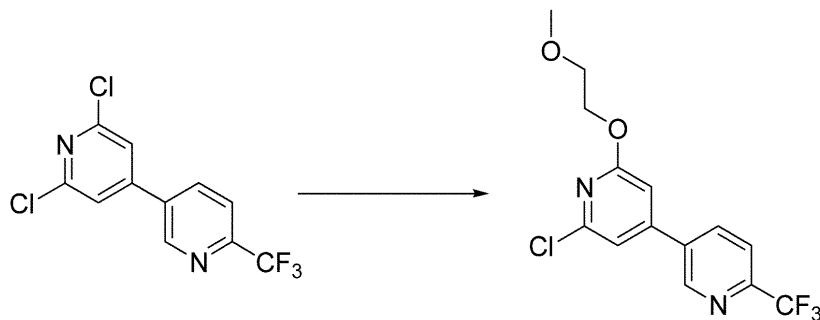


１，４－ジオキササン（８０mL）／水（８mL）中のPd(dppf)Cl₂（５３４mg、０．７３mmol、０．１０当量）、炭酸カリウム（２g、１４．４７mmol、２．００当量）、２，６－ジクロロ－４－ヨードピリジン（２g、７．３０mmol、１．００当量）及び〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕ボロン酸（１．３９g、７．２８mmol、１．００当量）の混合物を窒素下、６０℃で１２時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（１／５０）で溶離して、標記化合物（１．９g、８９％）を固体として与えた。

【１１６３】

工程 2： 2-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジンの調製

【化 8 5 0】



10

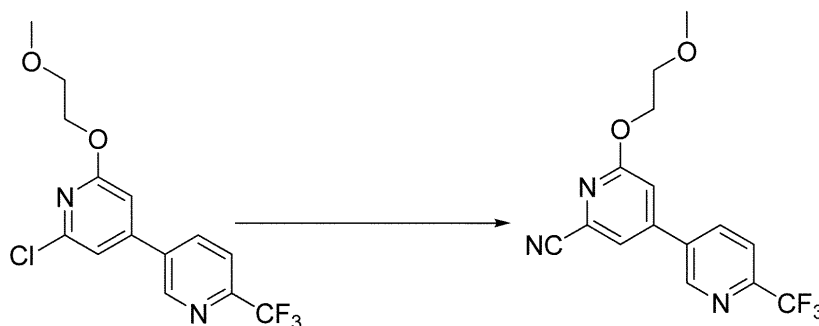
2-メトキシエタン-1-オール (18 mL) 中の 2,6-ジクロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン (900 mg、3.07 mmol、1.00 当量) 及び 1-メトキシ-2-(ナトリウムオキシ)エタン (1.7 mL、2-メトキシエタン-1-オール中 2.7 mmol/mL、1.50 当量) の溶液を 60 °C で 12 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (948 mg、93%) を白色の固体として生じ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

【1164】

工程 3： 6-(2-メトキシエトキシ)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリルの調製

【化 8 5 1】



30

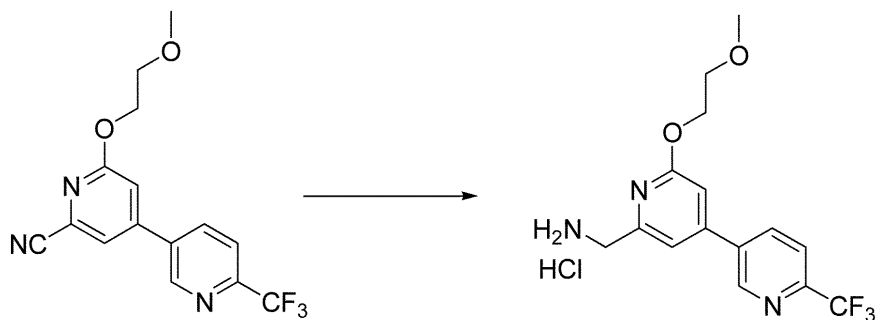
N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の 2-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン (400 mg、1.202 mmol、1.00 当量)、dppf (133 mg、0.241 mmol、0.20 当量)、Zn(CN)₂ (282 mg、2.401 mmol、2.0 当量) 及び Pd₂(dba)₃CHCl₃ (62 mg、0.060 mmol、0.050 当量) の混合物を窒素下、100 °C で 1 時間マイクロ波放射を用いて照射した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/5) で溶離して、標記化合物 (350 mg、90%) を固体として与えた。

40

【1165】

工程 4： [6-(2-メトキシエトキシ)-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン塩酸塩の調製

【化 8 5 2】



10

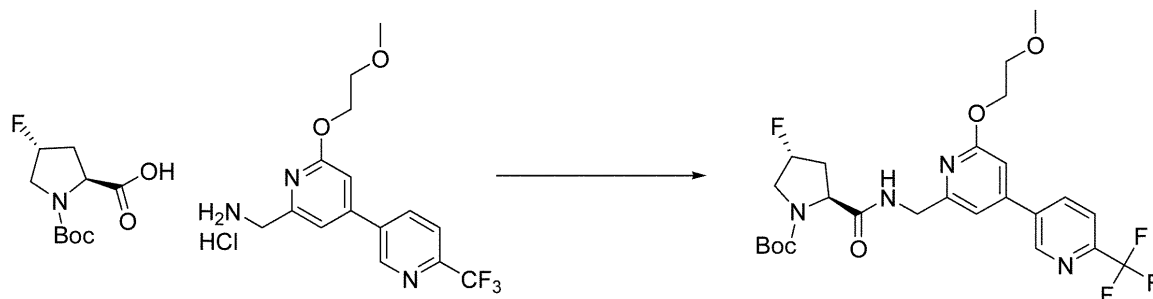
メタノール（200 mL）中の 6-（2-メトキシエトキシ）-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル（1 g、3.093 mmol、1.00 当量）、濃塩化水素（4 mL）及びパラジウム炭素（2 g）の混合物を水素下、室温で 7 分間攪拌した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮して標記化合物（1.43 g、粗）を黄色の固体として与えた。

【1166】

工程 5：（2R, 4S）-4-フルオロ-2-（〔〔6-（2-メトキシエトキシ）-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-イル〕メチル〕カルバモイル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

20

【化 8 5 3】



30

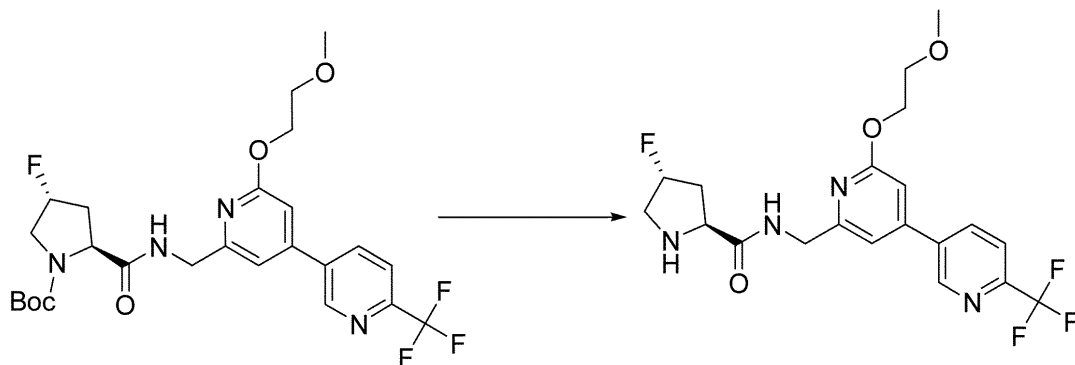
N, N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中の（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸（235 mg、1.008 mmol、1.00 当量）、DIEA（355 mg、2.747 mmol、2.73 当量）、HATU（418 mg、1.099 mmol、1.09 当量）、及び 6-（2-メトキシエトキシ）-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-イル〕メタンアミン（300 mg、0.917 mmol、0.91 当量）の混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶離して、標記化合物（450 mg、82%）を白色の固体として与えた。

40

【1167】

工程 6：4-フルオロ-N-〔〔6-（2-メトキシエトキシ）-4-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ピリジン-2-イル〕メチル〕-1H-ピロロール-2-カルボキサミドの調製

【化 8 5 4】



10

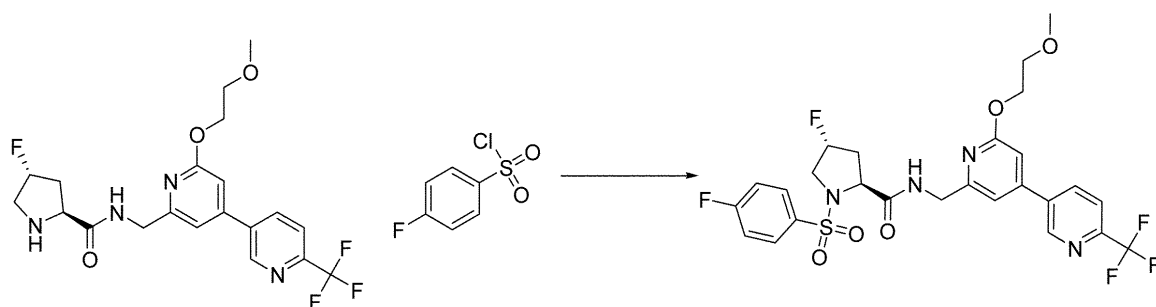
ジクロロメタン（20 mL）中の 4-フルオロ-2-（[[6-（2-メトキシエトキシ）-4-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル]カルバモイル）-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル（450 mg、0.836 mmol、1.000 当量）及びトリフルオロ酢酸（4 mL）の溶液を 25℃で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解した。混合物の pH 値を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で 8 に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（270 mg、75%）を明黄色の油状物として生じた。

20

【1168】

工程 7：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（（6'-（2-メトキシエトキシ）-6-（トリフルオロメチル）-3, 4'-ビピリジン-2'-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 5 5】



30

ジクロロメタン（30 mL）中の 4-フルオロ-N-[[[6-（2-メトキシエトキシ）-4-[[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル]メチル]-1H-ピロール-2-カルボキサミド（270 mg、0.616 mmol、1.000 当量）、トリエチルアミン（178 mg）及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（138 mg、0.709 mmol、0.703 当量）の混合物を 25℃で 12 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶離した。粗生成物（300 mg）を分取 HPLC によって精製し標記化合物（99 mg）を白色の固体として与えた。

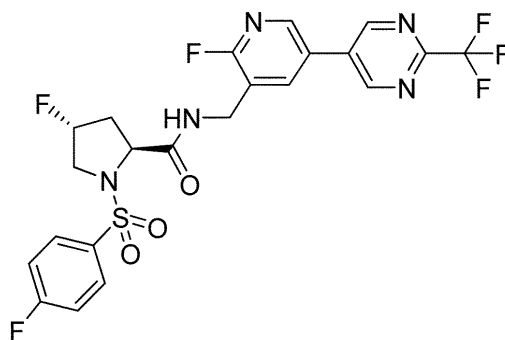
40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 3H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.11 - 4.98 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.98-4.63 (m, 3H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.80 (m, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.67 - 2.20 (m, 2H)。

50

【1169】

実施例171： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-3-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化856】



10

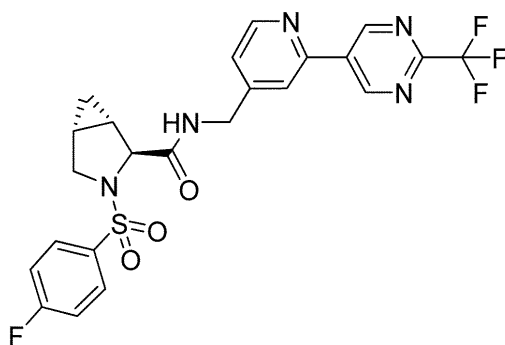
標記化合物の調製は、実施例48と同じ一般手順に従う。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 - 9.37 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 9.06 - 8.95 (dq, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 8.76 - 8.67 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 8.47 - 8.38 (dt, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (ddd, J = 8.2, 5.1, 2.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (td, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 5.30 - 5.07 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (ddd, J = 9.7, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.55 (m, 2H), 2.46 - 2.30 (td, J = 16.8, 16.3, 7.2 Hz, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 546.2 [M+H]⁺

20

【1170】

実施例172： (1R, 4S, 5S) - 3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-4-ピリジル]メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミドの調製
【化857】



30

標記化合物の調製は、実施例48と同じ一般手順に従う。

40

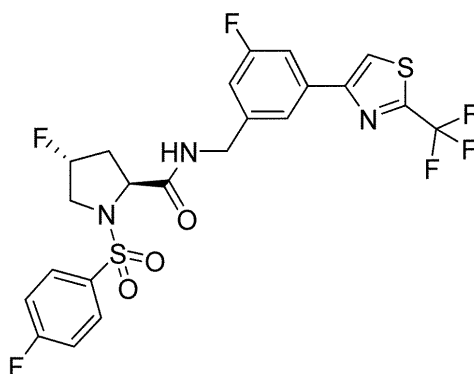
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 - 9.63 (s, 2H), 8.92 - 8.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.77 - 8.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 4.58 - 4.38 (qd, J = 16.7, 6.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.21 (s, 1H), 3.82 - 3.71 (dd, J = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.51 (dtd, J = 7.5, 5.9, 5.2, 3.7 Hz, 2H), 0.59 - 0.48 (td, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), -0.77 - -0.89 (q, J = 4.4 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 522.2 [M+H]⁺

【1171】

実施例173： (2S, 4R) - 4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル]

50

〕フェニル〕メチル〕ピロリジン-2-カルボキサミドの調製
【化858】



10

標記化合物の調製は、実施例91と同じ一般手順に従う。

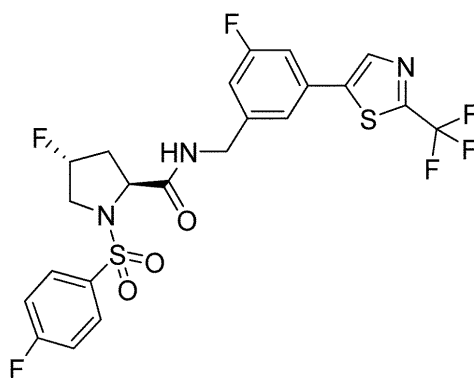
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 - 8.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.65 - 8.59 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.83 - 7.78 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (dd, J = 9.4, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (ddd, J = 9.7, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.09 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 1.97 (m, 1H)。
LCMS (ESI) m/z 550.2 [M+H]⁺

20

【1172】

実施例174： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化859】



30

標記化合物の調製は、実施例91と同じ一般手順に従う。

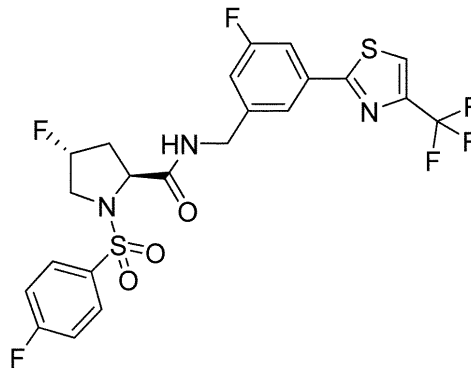
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 - 8.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.58 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.58 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (ddd, J = 9.7, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 5.29 - 5.10 (dd, J = 50.1, 3.0 Hz, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 4.23 - 4.14 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 1H)。
LCMS (ESI) m/z 550.2 [M+H]⁺

40

【1173】

実施例175： (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[3-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 6 0】



10

標記化合物の調製は、実施例 9 1 と同じ一般手順に従う。

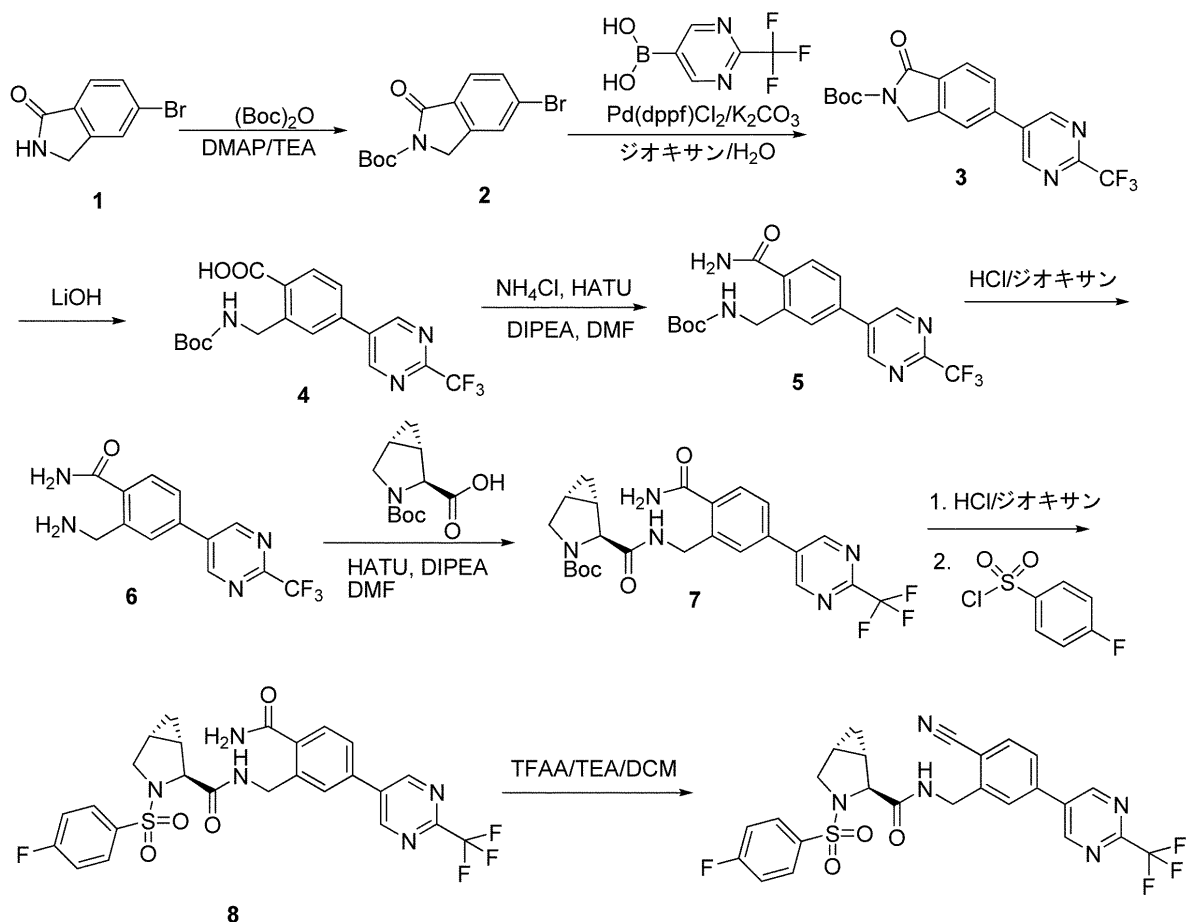
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 - 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 - 8.62 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.82 - 7.79 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (ddd, J = 9.9, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (ddd, J = 9.7, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 5.28 - 5.10 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.37 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (dd, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 1H)。
LCMS (ESI) m/z 550.2 [M+H]⁺

20

【1174】

実施例 176: (1S, 2S, 5R)-N-(2-シアノ-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンジル)-3-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 6 1】



30

40

50

【1175】

工程1： 5-ブロモ-1-オキソ-イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル2

5-ブロモイソインドリン-1-オン1 (5 g、23.6 mmol)、THF (50 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (288 mg、2.36 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (8 g、35.4 mmol) の混合物を室温で一晩間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/ヘプタン (1:1) で溶離して、化合物2 (7.1 g、96%) を白色の固体として与えた。LC/MS (ESI+) : m/z 313.2 (M+H)。

10

【1176】

工程2： 1-オキソ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル3

マイクロ波バイアルにジオキサン (5 mL) 中の5-ブロモ-1-オキソ-イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル2 (800 mg、2.6 mmol)、[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ボロン酸 (584 mg、3.1 mmol)、炭酸カリウム (1.1 g、7.7 mmol)、水 (0.5 mL、30 mmol) 及びPd(dppf)Cl₂ (214 mg、0.26 mmol) を加えた。反応混合物を3分間窒素ガスでパージし、次にマイクロ波で120℃に30分間加熱した。室温に冷えたら、得られた混合物をセライトの薄層で濾過し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/ヘプタン (1:1) で溶離して、標記化合物3 (700 mg、72%) を白色の固体として与えた。LC/MS (ESI+) : m/z 380.3 (M+H)。

20

【1177】

工程3： 2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]安息香酸4

1-オキソ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]イソインドリン-2-カルボン酸tert-ブチル3 (200 mg、0.53 mmol)、水 (1 mL) 及びTHF (1 mL) 中の水酸化リチウム1Mを室温で12時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮し、10%水性クエン酸によってpH=5に酸性化し、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、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し濃縮し粗生成物4を与え、さらに精製することなく使用した。LC/MS (ESI+) : m/z 398.4 (M+H)。

30

【1178】

工程4： N-[[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル5

THF (10 mL) 中の2-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]安息香酸4 (300 mg、0.75 mmol) をHATU (351 mg、0.91 mmol)、DIPEA (1.5 mL、8.3 mmol) 続いてNH₄Cl (485 mg、9.1 mmol) で処理した。得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/ヘプタン (1:1) で溶離して、化合物5 (250 mg、84%) を白色の固体として与えた。LC/MS (ESI+) : m/z 397.4 (M+H)。

40

【1179】

工程5： 2-(アミノメチル)-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ベンズアミド6

N-[[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル5 (400 mg、1 mmol) をジオキサン (1.8 mL、7.4 mmol) 中の4N HClで処理し、室温で30分間攪拌した。反応物を濃

50

縮して乾燥させ、及び粗生成物 6 をさらに精製することなく次の工程において使用した。
LC/MS (ESI+) : m/z 297.4 (M+H)。

【1180】

工程 6 : (1R, 4S, 5S) - 4 - [[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチルカルバモイル] - 3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル7

DMF (1mL) 中の (1R, 4S, 5S) - 3-tert-ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-4-カルボン酸 (278mg, 1.23mmol) 及び 2-(アミノメチル)-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ベンズアミド 6 (330mg, 1.11mmol) の溶液に DIPEA (0.58mL, 3.3mmol) 及び HATU (518.6mg, 1.34mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/ヘプタン (1:1) で溶離して、化合物 7 (499mg, 88%) を白色の固体として与えた。LC/MS (ESI+) : m/z 506.5 (M+H)。

10

【1181】

工程 7 : (1R, 4S, 5S) - N - [[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル] - 3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド 8

(1R, 4S, 5S) - 4 - [[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチルカルバモイル] - 3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル7 (387mg, 0.7656mmol) をジオキサン中の 4N HCl (1.9mL, 7.6mmol) で処理し、室温で 30 時間攪拌した。反応物を濃縮して乾燥させ、粗生成物 (310mg, 0.76mmol) を DCM (1mL) 中の Et₃N (2mL, 1.415.369mmol)、続いて 4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (179mg, 0.92mmol) で処理した。室温で一晩反応物を攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製し、酢酸エチル/ヘプタン (1:1) で溶離して、化合物 8 (180mg, 40%) を黄色の固体として与えた。LC/MS (ESI+) : m/z 564.5 (M+H)。

