

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-514253
(P2022-514253A)

(43)公表日 令和4年2月10日(2022.2.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	213/73 (2006.01)	C 0 7 D	213/73	C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44		4 C 0 5 5
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 6 3
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全265頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-534200(P2021-534200)			(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和1年12月13日(2019.12.13)				ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和3年7月29日(2021.7.29)				スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/060801				3 5
(87)国際公開番号	WO2020/128768			(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和2年6月25日(2020.6.25)				弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	62/781,139			(74)代理人	100095360
(32)優先日	平成30年12月18日(2018.12.18)				弁理士 片山 英二
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100120134
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く			(74)代理人	弁理士 大森 規雄
				(74)代理人	100176094
					弁理士 箱田 満
				(74)代理人	100104282
					弁理士 鈴木 康仁
				(72)発明者	アジミオーラ, ミハイ
					最終頁に続く

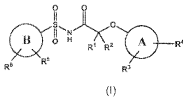
(54)【発明の名称】 N－（ピリジン－2－イルスルホニル）シクロプロパンカルボキサミド誘導体及びC F T R媒介疾患の処置におけるその使用

(57)【要約】

本発明は、C F T Rの活性を調節することが可能な式 (I)

【化1】

（式中、変数の全ては、本明細書において定義されたとおりである）の複素環化合物に関する。本発明は、本発明の化合物を製造するための方法、及びその治療的使用をさらに提供する。本発明は、それらの調製方法、それらの医学的使用、特に、嚢胞性線維症及び関連疾患を含む疾患又は障害の処置及び管理におけるそれらの使用をさらに提供する。

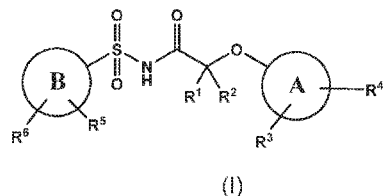


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中：

環 A が、ピリジニル又はフェニルであり；

環 B が、ピリジニル又はフェニルであり；

R₁ 及び R₂ が組み合わさって、C₃～6 シクロアルキルを形成し、ここで、前記 C₃～6 シクロアルキルが、1 つ、2 つ、又は 3 つのハロゲンで任意選択的に置換され；

R₃ が、-O-R₃'、-NH-R₃'、フェニル、ピリジニル、C₉～10 ヘテロアリール、C₃～8 シクロアルキル、C₄～7 ヘテロシクロアルキル、C₆～12 スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、7～10 員融合複素環、C₅～6 ヘテロシクロアルケン、又は C₃～6 シクロアルケンであり、ここで、前記フェニル、ピリジニル、C₉～10 ヘテロアリール、C₃～8 シクロアルキル、C₄～7 ヘテロシクロアルキル、C₆～12 スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、C₅～6 ヘテロシクロアルケン、若しくは C₃～6 シクロアルケンが、ハロゲン、CD₃、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルコキシ、ハロ置換 C₁～4 アルキル、ピリジニル、及びハロ置換 C₁～4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換され、又は R₃ が、C₁～4 アルキル、CD₃、C₁～5 アルコキシ、若しくは C₁～4 アルケニルであり、前記 C₁～4 アルキル、C₁～4 アルケニル、又は C₁～4 アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが、ハロ置換 C₁～2 アルキル、メチル、又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つのハロゲンで置換され；

20

R₃' が、-C₀～3 アルキル-C₃～8 シクロアルキル、又は完全に、若しくは部分的に飽和した-C₉～10 ビシクロアルキルであり、ここで、前記-C₀～3 アルキル-C₃～8 シクロアルキル、又は完全に、若しくは部分的に飽和した-C₉～10 ビシクロアルキルが、C₁～4 アルキルで任意選択的に置換され；

R₄ が、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルコキシ、CD₃、ハロゲン、又はハロ置換 C₁～4 アルキルであり；

R₅ が、-NR₇R₈ 又は R₉ であり；

R₆ が、水素又はハロゲンであり；

R₇ が、水素、C₁～6 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、C₄～7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 C₁～6 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、又は C₄～7 ヘテロシクロアルキルが、重水素、ヒドロキシ、C₁～4 アルコキシ、C₁～4 アルキル、及び C₃～6 シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換され；

30

40

R₈ が、水素又は C₁～4 アルキルであり；

R₉ が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～4 アルキル、C₁～4 アルコキシ、ハロ置換 C₁～4 アルキル、ヒドロキシ置換 C₁～4 アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、任意選択的に置換されるピリジニル、NHR₁₁、-C(O)-R₁₃、-C(O)NHR₁₂、C₁～4 アルキル-C(O)OR₁₂、及び-C(O)O-R₁₂ からそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C₄～7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェ

50

ニル若しくはピリジニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C 1～4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で置換され、又は R 9 が、予め重水素化されたモルホリニル、7～10 員融合複素環、若しくはスピロ環複素環（重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1～4 アルキル、ハロ置換 C 1～4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1～4 アルキル、オキソ、ニトリル、C 3～6 シクロアルキル、フェニル、C 4～6 複素環、NHR 11、 $-S(O)_2-R 15$ 、 $-C(O)-R 13$ 、 $-C(O)NHR 11$ 、C 1～4 アルキル $-C(O)OR 12$ 、 $-C(O)C 1\sim 3$ アルキル $-NHR 11$ 、及び $-C(O)O-R 12$ からそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換される）であり、ここで、前記フェニル、C 3～6 シクロアルキル、及び C 4～6 複素環が、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、C 1～4 アルキル、ハロ置換 C 1～4 アルキル、及びヒドロキシ置換 C 1～4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択的に置換され；

10

R 11 が、水素、C 1～4 アルキル、 $-C(S)NH-R 15$ 、 $-C(O)NH-R 15$ 、 $-C(O)R 15$ 、又は C 0～3 アルキル $-C(O)O-R 14$ であり；

R 12 が、水素、C 1～4 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、又は C 1～3 アルキル $-C(O)-NHR 14$ であり；

R 13 が、C 1～4 アルキルであり、ここで、前記アルキルが、アミノで任意選択的に置換され；

R 14 が、水素又は C 1～4 アルキルであり；

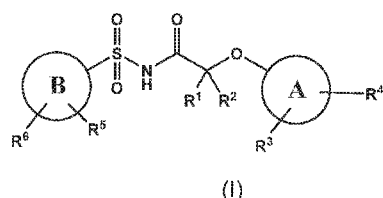
R 15 が、C 3～6 シクロアルキル、フェニル、トリル、又は C 1～4 アルキルである）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 2】

式 (I)：

【化 2】



30

(式中：

環 A が、ピリジニル又はフェニルであり；

環 B が、ピリジニル又はフェニルであり；

R 1 及び R 2 が組み合わさって、C 3～6 シクロアルキルを形成し、ここで、前記 C 3～6 シクロアルキルが、1 つ、2 つ、又は 3 つのハロゲンで任意選択的に置換され；

R 3 が、 $-O-C 0\sim 3$ アルキル C 3～8 シクロアルキル $-C 0\sim 4$ アルキル、 $-O-C 9\sim 10$ ビシクロアルキル C 0～4 アルキル、 $-NH-C 3\sim 8$ シクロアルキル $-C 0\sim 4$ アルキル、フェニル、ピリジル、C 9～10 ヘテロアリール、C 3～8 シクロアルキル、C 4～7 ヘテロシクロアルキル、C 6～12 スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、7～10 員融合複素環、C 5～6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3～6 シクロアルケンであり；ここで、前記フェニル、ピリジル、C 9～10 ヘテロアリール、C 3～8 シクロアルキル、C 4～7 ヘテロシクロアルキル、C 6～12 スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、C 5～6 ヘテロシクロアルケン、若しくは C 3～6 シクロアルケンが、ハロゲン、CD 3、C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、ハロ置換 C 1～4 アルキル、ピリジニル、及びハロ置換 C 1～4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換され、又は R 3 が、C 1～4 アルキル、CD 3、C 1～5 アルコキシ、若しくは C 1～4 アルケニルであり、前記 C 1～4 アルキル、C 1～4 アルケニル、又は C 1～4 アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが

40

50

、ハロ置換 C 1 ～ 2 アルキル、メチル、又は 1 つ、 2 つ、若しくは 3 つのハロゲンで置換され；

R 4 が、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、C D 3、ハロゲン、又はハロ置換 C 1 ～ 4 アルキルであり；

R 5 が、 $-NR_7R_8$ 又は R 9 であり；

R 6 が、水素又はハロゲンであり；

R 7 が、水素、C 1 ～ 6 アルキル、C 3 ～ 6 シクロアルキル、C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 C 1 ～ 6 アルキル、C 3 ～ 6 シクロアルキル、又は C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキルが、重水素、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルコキシ、C 1 ～ 4 アルキル、及び C 3 ～ 6 シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換され；

R 8 が、水素又は C 1 ～ 4 アルキルであり；

R 9 が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、任意選択的に置換されるピリジニル、 NHR_{11} 、 $-C(O)-R_{13}$ 、 $-C(O)NHR_{12}$ 、C 1 ～ 4 アルキル $-C(O)OR_{12}$ 、及び $-C(O)O-R_{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニル若しくはピリジニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C 1 ～ 4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換され、又は R 9 が、予め重水素化されたモルホリニル、7 ～ 10 員融合複素環、若しくはスピロ環複素環（重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルキル、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、オキソ、ニトリル、C 3 ～ 6 シクロアルキル、フェニル、C 4 ～ 6 複素環、 NHR_{11} 、 $-S(O)_2-R_{15}$ 、 $-C(O)-R_{13}$ 、 $-C(O)NHR_{11}$ 、C 1 ～ 4 アルキル $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)C_1 \sim 3$ アルキル $-NHR_{11}$ 、及び $-C(O)O-R_{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される）であり、ここで、前記フェニル、C 3 ～ 6 シクロアルキル、及び C 4 ～ 6 複素環が、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、C 1 ～ 4 アルキル、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で任意選択的に置換され；

R 11 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、 $-C(S)NH-R_{15}$ 、 $-C(O)NH-R_{15}$ 、 $-C(O)R_{15}$ 、又は C 0 ～ 3 アルキル $-C(O)O-R_{14}$ であり；

R 12 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、C 3 ～ 6 シクロアルキル、又は C 1 ～ 3 アルキル $-C(O)-NHR_{14}$ であり；

R 13 が、C 1 ～ 4 アルキルであり、ここで、前記アルキルが、アミノで任意選択的に置換され；

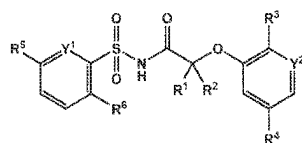
R 14 が、水素又は C 1 ～ 4 アルキルであり；

R 15 が、C 3 ～ 6 シクロアルキル、フェニル、トリル、又は C 1 ～ 4 アルキルである）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

式 (I a)：

【化 3】



(Ia)

(式中：

Y 1 が N 又は CH であり；

Y 2 が C H 又は N である)

の、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

Y 1 が N であり；

Y 2 が C H であり；

R 3 が、フェニル、ピリジル、又は C 9 ～ 10 ヘテロアリールであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、又は C 9 ～ 10 ヘテロアリールが、ハロゲン、C 1 ～ 4 アルキル、C D 3、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【請求項 5】

Y 1 が N であり；

Y 2 が C H であり；

R 3 が、C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキル、-O-C 0 ～ 3 アルキル-C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 6 ～ 12 スピロシクロアルキル、C 5 ～ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ～ 6 シクロアルケンであり、ここで、前記 C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキル、C 6 ～ 12 スピロシクロアルキル、C 5 ～ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ～ 6 シクロアルケンが、ハロゲン、C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 6】

Y 1 が N であり；

Y 2 が C H であり；

R 3 が、C 1 ～ 4 アルキル、C D 3、C 1 ～ 4 アルコキシ、又は C 1 ～ 4 アルケニルであり、前記 C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルケニル、又は C 1 ～ 4 アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが、ハロ置換 C 1 ～ 2 アルキル、メチル、又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つのハロゲンで置換される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【請求項 7】

Y 1 が N であり；

Y 2 が N であり；

R 3 が、フェニル、ピリジル、又は C 9 ～ 10 ヘテロアリールであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、又は C 9 ～ 10 ヘテロアリールが、ハロゲン、C D 3、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項 8】

Y 1 が N であり；

Y 2 が N であり；

R 3 が、C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキル、-O-C 0 ～ 3 アルキル-C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 6 ～ 12 スピロシクロアルキル、C 5 ～ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ～ 6 シクロアルケンであり、ここで、前記 C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキル、C 6 ～ 12 スピロシクロアルキル、C 5 ～ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ～ 6 シクロアルケンが、ハロゲン、C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的

50

に許容できる塩。

【請求項 9】

Y 1 が N であり；

Y 2 が N であり；

R 3 が、C 1 ～ 4 アルキル、C D 3、C 1 ～ 4 アルコキシ、又は C 1 ～ 4 アルケニルであり、ここで、前記 C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルケニル、又は C 1 ～ 4 アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが、ハロ置換 C 1 ～ 2 アルキル、メチル、又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つのハロゲンで置換される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【請求項 10】

R 6 が水素である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

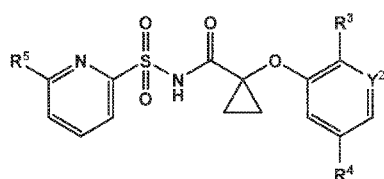
【請求項 11】

R 6 がフルオロ又はクロロである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 12】

式 (I b)：

【化 4】



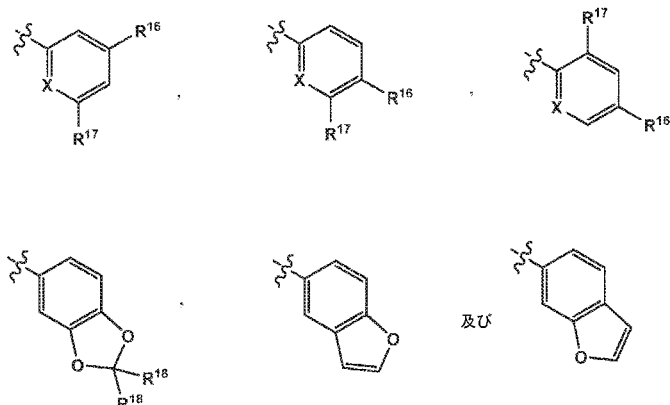
(Ib)

20

(式中：

R 3 が、

【化 5】



及び

30

からなる群から選択され、

X が、CH 又は N であり；

R 4 が、CH 3、C D 3、-OCH 3、Cl、F、又は CF 3 であり；

R 5 が R 9 であり；

R 9 が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、NHR 11、-C (O) NHR 12、C 1 ～ 4 アルキル-C (O) OR 12、及び -C (O) O-R 12 からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置

40

50

換基で任意選択的に置換される飽和 C 4～7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C 1～4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で置換され；

R 1 1 が、水素、C 1～4 アルキル、 $-C(O)NH-R 1 5$ 、 $-C(O)R 1 5$ 、又は C 0～3 アルキル $-C(O)O-R 1 4$ であり；

R 1 2 が、水素、C 1～4 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、又は C 1～3 アルキル $-C(O)-NHR 1 4$ であり；

R 1 4 が、水素又は C 1～4 アルキルであり；

R 1 5 が、C 3～6 シクロアルキル、トリル、又は C 1～4 アルキルであり；

R 1 6 が、水素、CD 3、ハロゲン、C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、ハロ置換 C 1～4 アルキル、及びハロ置換 C 1～4 アルコキシから選択され；

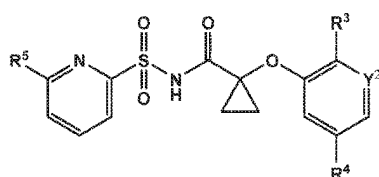
R 1 7 が、水素、CD 3、ハロゲン、C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、ハロ置換 C 1～4 アルキル、及びハロ置換 C 1～4 アルコキシから選択され；

R 1 8 が、水素及びハロゲンから選択される) の、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 3】

式 (I b)

【化 6】

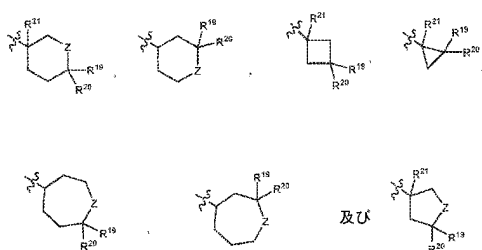


(Ib)

(式中：

R 3 が：

【化 7】



からなる群から選択され、

Z が、CH 2 又は O であり；

R 4 が、CH 3、CD 3、 $-OCH 3$ 、Cl、F、又は CF 3 であり；

R 5 が R 9 であり；

R 9 が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、ハロ置換 C 1～4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1～4 アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、NHR 1 1、 $-C(O)NHR 1 2$ 、C 1～4 アルキル $-C(O)OR 1 2$ 、及び $-C(O)O-R 1 2$ からそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C 4～7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C 1～4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で置換され；

R 1 1 が、水素、C 1～4 アルキル、 $-C(O)NH-R 1 5$ 、 $-C(O)R 1 5$ 、又は C 0～3 アルキル $-C(O)O-R 1 4$ であり；

R¹²が、水素、C¹～4アルキル、C³～6シクロアルキル、又はC¹～3アルキル-C(O)-NHR¹⁴であり；

R¹⁴が、水素又はC¹～4アルキルであり；

R¹⁵が、C³～6シクロアルキル、トリル、又はC¹～4アルキルであり；

R¹⁹が、水素、C¹～4アルキル、ハロ置換C¹～4アルキル、及びハロゲンから選択され；

R²⁰が、水素、C¹～4アルキル、及びハロゲンから選択され；又は、R¹⁹及びR²⁰が組み合わさって、任意選択的に置換されるC³～6シクロアルキル、若しくはC⁴～6ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

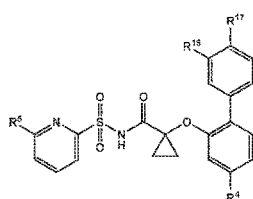
R²¹が、水素、C¹～4アルキル、ハロ置換C¹～4アルキル、及びハロゲンから選択される）の、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【請求項14】

式(Ic)：

【化8】



(Ic)

20

(式中：

R⁴が、CH₃、CD₃、-OCH₃、Cl、F、又はCF₃であり；

R⁵がR⁹であり；

R⁹が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C¹～4アルキル、C¹～4アルコキシ、ハロ置換C¹～4アルキル、ヒドロキシ置換C¹～4アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択で置換されるフェニル、NHR¹¹、-C(O)NHR¹²、C¹～4アルキル-C(O)OR¹²、及び-C(O)O-R¹²からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換される飽和C⁴～7ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及びC¹～4アルキルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で置換され；

30

R¹¹が、水素、C¹～4アルキル、-C(O)NH-R¹⁵、-C(O)R¹⁵、又はC⁰～3アルキル-C(O)O-R¹⁴であり；

R¹²が、水素、C¹～4アルキル、C³～6シクロアルキル、又はC¹～3アルキル-C(O)-NHR¹⁴であり；

R¹⁴が、水素又はC¹～4アルキルであり；

R¹⁵が、C³～6シクロアルキル、トリル、又はC¹～4アルキルであり；

R¹⁶が、水素、CD₃、ハロゲン、C¹～4アルキル、C¹～4アルコキシ、ハロ置換C¹～4アルキル、及びハロ置換C¹～4アルコキシから選択され；

40

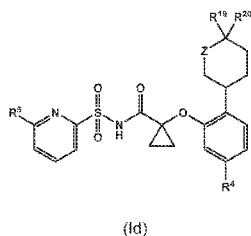
R¹⁷が、水素、CD₃、ハロゲン、C¹～4アルキル、C¹～4アルコキシ、ハロ置換C¹～4アルキル、及びハロ置換C¹～4アルコキシから選択される）の、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項15】

式(Id)：

50

【化 9】



(式中：

10

Z が、CH₂ 又は O であり；R₄ が、CH₃、CD₃、-OCH₃、Cl、F、又は CF₃ であり；R₅ が R₉ であり；

R₉ が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロ置換 C₁～4アルキル、ヒドロキシ置換 C₁～4アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、NHR₁₁、-C(O)NHR₁₂、C₁～4アルキル-C(O)OR₁₂、及び-C(O)O-R₁₂ からそれぞれ独立して選択される 1～4つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C₄～7ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C₁～4アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3つの置換基で置換され；

20

R₁₁ が、水素、C₁～4アルキル、-C(O)NH-R₁₅、-C(O)R₁₅、又は C₀～3アルキル-C(O)O-R₁₄ であり；

R₁₂ が、水素、C₁～4アルキル、C₃～6シクロアルキル、又は C₁～3アルキル-C(O)-NHR₁₄ であり；

R₁₄ が、水素又は C₁～4アルキルであり；R₁₅ が、C₃～6シクロアルキル、トリル、又は C₁～4アルキルであり；

R₁₉ が、水素、C₁～4アルキル、ハロ置換 C₁～4アルキル、及びハロゲンから選択され；

R₂₀ が、水素、C₁～4アルキル、及びハロゲンから選択され；又は R₁₉ 及び R₂₀ が組み合わさって、任意選択的に置換される C₃～6シクロアルキル若しくは C₄～6ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

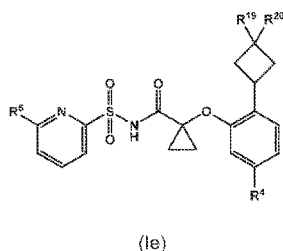
30

R₂₁ が、水素、C₁～4アルキル、ハロ置換 C₁～4アルキル、及びハロゲンから選択される) の、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 16】

式 (I e)：

【化 10】



40

(式中：

R₄ が、CH₃、CD₃、-OCH₃、Cl、F、又は CF₃ であり；R₅ が R₉ であり；

R₉ が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロ置換 C₁～4アルキル、ヒドロキシ置換 C₁～4アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択

50

的に置換されるフェニル、 NHR_{11} 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{12}$ 、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、及び $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_{12}$ からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換される飽和 $\text{C}_{4\sim 7}$ ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で置換され；

R_{11} が、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$ 、又は $\text{C}_{0\sim 3}$ アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_{14}$ であり；

R_{12} が、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、又は $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{NHR}_{14}$ であり；

R_{14} が、水素又は $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_{15} が、 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、トリル、又は $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_{19} が、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、及びハロゲンから選択され；

R_{20} が、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、及びハロゲンから選択され；又は、 R_{19} 及び R_{20} が組み合わさって、任意選択的に置換される $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル若しくは $\text{C}_{4\sim 6}$ ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R_{21} が、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、及びハロゲンから選択される)の、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項17】

R_4 が、 CD_3 又は CH_3 である、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項18】

R_4 が C_1 である、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項19】

R_4 が CF_3 である、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項20】

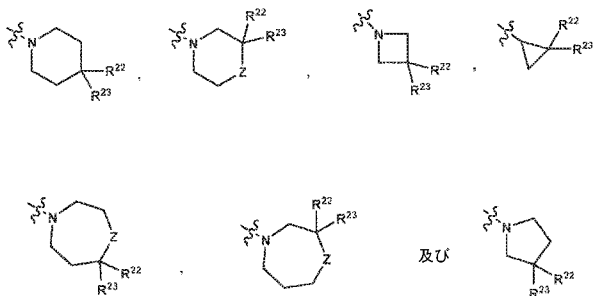
R_4 が F である、請求項14～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項21】

R_5 が R_9 であり；

R_9 が：

【化11】



からなる群から選択され、

R_{22} が、水素、重水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、ハロ置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、又はヒドロキシ置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであり；

R_{23} が、水素、クロロ、フルオロ、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルコキシ、ハロ置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、若しくはヒドロキシ置換 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルであり；又は R_{22} 及び R_{23} が組み合わさって、オキソを形成してもよい、請求項14～16のいずれか一項に記

載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 22】

N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；
 N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((3'-フルオロ-5'-イソプロトキシ-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；
 N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；
 N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；
 N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；
 N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘプチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；
 N-((6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；
 N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボキサミド；
 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；
 (S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；
 メチル 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート；
 メチル 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート；
 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸；
 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸；
 シクロペンチル 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート；
 tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート；
 N-((6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド；
 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；
 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-(3-シクロ

10

20

30

40

50

プロピルウレイド) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

tert - ブチル (1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート;

N - ((6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド;

N - ((6 - (4 - シアノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

N - ((6 - (4 - アミノ - 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) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

N - ((6 - (4 - アミノ - 4 - (フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

N - ((6 - (1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

N - ((6 - (1, 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

tert - ブチル (1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (4 - (3 - シクロプロピルチオウレイド) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

tert - ブチル (1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) カルバメート;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

(R) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

N - ((6 - (3 - アミノ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (6 - フルオロ - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

tert - ブチル 6 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ

10

20

30

40

50

）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）－２，６－ジアザスピロ〔３．３〕ヘプタン－２－カルボキシレート；

tert-ブチル６－（６－（N－（１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）－１，６－ジアザスピロ〔３．３〕ヘプタン－１－カルボキシレート；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド；

N－（（６－（１－アミノ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－８－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）－１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキサミド（単一の鏡像異性体１、知られていない絶対立体化学）；

N－（（６－（１－アミノ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－８－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）－１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキサミド（単一の鏡像異性体２、知られていない絶対立体化学）；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（３－オキソピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド；

tert-ブチル４－（６－（N－（１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（（トランス－３－ヒドロキシシクロブチル）アミノ）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（（シス－３－ヒドロキシシクロブチル）アミノ）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド；

メチル３－（４－（６－（N－（１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパノエート；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（モルフォリノ－d 8）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（５－オキソ－１，４－ジアゼパン－１－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド；

N－（（６－（４－アミノピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）－１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキサミド；

tert-ブチル（１－（６－（N－（１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）－４－（フルオロメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート；

tert-ブチル（１－（６－（N－（１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート；

N－（（６－（５－シス－アミノ－３－アザビシクロ〔４．１．０〕ヘプタン－３－イル）ピリジン－２－イル）スルホニル）－１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（（２－ヒドロキシプロピル）アミノ）ピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（R）－１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－N－（（６－（（２－ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

10

tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル) カルバメート;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(R)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

20

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-(4-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(6-トシル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

30

1-(5-クロロ-2-シクロヘキシルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(6'-フルオロ-4'-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キノリン]-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

(S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロフェノキシ)-N-((6-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

40

(S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(R)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(R)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

50

(R) - 1 - (2 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

tert-ブチル (1 - (6 - (N - (1 - (2 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート;

(S) - 1 - (2 - (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メトキシフェノキシ) - N - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

1 - (2 - (トランス - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (2, 5-ジメチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

1 - (2 - (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

(R) - 1 - (2, 5-ジメチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロペンタン - 1 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (2 - シクロペンチル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(R) - 1 - (2 - シクロペンチル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

1 - (2 - (3, 3-ジフルオロシクロペンチル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(R) - N - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - イソブチル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(S) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - イソブチル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(R) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - イソブチル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (5-クロロ - 2 - イソブチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

1 - (5-クロロ - 2 - (スピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(R) - 1 - (5-クロロ - 2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェノキシ) - N - ((6 - (2 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (5-クロロ - 2 - シクロプロピルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) -1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) -1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(5-フルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル) フェノキシ)-N-((6-(4-フェニルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

10

(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) -1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-((6-((R) -3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) -1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(R) -1-(2-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル) -5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

20

N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) -1-((4-メチル-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2-(シス-4-フルオロシクロヘキシル) -5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-(6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

30

1-(2-((S) -6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-((R) -6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) -1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル) -[1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S)-1-((4-クロロ-3'-(トリフルオロメチル) -[1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

40

1-((4-クロロ-3'-イソブトキシ-[1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ)-N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S)-1-(2-(ベンゾフラン-6-イル) -5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S)-1-((3', 4-ビス(トリフルオロメチル) -[1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

50

(S) - 1 - ((4-クロロ-3' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S) - 1 - ((4-クロロ-4' - フルオロ-3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

N - ((6 - (3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) - 1 - ((4-メチル-3' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S) - 1 - ((3' - (ジフルオロメチル) - 4-メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド; 10

(S) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) - 1 - ((4-メチル-4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(R) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) - 1 - ((4-メチル-3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S) - 1 - (2 - (ベンゾフラン-5-イル) - 5-クロロフェノキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド; 20

(S) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) - 1 - (5-メチル-2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) - 1 - ((4-メチル-2' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S) - 1 - (5-クロロ-2 - (2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド; 30

N - ((6 - (4-アミノ-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) スルホニル) - 1 - ((4-メチル-3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

(S) - 1 - (2 - (ベンジルオキシ) - 5-メチルフェノキシ) - N - ((6 - (2-メチルモルフォリノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;

N - ((6 - (4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) - 1 - (2 - (シクロペンチルオキシ) - 5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド; 及び

(S) - 1 - (2 - (シクロヘキシルオキシ) - 5-メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド; 40

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体、又は希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

1 つ又は複数のさらなる医薬品をさらに含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染 50

症薬、CFTRモジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記さらなる医薬品がCFTRモジュレータである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記さらなる医薬品がCFTRコレクタである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記さらなる医薬品がCFTRポテンシエータである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記さらなる医薬品が、CFTRモジュレータ及びCFTRポテンシエータである、請求項24に記載の医薬組成物。 10

【請求項30】

対象におけるCFTR媒介性疾患を処置するための方法であって、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩又は請求項23～29のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項31】

前記CFTR媒介性疾患が、嚢胞性線維症、喘息、COPD、気腫、及び慢性気管支炎から選択される、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記CFTR媒介性疾患が、嚢胞性線維症又はCOPDである、請求項30又は31に記載の方法。 20

【請求項33】

前記CFTR媒介性疾患が、嚢胞性線維症である、請求項30又は31に記載の方法。

【請求項34】

請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物又は請求項23～29のいずれか一項に記載の医薬組成物の前に、それと同時に、又はその後に、1つ又は複数のさらなる医薬品を前記対象に投与することをさらに含む、請求項30に記載の方法。

【請求項35】

前記さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染薬、CFTRモジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、請求項34に記載の方法。 30

【請求項36】

前記さらなる医薬品がCFTRモジュレータである、請求項34に記載の方法。

【請求項37】

前記さらなる医薬品がCFTRポテンシエータである、請求項34に記載の方法。

【請求項38】

前記さらなる医薬品が、CFTRモジュレータ及びCFTRポテンシエータである、請求項34に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N-（ピリジン-2-イルスルホニル）シクロプロパンカルボキサミド誘導体及びその薬学的に許容できる塩、単独で又は少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせたこれらの化合物の組成物、それらの調製方法、疾患の処置におけるそれらの使用、医薬品の製造のための、単独で又は少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせた、及び任意選択的に薬学的に許容できる担体と組み合わせたそれらの使用、疾患の処置のためのこの医薬品の使用、及びN-（ピリジン-2-イルスルホニル）シクロプロパンカルボキサミド誘導体を、温血動物、特にヒトに投与することを含む、前記疾患の処置方法に関する。 40

【背景技術】

【0002】

嚢胞性線維症（CF）は、米国で約30,000人の人々及び世界中で約70,000人の人々が罹患している常染色体性遺伝病である。約1,000人のCFの新患者が、毎年診断されている。ほとんどの患者は、2歳までにCFであると診断され、CF人口の半数以上が18歳以上である。CFの処置の進歩にもかかわらず、治療法はない。

【0003】

嚢胞性線維症（CF）は、主に、気道、膵臓、腸、及び他の組織における分泌上皮の頂端部細胞膜において発現されるcAMP調節性クロライドチャンネルである、CF膜コンダクタンス制御因子（CFTR）タンパク質の機能喪失型突然変異によって引き起こされる。CFTRは、2つの膜貫通ドメイン、ATPに結合し、それを加水分解する2つのヌクレオチド結合ドメイン（NBD1及びNBD2）、及びリン酸化によってチャンネルをゲートする調節（R）ドメインからなる大きいマルチドメイン糖タンパク質である。その翻訳、細胞プロセッシング、及び／又はクロライドチャンネルゲーティングを損なうことによって機能喪失表現型を生じる、CFTR遺伝子の約2000の突然変異が、同定されている。約90%のCF患者における少なくとも1つの対立遺伝子中に存在するF508del突然変異は、CFTRフォールディング、小胞体及び細胞膜における安定性、並びにクロライドチャンネルゲーティングを損なう（Dalemans et al. 1991; Dennig et al. 1992; Lukacs et al. 1993; Du et al. 2005）。他の突然変異は、主に、チャンネルゲーティング（例えば、G551D）、コンダクタンス（例えば、R117H）、又は翻訳（例えば、G542X）（Welsh and Smith 1993）を変化させる。CFのためのCFTRコレクタ及びポテンシエータ治療の基本的前提は、CF誘発変異体CFTR対立遺伝子の細胞プロセッシング及びクロライドチャンネル機能の根本的な欠陥の補正が、臨床上有効であることである。コレクタは、主に、F508del細胞ミスプロセッシングに標的化されるが、ポテンシエータは、細胞表面における変異体CFTRのcAMP依存性クロライドチャンネル活性を回復させることが意図される。CF疾患の症状を処置する、抗生物質、抗炎症薬、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、及び膵酵素補充などの現行の治療と対照的に、コレクタ及びポテンシエータは、根本的なCFTRアニオンチャンネル欠陥を補正する。

【0004】

上記を考慮して、式（I）のCFTRコレクタが、CF及び関連疾患の処置及び／又は予防に有用であると考えられる。

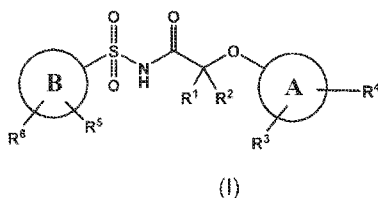
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

第1の態様において、本発明は、式（I）：

【化1】



（式中：

環Aが、ピリジニル又はフェニルであり；

環Bが、ピリジニル又はフェニルであり；

R1及びR2が組み合わさって、C3～6シクロアルキルを形成し、ここで、前記C3～6シクロアルキルが、1つ、2つ、又は3つのハロゲンで任意選択的に置換され；

R3が、-O-R3'、-NH-R3'、フェニル、ピリジル、C9～10ヘテロアリール、C3～8シクロアルキル、C4～7ヘテロシクロアルキル、C6～12スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、7～10員融合複素環、C5～6ヘテロシクロアルケン、又はC3～6シクロアルケンであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、C9～10ヘテロア

リール、C 3～8シクロアルキル、C 4～7ヘテロシクロアルキル、C 6～12スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、C 5～6ヘテロシクロアルケン、若しくはC 3～6シクロアルケンが、ハロゲン、CD 3、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロ置換C 1～4アルキル、ピリジニル、及びハロ置換C 1～4アルコキシからそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換され、又はR 3が、C 1～4アルキル、CD 3、C 1～5アルコキシ、若しくはC 1～4アルケニルであり、前記C 1～4アルキル、C 1～4アルケニル、又はC 1～4アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが、ハロ置換C 1～2アルキル、メチル、又は1つ、2つ、若しくは3つのハロゲンで置換され；

10

R 3' が、-C 0～3アルキル-C 3～8シクロアルキル、又は完全に、若しくは部分的に飽和した-C 9～10ビシクロアルキルであり、ここで、前記-C 0～3アルキル-C 3～8シクロアルキル、又は完全に、若しくは部分的に飽和した-C 9～10ビシクロアルキルが、C 1～4アルキルで任意選択的に置換され；

R 4が、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、CD 3、ハロゲン、又はハロ置換C 1～4アルキルであり；

R 5が、-NR 7R 8又はR 9であり；

R 6が、水素又はハロゲンであり；

R 7が、水素、C 1～6アルキル、C 3～6シクロアルキル、C 4～7ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記C 1～6アルキル、C 3～6シクロアルキル、又はC 4～7ヘテロシクロアルキルが、重水素、ヒドロキシ、C 1～4アルコキシ、C 1～4アルキル、及びC 3～6シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換され；

20

R 8が、水素又はC 1～4アルキルであり；

R 9が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロ置換C 1～4アルキル、ヒドロキシ置換C 1～4アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、任意選択的に置換されるピリジニル、NHR 11、-C(O)-R 13、-C(O)NHR 12、C 1～4アルキル-C(O)OR 12、及び-C(O)O-R 12からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換される飽和C 4～7ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニル若しくはピリジニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及びC 1～4アルキルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で置換され、又はR 9が、予め重水素化されたモルホリニル、7～10員融合複素環、若しくはスピロ環複素環（重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1～4アルキル、ハロ置換C 1～4アルキル、ヒドロキシ置換C 1～4アルキル、オキソ、ニトリル、C 3～6シクロアルキル、フェニル、C 4～6複素環、NHR 11、-S(O)2-R 15、-C(O)-R 13、-C(O)NHR 11、C 1～4アルキル-C(O)OR 12、-C(O)C 1～3アルキル-NHR 11、及び-C(O)O-R 12からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換される）であり、ここで、前記フェニル、C 3～6シクロアルキル、及びC 4～6複素環が、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、C 1～4アルキル、ハロ置換C 1～4アルキル、及びヒドロキシ置換C 1～4アルキルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択的に置換され；

30

40

R 11が、水素、C 1～4アルキル、-C(S)NH-R 15、-C(O)NH-R 15、-C(O)R 15、又はC 0～3アルキル-C(O)O-R 14であり；