20

30

【1182】

工程 8 : (1R, 4S, 5S) - N - [[2-シアノ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル] - 3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド

(1R, 4S, 5S) - N - [[2-カルバモイル-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル] - 3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド 8 (180mg, 0.32mmol) を DCM (5mL) 中の (トリフルオロ無水酢酸 (0.09mL, 0.64mmol) 及びトリエチルアミン (0.04mL, 0.32mmol)) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を濃縮し、逆相 HPLC で精製し標記化合物 (54mg, 31%) を与えた。LC/MS (ESI+) : m/z 546.2 (M+H)。

40

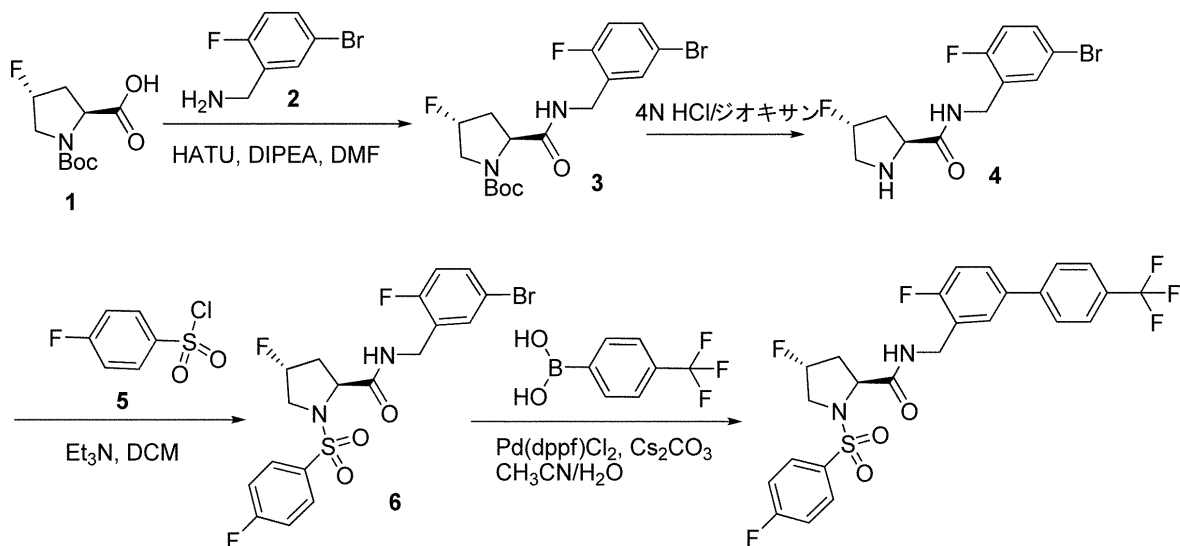
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 2H), 8.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.95 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.38 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 16.0, 6.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.74 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.59 (tdd, J = 9.6, 7.0, 3.8 Hz, 2H), 0.54 (td, J = 7.8, 5.3 Hz, 1H), -0.84 (q, J = 4.4 Hz, 1H)。

【1183】

実施例 177 : (2S, 4R) - 4-フルオロ-N-((4-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

50

【化 8 6 2】



10

実施例 3 5 工程 1 の H A T U カップリング手順に従って、(2 S, 4 R) - 2 - [(5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 3 (8 0 1 mg、8 9 %) を (2 S, 4 R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 1 (5 0 0 mg、2 . 1 4 mmol) 及び (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メタンアミン 2 (5 6 7 mg、2 . 5 5 mmol)、D I P E A (1 . 1 2 mL、6 . 4 mmol)、H A T U (9 9 8 mg、2 . 5 7 mmol)、D M F (8 mL) から調製した。L C / M S (E S I +) : m / z 4 2 0 . 3 (M + H)。

20

【 1 1 8 4 】

実施例 3 5 工程 3 と同じ手順に従って、(2 S, 4 R) - N - [(5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド 4 (6 0 9 mg、1 0 0 %) を (2 S, 4 R) - 2 - [(5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 3 (8 0 1 mg、1 . 9 mmol) 及びジオキサン中の 4 N H C l (3 . 8 mL、1 5 . 2 mmol) から調製した。L C / M S (E S I +) : m / z 3 2 0 . 3 (M + H)。

30

【 1 1 8 5 】

実施例 3 5 工程 4 と同じ手順に従って、(2 S, 4 R) - N - [(5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド 6 (7 1 0 mg、7 0 %) を D C M (1 mL) 中の (2 S, 4 R) - N - [(5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド 4 (6 8 0 mg、2 . 1 mmol)、E t ₃ N (6 mL、4 2 . 6 mmol)、4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (7 1 0 mg、1 . 5 mmol) から調製した。L C / M S (E S I +) : m / z 4 7 8 . 3 (M + H)。

40

【 1 1 8 6 】

実施例 1 8 3 工程 4 と同じ手順に従って、標記化合物 (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[2 - フルオロ - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 8 mg、3 9 %) をアセトニトリル (1 mL) 中の (2 S, 4 R) - N - [(5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド 6 (1 1 0 mg、0 . 2 3 mmol)、[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (4 8 mg、0 . 2 5 mmol)、水中の 1 M の炭酸セシウム (0 . 3 2 mL、0 . 3 2 mmol)、P d (d p p f) C l ₂ (1 9 mg、0 . 0 2 3 mmol) から調製した。L C / M S (E S I +) : m / z 5 4 3 . 2 (M + H)。

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 9.9, 8.5 Hz, 1H), 5.38 - 4.97 (m, 1H), 4.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H)。

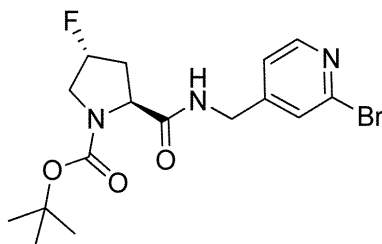
【1187】

実施例178： (2S, 4R) - N - [[2 - [2 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4 - ピリジル] メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【1188】

工程1： (2S, 4R) - 2 - ((2 - ブロモピリジン - 4 - イル) メチル) カルバモイル - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル

【化863】

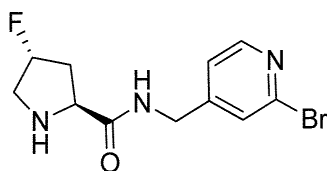


標記化合物 (4812 mg、98%) を実施例35工程1のアミドカップリング手順に従ってN, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の (2-ブロモ - 4 - ピリジル) メタンアミン (2020 mg、10.800 mmol)、(2S, 4R) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2771 mg、11.88 mmol)、HATU (4610 mg、11.88 mmol) 及びトリエチルアミン (3.31 mL、23.7 mmol) から調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 402 (M+H)。

【1189】

工程2： (2S, 4R) - N - ((2 - ブロモピリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド

【化864】



トリフルオロ酢酸 (8 mL) をDCM (12 mL) 混合物中の (2S, 4R) - 2 - [(2 - ブロモ - 4 - ピリジル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (1010 mg、2.51 mmol) の溶液に滴下した。混合物を2時間攪拌し、真空中で濃縮し、残留物を飽和水性NaHCO₃で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し422 mg (56%) を与えた。残留物をさらに精製することなく使用した。LC/MS (ESI+) : m/z 302 (M+H)。

【1190】

工程3： (2S, 4R) - N - ((2 - ブロモピリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

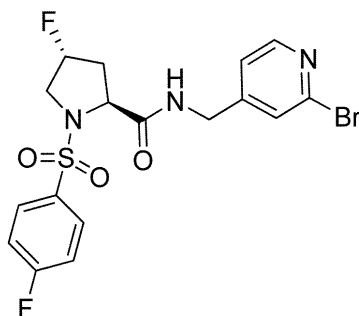
10

20

30

40

【化 8 6 5】



10

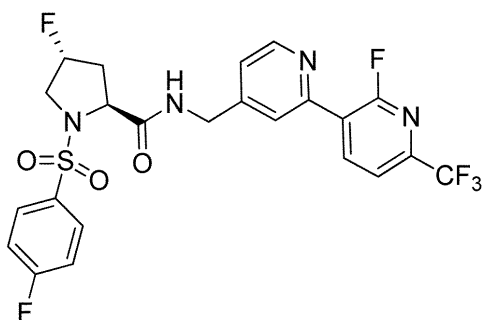
標記化合物（369 mg、57%）を実施例 35 工程 4 のスルホンアミドカップリング手順に従って DMF / DCM 混合物（2 : 1）9 mL 中の（2S, 4R）-N-〔（2-ブromo-4-ピリジル）メチル〕-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボキサミド（422 mg、1.40 mmol）、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド（300 mg、1.54 mmol）及びトリエチルアミン（0.30 mL、2.2 mmol）から調製した。LC / MS（ESI⁺）：m/z 460（M+H）。

【1191】

工程 4：（（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（（2'-フルオロ-6'-（トリフルオロメチル）-〔2, 3'-ビピリジン〕-4-イル）メチル）-1-（（4-フルオロフェニル）スルホニル）ピロリジン-2-カルボキサミド

20

【化 8 6 6】



30

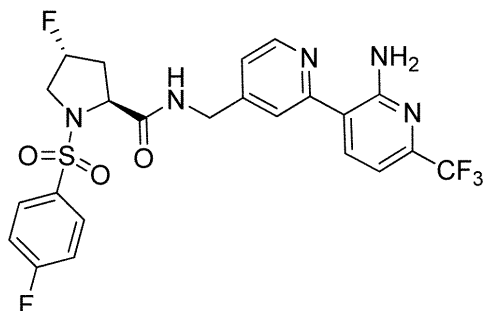
標記化合物（174 mg、40%）を実施例 42 工程 1 の Suzuki カップリング手順に従ってアセトニトリル（10 mL）中の（2S, 4R）-N-〔（2-ブromo-4-ピリジル）メチル〕-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド（369 mg、0.80 mmol）、〔2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル〕ボロン酸（402 mg、1.92 mmol）、〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）（112 mg、0.15 mmol）及び水性 Cs₂CO₃（1.6 mL、1.60 mmol、1.0 mol/L）から調製した。LCMS（ESI⁺ Formic MeCN）：[MH⁺] = 545。

40

【1192】

工程 5：（（2S, 4R）-N-〔〔2-〔2-アミノ-6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル〕-4-ピリジル〕メチル〕-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニル）スルホニル-ピロリジン-2-カルボキサミド

【化 8 6 7】



10

DMSO (2 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (80 mg、0.13 mmol) の混合物をアンモニア (ガス) で飽和し、次に密閉したバイアル中で 80 °C で 24 時間加熱した。混合物を真空中で脱気し、逆相 HPLC 精製にかけて標記生成物 51 mg (71%) を与えた。

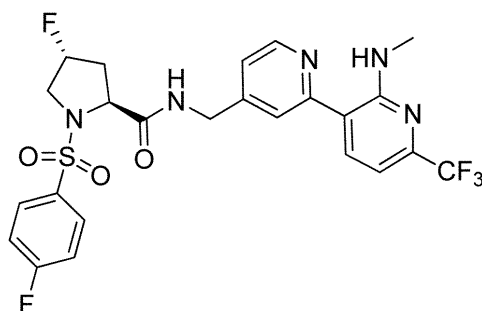
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 5H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.09 (m, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.10 (dddd, J = 42.5, 13.9, 10.0, 3.4 Hz, 1H)。

20

【1193】

実施例 179: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[[2-(メチルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 6 8】



30

ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (80 mg、0.15 mmol) 及びテトラヒドロフラン中のメチルアミン (1.0 mL、2.0 mmol、2 mol/L) の混合物を密閉したバイアル中 80 °C で 3 時間加熱した。混合物を真空中で脱気し、逆相 HPLC 精製にかけて標記化合物 46 mg (56%) を与えた。

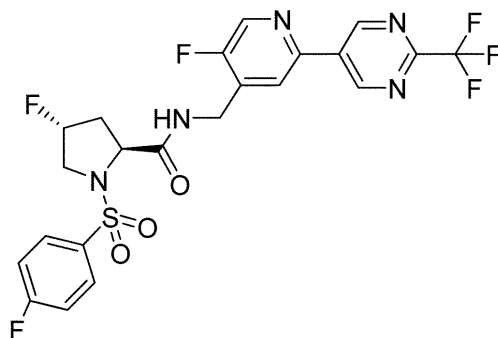
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.10 (m, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 2H), 2.98 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.42 (dddd, J = 20.0, 14.7, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 1H)。

【1194】

50

実施例 180: (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[5 - フルオロ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製
【化 869】



10

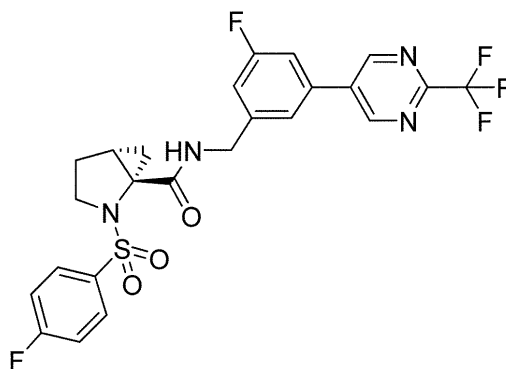
標記化合物の調製は、実施例 48 と同じ一般手順に従う。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 - 9.57 (s, 2H), 9.11 - 9.04 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.81 - 8.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 5.30 - 5.11 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (dd, J = 10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z 546.2 [M+H]⁺

20

【1195】

実施例 181: (1R, 5S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[3 - フルオロ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル] - 4 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 5 - カルボキサミドの調製
【化 870】



30

標記化合物の調製は、実施例 48 と同じ一般手順に従う。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 - 9.39 (s, 2H), 8.75 - 8.68 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (ddd, J = 9.8, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (ddd, J = 9.7, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (dd, J = 16.0, 6.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (dd, J = 16.2, 5.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (ddd, J = 10.5, 9.0, 3.1 Hz, 1H), 2.99 - 2.87 (dt, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.10 (dtd, J = 12.6, 8.9, 5.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 0.31 - 0.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 539.2 [M+H]⁺

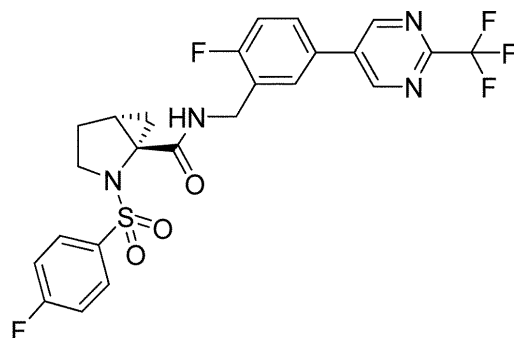
40

【1196】

実施例 182: (1R, 5S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[2 - フルオロ - 5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] フェニル] メチル] - 4 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 5 - カルボキサミドの調製

50

【化 8 7 1】



10

標記化合物の調製は、実施例 48 と同じ一般手順に従う。

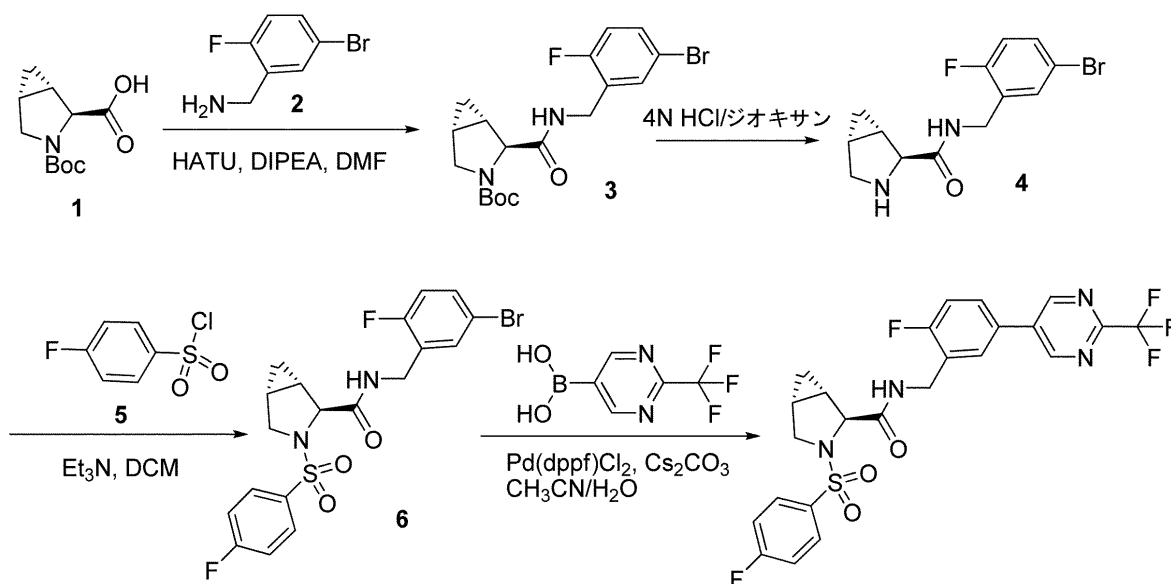
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.40 - 9.35 (s, 2H), 8.71 - 8.66 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 3H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (dd, J = 9.9, 8.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (dd, J = 16.1, 6.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (dd, J = 16.1, 5.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (ddd, J = 10.6, 9.2, 3.1 Hz, 1H), 3.00 - 2.88 (dt, J = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.11 (dtd, J = 13.0, 9.1, 5.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 0.33 - 0.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。LCMS (ESI) m/z 539.2 [M+H]⁺

20

【1197】

実施例 183: (1S, 2S, 5R) - N - (2-フルオロ-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 7 2】



30

40

【1198】

工程 1: (1R, 4S, 5S) - 4 - [(5-ブromo-2-フルオロフェニル)メチルカルバモイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル 3

DMF (0.5 mL) 中の (1R, 4S, 5S) - 3-tert-ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボン酸 1 (31 mg, 0.13 mmol)、(5-ブromo-2-フルオロフェニル)メタンアミン塩酸塩 2 (36 mg, 0.15 mmol) 及び DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol) の溶液に HATU (63.5 mg, 0.16 mmol)

50

ol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し酢酸エチル／ヘプタン(1:1)で溶離して、化合物3(30mg、53%)を清澄な油状物として与えた。LC/MS(ESI+):m/z 414(M+H)。

【1199】

工程2: (1R, 4S, 5S)-N-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド4

ジオキサン(5mL)中の(1R, 4S, 5S)-4-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチルカルバモイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル3(30mg、0.072mmol)の溶液をジオキサン中の4N HCl(0.46mL、1.9mmol)で処理した。反応物を室温で30分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して粗生成物4を与え、さらに精製することなく使用した。LC/MS(ESI+):m/z 314(M+H)。

【1200】

工程3: (1R, 4S, 5S)-N-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド6

DCM(1mL)中の(1R, 4S, 5S)-N-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド4(23mg、0.07mmol)をEt₃N(0.2mL、1.5mmol)、続いて4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド5(17mg、0.09mmol)で処理した。反応物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル／ヘプタン(1:1)で溶離して、化合物6(26mg、75%)を清澄な油状物として与えた。LC/MS(ESI+):m/z 472(M+H)。

【1201】

工程4: (1R, 4S, 5S)-3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-N-[[2-フルオロ-5-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド

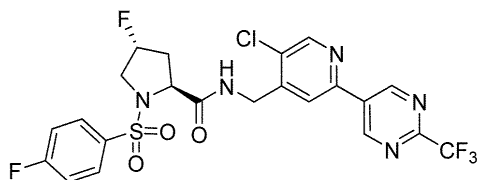
マイクロ波バイアルに(1R, 4S, 5S)-N-[(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)スルホニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4-カルボキサミド6(35mg、0.07mmol)、[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ボロン酸(15.7mg、0.08mmol)、水中の1Mの炭酸セシウム(0.10mL、0.10mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.1当量、0.01mmol)及びアセトニトリル(0.8mL)を加えた。反応混合物を窒素ガスで3分間パージし、次にマイクロ波で140℃に30分間加熱した。室温に冷えたら、得られた混合物をセライトの薄層で濾過し、水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル／ヘプタン(3:1)で溶離して、標記化合物(24mg、60%)を白色の固体として与えた。LC/MS(ESI+):m/z 539.2(M+H)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36(s, 2H), 8.77(t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 - 7.75(m, 4H), 7.57 - 7.28(m, 3H), 4.60 - 4.31(m, 2H), 4.22(s, 1H), 3.72(td, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.47(d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.69 - 1.40(m, 2H), 0.60 - 0.45(m, 1H), -0.82(dt, J = 5.1, 4.0 Hz, 1H)。

【1202】

実施例184: (2S, 4R)-N-([5-クロロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

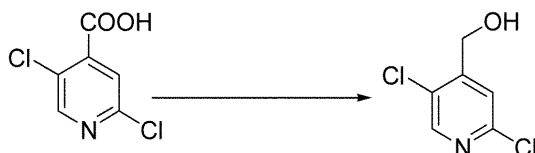
【化 8 7 3】



【1 2 0 3】

工程 1： (2, 5-ジクロロピリジン-4-イル) メタノールの調製

【化 8 7 4】

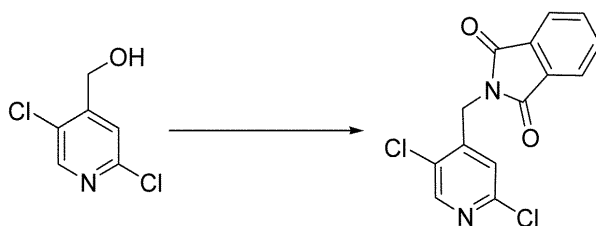


テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 2, 5-ジクロロピリジン-4-カルボン酸 (2.00 g、10.417 mmol、1.0 当量) 及び $\text{BH}_3\text{-THF}$ (30 mL、3.0 当量、THF 中 1 mol/L) の溶液を 0℃ で 30 分及び室温で 2 時間攪拌した。次に反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離して、標記化合物 (1.5 g、81%) を白色の固体として与えた。

【1 2 0 4】

工程 2： 2-[(2, 5-ジクロロピリジン-4-イル) メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオンの調製

【化 8 7 5】



DIAD (3.18 g、15.726 mmol、2.0 当量) をテトラヒドロフラン (50 mL) 中の (2, 5-ジクロロピリジン-4-イル) メタノール (1.40 g、7.864 mmol、1.0 当量)、 PPh_3 (4125.47 mg、15.729 mmol、2.0 当量) 及び 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオン (1735.66 mg、11.797 mmol、1.5 当量) の溶液に窒素下、0℃ で滴下した。得られた溶液を 0℃ で 2 時間攪拌し、水でクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離して、標記化合物 (1.4 g、58%) を黄色の固体として与えた。

【1 2 0 5】

工程 3： 2-([5-クロロ-2-[(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル]メチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオン) の調製

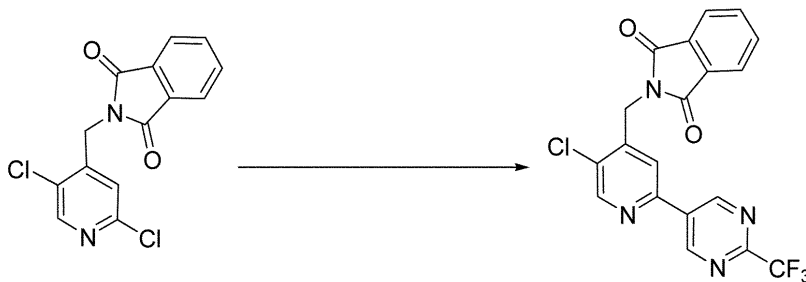
10

20

30

40

【化 8 7 6】



10

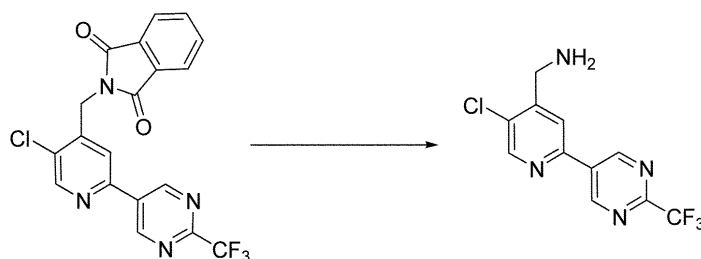
ジオキサン（１００ｍＬ）／水（５ｍＬ）中の２－〔（２，５－ジクロロピリジン－４－イル）メチル〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン（１．４０ｇ、４．５５８ｍｍｏｌ、１．０当量）、５－（テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１．２５ｇ、４．５６１ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_２（３３０ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ、０．１当量）及び炭酸カリウム（１．８９ｇ、１３．６７５ｍｍｏｌ、３．０００当量）の混合物を窒素下、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン／石油エーテル（２０：１）で溶離して、標記化合物（７００ｍｇ、３７％）を白色の固体として与えた。

20

【 1 2 0 6 】

工程 4: [5-クロロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メタンアミンの調製

【化 8 7 7】



30

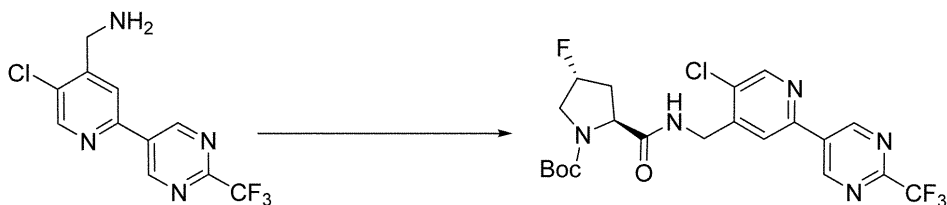
メタノール（20 mL）中の2-（[5-クロロ-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-1,3-ジオン（300.00 mg、0.716 mmol、1.0 当量）及びNH₂NH₂・H₂O（358.64 mg、7.164 mmol、10.0 当量）の混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。溶液を酢酸エチルで希釈し、固体を濾別した。溶液を減圧下で濃縮して標記化合物（200 mg、97%）を灰色の固体として与えた。

40

【 1 2 0 7 】

工程 5: (2 S, 4 R) - 2 - [([5 - クロロ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル)
ピリミジン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] - 4 - フルオロピ
ロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

【化 8 7 8】



DMF (5 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(tert-ブトキシ)カルボニル] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 (161.60 mg、0.693 mmol、1.0 当量)、
DIEA (268.64 mg、2.079 mmol、3.0 当量) 及び HATU (316.14 mg、0.831 mmol、1.2 当量) の溶液を室温で 30 分間攪拌した。次に [5-クロロ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピリジン - 4 - イル]メタンアミン (200.00 mg、0.693 mmol、1.0 当量) を溶液に添加した。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1 : 3) で溶離して、標記化合物 (250 mg、72 %) を白色の固体として与えた。

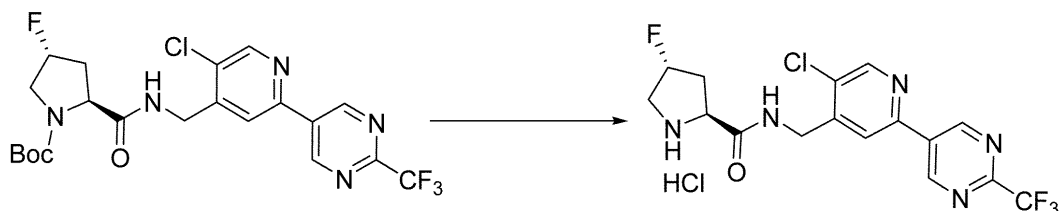
10

【1208】

工程 6 : (2S, 4R) - N - ((5-クロロ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)ピリジン - 4 - イル)メチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【化 8 7 9】



30

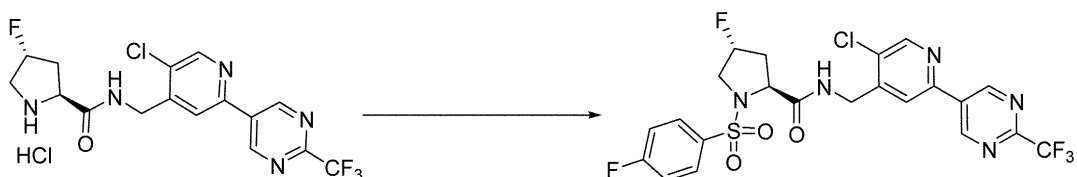
ジオキサン (20 mL) 中の (2S, 4R) - 2 - [([5-クロロ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピリジン - 4 - イル]メチル)カルバモイル] - 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、0.496 mmol、1.000 当量) と飽和 HCl との混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (200 mg、100 %) を白色の固体として生じた。

【1209】

工程 7 : (2S, 4R) - N - ([5-クロロ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピリジン - 4 - イル]メチル) - 4 - フルオロ - 1 - [(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【化 8 8 0】



ジクロロメタン (20 mL) 中の (2S, 4R) - N - ((5-クロロ - 2 - (2 - (ト

50

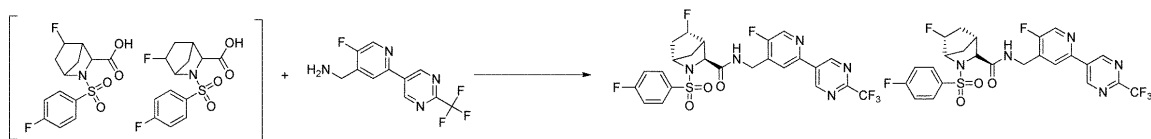
リフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) ピリジン-4-イル) メチル) -4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (300.00 mg、0.743 mmol、1.0 当量)、トリエチルアミン (225.56 mg、2.229 mmol、3.0 当量) 及び 4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (289.20 mg、1.486 mmol、2.0 当量) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。次に反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離して、標記化合物 (33.5 mg、8%) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.15 - 4.96 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 3.95 - 3.60 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H)。

【1210】

実施例 185: 5-フルオロ-N-((5-フルオロ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-2-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミドの調製

【化 881】



テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 5-フルオロ-2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸及び 6-フルオロ-2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸 (150 mg、0.473 mmol、1.74 当量)、[5-フルオロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メタナミン (74 mg、0.272 mmol、1.00 当量)、DIEA (121 mg、0.936 mmol、3.44 当量) 及び HATU (270 mg、0.710 mmol、2.61 当量) の溶液を室温で 12 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムで精製して、酢酸エチル/石油エーテル (1:15) によって残留物を溶離した。その結果、標記化合物 (6.7 mg、4%) を白色の固体として生じた。t_R = 2.09 分 (Lux Cellulose-4, 0.46 × 5 cm、3 μm、ヘキサン: EtOH = 50:50、1.0 mL/分)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.58 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 5.18 - 5.00 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 1H)。

【1211】

6-フルオロ-N-([5-フルオロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド (7.1 mg、5%) もまた白色の固体として単離した。t_R = 2.76 分 (Lux Cellulose-4, 0.46 × 5 cm、3 μm、ヘキサン: EtOH = 50:50、1.0 mL/分)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.58 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 5.19 - 4.99 (m, 1H), 4.77 - 4.51 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.77 (m, 1H), 1.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.41 - 1.21 (m, 1H)。

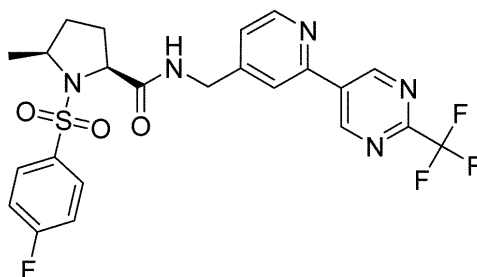
【1212】

上記2種の位置異性体に対するFの位置（5Fまたは6F）を便宜的に帰属した。2-プロリンの立体化学は示す通りである。

【1213】

実施例186：（2S, 5S）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-5-メチル-N-（（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）ピリジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化882】



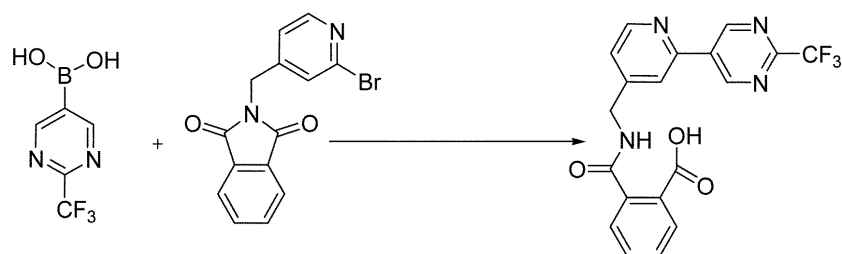
10

【1214】

工程1：2-（〔2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メチル）-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオンの調製

20

【化883】



30

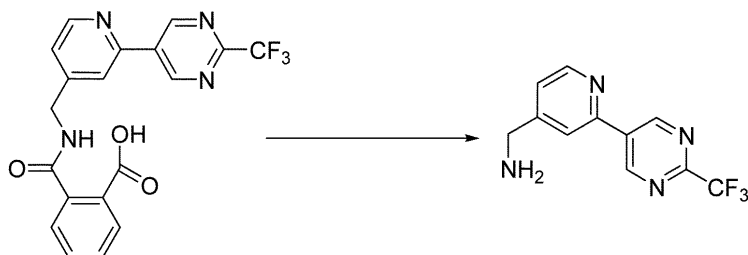
ジオキサン（80 mL）／水（8 mL）中のPd（dppf）Cl₂（1.15 g、1.572 mmol、0.10当量）、炭酸カリウム（4.35 g、31.475 mmol、2.00当量）、2-〔（2-プロモピリジン-4-イル）メチル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオン（5 g、15.777 mmol、1.00当量）、及びビス（プロパン-2-イル）〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ボラート（4.35 g、15.757 mmol、1.00当量）の混合物を窒素下、70℃で12時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を水に希釈した。水層を酢酸エチルで抽出した。水溶液のpH値を1N HClで3-4に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（10 g、粗）を黄色の固体として生じた。

40

【1215】

工程2：〔2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メタンアミンの調製

【化 8 8 4】



10

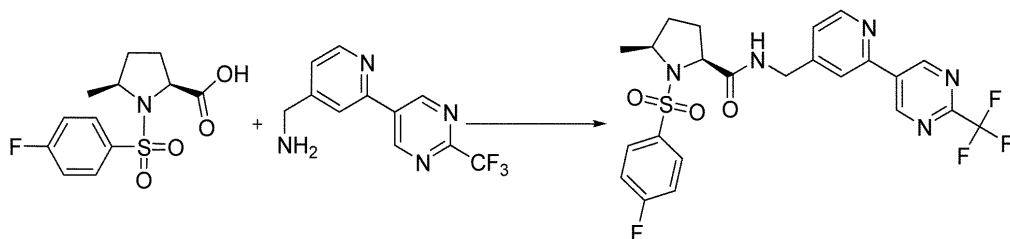
エタノール（150 mL）中の 2-（〔2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（10 g、26.021 mmol、1.00 当量）及び $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （13 g、259.686 mmol、9.98 当量）の溶液を 80℃ で 12 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。反応物を水に希釈した。水溶液の pH 値を 1N HCl で 3-4 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。溶液の pH 値を重炭酸ナトリウムで 8 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（1 g、粗）を黄色の固体として生じた。

【1 2 1 6】

20

工程 3：（2S, 5S）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-5-メチル-N-（（2-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）ピリジン-4-イル）メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 8 5】



30

N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の（2S, 5S）-1-〔（4-フルオロベンゼン）スルホニル〕-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸（140 mg、0.487 mmol、0.67 当量）、DIEA（189 mg、1.462 mmol、2.0 当量）、HATU（222 mg、0.584 mmol、0.8 当量）、及び〔2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メタンアミン（186 mg、0.732 mmol、1.00 当量）の溶液を 25℃ で 30 分間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶離した。粗生成物（568 mg）を分取 HPLC によって精製し標記化合物（136 mg）を白色の固体として与えた。

40

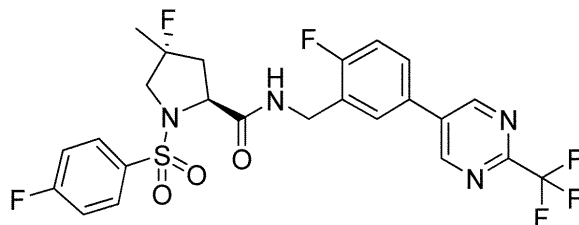
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 2H), 8.74 - 8.72 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (s, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 4H)。

【1 2 1 7】

実施例 187：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（2-フルオロ-5-（2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル）ベンジル）-1-（（4-フルオロフェニル）スルホニル）-4-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

50

【化 8 8 6】



標記化合物の調製は、実施例 5 2 と同じ一般手順に従う。

10

M S - E S I : $[M+H]^+ 559.2$

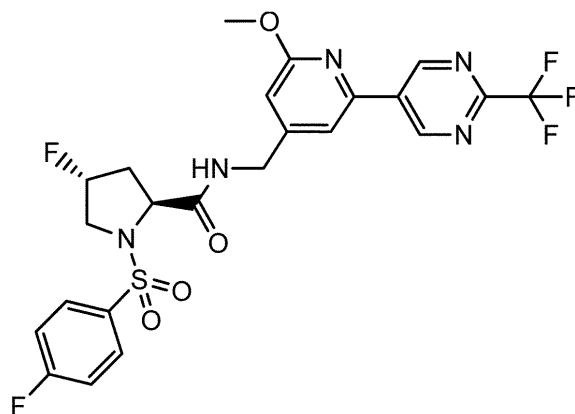
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 2H), 8.89 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 3H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 4.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 20.7$ Hz, 3H)。

【1 2 1 8】

実施例 1 8 8 : (2 S, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[2 - メトキシ - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 4 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 8 8 7】

20



30

標記化合物の調製は、実施例 4 8 と同じ一般手順に従う。

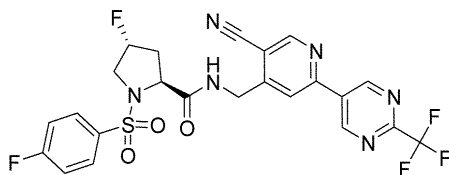
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.69 - 9.63 (s, 2H), 9.00 - 8.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.82 - 7.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (q, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.29 - 5.10 (d, $J = 52.3$ Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (s, 3H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.21 - 1.99 (m, 1H)。L C M S (E S I) m/z 558.2 $[M+H]^+$

40

【1 2 1 9】

実施例 1 8 9 : (2 S, 4 R) - N - ([5 - シアノ - 2 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) - 4 - フルオロ - 1 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化 8 8 8】

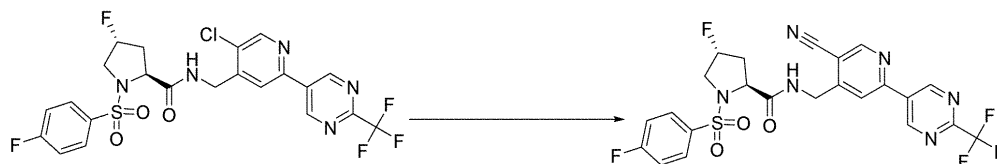


【1 2 2 0】

工程 1： (2S, 4R)-N-([5-シアノ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【化 8 8 9】



DMF (15 mL) 中の (2S, 4R)-N-([5-クロロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミド (150 mg、0.267 mmol、1.0 当量)、Zn(CN)₂ (32 mg、0.272 mmol、1.02 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (28 mg、0.027 mmol、0.10 当量) 及び dppf (45 mg、0.081 mmol、0.31 当量) の混合物を窒素下、150℃で1時間マイクロ波を用いて照射した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶離した。粗生成物(100 mg)をフラッシュ分取HPLCによって再精製して標記化合物(44.5 mg、30%)をピンク色の固体として与えた。

20

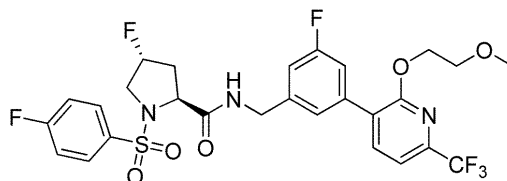
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 5.17 - 5.01 (m, 2H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 3.91 - 3.65 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H)。

30

【1 2 2 1】

実施例 190： (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 8 9 0】

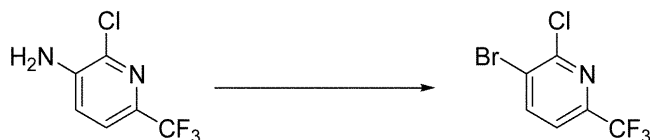


40

【1 2 2 2】

工程 1： 3-ブロモ-2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジンの調製

【化 8 9 1】



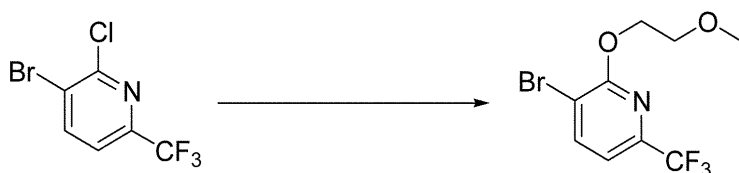
2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン (3 g、15.263 mmol、1.000 当量) を CH_3CN (100 mL) 中の CuBr_2 (6.8 g、30.445 mmol、2.000 当量) 及び $t\text{-BuONO}$ (3.1 g、30.062 mmol、2.000 当量) の混合物に加えた。室温で2時間得られた溶液を攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (3 g、75%) を褐色の液体として生じた。

10

【1 2 2 3】

工程 2: 3-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジンの調製

【化 8 9 2】



20

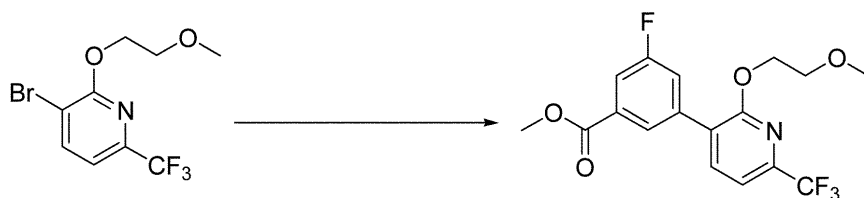
2-メトキシエタン-1-オール (30 mL) 中の 3-ブロモ-2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (3 g、11.519 mmol、1.00 当量) 及び 1-メトキシ-2-(ナトリウムオキシ)エタン (1.2 g、12.235 mmol、1.10 当量) の混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (4 g) を赤色の液体として生じ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【1 2 2 4】

30

工程 3: 3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]安息香酸メチルの調製

【化 8 9 3】



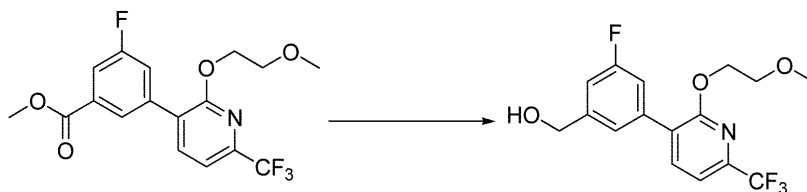
40

ジオキサン (50 mL) 中の 3-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.6 g、5.33 mmol、1.0 当量)、3-フルオロ-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル (1.5 g、5.36 mmol、1.0 当量)、炭酸カリウム (1.5 g、10.85 mmol、2.0 当量) 及び Pd(dppf)Cl_2 (390 mg、0.533 mmol、0.10 当量) の混合物を窒素下、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:10) で溶離して、標記化合物 (1.9 g、95%) を褐色の油状物として与えた。

【1 2 2 5】

50

工程 4： [3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メタノールの調製
【化 8 9 4】



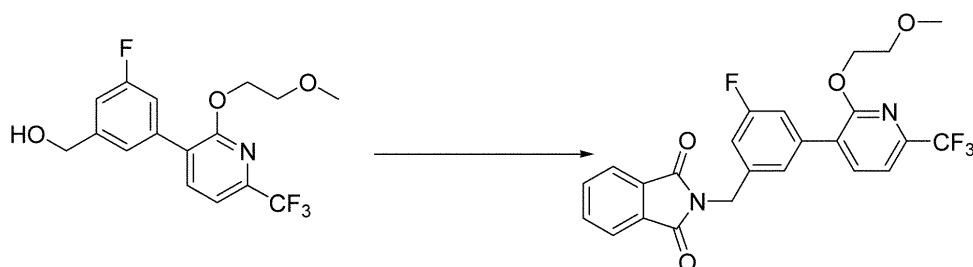
10

LiAlH₄ (360 mg、9.485 mmol、2.000 当量) をテトラヒドロフラン (50 mL) 中の 3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]安息香酸メチル (1.8 g、4.822 mmol、1.000 当量) の溶液に窒素下、0℃で数バッチで加えた。得られた溶液を 0℃で 2 時間攪拌し、水でクエンチした。固体を濾別し、液体を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 1.5 g を明黄色の固体として生じた。

【1 2 2 6】

工程 5： 2-([3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製
【化 8 9 5】

20



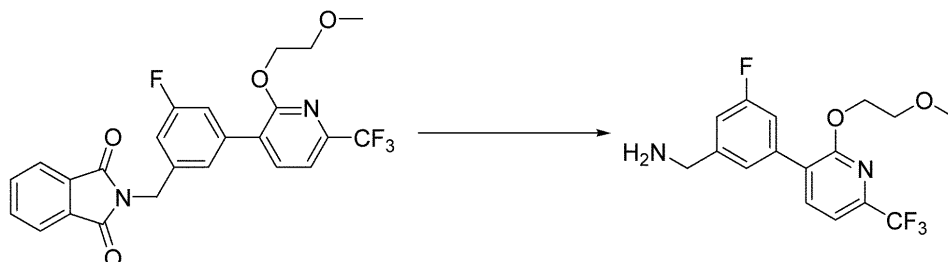
30

DIAD (1.6 g、7.913 mmol、2.000 当量) をテトラヒドロフラン (50 mL) 中の [3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メタノール (1.4 g、4.055 mmol、1.000 当量)、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (1.2 g、8.156 mmol、2.000 当量) 及び PPh₃ (2.1 g、8.007 mmol、2.000 当量) の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離して、標記化合物 (1.3 g、68%) を白色の固体として与えた。