R 12が、水素、C 1～4アルキル、C 3～6シクロアルキル、又はC 1～3アルキル-C(O)-NHR 14であり；

R 13が、C 1～4アルキルであり、ここで、前記アルキルが、アミノで任意選択的に置換され；

R 14が、水素又はC 1～4アルキルであり；

R 15が、C 3～6シクロアルキル、フェニル、トリル、又はC 1～4アルキルである）

50

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩に関する。

【0006】

本発明の別の態様は、本発明の化合物又はその薬学的に許容できる塩と、医薬担体とを含む医薬組成物に関する。このような組成物は、典型的に、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）活性に関連する病態及び障害の処置又は予防のための治療計画の一環として、本発明の方法にしたがって投与され得る。特定の態様において、医薬組成物は、本発明の化合物と組み合わせて使用するのに好適なさらなる1つ又は複数の治療的に活性な成分をさらに含み得る。より特定の態様において、さらなる治療的に活性な成分は、囊胞性線維症の処置のための薬剤である。

10

【0007】

本発明の別の態様は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）活性に関連する障害を有する患者の処置における薬剤としての使用のための、本発明の化合物及び他の治療剤を含む医薬品組合せに関する。このような組合せは、典型的に、CFの処置又は予防のための治療計画の一環として、本発明の方法にしたがって投与され得る。

【発明を実施するための形態】

【0008】

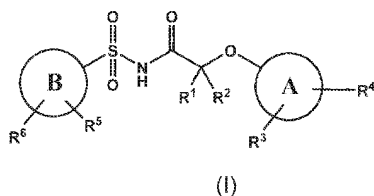
本発明は、囊胞性線維症などのCFTR媒介性疾患、及びCFTR機能の媒介による病態及び／又は障害の処置又は予防に有用であり得る化合物及びその医薬製剤を提供する。

【0009】

第1の実施形態において、本発明は、式（I）：

20

【化2】



（式中：

環Aが、ピリジニル又はフェニルであり；

30

環Bが、ピリジニル又はフェニルであり；

R1及びR2が組み合わさって、C3～6シクロアルキルを形成し、ここで、前記C3～6シクロアルキルが、1つ、2つ、又は3つのハロゲンで任意選択的に置換され；

R3が、 $-O-R3'$ 、 $-NH-R3'$ 、フェニル、ピリジル、C9～10ヘテロアリール、C3～8シクロアルキル、C4～7ヘテロシクロアルキル、C6～12スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、7～10員融合複素環、C5～6ヘテロシクロアルケン、又はC3～6シクロアルケンであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、C9～10ヘテロアリール、C3～8シクロアルキル、C4～7ヘテロシクロアルキル、C6～12スピロシクロアルキル、スピロ環複素環、C5～6ヘテロシクロアルケン、若しくはC3～6シクロアルケンが、ハロゲン、CD3、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、ピリジニル、及びハロ置換C1～4アルコキシからそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換され、又はR3が、C1～4アルキル、CD3、C1～5アルコキシ、若しくはC1～4アルケニルであり、前記C1～4アルキル、C1～4アルケニル、又はC1～4アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが、ハロ置換C1～2アルキル、メチル、又は1つ、2つ、若しくは3つのハロゲンで置換され；

40

R3'が、 $-C0～3$ アルキル-C3～8シクロアルキル、又は完全に、若しくは部分的に飽和した-C9～10ビシクロアルキルであり、ここで、前記-C0～3アルキル-C3～8シクロアルキル、又は完全に、若しくは部分的に飽和した-C9～10ビシクロア

50

ルキルが、C 1～4 アルキルで任意選択的に置換され；

R 4 が、C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、C D 3、ハロゲン、又はハロ置換 C 1～4 アルキルであり；

R 5 が、 $-NR_7R_8$ 又は R 9 であり；

R 6 が、水素又はハロゲンであり；

R 7 が、水素、C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、C 4～7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記 C 1～6 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、又は C 4～7 ヘテロシクロアルキルが、重水素、ヒドロキシ、C 1～4 アルコキシ、C 1～4 アルキル、及び C 3～6 シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換され；

R 8 が、水素又は C 1～4 アルキルであり；

R 9 が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、ハロ置換 C 1～4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1～4 アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、任意選択的に置換されるピリジニル、 NHR_{11} 、 $-C(O)-R_{13}$ 、 $-C(O)NHR_{12}$ 、C 1～4 アルキル $-C(O)OR_{12}$ 、及び $-C(O)O-R_{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C 4～7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニル若しくはピリジニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C 1～4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で置換され、又は R 9 が、予め重水素化されたモルホリニル、7～10 員融合複素環、若しくはスピロ環複素環（重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1～4 アルキル、ハロ置換 C 1～4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1～4 アルキル、オキソ、ニトリル、C 3～6 シクロアルキル、フェニル、C 4～6 複素環、 NHR_{11} 、 $-S(O)_2-R_{15}$ 、 $-C(O)-R_{13}$ 、 $-C(O)NHR_{11}$ 、C 1～4 アルキル $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)C_1\sim 3$ アルキル $-NHR_{11}$ 、及び $-C(O)O-R_{12}$ からそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択的に置換される）であり、ここで、前記フェニル、C 3～6 シクロアルキル、及び C 4～6 複素環が、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、C 1～4 アルキル、ハロ置換 C 1～4 アルキル、及びヒドロキシ置換 C 1～4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択的に置換され；

R 11 が、水素、C 1～4 アルキル、 $-C(S)NH-R_{15}$ 、 $-C(O)NH-R_{15}$ 、 $-C(O)R_{15}$ 、又は C 0～3 アルキル $-C(O)O-R_{14}$ であり；

R 12 が、水素、C 1～4 アルキル、C 3～6 シクロアルキル、又は C 1～3 アルキル $-C(O)-NHR_{14}$ であり；

R 13 が、C 1～4 アルキルであり、ここで、前記アルキルが、アミノで任意選択的に置換され；

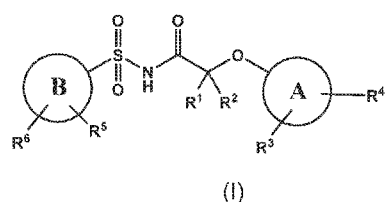
R 14 が、水素又は C 1～4 アルキルであり；

R 15 が、C 3～6 シクロアルキル、フェニル、トリル、又は C 1～4 アルキルである）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0010】

本発明の第 2 の実施形態は、式 (I)：

【化 3】



(式中：

環 A が、ピリジニル又はフェニルであり；

R 15 が、C 3 ~ 6 シクロアルキル、フェニル、トリル、又は C 1 ~ 4 アルキルである)

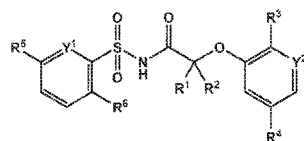
50

の第 1 の実施形態に従う化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明の第 3 の実施形態は、式 (I a) :

【 化 4 】



(Ia)

10

(式中 :

Y 1 及び Y 2 が、N 及び C H から独立して選択される)

の先の実施形態のいずれかに従う化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明の第 4 の実施形態は、先の実施形態のいずれかに従う化合物 :

(ここで、

Y 1 が N であり ;

Y 2 が C H であり ;

R 3 が、フェニル、ピリジル、又は C 9 ~ 1 0 ヘテロアリールであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、又は C 9 ~ 1 0 ヘテロアリールが、ハロゲン、C 1 ~ 4 アルキル、C D 3、C 1 ~ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ~ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ~ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 4 つの置換基で任意選択的に置換される)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

20

【 0 0 1 3 】

本発明の第 5 の実施形態は、第 1、第 2、若しくは第 3 の実施形態に従う化合物 :

(ここで、

Y 1 が N であり ;

Y 2 が C H であり ;

R 3 が、C 3 ~ 8 シクロアルキル、C 4 ~ 7 ヘテロシクロアルキル、- O - C 0 ~ 3 アルキル - C 3 ~ 8 シクロアルキル、C 6 ~ 1 2 スピロシクロアルキル、C 5 ~ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ~ 6 シクロアルケンであり、ここで、前記 C 3 ~ 8 シクロアルキル、C 4 ~ 7 ヘテロシクロアルキル、C 6 ~ 1 2 スピロシクロアルキル、C 5 ~ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ~ 6 シクロアルケンが、ハロゲン、C D 3、C 1 ~ 4 アルキル、ヒドロキシ、C 1 ~ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ~ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ~ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ~ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 4 つの置換基で任意選択的に置換される)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

30

【 0 0 1 4 】

本発明の第 6 の実施形態は、第 1、第 2、若しくは第 3 の実施形態に従う化合物 :

(ここで、

Y 1 が N であり ;

Y 2 が C H であり ;

R 3 が、C 1 ~ 4 アルキル、C D 3、C 1 ~ 4 アルコキシ、又は C 1 ~ 4 アルケニルであり、前記 C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 アルケニル、又は C 1 ~ 4 アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが、ハロ置換 C 1 ~ 2 アルキル、メチル、又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つのハロゲンで置換される)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

40

【 0 0 1 5 】

本発明の第 7 の実施形態は、第 1、第 2、若しくは第 3 の実施形態に従う化合物 :

(ここで、

50

Y 1 が N であり；

Y 2 が N であり；

R 3 が、フェニル、ピリジル、又は C 9 ～ 10 ヘテロアリールであり、ここで、前記フェニル、ピリジル、又は C 9 ～ 10 ヘテロアリールが、ハロゲン、CD 3、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される）、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0016】

本発明の第 8 の実施形態は、第 1、第 2、若しくは第 3 の実施形態に従う化合物：

（ここで、

Y 1 が N であり；

Y 2 が N であり；

R 3 が、C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキル、-O-C 0 ～ 3 アルキル-C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 6 ～ 12 スピロシクロアルキル、C 5 ～ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ～ 6 シクロアルケンであり、ここで、前記 C 3 ～ 8 シクロアルキル、C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキル、C 6 ～ 12 スピロシクロアルキル、C 5 ～ 6 ヘテロシクロアルケン、又は C 3 ～ 6 シクロアルケンが、ハロゲン、CD 3、C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される）、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0017】

本発明の第 9 の実施形態は、第 1、第 2、若しくは第 3 の実施形態に従う化合物：

（ここで、

Y 1 が N であり；

Y 2 が N であり；

R 3 が、C 1 ～ 4 アルキル、CD 3、C 1 ～ 4 アルコキシ、又は C 1 ～ 4 アルケニルであり、ここで、前記 C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルケニル、又は C 1 ～ 4 アルコキシが、ハロゲン、及び任意選択的に置換されるフェニルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記フェニルが、ハロ置換 C 1 ～ 2 アルキル、メチル、又は 1 つ、2 つ、若しくは 3 つのハロゲンで置換される）、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0018】

本発明の第 10 の実施形態は、先の実施形態のいずれかに従う化合物：

（ここで、

R 6 が水素である）、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0019】

本発明の第 11 の実施形態は、第 1 ～ 9 の実施形態に従う化合物：

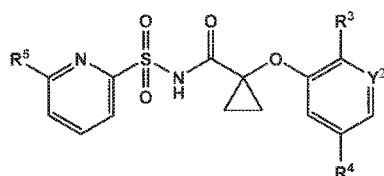
（ここで、

R 6 がフルオロ又はクロロである）、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0020】

本発明の第 12 の実施形態は、式 (I b)：

【化 5】



(Ib)

10

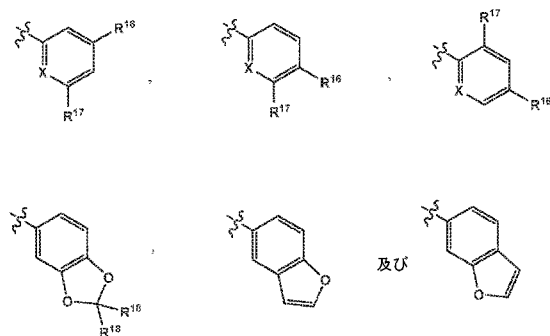
20

30

40

50

(式中：
R³が、
【化6】



10

からなる群から選択され、
式中：

Xが、CH又はNであり；

R⁴が、CH₃、CD₃、-OCH₃、Cl、F、又はCF₃であり；

R⁵がR⁹であり；

R⁹が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロ置換C₁～4アルキル、ヒドロキシ置換C₁～4アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、NHR¹¹、-C(O)NHR¹²、C₁～4アルキル-C(O)OR¹²、及び-C(O)O-R¹²からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換される飽和C₄～7ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及びC₁～4アルキルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で置換され；

20

R¹¹が、水素、C₁～4アルキル、-C(O)NH-R¹⁵、-C(O)R¹⁵、又はC₀～3アルキル-C(O)O-R¹⁴であり；

R¹²が、水素、C₁～4アルキル、C₃～6シクロアルキル、又はC₁～3アルキル-C(O)-NHR¹⁴であり；

R¹⁴が、水素又はC₁～4アルキルであり；

30

R¹⁵が、C₃～6シクロアルキル、トリル、又はC₁～4アルキルであり；

R¹⁶が、水素、CD₃、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロ置換C₁～4アルキル、及びハロ置換C₁～4アルコキシから選択され；

R¹⁷が、水素、CD₃、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロ置換C₁～4アルキル、及びハロ置換C₁～4アルコキシから選択され；

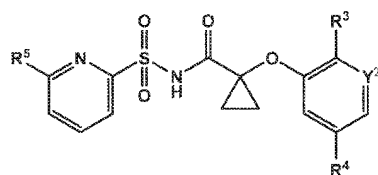
R¹⁸が、水素及びハロゲンから選択される)の第1～4の実施形態に従う化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0021】

本発明の第13の実施形態は、式(Ib)

【化7】

40

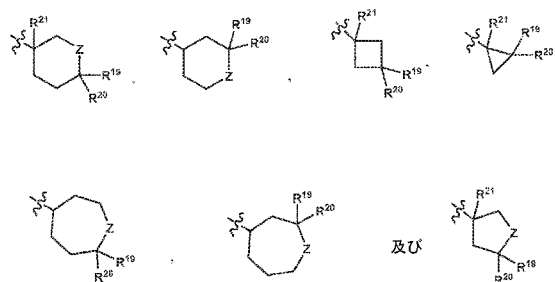


(Ib)

(式中：
R³が：

50

【化 8】



10

からなる群から選択され、

式中：

Z が、CH₂ 又は O であり；

R₄ が、CH₃、CD₃、-OCH₃、Cl、F、又は CF₃ であり；

R₅ が R₉ であり；

R₉ が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロ置換 C₁～4アルキル、ヒドロキシ置換 C₁～4アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、NHR₁₁、-C(O)NHR₁₂、C₁～4アルキル-C(O)OR₁₂、及び-C(O)O-R₁₂ からそれぞれ独立して選択される 1～4つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C₄～7ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C₁～4アルキルからそれぞれ独立して選択される 1～3つの置換基で置換され；

20

R₁₁ が、水素、C₁～4アルキル、-C(O)NH-R₁₅、-C(O)R₁₅、又は C₀～3アルキル-C(O)O-R₁₄ であり；

R₁₂ が、水素、C₁～4アルキル、C₃～6シクロアルキル、又は C₁～3アルキル-C(O)-NHR₁₄ であり；

R₁₄ が、水素又は C₁～4アルキルであり；

R₁₅ が、C₃～6シクロアルキル、トリル、又は C₁～4アルキルであり；

R₁₉ が、水素、C₁～4アルキル、ハロ置換 C₁～4アルキル、及びハロゲンから選択され；

30

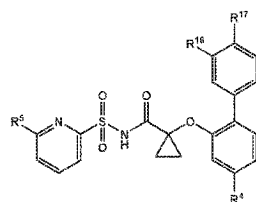
R₂₀ が、水素、C₁～4アルキル、及びハロゲンから選択され；又は、R₁₉ 及び R₂₀ が組み合わさって、任意選択的に置換される C₃～6シクロアルキル、若しくは C₄～6ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R₂₁ が、水素、C₁～4アルキル、ハロ置換 C₁～4アルキル、及びハロゲンから選択される) の第 3 の実施形態に従う化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0022】

本発明の第 14 の実施形態は、式 (Ic)：

【化 9】



(Ic)

40

(式中：

R₄ が、CH₃、CD₃、-OCH₃、Cl、F、又は CF₃ であり；

R₅ が R₉ であり；

R₉ が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、ハロ

50

置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択で置換されるフェニル、NHR 1 1、 $-C(O)NHR 1 2$ 、C 1 ～ 4 アルキル $-C(O)OR 1 2$ 、及び $-C(O)O-R 1 2$ からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C 1 ～ 4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換され；

R 1 1 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、 $-C(O)NH-R 1 5$ 、 $-C(O)R 1 5$ 、又は C 0 ～ 3 アルキル $-C(O)O-R 1 4$ であり；

R 1 2 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、C 3 ～ 6 シクロアルキル、又は C 1 ～ 3 アルキル $-C(O)-NHR 1 4$ であり；

R 1 4 が、水素又は C 1 ～ 4 アルキルであり；

R 1 5 が、C 3 ～ 6 シクロアルキル、トリル、又は C 1 ～ 4 アルキルであり；

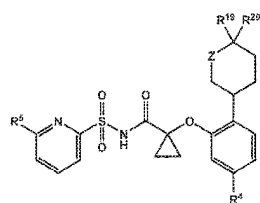
R 1 6 が、水素、CD 3、ハロゲン、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシから選択され；

R 1 7 が、水素、CD 3、ハロゲン、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロ置換 C 1 ～ 4 アルコキシから選択される) の第 1、第 2、若しくは第 3 の実施形態に従う化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0023】

本発明の第 15 の実施形態は、式 (I d)：

【化 10】



(Id)

(式中：

Z が、CH 2 又は O であり；

R 4 が、CH 3、CD 3、 $-OCH 3$ 、Cl、F、又は CF 3 であり；

R 5 が R 9 であり；

R 9 が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、ヒドロキシ置換 C 1 ～ 4 アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、NHR 1 1、 $-C(O)NHR 1 2$ 、C 1 ～ 4 アルキル $-C(O)OR 1 2$ 、及び $-C(O)O-R 1 2$ からそれぞれ独立して選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択的に置換される飽和 C 4 ～ 7 ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及び C 1 ～ 4 アルキルからそれぞれ独立して選択される 1 ～ 3 つの置換基で置換され；

R 1 1 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、 $-C(O)NH-R 1 5$ 、 $-C(O)R 1 5$ 、又は C 0 ～ 3 アルキル $-C(O)O-R 1 4$ であり；

R 1 2 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、C 3 ～ 6 シクロアルキル、又は C 1 ～ 3 アルキル $-C(O)-NHR 1 4$ であり；

R 1 4 が、水素又は C 1 ～ 4 アルキルであり；

R 1 5 が、C 3 ～ 6 シクロアルキル、トリル、又は C 1 ～ 4 アルキルであり；

R 1 9 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、ハロ置換 C 1 ～ 4 アルキル、及びハロゲンから選択され；

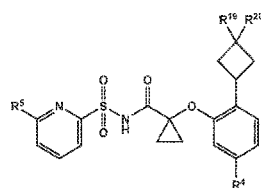
R 2 0 が、水素、C 1 ～ 4 アルキル、及びハロゲンから選択され；又は R 1 9 及び R 2 0 が組み合わさって、任意選択的に置換される C 3 ～ 6 シクロアルキル若しくは C 4 ～ 6 ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R²¹が、水素、C¹～4アルキル、ハロ置換C¹～4アルキル、及びハロゲンから選択される)の第1、第2、若しくは第3の実施形態に従う化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0024】

本発明の第16の実施形態は、式(Ie)：

【化11】



(Ie)

10

(式中：

R⁴が、CH₃、CD₃、-OCH₃、Cl、F、又はCF₃であり；

R⁵がR⁹であり；

R⁹が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C¹～4アルキル、C¹～4アルコキシ、ハロ置換C¹～4アルキル、ヒドロキシ置換C¹～4アルキル、オキソ、ニトリル、任意選択的に置換されるフェニル、NHR¹¹、-C(O)NHR¹²、C¹～4アルキル-C(O)OR¹²、及び-C(O)O-R¹²からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択的に置換される飽和C⁴～7ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記任意選択的に置換されるフェニルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、及びC¹～4アルキルからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で置換され；

20

R¹¹が、水素、C¹～4アルキル、-C(O)NH-R¹⁵、-C(O)R¹⁵、又はC⁰～3アルキル-C(O)O-R¹⁴であり；

R¹²が、水素、C¹～4アルキル、C³～6シクロアルキル、又はC¹～3アルキル-C(O)-NHR¹⁴であり；

R¹⁴が、水素又はC¹～4アルキルであり；

R¹⁵が、C³～6シクロアルキル、トリル、又はC¹～4アルキルであり；

30

R¹⁹が、水素、C¹～4アルキル、ハロ置換C¹～4アルキル、及びハロゲンから選択され；

R²⁰が、水素、C¹～4アルキル、及びハロゲンから選択され；又は、R¹⁹及びR²⁰が組み合わさって、任意選択的に置換されるC³～6シクロアルキル若しくはC⁴～6ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく；

R²¹が、水素、C¹～4アルキル、ハロ置換C¹～4アルキル、及びハロゲンから選択される)の第1、第2、若しくは第3の実施形態に従う化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0025】

本発明の第17の実施形態は、実施形態14～16に従う化合物：

40

(ここで、

R⁴が、CD₃又はCH₃である)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0026】

本発明の第18の実施形態は、実施形態14～16に従う化合物：

(ここで、

R⁴がFである)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0027】

本発明の第19の実施形態は、実施形態14～16に従う化合物：

(ここで、

R⁴がClである)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

50

【0028】

本発明の第20の実施形態は、実施形態14～16に従う化合物：

(ここで、

R4がCF3である)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0029】

本発明の第21の実施形態は、実施形態15に従う化合物：

(ここで、

ZがCH2である)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0030】

本発明の第22の実施形態は、実施形態15に従う化合物：

(ここで、

ZがOである)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0031】

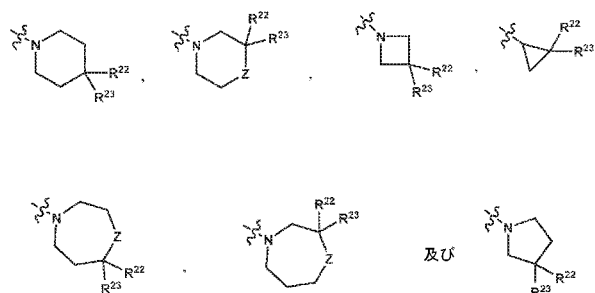
本発明の第23の実施形態は、実施形態14～22に従う化合物：

(ここで、

R5がR9であり；

R9が：

【化12】



10

20

からなる群から選択され、

R22が、水素、重水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、又はヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；

R23が、水素、クロロ、フルオロ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、若しくはヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；又はR22及びR23が組み合わさって、オキソを形成してもよい)、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

30

【0032】

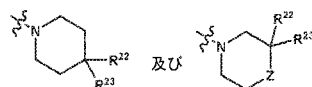
本発明の第24の実施形態は、実施形態14～22に従う化合物：

(式中：

R5がR9であり；

R9が：

【化13】



40

からなる群から選択され、

R22が、水素、重水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、又はヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；

R23が、水素、クロロ、フルオロ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、若しくはヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；又はR22及びR23が組み合わさって、オキソを形成してもよい)、又はその薬学的に許容できる塩を提

50

供する。

【0033】

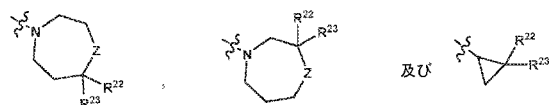
本発明の第25の実施形態は、実施形態14～22に従う化合物：

(ここで、

R5がR9であり；

R9が：

【化14】



10

からなる群から選択され、

R22が、水素、重水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、又はヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；

R23が、水素、クロロ、フルオロ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、若しくはヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；又はR22及びR23が組み合わさって、オキソを形成してもよい）、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0034】

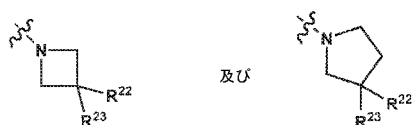
本発明の第26の実施形態は、実施形態14～22に従う化合物：

(ここで、

R5がR9であり；

R9が：

【化15】



20

からなる群から選択され、

R22が、水素、重水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、又はヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；

R23が、水素、クロロ、フルオロ、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロ置換C1～4アルキル、若しくはヒドロキシ置換C1～4アルキルであり；又はR22及びR23が組み合わさって、オキソを形成してもよい）、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

30

【0035】

本発明の第27の実施形態は：

N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；

N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((3'-フルオロ-5'-イソブトキシ-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；

40

N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；

N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；

N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；

50

N - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘプチル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - ((6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

N - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェノキシ) シクロペンタン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシアゼチン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

10

(S) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

メチル 1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート ;

メチル 1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート ;

1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

20

1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

シクロペンチル 1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート ;

tert - ブチル (1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバメート ;

N - ((6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド ;

30

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (4 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (4 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

tert - ブチル (1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) カルバメート ;

40

N - ((6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

N - ((6 - (4 - シアノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ -

50

3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(4-アミノ-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)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(4-アミノ-4-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)カルバメート;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-(3-シクロプロピルチオウレイド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

(R)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(6-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

tert-ブチル6-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル6-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド(単一の鏡像異性体1、知られていない絶対立体化学);

N-((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド(単一の鏡像異性体2、知られていない絶対立体化学);

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-オキソピペラ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 tert-ブチル4-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)
)シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-
 カルボキシレート;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(トランス-3-
 ヒドロキシシクロブチル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-
 1-カルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(シス-3-ヒド
 ロキシシクロブチル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-
 カルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(3-(トリフルオ
 ロメチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカ
 ルボキサミド;

メチル3-(4-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) シ
 クロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル
)-2, 2-ジメチルプロパノエート;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(モルフォリノ-d
 8) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(5-オキソ-1,
 4-ジアゼパン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキ
 サミド;

N-(6-(4-アミノピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル)-
 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;

tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)
)シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)-4-(フルオ
 ロメチル) ピペリジン-4-イル) カルバメート;

tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)
)シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4
 -イル) カルバメート;

N-(6-(5-シス-アミノ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル
)ピリジン-2-イル) スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)
 シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(2-ヒドロキシ
 プロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサ
 ミド;

(R)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(2-ヒ
 ドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カ
 ルボキサミド;

(S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(2-ヒ
 ドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カ
 ルボキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(2-ヒドロキシ
 プロピル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボ
 キキサミド;

1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(4-ヒドロキシ-
 4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-
 1-カルボキサミド;

tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)
)シクロプロパン-1-カルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)-3-メ
 チルアゼチジン-3-イル) カルバメート;

10

20

30

40

50

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (2 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (2 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(R) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (2 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

10

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (6 - トシル - 1 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (5 - クロロ - 2 - シクロヘキシルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

20

1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (6' - フルオロ - 4' - オキソ - 3' , 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4 , 2' - キノリン] - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((6 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

30

(R) - 1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(R) - 1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(R) - 1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

tert - ブチル (1 - (6 - (N - (1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート ;

40

(S) - 1 - (2 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) - 5 - メトキシフェノキシ) - N - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (2 - (トランス - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 , 5 - ジメチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

50

1 - (2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(R) - 1 - (2, 5 - ジメチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロペンタン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 - シクロペンチル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(R) - 1 - (2 - シクロペンチル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

10

1 - (2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(R) - N - ((6 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - イソブチル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - イソブチル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

20

(R) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - イソブチル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - イソブチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) フェノキシ) - N - ((6 - (2 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

30

(S) - 1 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - シクロプロピルフェノキシ) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - ((6 - ((2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチルシクロプロピル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

40

N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (5 - フルオロ - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパー - 1 - エン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

50

N-((6-(R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (R)-1-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパンカルボキサミド;
 1-(2-(シス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-((4-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 1-((4-クロロ-3'-イソプロトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-(2-(ベンゾフラン-6-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-((3',4-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-((4-クロロ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-((4-クロロ-4'-フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-((3'-(ジフルオロメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (R)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-(2-(ベンゾフラン-5-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル

10

20

30

40

50

) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル)-1-((4-メチル-2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-(5-クロロ-2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル) フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 N-((6-(4-アミノ-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) スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル)-1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 1-(2-((S)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド;
 (S)-1-(2-((4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 1-(2-((4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-1-(2-(シクロヘプチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-1-(2-((4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 1-(2-((4-(tert-ブチル) シクロヘキシル) オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 1-(2-((デカヒドロナフタレン-2-イル) オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-1-(2-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-1-(2-(2-シクロヘキシルエトキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-1-(5-クロロ-2-(イソペンチルオキシ) フェノキシ)-N-((6-(

10

20

30

40

50

3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

(S)-1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

(S)-1-(5-クロロ-2-(シクロペンチルオキシ)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブトキシ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

10

1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

(S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

(R)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

20

(S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(4-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

N-((6-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

30

tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート

1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;、鏡像異性体1

1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;、鏡像異性体2

40

1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

50

- 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- (R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (2 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- N - (6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- N - (6 - (4 - アミノ - 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) スルホニル) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロペンタン - 1 - カルボキサミド ;
- (R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロペンタン - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- 1 - (5 - クロロ - 2 - (2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (4 - ヒドロキシ - 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) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- 1 - (5 - クロロ - 2 - (2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) フェノキシ) - N - (6 - ((3 a R, 4 R, 6 a S) - 4 - ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;
- (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - (6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- 1 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) アミノ) - 5 - クロロフェノキシ) - N - (6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- 1 - (2 - ((1 s, 4 s) - 4 - (tert - ブチル) シクロヘキシル) アミノ) - 5 - クロロフェノキシ) - N - (6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- (R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (2 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) フェノ

キシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (3 - アザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (7 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 7 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (5 - クロロ - 2 - (3 , 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (2 - (3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 5 - クロロフェノキシ) - N - ((6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - ((4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) アミノ) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (3 , 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (6 , 6 - ジフルオロ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (5 - クロロ - 2 - (ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル) フェノキシ) - N - ((6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 - (2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (5 - クロロ - 2 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (4 - ヒドロキシ - 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) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (2 - (3 - (tert - ブトキシ) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - クロロフェノキシ) - N - ((6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (7, 7 - ジメチル - 6 - オキサ - 9 - アザスピロ [4. 5] デカン - 9 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (2 - (4 - (tert - ブチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロフェノキシ) - N - ((6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (7 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - ((1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

1 - (5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ス

10

20

30

40

50

ルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1 ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) ス
 ルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2 ;
 N- ((6- (8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリ
 ジン-2-イル) スルホニル) -1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン
 -1-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シ
 クロプロパン-1-カルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) ス
 ルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) ス
 ルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1 ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) ス
 ルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2 ;
 N- ((6-アミノピリジン-2-イル) スルホニル) -1- (2- (4, 4-ジメチル
 ピペリジン-1-イル) -5-メチルフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド
 ;
 N- ((6-アミノピリジン-2-イル) スルホニル) -1- (5-クロロ-2- (4,
 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド
 ;
 (S) -1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ
) -N- ((6- (3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル) ピリジン-2-
 イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (4-ヒドロキシ-4- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-
 1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (4- (ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) ス
 ルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 (S) -1- (2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) -5-メチルフェノキシ
) -N- ((6- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホ
 ニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- ((2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) スルホニル
) シクロプロパンカルボキサミド ;
 N- ((6- (4- (tert-ブチル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリ
 ジン-2-イル) スルホニル) -1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン
 -1-イル) フェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-
 ((6- (4-ヒドロキシ-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) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 N- ((6- (3H-スピロ [イソベンゾフラン-1, 4'-ピペリジン] -1'-イル)
 ピリジン-2-イル) スルホニル) -1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリ
 ジン-1-イル) フェノキシ) シクロプロパンカルボキサミド ;
 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N-

10

20

30

40

50

((6 - (4 - ヒドロキシ - 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) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

1 - (5 - クロロ - 2 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

(S) - 1 - ((2 - (4 , 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - ((6 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - (6 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 1 ;

10

N - ((6 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - (6 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 2 ;

1 - (2 - (6 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (4 - ヒドロキシ - 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) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 1 ;

20

1 - (2 - (6 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (4 - ヒドロキシ - 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) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 2 ;

N - ((6 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (6 - オキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 1 ;

N - ((6 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (6 - オキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 2 ;

30

N - ((6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (5 - オキサスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 1 ;

N - ((6 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (5 - オキサスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 2 ; 及び

1 - (2 - ((R) - 6 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

40

からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容できる塩若しくはその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 3 6 】

本発明の第 28 の実施形態は :

1 - (2 - ((S) - 6 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド ;

又はその薬学的に許容できる塩若しくはその薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 3 7 】

50

本発明の第 29 の実施形態は：

1 - (2 - ((S) - 6, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) - 5 -
メチルフェノキシ) - N - ((6 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピ
リジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；
又はその薬学的に許容できる塩若しくはその薬学的に許容できる塩である。

【0038】

本発明の第 30 の実施形態は：

(S) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ス
ルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (スピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキ
シ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；
又はその薬学的に許容できる塩若しくはその薬学的に許容できる塩である。

【0039】

本発明の第 31 の実施形態は：

(S) - N - ((6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) ス
ルホニル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル
) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；
又はその薬学的に許容できる塩若しくはその薬学的に許容できる塩である。

【0040】

本発明の第 32 の実施形態は：

1 - (2 - (シス - 4 - フルオロシクロヘキシル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((
6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホ
ニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド；
又はその薬学的に許容できる塩若しくはその薬学的に許容できる塩である。

【0041】

本発明の第 33 の実施形態は、第 1 ~ 32 の実施形態のいずれか 1 つの記載の化合物、又
はその薬学的に許容できる塩及び 1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体、又は希釈剤を
含む医薬組成物である。

【0042】

本発明の第 34 の実施形態は、実施形態 33 に記載の化合物、又はその薬学的に許容でき
る塩及び 1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体、又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0043】

本発明の第 35 の実施形態は、さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支
拡張剤、抗生物質、抗感染症薬、CFTR モジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、
実施形態 34 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩及び 1 つ又は複数の薬学的
に許容できる担体、又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0044】

本発明の第 36 の実施形態は、さらなる医薬品が、CFTR モジュレータから選択される
、実施形態 34 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩及び 1 つ又は複数の薬学
的に許容できる担体、又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0045】

本発明の第 37 の実施形態は、さらなる医薬品が、CFTR コレクタから選択される、実
施形態 34 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩及び 1 つ又は複数の薬学的に
許容できる担体、又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0046】

本発明の第 38 の実施形態は、さらなる医薬品が、CFTR ポテンシエータから選択され
る、実施形態 34 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩及び 1 つ又は複数の薬
学的に許容できる担体、又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0047】

本発明の第 39 の実施形態は、さらなる医薬品が、CFTR モジュレータ、及び CFTR
ポテンシエータである、実施形態 34 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩及

10

20

30

40

50

び1つ又は複数の薬学的に許容できる担体、又は希釈剤を含む医薬組成物である。

【0048】

本発明の第40の実施形態は、対象におけるCFTR媒介性疾患を処置する方法であって、実施形態1～32のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩又は実施形態33～39のいずれか1つに記載の医薬組成物を対象に投与することを含む方法である。

【0049】

CFTR媒介性疾患が、嚢胞性線維症、喘息、COPD、気腫及び慢性気管支炎から選択される、実施形態40に記載の処置方法を含む、本発明の第41の実施形態。

【0050】

CFTR媒介性疾患が、嚢胞性線維症、及びCOPDから選択される、実施形態40又は41に記載の処置方法を含む、本発明の第42の実施形態。

【0051】

CFTR媒介性疾患が嚢胞性線維症である、実施形態40又は41に記載の処置方法を含む、本発明の第43の実施形態。

【0052】

実施形態1～32のいずれか1つに記載の化合物又は実施形態33～39のいずれか1つに記載の医薬組成物の前に、それと同時に、又はその後に、1つ又は複数のさらなる医薬品を対象に投与することをさらに含む、実施形態40に記載の処置方法を含む、本発明の第44の実施形態。

【0053】

さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染症薬、CFTRモジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、実施形態44に記載の処置方法を含む、本発明の第45の実施形態。

【0054】

さらなる医薬品が、CFTRモジュレータから選択される、実施形態44に記載の処置方法を含む、本発明の第46の実施形態。

【0055】

さらなる医薬品が、CFTRポテンシエータから選択される、実施形態44に記載の処置方法を含む、本発明の第47の実施形態。

【0056】

さらなる医薬品が、CFTRモジュレータ及びCFTRポテンシエータから選択される、実施形態44に記載の処置方法を含む、本発明の第48の実施形態。

【0057】

CFTR調節が疾患の病変及び／又は症状に寄与する、動物における疾患を処置するための薬剤の製造における式(I)の化合物の使用を含む、本発明の第49の実施形態。

【0058】

嚢胞性線維症、喘息、COPD、気腫及び慢性気管支炎から選択されるCFTR媒介性疾患の処置に使用するための、第1～32の実施形態のいずれか1つの記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む、本発明の第50の実施形態。

【0059】

嚢胞性線維症及びCOPDから選択されるCFTR媒介性疾患の処置に使用するための、第1～32の実施形態のいずれか1つの記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む、本発明の第51の実施形態。

【0060】

嚢胞性線維症であるCFTR媒介性疾患の処置に使用するための、第1～32の実施形態のいずれか1つの記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む、本発明の第52の実施形態。

【0061】

特定の実施形態において、本発明は、前記化合物が、非経口的に投与される、上記の方法

10

20

30

40

50

に関する。

【0062】

特定の実施形態において、本発明は、前記化合物が、筋肉内に、静脈内に、皮下に、経口的に、肺内に、髄腔内に、局所的に又は鼻腔内に投与される、上記の方法に関する。

【0063】

特定の実施形態において、本発明は、前記化合物が、全身投与される、上記の方法に関する。

【0064】

特定の実施形態において、本発明は、前記対象が哺乳動物である、上記の方法に関する。

【0065】

特定の実施形態において、本発明は、前記対象が霊長類である、上記の方法に関する。

【0066】

特定の実施形態において、本発明は、前記対象がヒトである、上記の方法に関する。

【0067】

本明細書に記載される化合物及び中間体は、単離され、化合物それ自体で使用され得る。或いは、塩を形成することが可能な部分が存在する場合、化合物又は中間体は、単離され、その対応する塩として使用され得る。本明細書において使用される際、「塩(salt)」又は「塩(salts)」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「塩」は、特に、「薬学的に許容できる塩」を含む。「薬学的に許容できる塩」という用語は、典型的に生物学的に又は他の形で有害でない、本発明の化合物の生物学的効果及び特性を保持する塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ及び／又はカルボキシル基又はそれに類似の基の存在によって、酸塩及び／又は塩基塩を形成することが可能である。

【0068】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリネート、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩である。

【0069】

塩が由来し得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

【0070】

塩が由来し得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機及び有機塩基とともに形成され得る。

【0071】

塩が由来し得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表のⅠ～ⅩⅠⅠ列の金属が挙げられる。特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅に由来し；特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0072】

塩が由来し得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (cholineate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。

【0073】

塩は、塩基性又は酸性部分を含有する化合物から従来の化学的方法によって合成され得る。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論量の適切な塩基 (Na、Ca、Mg、又はK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など) と反応させることによって、又はこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製され得る。このような反応は、典型的に、水中若しくは有機溶媒中、又はこれらの混合物中で行われる。一般に、実施可能である場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。さらなる好適な塩のリストは、例えば、“Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 及びStahl及びWermuthによる“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出され得る。

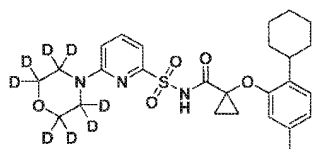
10

20

【0074】

式(I)の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技術によって、又は以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いた、添付の実施例及び調製に記載されるものと類似の方法によって調製され得る。例えば、本発明の化合物は、以下に示される重水素化形態で存在し得る。

【化16】



30

【0075】

本発明に係る薬学的に許容できる溶媒和物としては、結晶化の溶媒が、同位体で置換された、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOであり得るものが挙げられる。

【0076】

本発明の化合物が、キラル中心を含んでもよく、したがって様々な立体異性体で存在し得ることが当業者によって認識されよう。本明細書において使用される際、「光学異性体」又は「立体異性体」という用語は、本発明の所与の化合物について存在し得る様々な立体異性体形態のいずれかを指す。置換基が、炭素原子のキラル中心において結合され得ることが理解される。したがって、本発明は、化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー又はラセミ体を含む。

40

【0077】

「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体の対である。鏡像異性体の対の1:1混合物が、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合、ラセミ混合物を示すのに使用される。本発明の化合物の立体化学を示すとき、2つのキラル中心の公知の相対及び絶対配置を有する単一の立体異性体は、従来のRS系を用いて示され (例えば、(1S, 2S)); 公知の相対配置を有するが、絶対配置が不明である単一の立体異性体は、星印で示され (例えば、(1R*, 2R*)); ラセミ体は、2文字で示される (例えば、(1R, 2R)と(1S, 2S)とのラセミ混合物として(1R

50

S, 2RS); (1R, 2S)と(1S, 2R)とのラセミ混合物として(1RS, 2SR))。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像でない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴルド・プレローグR-S体系にしたがって指定される。化合物が純鏡像異性体である場合、各不斉炭素における立体化学は、R又はSのいずれかによって指定され得る。絶対配置が不明である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長で平面偏光を回転させる方向(右旋性又は左旋性)に応じて(+)又は(-)と示され得る。或いは、分割された化合物は、キラルHPLCによって、対応する鏡像異性体/ジアステレオマーについてそれぞれの保持時間によって定義され得る。

【0078】

本明細書に記載される化合物のいくつかは、1つ又は複数の不斉中心又は軸を含み、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び絶対立体化学について(R)-又は(S)-として定義され得る他の立体異性体を生じさせ得る。

【0079】

特に規定されない限り、本発明の化合物は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態及び中間体混合物を含む、全てのこのような可能な立体異性体を含むことが意図される。光学活性(R)-及び(S)-立体異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて調製されるか、又は従来の技術を用いて分割され得る(例えば、良好な分離を実現する適切な溶媒又は溶媒の混合物を用いた、DAICEL Corp.から入手可能なCHIRALPAK(登録商標)及びCHIRALCEL(登録商標)などのキラルSFC又はHPLCクロマトグラフィーカラムにおいて分離される)。化合物が二重結合を含む場合、置換基は、E又はZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は、シス-又はトランス-配置を有し得る。全ての互変異性体も、含まれることが意図される。

【0080】

薬理学及び実用性

本発明の化合物は、CFTR活性を調節することが分かっており、嚢胞性線維症及びCFTRにおける変異によって直接引き起こされないさらなる疾患、例えば、分泌性疾患及びCFTRによって媒介される他のタンパク質フォールディング疾患の処置に有用であり得る。これらとしては、限定はされないが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、ドライアイ疾患、及びシェーグレン症候群が挙げられる。

【0081】

COPDは、進行性であり、完全に可逆性でない気流制限によって特徴付けられる。気流制限は、粘液過分泌、気腫、及び細気管支炎に起因する。変異体又は野生型CFTRの活性化因子は、COPDにおいて一般的な粘液過分泌及び粘膜纖毛クリアランスの障害の処置の可能性を提供する。具体的に、CFTRにわたるアニオン分泌を増加させることは、粘膜に潤いを与え、纖毛間液粘度を最適化するために、気道表面液への体液輸送を促進し得る。これは、粘膜纖毛クリアランスの向上及びCOPDに関連する症状の減少につながり得る。

【0082】

ドライアイ疾患は、涙液産生の減少及び異常な涙液膜脂質、タンパク質及びムチンプロファイルによって特徴付けられる。ドライアイの多くの原因があり、そのうちのいくつかとしては、加齢、レーシック眼科手術、関節炎、薬剤、化学火傷/熱傷、アレルギー、並びに嚢胞性線維症及びシェーグレン症候群などの疾患が挙げられる。CFTRを介してアニオン分泌を増加させることは、角膜内皮細胞及び眼の周りの分泌腺からの体液輸送を促進して、角膜の水和を増大させ得る。これは、ドライアイ疾患に関連する症状を軽減するのに役立ち得る。

【0083】

シェーグレン症候群は、免疫系が、眼、口、皮膚、呼吸組織、肝臓、膵、及び消化管を含む体中の水分産生腺(moisture-producing gland)を攻撃する

10

20

30

40

50

自己免疫疾患である。症状としては、眼、口、及び膣の乾燥、並びに肺疾患が挙げられる。この疾患は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、及び多発性筋炎／皮膚筋炎にも関連している。欠陥のあるタンパク質輸送は、治療選択肢が限られた疾患を引き起こすと考えられる。CFTR活性の増強因子又は誘導因子は、疾患に侵された様々な器官を水和し、随伴症状の向上を助け得る。

【0084】

本発明の別の態様は、対象におけるCFTRの調節に関連する疾患、障害、又は病態の重症度を処置又は軽減するための方法であって、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0085】

特定の実施形態において、本発明は、CFTR活性の欠損に関与する病態、疾患、又は障害を処置する方法であって、式(I)の化合物を含む組成物を、その処置を必要とする対象、好ましくは、哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0086】

特定の実施形態において、本発明は、CFTRをコードする遺伝子の突然変異又は環境因子(例えば、喫煙)によるCFTR機能の低下に関連する疾患を処置する方法を提供する。これらの疾患としては、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、反復性気管支炎、急性気管支炎、先天性両側輸精管欠損(CBAVD)に起因する男性不妊症、先天性子宮・膣欠損(CAUV)に起因する女性不妊症、特発性慢性膵炎(ICP)、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性鼻副鼻腔炎、原発性硬化性胆管炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、糖尿病、ドライアイ、便秘、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(ABPA)、骨疾患(例えば、骨粗鬆症)、及び喘息が挙げられる。

【0087】

特定の実施形態において、本発明は、正常なCFTR機能に関連する疾患を処置するための方法を提供する。これらの疾患としては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎又はそれに関連する呼吸困難、反復性気管支炎、急性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎(慢性膵炎、再発性膵炎、及び急性膵炎を含む)、膵機能不全、先天性両側輸精管欠損(CBAVD)に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、肝疾患、気腫、遺伝性気腫、胆石、胃食道逆流疾患、胃腸悪性腫瘍、炎症性腸疾患、便秘、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、及び骨減少症が挙げられる。

【0088】

代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、嚢胞性線維症を処置する方法であって、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む組成物を前記哺乳動物に投与する工程を含む方法を提供する。

【0089】

本発明によれば、化合物又は医薬組成物の「有効用量」又は「有効量」は、上に列挙される疾患、障害又は病態の1つ又は複数の重症度を処置又は軽減するのに有効な量である。

【0090】

本発明の方法に係る、化合物及び組成物は、上に列挙される疾患、障害又は病態の1つ又は複数の重症度を処置又は軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を用いて投与され得る。

【0091】

本発明の化合物は、典型的に、医薬組成物(例えば、本発明の化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容できる担体)として使用される。本明細書において使用される際、「薬学的に許容できる担体」という用語は、当業者に公知であるように(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照)、一般に安全と認められる(generally recognized as safe)(GRAS)溶媒、分散媒、界面活性剤、酸化防止剤、保存料(例えば、抗菌剤、抗真菌薬)、等張剤、塩、保存料、薬剤安定剤、緩衝剤(例えば、マレイン酸、酒石酸、乳

10

20

30

40

50

酸、クエン酸、酢酸、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウムなど）など及びそれらの組合せを含む。任意の従来の担体が活性成分と適合しない場合を除いて、治療用組成物又は医薬組成物におけるその使用が想定される。本明細書の趣旨では、溶媒和物及び水和物が、本発明の化合物及び溶媒（すなわち、溶媒和物）又は水（すなわち、水和物）を含む考えられる医薬組成物である。

【0092】

製剤は、従来の溶解及び混合手順を用いて調製され得る。例えば、バルク薬剤原料（すなわち、本発明の化合物又は化合物の安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体又は他の公知の錯体形成剤との錯体））が、上述される賦形剤の1つ又は複数の存在下で、好適な溶媒に溶解される。本発明の化合物は、典型的に、薬剤の容易に制御できる投与量を提供し、見栄えが良く且つ扱いやすい製品を患者に与えるために、医薬品剤形に製剤化される。

10

【0093】

適用のための医薬組成物（又は製剤）は、薬剤を投与するのに使用される方法に応じて、様々な方法で包装され得る。一般に、分配用の物品は、適切な形態で医薬製剤の中に入れる容器を含む。好適な容器は、当業者に周知であり、瓶（プラスチック及びガラス）、サシェ、アンプル、ビニール袋、金属製シリンダーなどの材料を含む。容器は、パッケージの内容物に不注意に触れるのを防ぐために改ざん防止組合せ品（*ass e m b l a g e*）も含み得る。さらに、容器には、容器の内容物を説明するラベルが貼られている。ラベルは、適切な警告も含み得る。

20

【0094】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、一般に、非経口又は経口投与として使用するために製剤化される。

【0095】

例えば、本発明の経口用医薬組成物は、固体形態（限定はされないが、カプセル剤、錠剤、丸薬、粒剤、粉末剤又は坐薬を含む）、又は液体形態（限定はされないが、溶液、懸濁液又は乳剤を含む）で構成され得る。医薬組成物は、滅菌などの従来の製薬工程に供され得、及び／又は従来の不活性希釈剤、滑沢剤、又は緩衝剤、並びに保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝液などの補助剤を含有し得る。

【0096】

典型的に、医薬組成物は、

30

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン；
 - b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩又はカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール；錠剤についてはさらに、
 - c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、でんぷんペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン；必要に応じて、
 - d) 崩壊剤、例えば、でんぷん、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、又は発泡剤混合物；及び／又は
 - e) 吸収剤、着色剤、香味料及び甘味料
- と一緒に、活性成分を含む錠剤又はゼラチンカプセル剤である。

40

【0097】

錠剤は、当該技術分野において公知の方法にしたがって、フィルムコーティング又は腸溶コーティングされ得る。

【0098】

経口投与に好適な組成物は、錠剤、トローチ剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末剤又は粒剤、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤、又はシロップ若しくはエリキシル剤の形態の本発明の化合物を含む。経口使用向けの組成物は、医薬組成物の製造のための、当該技術分野において公知の任意の方法にしたがって調製され、このような組成物は、医薬品とし

50

て見栄えが良く且つ口当たりの良い製剤を提供するために、甘味料、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ又は複数の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容できる賦形剤との混合物中で活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシでんぷん、又はアルギン酸；結合剤、例えば、でんぷん、ゼラチン又はアカシア；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、又は消化管中での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって、より長い期間にわたって持続される作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされる。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などの時間遅延材料が用いられ得る。経口使用のための製剤は、硬ゼラチンカプセル剤（ここで、活性成分は、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合される）として、又は軟ゼラチンカプセル剤（ここで、活性成分は、水又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合される）として示され得る。

10

【0099】

非経口用組成物（例えば、静脈内（IV）製剤）は、水性等張性溶液又は懸濁液である。非経口用組成物は、滅菌され得、及び／又は保存剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤（*solution promoter*）、浸透圧を調節するための塩及び／又は緩衝液などの補助剤を含有し得る。さらに、それらは、他の治療的に有用な物質も含有し得る。組成物は、一般に、従来の混合、造粒又はコーティング方法のそれぞれにしたがって調製され、約0.1～75%、又は約1～50%の活性成分を含有する。

20

【0100】

対象（例えば、ヒト）において使用するための本発明の化合物又はその医薬組成物は、典型的に、約100mg/kg、75mg/kg、50mg/kg、25mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、5.0mg/kg、3.0mg/kg、1.0mg/kg、0.5mg/kg、0.05mg/kg又は0.01mg/kg以下であるが、好ましくは、約0.0001mg/kg以上の治療用量で、経口的に又は非経口的に投与される。注入によって静脈内に投与される場合、投与量は、静脈内（iv）製剤が投与される注入速度に応じて決まり得る。一般に、化合物、医薬組成物、又はそれらの組合せの治療的に有効な投与量は、対象の種、体重、年齢及び個々の病態、処置される障害若しくは疾患又はその重症度に応じて決まる。通常の技術を有する医師、薬剤師、臨床医又は獣医は、障害若しくは疾患を予防し、処置し、又は障害若しくは疾患の進行を抑制するのに必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

30

【0101】

上記の投与量特性は、有利には、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は摘出臓器、組織及びそれらの標本を用いて、インビトロ又はインビボ試験で実証可能である。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、水溶液の形態で、及びインビボで、例えば、懸濁液として又は水溶液中で、経腸的に、非経口的に、有利には、静脈内に適用され得る。インビトロでの投与量は、約10－3モル濃度及び10－9モル濃度の範囲であり得る。

40

【0102】

併用療法

場合によっては、本発明の化合物を、1つ又は複数の他の治療剤と組み合わせて、又は1つ又は複数の他の治療剤の前若しくは後に投与することが有利であり得る。本発明の化合物は、別々に、同じか又は異なる投与経路によって、又は他の薬剤と同じ医薬組成物中で一緒に投与され得る。治療剤は、例えば、化学化合物、ペプチド、抗体、抗体フラグメント又は核酸であり、これは、治療活性があるか、又は本発明の化合物と組み合わせて患者に投与される場合、治療活性を促進する。

【0103】

50

一実施形態において、本発明は、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式（I）の化合物及び少なくとも1つの他の治療剤を含む生成物を提供する。一実施形態において、治療は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態の処置である。複合製剤として提供される生成物は、同じ医薬組成物中で一緒に、式（I）の化合物及び他の治療剤を含むか、又は別個の形態、例えばキットの形態で式（I）の化合物及び他の治療剤を含む組成物を含む。

【0104】

一実施形態において、本発明は、式（I）の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択的に、医薬組成物は、上述されるように、薬学的に許容できる担体を含み得る。

【0105】

一実施形態において、本発明は、2つ以上の別個の医薬組成物（そのうちの少なくとも1つが、式（I）の化合物を含有する）を含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、容器、分割された瓶、分割された箔パッケージなどの、前記組成物を別々に保持するための手段を含む。このようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に典型的に使用されるように、ブリストアパックである。

【0106】

本発明のキットは、異なる剤形（例えば、経口及び非経口）を投与するため、異なる投与間隔で別個の組成物を投与するため、又は別個の組成物を互いに対して滴定するために使用され得る。服薬順守を助けるために、本発明のキットは、典型的に、投与のための指示を含む。

【0107】

本発明の併用療法において、本発明の化合物及び他の治療剤は、同じか又は異なる製造業者によって、製造及び／又は製剤化され得る。さらに、本発明の化合物及び他の治療剤は、組み合わせられて併用療法になり得る：（i）医師への併用製品の発表の前に（例えば、本発明の化合物及び他の治療剤を含むキットの場合）；（ii）投与の直前に医師自身によって（又は医師の指導の下で）；（iii）患者自身で（例えば、本発明の化合物及び他の治療剤の連続投与の際）。

【0108】

したがって、本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置するための式（I）の化合物の使用を提供し、ここで、薬剤は、別の治療剤とともに投与するために調製される。本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置するための別の治療剤の使用も提供し、ここで、薬剤は、式（I）の化合物とともに投与される。

【0109】

本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置する方法に使用するための式（I）の化合物も提供し、ここで、式（I）の化合物は、別の治療剤とともに投与するために調製される。本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置する方法に使用するための別の治療剤も提供し、ここで、他の治療剤は、式（I）の化合物とともに投与するために調製される。本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置する方法に使用するための式（I）の化合物も提供し、ここで、式（I）の化合物は、別の治療剤とともに投与される。本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置する方法に使用するための別の治療剤も提供し、ここで、他の治療剤は、式（I）の化合物とともに投与される。

【0110】

本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置するための式（I）の化合物の使用も提供し、ここで、患者は、前に（例えば24時間以内に）別の治療剤で処置されている。本発明は、C F T Rによって媒介される疾患又は病態を処置するための別の治療剤の使用も提供し、ここで、患者は、前に（例えば24時間以内に）式（I）の化合物で処置されている。

【0111】

10

20

30

40

50

一実施形態において、他の治療剤は、浸透圧剤（*osmotic agent*）、イオンチャンネル調節剤、粘液溶解薬、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗炎症薬及びCFT Rモジュレータから選択される。

【0112】

別の実施形態において、他の治療剤は、浸透圧剤、例えば、噴霧高張食塩水、デキストラン、マンニトール又はキシリトールである。

【0113】

別の実施形態において、他の治療剤は、粘液溶解薬、例えば、*Pulmozyme*（商標）である。

【0114】

別の実施形態において、他の治療剤は、気管支拡張剤、例えば、アルブテロール、硫酸メタプロテレノール、酢酸ビルブテロール、サルメテロール、インダカテロール又はテルブタリン硫酸塩であり；好適な気管支拡張剤としては、抗コリン作用薬及び抗ムスカリン作用薬、特に、イプラトロピウム臭化物、オキシトロピウム臭化物、グリコピロニウム塩又はチオトロピウム塩も挙げられる。

【0115】

別の実施形態において、他の治療剤は、抗ヒスタミン剤、例えば、セチリジン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェニルヒドラミンフェキソフェナジン塩酸塩、アクリバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン又はテルフェナジンである。

【0116】

別の実施形態において、他の治療剤は、抗生物質、例えばトブラマイシン（トブラマイシン吸入粉末を含む）、アジスロマイシン、カイストン（*cayston*）、アズトレオナム（アズトレオナムのエアロゾル化形態を含む）、アミカシン（そのリポソーム製剤を含む）、シプロフロキサシン（吸入による投与に好適なその製剤を含む）、レボフロキサシン（そのエアロゾル化製剤を含む）並びに2つの抗生物質の組合せ、例えば、ホスホマイシン及びトブラマイシンである。

【0117】

別の実施形態において、他の治療剤は、抗炎症薬、例えばイブプロフェン、ドコサヘキサエン酸、シルデナフィル、吸入グルタチオン、ピオグリタゾン、ヒドロキシクロロキン又はシンバスタチン；ステロイド、例えば、糖質コルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド又はフランカルボン酸モメタゾン；LTD 4アンタゴニスト、例えば、モンテルカスト又はザフィルカスト；PDE 4阻害剤、例えば、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、*Aliflo*（シロミラスト）、トフィミラスト、プマフェントリン（*Pumafentrine*）、リリミラスト、アプレミラスト、アロフィリン、アチゾラム（*Atizorame*）、オグレミラスト、又はテトミラストである。

【0118】

別の実施形態において、他の治療剤は、CFT Rモジュレータである。別の実施形態において、他の治療剤は、CFT Rポテンシエータである。別の実施形態において、他の治療剤は、CFT Rコレクタである。例示的なCFT Rモジュレータとしては、N-（2-（5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ）-4'-メチル-[4,5']ピチアゾリル-2'-イル）-ベンズアミド（*Corr-4a*）、N-（2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル）-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド（*Ivacafator*）、3-[6-（{[1-（2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル）シクロプロピル]カルボニル}アミノ）-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸（ルマカフトル）、1-（2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル）-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-（2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル）-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド（*VX-661*）、4-（3-（1-（

10

20

30

40

50

2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)イソキノリン-1-イル)安息香酸、N-(4-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド、3-[5-(2-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]安息香酸(アタルレン)、5, 7-ジヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)クロマン-4-オン(ゲニステイン)、N-(2-(tert-ブチル)-5-ヒドロキシ-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)フェニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(CTP-656)、N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(GLPG1837)、(5-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)カルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル水素ホスフェート(GLPG1837-ホスフェートプロドラッグ)、3-クロロ-4-(6-ヒドロキシキノリン-2-イル)安息香酸(N-91115)、4-(4R)-4-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド)-7-(ジフルオロメトキシ)クロマン-2-イル)安息香酸(ABBV2222)及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドが挙げられる。

10

20

【0119】

本発明の一実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩及びCFTRモジュレータを含む生成物が提供される。別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式(I)の化合物及びCFTRポテンシエータを含む生成物が提供される。別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式(I)の化合物、CFTRポテンシエータ及びCFTRコレクタを含む生成物が提供される。

【0120】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

30

【0121】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

40

【0122】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドを含む生成物が提供される。

50

【0123】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((S)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0124】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((R)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

10

【0125】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

20

【0126】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-((6-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0127】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-((6-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドを含む生成物が提供される。

30

【0128】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((S)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

40

【0129】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((R)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

50

ル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0130】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

10

【0131】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の、又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

20

【0132】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の、又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

30

【0133】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の、又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((S)-6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

40

【0134】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((R)-6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

50

【0135】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0136】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0137】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0138】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((S)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0139】

別の実施形態において、治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、1-(2-((R)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカ

10

20

30

40

50

ルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物が提供される。

【0140】

別の実施形態において、式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、C F T R モジュレータ及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0141】

別の実施形態において、式（I）の化合物、C F T R ポテンシエータ及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。さらに別の実施形態において、式（I）の化合物、C F T R コレクタ及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0142】

別の実施形態において、式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-5-（トリフルオロメチル）ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

10

【0143】

別の実施形態において、（S）-N-（（6-（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）-1-（5-メチル-2-（4-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）フェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-5-（トリフルオロメチル）ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

20

【0144】

別の実施形態において、（S）-N-（（6-（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）-1-（5-メチル-2-（スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）フェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-5-（トリフルオロメチル）ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0145】

別の実施形態において、1-（2-（（S）-6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）-5-メチルフェノキシ）-N-（（6-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-5-（トリフルオロメチル）ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

30

【0146】

別の実施形態において、1-（2-（（R）-6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）-5-メチルフェノキシ）-N-（（6-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-5-（トリフルオロメチル）ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

40

【0147】

別の実施形態において、式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、N-（2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル）-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0148】

50

別の実施形態において、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0149】

別の実施形態において、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

10

【0150】

別の実施形態において、1-(2-((S)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

20

【0151】

別の実施形態において、1-(2-((R)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0152】

別の実施形態において、式(I)の化合物又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、3-[6-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

30

【0153】

別の実施形態において、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、3-[6-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

40

【0154】

別の実施形態において、(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、3

50

ー [6- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -3-メチルピリジン-2-イル] 安息香酸又はその薬学的に許容できる塩及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物が提供される。

【0155】

別の実施形態において、1- (2- ((S) -6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチルフェノキシ) -N- ((6- ((S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N- (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、3- [6- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベン

10

【0156】

別の実施形態において、1- (2- ((R) -6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチルフェノキシ) -N- ((6- ((S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、N- (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド又はその薬学的に許容できる塩、3- [6- ({ [1- (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベン

20

【0157】

本発明の別の態様において、1つ又は複数の本発明の化合物及び本明細書に開示される組合せ相手を含むキットが提供される。代表的なキットは、(a) 本発明の化合物又はその薬学的に許容できる塩、(b) 例えば、上に示されるような少なくとも1つの組合せ相手を含み、ここで、このようなキットは、添付文書又は投与のための指示を含む他のラベルを含み得る。

【0158】

本発明の併用療法において、本発明の化合物及び他の治療剤は、同じか又は異なる製造業者によって、製造及び／又は製剤化され得る。さらに、本発明の化合物及び他の治療剤（又は医薬品）は、組み合わせられて併用療法になり得る：(i) 医師への併用製品の発表の前に（例えば、本発明の化合物及び他の治療剤を含むキットの場合）；(ii) 投与の直前に医師自身によって（又は医師の指導の下で）；(iii) 患者自身で（例えば、本発明の化合物及び他の治療剤の連続投与の際）。

30

【0159】

本発明の実施形態は、以下の実施例によって例示される。しかしながら、本発明の実施形態が、これらの実施例の特定の詳細に限定されず、その他の変形が公知であり、又は本開示を考慮して、当業者に明らかであることが理解されるべきである。

40

【0160】

定義：

本明細書において使用される際、「CFTR」は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子を表す。

【0161】

本明細書において使用される際、「突然変異」は、CFTR遺伝子又はCFTRタンパク質の突然変異を指し得る。「CFTR突然変異」は、CFTR遺伝子の突然変異を指し、「CFTR突然変異」は、CFTRタンパク質の突然変異を指す。遺伝子異常又は突然変異、又は一般に遺伝子中のヌクレオチドの変化が、その遺伝子から翻訳されるCFRタンパク質の突然変異をもたらす。

50

【0162】

本明細書において使用される際、「F508del突然変異」又は「F508del」は、CFTRタンパク質内の特異的な突然変異である。突然変異は、508位にアミノ酸フェニルアラニンのコドンを含む3つのヌクレオチドの欠失であり、このフェニルアラニン残基を欠くCFTRタンパク質をもたらす。

【0163】

本明細書において使用される際の「CFTRゲーティング突然変異」という用語は、主な欠陥が、正常なCFTRと比較して低いチャネル開口確率であるCFTRタンパク質の産生をもたらすCFTR突然変異を意味する (Van Goor, F., Hadida S. and Grootenhuys P., “Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis”, Top. Med. Chem. 3: 91~120 (2008))。ゲーティング突然変異は、限定はされないが、G551D、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P、及びG1349Dを含む。

10

【0164】

本明細書において使用される際、特定の突然変異、例えばF508delに対して「同型」である患者は、各対立遺伝子上に同じ突然変異を有する。

【0165】

本明細書において使用される際、特定の突然変異、例えばF508delに対して「異型」である患者は、一方の対立遺伝子上のこの突然変異、及び他方の対立遺伝子上の異なる突然変異を有する。

20

【0166】

本明細書において使用される際、「モジュレータ」という用語は、タンパク質などの生体化合物の活性を増大する化合物を指す。例えば、CFTRモジュレータは、CFTRの活性を増大する化合物である。CFTRモジュレータから得られる活性の増加は、後述されるコレクタ機構又はポテンシエータ機構を介するものであり得る。

【0167】

本明細書において使用される際、「CFTRコレクタ」という用語は、細胞表面における機能性CFTRタンパク質の量を増加させ、イオン輸送の促進をもたらす化合物を指す。

30

【0168】

本明細書において使用される際、「CFTRポテンシエータ」という用語は、細胞表面に位置するCFTRタンパク質のチャネル活性を増大させ、イオン輸送の促進をもたらす化合物を指す。

【0169】

本明細書において使用される際、本明細書において使用される際の「調節」という用語は、測定可能な量だけ増加又は減少させることを意味する。

【0170】

本明細書において使用される際、「誘導」という用語は、CFTR活性を誘導する場合、コレクタ、ポテンシエータ、又は他の機構のいずれによるかにかかわらず、CFTR活性を増大させることを指す。

40

【0171】

本明細書において使用される際、「喘息」は、内因性（非アレルギー性）喘息及び外因性（アレルギー性）喘息の両方、軽度の喘息、中等度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息及び細菌感染後に誘導される喘息が挙げられる。喘息の処置はまた、喘鳴症状を示しており、大きな医学的関心を集める確立された患者カテゴリーである「喘鳴乳幼児 (wheezing infant)」と診断されるか又は診断可能であり、現在、多くの場合、初期又は初期段階の喘息患者として特定される、例えば4歳又は5歳未満の対象の処理を包含するものと理解されるべきである。（便宜上、この特定の喘息症状は、「喘鳴乳幼児症候群 (wheezing-infant syndrome)」と呼ば

50

れる)。喘息の処置における予防効果は、症候性発作（例えば、急性喘息又は気管支収縮発作）の頻度又は重症度の低下、肺機能の改善又は気道過敏性の改善によって証明される。それは、他の対症治療、すなわち、症候性発作が起こったときにそれを抑制するか又は停止させるための又はそれを意図した治療、例えば、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド）又は気管支拡張剤の必要性の減少によってさらに証明され得る。喘息における予防効果は、特に、「モーニング・ディップ（morning dipping）」の傾向がある対象において明らかであり得る。「モーニング・ディップ」は、広く認められている喘息症候群であり、喘息患者のかなりの割合に共通し、例えば、およそ午前4～6時の間の数時間、すなわち、通常、何らかの前に投与された喘息の対症治療からかなり離れた時点での喘息発作によって特徴付けられる。

10

【0172】

「患者」、「対象」又は「個体」は、同義的に使用され、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを指す。この用語は、ヒトなどの哺乳動物を含む。典型的に、動物は哺乳動物である。対象は、例えば、霊長類（例えば、男性又は女性のヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類なども指す。特定の実施形態において、対象は霊長類である。好ましくは、対象はヒトである。

【0173】

本明細書において使用される際、「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」という用語は、所与の病態、症状、又は障害、又は疾患の軽減又は抑制、又は生物学的活性又は過程のベースライン活性の有意な減少を指す。

20

【0174】

本明細書において使用される際、任意の疾患若しくは障害を「処置する」、「処置すること」又は「処置」という用語は、疾患、病態、若しくは障害に対処することを目的とする患者の管理及びケアを指し、症状若しくは合併症の発生を防ぎ、症状若しくは合併症を軽減し、又は疾患、病態、若しくは障害をなくするための本発明の化合物の投与を含む。

【0175】

本明細書において使用される際、「処置」、「処置すること」という用語などは、一般に、CF若しくはその症状の改善又は対象におけるCF若しくはその症状の重症度の軽減を意味する。本明細書において使用される際の「処置」は、限定はされないが、以下を含む：（i）疾患又は障害を改善すること（すなわち、疾患又はその臨床症状の少なくとも1つの発生を遅くするか又は停止させるか又は軽減すること）；（ii）患者によって認識できないものを含む少なくとも1つの物理的パラメータを軽減又は改善すること；又は（iii）疾患又は障害の開始又は発生又は進行を予防するか又は遅らせること。（iiii）対象の増加した成長、増加した体重増加、肺内の粘液の減少、改善した脾臓及び／又は肝機能、肺感染症の症状の減少、及び／又は咳又は息切れの回数の減少。これらの病態のいずれかの重症度の改善又は軽減は、当該技術分野において公知の標準的な方法及び技術にしたがって容易に評価され得る。

30

【0176】

本明細書において使用される際、対象は、このような対象が、このような処置から生物学的に、医学的に又は生活の質において利益を得る場合（好ましくは、ヒト）、処置「を必要とする」。

40

【0177】

本明細書において使用される際、「共投与する」という用語は、個体の血液中の2つの活性剤の存在を指す。共投与される活性剤は、同時に又は連続して送達され得る。

【0178】

「併用療法」又は「と組み合わせて」又は「医薬品組合せ」という用語は、本開示に記載される治療学的病態又は障害を処置するための2つ以上の治療剤の投与を指す。このような投与は、一定比率の活性成分を有する単一のカプセル剤中など、ほぼ同時でのこれらの治療剤の共投与を包含する。或いは、このような投与は、各活性成分のための複数の容器、又は別個の容器中での共投与（例えば、カプセル剤、粉末、及び液体）を包含する。粉

50

末及び／又は液体は、投与の前に、再構成されるか又は所望の用量に希釈され得る。さらに、このような投与は、特定の期限なしで、互いに前後して、並行して、又は連続して投与される各タイプの治療剤の使用も包含する。いずれの場合も、治療計画は、本明細書に記載される病態又は障害を処置する際の薬剤組合せの有益な効果を提供する。

【0179】

本明細書において使用される際、「任意選択的に置換される」という語句は、「置換又は非置換」という語句と同義的に使用される。一般に、「任意選択的に置換される」という用語は、特定の置換基のラジカルによる所与の構造中での水素ラジカルの置換を指す。特定の置換基は、定義中並びに化合物の説明及びその実施例中で説明される。特に示されない限り、任意選択的に置換される基は、基の各置換可能な位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造中の2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置において同じか又は異なり得る。

10

【0180】

本明細書において使用される際、「C1～6アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を有する、完全に飽和した分枝鎖状又は非分枝鎖状炭化水素部分を指す。「C1～6アルキル」、「C1～4アルキル」及び「C1～2アルキル」という用語は、それに応じて解釈されるべきである。C1～6アルキルの代表例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びn-ヘキシルが挙げられる。同様に、アルコキシのアルキル部分（すなわち、アルキル部分）は、上記と同じ定義を有する。「任意選択的に置換される」と示される場合、アルカン基又はアルキル部分は、非置換であるか、又は1つ又は複数の置換基（一般に、パークロロ又はパーフルオロアルキルなどのハロゲン置換基の場合を除いて1～3つの置換基）で置換され得る。「ハロ置換アルキル」は、少なくとも1つのハロゲン置換を有するアルキル基を指す。

20

【0181】

本明細書において使用される際、「C1～4アルケニル」という用語は、1～4つの炭素原子、及び他の分子構成要素に付着する2つの開いた原子価を有する二価アルキル基を指す。アルキレンに付着される2つの分子構成要素は、同じ炭素原子上にあっても、異なる炭素原子上にあってもよい；ゆえに、例えば、プロピレンは、1,1-二置換、1,2-二置換、又は1,3-二置換であり得る3-炭素アルキレンである。別に定める場合を除き、アルキレンは、1～4つの炭素原子を有する部分を指す。アルキレンの代表的な例として、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、sec-ブチレン、イソブチレン、又はtert-ブチレンが挙げられるが、これらに限定されない。置換されたアルキレンは、1つ又は複数、例えば1つ、2つ、又は3つの置換基を含有するアルキレン基である；特に明記しない限り、適切且つ好ましい置換基が、アルキル基に適切且つ好ましいと記載される置換基から選択される。

30

【0182】

本明細書において使用される際、「C1～4アルコキシ」という用語は、酸素架橋を介して結合されたアルキル部分（すなわち、-O-C1～4アルキル基、ここで、C1～4アルキルが、本明細書において定義されるとおりである）を指す。アルコキシの代表例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。好ましくは、アルコキシ基は、約1～4つの炭素、より好ましくは、約1～2つの炭素を有する。「C1～2アルコキシ」という用語は、然るべく解釈されるべきである。

40

【0183】

本明細書において使用される際、「予め重水素化されたモルホリニル」という用語は、モルホリン-2,2,3,3,5,5,6,6-d8を指す。

【0184】

本明細書において使用される際、「C1～2アルキレン」という用語は、アルキルに由来する二価基を指す。

50

【0185】

本明細書において使用される際、「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり得る（置換基として好ましいハロゲンは、フッ素及び塩素である）。

【0186】

本明細書において使用される際、「ハロ置換C1～4アルキル」又は「ハロ-C1～4アルキル」という用語は、水素原子の少なくとも1つがハロ原子で置換された、本明細書において定義されるC1～4アルキル基を指す。ハロ-C1～4アルキル基は、モノハロ-C1～4アルキル、ジハロ-C1～4アルキル又はポリハロ-C1～4アルキル（パーハロ-C1～4アルキルを含む）であり得る。モノハロ-C1～4アルキルは、アルキル基内に1つのヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロを有し得る。ジハロ-C1～4アルキル及びポリハロ-C1～4アルキル基は、アルキル内に同じハロ原子の2つ以上又は異なるハロ基の組合せを有し得る。典型的に、ポリハロ-C1～4アルキル基は、最大で9、又は8、又は7、又は6、又は5、又は4、又は3、又は2つのハロ基を含有する。ハロ-C1～4アルキルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。パーハロ-C1～4アルキル基は、全ての水素原子がハロ原子で置換されたC1～4アルキル基を指す。