【1 2 2 7】

工程 6： [3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メタンアミンの調製
【化 8 9 6】

40



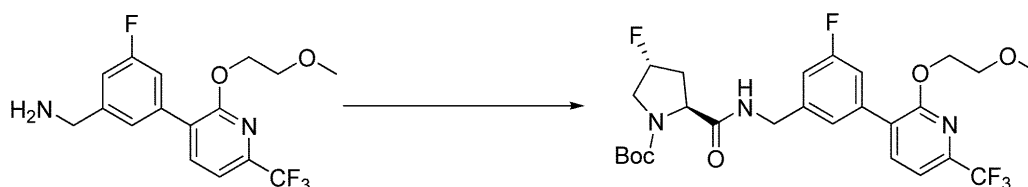
50

メタノール（10 mL）中の 2-（〔3-フルオロ-5-〔2-（2-メトキシエトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕メチル）-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン（1.2 g、2.53 mmol、1.0 当量）及び $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （2 mL、41.150 mmol、10.0 当量）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（750 mg、86%）を明黄色の油状物として生じた。

【1228】

工程 7：（4R）-4-フルオロ-2-〔（〔3-フルオロ-5-〔2-（2-メトキシエトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕メチル）カルバモイル〕ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 897】

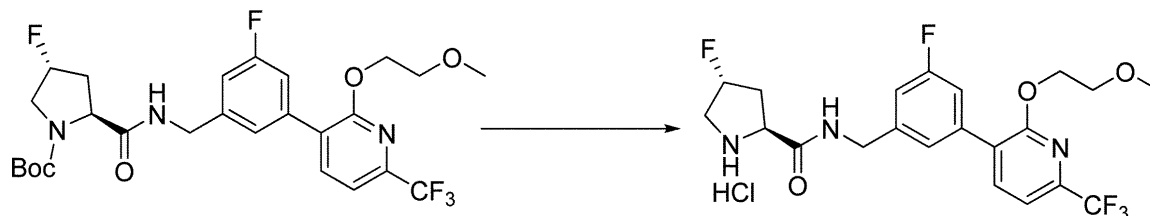


N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸（68 mg、0.292 mmol、1.000 当量）、HATU（132 mg、0.347 mmol、1.200 当量）、〔3-フルオロ-5-〔2-（2-メトキシエトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕メタンアミン（100 mg、0.290 mmol、1.000 当量）、及び DIEA（75 mg、0.580 mmol、2.000 当量）の溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（180 mg）を明黄色の油状物として生じた。

【1229】

工程 8：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-〔（〔3-フルオロ-5-〔2-（2-メトキシエトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕メチル）ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 898】



ジオキサン（10 mL）中の（4R）-4-フルオロ-2-〔（〔3-フルオロ-5-〔2-（2-メトキシエトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕メチル）カルバモイル〕ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（180 mg、0.322 mmol、1.000 当量）及び塩化水素の混合物を室温で一晩攪拌した。生成物をヘキサンの添加によって沈殿させた。固体を濾過により回収して標記化合物（160 mg）を褐色の固体として与えた。

【1230】

工程 9：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-〔（〔3-フルオロ-5-〔2-（2-メトキシエトキシ）-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕メチル）

10

20

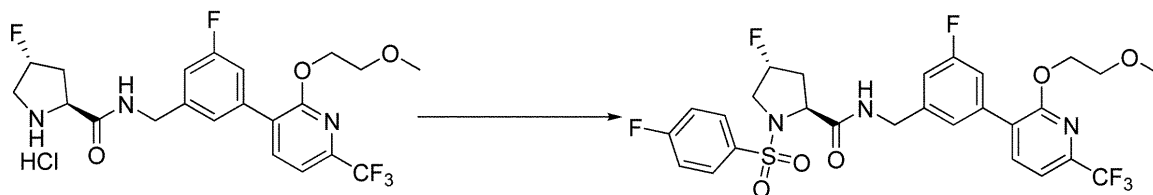
30

40

50

)-1-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化899】



10

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2S, 4R)-4-フルオロ-N-([3-フルオロ-5-[2-(2-メトキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (160 mg, 0.32 mmol, 1.000 当量)、DIEA (125 mg, 0.967 mmol, 3.0 当量)、及び4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (69 mg, 0.355 mmol, 1.1 当量) の溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶離した。粗生成物を分取HPLCによって精製して標記化合物 (50.3 mg, 25%) を白色の固体として与えた。

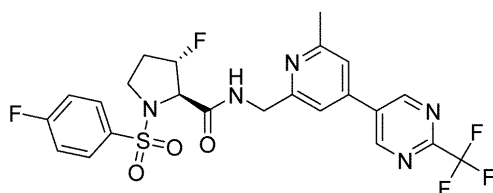
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 - 7.84 (m, 3H), 7.40 - 7.22 (m, 6H), 7.11 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 4.53 - 4.48 (dd, J = 15.2 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 1H)。

20

【1231】

実施例191: (2R, 3S)-3-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-N-([6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化900】

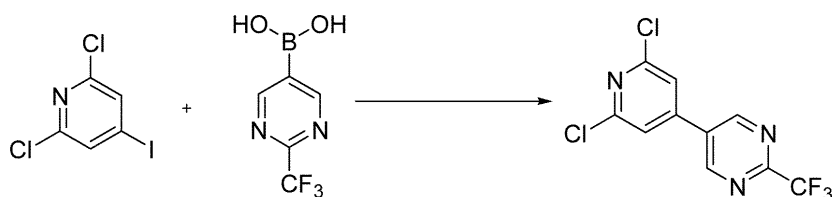


30

【1232】

工程1: 5-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの調製

【化901】



40

ジオキサン (150 mL) / 水 (10 mL) 中の 2,6-ジクロロ-4-ヨードピリジン (8.61 g, 31.43 mmol, 1.00 当量)、5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (7.85 g, 28.64 mmol, 1.00 当量)、炭酸カリウム (11.9 g, 86.10 mmol, 1.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (1.05 g, 1.43 mmol, 1.00 当量) の混合物

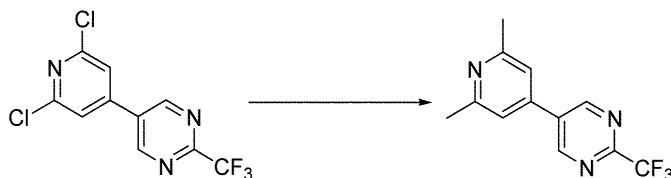
50

を窒素下、60℃で12時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：20）で溶離して、標記化合物（6 g、65%）をオフホワイトの固体として与えた。

【1233】

工程2： 5-（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジンの調製

【化902】



10

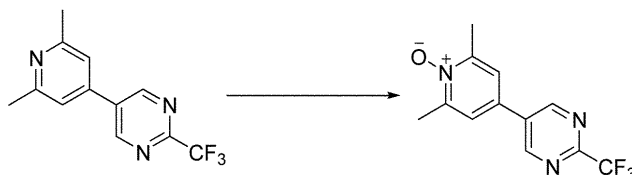
ジオキサン（100 mL）中の5-（2，6-ジクロロピリジン-4-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（1.7 g、5.78 mmol、1.00当量）、Pd（dppe）Cl₂（423 mg、0.57 mmol、0.10当量）及びジメチル亜鉛（21.7 mL、トルエン中1.2 M、4.50当量）の混合物を窒素下、60℃で12時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1：5）で溶離して、標記化合物（770 mg、53%）を明黄色の固体として与えた。

20

【1234】

工程3： 2，6-ジメチル-4-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-1-イウム-1-オラートの調製

【化903】



30

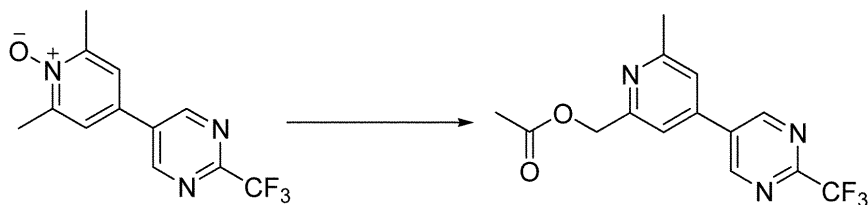
酢酸エチル（5 mL）中のm-CPBA（578 mg、3.34 mmol、1.10当量）の溶液をジクロロメタン（50 mL）中の5-（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン（770 mg、3.04 mmol、1.00当量）の溶液に撹拌しながら0℃で滴下した。得られた溶液を室温で12時間撹拌した。反応物を次に飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン／メタノール（50／1）で溶離して、標記化合物（750 mg、92%）を明黄色の固体として与えた。

40

【1235】

工程4： 酢酸〔6-メチル-4-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-2-イル〕メチルの調製

【化 9 0 4】



無水酢酸（15 mL）中の 2, 6-ジメチル-4-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-1-イウム-1-オラート（750 mg、2.78 mmol、1.00 当量）の溶液を 1 時間加熱還流した。反応混合物を冷やし氷水に注いだ。溶液の pH 値を飽和重炭酸ナトリウムで 8 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン／メタノール（20／1）で溶離して、標記化合物（650 mg、75%）をオフホワイトの固体として与えた。

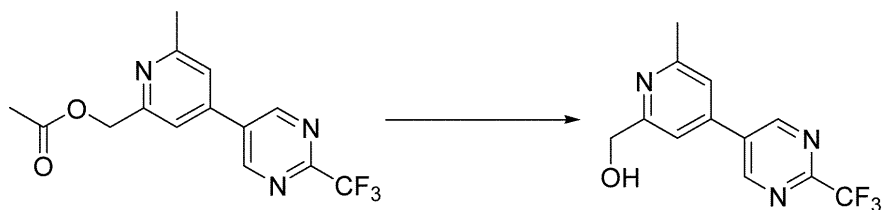
10

【1236】

工程 5：〔6-メチル-4-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-2-イル〕メタノールの調製

【化 9 0 5】

20



エタノール（15 mL）中の〔6-メチル-4-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-2-イル〕酢酸メチル（650 mg、2.08 mmol、1.00 当量）及び塩化水素（15 mL、493.67 mmol、1.00 当量）の溶液を 2 時間に加熱還流した。反応溶液を水で希釈した。溶液の pH 値を飽和重炭酸ナトリウムで 8 に調整し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しジクロロメタン／メタノール（20／1）で溶離して、標記化合物（340 mg、60%）を明黄色の固体として与えた。

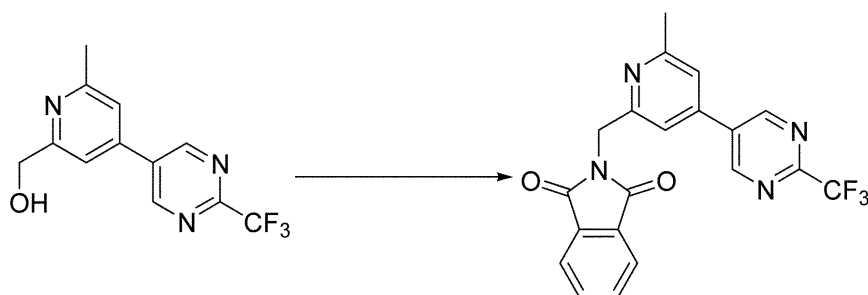
30

【1237】

工程 6：2-（〔6-メチル-4-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-2-イル〕メチル）-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1, 3-ジオンの調製

【化 9 0 6】

40



D I A D（511 mg、2.52 mmol、2.00 当量）を T H F（50 mL）中の〔6-メ

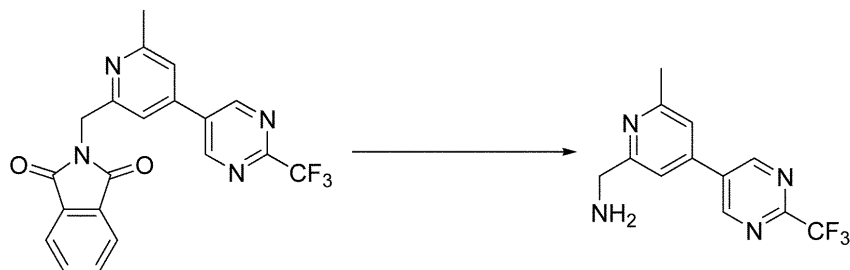
50

チル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メタノール(340mg、1.26mmol、1.00当量)、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(372mg、2.52mmol、2.00当量)及びPPh₃(662mg、2.52mmol、1.99当量)の溶液に0℃で滴下した。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート/石油エーテル(1/1)で溶離して、標記化合物(300mg、60%)を白色の固体として与えた。

【1238】

工程7: 6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-アミンの調製

【化907】

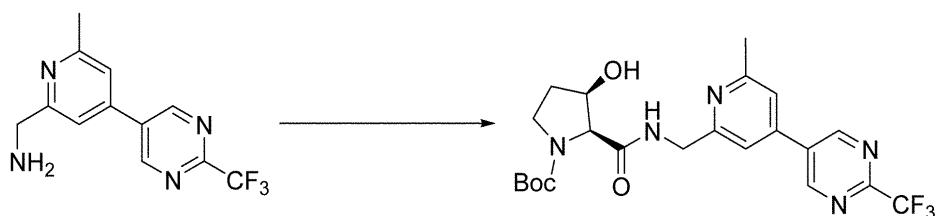


メタノール(15mL)中の2-[6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(600mg、1.56mmol、1.00当量)及びNH₂NH₂・H₂O(754mg、15.06mmol、9.64当量)の溶液を25℃で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチルで残留物を溶解し、固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物686mg(粗)を油状物として生じた。

【1239】

工程8: (2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化908】



DMF(5mL)中の(2S, 3R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(97mg、0.41mmol、1.19当量)、DIEA(136mg、1.05mmol、3.00当量)、HATU(213mg、0.56mmol、1.59当量)、及び[6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミン(94mg、0.35mmol、1.00当量)の溶液を25℃で30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物168mg(粗)を固体として生じた。

【1240】

工程9: (2R, 3S)-3-フルオロ-2-[(6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピ

10

20

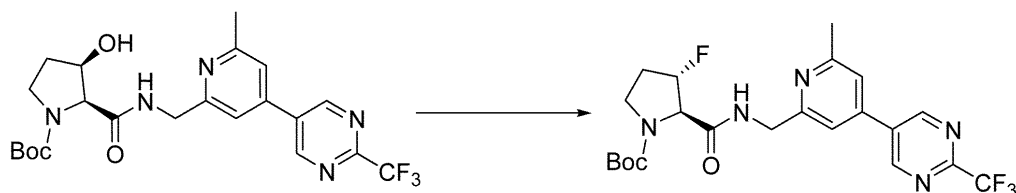
30

40

50

ロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化909】



DAST (112 mg、0.69 mmol、1.99 当量) をジクロロメタン (20 mL) 中の (2S, 3R) - 3-ヒドロキシ-2- [([6-メチル-4- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリジン-2-イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (168 mg、0.34 mmol、1.00 当量) の溶液に0℃で滴下し、反応物を室温で2時間撹拌した。次に反応物を重炭酸ナトリウム/水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物65 mg (39%) を白色の固体として生じた。

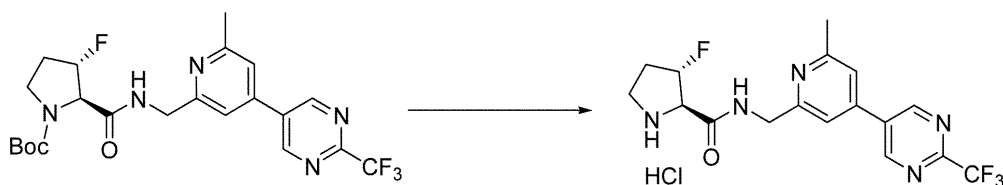
10

【1241】

工程10: (2R, 3S) - 3-フルオロ-N- ((6-メチル-4- (2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) ピリジン-2-イル) メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製

20

【化910】



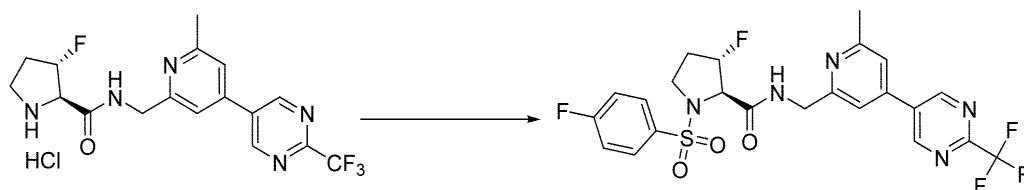
1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の (2R, 3S) - 3-フルオロ-2- [([6-メチル-4- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリジン-2-イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (65 mg、0.13 mmol、1.00 当量) 及び飽和塩化水素の混合物を室温で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し標記化合物 (120 mg) を粗の固体として与えた。

30

【1242】

工程11: (2R, 3S) - 3-フルオロ-1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] -N- ([6-メチル-4- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリジン-2-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化911】



40

4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (84 mg、0.43 mmol、1.51 当量) をジクロロメタン (20 mL) 中の (2R, 3S) - 3-フルオロ-N- ([6-メチル-4- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリジン-2-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (120 mg、0.28 mmol、1.00 当量) 及びTEA (87 mg、0.86 mmol、3.00 当量) の溶液に加えた。反応混合物を室

50

温で12時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物(24.4mg、16%)を白色の固体として生じた。

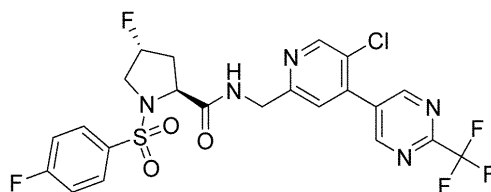
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (s, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 3H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 5.39 - 5.22 (d, $J = 51.0$ Hz, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (s, 3H), 2.20 - 1.95 (m, 2H)。

【1243】

実施例192: (2S, 4R)-N-([5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-4-フルオロ-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【化912】

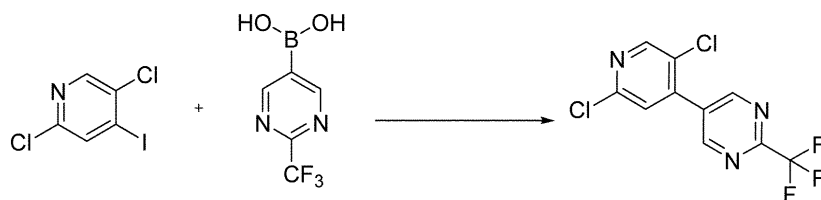


【1244】

工程1: 5-(2, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの調製

20

【化913】



ジオキサン(50mL)/水(5mL)中の2, 5-ジクロロ-4-ヨードピリジン(3.86g、14.09mmol、1.00当量)、5-(テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(4.26g、15.54mmol、1.10当量)、炭酸カリウム(5.83g、42.19mmol、2.99当量)及びPd(dppf)Cl₂(516mg、0.70mmol、0.05当量)の混合物を窒素下、60℃で12時間撹拌した。固体を濾別した。濾液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート/石油エーテル(1/100)で溶離して、標記化合物(2.2g、53%)を黄色の固体として与えた。

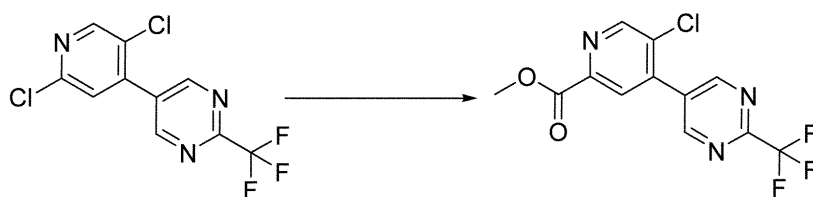
30

【1245】

工程2: 5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチルの調製

40

【化914】



メタノール(50mL)中の5-(2, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-(トリ

50

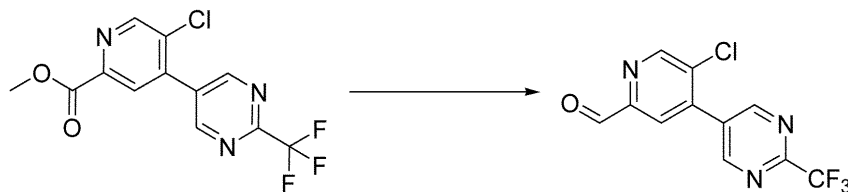
フルオロメチル) ピリミジン (2.19 g、7.47 mmol、1.00 当量)、Pd (dppf) Cl₂ (549 mg、0.75 mmol、0.10 当量) 及び TEA (2.27 g、22.47 mmol、3.00 当量) の混合物を一酸化炭素下、60℃で12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート/石油エーテル (1/100) で溶離して、標記化合物 (1.2 g、52%) をピンク色の固体として与えた。

【1246】

工程3: 5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-カルボアルデヒドの調製

10

【化915】



DIBAL-H (4.5 mL、31.64 mmol、3.00 当量) をジクロロメタン (200 mL) 中の 5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル (482 mg、1.51 mmol、1.00 当量) 溶液に窒素下、-78℃で滴下し、-78℃で20分間攪拌した。次に反応をメタノールでクエンチした。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート/石油エーテル (1/20) で溶離して、標記化合物 344 mg (粗) を明黄色の固体として与えた。

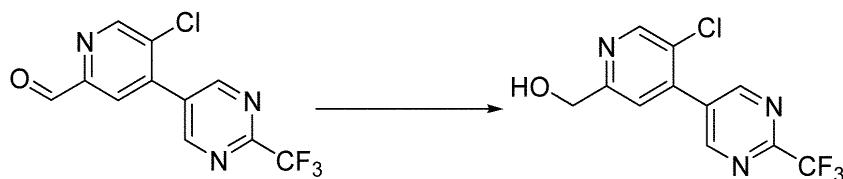
20

【1247】

工程4: [5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メタノールの調製

【化916】

30



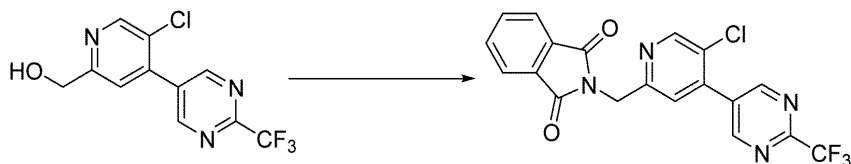
NaBH₄ (18 mg、0.47 mmol、0.39 当量) をメタノール (200 mL) 中の 5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-カルボアルデヒド (344 mg、1.19 mmol、1.00 当量) の溶液に-20℃でバッチ式に加え、30分間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート/石油エーテル (1/1) で溶離して、標記化合物 (330 mg、95%) を褐色の固体として与えた。