10

【0187】

本明細書において使用される際、「ハロ置換C1～4アルコキシ」又は「ハロ-C1～4アルコキシ」という用語は、水素原子の少なくとも1つがハロ原子で置換された、本明細書において上に定義されるC1～4アルコキシ基を指す。ハロ置換C1～4アルコキシの非限定的な例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、ジフルオロクロロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロプロポキシ、ジクロロエトキシ及びジクロロプロポキシなどが挙げられる。

20

【0188】

本明細書において使用される際、「ヒドロキシ置換C1～4アルキル」という用語は、水素原子の少なくとも1つがヒドロキシル基で置換された、本明細書において定義されるC1～4アルキル基を指す。ヒドロキシ置換C1～4アルキル基は、モノヒドロキシ-C1～4アルキル、ジヒドロキシ-C1～4アルキル又はポリヒドロキシ-C1～4アルキル（パーヒドロキシ-C1～4アルキルを含む）であり得る。モノヒドロキシ-C1～4アルキルは、アルキル基内に1つのヒドロキシル基を有し得る。ジヒドロキシ-C1～4アルキル及びポリヒドロキシ-C1～4アルキル基は、アルキル内に同じヒドロキシル基の2つ以上又は異なるヒドロキシル基の組合せを有し得る。典型的に、ポリヒドロキシ-C1～4アルキル基は、最大で9、又は8、又は7、又は6、又は5、又は4、又は3、又は2つのヒドロキシ基を含有する。ヒドロキシ置換C1～4アルキルの非限定的な例としては、ヒドロキシメチル、ジヒドロキシメチル、ペンタヒドロキシエチル、ジヒドロキシエチル、及びジヒドロキシプロピルが挙げられる。パーヒドロキシ-C1～4アルキル基は、全ての水素原子がヒドロキシ原子で置換されたC1～4アルキル基を指す。

30

40

【0189】

「オキソ」（=O）という用語は、二重結合によって炭素又は硫黄原子に結合された酸素原子を指す。例としては、カルボニル、スルフィニル、又はスルホニル基（-C(O)-、-S(O)-又は-S(O)2-）、例えば、ケトン、アルデヒド、又は酸の一部、エステル、アミド、ラクトン、又はラクタム基が挙げられる。

【0190】

「アリール又はC6～10アリール」という用語は、単環（例えば、フェニル）又は縮合環系（例えば、ナフタレン）を有する6員～10員芳香族炭素環式部分を指す。典型的なアリール基はフェニル基である。

50

【0191】

「ヘテロアリール又はC9～10ヘテロアリール」という用語は、単環式の、又は9～10員の二環式の融合芳香族環系（例えば、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、インドリル、インダゾリル、チエニル、フラニル、ベンゾフラニル、オキサゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール等）内に少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、又はそれらの組合せ）を含有する芳香族部分を指す。

【0192】

「C3～8シクロアルキル」という用語は、完全に飽和した3～8員の単環式炭素環（例えば、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、シクロヘプタン及びシクロオクタン）を指す。「C3～6シクロアルキル」という用語は、それに応じて解釈されるべきである。

10

【0193】

「C4～7ヘテロシクロアルキル」という用語は、硫黄、酸素及び／又は窒素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を含有する4～6個の環原子を有する完全に飽和した単環式環を指す。典型的な「C4～7ヘテロシクロアルキル」基としては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、1,4-ジチアニル、ピペラジニル、ピペリジニル、1,3-ジオキサラニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジチアニル、オキサチアニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル1,1ジオキシド、テトラヒドロチオピラン1,1-ジオキシド、1,4-ジアゼパム-5-one、又は1,4-ジアゼパニルが挙げられる。

20

【0194】

「C5～6ヘテロシクロアルケン」という用語は、部分的に飽和した単輪式非芳香環を指す。特に規定されない限り、複素環は、一般に、硫黄、酸素及び／又は窒素から独立して選択される1～2個のヘテロ原子（好ましくは、1又は2個のヘテロ原子）を含有する5員～6環である（例：1,2,3,6-テトラヒドロピリジン又は3,4-ジヒドロ-2H-ピラン）。

【0195】

本明細書において使用される際、「スピロシクロアルキル」という用語は、両方の環が1個の共通の原子を共有する2つの環系を意味する。スパイラル環の例として、スピロ[3.3]ヘプタン、スピロ[3.4]オクタン、スピロ[5.6]ドデカン、スピロ[5.5]ウンデカン、又はスピロ[2.5]オクタンが挙げられる。

30

【0196】

本明細書において使用される際、「スピロ環複素環」という用語は、2つの環系を意味し、双方の環は、1つの共通の原子を共有し、2つの環系は、硫黄、酸素、及び／又は窒素から独立して選択される1～2つのヘテロ原子を含有する。例として、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカニル、3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、7-アザスピロ[3.5]ノナン、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、8-アザスピロ[4.5]デカン、1-オキサー9-アザスピロ[5.5]ウンデカン-4-オン、1-オキサー4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、5-アザスピロ[2.5]オクタニル、4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタニル、5-オキサー2-アザスピロ[3.4]オクタニル、6-オキサー1-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、6-アザスピロ[2.5]オクタニル、2-アザスピロ[3.5]ノナニル、6-オキサー2-アザスピロ[3.5]ノナニル、6-オキサー9-アザスピロ[4.5]デカニル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカニル、及び3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカニルが挙げられ、スピロ環複素環は、フェニル環（例えば、スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン、3H-スピロ[

40

50

イソベンゾフラン-1, 4'-ピペリジニル]又は1'-H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-キノリン]-4'-(3'-H)-オン)に任意選択的に融合されてもよい。

【0197】

部分的に飽和した又は完全に飽和した複素環としては、エポキシ、アジリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、ジヒドロピリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、1H-ジヒドロイミダゾリル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、オキサジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1, 1-ジオキシド、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどの基が挙げられる。

10

【0198】

「縮合複素環又は7~10員縮合複素環」環という用語は、(1R, 6R)-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン、3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1H-ピラゾール、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、5-オキサスピロ[3.5]ノナニル又は3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの完全に飽和した基を含む。部分的に飽和した複素環は、複素環が、アリアル又はヘテロアリアル環(例えば、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、インドリニル(又は2, 3-ジヒドロインドリル)、2, 3-ジヒドロベンゾチオフェニル、2, 3-ジヒドロベンゾチアゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-b]ピラジニルなど)に縮合された基も含む。

20

【0199】

「薬学的に許容できる」という語句は、物質、組成物又は剤形が、製剤を構成する他の成分、及び/又はそれにより処置される哺乳動物と化学的に及び/又は毒物学的に適合しなければならないことを示す。

30

【0200】

特に規定されない限り、「本発明の化合物」という用語は、式(I)の化合物、並びに全ての立体異性体(ジアステレオ異性体及び鏡像異性体を含む)、回転異性体、互変異性体、同位体標識化合物(重水素置換を含む)、並びに本質的に形成された部分(例えば、多形、溶媒和物及び/又は水和物)を指す。塩を形成することが可能である部分が存在する場合、塩、特に、薬学的に許容できる塩が同様に含まれる。

【0201】

本明細書において使用される際、「a」、「an」、「the」という用語及び本発明の文脈において(特に、特許請求の範囲の文脈において)使用される同様の用語は、本明細書に特に示されない限り、又は文脈上明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を包含するものと解釈されるべきである。あらゆる例の使用、又は本明細書に示される例示的な文言(例えば「など」)は、本発明をより明らかにすることが意図されるに過ぎず、別に権利請求される本発明の範囲に限定を課すものではない。

40

【0202】

一実施形態において、単離された立体異性体としての実施例の化合物が提供され、ここで、化合物は、1つの立体中心を有し、立体異性体は、R配置にある。

【0203】

一実施形態において、単離された立体異性体としての実施例の化合物が提供され、ここで、化合物は、1つの立体中心を有し、立体異性体は、S配置にある。

【0204】

50

一実施形態において、単離された立体異性体としての実施例の化合物が提供され、ここで、化合物は、2つの立体中心を有し、立体異性体は、R R 配置にある。

【0205】

一実施形態において、単離された立体異性体としての実施例の化合物が提供され、ここで、化合物は、2つの立体中心を有し、立体異性体は、R S 配置にある。

【0206】

一実施形態において、単離された立体異性体としての実施例の化合物が提供され、ここで、化合物は、2つの立体中心を有し、立体異性体は、S R 配置にある。

【0207】

一実施形態において、単離された立体異性体としての実施例の化合物が提供され、ここで、化合物は、2つの立体中心を有し、立体異性体は、S S 配置にある。

【0208】

一実施形態において、実施例の化合物が提供され、ここで、化合物は、ラセミ混合物として1つ又は2つの立体中心を有する。

【0209】

本発明の中間体及び化合物が、様々な互変異性体で存在してもよく、全てのこのような形態が、本発明の範囲内に包含されることも可能である。「互変異性体」又は「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック（*prototropic*）互変異性体としても知られている）は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化などの、プロトンの移動を介した相互変換を含む。プロトン互変異性体の具体例は、プロトンが2つの環窒素間を移動し得るイミダゾール部分である。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再編成による相互変換を含む。

【0210】

一実施形態において、本発明は、遊離形態における、本明細書において定義される式（I）の化合物に関する。別の実施形態において、本発明は、塩形態における、本明細書において定義される式（I）の化合物に関する。別の実施形態において、本発明は、酸付加塩形態における、本明細書において定義される式（I）の化合物に関する。さらなる実施形態において、本発明は、薬学的に許容できる塩形態における、本明細書において定義される式（I）の化合物に関する。さらに他の実施形態において、本発明は、薬学的に許容できる酸付加塩形態における、本明細書において定義される式（I）の化合物に関する。さらに他の実施形態において、本発明は、遊離形態における、実施例の化合物のいずれか1つに関する。さらに他の実施形態において、本発明は、塩形態における、実施例の化合物のいずれか1つに関する。さらに他の実施形態において、本発明は、酸付加塩形態における、実施例の化合物のいずれか1つに関する。さらに他の実施形態において、本発明は、薬学的に許容できる塩形態における、実施例の化合物のいずれか1つに関する。さらに別の実施形態において、本発明は、薬学的に許容できる酸付加塩形態における、実施例の化合物のいずれか1つに関する。

【0211】

さらに、本発明の化合物（それらの塩を含む）はまた、それらの水和物の形態で得られるか、又はそれらの結晶化に使用される他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は、本質的に又は設計によって、薬学的に許容できる溶媒（水を含む）とともに溶媒和物を形成してもよく；したがって、本発明は、溶媒和及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」という用語は、1つ又は複数の溶媒分子との本発明の化合物（その薬学的に許容できる塩を含む）の分子複合体を指す。このような溶媒分子は、レシピエントに無害であることが知られている、医薬技術分野において一般的に使用されるもの、例えば、水、エタノールなどである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0212】

水素結合のための供与体及び／又は受容体として作用することが可能な基を含有する本発

10

20

30

40

50

明の化合物、すなわち、式（I）の化合物は、好適な共結晶形成剤とともに共結晶を形成することが可能であり得る。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって、式（I）の化合物から調製され得る。このような手順は、結晶化条件下で、式（I）の化合物を共結晶形成剤とともに、溶液中で粉碎、加熱、共昇華、共融、又は接触させ、それによって形成された共結晶を単離することを含む。好適な共結晶形成剤としては、国際公開第2004/078163号パンフレットに記載されるものが挙げられる。したがって、本発明は、さらに、式（I）の化合物を含む共結晶を提供する。

【0213】

本発明の化合物（その塩、水和物及び溶媒和物を含む）は、本質的に又は設計によって、多形を形成し得る。

10

【0214】

本発明の化合物は、特に、本明細書に含まれる説明を考慮して、化学の技術分野において周知のものと類似のプロセスを含む合成経路によって合成され得る。出発材料は、一般に、Sigma-Aldrichなどの商業的供給源から入手可能であり、又は当業者に周知の方法を用いて容易に調製される（例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1~19, Wiley, New York (1967~1999 ed.)、又はBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin（補遺を含む）（これもBeilsteinオンラインデータベースから入手可能）に一般に記載される方法によって調製される）。

20

【0215】

式（I）の化合物のさらなる任意選択的な還元、酸化又は他の官能化が、当業者に周知の方法にしたがって行われ得る。この文脈の範囲内で、文脈上特に示されない限り、本発明の化合物の特定の所望の最終生成物の成分でない容易に除去可能な基のみが、「保護基」と示される。このような保護基による官能基の保護、保護基それ自体、及びそれらの開裂反応は、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999、"The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981、"Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、及びH. -D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982などの標準的な参考文献に記載されている。保護基の特徴は、それらが、例えば加溶媒分解、還元、光分解によって或いは生理学的条件下で（例えば酵素的切断によって）容易に（すなわち、望ましくない二次反応の発生なしで）除去され得ることである。

30

40

【0216】

少なくとも1つの塩形成基を有する本発明の化合物の塩が、当業者に公知の方法で調製され得る。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、慣例的な方法で、例えば、化合物を、酸又は好適なアニオン交換試薬で処理することによって得られる。塩は、当業者に公知の方法にしたがって、遊離化合物に転化され得る。酸付加塩は、例えば、好適な塩基性薬剤による処理によって転化され得る。

50

【0217】

異性体の得られた混合物のいずれも、成分の物理化学的相違に基づいて、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶によって、純粋な又は実質的に純粋な幾何又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離され得る。

【0218】

不斉炭素原子を含有する化合物の場合、化合物は、個々の光学活性異性体で又はその混合物として、例えば、ラセミ体又はジアステレオマー混合物として存在する。ジアステレオマー混合物は、それらの物理化学的相違に基づいて、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶などの当業者に周知の方法によって、それらの個々のジアステレオ異性体に分離され得る。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸クロリドなどのキラル補助基）との反応によって、鏡像異性体混合物を、ジアステレオマー混合物に転化し、ジアステレオ異性体を分離し、個々のジアステレオ異性体を対応する純鏡像異性体に転化する（例えば、加水分解する）ことによって分離され得る。鏡像異性体はまた、市販のキラルHPLCカラムの使用によって分離され得る。

10

【0219】

本発明は、反応成分がそれらの塩又は光学的に純粋な材料の形態で使用される、本方法の任意の変形例をさらに含む。本発明の化合物及び中間体はまた、当業者に一般に知られている方法にしたがって、互いに転化され得る。

【0220】

例示目的で、以下に示される反応スキームが、本発明の化合物並びに主な中間体を合成するための可能な経路を示す。個々の反応工程のより詳細な説明については、以下の実施例の節を参照されたい。特定の出発材料及び試薬が、スキームに示され、後述されているが、他の出発材料及び試薬が、様々な誘導体及び／又は反応条件を提供するために容易に代用され得る。さらに、後述される方法によって調製される化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学を用いて、本開示を考慮してさらに変更され得る。

20

【0221】

一般的な合成方法

以下の例は、本発明を説明することを意図しており、本発明の制限であると解釈されるべきでない。温度は、摂氏度で与えられる。特に言及されなければ、蒸発は全て、減圧下で、典型的には約15 mm Hg ~ 100 mm Hg (= 20 ~ 133 mbar) の間で実行される。最終産物、中間体、及び出発物質の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析及び分光学的特徴、例えば、MS、IR、NMRによって確認される。用いられる略語は、当該技術における従来のものである。

30

【0222】

本発明の化合物の合成に利用した全ての出発物質、構築ブロック、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、及び触媒は、商業的に入手可能である、又は当業者に知られている有機合成方法によって生成され得る。さらに、本発明の化合物は、以下の例において示されるように、当業者に知られている有機合成方法によって生成され得る。

【0223】

略語：

用いられる略語は、当該技術における従来のもの、又は以下のものである。

40

【0224】

50

【表 1】

Ac:アセチル	HPLC: 高圧液体クロマトグラフィ
AcOH, HOAc: 酢酸	HRMS: 高分解能質量分析
aq.: 水性	LC 及び LCMS: 液体クロマトグラフィ及び液体クロマトグラフィ-質量分析
app. q: 見かけのカルテット	m: マルチプレット
Ar: 芳香族	M 及び mM: モーラー及びミリモーラー
ADME: 吸収、分布、代謝、及び排泄	μ L, mL 及び L: マイクロリットル、ミリリットル、及びリットル
Alloc: アリルオキシカルボニル保護基	Me: メチル
Boc: <i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル	MeCN: アセトニトリル
BOP: ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	MeOH: メタノール
Bn: ベンジル	mg: ミリグラム
BPR: 背圧レギュレータ	min(s): 分
br: 広い	m/z: 質量対チャージ比
<i>n</i> -BuLi: <i>n</i> -ブチルリチウム	MS: 質量
Cbz: カルボキシベンジル	N: リットルあたり当量
<i>m</i> CPBA: 3-クロロ過安息香酸	nm: ナノメートル
DCC: ジシクロヘキシルカルボジイミド	NMU: <i>N</i> -ニトロソ- <i>N</i> -メチル尿素
EDCI: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	NMR: 核磁気共鳴
EGTA: エチレンジグリコール四酢酸	o/n: 一晚
calc: 算出	PBS: リン酸緩衝生理食塩水, pH7.4
d: ダブルレット; dd: ダブルレットのダブルレット	PFA: パーフルオロアルコキシ(フルオロポリマー)
DAST: 三フッ化ジエチルアミノ硫黄	ppm: 100 万分の1
DCC: <i>N,N'</i> -ジシクロヘキシルカルボジイミド	Ph: フェニル
DCE: ジクロロエタン	PyBOP: (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
DCM: ジクロロメタン	q: カルテット
DIAD: アゾジカルボン酸ジイソプロピル	rt, RT: 室温
Diox: 1,4-ジオキサン	rpm: 毎分回転数
DMAP: 4-(ジメチルアミノ)ピリジン	s: シングレット
DMEM: ダルベッコ改変イーグル培地	SFC: 超臨界流体クロマトグラフィ
DMF: <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	t: トリプレット
DMPA: 3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパン酸	TBAB: テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムブロミド

10

20

30

【 0 2 2 5 】

【表 2】

DMSO: ジメチルスルホキシド	
DIPEA: <i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン	TBME: <i>tert</i> -ブチルメチルエーテル
Dppf: 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	TEA: トリエチルアミン
dppp: 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン	TFA: トリフルオロ酢酸
EDC 又は EDCI: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	TFAA: トリフルオロ酢酸
ESI-MS: エレクトロスプレーイオン化質量分析	THF: テトラヒドロフラン
Et 及び EtOAc: エチル及び酢酸エチル	2-MeTHF: 2-メチルテトラヒドロフラン
h, hr: 時間	Ts: トシル
HATU: <i>O</i> -(7-アゾ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	UHP: 過酸化尿素水素
HEK293: ヒト胚腎293細胞	wt: 重量
HEPES: 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	
HOAt: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	

40

【 0 2 2 6 】

50

分析方法

ESI-MSデータ（本明細書において単にMSとして報告される）が、Waters System（Acquity UPLC及びMicromass ZQ質量分析計）を用いて報告され；報告される全ての質量は、特に記録されない限り、プロトン化親イオンの m/z である。

【0227】

LC/MS：

サンプルを、MeCN、DMSO又はMeOHなどの好適な溶媒に溶解させ、自動化されたサンプルハンドラーを用いて、カラムに直接注入する。以下の方法の1つを用いて、分析を行う。

10

【0228】

分析LCMSHPLC条件：

条件1：

Waters Acquity UPLCシステム：

－脱ガス装置を備えたAcquityバイナリグラジエントマネージャ

－Acquityダイオードアレイ検出器

Leap Technologies HTS Palオートサンプラ

Waters Waters SQD質量分析計

HPLCカラム：Waters Acquity C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 30 mm移動相：（A）H₂O + 0.05%のTFA及び（B）アセトニトリル + 0.05%のTFA

20

勾配：1 mL / 分、0.1分にわたって初期の5%のB、1.5分にわたって95%のBに増加、1.6分まで保持、次に1.7の時点で100%のBへ、1.9分の時点まで5%のBに戻し、2.25の時点での実行の終了まで。

MS走査：0.4秒で180～800 amu

ダイオードアレイ検出器：214.0 nm～400 nm

【0229】

条件2：

Waters Acquity UPLCシステム：

－脱ガス装置を備えたAcquityバイナリグラジエントマネージャ

30

－50℃に設定されたAcquityカラムコンパートメント

－Acquityダイオードアレイ検出器

Leap Technologies HTS Palオートサンプラ

Antek 化学発光窒素検出器（CLND）

Waters ZQ2000質量分析計

HPLCカラム：Thermo Synchronis C18 30 $\times$ 2.1 mm移動相：（A）95%のH₂O / 5%のMeOH / IPA（75 / 25、v / v） + 0.05%のギ酸、（B）MeOH / IPA（75 / 25、v / v） + 0.035%のギ酸

勾配：0.4 mL / 分、1.0分にわたって初期の2%のB、2.5分にわたって95%のBに増加、4.0分まで、4.25分の時点まで2%のBに戻し、5.0の時点での実行の終了まで。

40

MS走査：1秒で150～1000 amu

ダイオードアレイ検出器：190 nm～400 nm

【0230】

条件3：

Waters Acquity UPLCシステム

Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 $\times$ 30 mm（Part #：186002349）

流量：1 mL / 分

温度：55℃（カラム温度）

50

移動相の組成：

A：水中0.05%のギ酸。

B：メタノール中0.04%のギ酸。

【0231】

【表3】

勾配:

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0	1.000	95.0	5.0
0.10	1.000	95.0	5.0
0.50	1.000	20.0	80.0
0.60	1.000	5.0	95.0
0.80	1.000	5.0	95.0
0.90	1.000	95.0	5.0
1.15	1.000	95.0	5.0

10

【0232】

条件4：

Waters Acquity UPLCシステム：

20

－脱ガス装置を備えたAcquityバイナリグラジエントマネージャ

－Acquityダイオードアレイ検出器

Waters サンプルマネージャ

Waters SQD質量分析計

HPLCカラム：Waters ACQUITY UPLC BEH C18、130 Å、1.7 μm、2.1 mm×50 mm－50℃

移動相：(A) H₂O＋0.1%のギ酸及び(B) アセトニトリル＋0.1%のギ酸

ダイオードアレイ検出器：214.0 nm～400 nm

【0233】

【表4】

30

勾配:

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0	1.000	98.0	2.0
0.06	1.000	98.0	2.0
1.76	1.000	2.0	98.0
2.06	1.000	2.0	98.0
2.50	1.000	98.0	2.0

【0234】

40

条件5：

Waters Acquity UPLCシステム：

－脱ガス装置を備えたAcquityバイナリグラジエントマネージャ

－Acquityダイオードアレイ検出器

Waters サンプルマネージャ

Waters LCT Premier飛行時間型質量分析計

HPLCカラム：ACQUITY UPLC BEH C18、130 Å、1.7 μm、2.1 mm×50 mm－50℃

移動相：(A) H₂O＋0.1%のギ酸及び(B) アセトニトリル＋0.1%のギ酸

MS走査：0.4秒で180～800 amu

50

ダイオードアレイ検出器：214.0 nm～400 nm

【0235】

【表5】

勾配:

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0	1.000	98.0	2.0
7.50	1.000	2.0	98.0
7.90	1.000	2.0	98.0
8.05	1.000	98.0	2.0

10

【0236】

条件6:

Waters Acquity UPLCシステム:

—脱ガス装置を備えたAcquityバイナリグラジエントマネージャ

—Acquityダイオードアレイ検出器

Waters サンプルマネージャ

Waters SQD質量分析計

HPLCカラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18、130 Å、1.7 μm、2.1 mm×50 mm—50 °C

20

移動相: (A) H₂O + 5 mMの水酸化アンモニウム及び (B) アセトニトリル + 5 mMの水酸化アンモニウム

ダイオードアレイ検出器: 214.0 nm～400 nm

【0237】

【表6】

勾配:

時間 (分)	流量 (mL/分)	%A	%B
0	2.000	2.0	98.0
1.00	2.000	98.0	2.0
1.30	2.000	98.0	2.0

30

【0238】

条件7:

Agilent Technologies 1200 Series Instrument:

HPLCカラム: Waters Acquity HSS T3 C18、1.8 μm、2.1 mm×50 mm—60 °C

移動相: (A) H₂O + 0.035% TFA及び (B) アセトニトリル + 0.035% TFA

40

ダイオードアレイ検出器: 214.0 nm～400 nm

MS走査: 100～800 amu

勾配: 0.9 mL/分; 2.25分の総ランタイム; 1.35分以内に10%B～100%B; 100%Bで0.5分; 10%Bで0.4分

【0239】

NMR: プロトンスペクトルが: 5 mmのQNP Cryoprobeを備えたBruker AVANCE II 400 MHz; 5 mmのQNPを備えたBruker AVANCE III 500 MHz; 5 mmのDCH Cryoprobeを備えたBruker AVANCE III 400 MHz; cryo-QNP (1H、19F、13C、及び31P)を備えたAvance 400、及びZ-勾配、オペレーティングTo

50

pspin 2.1ソフトウェア;スマートプローブ(1H、19F、13C、及び31P)を備えたAdvance III 500、及びZ-勾配、オペレーティングTops pin 3.2ソフトウェア;5mm ASWプローブを備えたVARIAN 300MHz (Mercury)に、又は、特に明記しない限り、5mm ATBプローブを備えたVARIAN 400MHzに記録される。化学シフトが、ジメチルスルホキシド(δ 2.50)、クロロホルム(δ 7.26)、メタノール(δ 3.34)、又はジクロロメタン(δ 5.32)に対して、ppmで報告される。少量の乾いたサンプル(2~5mg)が、適切な重水素化溶媒(1mL)中に溶解される。

【0240】

HPLC精製方法:

条件1:

Waters 分取HPLC:

- Waters 2767オートサンブラ
- Waters 2545バイナリグラジエントモジュール
- Watersダイオードアレイ検出器
- Waters質量分析計
- Waters 515 HPLCポンプ

HPLCカラム:Waters XBridge C18 5 μ m 30 $\times$ 50mm

移動相:水/アセトニトリル、10mMのNH₄OH 75mL/分1.5mLの注入を伴う

水/アセトニトリル、0.1%のギ酸 75mL/分1.5mLの注入を伴う

PDA:200nm~600nm

質量範囲:100~1250

勾配:

方法1:5%~20%のACN 3.5分の勾配

方法2:10%~30%のACN 3.5分の勾配

方法3:15%~40%のACN 3.5分の勾配

方法4:25%~50%のACN 3.5分の勾配

方法5:35%~60%のACN 3.5分の勾配

方法6:45%~70%のACN 3.5分の勾配

方法7:55%~80%のACN 3.5分の勾配

方法8:65%~95%のACN 3.5分の勾配

【0241】

条件2:

分取HPLC用のAgilent technologies 1200シリーズシステム

-脱ガス装置を備えたバイナリグラジエント

-フォトダイオードアレイ検出器

1290-Infinity 8バルブオートコレクションを備えたAgilent 1200オートサンブラ。

Shimadzu LC2020シングル四重極質量分析計、並びにAPI 2000及びAPI 3000 Triple Quad質量分析計。

HPLCカラム:Phenomenex Gemini NX 5 μ m C18 110A AXIA 21.2mm $\times$ 150mm

移動相1:水中0.05%のギ酸(A)及びアセトニトリル(B)

移動相2:水中0.1%のギ酸(A)及びアセトニトリル(B)

グラジエント時間:2mL/分、初期の30%のB、0.5分30%、2.5分95%及び3.0分30%(3.0分の実行時間)

MS走査:0.4秒で100~1000

ダイオードアレイ検出器:214.0nm~400nm

【0242】

条件 3 :

分取HPLC用のAgilent technologies 1200シリーズシステム
ー脱ガス装置を備えたバイナリグラジエント

ーフォトダイオードアレイ検出器

1290-Infinity 8バルブオートコレクションを備えたAgilent 1200オートサンブラ。

Shimadzu LC2020シングル四重極質量分析計、並びにAPI 2000及びAPI 3000 Triple Quad質量分析計。

HPLCカラム: Agilent Eclipse Zorbax XDB C18 150×4.6mm 5µm

移動相1: 水中0.05%のギ酸(A)及びアセトニトリル(B)

移動相2: 水中0.2%の酢酸アンモニウム(A)及びアセトニトリル(B)

グラジエント時間: 2mL/分 初期の30%のB、0.5分30%、2.5分95%及び3.0分30%(3.0分の実行時間)

MS走査: 0.4秒で100~1000

ダイオードアレイ検出器: 214.0nm~400nm

【0243】

条件 4 :

分取HPLC用のAgilent technologies 1200シリーズシステム
ー脱ガス装置を備えたバイナリグラジエント

ーフォトダイオードアレイ検出器

1290-Infinity 8バルブオートコレクションを備えたAgilent 1200オートサンブラ。

Shimadzu LC2020シングル四重極質量分析計、並びにAPI 2000及びAPI 3000 Triple Quad質量分析計。

HPLCカラム: Phenomenex Luna C18 250×4.6mm 5µm

移動相: 水中0.05%のギ酸(A)及びアセトニトリル(B)

グラジエント時間: 2mL/分 初期の30%のB、0.5分30%、2.5分95%及び3.0分30%(3.0分の実行時間)

MS走査: 0.4秒で100~1000

ダイオードアレイ検出器: 214nm~400nm

【0244】

条件 6 :

分取HPLC用のAgilent technologies 1200シリーズシステム
ー脱ガス装置を備えたバイナリグラジエント

ーフォトダイオードアレイ検出器

1290-Infinity 8バルブオートコレクションを備えたAgilent 1200オートサンブラ。

Shimadzu LC2020 Single Quad質量分析計、並びにAPI 2000及びAPI 3000 Triple Quad質量分析計。

HPLCカラム: Kinetex Evo C18 150×4.6mm 5µm

移動相: 水中0.1%ギ酸(A)及びアセトニトリル(B)

グラジエント時間: 2mL/分 初期の30%B、0.5分30%、2.5分95%、及び3.0分30%(3.0分の実行時間)

MS走査: 0.4秒で100~1000

ダイオードアレイ検出器: 214.0nm~400nm

【0245】

条件 7 :

分取HPLC用のAgilent technologies 1200シリーズシステム
ー脱ガス装置を備えたバイナリグラジエント

10

20

30

40

50

ーフォトダイオードアレイ検出器

1290-Infinity 8バルブオートコレクションを備えたAgilent 1200オートサンプラ。

Shimadzu LC2020シングル四重極質量分析計、並びにAPI 2000及びAPI 3000 Triple Quad質量分析計。

HPLCカラム：COLUMN：Zorbax XDB C18 150×21.2mm 5µm

移動相：水中0.05%の水酸化アンモニウム（A）及びアセトニトリル（B）

グラジエント時間：2mL／分 初期の30%のB、0.5分30%、2.5分95%及び3.0分30%（3.0分の実行時間）

MS走査：0.4秒で100～1000

ダイオードアレイ検出器：214.0nm～400nm

【0246】

キラル分離：

条件1：

Agilent Aurora SFC Agilent 1260システム

キラルカラム：21×250mm IC

相：3µm 4.6×50mm chiralPak IC

分取条件：80g／分、82／18 CO₂／MeOH+0.45% IPA、125バー、30℃

流量：2mL／分

温度：30℃

実行時間：2.8分のスタックインジェクション、6.5分の溶出時間

【0247】

条件2：

Agilent Aurora SFC Agilent 1260システム

キラルカラム：21×250mm ASH

相：3µm 4.6×50mm AS

分取条件：80g／分、85／15 CO₂／MeOH+0.45% IPA、100バー、30℃

流量：2mL／分

温度：30℃

実行時間：17分のスタックインジェクション、25分の溶出時間

【0248】

条件3：

Agilent 1260 Infinityシリーズ

キラルカラム：20×250mm ChiralPak IA、5.0µ

分取条件：ヘキサン（A）及びIPA中0.1% TFA（B）

流量：15mL／分

アイソクラティック：85：15（A／B）

温度：30℃

実行時間：30分のスタックインジェクション、22分のピーク溶出、30分の実行時間

【0249】

条件4：

Agilent 1260 Infinityシリーズ

キラルカラム：20×250mm ChiralPak IC、5.0µ

分取条件：ヘキサン（A）及び1：1 MeOH／EtOH中0.1% TFA（B）

流量：15mL／分

アイソクラティック：70：30（A／B）

温度：30℃

10

20

30

40

50

実行時間：30分のスタックインジェクション、22分のピーク溶出、30分の実行時間

【実施例】

【0250】

【表7】

番号	化合物名
1-1	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
1-2	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((3'-フルオロ-5'-イソプロトキシ-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
1-3-1	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(トランスジアステレオマー1)
1-3-2	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(トランスジアステレオマー2)
1-4	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
1-5	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
1-6	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘプチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
1-7	N-((6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
1-8	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボキサミド
2-1	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-2	(S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-3	メチル 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート
2-4	メチル 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート
2-5	1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸
2-6	1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸
2-7	1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート

10

20

30

【0251】

40

50

【表 8】

番号	化合物名
2-8	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(<i>N</i> -(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート
2-9	<i>N</i> -((6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-10	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-11	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-(3-シクロプロピルウレイド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-12	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(<i>N</i> -(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート
2-13	<i>N</i> -((6-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-14	1-(6-(<i>N</i> -(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキサミド
2-15	<i>N</i> -((6-(4-シアモ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-16	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-17	<i>N</i> -((6-(4-アミノ-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)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-18	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-19	<i>N</i> -((6-(4-アミノ-4-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-20	<i>N</i> -((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-21	<i>N</i> -((6-(1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-22	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(<i>N</i> -(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)カルバメート
2-23	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-(3-シクロプロピルチオウレイド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-24	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(<i>N</i> -(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート
2-25	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

【 0 2 5 2 】

40

50

【表 9】

番号	化合物名
2-26	(R)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-27	N-((6-(3-アミノ-3-メチルピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-28	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(6-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-29	tert-ブチル 6-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート
2-30	tert-ブチル 6-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート
2-31	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(ビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-32-1	N-((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド(単一の鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学)
2-32-2	N-((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド(単一の鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学)
2-33	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-オキソビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-34	tert-ブチル 4-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ビペラジン-1-カルボキシレート
2-35	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((トランス-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-36	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((シス-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-37	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(トリフルオロメチル)ビペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-38	メチル 3-(4-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ビペラジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート
2-39	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(モルフォリノ-d ₈)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-40	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-41	N-((6-(4-アミノビペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
2-42	tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-(フルオロメチル)ビペリジン-4-イル)カルバメート

10

20

30

【 0 2 5 3 】

40

50

【表 10】

番号	化合物名
2-43	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(<i>N</i> -(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート
2-44	<i>N</i> -((6-(5-シス-アミノ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-45	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-46	(<i>R</i>)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-47	(<i>S</i>)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-48	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-((2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
2-49	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-50	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(<i>N</i> -(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート
2-51	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-52	(<i>S</i>)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-53	(<i>R</i>)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-54	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-55	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-56	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(6-トシル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
2-57	1-(5-クロロ-2-シクロヘキシルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
3-1	1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(6'-フルオロ-4'-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,2'-キノリン]-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
3-2	(<i>S</i>)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -((6-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

【0254】

30

40

50

【表 1 1】

番号	化合物名
3-3-1	(R)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
3-3-2	1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学
3-4	(R)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
3-5	(R)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
3-6	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(N-(1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート
3-7	(S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-1	1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-2	(S)-1-(2,5-ジメチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-3	1-(2-(3-ジフルオロシクロブチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
4-4	(R)-1-(2,5-ジメチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロペンタン-1-カルボキサミド
4-5	(S)-1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-6	(R)-1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-7	1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-8	(R)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-9	(S)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-10	(R)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-11	(S)-1-(5-クロロ-2-イソブチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-12	1-(5-クロロ-2-(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

20

30

【 0 2 5 5 】

40

50

【表 1 2】

番号	化合物名
4-13	(R)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-14	(S)-1-(2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-15	(S)-1-(5-クロロ-2-シクロプロピルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-16	(S)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-17	N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-18	1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-19	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-20	N-((6-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-21	(R)-1-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-22	N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパンカルボキサミド
4-23	1-(2-(シス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-24	1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-24-1	1-(2-(S)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
4-24-2	1-(2-(R)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-1	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-2	(S)-1-((4-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-3	1-((4-クロロ-3'-イソプロトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

20

30

【 0 2 5 6 】

40

50

【表 13】

番号	化合物名
5-4	(S)-1-(2-(ベンゾフラン-6-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-5	(S)-1-((3',4-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-6	(S)-1-((4-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-7	(S)-1-((4-クロロ-4'-フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-8	N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-9	(S)-1-((3'-(ジフルオロメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-10	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-11	(R)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-12	(S)-1-(2-(ベンゾフラン-5-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-13	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-14	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-2-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-15	(S)-1-(5-クロロ-2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
5-16	N-((6-(4-アミノ-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)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
6-1	(S)-1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-2	N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
6-3	(S)-1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
6-4	(S)-1-(2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-5	1-(2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-6	(S)-1-(2-(シクロヘプチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

【0257】

40

50

【表 1 4】

番号	化合物名
6-7	(S)-1-(2-((4-(<i>tert</i> -ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-8	1-(2-((4-(<i>tert</i> -ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-9	1-(2-((デカヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-10	(S)-1-(2-((2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-2-イル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-11	(S)-1-(2-(2-シクロヘキシルエトキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-12	(S)-1-(5-クロロ-2-(イソペンチルオキシ)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-13	(S)-1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-14	(S)-1-(5-クロロ-2-(シクロペンチルオキシ)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
6-15	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブトキシ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
7-1	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
7-2-1	(S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
7-2-2	(R)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
7-3	(S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
7-4	N-((6-(4-(<i>tert</i> -ブチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
7-5	N-((6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
7-6	N-((6-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
7-7	<i>tert</i> -ブチル(1-(6-(N-(1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート
7-8-1	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド、 鏡像異性体 1

10

20

30

【 0 2 5 8 】

40

50

【表 15】

番号	化合物名
7-8-2	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド、鏡像異性体 2
7-9	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-10	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-11	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-12	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-13	(R)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-14	(S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-15	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-16	N-((6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-17	N-((6-(4-アミノ-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)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-18-1	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロペンタン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
7-18-2	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロペンタン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学
7-19	(R)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
7-20	(S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロペンタン-1-カルボキサミド
8-1	(S)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
9-1	(S)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
9-2	1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-3	1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-((3aR,4R,6aS)-4-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【0259】

【表 16】

番号	化合物名
9-4	(S)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-5-1	1-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(<i>tert</i> -ブチル)シクロヘキシル)アミノ)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-5-2	1-(2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(<i>tert</i> -ブチル)シクロヘキシル)アミノ)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-6	(R)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-7	(S)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-8	(S)-1-(5-クロロ-2-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-9	(S)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-10	(S)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-11	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
9-12	(S)-1-(5-クロロ-2-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-13	(S)-1-(5-クロロ-2-(8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-14	(S)-1-(5-クロロ-2-(3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-15	(S)-1-(5-クロロ-2-(7-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-16	(S)-1-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-17	1-(5-クロロ-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-18	1-(2-(3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-19	(S)-1-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-20	(S)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

【0260】

40

50

【表 17】

番号	化合物名
9-21	(S)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-22	(S)-1-(5-クロロ-2-(6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-23	(S)-1-(5-クロロ-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-24	1-(5-クロロ-2-(ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1 <i>H</i>)-イル)フェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-25	(S)-1-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-26	(S)-1-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-27	(S)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-28	(S)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-29	(R)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-30	(R)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-31	1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-32	1-(2-(3-(<i>tert</i> -ブトキシ)ピロリジン-1-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-33	(S)-1-(5-クロロ-2-(7,7-ジメチル-6-オキサ-9-アザスピロ[4.5]デカン-9-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-34	(S)-1-(2-(4-(<i>tert</i> -ブチル)ピペリジン-1-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-35	1-(2-(4-(<i>tert</i> -ブチル)ピペリジン-1-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-36	(S)-1-(5-クロロ-2-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-37	(S)-1-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
9-38	(R)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-((1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【0261】

【表 18】

番号	化合物名
9-39-1	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
9-39-2	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学
9-40	N-((6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
9-41	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
9-42	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
9-43-1	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
9-43-2	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学
9-44	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
9-45	N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
10-1	(S)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-2	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-3	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-4	(S)-1-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-5	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-6	N-((6-(4-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
10-7	1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-8	N-((6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

【 0 2 6 2 】

40

50

【表 19】

番号	化合物名
10-9	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-10	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(6-オキソヘキサヒドロピロ[1,2-a]ピラジン-2(1 <i>H</i>)-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
10-11	(<i>S</i>)-1-((2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
11-1-1	<i>N</i> -((6-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
11-1-2	<i>N</i> -((6-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学
11-2-1	1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
11-2-2	1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)- <i>N</i> -((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学
11-3-1	<i>N</i> -((6-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(6-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
11-3-2	<i>N</i> -((6-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(6-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学
11-4-1	<i>N</i> -((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(5-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1、知られていない絶対立体化学
11-4-2	<i>N</i> -((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(5-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学

10

20

【0263】

スキーム

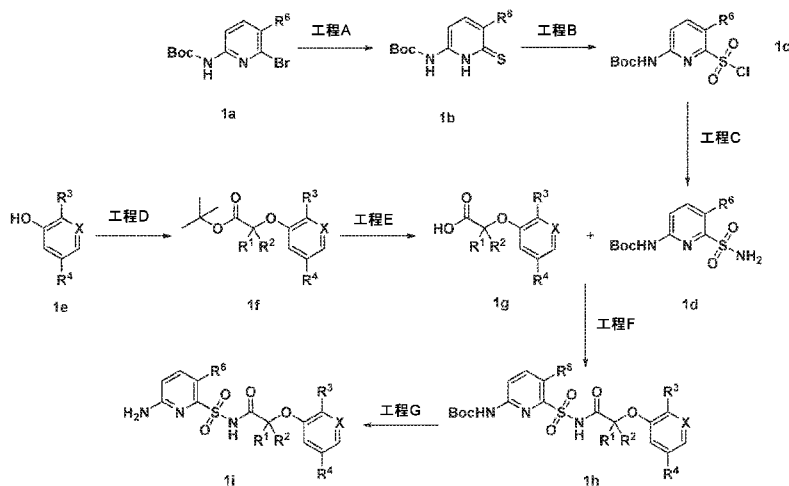
一般的な合成経路

典型的には、式 (I) の化合物は、以下に提供されるスキームに従って調製することができる。

【0264】

スキーム 1 は、式 I の化合物の一般的な合成を表す。

【化 17】



40

式中、X = CH 又は N であり、R1、R2、R3、R4、R6 は、実施形態 1 において定義される通りである。上述の反応スキーム用の出発物質は、商業的に入手可能である、又は当業者に知られている方法に従って、若しくは本明細書中に開示される方法によって調

50

製され得る。一般に、本発明の化合物 1-1 ~ 1-8 は、以下のように、先の反応スキーム 1 で調製される：

工程 A：tert-ブチル（6-ブロモピリジン-2-イル）カルバメート 1 a は、標準的なチオール化条件（例えば、ベンジルチオール又はトリイソプロピルシランチオールとのパラジウム触媒バックワルドーハートウィグカップリング）を用いて、対応するチオール又はチオエーテル 1 b に変換することができる。

工程 B：チオール／チオエーテル 1 b の酸化塩素化により、化合物 1 c が生じる。試薬、例えば硝酸カリウム／塩化チオニル、又は気体の塩素を用いた、チオール／チオエーテル 1 b の、対応する塩化スルホニル 1 c への変換が挙げられるがこれに限定されない、知られている酸化塩素化方法が使用されてもよい。

工程 C：標準的なアミド化条件、例えば、気体のアンモニア又は濃水酸化アンモニウム水溶液の添加を介した、塩化スルホニル 1 c の、対応する第一級スルホンアミド 1 d への第一級アミド化。

工程 D：塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、及び水素化ナトリウムの存在下での標準的なアルキル化条件を介した、アルコール 1 e の、対応するエーテル 1 f へのアルキル化。

工程 E：中間体 1 f は、標準的なエステル加水分解条件、例えば、MeOH 又は TFA / DCM 中 LiOH 又は NaOH 下で、対応する酸性 1 g に加水分解され得る。

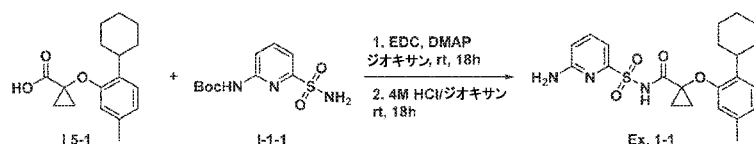
工程 F：続いて中間体 1 d は、中間体 1 g とカップリングされて、中間体 1 h が生じ得る。知られている縮合方法が使用されてよく、以下に限定されないが、塩化チオニル、塩化オキサリル、若しくは Ghosez 試薬等の試薬を用いた、酸 1 g の、対応する酸ハロゲン化物への変換、又は ClC(O)O-イソブチル若しくは 2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等の試薬を用いた、酸 1 g の、混合無水物への変換の後に、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、DIPEA、又は N-メチルモルホリン）若しくはピリジン誘導体（例えば、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、又は 4-ピロリジノピリジン）等の塩基の存在下又は不在下での、酸ハロゲン化物又は混合無水物の、スルホンアミド 1 d との反応が続くものが挙げられる。これ以外にも、酸 1 g は、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、K₂CO₃、NaHCO₃）の存在下で、カップリング試薬、例えば、HATU、DCC、EDCI、PyBOP、又は BOP を用いてカップリングされたスルホンアミド 1 d であってもよい。また、試薬、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、又はペンタフルオロフェノールが使用されてもよい。

工程 G：続いて、中間体 1 h は、保護基、典型的にはカルバミン酸 tert-ブチルの除去後に、又は標準的な脱保護条件、例えば TFA / DCM、若しくは 1, 4-ジオキサソ中 4.0 M HCl を用いて、標的化合物に変換される。要約すれば、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを使用して、式 (I) の化合物 1-1 ~ 1-8 が生じ得る。

【0265】

実施例 1-1：N-（（6-アミノピリジン-2-イル）スルホニル）-1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化 18】



1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボン酸（I 5-1）（1.8 g、6.6 mmol）、tert-ブチル（6-スルファモイルピリジン-2-イル）カルバメート（I 1-1）（2.2 g、7.9 mmol）、及び DMAP（2.8 g、22.9 mmol）の溶液に、EDCI（1.5 g、7.9 mmol）を加えて、反応混合液を rt にて 18 時間攪拌した。反応混合液を、rt にて 18 時間攪拌し

た。反応混合液を真空内で濃縮して、DCMで希釈して、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。1, 4-ジオキサン中4.0M HCl溶液(2mL、8.0mmol)中の粗中間体tert-ブチル(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメート中間体(2.4g、4.5mmol)を、rtにて18時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、小容量のMeOH/DCM中に再溶解させて、シリカゲルのプラグでろ過した。溶液を真空内で濃縮してから、アセトニトリル中に加熱しながら再溶解させた。rtへの冷却後、析出した固体をろ過した。収集した固体をさらに、アセトニトリルで再結晶化して、結果として生じた固体を、氷冷したアセトニトリルで洗浄して、N-(6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(Ex. 1-1)をオフホワイトの固体(1.3g、64%の収率)として得、これを70℃にて18時間乾燥させた：条件2、LCMS： m/z 430.2 [M+H]⁺；Rt 1.73分。1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.70-7.51(m, 1H), 7.43-7.30(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.02(d, J=7.7Hz, 1H), 6.72(t, J=9.6Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 2.88(q, J=11.7Hz, 1H), 2.16(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.95-1.67(m, 5H), 1.60-1.46(m, 4H), 1.45-1.21(m, 6H), 1.10(s, 2H)。

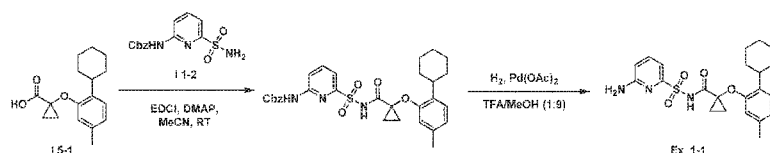
10

20

【0266】

N-(6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(実施例1-1)の代わりの合成：

【化19】



工程1：1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(I 5-1)、28mg、0.1mmolのMeCN溶液(2mL)に、N1-(エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンヒドロクロリド(27mg、0.1mmol)及びN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(17.5mg、0.1mmol)に続いてベンジル(6-スルファモイルピリジン-2-イル)カルバメート(1-2I)(35mg、0.1mmol)を加えた。混合液を、rtにて8時間攪拌した。反応完了と同時に、混合液を1N HCl水溶液でクエンチした。粗混合液をEtOAcと水とに分離させた。層を分離して、水性層をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させてから、ろ過して濃縮して、最小限のEtOAcを含有する粗混合液を得た。粗混合液をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、0~100%)で精製して、ベンジル(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメート(56mg、96%の収率)を得た：C₂₀H₃₃N₃O₆S(M+H)⁺について算出したMS、564.6、実測値564.2。1H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 9.67(br. s, 1H), 8.31(br. s, 1H), 8.23(dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 8.09-7.90(m, 1H), 7.76(dd, J=7.5, 0.8Hz, 1H), 7.56-7.28(m, 5H), 7.11(d, J=7.8Hz, 1H), 6.79(ddd, J=7.9, 1.9, 0.9Hz, 1H), 6.53(dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 2.93(tt, J=11.5, 3.0Hz, 1H), 2.17(q, J=1.2Hz, 6H), 1.90-1.62(m, 5H), 1.60-1.48(m, 2H), 1.48

30

40

50

− 1.29 (m, 5 H) .

工程 2 : ベンジル (6 - (N - (1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート (56 mg、0.1 mmol) の 9 : 1 MeOH / TFA 溶液 (2 mL) に、H₂ (g) バルーン充填シリンジを備え付けて、水素ガスを用いて、セプタムキャップした (septa capped) バイアルから空気をパージした。この H₂ パージした反応混合液に、Pd (OAc)₂ を加えて、H₂ (g) をさらに r t にて 30 分間泡立てた。泡立てた後に、バルーンを再チャージして、もう 1 時間、泡立てないままにした。反応完了と同時に、混合液をセライトでろ過した。ろ過ケーキを MeOH で洗浄して、有機質を組み合わせ、真空内で濃縮した。粗反応混合物を、最小限の MeOH で溶解させて、分取 TLC 上にロードした。10 % MeOH - DCM 溶媒システムを用いて、分取 TLC を走らせて、生成物をプレートから直接単離した。収集したシリカフレイクを MeOH で洗浄して、所望の生成物を有機質から蒸発乾固させて、N - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (2 - シクロヘキシル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (Ex. 1-1) (6 mg、13 % の収率) を得た : C₂₂H₂₇N₃O₄S (M + H +) について算出した MS、430.5、実測値 430.2。1H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 7.70 - 7.51 (m, 1 H), 7.43 - 7.30 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.72 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 2.88 (q, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 1.95 - 1.67 (m, 5 H), 1.60 - 1.46 (m, 4 H), 1.45 - 1.21 (m, 6 H), 1.10 (s, 1 H) .

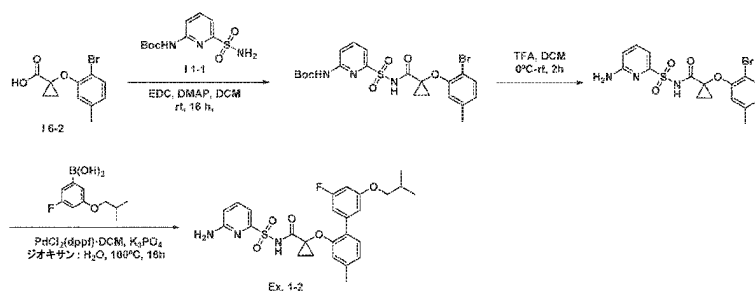
10

20

【 0267 】

実施例 1 - 2 : N - ((6 - アミノピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - ((3' - フルオロ - 5' - イソブトキシ - 4 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

【 化 20 】



30

工程 1 : 1 - (2 - ブロモ - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (I 6 - 2) (500 mg、1.8 mmol)、tert - ブチル (6 - スルファモイルピリジン - 2 - イル) カルバメート (I 1 - 1) (504 mg、1.8 mmol)、EDAC · HCl (529 mg、2.8 mmol)、及び DMAP (450 mg、3.7 mmol) のクロロホルム溶液 (25 mL) を、r t にて 16 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、クエン酸 a q 溶液で酸性化して、DCM で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得て、これをペンタンと共に摩砕して、tert - ブチル (6 - (N - (1 - (2 - ブロモ - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) カルバメートをオフホワイトの固体 (960 mg、98 % の収率) として得た。LCMS : m / z 426.1, 427.1 [M - 55] + ; Rt 1.854 分。

40

工程 2 : TFA (3 mL) を、tert - ブチル (6 - (N - (1 - (2 - ブロモ - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボニル) スルファモイル) ピリジン - 2 -

50

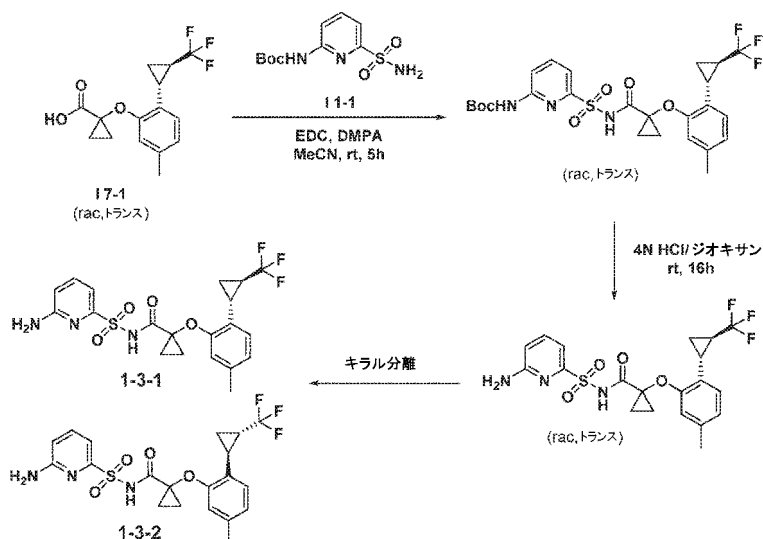
イル) カルバメート (0.6 g、1.2 mmol) の攪拌 CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) に 0℃ にて加えて、rt にて 2 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、残基を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチして、DCM で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、N-((6-アミノピリジン-2-イル) スルホニル)-1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミドを黄色がかったゴム状の液体 (0.52 g、定量的な収率) として得た。LCMS: m/z 427.8 [M-H]⁺; Rt 1.487 分。

工程 3: N-((6-アミノピリジン-2-イル) スルホニル)-1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド (200 mg、0.5 mmol)、(3-フルオロ-5-イソプロトキシフェニル) ボロン酸 (148 mg、0.7 mmol)、K₃PO₄ (200 mg、0.9 mmol) の攪拌 4:1 1, 4-ジオキサン/水溶液 (5 mL) を、アルゴンで 10 分間脱気した。続いて PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (40 mg、0.05 mmol) を加えて、アルゴンで脱気して、100℃ にて 16 時間加熱した。反応混合液を 10% クエン酸水溶液でクエンチして、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機部分をブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得た。分取 HPLC、条件 7 によって精製して、N-((6-アミノピリジン-2-イル) スルホニル)-1-((3'-フルオロ-5'-イソプロトキシ-4-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル) オキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド (Ex. 1-2) を茶色の固体 (20 mg、8% の収率) として得た: 条件 3、LCMS: m/z 514.2 [M+H]⁺; Rt 0.72 分。1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 6.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.52 (dt, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 6H), 0.99-0.97 (m, 2H)。

【0268】

実施例 1-3-1 及び 1-3-2: N-((6-アミノピリジン-2-イル) スルホニル)-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化 21】



ラセミトランス-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸 (I 7-1) (95 mg、0.3 mmol)

ol)、tert-ブチル(6-スルファモイルピリジン-2-イル)カルバメート(I 1-1)(86mg、0.3mmol)、及びDMPA(42mg、0.3mmol)のアセトニトリル懸濁液(4mL)を、3-((エチルイミノ)メチレン)アミノ-N, N-ジメチルプロパン-1-アミン(EDCI)(49mg、0.3mmol)で処理した。混合液を窒素でパージして、rtにて5時間攪拌した。溶媒を真空内で除去してから、酢酸エチル(15mL)中に溶解させた。続いて、1N HCl水溶液で、その後ブラインに続いて水で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄上で乾燥させて、ろ過して、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、0~70%)によって精製して、中間体tert-ブチル(6-(N-(1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメート(56mg、30%の収率)を得た; LCMS: m/z 556.1 [M+H]⁺, ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.77(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(t, J=7.9Hz, 1H), 7.76(dd, J=7.6, 0.9Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.76(dd, J=7.6, 0.9Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 2.34(dt, J=9.6, 5.7Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 1.60-1.52(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.31-1.25(m, 2H), 1.18-1.13(m, 1H), 1.12-1.08(m, 1H). tert-ブチル(6-(N-(1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメート(45mg、0.08mmol)を、1, 4-ジオキサン中4.0M HCl(2mL)中に溶解させて、rtにて16時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、NaHCO₃aq. 溶液で中和してから、小シリカゲルカラム(DCM/MeOH)を通過させて、N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-((1S, 2S)-2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(32mg、86%)のラセミトランス混合液を得た; LCMS: m/z 456.1 [M+H]⁺, Rt 1.47分; ¹H NMR(500MHz, メタノール-d₄) δ 7.54(dd, J=8.4, 7.3Hz, 1H), 7.18(dd, J=7.3, 0.8Hz, 1H), 6.79(d, J=7.7Hz, 1H), 6.68(dd, J=8.5, 0.8Hz, 2H), 6.51(dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 2.45(dt, J=9.8, 5.7Hz, 1H), 2.15(s, 3H), 1.73-1.65(m, 1H), 1.49(ddd, J=10.8, 8.2, 5.1Hz, 1H), 1.37(ddd, 10.7, 8.1, 5.1Hz, 1H), 1.12-1.1(m, 2H), 1.09-1.04(m, 1H). ラセミトランス混合液(30mg)を、キラル分離条件1下でキラルHPLCにかけて、N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(10mg)のトランス異性体の1つ、LCMS: m/z 456.1 [M+H]⁺, Rt 1.47分; 及びそのトランスジアステレオマー(11mg)、LCMS: m/z 456.1 [M+H]⁺を得た。キラルHPLCカラムで2.9分にて溶出された異性体を、Ex. 1-3-1として、そして3.4分のもをそのトランスジアステレオマーEx. 1-3-2として恣意的に割り当てた。

【0269】

以下の例を、Ex. 1-1、1-2、及び1-3-1/1-3-2の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0270】

実施例1-4: N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件2、LCMS: m/z 466.1 [M+H]⁺; Rt 1.696分. ¹H NMR(500MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.65(dd, J=7.4

10

20

30

40

50

, 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=0.6, 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.74 (dd, J=0.6, 8.4 Hz, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.23-2.12 (m, 4H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.86-1.78 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 3H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 1H).

【0271】

実施例1-5: N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件2、LCMS: m/z 466.1 [M+H]⁺; Rt 1.826分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.51 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.63 (dd, J=14.6, 7.9 Hz, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.59 (dd, J=5.5, 4.1 Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (d, J=10.2 Hz, 3H), 1.92-1.70 (m, 3H), 1.69-1.50 (m, 3H), 1.46-1.25 (m, 1H), 0.99 (q, J=4.9 Hz, 2H).

10

20

【0272】

実施例1-6: N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘプチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件2、LCMS: m/z 466.1 [M+H]⁺; Rt 1.885分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.51 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.63 (dd, J=14.6, 7.9 Hz, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.59 (dd, J=5.5, 4.1 Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (d, J=10.2 Hz, 3H), 1.92-1.70 (m, 3H), 1.69-1.50 (m, 3H), 1.46-1.25 (m, 1H), 0.99 (q, J=4.9 Hz, 2H).

30

【0273】

実施例1-7: N-((6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 448.5 [M+1]⁺. Rt 2.83分. 1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.83 (dd, J=11.3, 8.4, 2.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 5H), 1.31-1.18 (m, 4H).

40

【0274】

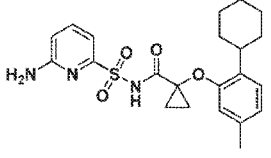
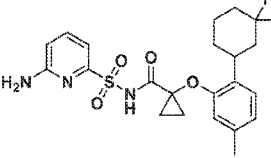
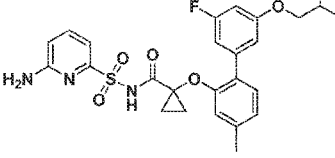
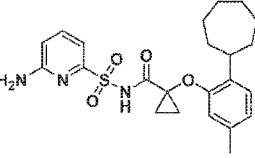
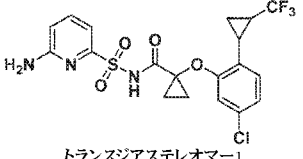
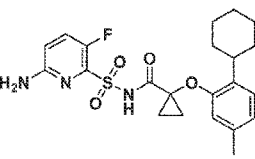
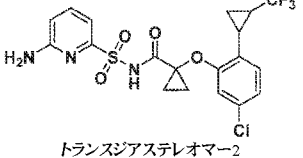
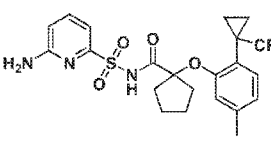
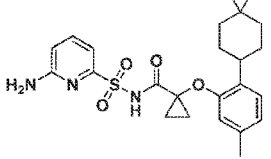
実施例1-8: N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 484.2 [M+H]⁺; Rt 0.71分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.30-

50

1.28 (m, 2H), 1.18–1.16 (m, 2H).

【0275】

【表20】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
1-1		1-5	
1-2		1-6	
1-3-1	 トランスジアステレオマー1	1-7	
1-3-2	 トランスジアステレオマー2	1-8	
1-4			

10

20

30

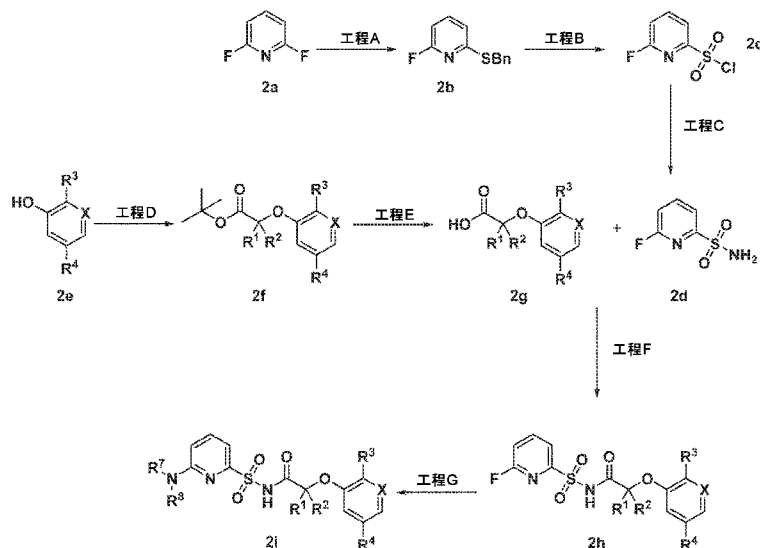
【0276】

スキーム2は、式(I)の化合物の一般的な合成を表す。

40

50

【化 2 2】



式中、 $X = CH$ 又は N であり、そして R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 は、実施形態1において定義される通りである。上述の反応スキーム用の出発物質は、商業的に入手可能である、又は当業者に知られている方法に従って、若しくは本明細書中に開示される方法によって調製され得る。一般に、本発明の化合物2-1～2-57は、以下のように、先の反応スキーム2で調製される：

工程A：2，6-ジフルオロピリジン2aは、標準的なチオール化条件（例えば、 NaH 及びベンジルチオール）を用いて、対応するチオエーテル2bに変換することができる。工程B：チオエーテル2bを、酸化塩素化（例えば、亜硝酸カリウム及び $EtSiH$ ）を介して、対応する塩化スルホニルに変換した。

工程C：標準的なアミド化条件、例えば、気体のアンモニア又は濃水酸化アンモニウム水溶液の添加を介した、塩化スルホニル2cの、対応する第一級スルホンアミド2dへの第一級アミド化。

工程D：塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、及び水素化ナトリウムの存在下での標準的なアルキル化条件を介した、アルコール2eの、対応するエーテル2fへのアルキル化。

工程E：中間体2fは、標準的な加水分解条件、例えば、 TFA/DCM 又は1，4-ジオキサン中 HCl 下で、対応する酸2gに加水分解され得る。

工程F：続いて中間体2dは、中間体2gとカップリングされて、中間体2hが生じ得る。知られている縮合方法が使用されてよく、以下に限定されないが、塩化チオニル、塩化オキサリル、若しくは $Ghosez$ 試薬等の試薬を用いた、酸2gの、対応する酸ハロゲン化物への変換、又は $ClC(O)O$ -イソブチル若しくは2，4，6-トリクロロベンゾイルクロリド等の試薬を用いた、酸2gの、混合無水物への変換の後に、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、 $DIPEA$ 、又は N -メチルモルホリン）若しくはピリジン誘導体（例えば、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、又は4-ピロリジノピリジン）等の塩基の存在下又は不在下での、酸ハロゲン化物又は混合無水物の、スルホンアミド2dとの反応が続くものが挙げられる。これ以外にも、酸2gは、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ ）の存在下で、カップリング試薬、例えば、 $HATU$ 、 DCC 、 $EDCI$ 、 $PyBOP$ 、又は BOP を用いてカップリングされたスルホンアミド2dであってもよい。また、試薬、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、又はペンタフルオロフェノールが使用されてもよい。

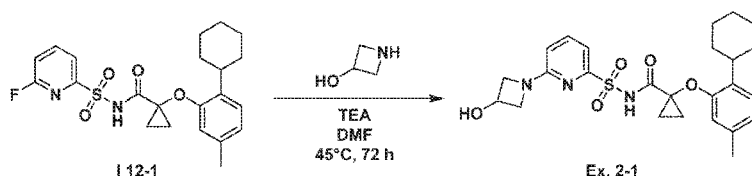
工程G：続いて、中間体2hは、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ジイソプロピルエチルアミン、及びトリエチルアミンの存在下又は不在下での、フッ化物の、アミ

ンによる求核置換の後に、標的化合物に変換される。また、工程 G は、以降の保護基の脱保護、加水分解、及び／又はアシル化工程を含んでもよい。保護基の脱保護は、強酸、例えば塩酸又はトリフルオロ酢酸の存在下で達成することができる。標準的な加水分解条件、例えば、有機溶媒（例えば、THF 及び MeOH）及び水の混合液中の LiOH 又は NaOH を使用することができる。アシル化は、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ ）の存在下又は不在下での、アシル化試薬、例えばハロゲン化アシル及びイソシアネートの添加によって実行することができる。要約すれば、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを使用して、式 (I) の化合物 2-1 ~ 2-57 が生じ得る。

【0277】

実施例 2-1：1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 23】



反応バイアル内で、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 12-1) (10 mg、0.02 mmol) 及びアゼチジン-3-オールヒドロクロリド (8 mg、0.07 mmol) を DMF (0.3 mL) 中に溶解させた。続いてトリエチルアミン (0.03 mL、0.2 mmol) を加えて、反応液を 45°C にて 78 時間にわたって攪拌した。追加のトリエチルアミン (0.05 mL、0.4 mmol) 及びアゼチジン-3-オールヒドロクロリド (11 mg、0.1 mmol) を加えた。続いて反応液をもう 18 時間攪拌した。粗溶液を真空内で濃縮して、白色の固体／ゴム質を得た。粗残基を、DMSO を滴下しながらアセトニトリルで希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件 1、塩基性、方法 3) によって精製した。所望のピークを収集して、凍結乾燥によって濃縮して、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-1) (6 mg、44%) を白色の非晶質固体として得た：条件 3、LCMS： m/z 486.26 [M+H]⁺，0.69 分。¹H NMR (400 MHz，DMSO-d₆) δ 8.83 (s，1H)，7.51 (s，1H)，6.99 (d，J=39.0 Hz，2H)，6.80-6.24 (m，3H)，5.66 (s，1H)，4.65-4.51 (m，1H)，4.22-4.07 (m，2H)，3.68 (dd，J=8.5，4.5 Hz，2H)，3.09 (d，J=7.2 Hz，3H)，2.18 (s，3H)，1.71 (dd，J=25.4，12.3 Hz，6H)，1.55-1.22 (m，7H)，0.82 (s，2H)。

【0278】

実施例 2-2：(S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

10

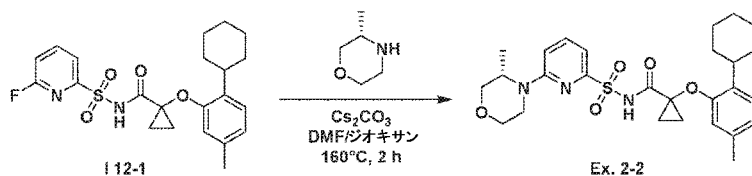
20

30

40

50

【化 2 4】

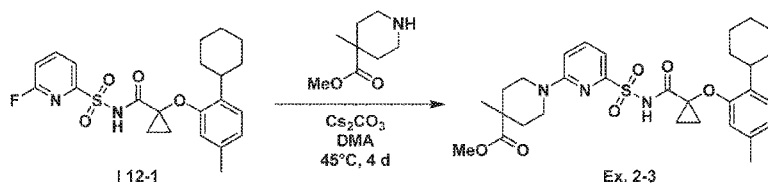


反応バイアル内で、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 13-1) (101 mg、0.2 mmol)、(S)-3-メチルモルホリン (0.04 mL、0.4 mmol) 及び炭酸セシウム (311 mg、1.0 mmol) を DMF (1.5 mL) 中に溶解させた。続いて反応液を 65℃ に加熱して、18 時間攪拌した。反応混合液をマイクロ波バイアルに移して、(S)-3-メチルモルホリン (0.1 mL、0.9 mmol) 及び 1,4-ジオキサン (1 mL) を溶液に加えた。反応混合液を、マイクロ波中で 140℃ にて 2 時間、その後 160℃ にて 2 時間加熱した。粗溶液をセライトでろ過して、ジクロロメタン/メタノールで洗浄した。続いて、結果として生じた溶液を、真空内で濃縮した。粗物質を、DMSO を滴下しながらアセトニトリル及び水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件 1、酸性、方法 7) によって精製した。所望のピークを収集して、凍結乾燥によって濃縮して、白色の非晶質固体を得た。収集した生成物を分析して、純度標準を満たさないと判定された。続いて生成物を、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件 1、酸性、方法 8) によって再精製した。所望のピークを収集して、凍結乾燥によって濃縮して、(S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-2) (7 mg、6%) を白色の非晶質固体として得た：条件 4、LCMS: m/z 514.5 [M+H]⁺, 3.17 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.72 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.33 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.83 (s, 0H), 3.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.07 (dd, J=14.3, 11.1 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.14 (d, J=11.4 Hz, 4H), 1.82-1.60 (m, 6H), 1.48 (s, 2H), 1.42-1.00 (m, 12H).

【0279】

実施例 2-3: メチル 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート

【化 2 5】



反応バイアル内で、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 12-1) (161 mg、0.4 mmol)、メチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレートヒドロクロリド (152 mg、0.8 mmol)、及び炭酸セシウム (624 mg、1.9 mmol) を DMA (2 mL) 中に溶解させた。反応液を 45℃ にて 1 時間攪拌した。追加のメチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレートヒドロクロリド (152

mg、0.8 mmol) 及び炭酸セシウム (624 mg、1.9 mmol) を加えて、反応混合液を 45℃ にてもう 72 時間攪拌した。粗溶液をセライトでろ過して、酢酸エチルで洗浄した。続いて、結果として生じた溶液を、真空内で濃縮した。粗生成物を、DMSO を滴下しながらアセトニトリル／水で希釈して、逆相 ISCO C18 カラムクロマトグラフィ (0.1% NH₄OH で改変した水／アセトニトリル、0～50%) によって精製して、メチル 1- (6- (N- (1- (2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (147 mg、66% の収率) (Ex. 2-3) を白色の固体として得た：条件 3、LCMS：m/z 570.45 [M+H]⁺；Rt 0.74 分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (12.13 (s, 0H), 7.53 (s, 1H), 7.25-6.32 (m, 5H), 4.08 (q, J=5.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J=13.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 5H), 2.73 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.70 (dd, J=26.3, 12.0 Hz, 5H), 1.53-1.12 (m, 13H), 0.82 (s, 1H)。

10

【0280】

実施例 2-4：メチル 1- (6- (N- (1- (2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート；Ex. 2-3 用の手順に従って得た；条件 3、LCMS：m/z 556.5 [M+H]⁺；Rt 0.73 分。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (br s, 1H), 7.64 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.16 (dt, J=13.6, 3.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (td, J=7.6, 3.2 Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 6H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 4H), 1.23-1.20 (m, 2H)。

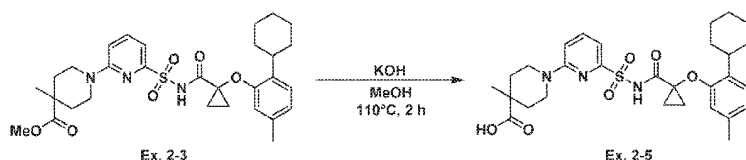
20

【0281】

実施例 2-5：1- (6- (N- (1- (2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-カルボン酸：

30

【化 26】



40

マイクロ波バイアル内で、メチル 1- (6- (N- (1- (2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボニル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (Ex. 2-3) (99 mg、0.2 mmol) 及び水酸化カリウム (79 mg、1.4 mmol) を MeOH (1.5 mL) 中に溶解させた。バイアルをシールして、110℃ にて 2 時間加熱した。溶液を水 (25 mL) で希釈して、1N HCl 水溶液で約 pH 2 に酸性化した。続いて生成物をジクロロメタンで抽出して (3×30 mL)、組み合わせた有機質を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗生成物を、DMSO を滴下しながら水及びアセトニトリルで希釈して、逆相 ISCO C18 カラムクロマトグラフィ (0.1% NH₄OH で改変したアセトニトリル／水、10～45%) によって精製して、1- (6- (N- (1- (2-シクロヘキシル

50

ル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸(Ex. 2-5)(88mg、86%)を白色の固体として得た:条件3、LCMS: m/z 556.46 $[M+H]^+$, 0.71分. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (dd, $J=8.5, 7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 5H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 1.80-1.59 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 15H), 0.80 (q, $J=4.0$ Hz, 2H).