40

【1248】

工程5: 2-(5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化 9 1 7】

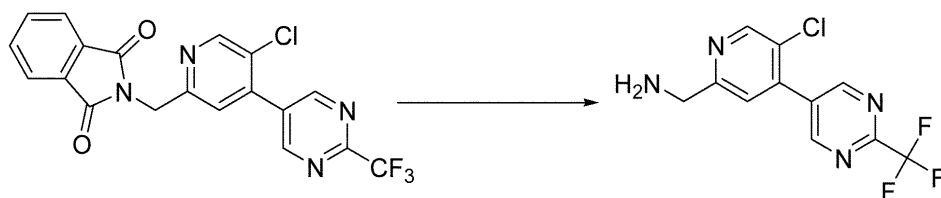


D I A D (490 mg、2.42 mmol、2.00 当量) をテトラヒドロフラン (200 mL) 中の [5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メタノール (350 mg、1.20 mmol、1.00 当量)、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (356 mg、2.42 mmol、2.00 当量) 及び PPh₃ (634 mg、2.41 mmol、2.00 当量) の溶液に 0℃ で滴下した。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート/石油エーテル (1/5) で溶離して、標記化合物 800 mg (粗) を黄色の油状物として与えた。

【1249】

工程 6: [5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メタンアミンの調製

【化 9 1 8】

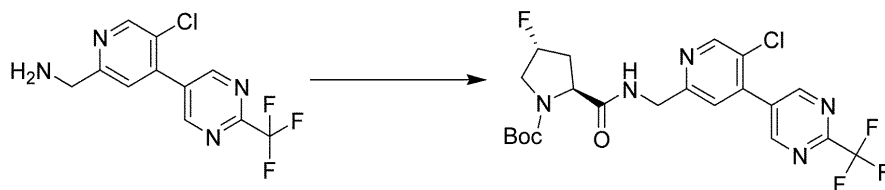


メタノール (60 mL) 中の 2-([5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (800 mg、1.91 mmol、1.00 当量)、NH₂NH₂・H₂O (957 mg、19.17 mmol、10.00 当量) の溶液を 60℃ で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで溶解した。固体を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 700 mg (粗) を黄色の油状物として生じた。

【1250】

工程 7: (2S, 4R)-2-[([5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-2-イル]メチル)カルバモイル]-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 1 9】



DMF (15 mL) 中の (2S, 4R)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸 (690 mg、2.95 mmol、1.23 当量)、HATU (1.091 g、2.86 mmol、1.20 当量)、DIEA (618 mg、4.78 mmol、2.00 当量)、及び [5-クロロ-4-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン

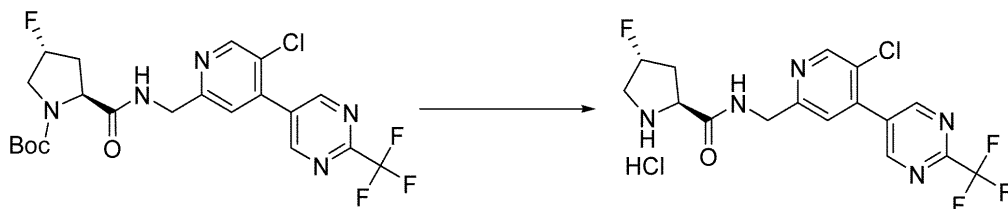
ー５－イル]ピリジンー２－イル]メタンアミン(690mg、2.39mmol、1.00当量)の溶液を室温で２時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート／石油エーテル(1／5)で溶離して、標記化合物(800mg、66%)を黄色の固体として与えた。

【1251】

工程８： (2S, 4R)－N－([5－クロロ－4－[2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－５－イル]ピリジン－２－イル]メチル)－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩の調製

【化９２０】

10



1, 4－ジオキサン(50mL)中の(2S, 4R)－2－[(5－クロロ－4－[2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－５－イル]ピリジン－２－イル]メチル)カルバモイル]－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシラート(210mg、0.41mmol、1.00当量)及び飽和塩化水素の混合物を室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物168mg(92%)を明黄色の油状物として生じた。

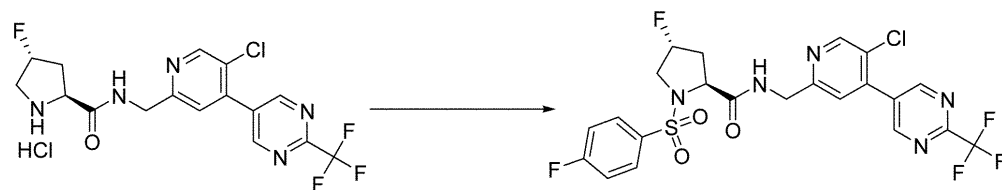
20

【1252】

工程９： (2S, 4R)－N－([5－クロロ－4－[2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－５－イル]ピリジン－２－イル]メチル)－４－フルオロ－１－[(4－フルオロベンゼン)スルホニル]ピロリジン－２－カルボキサミドの調製

【化９２１】

30



４－フルオロベンゼン－１－スルホニルクロリド(180mg、0.92mmol、2.42当量)をジクロロメタン(30mL)中の(2S, 4R)－N－([5－クロロ－4－[2－(トリフルオロメチル)ピリミジン－５－イル]ピリジン－２－イル]メチル)－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩(168mg、0.38mmol、1.00当量)及びTEA(200mg、1.97mmol、5.17当量)の溶液に加え、室温で４時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物(200mg)を分取HPLCによって精製し標記化合物(32.3mg、15%)を白色の固体として与えた。

40

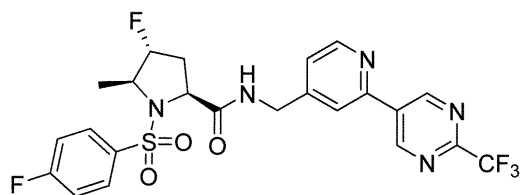
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.12 - 4.99 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.57 - 4.52 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.61 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 1H)。

【1253】

実施例１９３： (2S, 4R, 5S)－４－フルオロ－１－[(4－フルオロベンゼン

50

）スルホニル〕－5－メチル－N－（〔2－〔2－（トリフルオロメチル）ピリミジン－5－イル〕ピリジン－4－イル〕メチル）ピロリジン－2－カルボキサミドの調製
【化922】

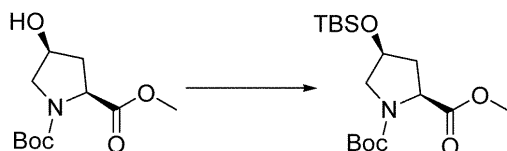


【1254】

10

工程1：（2S, 4S）－4－〔（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピロリジン－1, 2－ジカルボン酸1－tert－ブチル2－メチルの調製

【化923】



DMF（100mL）中の（2S, 4S）－4－ヒドロキシピロリジン－1, 2－ジカルボン酸2－メチル（10g、40.77mmol、1.00当量）、イミダゾール（2.78g、40.83mmol、1.10当量）及びtert－ブチル（クロロ）ジメチルシラン（6.7g、44.45mmol、1.10当量）の溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート／石油エーテル（1／8）で溶離して、標記化合物（16g）を無色の油状物として与えた。

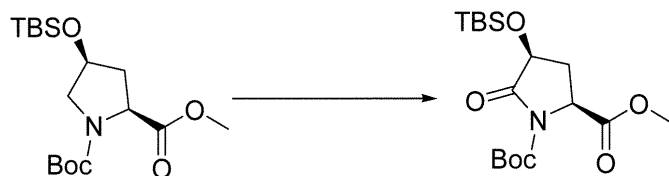
20

【1255】

工程2：（2S, 4S）－4－〔（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ〕－5－オキソピロリジン－1, 2－ジカルボン酸1－tert－ブチル2－メチルの調製

【化924】

30



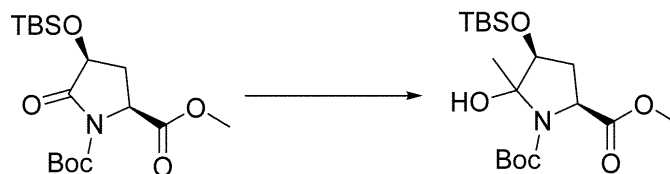
水（107mL）中のNaIO₄（7.43g、34.73mmol、2.50当量）及び酸化ルテニウム（IV）（370mg、2.78mmol、0.20当量）の混合物を室温で5分間攪拌した。これに酢酸エチル（60mL）中の（2S, 4S）－4－〔（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ〕ピロリジン－1, 2－ジカルボン酸1－tert－ブチル2－メチル（5g、13.90mmol、1.00当量）の溶液を加え、反応物を室温で3時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、NaHSO₃／水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製しアセタート／石油エーテル（1／8）で溶離して、標記化合物（3.3g、64%）を無色の油状物として与えた。

40

【1256】

工程3：メチル（2S, 4S）－4－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－5－ヒドロキシ－5－メチルピロリジン－1, 2－ジカルボン酸1－tert－ブチル2－メチルの調製

【化 9 2 5】



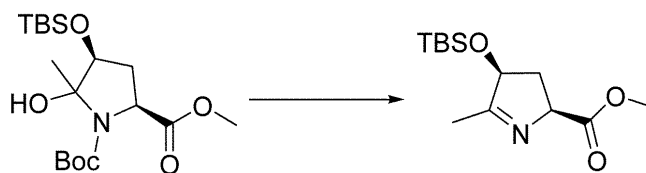
ブromo (メチル) マグネシウム (3.48 mL、87.55 mmol、1.20 当量) を THF (50 mL) 中の (2S, 4S) - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert-ブチル 2 - メチル (3.25 g、8.70 mmol、1.00 当量) の溶液に -40 °C で滴下し、-40 °C で 2 時間攪拌した。次に反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1/8) で溶離して、標記化合物 (1.1 g、32%) を明黄色の油状物として与えた。

10

【1 2 5 7】

工程 4: 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール - 2 - カルボン酸メチルの調製

【化 9 2 6】



20

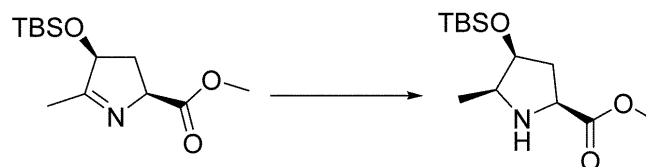
ジクロロメタン (50 mL) 中のメチル (2S, 4S) - 4 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - ヒドロキシ - 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert-ブチル 2 - メチル (6 g、15.40 mmol、1.00 当量) 及び TFA (5 mL、67.31 mmol、1.00 当量) の溶液を室温で 5 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 6 g を褐色の油状物として生じた。

30

【1 2 5 8】

工程 5: (2S, 4S, 5S) - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸メチルの調製

【化 9 2 7】



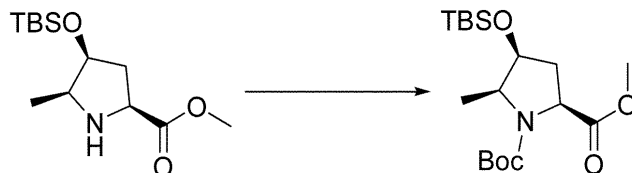
40

メタノール (100 mL) 中の (2S, 4S) - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (6 g、22.10 mmol、1.00 当量) 及びパラジウム炭素 (500 mg) の混合物を H₂ 下、室温で 2 時間攪拌した。固体を濾別した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その結果、5.6 g (93%) を黄色の油状物として生じた。

【1 2 5 9】

工程 6: (2S, 4S, 5S) - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert-ブチル 2 - メチルの調製

【化 9 2 8】

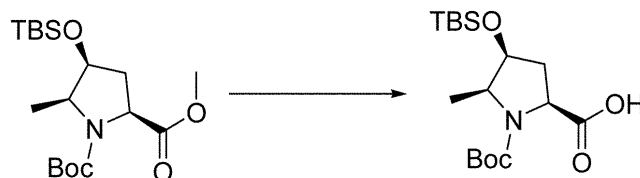


THF (250 mL) 中の (2S, 4S, 5S) - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (5.5 g、20.11 mmol、1.00 当量)、TEA (8.13 g、80.34 mmol、4.00 当量)、4 - ジメチルアミノピリジン (245 mg、2.00 mmol、0.10 当量)、二炭酸ジ-tert-ブチル (13.16 g、60.29 mmol、3.00 当量) の溶液を 50 °C で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 10) で溶離して、標記化合物 (3 g、40 %) を明黄色の油状物として与えた。

【1260】

工程 7 : (2S, 4S, 5S) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸の調製

【化 9 2 9】

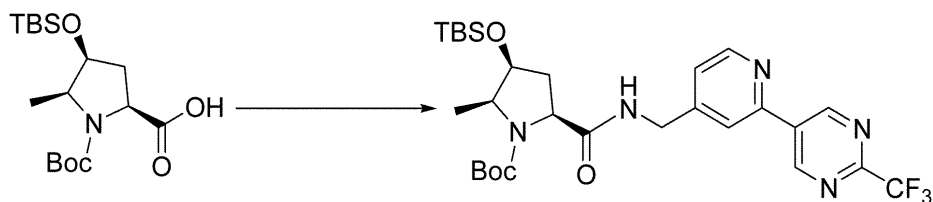


メタノール (2 mL) / 水 (0.2 mL) 中の (2S, 4S, 5S) - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-メチル (20 mg、0.05 mmol、1.00 当量) 及び LiOH (3 mg、0.12 mmol、2.00 当量) の溶液を 40 °C で 5 時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈した。溶液の pH 値を酢酸で 4 に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 20 mg (粗) を黄色の油状物として生じた。

【1261】

工程 8 : (2S, 3S, 5S) - 3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 2 - メチル - 5 - [([2 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] ピリジン - 4 - イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 3 0】



DMF (10 mL) 中の (2S, 4S, 5S) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (400 mg、1.11 mmol、1.00 当量)、HATU (880 mg、2.31 mmol、1.50 当量)、DIEA (600 mg、4.64 mmol、3.00 当量)、及び (2 - [2

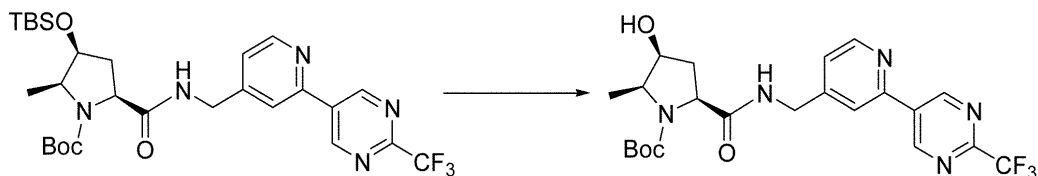
ー（トリフルオロメチル）ピリミジン－5－イル］ピリジン－4－イルメタンアミン（464 mg、1.82 mmol、1.20 当量）の溶液を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／3）で溶離して、標記化合物（360 mg、54 %）を明黄色の油状物として与えた。

【1262】

工程9：（2S, 3S, 5S）－3－ヒドロキシ－2－メチル－5－〔〔2－〔2－（トリフルオロメチル）ピリミジン－5－イル］ピリジン－4－イル］メチル）カルバモイル］ピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチルの調製

【化931】

10



THF（10 mL）中の（2S, 3S, 5S）－3－〔（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ］－2－メチル－5－〔〔2－〔2－（トリフルオロメチル）ピリミジン－5－イル］ピリジン－4－イル］メチル）カルバモイル］ピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル（360 mg、0.60 mmol、1.00 当量）及びTBAF（1.34 mL、5.12 mmol、1.00 当量）の溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（2／1）で溶離して、標記化合物（300 mg、粗）を白色の固体として与えた。

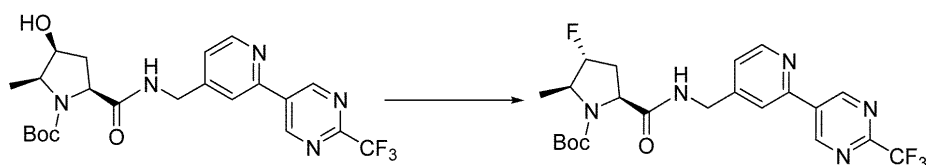
20

【1263】

工程10：（2S, 3R, 5S）－3－フルオロ－2－メチル－5－〔〔2－〔2－（トリフルオロメチル）ピリミジン－5－イル］ピリジン－4－イル］メチル）カルバモイル］ピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチルの調製

【化932】

30



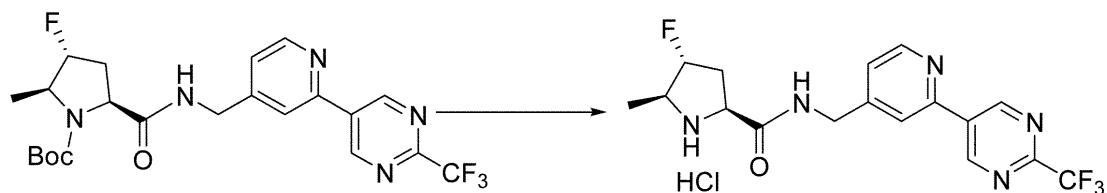
DAST（424 mg、2.63 mmol、3.00 当量）をジクロロメタン（10 mL）中の（2S, 3S, 5S）－3－ヒドロキシ－2－メチル－5－〔〔2－〔2－（トリフルオロメチル）ピリミジン－5－イル］ピリジン－4－イル］メチル）カルバモイル］ピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル（300 mg、0.62 mmol、1.00 当量）の溶液に0℃で滴下し、室温で一晩攪拌した。次に反応を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（2／1）で溶離して、標記化合物（110 mg、37 %）を明黄色の固体として与えた。

40

【1264】

工程11：（2S, 4R, 5S）－4－フルオロ－5－メチル－N－〔〔2－〔2－（トリフルオロメチル）ピリミジン－5－イル］ピリジン－4－イル］メチル）ピロリジン－2－カルボキサミド塩酸塩の調製

【化 9 3 3】



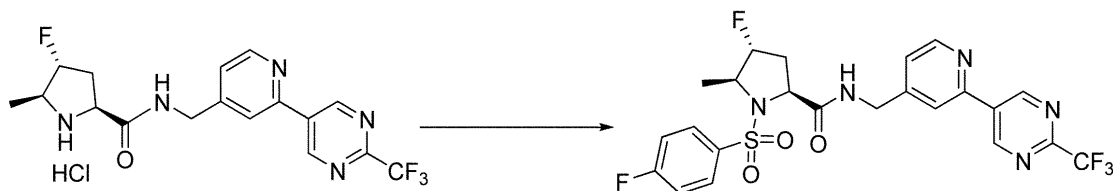
1, 4-ジオキサン (20 mL) 中の (2S, 3R, 5S) - 3-フルオロ-2-メチル-5- [([2- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリジン-4-イル] メチル) カルバモイル] ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (110 mg、0.22 mmol、1.00 当量) 及び飽和塩化水素の混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 105 mg (粗) を明黄色の固体として生じた。

10

【1265】

工程 12: (2S, 4R, 5S) - 4-フルオロ-1- [(4-フルオロベンゼン) スルホニル] - 5-メチル-N- ([2- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリジン-4-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 9 3 4】



20

4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (73 mg、0.37 mmol、1.20 当量) を THF (8 mL) / 水 (8 mL) 中の (2S, 4R, 5S) - 4-フルオロ-5-メチル-N- ([2- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] ピリジン-4-イル] メチル) ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (105 mg、0.25 mmol、1.00 当量) 及び重炭酸ナトリウム (41.5 mg、0.49 mmol、2.00 当量) の溶液に加えた。室温で1時間これを攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取 HPLC によって粗生成物を精製し標記化合物 (16.9 mg、12%) を白色の固体として与えた。

30

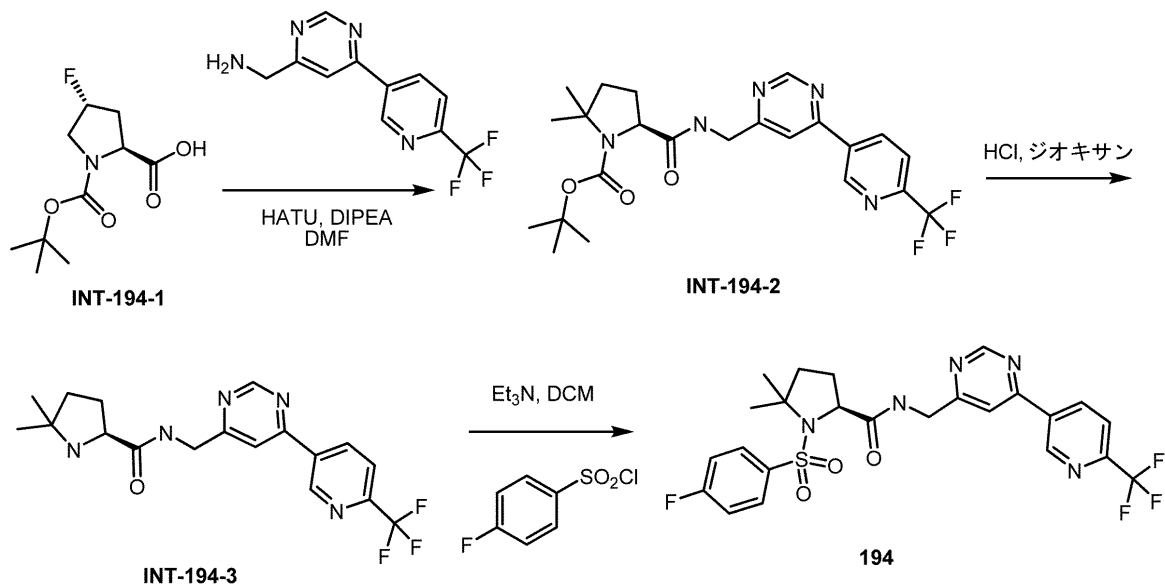
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (d, $J = 51.6$ Hz, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 3H)。

【1266】

実施例 194: (2S) - 1- (4-フルオロフェニル) スルホニル-5, 5-ジメチル-N- [[6- [6- (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] ピリミジン-4-イル] メチル] ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化 9 3 5】



10

【1 2 6 7】

工程 1： 実施例 3 5 工程 1 の H A T U カップリング手順に従って、(5 S) - 2, 2-ジメチル-5-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (INT-194-2) (320 mg、81%) を DMF (2 mL) 中の (2 S) - 1-tert-ブトキシカルボニル-5, 5-ジメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg、0.8 mmol) 及び [6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン (230 mg、0.9 mmol)、D I P E A (0.4 mL、2.5 mmol)、H A T U (383 mg、0.99 mmol) から調製した。MS-E S I: [M+H]⁺ 480.5

20

【1 2 6 8】

工程 2： 実施例 3 5 工程 3 の b o c 除去手順に従うこと：(2 S) - 5, 5-ジメチル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (INT-194-3) (250 mg、81%) をジオキサン (2 mL、8 mmol) 中の (5 S) - 2, 2-ジメチル-5-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (387 mg、0.8 mmol) 及び 4 N H C l から調製した。MS-E S I: [M+H]⁺ 380.5