10

【0282】

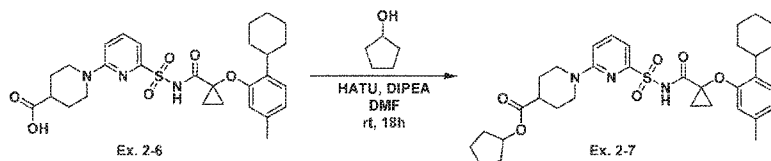
実施例2-6:1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸; Ex. 2-5用の手順に従ってEx. 2-4から得た;条件3、LCMS: m/z 542.4 $[M+H]^+$; Rt 0.70分. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (dd, $J=8.5, 7.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=7.4, 5.2$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=10.6$ Hz, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J=24.4, 13.4$ Hz, 7H), 1.54-1.10 (m, 9H), 0.80 (q, $J=4.0$ Hz, 2H).

20

【0283】

実施例2-7:1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート:

【化27】



30

反応バイアル内で、1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(Ex. 2-6)(9mg、0.02mmol)、シクロペンタノール(2 μ l、0.02mmol)、及びHATU(12mg、0.03mmol)を、DMF(0.5mL)及びDIPEA(7 μ l、0.04mmol)の混合液中に溶解させた。反応液をrtにて18時間撹拌した。粗溶液を真空内で濃縮して、過剰なDMFを除去して、粘性のゴム質を得た。粗生成物を、DMSOを滴下しながらアセトニトリル/水で希釈して、改変質量逆相カラムクロマトグラフィ(条件1、塩基性、方法5、全ての方法を集めた)によって精製した。所望のピークを収集して、凍結乾燥によって濃縮して、シクロペンチル1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(Ex. 2-7)(2mg、17%)を白色の固体として得た:条件4、LCMS: m/z 610.7 $[M+H]^+$, 3.67分. ^1H NMR (400MHz, CD $_3$ OD) δ 7.64 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.16 (t, J

40

50

= 6.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.97 (ddd, J = 29.7, 18.5, 7.0 Hz, 3H), 2.61–2.48 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98–1.58 (m, 18H), 1.58–1.50 (m, 2H), 1.50–1.18 (m, 6H), 1.08 (s, 2H).

【0284】

実施例 2-8: tert-ブチル (1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート; Ex. 2-3 用の手順に従って、65 °C にて加熱して得た; 条件 3、LCMS: m/z 627.46 [M+H]⁺; Rt 0.75 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.95 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 3H), 4.08 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.23–3.01 (m, 5H), 2.16 (s, 4H), 2.09 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.70 (dd, J = 27.1, 12.9 Hz, 5H), 1.58–1.16 (m, 29H).

10

【0285】

実施例 2-9: N-(6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド

20

【化 2 8】



Ex. 2-8

Ex. 2-9

反応バイアル内で、tert-ブチル (1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート (Ex. 2-8) (143 mg、0.2 mmol) を、1,4-ジオキサン中 4.0 M HCl (3 mL、12.0 mmol) 中に溶解させた。反応液を rt にて 1 時間攪拌した。反応液を真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、アセトニトリル/水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ (塩基性、方法 4) によって精製した。所望の生成物を収集して、真空内で濃縮して、N-(6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-9) (65 mg、53% の収率) を白色の固体として得た: 条件 3、LCMS: m/z 527.44 [M+H]⁺; Rt 0.61 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 3H), 7.55 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.11–3.97 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 14.1, 8.9 Hz, 2H), 2.78–2.67 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.81–1.62 (m, 9H), 1.46–1.13 (m, 10H), 0.81 (q, J = 4.0 Hz, 2H).

30

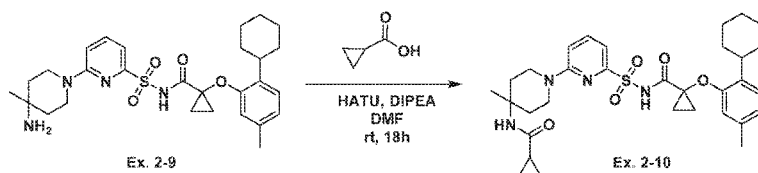
40

【0286】

実施例 2-10: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

50

【化 2 9】

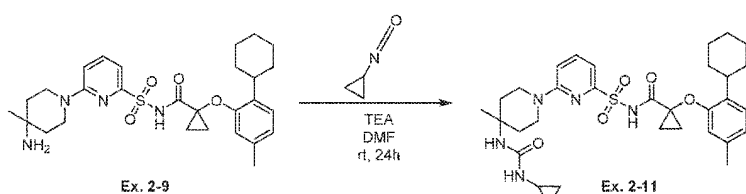


反応バイアル内で、N-((6-((4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-9) (56 mg、0.1 mmol)、シクロプロパンカルボン酸 (0.01 mL、0.1 mmol)、及び HATU (49 mg、0.1 mmol) を、DMF (1 mL) 及び DIPEA (0.06 mL、0.3 mmol) 中に溶解させた。反応液を rt にて攪拌した。粗溶液を真空内で濃縮して、黄色のゴム質を得た。粗物質をアセトニトリル／水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件 1、塩基性、方法 3) によって精製した。所望の生成物を収集して、凍結乾燥によって濃縮して、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((4-(シクロプロパンカルボキサミド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-10) (30 mg、45%) を白色の固体として得た：条件 3、LCMS : m/z 595.24 [M+H]⁺, 0.71 分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.87 (d, J=13.7 Hz, 2H), 3.19 (d, J=18.6 Hz, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.15 (s, 5H), 1.84-1.59 (m, 7H), 1.46 (dd, J=17.4, 6.9 Hz, 4H), 1.38-1.20 (m, 10H), 1.11 (s, 2H), 0.67-0.53 (m, 4H)。

【0287】

実施例 2-11 : 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((4-((3-シクロプロピルウレイド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 3 0】



N-((6-((4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-9) (53 mg、0.08 mmol) の DMF 溶液 (1 mL) に、イソシアナトシクロプロパン (8 mg、0.10 mmol) を加えて、rt にて攪拌した。粗溶液を真空内で濃縮して、黄色のゴム質を得た。粗物質をアセトニトリル／水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件 1、塩基性、方法 3) によって精製した。所望の生成物を収集して、凍結乾燥によって濃縮して、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((4-((3-シクロプロピルウレイド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-11) (31.4 mg、61.7%) を白色の固体として得た：条件 3、LCMS : m/z 610.48 [M+H]⁺, 0.71 分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 0H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (d

d, $J=24.1$, 7.5 Hz , 2 H), 6.78 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1 H), $6.69-6.54$ (m, 2 H), 5.95 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 3.86 (d, $J=13.4\text{ Hz}$, 2 H), $3.21-3.03$ (m, 4 H), $2.80-2.67$ (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.02 (d, $J=13.3\text{ Hz}$, 2 H), 1.70 (dd, $J=25.1$, 12.2 Hz , 5 H), $1.55-1.20$ (m, 8 H), 1.16 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 4 H), 0.81 (s, 2 H), 0.54 (td, $J=6.8$, 4.7 Hz , 2 H), $0.34-0.23$ (m, 2 H).

【0288】

実施例 2-12: tert-ブチル (1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート

10

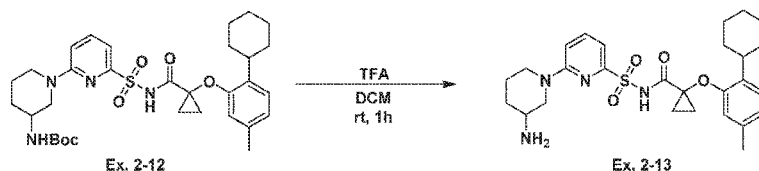
Ex. 2-3 用の手順に従って、 65°C にて加熱して得た；条件 4、LCMS: m/z 613.5 $[M+H]^+$; Rt 3.47 分. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (s, 0 H), 7.50 (s, 1 H), $7.11-6.84$ (m, 3 H), 6.76 (s, 1 H), 6.61 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 2 H), $4.25-4.01$ (m, 2 H), $2.91-2.62$ (m, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.70 (dd, $J=24.6$, 12.1 Hz , 6 H), 1.40 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 15 H), 1.25 (tt, $J=25.3$, 12.7 Hz , 6 H), 0.81 (s, 2 H).

【0289】

実施例 2-13: N-(6-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド

20

【化 31】



tert-ブチル (1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)カルバメート (Ex. 2-12) (14.4 mg , 0.023 mmol) の DCM 溶液 (1 mL) に、TFA (0.1 mL , 1.3 mmol) を加えて、反応液を rt にて 1 時間攪拌した。溶液を真空内で濃縮して、粗物質をゴム質として得た。粗物質をアセトニトリル/水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件 1、塩基性、方法 3) によって精製した。所望の生成物を収集して、真空内で濃縮して、N-(6-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 2-13) (7 mg , 60%) を白色の固体として得た：条件 4、LCMS: m/z 513.6 $[M+H]^+$, 2.08 分. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (s, 2 H), 7.57 (dd, $J=8.4$, 7.5 Hz , 1 H), 7.05 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1 H), 6.92 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1 H), 6.84 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.59 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1 H), 4.23 (d, $J=9.9\text{ Hz}$, 1 H), 3.79 (d, $J=12.2\text{ Hz}$, 1 H), $3.22-3.07$ (m, 3 H), 2.70 (s, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.98 (s, 1 H), $1.85-1.61$ (m, 6 H), 1.54 (s, 2 H), 1.41 (q, $J=3.9\text{ Hz}$, 2 H), $1.37-1.10$ (m, 6 H), $0.89-0.77$ (m, 2 H).

30

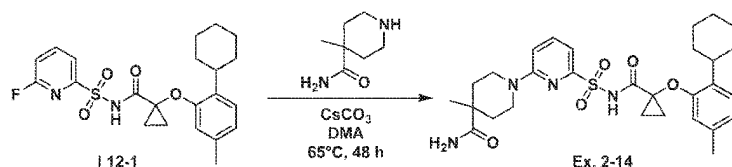
40

【0290】

実施例 2-14: 1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ

50

）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－カルボキサミド
 【化３２】



反応バイアル内で、１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）－Ｎ－（（６－フルオロピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド（**I 12-1**）（**153 mg**、**0.4 mmol**）、４－メチルピペリジン－４－カルボキサミドヒドロクロリド（**193 mg**、**1.1 mmol**）、及び炭酸セシウム（**602 mg**、**1.9 mmol**）をDMA（**3 mL**）中に溶解させた。続いて、反応液を**65℃**に加熱して、**18**時間撹拌した。粗溶液をセライトでろ過して、酢酸エチルで洗浄した。続いて、結果として生じた溶液を真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質を、DMSOを滴下しながらアセトニトリル及び水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ（条件**1**、塩基性、方法**3**）によって精製した。所望の生成物を収集して、凍結乾燥によって濃縮して、１－（６－（**N**－（１－（２－シクロヘキシル－５－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－カルボキサミド（**Ex. 2-14**）（**136 mg**、**68%**の収率）を白色の固体として得た：条件**4**、LCMS： m/z **555.6** $[M+H]^+$ ，**2.81**分．¹H NMR（**400 MHz**，DMSO-*d*₆） δ **12.10**（*s*，**1H**），**8.23**（*s*，**1H**），**7.50**（*s*，**1H**），**7.33**（*s*，**0H**），**7.23**（*s*，**1H**），**6.98**（*d*，*J*=**64.8 Hz**，**4H**），**6.78**（*s*，**1H**），**6.61**（*s*，**2H**），**4.08**（*q*，*J*=**5.2 Hz**，**1H**），**3.83**（*d*，*J*=**12.3 Hz**，**2H**），**3.17**（*d*，*J*=**5.2 Hz**，**5H**），**2.78**（*d*，*J*=**45.5 Hz**，**1H**），**2.15**（*s*，**3H**），**1.70**（*dd*，*J*=**25.8**，**12.5 Hz**，**5H**），**1.56**－**1.17**（*m*，**10H**），**1.12**（*d*，*J*=**2.1 Hz**，**4H**），**0.82**（*s*，**1H**）。

【**0291**】

実施例**2-15**：**N**－（（**6**－（**4**－シアノ－**4**－メチルピペリジン－**1**－イル）ピリジン－**2**－イル）スルホニル）－**1**－（**2**－シクロヘキシル－**5**－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキサミド

1－（**6**－（**N**－（**1**－（**2**－シクロヘキシル－**5**－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボニル）スルファモイル）ピリジン－**2**－イル）－**4**－メチルピペリジン－**4**－カルボキサミド（**172 mg**、**0.311 mmol**）（**Ex. 2-14**）のTHF（**2 mL**）及びピリジン（**0.1 mL**、**1.2 mmol**）溶液に、無水トリフルオロ酢酸（**0.09 mL**、**0.6 mmol**）を加えて、反応混合液をrtにて**1**時間撹拌した。溶液を酢酸エチル（**40 mL**）で希釈して、**1N HCl**水溶液で約pH**3**に酸性化した。続いて、溶液を水（**10 mL**）及びブライン（**10 mL**）で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。続いて、有機層を真空内で濃縮した。粗生成物を、DMSOを滴下しながらアセトニトリル／水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ（条件**1**、塩基性、方法**4**）によって精製した。所望の生成物を収集して、凍結乾燥によって濃縮して、**N**－（（**6**－（**4**－シアノ－**4**－メチルピペリジン－**1**－イル）ピリジン－**2**－イル）スルホニル）－**1**－（**2**－シクロヘキシル－**5**－メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキサミド（**Ex. 2-15**）（**94.2 mg**、**55.9%**）を白色の固体として得た：条件**3**、LCMS： m/z **537.43** $[M+H]^+$ ，**0.71**分．¹H NMR（**400 MHz**，DMSO-*d*₆） δ **12.17**（*s*，**1H**），**7.76**（*s*，**1H**），**7.20**（*s*，**2H**），**7.07**－**6.99**（*m*，**1H**），**6.72**（*s*，**1H**），**6.41**（*s*，**1H**），**4.33**（*d*，*J*=**13.8 Hz**，**2H**），**3.01**（*t*，*J*=**12.0 Hz**，**2**

H), 2.81 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.71 (dd, J=30.3, 11.7 Hz, 5H), 1.58-1.44 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.37-0.99 (m, 7H).

【0292】

以下の実施例を、実施例2-1~2-15の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0293】

実施例2-16: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 500.31 [M+H]⁺; Rt 0.72分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 0H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.81-6.21 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 3.80 (q, J=8.1 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (dd, J=25.5, 11.8 Hz, 5H), 1.52-1.19 (m, 11H), 0.82 (s, 1H).

10

【0294】

実施例2-17: N-((6-(4-アミノ-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)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 581.09 [M+H]⁺; Rt 0.71分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57-7.45 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.7 Hz, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.72 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.77-1.57 (m, 7H), 1.53 (d, J=12.9 Hz, 2H), 1.38 (q, J=4.1 Hz, 2H), 1.24 (tt, J=25.6, 12.6 Hz, 5H), 0.80 (d, J=3.1 Hz, 2H).

20

【0295】

実施例2-18: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 500.2 [M+H]⁺; Rt 3.15分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, J=28.9 Hz, 1H), 6.77-6.29 (m, 3H), 4.33 (ddd, J=10.1, 6.2, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.1, 6.4 Hz, 2H), 3.76 (dd, J=9.2, 3.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.71 (dd, J=26.7, 11.7 Hz, 5H), 1.48 (s, 2H), 1.41-1.12 (m, 8H).

30

【0296】

実施例2-19: N-((6-(4-アミノ-4-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 545.22 [M+H]⁺; Rt 0.61分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 3H), 7.55 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=13.0, 8.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.18 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.22-3.06 (m, 4H), 2.72 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.91 (t, J=11.7 Hz, 2H), 1.70 (dd, J=24.8, 10.8 Hz, 7H), 1.39 (q, J

40

50

= 4.0 Hz, 2H), 1.36–1.12 (m, 5H), 0.93–0.72 (m, 2H).

【0297】

実施例2-20: N-((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 567.48 [M+H]⁺; Rt 0.61分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (dd, J=8.5, 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J=13.3, 12.7 Hz, 2H), 3.02–2.88 (m, 2H), 2.79 (t, J=7.2 Hz, 1H), 2.72 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.81–1.48 (m, 11H), 1.45–1.13 (m, 12H), 0.80 (q, J=3.9 Hz, 2H).

10

【0298】

実施例2-21: N-((6-(1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 511.44 [M+H]⁺; Rt 0.61分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 2H), 7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J=10.1 Hz, 2H), 4.16 (d, J=9.9 Hz, 2H), 3.80 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.77–2.63 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70 (dd, J=26.0, 11.4 Hz, 5H), 1.41 (q, J=4.0 Hz, 2H), 1.25 (dp, J=25.8, 12.8 Hz, 5H), 0.90–0.76 (m, 2H).

20

【0299】

実施例2-22: tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)カルバメート; 条件4、LCMS: m/z 643.7 [M+H]⁺; Rt 3.18分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.66 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J=13.0 Hz, 2H), 3.42 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.07–2.90 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.70 (dd, J=24.5, 11.6 Hz, 6H), 1.57–1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 11H), 1.36–1.06 (m, 7H), 0.79 (s, 2H).

30

40

【0300】

実施例2-23: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-(3-シクロプロピルチオウレイド)-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 626.51 [M+H]⁺; Rt 0.73分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H), 7.59 (d, J=54.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=33.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 3.90 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.11 (dq, J=14.1, 7.8, 6.9 Hz, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.

50

1.6 (s, 3H), 1.67 (td, J=25.1, 11.1 Hz, 7H), 1.40 (s, 2H), 1.28 (dt, J=22.9, 13.2 Hz, 4H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 7H), 0.82 (s, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H), 0.45 (s, 2H).

【0301】

実施例2-24: tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピロリジン-3-イル)カルバメート; 条件4、LCMS: m/z 613.3 [M+H]⁺; Rt 3.49分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (dd, J=13.8, 7.4 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.65 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.70 (dd, J=24.8, 11.8 Hz, 5H), 1.46-1.33 (m, 15H), 1.24 (tt, J=25.5, 12.8 Hz, 5H), 0.80 (q, J=3.9 Hz, 2H).

10

【0302】

実施例2-25: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(ジメチルアミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 458.3 [M+H]⁺; Rt 0.73分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (dd, J=7.8, 3.9 Hz, 2H), 3.17 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.70 (dd, J=24.3, 12.6 Hz, 5H), 1.46-1.12 (m, 7H), 0.81 (q, J=4.0 Hz, 2H).

20

【0303】

実施例2-26: (R)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 514.5 [M+H]⁺; Rt 3.17分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.74 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=11.3, 2.9 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.05 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.15 (d, J=10.0 Hz, 4H), 1.71 (dd, J=27.7, 10.3 Hz, 7H), 1.46 (s, 2H), 1.39-1.16 (m, 7H), 1.13 (d, J=6.7 Hz, 4H).

30

【0304】

実施例2-27: N-((6-(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 513.2 [M+H]⁺; Rt 2.06分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.41 (s, 3H), 7.78 (dd, J=8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=14.6, 8.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.84 (t, J=11.2 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.13 (d, J=6.7 Hz, 4H), 1.82-1.62 (m, 6H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.42-1.03 (

40

50

m, 8 H) .

【0305】

実施例 2-28: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(6-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 4、LCMS: m/z 648.6 [M+H]⁺; Rt 3.48 分. 1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.70 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.3, 3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J=9.0, 7.9, 3.2 Hz, 1H), 7.11-6.93 (m, 3H), 6.81 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 4.01 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.81-1.65 (m, 7H), 1.55 (q, J=5.2 Hz, 4H), 1.31 (dt, J=22.4, 10.9 Hz, 5H), 1.24-1.18 (m, 3H) .

10

【0306】

実施例 2-29: tert-ブチル 6-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート; 条件 3、LCMS: m/z 611.2 [M+H]⁺; Rt 3.40 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J=8.1 Hz, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.70 (dd, J=23.3, 11.5 Hz, 5H), 1.47-1.14 (m, 17H), 0.81 (d, J=3.2 Hz, 2H) .

20

【0307】

実施例 2-30: tert-ブチル 6-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキシレート; 条件 4、LCMS: m/z 611.3 [M+H]⁺; Rt 3.37 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.70-6.54 (m, 2H), 6.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.50-4.27 (m, 3H), 4.13-3.95 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (dd, J=23.9, 10.9 Hz, 5H), 1.50-1.10 (m, 15H), 0.80 (s, 2H) .

30

【0308】

実施例 2-31: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 499.3 [M+H]⁺; Rt 0.60 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.84-3.73 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 2.82 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.72 (dd, J=33.0, 10.9 Hz, 5H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.37-1.17 (m, 5H), 1.13 (s, 2H) .

40

【0309】

実施例 2-32: N-((6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノ

50

キシ) シクロプロパンカルボキサミド、単一の鏡像異性体、知られていない絶対立体化学；ラセミ混合液(132mg)を、キラル分離条件2下でキラルHPLCにかけて、N-(6-(1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミドの鏡像異性体：LCMS： m/z 567.48 [M+H]⁺，Rt 0.62分，¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆) δ 7.50(dd，J=8.4，7.4Hz，1H)，6.97(d，J=7.3Hz，1H)，6.91(d，J=7.7Hz，1H)，6.79(d，J=8.5Hz，1H)，6.65(s，1H)，6.59(d，J=7.7Hz，1H)，4.22-4.05(m，2H)，2.97(t，J=11.1Hz，3H)，2.83-2.68(m，1H)，2.17(s，3H)，1.96(dd，J=12.5，8.1Hz，1H)，1.83-1.44(m，10H)，1.43-1.01(m，12H)，0.81(q，J=3.9Hz，2H)；及びその鏡像異性体(mg)、LCMS： m/z 567.47 [M+H]⁺；Rt 0.61分，¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆) δ 7.48(dd，J=8.5，7.4Hz，1H)，6.95(d，J=7.2Hz，1H)，6.91(d，J=7.7Hz，1H)，6.75(d，J=8.4Hz，1H)，6.64(s，1H)，6.58(d，J=7.9Hz，1H)，4.18-4.01(m，2H)，3.06-2.87(m，3H)，2.73-2.67(m，1H)，2.17(s，3H)，1.91-1.80(m，1H)，1.80-1.44(m，10H)，1.43-0.92(m，12H)，0.81(d，2H)を得た。キラルHPLCカラムで5.6分にて溶出された立体異性体を、Ex. 2-32-1として、そして6.2分のもをその鏡像異性体Ex. 2-32-2として恣意的に割り当てた。

10

20

30

40

50

【0310】

実施例2-33：1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件6、LCMS： m/z 512.21 [M+H]⁺；Rt 2.75分，¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆) δ 8.98(s，1H)，8.62(s，1H)，8.05(d，J=18.0Hz，1H)，8.00-7.74(m，3H)，7.54(s，1H)，7.22(s，1H)，4.85(s，2H)，4.60-4.52(m，2H)，3.65(s，1H)，2.95(s，3H)，2.54(dd，J=27.9，12.0Hz，6H)，2.33(s，2H)，2.08(dtd，J=50.6，25.4，14.2Hz，8H)。

【0311】

実施例2-34：tert-ブチル4-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート；条件3、LCMS： m/z 599.45 [M+H]⁺；Rt 0.75分，¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆) δ 7.56(s，1H)，7.05(s，1H)，6.92(s，1H)，6.81(s，1H)，6.62(s，2H)，3.46(d，J=35.8Hz，8H)，2.15(s，3H)，1.83-1.60(m，5H)，1.43(s，11H)，1.36-1.07(m，6H)，0.81(s，1H)。

【0312】

実施例2-35：1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(6-(トランス-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド；条件4、LCMS： m/z 500.40 [M+H]⁺；Rt 2.73分，¹H NMR(400MHz，DMSO-d₆) δ 7.45-7.33(m，1H)，6.97-6.85(m，3H)，6.62(s，1H)，6.58(d，J=8.0Hz，1H)，6.26(d，J=8.3Hz，1H)，4.98(d，J=5.4Hz，1H)，4.29(q，J=6.0Hz，1H)，4.16(s，1H)，2.16(q，J=6.6，5.9Hz，6H)，1.70(dd，J=

26.6, 13.5 Hz, 5H), 1.39 (d, J=3.4 Hz, 2H), 1.24 (dp, J=27.3, 13.8, 13.3 Hz, 5H), 0.90-0.71 (m, 2H).

【0313】

実施例2-36: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(シス-3-ヒドロキシシクロブチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 500.14 [M+H]⁺; Rt 0.67分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (tt, J=5.2, 3.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 6.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.45 (td, J=14.4, 12.8, 5.7 Hz, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (dtd, J=13.2, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 2H), 0.87 (d, J=3.4 Hz, 2H).

10

【0314】

実施例2-37: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 567.43 [M+H]⁺; Rt 0.70分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 0H), 7.69 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (d, J=12.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.38 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J=11.3 Hz, 4H), 2.74 (t, J=9.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (dd, J=28.7, 10.8 Hz, 6H), 1.48 (d, J=23.9 Hz, 2H), 1.25 (tt, J=25.8, 12.7 Hz, 7H), 0.86 (t, J=6.9 Hz, 2H).

20

【0315】

実施例2-38: メチル3-(4-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート; 条件4、LCMS: m/z 613.6 [M+H]⁺; Rt 2.31分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (d, J=5.4 Hz, 4H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (dd, J=25.2, 12.3 Hz, 5H), 1.38 (s, 2H), 1.35-1.17 (m, 5H), 1.13 (s, 7H), 0.80 (s, 2H).

30

【0316】

実施例2-39: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(モルフォリノ-d₈)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 508.46 [M+H]⁺; Rt 0.71分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (dd, J=8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.70 (t, J=10.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (dd, J=24.4, 12.4 Hz, 5H), 1.38 (q, J=4.1 Hz, 2H), 1.24 (tt, J=25.5, 12.6 Hz, 5H), 0.81 (q, J=4.0 Hz, 2H).

40

50

【0317】

実施例2-40：1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件6、LCMS： m/z 526.23 [M+H]⁺；Rt 2.77分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.28-6.92 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.85-3.69 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.71 (dd, J=28.0, 12.0 Hz, 6H), 1.50 (s, 2H), 1.24 (ddt, J=48.5, 23.2, 12.7 Hz, 8H)。

10

【0318】

実施例2-41：N-((6-(4-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド；条件3、LCMS： m/z 513.26 [M+H]⁺；Rt 0.62分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (dd, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.00 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.21 (d, J=10.9 Hz, 1H), 2.87 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.72 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.90 (d, J=9.7 Hz, 2H), 1.70 (dd, J=25.9, 12.2 Hz, 5H), 1.53-1.11 (m, 10H), 0.81 (q, J=4.0 Hz, 2H)。

20

【0319】

実施例2-42：tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-(フルオロメチル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；条件4、LCMS： m/z 645.7 [M+H]⁺；Rt 3.41分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (s, 1H), 7.08 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68-6.52 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.17 (td, J=10.5, 8.8, 6.5 Hz, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.79-1.60 (m, 9H), 1.39 (d, J=2.4 Hz, 12H), 1.36-1.10 (m, 6H), 0.81 (s, 2H)。

30

【0320】

実施例2-43：tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート；条件3、LCMS： m/z 613.4 [M+H]⁺；Rt 0.74分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J=18.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (d, J=17.7 Hz, 2H), 4.24 (d, J=13.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.22 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=22.9, 11.9 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91-1.60 (m, 9H), 1.52 (q, J=10.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 27H)。

40

【0321】

実施例2-44：N-((6-(5-シス-アミノ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；条件3、LCMS： m/z 525.21 [M+H]⁺；Rt 0.60分。¹H NMR (400 MHz, DMSO

50

—d 6) δ 7.84 (s, 2H), 7.62 (dd, $J=8.4$, 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.88–3.44 (m, 5H), 2.68 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.69 (dd, $J=29.8$, 10.8 Hz, 5H), 1.44–1.11 (m, 10H), 0.91–0.73 (m, 2H), 0.44 (td, $J=8.8$, 5.6 Hz, 1H), 0.33 (q, $J=5.5$ Hz, 1H).

【0322】

実施例 2-45: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 488.4 [M+H]⁺; Rt 0.70 分. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (t, $J=8.4$, 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.17–5.12 (m, 1H), 3.99–3.94 (m, 1H), 3.41–3.34 (m, 1H), 3.15–3.08 (m, 1H), 2.75–2.82 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.84–1.81 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 4H), 1.62–1.59 (m, 2H), 1.41–1.33 (m, 4H), 1.25–1.18 (m, 5H).

10

【0323】

実施例 2-46: (R)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 488.4 [M+H]⁺; Rt 0.70 分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.78–6.72 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.14–3.09 (m, 1H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83–1.80 (m, 2H), 1.75–1.72 (m, 4H), 1.51–1.47 (m, 2H), 1.45–1.28 (m, 4H), 1.16–1.14 (m, 5H).

20

30

【0324】

実施例 2-47: (S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 488.4 [M+H]⁺; Rt 0.70 分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78–6.72 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.14–3.09 (m, 1H), 2.99–2.93 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83–1.80 (m, 2H), 1.75–1.72 (m, 4H), 1.52–1.48 (m, 2H), 1.45–1.25 (m, 4H), 1.15–1.14 (m, 5H).

40

【0325】

実施例 2-48: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 502.5 [M+H]⁺; Rt 2.99 分; 1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.68 (d, $J=8.7$, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.63–6.56 (m, 1H), 4.02 (dddd, $J=8.8$, 6.3, 3.9, 2.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, $J=14.4$, 3

50

. 7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=14.4, 8.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (td, J=7.4, 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.3 Hz, 3H).

【0326】

実施例2-49: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 528.6 [M+H]⁺; Rt 0.71分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.68 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 3H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.16-1.14 (m, 2H).

10

【0327】

実施例2-50: tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート; 条件3、LCMS: m/z 599.5 [M+H]⁺; Rt 0.75分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39-1.30 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 2H).

20

【0328】

実施例2-51: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 514.4 [M+H]⁺; Rt 0.73分. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (brs, 1H), 7.68 (dd, J=8.8, 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 2H), 2.91 (td, J=13.2, 2.4.0 Hz, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.55 (dd, J=12.8, 10.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 5H).

30

40

【0329】

実施例2-52: (S)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 514.4 [M+H]⁺; Rt 0.74分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (td, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.11 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H)

50

), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.85 (d, $J=12.4$, 3.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=13.2$, 10.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.16-1.13 (m, 2H).

【0330】

実施例 2-53: (R)-1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 514.4 [M+H]⁺; Rt 0.74 分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (dd, $J=8.8$, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.12 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.96 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.85 (td, $J=12.0$, 3.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=13.6$, 10.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.18 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.15-1.13 (m, 2H).

10

【0331】

実施例 2-54: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 575.4 [M+H]⁺; Rt 0.77 分. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (brs, 1H), 7.69 (dd, $J=8.8$, 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.8$, 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 4H), 6.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.68 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.26 (t, $J=5.2$ Hz, 4H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 4H), 1.24-1.20 (m, 2H).

20

30

【0332】

実施例 2-55: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 593.5 [M+H]⁺; Rt 0.77 分. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (dd, $J=8.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.67 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.16 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 4H), 1.24-1.20 (m, 2H).

40

【0333】

実施例 2-56: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-(6-トシル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 665.3 [M+H]⁺; Rt 0.74 分. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58 (brs, 1H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8$

50

. 0 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.75 – 4.72 (m, 2 H), 3.77 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.66 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.88 – 2.83 (m, 1 H), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.69 – 1.59 (m, 5 H), 1.58 – 1.56 (m, 2 H), 1.28 – 1.24 (m, 5 H).

【0334】

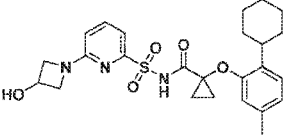
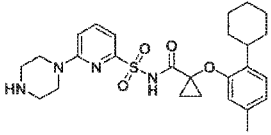
実施例 2-57: 1-(5-クロロ-2-シクロヘキシルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 506.3 [M+H]⁺; Rt 0.71 分. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.67 – 4.64 (m, 1 H), 4.16 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 2 H), 3.77 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 2 H), 3.03 – 2.95 (m, 1 H), 1.84 – 1.81 (m, 2 H), 1.77 – 1.74 (m, 4 H), 1.57 – 1.53 (m, 2 H), 1.47 – 1.26 (m, 4 H), 1.21 – 1.18 (m, 2 H).

10

【0335】

【表 21】

20

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
2-1		2-31	

【0336】

30

40

50

【表 2 2】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
2-2		2-32-1	
2-3		2-32-2	
2-4		2-33	
2-5		2-34	
2-6		2-35	
2-7		2-36	
2-8		2-37	

【0 3 3 7】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
2-9		2-38	
2-10		2-39	
2-11		2-40	
2-12		2-41	
2-13		2-42	
2-14		2-43	
2-15		2-44	

【 0 3 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
2-16		2-45	
2-17		2-46	
2-18		2-47	
2-19		2-48	
2-20		2-49	
2-21		2-50	

【 0 3 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
2-22		2-51	
2-23		2-52	
2-24		2-53	
2-25		2-54	
2-26		2-55	
2-27		2-56	

10

20

30

【0 3 4 0】

【表 2 6】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
2-28		2-57	
2-29			
2-30			

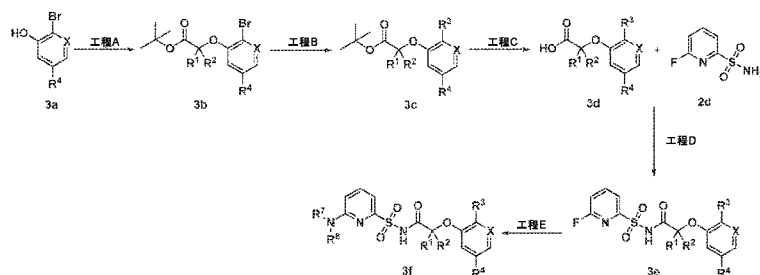
40

【0 3 4 1】

50

スキーム 3 は、式 (I) の化合物の一般的な合成を表す。

【化 3 3】



10

式中、X = CH 又は N であり、R₁、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈ は、実施形態 1 において定義される通りである。上述の反応スキーム用の出発物質は、商業的に入手可能である、又は当業者に知られている方法に従って、若しくは本明細書中に開示される方法によって調製され得る。一般に、本発明の化合物 3-1 ~ 6-3 は、以下のように、先の反応スキーム 3 で調製される：

工程 A：塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、及び水素化ナトリウムの存在下での標準的なアルキル化条件を介した、アルコール 3a の、対応するエーテル 3b へのアルキル化

工程 B：中間体 3c は、金属触媒カップリング条件（例えば鈴木-宮浦カップリング条件、スティルカップリング条件、根岸カップリング条件）下で化合物 3b を反応させることによって得られ得る。

工程 C：中間体 3c は、標準的な加水分解条件、例えば TFA / DCM 又は 1, 4-ジオキサン中 HCl 下で、対応する酸 3d に加水分解され得る。

工程 D：続いて、中間体 3d は、中間体 2d とカップリングされて、中間体 3e が生じ得る。知られている縮合方法が使用されてよく、以下に限定されないが、塩化チオニル、塩化オキサリル、若しくは Ghosez 試薬等の試薬を用いた、酸 3d の、対応する酸ハロゲン化物への変換、又は ClC(O)O-イソブチル若しくは 2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等の試薬を用いた、酸 3d の、混合無水物への変換の後に、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、DIPEA、又は N-メチルモルホリン）若しくはピリジン誘導体（例えば、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、又は 4-ピロリジノピリジン）等の塩基の存在下又は不在下での、酸ハロゲン化物又は混合無水物の、スルホンアミド 2d との反応が続くものが挙げられる。これ以外にも、酸 3d は、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、K₂CO₃、NaHCO₃）の存在下で、カップリング試薬、例えば、HATU、DCC、EDCI、PyBOP、又は BOP を用いてカップリングされたスルホンアミド 2d であってもよい。また、試薬、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、又はペンタフルオロフェノールが使用されてもよい。

30

工程 E：続いて、中間体 3e は、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ジイソプロピルエチルアミン、及びトリエチルアミンの存在下又は不在下での、フッ化物の、アミンによる求核置換の後に、標的化合物に変換される。要約すれば、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを使用して、式 (I) の化合物 3-1 ~ 6-2 が生じ得る。

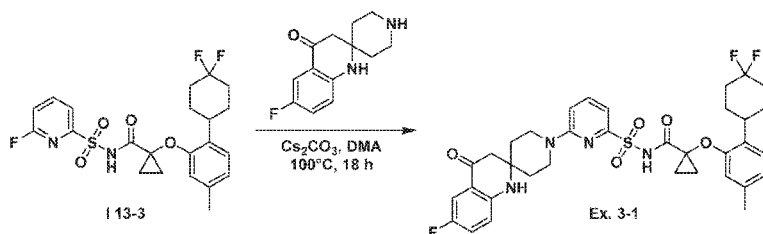
40

【0342】

実施例 3-1：1-(2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(6'-フルオロ-4'-オキソ-3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 2'-キノリン]-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

50

【化 3 4】



反応バイアル内で、1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェ
ノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカル
ボキサミド (I 13-3) (50%の純度、172 mg、0.2 mmol)、6'-フル
オロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 2'-キノリン]-4'-(3'-H)-オン (50
mg、0.2 mmol)、及び Cs₂CO₃ (300 mg、0.9 mmol) を DMA (1.8 mL) 中に溶解させた。続いて、反応液を 100℃にて16時間攪拌した。反応混
合液を DCM で希釈して、飽和塩化アンモニウム水溶液に続いてブラインで2回洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム (E t O A C / ヘプタン、0~50%) に続いて質量分取 HPLC (塩基性の溶離液、方法
4) によって精製して、1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル
フェノキシ)-N-((6-(6'-フルオロ-4'-オキソ-3', 4'-ジヒドロ-1'-
スピロ [ピペリジン-4, 2'-キノリン]-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホ
ニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 3-1) (42.0 mg、33%の収率)
を白色の固体として得た：条件3、LCMS：Rt 0.71分；m/z 683.4 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.70 (dd, J=8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=9.0, 4.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.56 (h, J=8.2 Hz, 4H), 2.88 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.99-1.65 (m, 10H), 1.57 (d, J=3.3 Hz, 2H), 1.25-1.17 (m, 2H).

【0343】

以下の実施例を、実施例3-1の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0344】

実施例3-2：(S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-フルオロフェノキシ)-N-((6-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件4、LCMS：m/z 528.2 [M+H]⁺；Rt 2.48分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (s, 1H), 7.17 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 3H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.00 (q, J=5.6 Hz, 1H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.13 (d, J=17.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.31-1.15 (m, 7H).

【0345】

実施例3-3：1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド；ラセミ混合液 (110 mg) を、キラル分離条件3下でキラルHPLCにかけて、1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピ

ペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの2つの鏡像異性体(それぞれ40mg、確認されていない絶対立体化学)を得た。鏡像異性体1(Ex. 3-3-1)条件3、LCMS:m/z 564.1 [M+H]⁺; Rt 0.68分。キラルHPLC(Lux、5ミクロン、セルロース-4、250×4.6mm、5ミクロン;アイソクラティック 50:50 n-ヘキサン、エタノール中0.1% TFA 25℃;1.0mL/分)下Rt=16.492分。1H NMR(400MHz, CD3OD) δ 7.60(t, J=7.6Hz, 1H), 7.17(d, J=7.2Hz, 1H), 7.00(d, J=8.0Hz, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.71-6.69(m, 1H), 6.65(s, 1H), 4.26(dd, J=13.2, 3.6Hz, 1H), 4.19(d, J=9.2Hz, 1H), 3.48-3.44(m, 4H), 3.07-3.02(m, 1H), 2.92(td, J=13.2, 2.8Hz, 1H), 2.76(dd, J=12.8, 8.8Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 2.12-2.06(m, 2H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.84-1.81(m, 4H), 1.74-1.68(m, 2H), 1.65-1.52(m, 4H), 1.33-1.26(m, 1H), 1.11-1.08(m, 2H)。鏡像異性体2(Ex. 3-3-2)条件3、LCMS:m/z 564.4 [M+H]⁺; Rt 0.68分。キラルHPLC(Lux、5ミクロン、セルロース-4、250×4.6mm、5ミクロン;アイソクラティック 50:50 n-ヘキサン、エタノール中0.1% TFA 25℃;1.0mL/分)下Rt=18.681分。1H NMR(400MHz, CD3OD) δ 7.60(t, J=7.6Hz, 1H), 7.17(d, J=7.2Hz, 1H), 7.00(d, J=8.0Hz, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 6.71-6.69(m, 1H), 6.65(s, 1H), 4.26(dd, J=13.2, 3.6Hz, 1H), 4.19(d, J=13.2Hz, 1H), 3.48-3.44(m, 4H), 3.07-3.02(m, 1H), 2.92(td, J=13.2, 2.8Hz, 1H), 2.77(dd, J=12.8, 8.8Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 2.12-2.06(m, 2H), 1.96-1.90(m, 1H), 1.84-1.81(m, 4H), 1.74-1.68(m, 2H), 1.64-1.51(m, 4H), 1.32-1.26(m, 1H), 1.11-1.08(m, 2H)。

10

20

30

【0346】

実施例3-4:(R)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;条件3、LCMS:m/z 524.4 [M+H]⁺; Rt 0.67分。1H NMR(400MHz, CD3OD) δ 7.55(t, J=8.4Hz, 1H), 7.20(d, J=7.2Hz, 1H), 7.07(d, J=7.6Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 6.73(d, J=8.4Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 3.91-3.87(m, 1H), 3.29-3.25(m, 1H), 3.15-3.06(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.15-2.08(m, 2H), 1.97-1.90(m, 1H), 1.84-1.81(m, 3H), 1.72-1.64(m, 2H), 1.53-1.50(m, 2H), 1.20-1.16(m, 2H), 1.14(d, J=6.4Hz, 3H)。

40

【0347】

実施例3-5:(R)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド;条件3、LCMS:m/z 524.4 [M+H]⁺; Rt 0.67分。1H NMR(400MHz, CD3OD) δ 7.54(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(d, J=7.6Hz, 1H), 7.07(d, J=8.0Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 6.70(d, J=8.4Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 3.92-3.87(m, 2H), 3.96-3.93(m, 1H), 3.54-3.49(m, 2H),

50

3.11-3.07 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 5H).

【0348】

実施例3-6: tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバメート; 条件3、LCMS: m/z 635.4 [M+H]⁺; Rt 0.72分. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (dd, J=7.6, 6.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.80 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.21-1.17 (m, 2H).

10

【0349】

実施例3-7: (S)-1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メトキシフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド 条件3、LCMS: m/z 580.4 [M+H]⁺; Rt 0.67分. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (dd, J=8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=11.2, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.90 (td, J=11.6, 4.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J=13.2, 10.0 Hz, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.52-1.49 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 2H).

20

30

【0350】

40

50

【表 2 7】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
3-1		3-4	
3-2		3-5	
3-3-1		3-6	
3-3-2		3-7	

10

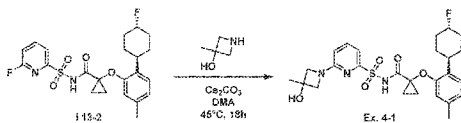
20

【0351】

実施例 4-1：1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、知られていない絶対立体化学、相対立体化学のみ知られている

【化 3 5】

30



反応バイアル内で、1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 13-2) (5 mg、0.01 mmol)、3-メチルアゼチジン-3-オールヒドロクロリド (8 mg、0.07 mmol)、及び炭酸セシウム (37 mg、0.1 mmol) を DMA (0.2 mL) 中に溶解させた。続いて、反応液を 45℃ に加熱して、完了まで攪拌した。粗溶液を、水及びアセトニトリルで希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件 1、塩基性、修飾方法 3) によって精製した。所望のピークを収集して、真空内で濃縮して、1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (Ex. 4-1) (2.3 mg、37%) を白色の固体として得た：条件 4、LCMS : m/z 518.5 [M+H]⁺, 2.59 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.50 (s, 0H), 3.82 (d, J=8.8 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s

40

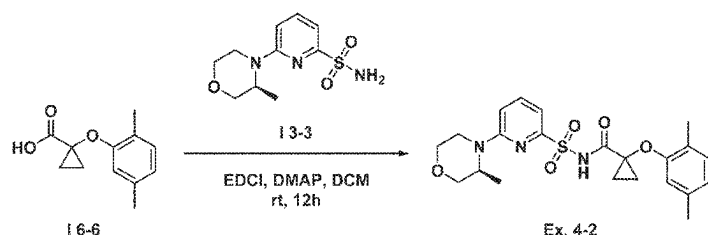
50

, 3 H), 1.74 (s, 2 H), 1.65–1.33 (m, 9 H), 1.15 (s, 1 H).

【0352】

実施例4-2: (S)-1-(2,5-ジメチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化36】



10

1-(2,5-ジメチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I 6-6)、EDCI (0.2 g、0.9 mmol)、及び DMAP (0.1 mg、1.1 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (30 mL) に、(S)-6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-スルホンアミド (I 3-3) (0.2 g、0.8 mmol) を窒素下で加えた。反応混合液を rt にて 12 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、水で希釈して、2 N HCl 水溶液で pH 2 に酸性化した。酸性化した反応混合液を、EtOAc で抽出して、有機溶液を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC、条件 2 によって精製して、(S)-1-(2,5-ジメチルフェノキシ)-N-((6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (49 mg、97% の収率) を白色の固体として得た：条件 3、LCMS: m/z 446.2 [M+H]⁺; Rt 0.65 分。1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.99 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 6.71 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.34–4.29 (m, 1 H), 3.94 (dd, J=11.6, 4.0 Hz, 1 H), 3.88 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.77–3.68 (m, 2 H), 3.55 (td, J=12.0, 3.2 Hz, 1 H), 3.15 (td, J=12.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.48–1.43 (m, 2 H), 1.20–1.15 (m, 5 H)。

20

30

【0353】

以下の実施例を、実施例4-1及び4-2の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0354】

実施例4-3: 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件4、LCMS: m/z 508.5 [M+H]⁺, 2.45 分。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.55 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=7.4, 0.6 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J=8.3, 0.7 Hz, 1 H), 4.02–3.85 (m, 4 H), 3.50–3.38 (m, 1 H), 2.81 (dd, J=14.0, 11.4, 8.8, 4.5 Hz, 2 H), 2.68–2.47 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.61 (q, J=4.6 Hz, 2 H), 1.52 (s, 3 H), 1.00 (q, J=4.6 Hz, 2 H)。

40

【0355】

50

実施例 4-4: (R)-1-(2,5-ジメチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロペンタン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 448.2 [M+H]⁺; Rt 0.66 分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 5H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.09 (d, J=6.0 Hz, 3H).

10

【0356】

実施例 4-5: (S)-1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 474.4 [M+H]⁺; Rt 0.69 分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 3H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 2H).

20

【0357】

実施例 4-6: (R)-1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 474.4 [M+H]⁺; Rt 0.69 分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 3H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 2H).

30

【0358】

実施例 4-7: 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、ジアステレオマー 1、3,3-ジフルオロシクロペンチル中心にて知られていない絶対立体化学; 条件 3、LCMS: m/z 550.1 [M+H]⁺; Rt 0.67 分. キラル HPLC (Lux、5 ミクロン、セルロース-4、250×4.6 mm、5 ミクロン; アイソクラティック 50:50 n-ヘキサン、エタノール中 0.1% TFA 25℃; 1.0 mL/分) 下 Rt=12.117 分. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.94 (td, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H).

40

50

【0359】

実施例4-8: (R)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 502.1 [M+H]⁺; Rt 0.70分. 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7.68 (dd, J=8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.72 (dd, J=12.8, 10.4 Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 3H), 1.32-1.27 (m, 1H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 6H).

10

【0360】

実施例4-9: (S)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 462.4 [M+H]⁺; Rt 0.68分. 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7.56 (dd, J=8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.11 (dd, J=13.6, 7.2 Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 5H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 6H).

20

【0361】

実施例4-10: (R)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 462.4 [M+H]⁺; Rt 0.68分. 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7.56 (dd, J=8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.11 (dd, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 5H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 6H).

30

【0362】

実施例4-11: (S)-1-(5-クロロ-2-イソブチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 482.3 [M+H]⁺; Rt 0.68分. 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7.56 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.16 (dd, J=14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.50 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.54 (d, J=4.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.8 Hz, 6H).

40

【0363】

実施例4-12: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)

50

スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 532.4 [M+H]⁺; Rt 0.72分. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.65 (dd, J=8.4, 7.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.15 (dd, J=9.6, 6.4Hz, 2H), 3.78 (dd, J=9.2, 4.4Hz, 2H), 3.00 (tt, J=12.4, 3.6Hz, 1H), 1.94 (td, J=12.8, 3.2Hz, 2H), 1.71 (d, J=10.0Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.22-1.18 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.31-0.28 (m, 2H), 0.26-0.24 (m, 2H).

10

【0364】

実施例4-13: (R)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 562.1 [M+H]⁺; Rt 0.74分. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), (m, 3H), 4.13 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.02 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.89 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.28-1.16 (m, 4H), 1.11 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

20

【0365】

実施例4-14: (S)-1-(2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 446.3 [M+H]⁺; Rt 0.64分. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (dd, J=8.4, 7.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.13 (dd, J=13.6, 7.2Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.58-0.55 (m, 2H).

30

【0366】

実施例4-15: (S)-1-(5-クロロ-2-シクロプロピルフェノキシ)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 466.3 [M+H]⁺; Rt 0.64分. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56 (dd, J=8.0, 6.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.16 (dd, J=13.6, 7.2, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.93-0.89 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H).

40

【0367】

実施例4-16: (S)-N-((6-((2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェ

50

ノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 446.3 [M+H]⁺; Rt 0.64分. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.72-6.89 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.16 (dd, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.68-0.66 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H).

【0368】

実施例4-17: N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 526.4 [M+H]⁺; Rt 0.66分. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.69 (dd, J=8.4, 7.6Hz, 1H), 7.31 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.87 (dd, J=14.4, 9.2, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.55-1.54 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.29-1.28 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.20-1.80 (m, 2H).

【0369】

実施例4-18: 1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパー-1-エン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 591.3 [M+H]⁺; Rt 0.70分. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.74 (dd, J=9.2, 7.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 1.2Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.78 (td, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.57 (d, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 6.13 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.80 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.74 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.23 (t, J=4.8Hz, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.21-1.76 (m, 2H).

【0370】

実施例4-19: (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 512.2 [M+H]⁺; Rt 0.71分. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.66 (dd, J=8.4, 7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.35 (td, J=8.8, 2.8Hz, 2H), 2.18-2.13 (m, 6H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 5H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.60-1.13 (m, 2H).

【0371】

実施例4-20: N-((6-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 530.2 [M+H]⁺; Rt 0.65分. ¹H NMR (400MHz

10

20

30

40

50

z, CD3OD) δ 7.68 (dd, $J=8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.25 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.50–3.41 (m, 3H), 3.32–3.24 (m, 2H), 2.94–2.76 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.79–1.70 (m, 4H), 1.56–1.43 (m, 3H), 1.32–1.12 (m, 4H).

【0372】

実施例4-21: (R)-1-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 528.2 [M+H]⁺; Rt 0.66分. 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.92–6.88 (m, 2H), 6.69–6.64 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.24 (t, $J=16.4$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=12.8, 10.4$ Hz, 1H), 2.32–2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93–1.82 (m, 3H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.55–1.53 (m, 2H), 1.32–1.23 (m, 2H), 1.08–1.05 (m, 2H).

【0373】

実施例4-22: N-((6-(3-(ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(4-メチル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 498.4 [M+H]⁺; Rt 0.69分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.79–5.65 (m, 2H), 3.90–3.70 (m, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.99–1.85 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.67–1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.16 (d, $J=13.3$ Hz, 2H).

【0374】

実施例4-23: 1-(2-(シス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-(ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、知られていない絶対立体化学、相対立体化学のみ知られている; 条件4、LCMS: 518.5 m/z [M+H]⁺; Rt 2.57分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.22 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.89 (d, $J=49.0$ Hz, 1H), 3.82 (q, $J=8.4$ Hz, 4H), 2.91 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (d, $J=13.4$ Hz, 2H), 1.78–1.63 (m, 1H), 1.63–1.48 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.13 (s, 2H).

【0375】

実施例4-24-1及び4-24-2: 1-(2-((S)-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン

ー１ーカルボキサミド及び１ー（２ー（（Ｒ）ー６，６ージメチルテトラヒドロー２Ｈーピランー３ーイル）ー５ーメチルフェノキシ）ーＮー（（６ー（（Ｓ）ー３ーヒドロキシピロリジンー１ーイル）ピリジンー２ーイル）スルホニル）シクロプロパンー１ーカルボキサミド；実施例４ー２４のジアステレオマー混合液のキラル分離：１ー（２ー（６，６ージメチルテトラヒドロー２Ｈーピランー３ーイル）ー５ーメチルフェノキシ）ーＮー（（６ー（（Ｓ）ー３ーヒドロキシピロリジンー１ーイル）ピリジンー２ーイル）スルホニル）シクロプロパンー１ーカルボキサミド（オフホワイトの固体として、２工程にわたって１５０ｍｇ、５８％）が、キラル分取ーＨＰＬＣによって、２つの異性体を淡い茶色の固体として提供した（それぞれ４４ｍｇ及び５０ｍｇ）。１ー（２ー（（Ｓ）ー６，６ージメチルテトラヒドロー２Ｈーピランー３ーイル）ー５ーメチルフェノキシ）ーＮー（（６ー（（Ｓ）ー３ーヒドロキシピロリジンー１ーイル）ピリジンー２ーイル）スルホニル）シクロプロパンー１ーカルボキサミド及び１ー（２ー（（Ｒ）ー６，６ージメチルテトラヒドロー２Ｈーピランー３ーイル）ー５ーメチルフェノキシ）ーＮー（（６ー（（Ｓ）ー３ーヒドロキシピロリジンー１ーイル）ピリジンー２ーイル）スルホニル）シクロプロパンー１ーカルボキサミド。高速移動ジアステレオマー；条件３、ＬＣ／ＭＳ：ｍ／ｚ ５３０．１〔Ｍ＋Ｈ〕＋；Ｒｔ ０．６６分。キラルＨＰＬＣ（Ｌｕｘ、セルロースー４、２５０×４．６ｍｍ、５ミクロン；アイソクラティック ７０：３０ ｎーヘキサン、１：１メタノール／エタノール中０．１％ ＴＦＡ ２５℃；１．０ｍＬ／分）下Ｒｔ＝１３．００３分。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ｐｐｍ ７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６３ー３．３８（ｍ，６Ｈ），３．２１ー３．１３（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．１３ー２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０２ー１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７４ー１．６２（ｍ，３Ｈ），１．５８ー１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４９ー１．４４（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ），１．２５ー１．２３（ｍ，４Ｈ），１．１３ー１．０７（ｍ，１Ｈ）。緩徐移動ジアステレオマー；条件３、ＬＣ／ＭＳ：ｍ／ｚ ５３０．１〔Ｍ＋Ｈ〕＋；Ｒｔ ０．６６分。キラルＨＰＬＣ（Ｌｕｘ、セルロースー４、２５０×４．６ｍｍ、５ミクロン；アイソクラティック ７０：３０ ｎーヘキサン、１：１メタノール／エタノール中０．１％ ＴＦＡ ２５℃；１．０ｍＬ／分）下Ｒｔ＝１８．３６２分。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ ｐｐｍ ７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），３．６３ー３．３８（ｍ，６Ｈ），３．２１ー３．１３（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．１３ー２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０２ー１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７４ー１．６２（ｍ，３Ｈ），１．５８ー１．４４（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），１．２３ー１．０７（ｍ，２Ｈ）。高速移動ジアステレオマー及び緩徐移動ジアステレオマーの立体化学割当ては、知られている技術を用いて、当業者によって決定され得る。

【０３７６】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
4-1		4-14	
4-2		4-15	
4-3		4-16	
4-4		4-17	
4-5		4-18	

【 0 3 7 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

4-6		4-19	
4-7		4-20	
4-8		4-21	
4-9		4-22	
4-10		4-23	
4-11		4-24-1	

10

20

30

【0378】

【表 3 0】

4-12		4-24-2	
4-13		4-24	

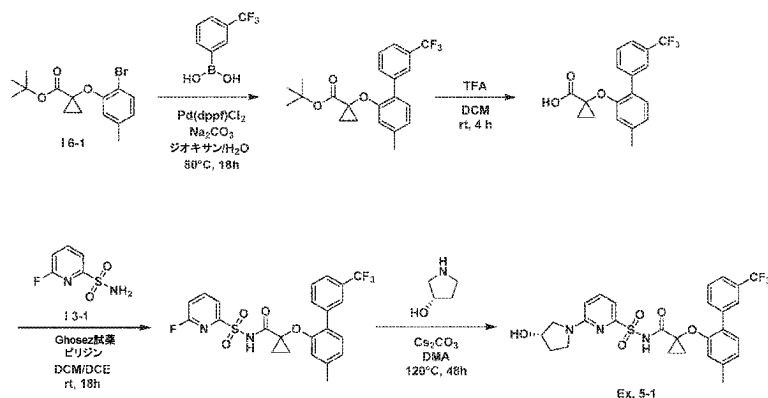
40

【0379】

実施例 5-1: (S)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド;

50

【化 3 7】



工程 1：スターラーバーを備えた 100 mL 丸底フラスコ内に、tert-ブチル 1-(2-ブロモ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 6-1) (876 mg、2.7 mmol)、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (602 mg、3.2 mmol)、炭酸ナトリウム (1.4 g、13.4 mmol)、及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (114 mg、0.1 mmol) を加えてから、窒素下に置いた。続いて、1,4-ジオキサン (8 mL) 及び水 (1.6 mL) を加えて、反応液を窒素で 5 分間スパージした。続いてコンデンサをフラスコに置いてから、反応混合液を窒素下で 80°C にて 18 時間加熱した。溶液をセライトでろ過して、ジクロロメタンで洗浄した。溶液を、水 (120 mL) 及びジクロロメタン (150 mL) で希釈した。続いて溶液を分離して、生成物をジクロロメタンで水性層から逆抽出した ($2 \times 100 \text{ mL}$)。続いて有機溶液をブライン (50 mL) で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~10%) で精製して、tert-ブチル 1-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシシクロプロパンカルボキシレート (752 mg、72%) を橙色のゴム質として得た：条件 4、LCMS： m/z 410.3 $[\text{M}+18]^+$ 、3.50 分。 ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 7.84–7.80 (m, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 7.63–7.48 (m, 2H), 7.24 (d, $J=7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.98–6.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, $J=3.6 \text{ Hz}$, 12H), 1.28–1.22 (m, 2H)。工程 2：tert-ブチル 1-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシシクロプロパンカルボキシレート (752 mg、1.9 mmol) の DCM 溶液 (6 mL) に、TFA (0.8 mL、10.4 mmol) を加えて、反応混合液を rt にて攪拌した。溶液を真空内で濃縮して、濃緑色の固体/ゴム質を得た。粗生成物を酢酸エチル (150 mL) で希釈して、水 (40 mL)、0.5 M 塩化リチウム水溶液 (40 mL)、及びブライン (40 mL) で洗浄した。続いて有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。結果として生じたゴム質を、ジクロロメタンと共沸して、過剰なメタノールを除去して、1-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシシクロプロパンカルボン酸 (516.8 mg、67%) をオフホワイトの固体として得た：条件 4、LCMS： m/z 335.4 $[\text{M}]^-$ 、2.75 分。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (s, 1H), 7.85–7.75 (m, 2H), 7.65 (d, $J=1.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=7.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.95–6.88 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.53 (d, $J=3.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.27–1.21 (m, 2H)。工程 3： 0°C に冷却した 1-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシシクロプロパンカルボン酸 (517 mg、1.5 mmol) の DCM 溶液 (3 mL) に、Ghosez 試薬 (0.3 mL、2.3 mmol)

10

20

30

40

50

を加えて、反応混合液を30分間攪拌した。冷却しながら、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (394 mg、1.9 mmol) のDCM (3 mL) 及びDMF (1.5 mL) 溶液に続いてピリジン (0.5 mL、6.2 mmol) を加えた。反応混合液をrtまでゆっくり温めて、18時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル (160 mL) 及び水 (40 mL) で希釈して、約pH4に酸性化した。続いて有機層を0.5 M LiCl水溶液 (40 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。続いて有機層を真空内で濃縮した。粗生成物を、逆相ISCOCラムクロマトグラフィ (100 g C18 Goldラム、水/アセトニトリル (塩基性)、0~60%、その後100% アイソクラティック) によって精製して、N- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) -1- ((4-メチル-3'- (トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ) シクロプロパンカルボキサミド (158 mg、21%) を固体として得た：条件4、LCMS : m/z 495.4 [M+H]⁺, 2.94分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.71 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 0.91 (s, 2H)。

工程4：反応バイアル内で、N- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) -1- ((4-メチル-3'- (トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ) シクロプロパンカルボキサミド (50 mg、0.1 mmol)、(S)-ピロリジン-3-オールヒドロクロリド (24 mg、0.2 mmol)、及び炭酸セシウム (216 mg、0.7 mmol) をDMA (1 mL) 中に溶解させた。続いて反応液を65℃に加熱して、18時間攪拌した。粗溶液を濃縮して、過剰なDMAを除去して、粘性のゴム質を得た。粗物質を、DMSOを滴下しながらアセトニトリル及び水で希釈して、質量逆相ラムクロマトグラフィ (条件1、塩基性、方法3) によって精製した。所望のピークを収集して、凍結乾燥によって濃縮して、(S)-N- ((6- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) -1- ((4-メチル-3'- (トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ) シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 5-1) (29 mg、51%) を白色の固体として得た：条件3、LCMS : m/z 562.01 [M+H]⁺, 0.67分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (tt, J=5.2, 3.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 6.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.45 (td, J=14.4, 12.8, 5.7 Hz, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (dtd, J=13.2, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 2H), 0.87 (d, J=3.4 Hz, 2H)。

10

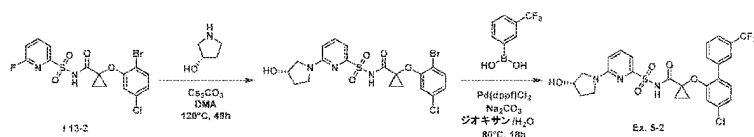
20

30

40

【0380】

実施例5-2：(S)-1- ((4-クロロ-3'- (トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] -2-イル) オキシ) -N- ((6- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド
【化38】



工程1：反応バイアル内で、1- (2-ブロモ-5-クロロフェノキシ) -N- ((6-

50

フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド(578mg、1.3mmol)(I 13-2)、(S)-ピロリジン-3-オールヒドロクロリド(187mg、1.5mmol)、及び炭酸セシウム(1.7g、5.1mmol)をDMA(5mL)中に溶解させた。続いて反応液を120℃に加熱して、18時間撹拌した。粗溶液を酢酸エチルで希釈して、セライトでろ過して、過剰な炭酸セシウムを除去した。溶液を酢酸エチル(100mL)で希釈して、1N HCl水溶液で約pH1に酸性化して、水(20mL)、0.1N HCl水溶液(20mL)、0.5M LiCl水溶液(2×20mL)、及びブライン(2×20mL)で洗浄した。続いて有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、茶色のゴム質を得た。粗生成物をジクロロメタン/メタノール中に溶解させて、バイアル中に移して、濃縮して、(S)-1-(2-ブロモ-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド(682mg、88%)を薄茶色の固体/泡として得た。更なる精製を必要としなかった：条件4、LCMS： m/z 518.2[M+H]⁺、2.10分。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.26(s, 1H), 7.70(dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.13(dd, J=7.3, 0.6 Hz, 1H), 7.00(dt, J=8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.74-6.67(m, 2H), 5.01(s, 1H), 4.40(s, 1H), 3.57-3.22(m, 9H), 1.67(q, J=5.3 Hz, 2H), 1.37-1.28(m, 2H)。

工程2：スターラーバーを備えた反応バイアル内で、(S)-1-(2-ブロモ-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド(70mg、0.1mmol)、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(34mg、0.2mmol)、炭酸ナトリウム(73mg、0.7mmol)、及びPd(dppf)Cl₂·DCM(6mg、6.8μmol)を加えてから、窒素下に置いた。続いて1,4-ジオキサン(0.5mL)及び水(0.1mL)を加えて、反応混合液を窒素で5分間スパージした。続いて反応液を80℃にて18時間加熱した。溶液を酢酸エチル(40mL)で希釈して、1N HCl水溶液で約pH2に酸性化した。溶液を、水(15mL)、0.1N HCl水溶液(10mL)、及びブライン(20mL)で洗浄した。続いて有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗物質を、DMSOを滴下しながらアセトニトリル及び水で希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ(条件1、塩基性、方法3)によって精製した。所望のピークを収集して、凍結乾燥によって濃縮して、(S)-1-((4-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド(Ex. 5-2)(32mg、41%)をベージュ色の固体として得た：条件3、LCMS： m/z 581.98[M+H]⁺、0.67分。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86-7.80(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.70-7.59(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.33(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.05(s, 2H), 6.94(s, 1H), 6.39(s, 1H), 4.95(d, J=3.7 Hz, 1H), 4.38(s, 1H), 3.45(ddd, J=11.6, 9.7, 5.1 Hz, 3H), 3.27(d, J=12.3 Hz, 1H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.93-1.79(m, 1H), 1.43(s, 2H), 0.95(s, 2H)。

10

20

30

40

50

【0381】

実施例5-3：1-((4-クロロ-3'-イソブトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド；

工程1：1-(2-ブロモ-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(I 5-4)(120mg、0.4mmol)、6-(4-シアノ-4-メチルピペリジ

ン-1-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (I 3-2) (115 mg、0.4 mmol)、EDCl (118 mg、0.6 mmol)、及びDMAP (151 mg、1.2 mmol)のCH₂Cl₂溶液 (25 mL)をrtにて16時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をペントンと共に摩砕して、1-(2-ブロモ-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドをオフホワイトの固体 (200 mg、87%の収率)として得た：LCMS：m/z 555.2 [M+H]⁺；Rt 1.767分。

工程2：1-(2-ブロモ-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (100 mg、0.2 mmol)、2-(3-イソブトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (75 mg、0.3 mmol)、K₃PO₄ (115 mg、0.5 mmol)の攪拌7：3 1,4-ジオキサン/水溶液 (10 mL)を、アルゴンで10分間脱気した。続いてPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物 (15 mg、0.02 mmol)を加えて、アルゴンで脱気して、アルゴン下で100℃にて16時間加熱した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、30%)で精製して、1-((4-クロロ-3'-イソブトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (Ex. 5-3)を黄色の油 (80 mg、71%の収率)として得た：条件3、LCMS：m/z 623.1 [M+H]⁺；Rt 0.74分。1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75-7.71 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 4.35 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.05 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.91 (d, J=14.4 Hz, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.39 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.05-1.03 (m, 6H)。

【0382】

以下の実施例を、実施例5-1、5-2、及び5-3の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0383】

実施例5-4：(S)-1-(2-(ベンゾフラン-6-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド；条件3、LCMS：m/z 554.0 [M+H]⁺；Rt 0.67分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.38 (dt, J=8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.97 (dd, J=2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.53-3.41 (m, 3H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.91 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.19 (s, 2H)。

【0384】

実施例5-5：(S)-1-((3',4-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド；条件3、L

10

20

30

40

50

CMS: m/z 616.0 [M+H]⁺; Rt 0.69分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.94–7.85 (m, 2H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.71–7.53 (m, 3H), 7.43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.42 (dq, J=8.8, 5.0 Hz, 4H), 3.27 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.00 (dtd, J=13.1, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.90 (d, J=5.1 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.22 (s, 2H).

【0385】

実施例5-6: (S)-1-((4-クロロ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 598.0 [M+H]⁺; Rt 0.69分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.53 (dd, J=5.0, 1.1 Hz, 5H), 7.40–7.27 (m, 3H), 7.10 (d, J=12.6 Hz, 2H), 6.91–6.51 (m, 3H), 4.99 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.45 (td, J=9.2, 7.5, 5.1 Hz, 4H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.51 (d, J=29.7 Hz, 2H), 1.34–0.92 (m, 2H).

10

【0386】

実施例5-7: (S)-1-((4-クロロ-4'-(フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 600.0 [M+H]⁺; Rt 0.67分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02–7.83 (m, 2H), 7.74–7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=25.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J=19.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.45 (dt, J=13.2, 6.0 Hz, 4H), 2.13–1.82 (m, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.20 (d, J=29.1 Hz, 2H).

20

30

【0387】

実施例5-8: N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 578.0 [M+H]⁺; Rt 0.70分. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.88 (q, J=8.8 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.61–1.58 (m, 5H), 1.23–1.22 (m, 2H).

40

【0388】

実施例5-9: (S)-1-((3'-(ジフルオロメチル)-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 544.0 [M+H]⁺; Rt 0.65分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.72–7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (dt, J=14.1, 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=13.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J=17.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.46 (dd, J=11.5, 5.4 Hz, 2H), 2.22 (

50

s, 3H), 2.01 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.32-0.69 (m, 2H).

【0389】

実施例5-10: (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 562.0 [M+H]⁺; Rt 0.67分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (dt, J=14.1, 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=13.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J=17.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.46 (dd, J=11.5, 5.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.32-0.69 (m, 2H).

10

【0390】

実施例5-11: (R)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 562.1 [M+H]⁺; Rt 0.67分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85-7.79 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.48-1.32 (m, 2H), 0.87 (d, J=3.4 Hz, 2H).

20

【0391】

実施例5-12: (S)-1-(2-(ベンゾフラン-5-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 554.0 [M+H]⁺; Rt 0.66分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.59 (dt, J=8.6, 0.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, J=2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.46 (td, J=9.6, 8.5, 5.1 Hz, 3H), 2.01 (tt, J=8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.89 (t, J=8.3 Hz, 1H), 1.52 (d, J=10.5 Hz, 2H), 1.20 (d, J=61.9 Hz, 2H).

30

【0392】

実施例5-13: (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 563.0 [M+H]⁺; Rt 0.66分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.53 (dd, J=14.9, 6.8 Hz, 3H), 7.18 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (dtd, J=13.4, 8.7, 4.7

40

50

H z, 1 H), 2.05–1.96 (m, 1 H), 1.65 (s, 2 H), 1.01 (s, 2 H), 0.10 (q, J=1.9 Hz, 1 H).

【0393】

実施例5-14: (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-((4-メチル-2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 562.0 [M+H]⁺; Rt 0.66分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1 H), 7.84–7.61 (m, 3 H), 7.54 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 5.00 (s, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.56–3.42 (m, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.06–1.94 (m, 1 H), 1.90 (s, 1 H), 1.73–1.58 (m, 1 H), 1.39 (s, 1 H), 0.94 (d, J=42.4 Hz, 2 H).

10

【0394】

実施例5-15: (S)-1-(5-クロロ-2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 593.9 [M+H]⁺; Rt 0.69分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1 H), 7.64 (d, J=1.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.36–7.29 (m, 2 H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.52–3.40 (m, 3 H), 2.01 (tt, J=8.4, 4.5 Hz, 1 H), 1.91 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 1.53 (s, 2 H), 1.21 (d, J=25.2 Hz, 2 H).

20

【0395】

実施例5-16: N-((6-(4-アミノ-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)スルホニル)-1-((4-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件5、LCMS: m/z 642.2 [M+H]⁺; Rt 1.57分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78–7.67 (m, 3 H), 7.57 (d, J=6.9 Hz, 2 H), 7.28 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.23 (d, J=13.7 Hz, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.77 (td, J=13.2, 4.7 Hz, 2 H), 1.57 (d, J=11.6 Hz, 2 H), 1.52–1.45 (m, 2 H), 1.15 (q, J=5.1 Hz, 2 H).