30

【1 2 6 9】

工程 3： 実施例 3 5 工程 4 のスルホンアミド形成手順に従って、標記化合物 194 (2 S) - 1-(4-フルオロフェニル)スルホニル-5, 5-ジメチル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (162 mg、37%) を D C M (1 mL) 中の (2 S) - 5, 5-ジメチル-N-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピリミジン-4-イル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (INT 194-3) (306 mg、0.8 mmol)、E t₃ N (2.25 mL、16 mmol)、4-フルオロベンゼンスルホンクロリド (188 mg、0.97 mmol) から調製した。MS-E S I: [M+H]⁺ 538.5

40

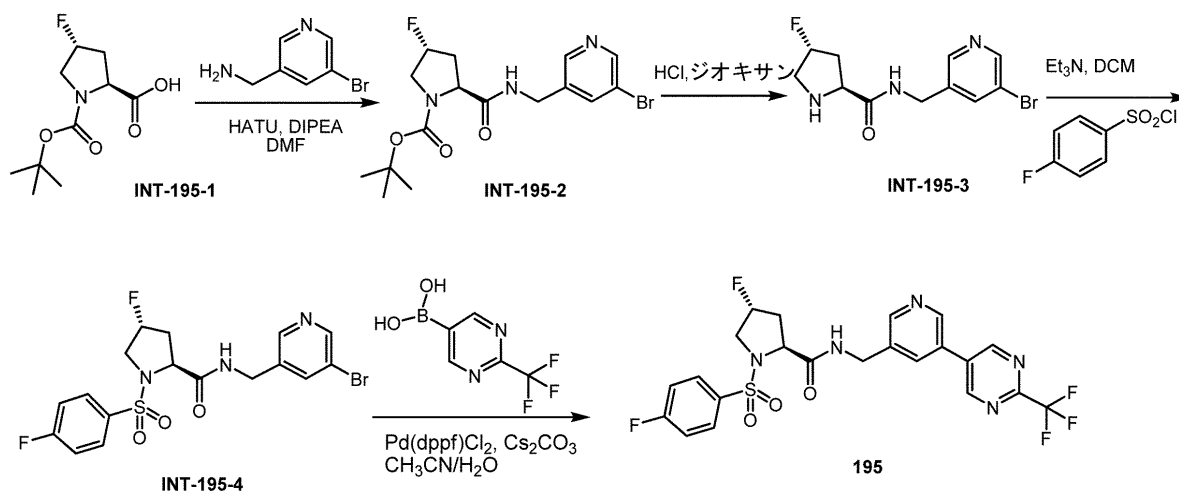
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.73 (ddd, J = 8.4, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.11 - 7.94 (m, 3H), 7.49 - 7.19 (m, 2H), 4.67 - 4.48 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 17.4, 5.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.02 (td, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 12.0, 6.1, 2.7 Hz, 1H), 1.71 (ddd, J = 11.8, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

50

【1270】

実施例195： (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[5 - [2 - トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【化936】



10

【1271】

20

工程1： 実施例35工程1のHATUカップリング手順に従って、(2S, 4R) - 2 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (INT - 195 - 2) (280 mg、32%) をDMF (2 mL) 中の(2S, 4R) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (500 mg、2.1 mmol) 及び(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メタンアミン (441 mg、2.4 mmol)、DIPEA (1.1 mL、6.4 mmol)、HATU (998 mg、2.6 mmol) から調製した。MS - ESI: [M+H]⁺ 403.3

【1272】

工程2： 実施例35工程3のboc除去手順に従って、(2S, 4R) - N - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボキサミド (INT - 195 - 3) (210 mg、100%) をジオキサン (1.7 mL、7 mmol) 中の(2S, 4R) - 2 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチルカルバモイル] - 4 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (INT - 195 - 2) (280 mg、0.7 mmol) 及び4N HClから調製した。MS - ESI: [M+H]⁺ 303.3

30

【1273】

工程3： 実施例35工程4のスルホンアミド形成手順に従って、(2S, 4R) - N - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド (INT - 195 - 4) (200 mg、63%) をDCM (1 mL) 中の(2S, 4R) - N - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボキサミド (INT - 195 - 3) (210 mg、0.7 mmol)、Et₃N (1.9 mL、14 mmol)、4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (162 mg、0.8 mmol) から調製した。MS - ESI: [M+H]⁺ 461.3

40

【1274】

工程4： 実施例42工程1と同じSuzukiカップリング手順に従って、標記化合物195 (2S, 4R) - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - N - [[5 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] - 3 - ピリジル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (62 mg、54%) をアセトニトリル (1 mL) 中の(2S, 4R) - N - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジル) メチル] - 4 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - ピロリジン - 2 - カルボキサミド (INT - 195 -

50

4) (100 mg、0.22 mmol)、[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ボロン酸(46 mg、0.24 mmol)、水中の1 Mの炭酸セシウム(0.3 mL、0.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(18 mg、0.02 mmol)から調製した。MS-E SI: [M+H]⁺ 528.5

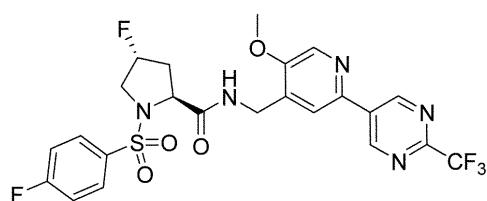
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 - 9.37 (m, 2H), 9.07 - 8.97 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 - 7.87 (m, 2H), 7.56 - 7.33 (m, 2H), 5.19 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.63 - 4.33 (m, 2H), 4.25 - 4.09 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 14.9, 2.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 1H), 2.07 (s, 1H)。

【1275】

10

実施例196: (2S, 4R)-4-フルオロ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((5-メトキシ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化937】

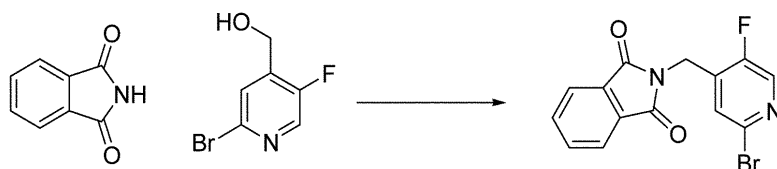


20

【1276】

工程1: 2-[(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化938】



30

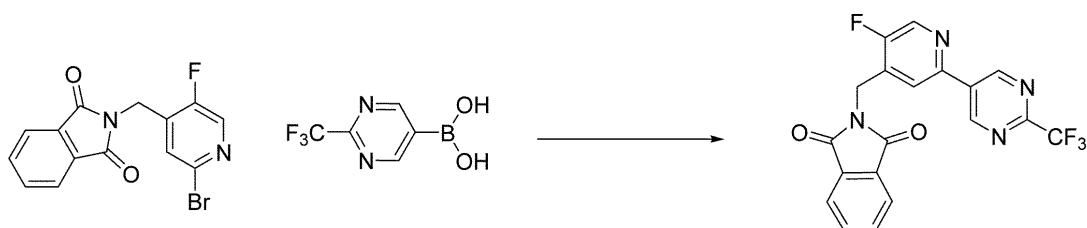
DIAD(1.57 g、7.76 mmol、2.00 当量)をテトラヒドロフラン(40 mL)中の2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン(690 mg、4.69 mmol、1.20 当量)、(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(800.00 mg、3.88 mmol、1.00 当量)及びPPh₃(2.04 g、7.78 mmol、2.00 当量)の溶液に窒素下、0℃で滴下した。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を用いて精製して標記化合物(500 mg、38%)を白色の固体として与えた。

【1277】

40

工程2: 2-([5-フルオロ-2-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオンの調製

【化939】



50

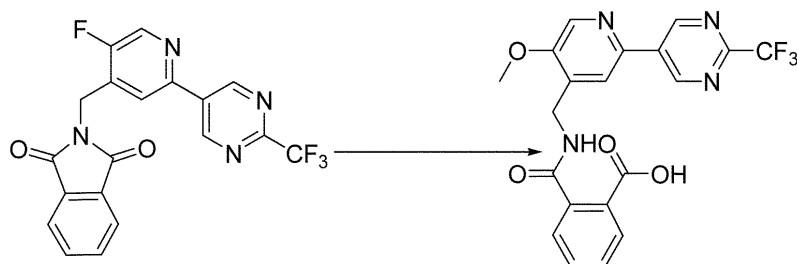
1, 4-ジオキサン (25 mL) / 水 (2.5 mL) 中の Pd (dppf) Cl₂ (196 mg、0.268 mmol、0.10 当量)、炭酸カリウム (741 mg、5.362 mmol、2.0 当量)、2-[(2-ブromo-5-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (900 mg、2.686 mmol、1.0 当量)、及びビス(プロパン-2-イル)[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ボロナート (3.3 g、11.954 mmol、4.45 当量)の混合物を窒素下、70℃で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル(1/5)で溶離して、標記化合物(1 g、91%)を黄色の固体として与えた。

10

【1278】

工程3: 2-[(5-メトキシ-2-[(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル]メチル)カルバモイル]安息香酸の調製

【化940】



20

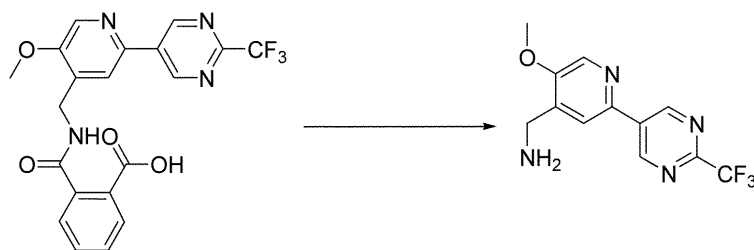
メタノール (50 mL) 中の 2-[(5-フルオロ-2-[(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン (250 mg、0.621 mmol、1.00 当量) 及び MeONa (340 mg、6.294 mmol、10.128 当量) の溶液を 85℃で5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈した。溶液の pH 値を 1N 塩化水素で 3-5 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (250 mg、93%) を白色の固体として生じた。

30

【1279】

工程4: [5-メトキシ-2-[(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル]メタンアミンの調製

【化941】



40

エタノール (30 mL) 中の 2-[(5-メトキシ-2-[(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル]メチル)カルバモイル]安息香酸 (250 mg、0.578 mmol、1.00 当量) 及び NH₂NH₂·H₂O (300 mg、5.993 mmol、10.36 当量) の溶液を 80℃で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈した。溶液の pH 値を 1N 塩化水素で 3-5 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。水溶液の pH 値を重炭酸ナトリウムで 8 に調整した。得られ

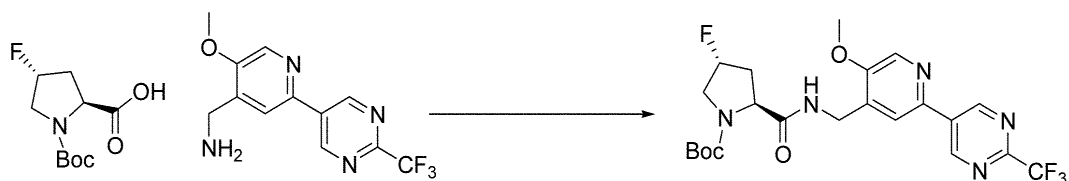
50

た溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（120mg、73%）を固体として生じた。

【1280】

工程5：（2S, 4R）-4-フルオロ-2-〔（〔5-メトキシ-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メチル）カルバモイル〕ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化942】



10

N, N-ジメチルホルムアミド（8mL）中の（2S, 4R）-1-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸（108mg、0.463mmol、1.097当量）、DIEA（164mg、1.269mmol、3.0当量）、HATU（193mg、0.508mmol、1.202当量）、及び〔5-メトキシ-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メタンアミン（120mg、0.422mmol、1.000当量）の溶液を25℃で30分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（1／5）で溶離した。その結果、標記化合物（180mg、85%）を明黄色の油状物として生じた。

20

【1281】

工程6：（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（〔5-メトキシ-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化943】



30

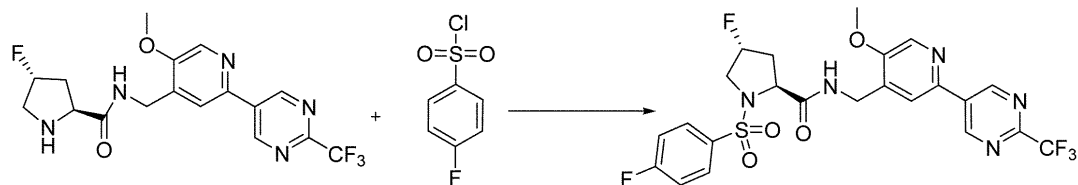
ジクロロメタン（20mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-2-〔（〔5-メトキシ-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メチル）カルバモイル〕ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（120mg、0.24mmol、1.00当量）及びトリフルオロ酢酸（4mL）の溶液を25℃で30分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解した。溶液のpH値を水性重炭酸ナトリウムで7-9に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（140mg、粗）を明黄色の固体として生じた。

40

【1282】

工程7：（2S, 4R）-4-フルオロ-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-N-（〔5-メトキシ-2-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル〕ピリジン-4-イル〕メチル）ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【化 9 4 4】



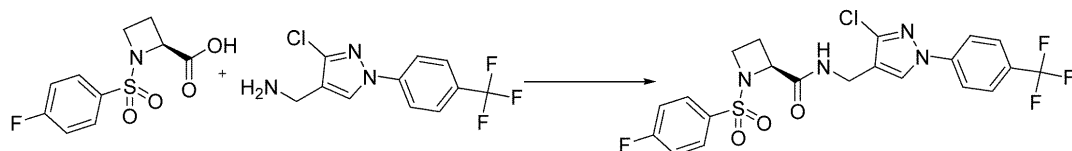
ジクロロメタン（25 mL）中の（2S, 4R）-4-フルオロ-N-（[5-メトキシ-2-[2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-イル]ピリジン-4-イル]メチル）ピロリジン-2-カルボキサミド（225 mg、0.563 mmol、1.00 当量）、TEA（171 mg、1.690 mmol、3.0 当量）及び4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド（132 mg、0.678 mmol、1.20 当量）の溶液を25℃で12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製し標記化合物（20.7 mg）を白色の固体として与えた。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 7.44 - 7.52 (s, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 4.99 - 5.12 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.90 (m, 1H), 4.29 - 4.39 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.84 - 3.93 (m, 1H), 3.61 - 3.73 (m, 1H), 2.55 - 2.61 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 1H)。

【1283】

実施例197：（2S）-N-（[3-クロロ-1-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メチル）-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【化 9 4 5】



N, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中の（2S）-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]アゼチジン-2-カルボン酸（62 mg、0.24 mmol、1.20 当量）、HATU（114 mg、0.30 mmol、1.50 当量）、DIEA（77 g、595.78 mmol、3.00 当量）及び[3-クロロ-1-[4-（トリフルオロメチル）フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン（55 mg、0.20 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物（100 mg）を分取HPLCによって精製し標記化合物（63.3 mg、61%）を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.55 - 8.52 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 6H), 7.55 - 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 2H)。

【1284】

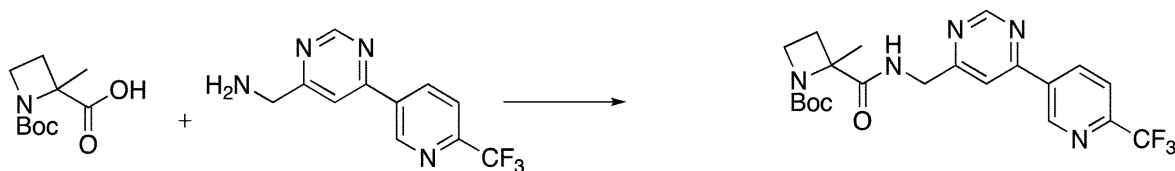
実施例198：（S）-1-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-メチル-N-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチル）アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【1285】

工程1：2-メチル-2-（（6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ピリミジン-4-イル）メチルカルバモイル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチ

ルの調製

【化 9 4 6】

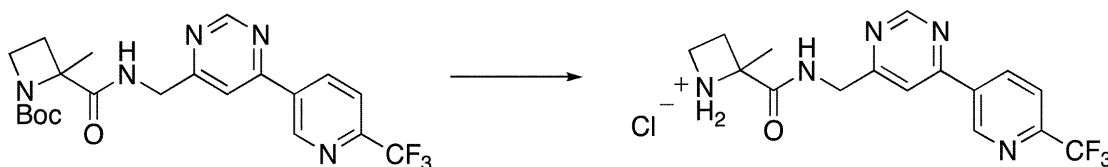


DMF (3 mL) 中の 1- (tert-ブトキシカルボニル) -2-メチルアゼチジン-2-カルボン酸 (0.1 g、0.51 mmol)、(6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メタンアミン (0.13 mg、0.51 mmol)、iPr₂NEt (0.17 mL、0.98 mmol)、PyAOP (0.29 mg、0.54 mmol) 及び 4-DMAP (0.006 mg、0.05 mmol) の混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液及びブラインで洗浄し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、シリカゲル詰め物に通して濾過し、EtOAc で洗浄し、濃縮して粗の 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【1286】

工程 2： 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジニウムクロリドの調製

【化 9 4 7】

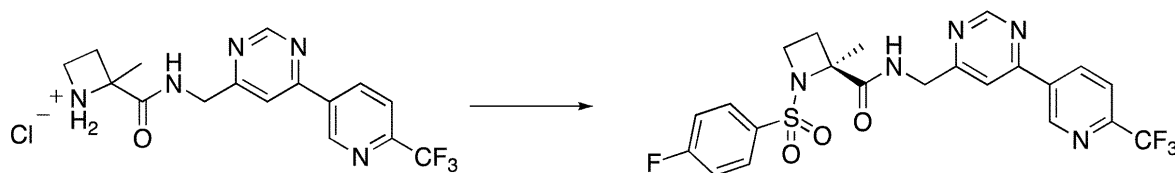


CH₂Cl₂ (2 mL) 中の粗の 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.22 g、0.49 mmol) の溶液にジオキサン中の 4N HCl (1 mL、4 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジニウムクロリドを粗塩として与え、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。

【1287】

工程 3： (S)-1- (4-フルオロフェニルスルホニル) -2-メチル-N- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチル) アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【化 9 4 8】



CH₂Cl₂ (2 mL) 中の粗の 2-メチル-2- ((6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) メチルカルバモイル) アゼチジニウムクロリド (0.085 g、0.22 mmol)、4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリ

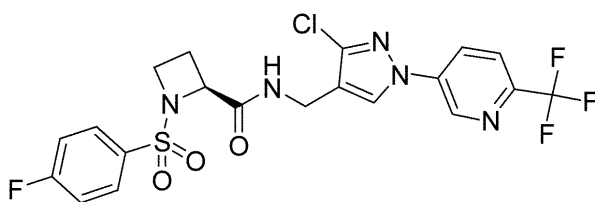
ド (0.047 mg、0.24 mmol) 及び Et₃N (0.15 mL、1.1 mmol) の混合物を室温で12時間撹拌した。混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂ (2×) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。得られた残留物をキラル SFC によって精製しより遅く溶離する異性体として標記化合物 (22 mg) を与えた: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 8.74 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 17.4 Hz, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 17.4, J = 5.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.54 (s, 3H)。

【1288】

10

実施例 199: (2S)-N-([3-クロロ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【化949】

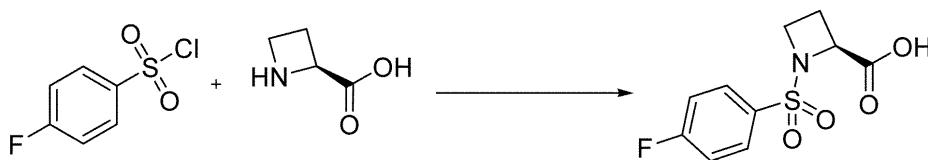


20

【1289】

工程 1: (2S)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]アゼチジン-2-カルボン酸の調製

【化950】



30

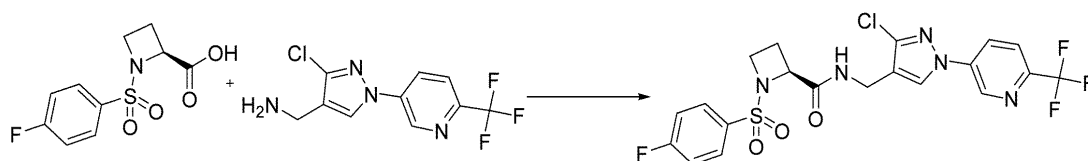
4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (2.14 g、11.00 mmol、1.00 当量) を飽和水性水酸化ナトリウム (6 mL) / テトラヒドロフラン (6 mL) 中の (2S)-アゼチジン-2-カルボン酸 (1 g、9.89 mmol、1.10 当量) の溶液に 0℃ で加えた。得られた混合物を室温で18時間撹拌した。混合物をエーテルで抽出した。水溶液の pH 値を 2M 塩化水素で 3 に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物 (1.7 g、60%) を白色の固体として生じた。

【1290】

工程 2: (2S)-N-([3-クロロ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] メチル)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

40

【化951】



N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の (2S)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]アゼチジン-2-カルボン酸 (62 mg、0.24 mmol、1.20 当量)、

50

HATU (114 mg、0.30 mmol、1.50 当量)、DIEA (77 mg、0.60 mmol、3.00 当量)、及び [3-クロロ-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン (55 mg、0.20 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物 (100 mg) を分取HPLCによって精製し標記化合物 (40.2 mg、39%) を白色の固体として与えた。

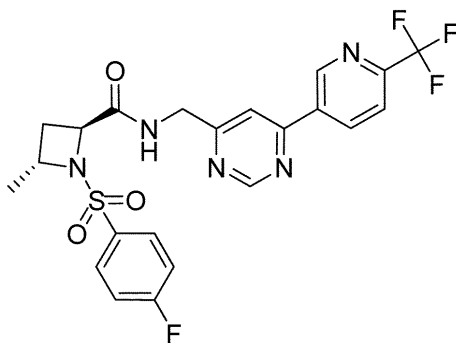
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 2H)。

10

【1291】

実施例200: (2S, 4R)-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチル-N-([6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル)アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【化952】

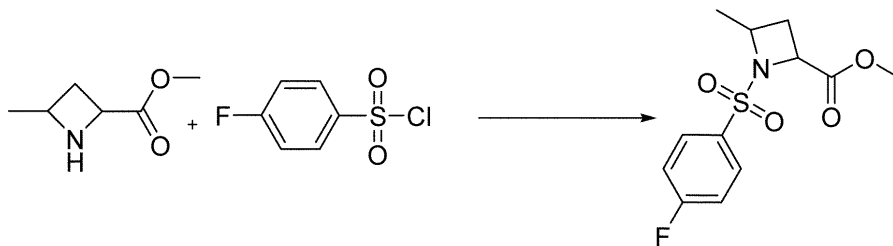


20

【1292】

工程1: 1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチルアゼチジン-2-カルボン酸メチルの調製

【化953】



30

4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (312 mg、1.60 mmol、1.20 当量) をジクロロメタン (12 mL) 中の 4-メチルアゼチジン-2-カルボン酸メチル (400 mg、3.10 mmol、1.00 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (240 mg、1.96 mmol、0.70 当量) 及び TEA (0.8 mL、5.76 mmol、4.00 当量) の溶液に室温に加えた。室温で12時間反応物を攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル/石油エーテル (1:5) で溶離して、標記化合物 (220 mg、25%) を橙色の油状物として与えた。

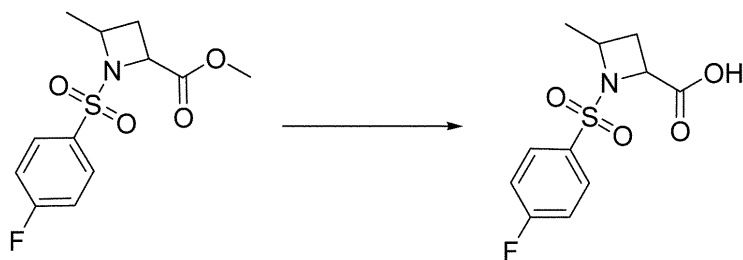
40

【1293】

工程2: 1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチルアゼチジン-2-カルボン酸の調製

50

【化 9 5 4】



10

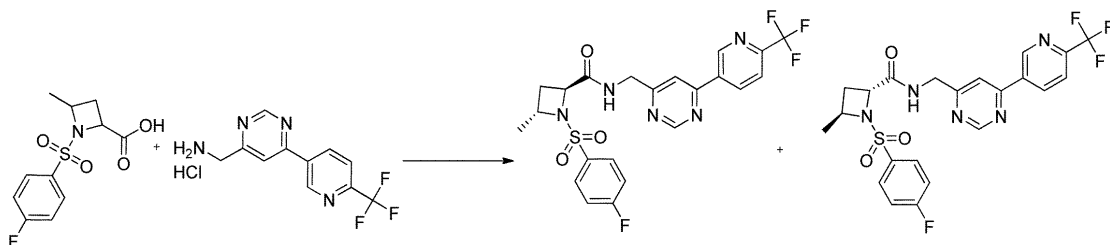
メタノール（15 mL）／H₂O（1.5 mL）中の1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチルアゼチジン-2-カルボン酸メチル（180 mg、0.63 mmol、1.00 当量）及びLiOH（15 mg、0.63 mmol、1.00 当量）の混合物を室温で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解した。溶液のpH値を1Mの塩化水素で3に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その結果、標記化合物（0.12 g、70%）を白色の固体として生じた。

【1294】

工程3：（2S, 4R）-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチル-N-（[6-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル）アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

20

【化 9 5 5】



30

N, N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中の1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチルアゼチジン-2-カルボン酸（123 mg、0.45 mmol、1.00 当量）、[6-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メタンアミン塩酸塩（198 mg、0.68 mmol、1.50 当量）、DIEA（290 mg、2.24 mmol、5.00 当量）及びHATU（259 mg、0.68 mmol、1.50 当量）の溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製し酢酸エチル／石油エーテル（30：100）で溶離した。粗生成物をキラル分取HPLCによって精製して標記化合物（96.9 mg、42%）を白色の固体として与えた。 $t_R = 5.32$ 分（Lux Cellulose-4、0.46 x 5 cm、3 μ m、ヘキサン：EtOH = 80：20、1.0 mL／分）。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (m, 1H), 9.31 - 9.30 (m, 1H), 9.08 - 9.04 (m, 1H), 8.79 - 8.76 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 3H)。

【1295】

及び（2R, 4S）-1-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]-4-メチル-N-（[6-[6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]メチル）アゼチジン-2-カルボキサミド（94.4 mg、41%）もまた白色の固体として単離した。 $t_R = 6.48$ 分（Lux Cellulose-4、0.46 x 5 cm、3 μ m、ヘキサン：

50

E t O H = 8 0 : 2 0、1. 0 mL / 分)。

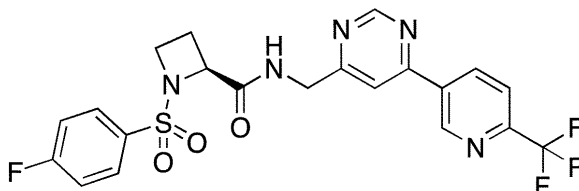
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (m, 1H), 9.31 - 9.30 (m, 1H), 9.08 - 9.04 (m, 1H), 8.79 - 8.76 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.28 - 1.26 (m, 3H)。

【1296】

実施例201： (S)-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N-((6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキサミドの調製

【化956】

10



【1297】

標記化合物の調製は、実施例198と同じ一般手順に従う。

L C M S : m/z = 496 (保持時間 : 4. 78)

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.56 (ddd, J = 40.0, 17.3, 6.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 16.9, 8.5 Hz, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 2H) L C M S (E S I) m/z 496 [M+H]⁺

20

【表 6】

表 4 : 例示した化合物の MS データ

実施例	LC/MS (ESI+): m/z (M+H)
38	552.1
39	524.1
40	560.1
41	524.1
42	529.11
43	542.13
44	574.1
45	559.12
46	557.13
47	559.12
48	542.13
49	545.1
50	540.1
51	554.1
52	559.12
53	528.11
54	545.11
55	509.13
56	545.11
57	542.12
58	547.1
59	527.12
60	543.09
61	674.2
62	562.2
63	509.2

10

20

30

40

50

64	525.2
65	563.1
66	567.1
67	528.11
68	545.11
69	545.1
70	551.1
71	552.1
72	527.12
73	528.11
74	550.16
75	526.12
76	542.1
77	542.1
78	551.1
79	552.1
80	536.14
81	527.12
82	528.11
83	672.13
84	561.07
85	560.11
86	533.11
87	533.11
88	526.1
89	545.2
90	527.2
91	545.2

10

20

30

40

92	539.1
93	545.1
94	526.12
95	544.11
96	541.1
97	545.1
98	545.1
99	551.1
100	551.1
101	561.1
102	546.1
103	546.1
104	561.1
105	556.1
106	542.1
107	542.1
108	557.1
109	571.1
110	552.1
111	543.1
112	551.1
113	545.1
114	545.1
115	545.1
116	556.1
117	563.1
118	557.1
119	545.1

10

20

30

40

120	545.1
121	577.1
122	545.1
123	522.1
124	572.1
125	560.1
126	559.1
127	558.1
128	519.1
129	509.1
130	601.1
131	527.1
132	547.1
133	541.2
134	545.1
135	545.1
136	528.1
137	549.1
138	541.1
139	544.1
140	545.1
141	545.1
142	542.1
143	527.2
144	551.1
145	543.1
146	550.1
147	559.1

10

20

30

40

50

148	531.1
149	533.2
150	545.1
151	556.1
152	542.1
153	546.1
154	528.2
155	499.2
156	546.1
157	528.2
158	561.2
159	542.2
160	524.2
161	544.2
162	543.2
163	545.2
164	552.2
165	558.2
166	552.1
167	546.1
168	527.2
169	542.1
170	601.1
171	546.2
172	522.2
173	550.2
174	550.2
175	550.2

10

20

30

40

50

176	546.2
177	543.2
178	542.2
179	556.2
180	546.2
181	539.2
182	539.2
183	539.2
184	562.1
185	572.1
186	524.1
187	559.2
188	558.2
189	553.1
190	618.1
191	542.1
192	562.1
193	542.1
194	538.5
195	528.5
196	558.1
197	517.1
198	510.2
199	518.1
200	510.
201	496

10

20

30

40

【1298】

例示した化合物のIC₅₀の決定

ヒト及びラットのTRPA1チャンネルに対する化合物のIC₅₀（有効濃度）を、FLIP R Tetra装置を用いて決定した。TRPA1を発現しているCHO細胞を384ウェルプレートにプレーティングし、37℃で一晩インキュベートし、そして、37℃で1時間、

50

続いて室温で15分間、BDカルシウム指示色素をロードした。アッセイバッファは、0.02% BSAと共に20mM HEPES (pHを7.4に再調整)を含有するハンクス平衡塩類溶液(HBSS)であった。

【1299】

色素をロードし、そして、プレートを冷却した後、FLIPR Tetraを用いて化合物を細胞に添加した。次いで、プレートを化合物と共に室温で20分間インキュベートした後、アゴニストを添加した。このインキュベート後、約EC80濃度の桂皮アルデヒド(ヒトTRPA1については75 μ M及びラットTRPA1については45 μ M)を添加してチャネルを活性化し、そして、桂皮アルデヒド誘導性のカルシウム流入のブロックを測定した。

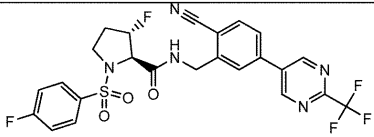
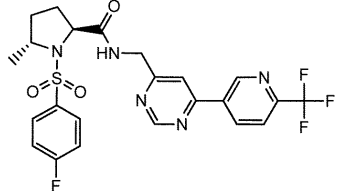
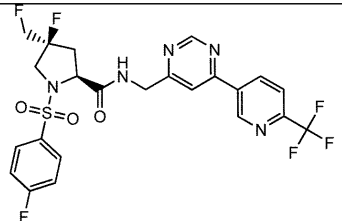
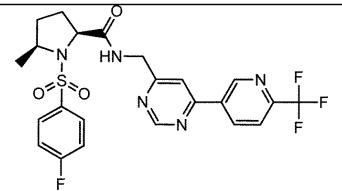
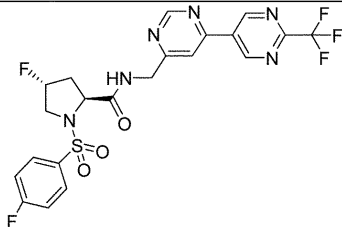
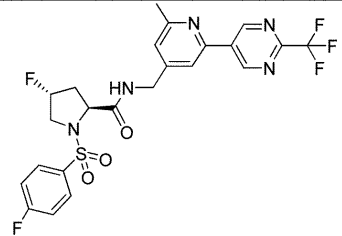
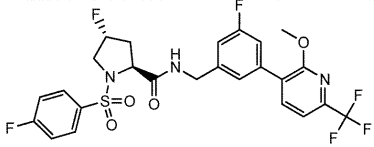
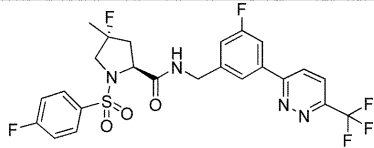
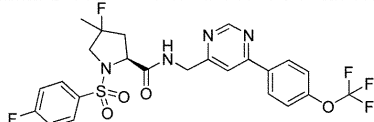
【1300】

ヒル係数(n)を1.5に固定しながら、IC50を標準的なヒル関数に当てはめた。ヒル係数の固定は、一般的に、IC50決定のばらつきを低減する。IC50を個々に調べて、最低点及び最高点が正確に設定されていることを確認した後、結果を検証した。式I及びIIで表される例示的な化合物についてのデータを以下の表5に提供する。

【1301】

【表 7】

表 5 : 例示した化合物の IC₅₀ の決定

実施例 番号	構造	hTRPA1 AUC IC ₅₀ (μ M)
38		0.014
39		0.045
40		0.291
41		0.005
42		0.251
43		0.047
44		0.048
45		0.024
46		0.020

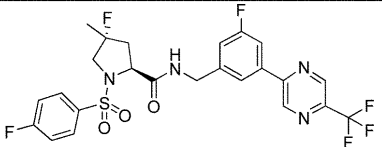
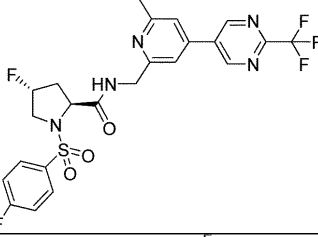
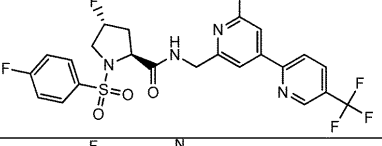
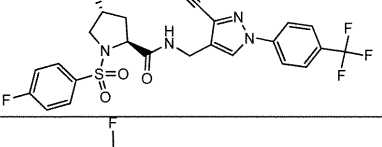
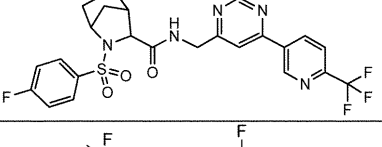
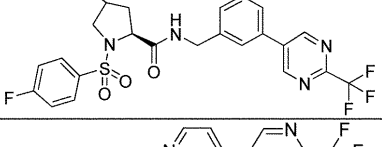
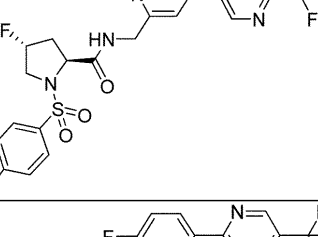
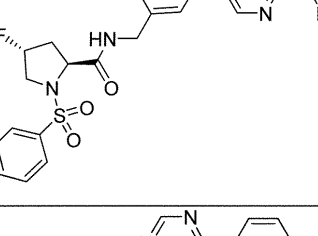
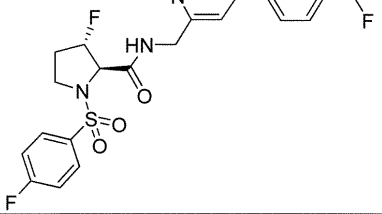
10

20

30

40

50

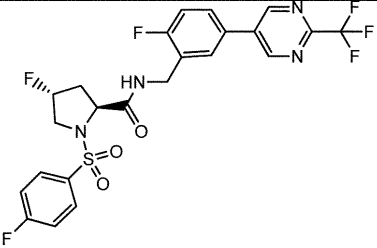
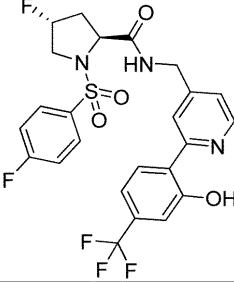
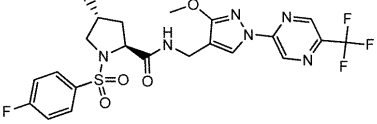
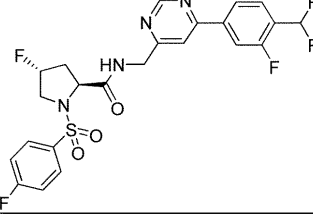
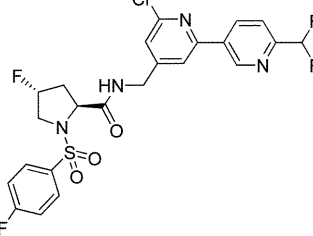
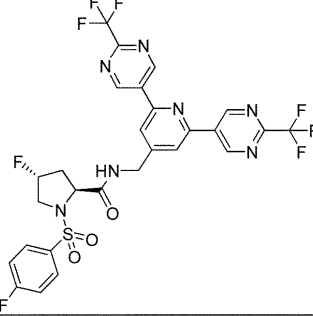
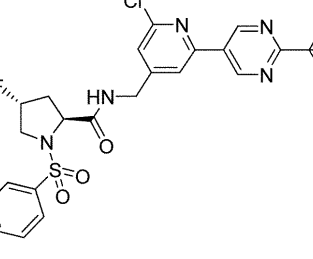
47		0.011
48		0.152
49		0.009
50		0.060
51		0.052
52		0.016
53		0.411
54		0.013
55		0.033

10

20

30

40

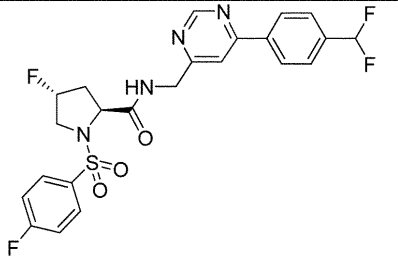
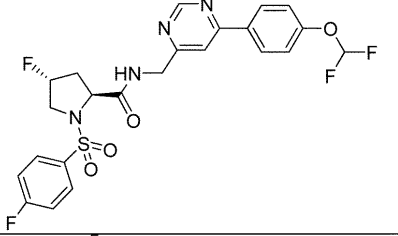
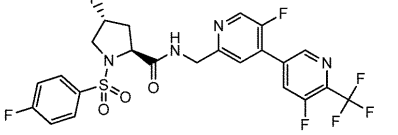
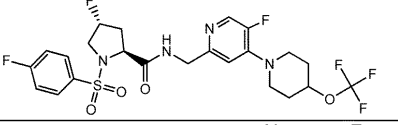
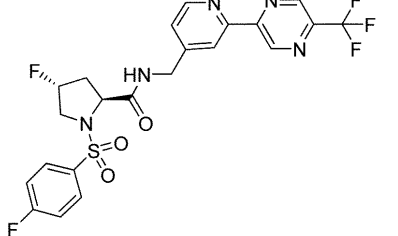
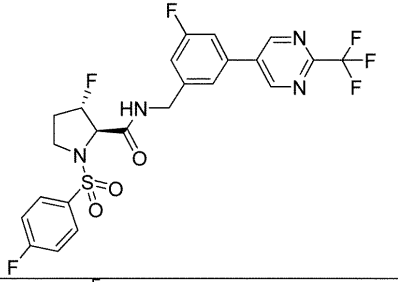
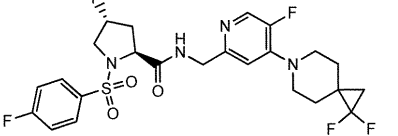
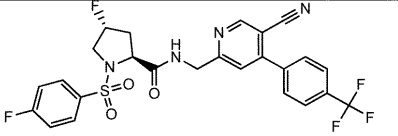
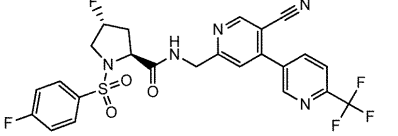
56		0.011
57		0.005
58		0.014
59		0.029
60		0.055
61		0.071
62		0.014

10

20

30

40

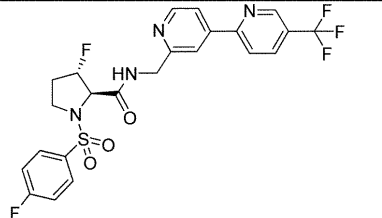
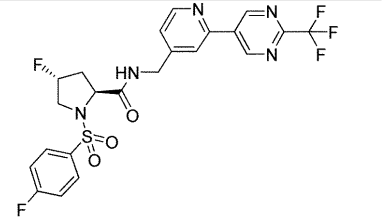
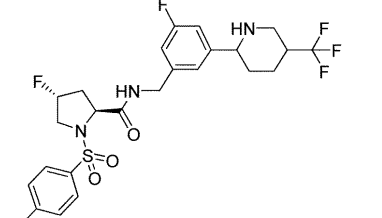
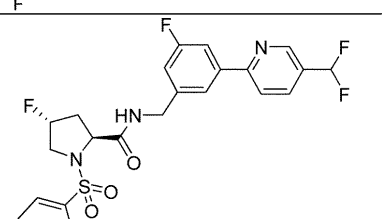
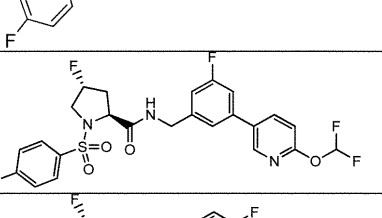
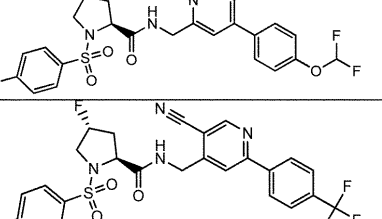
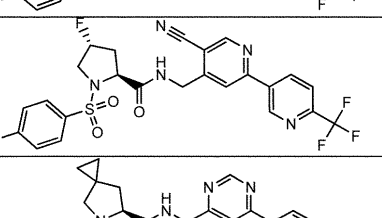
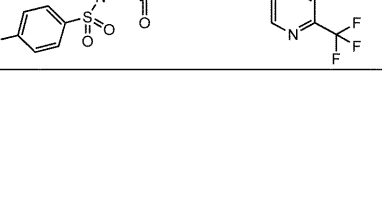
63		0.318
64		0.041
65		0.040
66		0.022
67		0.290
68		0.007
69		0.014
70		0.023
71		0.176

10

20

30

40

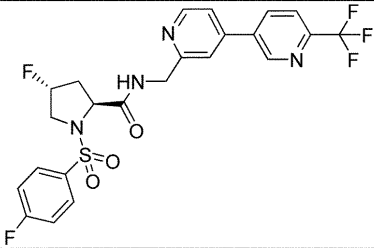
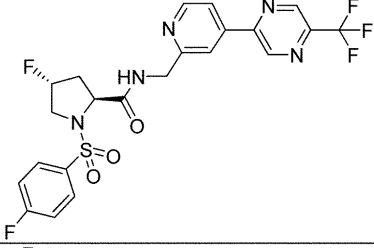
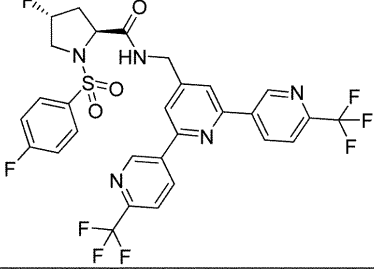
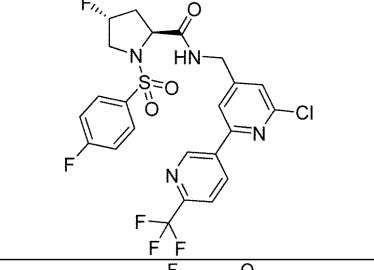
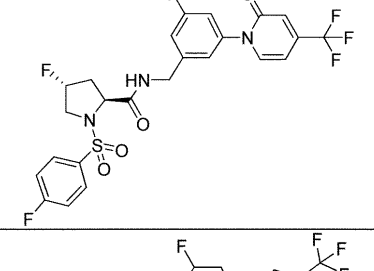
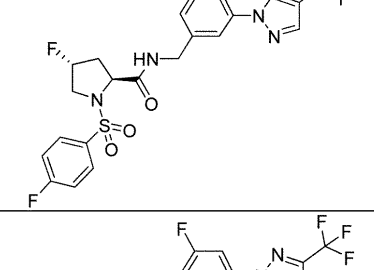
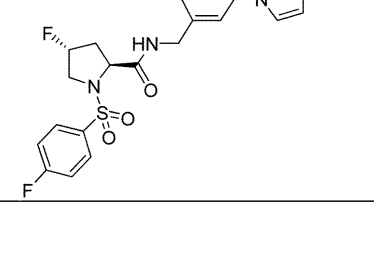
72		0.007
73		0.129
74		0.192
75		0.031
76		0.039
77		0.053
78		0.007
79		0.009
80		0.044

10

20

30

40

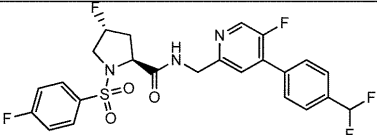
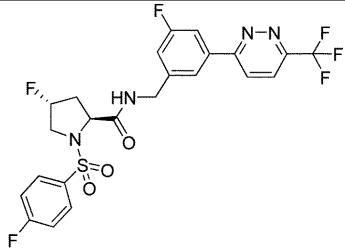
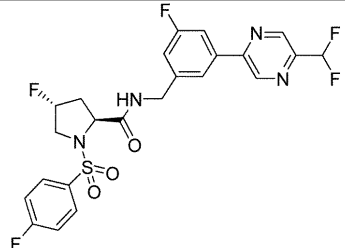
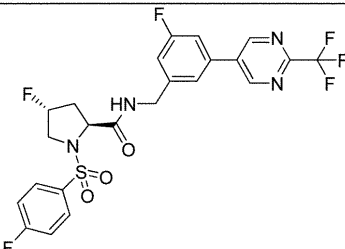
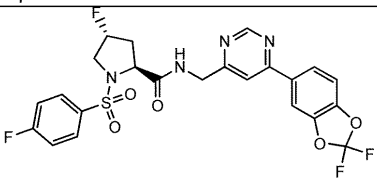
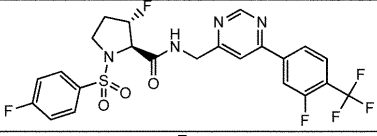
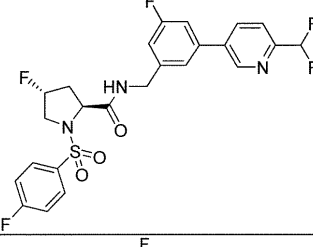
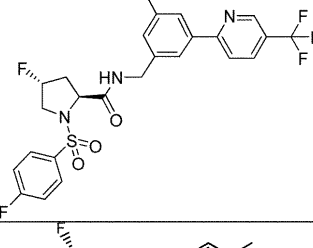
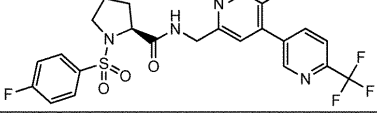
81		0.187
82		0.189
83		0.0546
84		0.014
85		0.771
86		0.119
87		0.103

10

20

30

40

88		0.041
89		0.020
90		0.062
91		0.014
92		0.087
93		0.014
94		0.029
95		0.012
96		0.162

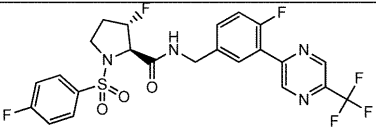
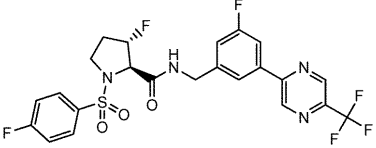
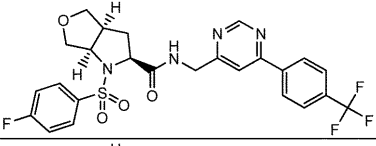
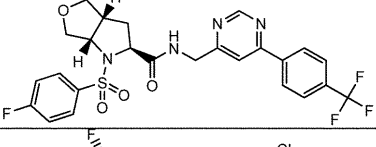
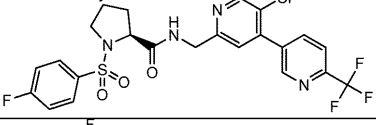
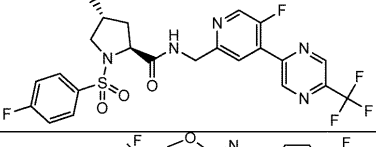
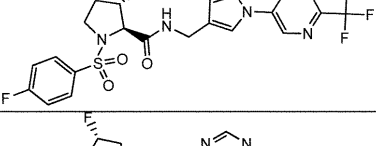
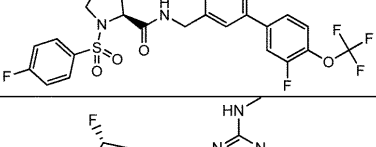
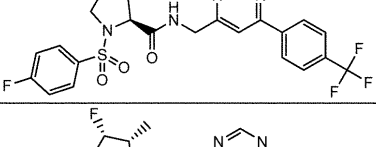
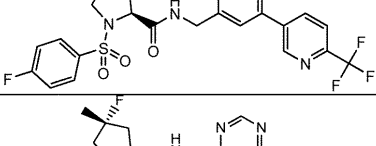
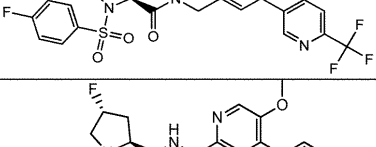
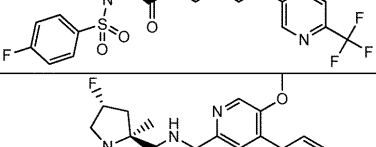
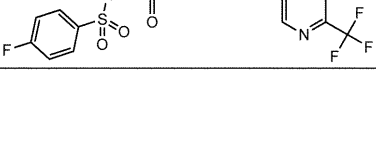
10

20

30

40

50

97		0.024
98		0.004
99		0.428
100		0.449
101		0.033
102		0.066
103		0.026
104		0.072
105		0.128
106		0.28
107		0.090
108		0.256
109		0.164

10

20

30

40

50

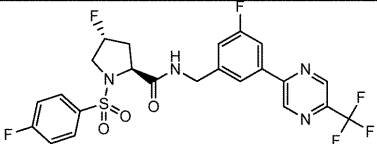
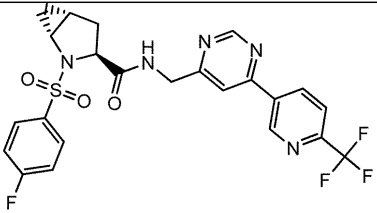
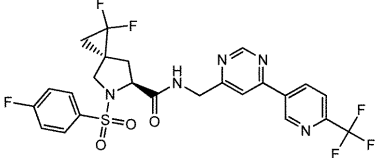
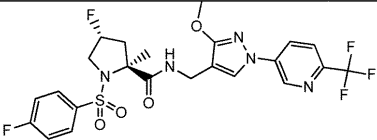
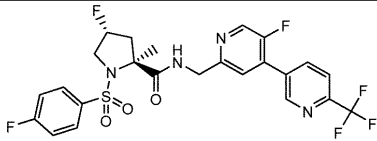
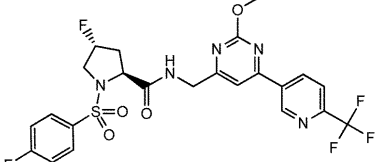
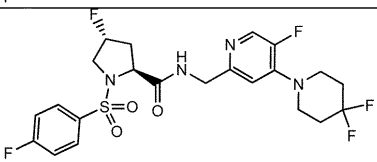
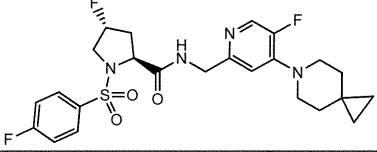
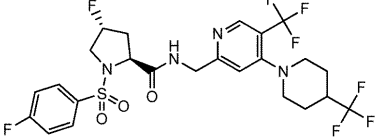
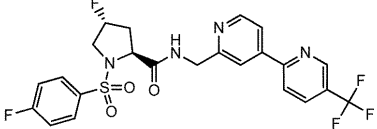
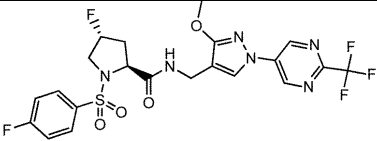
110		0.165
111		0.007
112		0.048
113		0.161
114		0.026
115		0.013
116		0.047
117		0.224
118		0.037
119		0.052
120		0.049
121		0.741

10

20

30

40

122		0.014
123		0.156
124		0.113
125		0.009
126		0.025
127		0.097
128		0.404
129		0.099
130		0.052
131		0.102
132		0.126

10

20

30

40

133		0.059
134		0.023
135		0.011
136		0.021
137		0.078
138		0.025
139		0.016
140		0.020
141		0.068
142		0.092
143		0.015

10

20

30

40

144		0.056
145		0.021
146		0.078
147		0.049
148		0.046
149		0.034
150		0.046
151		0.161
152		0.163
153		0.068
154		0.097
155		0.134
156		0.109

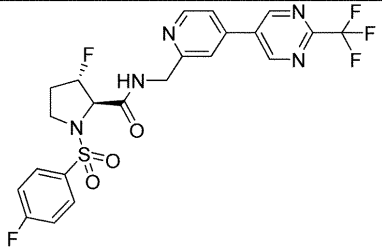
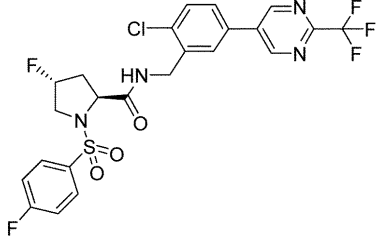
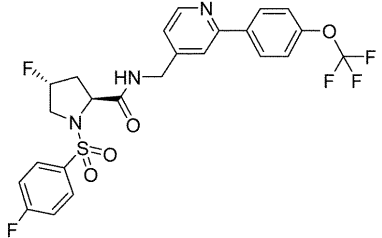
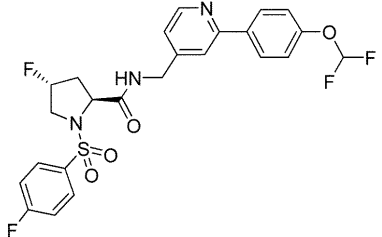
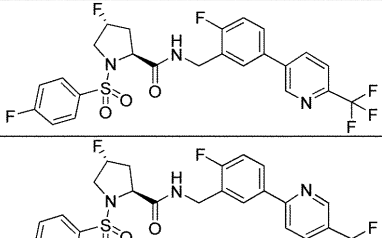
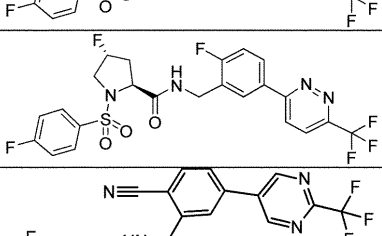
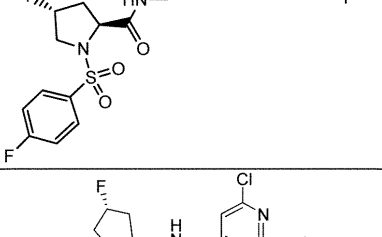
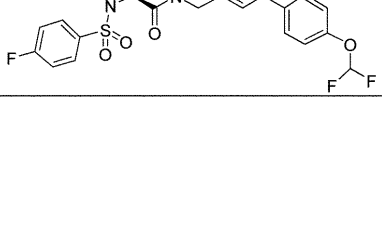
10

20

30

40

50

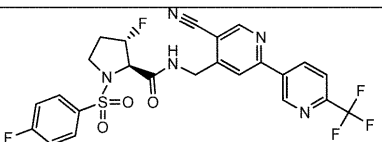
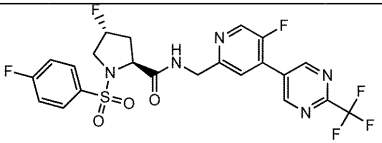
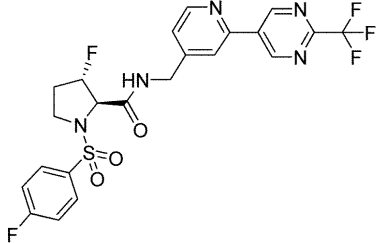
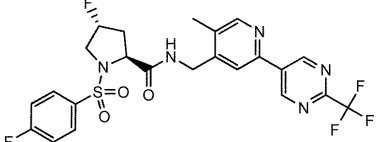
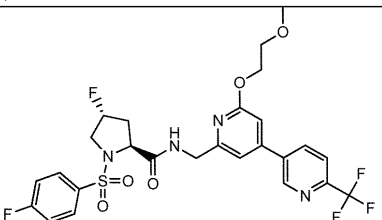
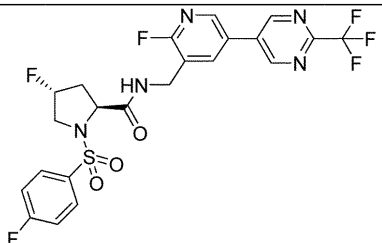
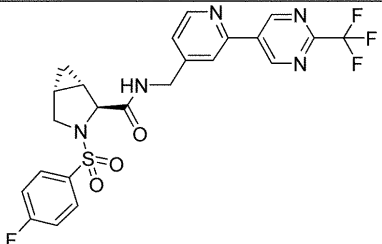
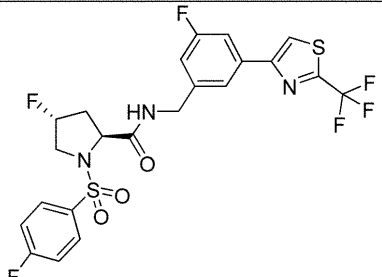
157		0.103
158		0.004
159		0.018
160		0.086
161		0.009
162		0.011
163		0.043
164		0.032
165		0.066

10

20

30

40

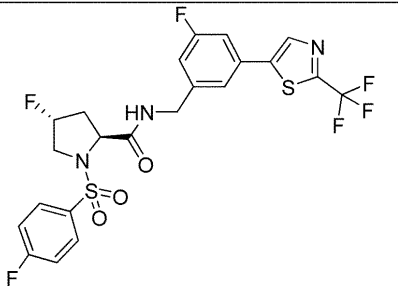
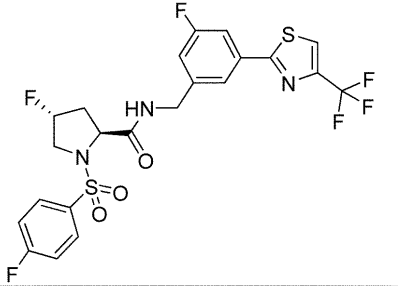
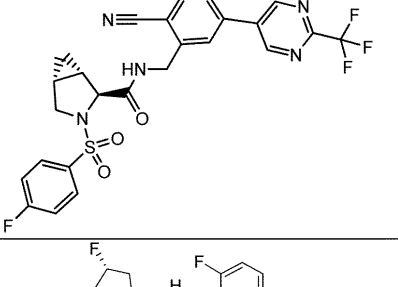
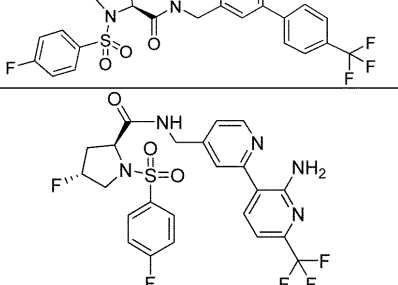
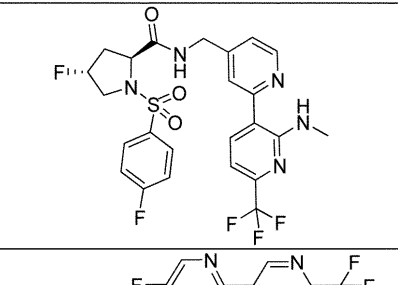
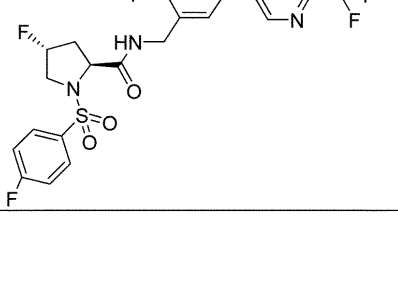
166		0.013
167		0.038
168		0.075
169		0.116
170		0.089
171		0.211
172		0.038
173		0.111

10

20

30

40

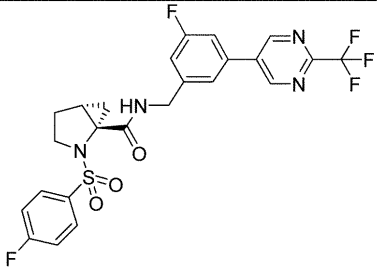
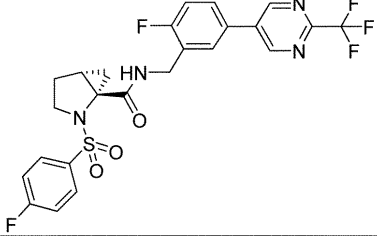
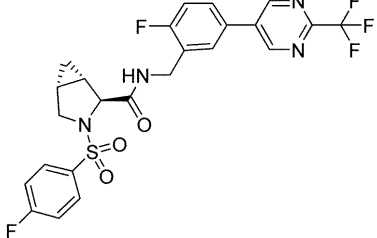
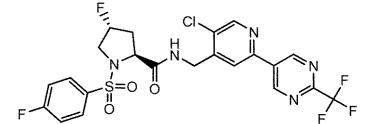
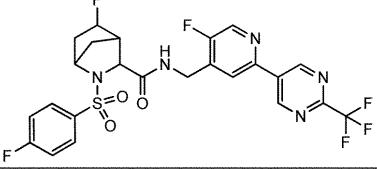
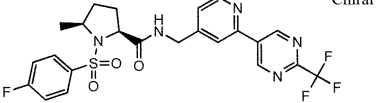
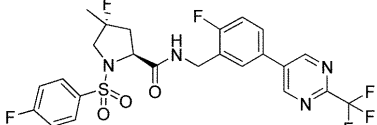
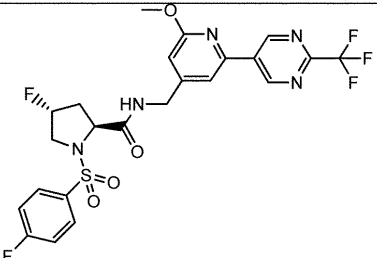
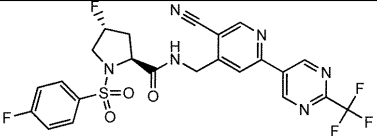
174		0.012
175		0.086
176		0.008
177		0.005
178		0.175
179		0.062
180		0.026

10

20

30

40

181		0.010
182		0.021
183		0.003
184		0.010
185		0.155
186		0.004
187		0.006
188		0.008
189		0.055

10

20

30

40

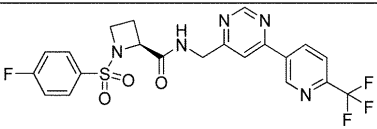
190		0.052
191		0.027
192		0.042
193		0.015
194		0.381
195		0.795
196		0.134
197		0.015
198		0.059
199		0.138
200		0.333

10

20

30

40

201	 <chem>Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2CC[C@H](C2)C(=O)NCc3nc4cc(C(F)(F)F)cc4n3</chem>	0.268

【1302】

特定の実施態様の変形例を作製することができ、そして、該変形例も添付の特許請求の範囲の範囲内であるので、本発明は、上記本発明の特定の実施態様に限定されるものではないことを理解されたい。本明細書に引用したか又は依拠された全ての文書は、明示的に参照により本明細書に組み入れられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2014/071593**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

3-8(completely); 1, 2, 9-15, 34-49, 51, 52, 68-84(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/071593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D401/14 C07D401/12 C07D403/14 C07D417/12
 C07D451/02 C07D491/048 C07D207/48 A61K31/4025 A61P29/00

ADD.

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/108857 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 25 July 2013 (2013-07-25) claims 1,14 -----	1-15, 34-49, 51,52, 68-84
A	WO 2012/152983 A1 (ORION CORP [FI]; ARVELA RIINA [FI]; HOLM PATRIK [FI]; PIETIKAEINEN PEK) 15 November 2012 (2012-11-15) claims 1,19 -----	1-15, 34-49, 51,52, 68-84
A	WO 2010/141805 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; BERTHELOT DIDIER JEAN-CLAUDE [BE]; GIJS) 9 December 2010 (2010-12-09) page 4, line 17 - page 6, line 12 -----	1-15, 34-49, 51,52, 68-84

☐ 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 application or patent 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2014

Date of mailing of the international search report

12/02/2015

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

Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/071593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013108857 A1	25-07-2013	CN 104203236 A EP 2805718 A1 US 2014329796 A1 WO 2013108857 A1	10-12-2014 26-11-2014 06-11-2014 25-07-2013
WO 2012152983 A1	15-11-2012	EP 2520566 A1 WO 2012152983 A1	07-11-2012 15-11-2012
WO 2010141805 A1	09-12-2010	US 2012083474 A1 WO 2010141805 A1	05-04-2012 09-12-2010

International Application No. PCT/ EP2014/ 071593

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3-8(completely); 1, 2, 9-15, 34-49, 51, 52, 68-84(partially)

Compounds of subformula (1)

2. claims: 18, 19, 50(completely); 1, 2, 16, 17, 34-41, 46-48, 51-64, 68-84(partially)

Compounds of subformula (2)

3. claims: 1, 2, 16, 17, 20-25, 34-49, 51-64, 68-84(all partially)

Compounds of subformula (3)

4. claims: 26-30(completely); 1, 2, 34-49, 51, 52, 68-84(partially)

Compounds of subformula (4)

5. claims: 31-33(completely); 1, 2, 9-15, 34-49, 51, 52, 68-84(partially)

Compounds of subformula (5)

6. claims: 1, 2, 17, 37-49, 51-64, 68-84(all partially)

Compounds of subformula (6)

7. claims: 65-67(completely); 1, 2, 20-25, 34-49, 51, 52, 68-84(partially)

Compounds of subformula (7)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
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	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,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,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,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,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NL,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

- (72)発明者 チュウ、 ヤンヤン
中華人民共和国、 베이ジン 100176、 タイホ・ロード 6、 ビーディーエイ、 シー／オー・ファーマロン・ 베이ジン・カンパニー・リミテッド
- (72)発明者 ドゥ、 ステューブン
アメリカ合衆国、 カリフォルニア 94080、 サウス・サンフランシスコ、 ディーエヌエー・ウェイ 1、 シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 エストラダ、 アンソニー
アメリカ合衆国、 カリフォルニア 94080、 サウス・サンフランシスコ、 ディーエヌエー・ウェイ 1、 シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 フウ、 バイファ
中華人民共和国、 베이ジン 100176、 タイホ・ロード 6、 ビーディーエイ、 シー／オー・ファーマロン・ 베이ジン・カンパニー・リミテッド
- (72)発明者 コレスニコフ、 アレクサンドル
アメリカ合衆国、 カリフォルニア 94080、 サウス・サンフランシスコ、 ディーエヌエー・ウェイ 1、 シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 リン、 シンユー
中華人民共和国、 베이ジン 100176、 タイホ・ロード 6、 ビーディーエイ、 シー／オー・ファーマロン・ 베이ジン・カンパニー・リミテッド

- (72)発明者 リシカトス, ジョセフ・ピー
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 ショア, ダニエル
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 ヴァーマ, ヴィシャル
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 ワン, ラン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 ウー, グオシェン
中華人民共和国、ベイジン 100176、タイホ・ロード 6、ビーディーエイ、シー／オー・ファーマロン・ベイジン・カンパニー・リミテッド
- (72)発明者 ユエン, ポーワイ
中華人民共和国、ベイジン 100176、タイホ・ロード 6、ビーディーエイ、シー／オー・ファーマロン・ベイジン・カンパニー・リミテッド

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC16 EE01 FF03 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB09 CC10 CC22 CC28 CC29 CC34
CC62 DD02 DD03 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC36 BC41 BC42 BC48 BC82
CB22 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA34
ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11 ZC41