30

【0396】

40

【表 3 1】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
5-1		5-9	
5-2		5-10	
5-3		5-11	
5-4		5-12	
5-5		5-13	
5-6		5-14	

10

20

30

【0397】

【表 3 2】

5-7		5-15	
5-8		5-16	

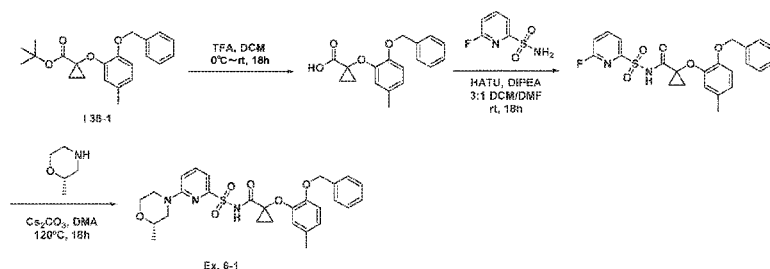
40

【0398】

実施例 6-1 : (S) - 1 - (2 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチルフェノキシ) - N -
 ((6 - (2 - メチルモルフォリノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン
 カルボキサミド ;

50

【化 3 9】



工程 1：0℃に冷却した *tert*-ブチル 1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 38-1) (0.9 g、2.7 mmol) の DCM 溶液 (27 mL) に、トリフルオロ酢酸 (0.3 mL、3.2 mmol) を滴加した。反応液を *rt* に温めて、2 時間攪拌した。更なるトリフルオロ酢酸 (0.3 mL、3.2 mmol) を加えて、反応混合液を *rt* にて 18 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、アセトニトリルで希釈して、ISCO C18 逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル／水、50～100%) によって精製して、1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (259 mg、33% の収率) を白色の粉末として得た：LCMS：*m/z* 297.3 [M-1]⁻，*Rt* 1.05 分。1H NMR (400 MHz，DMSO-*d*6) δ 12.88 (s，1H)，7.45-7.34 (m，4H)，7.34-7.27 (m，1H)，6.89 (d，*J*=8.1 Hz，1H)，6.75 (d，*J*=1.5 Hz，1H)，6.66 (ddd，*J*=8.2，2.0，0.7 Hz，1H)，5.02 (s，2H)，2.21 (s，3H)，1.54-1.46 (m，2H)，1.27-1.17 (m，2H)。

工程 2：1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (258 mg、0.9 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (183 mg、0.9 mmol)、及び DIPEA (0.8 mL、4.3 mmol) の 1:5 DMF／DCM 溶液 (6 mL) を *rt* にて 5 分間攪拌してから、HATU (362 mg、1.0 mmol) を加えた。反応混合液を *rt* にて 18 時間攪拌した。反応混合液を、飽和塩化アンモニウム水溶液に続いてブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc／ヘプタン、0～100%) で精製して、1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (50 mg、10% の収率) を無色の油として得た：条件 4、LCMS：*m/z* 455.8 [M-1]⁻。Rt 1.57 分。1H NMR (400 MHz，塩化メチレン-*d*2) δ 9.63 (s，1H)，8.16-7.98 (m，2H)，7.48-7.25 (m，5H)，7.25-7.17 (m，1H)，6.93-6.79 (m，2H)，6.75 (d，*J*=1.6 Hz，1H)，5.15 (s，2H)，2.24 (s，3H)，1.46-1.40 (m，2H)，1.33-1.28 (m，2H)。

工程 3：1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (50 mg、0.1 mmol)、(S)-2-メチルモルホリン (0.05 mL、0.4 mmol)、及び炭酸セシウム (143 mg、0.4 mmol) の DMA 溶液 (2 mL) を 120℃ にて 18 時間加熱した。粗反応混合液をセライトでろ過して、DCM で洗浄した。ろ液を真空内で濃縮した。粗生成物を、ISCO C18 逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル／水、0～100%) によって精製した。生成物をシリカゲルカラム (EtOAc／ヘプタン、50～100%) でさらに精製して、(S)-1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 6-1) (8 mg、13% の収率) を白色の固体として得た：条件 4、LCMS：*m/z* 538.5 [M+1]⁺，*Rt* 2.73 分。1H NMR (400 MHz，塩化メチレン-*d*2) δ 9.48 (s，1H)，

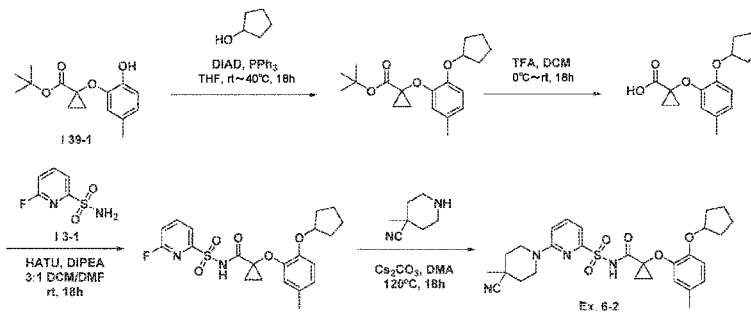
7.67 (dd, $J=8.7$, 7.3 Hz, 1H), 7.47–7.26 (m, 6H), 6.91–6.78 (m, 3H), 6.76–6.66 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.04–3.95 (m, 1H), 3.94–3.84 (m, 2H), 3.64–3.50 (m, 2H), 2.97–2.80 (m, 1H), 2.55 (dd, $J=12.8$, 10.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.48–1.44 (m, 2H), 1.28 (dd, $J=8.5$, 5.1 Hz, 3H), 1.17 (d, $J=6.2$ Hz, 3H).

【0399】

実施例6-2：N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド；

10

【化40】



20

工程1：シクロペンタノール (50 μ L、0.6 mmol)、tert-ブチル1-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 39-1) (50 mg、0.2 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (149 mg、0.6 mmol) の攪拌THF溶液 (2 mL) に、DIAD (110 μ L、0.6 mmol) を加えた。反応混合液をrtにて18時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc／ヘプタン、0～100%) で精製して、tert-ブチル1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (48 mg、64%の収率) を澄明な黄色の液体として得た：条件7、LCMS： m/z 277.3 [M+1]⁺；Rt 1.86分。1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 6.77 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.70–6.64 (m, 1H), 4.76–4.55 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (d, $J=2.8$ Hz, 4H), 1.53–1.46 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.25–1.20 (m, 2H).

30

工程2：0℃に冷却したtert-ブチル1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (145 mg、0.4 mmol) のDCM溶液 (5 mL) に、TFA (50 μ L、0.7 mmol) を滴加した。反応液をrtに温めて、2時間攪拌した。追加のTFA (100 μ L、1.3 mmol) を加えて、反応混合液をrtにてもう3日間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、過剰なTFAをヘプタンと共沸して、真空内で18時間乾燥させて、1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (127 mg、定量的な収率) を非常に粘性のゴム質として得た：条件8、LCMS： m/z 277.3 [M+1]⁺；Rt 1.86分。1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 6.84–6.81 (m, 2H), 6.76–6.71 (m, 1H), 4.75 (dt, $J=5.8$, 2.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.91–1.75 (m, 6H), 1.64–1.58 (m, 2H), 1.53–1.47 (m, 2H), 1.37–1.32 (m, 2H).

40

工程3：1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (60 mg、0.2 mmol) 及びHATU (91 mg、0.2 mmol) の

50

DMF 溶液 (1 mL) に、DIPEA (0.2 mL、1.1 mmol) を加えて、反応液を rt にて 30 分間攪拌した。続いて 6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (43.9 mg、0.2 mmol) を加えて、反応混合液を rt にて 18 時間攪拌した。溶液を酢酸エチル (80 mL) で希釈して、1 N HCl 水溶液で約 pH 2 に酸性化してから、水 (20 mL)、0.5 M LiCl 水溶液 (2×20 mL)、及びブライン (2×20 mL) で洗浄した。続いて、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物を、DMSO を滴下しながらアセトニトリル及び水で希釈して、質量逆相 HPLC (条件 1、塩基性、方法 3) によって精製した。所望のピークを収集して、凍結乾燥によって濃縮して、1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (58 mg、61% の収率) を白色の固体として得た：条件 7、LCMS: m/z 435.4 [M+1]⁺; Rt 2.67 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.88-1.59 (m, 6H), 1.58-1.44 (m, 2H), 1.36 (q, J=4.5 Hz, 2H), 0.89 (s, 2H)。

工程 4：反応バイアル内で、1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (58 mg、0.1 mmol)、4-メチルピペリジン-4-カルボニトリルヒドロクロリド (26 mg、0.2 mmol)、及び炭酸セシウム (172 mg、0.5 mmol) を DMA (1 mL) 中に溶解させた。続いて反応液を 120 °C に加熱して、18 時間攪拌した。反応混合液を水中に溶解させて、DCM で 2 回洗浄した。粗生成物を、逆相 C18 ISCO クロマトグラフィ (アセトニトリル/水、10~100%) に続いてシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~100%) によって精製して、N-((6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 6-2) (17 mg、23% の収率) を白色の固体として得た：条件 4、LCMS: m/z 539.4 [M+1]⁺; Rt 2.87 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.34 (d, J=14.1 Hz, 2H), 3.02 (t, J=12.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.95 (d, J=13.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.68 (d, J=5.0 Hz, 4H), 1.59-1.47 (m, 4H), 1.41 (d, J=3.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.16 (s, 2H)。

【0400】

以下の実施例を、実施例 6-1 及び 6-2 の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0401】

実施例 6-3：(S)-1-(2-(シクロヘキシルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド；条件 4、LCMS: m/z 516.4 [M+H]⁺; Rt 2.60 分。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.63 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.62 (dd, J=8.6, 0.7 Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.18 (tt, J=9.3, 3.8 Hz, 1H), 3.52-3.37 (m, 3H), 3.30 (dt, J=11.6, 1.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J=0.7 Hz, 4H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1

. 59-1.43 (m, 3H), 1.43-1.20 (m, 8H).

【0402】

実施例6-4: (S)-1-(2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 572.4 [M+H]⁺; Rt 0.73分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.51-3.37 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 3H), 2.13-1.94 (m, 4H), 1.66-1.03 (m, 14H), 0.89 (d, J=7.1 Hz, 9H).

10

【0403】

実施例6-5: 1-(2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 600.4 [M+H]⁺; Rt 0.74分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.67 (dd, J=8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.3, 0.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 3H), 2.19 (t, J=0.7 Hz, 3H), 2.07 (d, J=9.4 Hz, 2H), 1.67-1.37 (m, 12H), 1.24 (d, J=1.0 Hz, 5H), 1.18-1.06 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 9H).

20

【0404】

実施例6-6: (S)-1-(2-(シクロヘプチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 530.3 [M+H]⁺; Rt 0.71分. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (dd, J=8.3, 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 6.50 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.18 (dt, J=7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.33 (d, J=3.0 Hz, 2H), 0.80 (q, J=3.9 Hz, 2H).

30

【0405】

実施例6-7: (S)-1-(2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 592.2 [M]⁺; Rt 0.75分. 1H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.55 (dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 6.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 3.49 (ddd, J=12.0, 10.1, 5.1 Hz, 3H), 3.34 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.03 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (dt, J=4.9, 2.5 Hz, 1H), 1.56-1.38 (m, 8H), 1.06 (s, 3H), 0.87 (d, J=2.0 Hz, 9H).

40

50

【0406】

実施例6-8：1-(2-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件3、LCMS： m/z 654.4 [M+H]⁺；Rt 0.75分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 2H), 6.87 (dd, J=11.2, 8.3 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 1H), 6.65-6.47 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.31 (d, J=13.1 Hz, 2H), 3.11 (td, J=12.9, 2.8 Hz, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.72 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.62 (td, J=13.0, 4.6 Hz, 2H), 1.52-1.25 (m, 8H), 1.16 (q, J=5.2 Hz, 2H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.83 (d, J=3.3 Hz, 10H)。

10

【0407】

実施例6-9：1-(2-((デカヒドロナフタレン-2-イル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件3、LCMS： m/z 570.3 [M+H]⁺；Rt 0.74分。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.53 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.85-6.73 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.18 (d, J=78.7 Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 3H), 3.34 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J=4.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.77 (dt, J=4.9, 2.5 Hz, 2H), 1.73-1.48 (m, 9H), 1.48-1.33 (m, 7H), 1.33-1.20 (m, 4H), 1.00 (s, 2H)。

20

【0408】

実施例6-10：(S)-1-(2-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件4、LCMS： m/z 550.5 [M+H]⁺；Rt 2.63分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (s, 1H), 7.21 (dd, J=5.3, 3.3 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=5.5, 3.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (d, J=21.6 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.95 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 3.27-3.14 (m, 3H), 3.00 (d, J=2.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J=2.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.36 (q, J=4.1 Hz, 2H), 0.80 (s, 2H)。

30

40

【0409】

実施例6-11：(S)-1-(2-(2-シクロヘキシルエトキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド；条件3、LCMS： m/z 544.3 [M+H]⁺；Rt 0.73分。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.59-7.53 (m, 1H), 7.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.98 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J=13.7, 10.1, 4.9 Hz, 3H), 3.33 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.05 (d

50

, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1 H), $2.18 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.79 - 1.59 \text{ (m, } 8 \text{ H)}$, $1.46 \text{ (ddd, } J = 11.0, 7.3, 3.9 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $1.41 - 1.37 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.32 - 1.15 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $1.08 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $0.97 \text{ (dd, } J = 11.5, 2.7 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$.

【0410】

実施例 6-12: (S)-1-(5-クロロ-2-(イソペンチルオキシ)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 524.2 [M]⁺; Rt 0.69 分. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 7.54 - 7.49 (m, 1 H), 7.04 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.92 - 6.81 (m, 3 H), 6.43 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.96 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H), 3.49 (ddd, $J = 14.2, 10.0, 5.0 \text{ Hz}$, 3 H), 3.34 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 1 H), 2.08 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 2 H), 1.77 - 1.74 (m, 1 H), 1.62 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2 H), 1.44 - 1.40 (m, 2 H), 0.97 (s, 2 H), 0.94 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H).

10

【0411】

実施例 6-13: (S)-1-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 4、LCMS: m/z 502.4 [M+H]⁺; Rt 2.45 分. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (dd, $J = 8.3, 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), 6.92 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 6.51 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 6.36 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 3.51 - 3.39 (m, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.00 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.67 (s, 6 H), 1.49 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 2 H), 1.38 (q, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 2 H), 0.80 (q, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 2 H).

20

【0412】

実施例 6-14: (S)-1-(5-クロロ-2-(シクロペンチルオキシ)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 522.2 [M]⁺; Rt 0.67 分. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 (dd, $J = 8.4, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.97 - 6.75 (m, 4 H), 6.37 (dd, $J = 8.4, 0.7 \text{ Hz}$, 1 H), 4.67 (tt, $J = 5.9, 2.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.37 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 3.45 (ddd, $J = 14.1, 9.6, 5.2 \text{ Hz}$, 2 H), 3.28 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 2 H), 2.00 (tdd, $J = 11.4, 8.1, 3.9 \text{ Hz}$, 1 H), 1.93 - 1.84 (m, 1 H), 1.83 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.60 (m, 4 H), 1.59 - 1.44 (m, 2 H), 1.40 (q, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 2 H), 0.86 (q, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 2 H).

30

40

【0413】

実施例 6-15: (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブトキシ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 4、LCMS: m/z 490.4 [M+H]⁺; Rt 2.45 分. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 7.50 (dd, $J = 8.4, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.06 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.80 - 6.73 (m, 2 H), 6.64 - 6.56 (m, 1 H), 6.41 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.49 - 4.43 (m, 1 H), 3.68 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H), 3.57 - 3.46 (m, 3 H), 3.38 (s, 1 H), 2.18 (s, 3 H),

50

1. 77 (p, J = 2.5 Hz, 2H), 1.43 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 3.5 Hz, 2H).

【0414】

【表33】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
6-1		6-9	
6-2		6-10	
6-3		6-11	
6-4		6-12	
6-5		6-13	
6-6		6-14	

10

20

30

【0415】

【表34】

6-7		6-15	
6-8			

40

【0416】

実施例7-1: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

50

[illegible]

30

50

ディック 70:30 n-ヘキサン、EtOH中0.1% TFA 25°C; 1.0 mL/分) 下Rt=23.332分。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.63 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.65-3.42 (m, 4H), 3.23 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.36 (td, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 2.16 (ddd, J=7.9, 6.0, 1.7 Hz, 2H), 2.05-1.80 (m, 8H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.1 Hz, 3H)。鏡像異性体2: (R)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミドとして割り当てた緩徐移動鏡像異性体(Ex. 7-2-2)条件3、LCMS:m/z 546.3 [M]⁺; Rt 0.74分。キラルSFC(Lux セルローズ-5、250×4.6 mm、5ミクロン; アイソクラティック 70:30 n-ヘキサン、EtOH中0.1% TFA 25°C; 1.0 mL/分) 下Rt=26.451分。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.69-7.57 (m, 1H), 7.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.63-3.42 (m, 4H), 3.22 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.36 (td, J=8.2, 2.8 Hz, 2H), 2.16 (ddd, J=7.9, 6.1, 1.6 Hz, 2H), 2.07-1.75 (m, 8H), 1.55 (s, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.24-1.08 (m, 2H)。

10

20

【0418】

以下の実施例を、実施例7-1及び7-2-1/7-2-2の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0419】

実施例7-3: (S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS:m/z 532.2 [M]⁺; Rt 0.73分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, J=7.6, 0.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (t, J=3.4 Hz, 1H), 3.60-3.19 (m, 7H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.09 (ddd, J=8.0, 6.3, 1.4 Hz, 2H), 2.02 (tt, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 1.96-1.71 (m, 6H), 1.55 (q, J=4.3 Hz, 2H), 1.26-1.08 (m, 2H)。

30

【0420】

実施例7-4: N-((6-(4-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS:m/z 602.3 [M]⁺; Rt 0.77分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (ddd, J=8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.3, 0.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J=13.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.37 (td, J=8.3, 2.8 Hz, 2H), 2.17 (ddd, J=8.0, 6.3, 1.5 Hz, 2H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.68 (dt, J=20.4, 8.9 Hz,

40

50

4 H), 1.57–1.50 (m, 2 H), 1.20 (q, J = 5.2 Hz, 2 H), 0.93 (s, 9 H).

【0421】

実施例 7-5: N-((6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 544.2 [M]⁺; Rt 0.74 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.45 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.19 (dd, J = 9.8, 1.5 Hz, 2 H), 4.05 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 2 H), 3.50 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.34–2.26 (m, 2 H), 2.10 (ddd, J = 7.9, 6.3, 1.4 Hz, 2 H), 1.90 (td, J = 9.4, 2.8 Hz, 2 H), 1.87–1.73 (m, 4 H), 1.55 (q, J = 5.3 Hz, 2 H), 1.19 (q, J = 5.2 Hz, 2 H).

10

【0422】

実施例 7-6: N-((6-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 586.2 [M]⁺; Rt 0.78 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 1 H), 7.16–7.12 (m, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.98 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 4 H), 3.49 (td, J = 8.6, 4.4 Hz, 3 H), 2.32–2.24 (m, 2 H), 2.15–2.06 (m, 2 H), 1.93–1.84 (m, 4 H), 1.84–1.74 (m, 4 H), 1.70 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2 H), 1.63–1.49 (m, 6 H), 1.19 (d, J = 3.0 Hz, 2 H).

20

【0423】

実施例 7-7: tert-ブチル(1-(6-(N-(1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)カルバメート; 条件 4、LCMS: m/z 659.6 [M]⁺; Rt 3.70 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1 H), 6.80–6.75 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 3.80 (d, J = 13.4 Hz, 2 H), 3.20–3.09 (m, 2 H), 2.26 (ddt, J = 10.3, 8.0, 2.0 Hz, 2 H), 2.14–2.01 (m, 4 H), 1.90 (td, J = 9.4, 2.8 Hz, 2 H), 1.85–1.72 (m, 4 H), 1.39 (s, 14 H), 1.25 (s, 3 H), 0.84 (q, J = 4.1 Hz, 2 H).

30

【0424】

実施例 7-8: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; ラセミ混合液 (100 mg) を、キラル分離条件 5 下でキラル SFC にかけて、1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミドの 2 つの鏡像異性体 (それぞれ 27 mg、確認されていない絶対立体化学) を得た。鏡像

40

50

異性体 1 (Ex. 7-8-1) 条件 3、LCMS: m/z 560.3 [M]⁺; Rt 0.74 分。キラル SFC (Chiralpak IG、100×4.6 mm、5 ミクロン; 5~55% MeOH/CO₂ 40℃; 5.0 mL/分) 下 Rt=2.47 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.61 (s, 1H), 7.17 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.79 (d, J=13.5 Hz, 2H), 3.54 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.22 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.02 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.34 (t, J=9.6 Hz, 2H), 2.15 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.01-1.78 (m, 7H), 1.75-1.49 (m, 5H), 1.28 (td, J=6.5, 5.7, 2.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (d, J=18.9 Hz, 2H), 0.89 (s, 1H)。鏡像異性体 2 (Ex. 7-8-2) 条件 3、LCMS: m/z 560.3 [M]⁺; Rt 0.74 分。キラル SFC (Chiralpak IG、100×4.6 mm、5 ミクロン; 5~55% MeOH/CO₂ 40℃; 5.0 mL/分) 下 Rt=2.69 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.79 (d, J=13.1 Hz, 2H), 3.54 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.22 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.02 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.34 (dd, J=10.7, 7.7 Hz, 2H), 2.14 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.92 (t, J=11.1 Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 5H), 1.33-1.24 (m, 5H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 2H), 0.90 (s, 1H)。

【0425】

実施例 7-9: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 518.2 [M]⁺; Rt 0.73 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.71 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.15 (d, J=8.8, 7.2 Hz, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.51 (pent, J=8.8 Hz, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H)。

【0426】

実施例 7-10: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 532.2 [M]⁺; Rt 0.75 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.67 (dd, J=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.37 (td, J=8.4, 2.8 Hz, 2H), 2.16 (td, J=8.0, 1.6 Hz, 2H), 1.96-1.84 (m, 6H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H)。

【0427】

実施例 7-11: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 546

． 3 [M] + ; R t 0.74分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.68 (dd, J=8.8, 7.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.08 (td, J=13.2, 4.4Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.16 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.96-1.82 (m, 8H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.21-1.18 (m, 2H).

【0428】

実施例7-12: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 560.2 [M] + ; R t 0.74分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.66 (dd, J=8.8, 7.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.89 (td, J=13.6, 4.4Hz, 2H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.43-3.46 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 6H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.17 (m, 2H).

【0429】

実施例7-13: (R)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(2-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 546.2 [M] + ; R t 0.75分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.73 (dd, J=8.8, 7.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.01 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.92 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 3H), 2.88 (td, J=12.0, 3.6Hz, 1H), 2.49 (td, J=12.8, 3.2Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 6H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 5H).

【0430】

実施例7-14: (S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 546.2 [M] + ; R t 0.76分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.66 (dd, J=8.4, 7.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.09-4.07 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (td, J=8.4, 3.6Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 6H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 2H).

【0431】

実施例7-15: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェ

10

20

30

40

50

ノキシ) - N - ((6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 490.3 [M]⁺; Rt 0.75 分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.28 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 2.09 - 2.07 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 6H), 1.57 - 1.54 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 2H).

【0432】

実施例 7-16: N - ((6 - (8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 1 - (5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 558.3 [M]⁺; Rt 0.76 分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (brs, 1H), 7.76 (t, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 2H), 6.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.48 (pent, J = 8.4 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 2.28 (td, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 7H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.57 - 1.53 (m, 2H), 1.22 - 1.20 (m, 2H).

【0433】

実施例 7-17: N - ((6 - (4-アミノ-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) スルホニル) - 1 - (5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 613.2 [M]⁺; Rt 0.75 分. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.27 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.17 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 4H), 1.65 - 1.61 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 4H), 1.25 - 1.21 (m, 2H).

【0434】

実施例 7-18-1 及び 7-18-2: 1 - (5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロペンタン - 1 - カルボキサミド、鏡像異性体 1 及び鏡像異性体 2、知られていない絶対立体化学; ラセミ混合液 (150 mg) を、キラル HPLC (カラム: CHIRALPAK IG (10 mm × 250 mm)、5.0 μm; 移動相: ヘキサン及び IPA: MeOH (1:1、v/v) 中 0.1% HCOOH; アイソクラティック: 82:18) にかけて、1 - (5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) フェノキシ) - N - ((6 - (3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロペンタン - 1 - カルボキサミドの 2 つの鏡像異性体を白色の固体 (それぞれ 60 mg、確認されていない絶対立体化学) として得た。鏡像異性体 1: 条件 3、LCMS: m/z 574.3 [M]⁺; Rt 0.74 分. キラル HPLC: キラル HPLC (Lux セルロース-5、5.0 μm (250 × 4.6 mm); アイソクラティック 70:30 n-ヘキサン、EtOH: MeOH (1:1、v/v) 中 0.1% TFA 25 °C; 1.0 mL/分) 下

10

20

30

40

50

Rt 7.959分。¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 7.66–7.63 (m, 1H), 7.27–7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.65–3.62 (m, 1H), 3.43–3.39 (m, 1H), 3.34–3.32 (m, 2H), 2.41–2.38 (m, 2H), 2.25–2.21 (m, 1H), 2.18–2.16 (m, 3H), 2.11–2.05 (m, 1H), 2.02–1.84 (m, 9H), 1.76–1.68 (m, 5H), 1.36 (s, 3H)。鏡像異性体2：鏡像異性体2：条件3、LCMS：m/z 574.3 [M]⁺；Rt 0.74分。キラルHPLC：キラルHPLC (Lux セルロース-5、5.0 μ (250×4.6 mm)；アイソクラティック70：30 n-ヘキサン、EtOH：MeOH (1：1、v/v) 中0.1% TFA 25℃；1.0 mL/分) 下Rt 8.886分。¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ 7.66–7.63 (m, 1H), 7.26 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.65–3.62 (m, 1H), 3.44–3.41 (m, 1H), 3.35–3.33 (m, 2H), 2.41–2.38 (m, 2H), 2.26–2.23 (m, 1H), 2.12–2.16 (m, 3H), 2.11–2.05 (m, 1H), 2.03–1.84 (m, 9H), 1.77–1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H)。

10

20

【0435】

実施例7-19：(R)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド；条件3、LCMS：m/z 532.3 [M]⁺；Rt 0.72分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.39 (brs, 1H), 3.53–3.39 (m, 5H), 3.31–3.26 (m, 2H), 2.33–2.27 (m, 2H), 2.11–2.07 (m, 3H), 2.06–1.98 (m, 1H), 1.92–1.89 (m, 3H), 1.88–1.76 (m, 4H), 1.56–1.53 (m, 2H), 1.23–1.18 (m, 2H)。

30

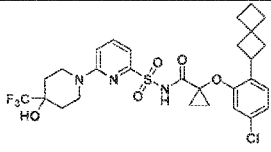
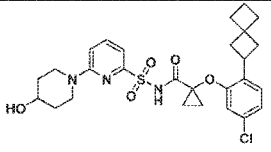
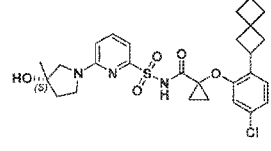
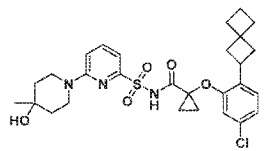
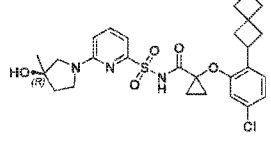
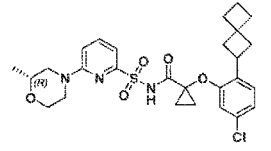
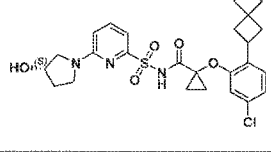
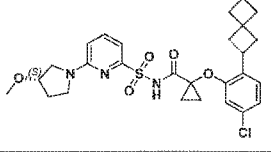
【0436】

実施例7-20：(S)-1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロペンタン-1-カルボキサミド；条件3、LCMS：m/z 560.3 [M]⁺；Rt 0.73分。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (brs, 1H), 7.72–7.69 (m, 1H), 7.17–7.13 (m, 2H), 6.92 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.63–3.59 (m, 1H), 3.21–3.17 (m, 2H), 2.35–2.32 (m, 3H), 2.14–2.08 (m, 4H), 2.00–1.94 (m, 4H), 1.87–1.81 (m, 6H), 1.64–1.62 (m, 4H)。

40

【0437】

【表 3 5】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
7-1		7-11	
7-2-1		7-12	
7-2-2		7-13	
7-3		7-14	

10

20

【0 4 3 8】

30

40

50

【表 3 6】

7-4		7-15	
7-5		7-16	
7-6		7-17	
7-7		7-18-1	 鏡像異性体1、知られていない 絶対立体化学
7-8-1	 鏡像異性体1、	7-18-2	 鏡像異性体2、知られていない 絶対立体化学
7-8-2	 鏡像異性体2、	7-19	

【0439】

【表 3 7】

7-9		7-20	
7-10			

【0440】

実施例 8-1: (S)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

10

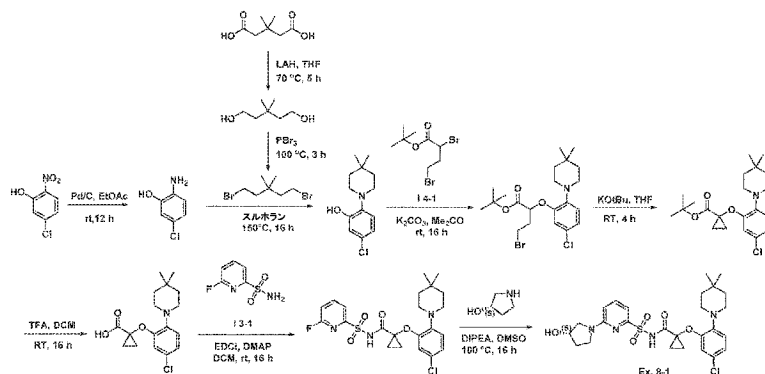
20

30

40

50

【化 4 2】



10

工程 1：LAH（2.4 g、62.43 mmol）の THF 懸濁液（80 mL）に、THF 中に溶解させた 3,3-ジメチルペンタン二酸（5.0 g、31.2 mmol）（20 mL）を 0 °C にて滴加した。反応混合液を 70 °C に加熱して、5 時間攪拌した。反応混合液を 0 °C に冷却して、水に続いて 2 N NaOH 水溶液をゆっくり加えてクエンチして、EtOAc で希釈した。反応混合液をセライト床でろ過してから、床を EtOAc で徹底的に洗浄した。ろ液由来の有機部分を収集して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、3,3-ジメチルペンタン-1,5-ジオールを淡い黄色の粗油 3.5 g、84.9 % として得た。粗生成物を、精製せずに次に進めた。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 3.72（t, J = 7.2 Hz, 4 H）, 1.75（br s, 2 H）, 1.57（t, J = 7.2 Hz, 4 H）, 0.94（s, 6 H）。

20

工程 2：丸底フラスコ内の 3,3-ジメチルペンタン-1,5-ジオール（3.5 g、26.5 mmol）に、PBr₃ を rt にて滴加した。反応混合液を 100 °C に加熱して、3 時間攪拌した。反応混合液を 0 °C に冷却して、氷水でクエンチして、CH₂Cl₂ で抽出した。組み合わせた有機抽出液を、5 % NaOH 水溶液に続いて水で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（EtOAc / ヘキサン、2 ~ 3 %）で精製して、1,5-ジブromo-3,3-ジメチルペンタンを淡い黄色の油（2 工程にわたって 5.3 g、65 %）として提供した。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 3.39–3.33（m, 4 H）, 1.88–1.83（m, 4 H）, 0.94（s, 6 H）。

30

工程 3：2-アミノ-5-クロロフェノール（1.6 g、11.1 mmol）及び 1,5-ジブromo-3,3-ジメチルペンタン（3.5 g、13.4 mmol）のスルホラン溶液（10 mL）を、150 °C にて 16 時間攪拌した。反応混合液を rt に冷却して、アセトンで希釈して、セライト床でろ過した。ろ液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（EtOAc / ヘキサン、0 ~ 100 %）で精製して、5-クロロ-2-（4,4-ジメチルピペリジン-1-イル）フェノールを茶色の油（1.3 g、46 %）として提供した。LCMS：m/z 239.95 [M]⁺。

工程 4：5-クロロ-2-（4,4-ジメチルピペリジン-1-イル）フェノール（1.5 g、6.3 mmol）のアセトン溶液（20 mL）に、K₂CO₃（1.3 g、9.4 mmol）を加えて、10 分間攪拌してから、2,4-ジブromobutan酸 tert-ブチル（I 4-1）（1.6 g、6.3 mmol）を 0 °C にて滴加して、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、ろ液を真空内で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ（24 g Silicycle カラム、ヘキサン溶出液中 0 ~ 3 % EtOAc）によって精製して、tert-ブチル 4-bromo-2-（5-クロロ-2-（4,4-ジメチルピペリジン-1-イル）フェノキシ）ブタノエートを茶色の油（2.2 g、76 %）として得た。LCMS：Rt 1.963 分；m/z 461.90 [M + H]⁺。

40

工程 5：tert-ブチル 4-bromo-2-（5-クロロ-2-（4,4-ジメチルピペリジン-1-イル）フェノキシ）ブタノエート（2.2 g、4.8 mmol）の THF 溶

50

液 (40 mL) に、KOtBu (1.3 g、9.4 mmol) を 0℃ にて加えて、rt にて 4 時間攪拌した。反応液を水でクエンチして、EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗油を得た。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、3% アイソクラティック) で精製して、tert-ブチル 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキシレート を茶色の油 (1.2 g、66%) として得た。LCMS: m/z 380.00 [M]⁺; Rt 1.875 分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92–6.86 (m, 3H), 2.98–2.94 (m, 4H), 1.56–1.50 (m, 4H), 1.47–1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.35–1.32 (m, 2H), 0.98 (s, 6H)。

10

工程 6: トリフルオロ酢酸 (3 mL) を、tert-ブチル 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.3 mmol) の攪拌 CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) に 0℃ にて加えて、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、残留物をヘキサンと共に摩砕して、1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸をオフホワイトの固体 (0.4 g の粗化合物、93%) として得た。LCMS: m/z 321.90 [M-H]⁺; Rt 1.410 分。

工程 7: 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸 (100 mg、0.3 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (55 mg、0.3 mmol)、EDCI (89 mg、0.5 mmol)、及び DMAP (76 mg、0.6 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) を rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミドをオフホワイトの固体 (100 mg、67%) として得た。LCMS: m/z 482.00 [M]⁺; Rt 1.516 分。

20

工程 8: 1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (100 mg、0.2 mmol)、(S)-ピロリジン-3-オール (36 mg、0.4 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.6 mmol) の乾燥 DMSO 溶液 (3 mL) を 100℃ にて 16 時間加熱した。反応混合液を rt に冷却して、クエン酸水溶液でクエンチした。析出した固体をろ過によって収集して、水で洗浄して、真空内で乾燥させた。粗生成物を分取 HPLC (カラム: KINETEX EVO 5 μ C18 (21.2 mm × 150 mm); 移動相: 水及びアセトニトリル中 0.1% HCOOH) によって精製して、(S)-1- (5-クロロ-2- (4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) フェノキシ) -N- ((6- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (Ex. 8-1) を淡い茶色の固体 (60 mg、52%) として得た。条件 3、LCMS: m/z 549.2 [M]⁺; Rt 0.67 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72–7.68 (m, 2H), 7.25–7.22 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54–4.51 (m, 1H), 3.62–3.59 (m, 4H), 3.54–3.50 (m, 3H), 3.40–3.37 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 1H), 2.07–2.02 (m, 1H), 1.87–1.82 (m, 4H), 1.73–1.70 (m, 2H), 1.56–1.53 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)。

30

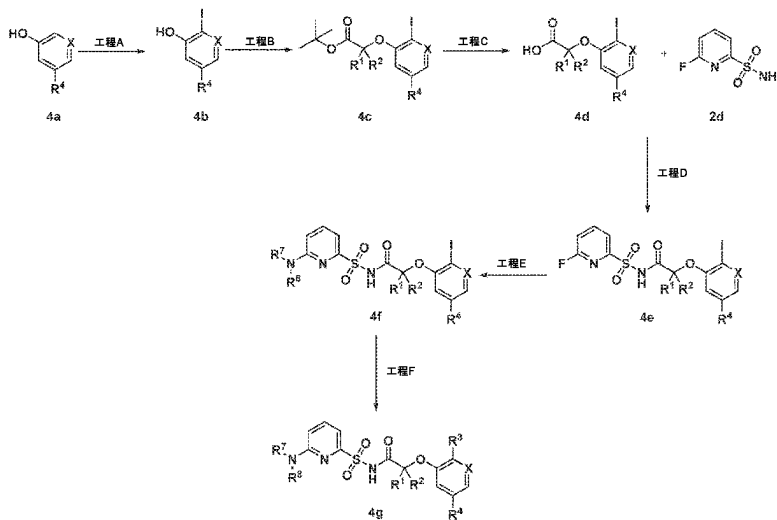
40

【0441】

スキーム 4 は、式 I の化合物の一般的な合成を表す。

50

【化 4 3】



10

20

30

40

50

式中、X = CH又はNであり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸は、実施形態1において定義される通りである。上述の反応スキーム用の出発物質は、商業的に入手可能である、又は当業者に知られている方法に従って、若しくは本明細書中に開示される方法によって調製され得る。一般に、本発明の化合物9-1～9-45は、以下のように、先の反応スキーム1で調製される：

工程A：標準的なヨウ素化試薬、例えばヨウ素又はN-ヨードスクシンイミドを用いた、フェノール4aの、対応する2-ヨードフェノール4bへのヨウ素化。

工程B：フェノール4bの、対応するエーテル4cへのアルキル化。環状エーテルについて、アルキル化工程の後に閉環環化工程が続く。アルキル化工程は、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、及び水素化ナトリウムの存在下での標準的なアルキル化条件を介して実行される。環化は、強塩基、例えばナトリウムtert-ブトキシド及びカリウムtert-ブトキシドの存在下で達成される。

工程C：中間体4cは、標準的な加水分解条件、例えばTFA/DCM又は1,4-ジオキサン中HCl下で、対応する酸4dに加水分解され得る。

工程D：続いて中間体2dは、中間体4gとカップリングされて、中間体4eが生じ得る。知られている縮合方法が使用されてよく、以下に限定されないが、塩化チオニル、塩化オキサリル、若しくはGhosez試薬等の試薬を用いた、酸4dの、対応する酸ハロゲン化物への変換、又はClC(O)O-イソブチル若しくは2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド等の試薬を用いた、酸4dの、混合無水物への変換の後に、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、DIPEA、又はN-メチルモルホリン）若しくはピリジン誘導体（例えば、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、又は4-ピロリジノピリジン）等の塩基の存在下又は不在下での、酸ハロゲン化物又は混合無水物の、スルホンアミド2dとの反応が続くものが挙げられる。これ以外にも、酸4dは、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、K₂CO₃、NaHCO₃）の存在下で、カップリング試薬、例えば、HATU、DCC、EDCI、PyBOP、又はBOPを用いてカップリングされたスルホンアミド2dであってもよい。また、試薬、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、又はペンタフルオロフェノールが使用されてもよい。

工程E：続いて、中間体4eは、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ジイソプロピルエチルアミン、及びトリエチルアミンの存在下又は不在下での、フッ化物の、アミンによる求核置換に曝される。また、工程Gは、以降の保護基の脱保護、加水分解、及び／又はアシル化工程を含んでもよい。保護基の脱保護は、強酸、例えば塩酸又はトリフルオロ酢酸の存在下で達成することができる。標準的な加水分解条件、例えば、有機溶媒（例えば、THF及びMeOH）及び水の混合液中のLiOH又はNaOHを使用すること

ができる。アシル化は、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ ）の存在下又は不在下での、アシル化試薬、例えばハロゲン化アシル及びイソシアネートの添加によって実行することができる。

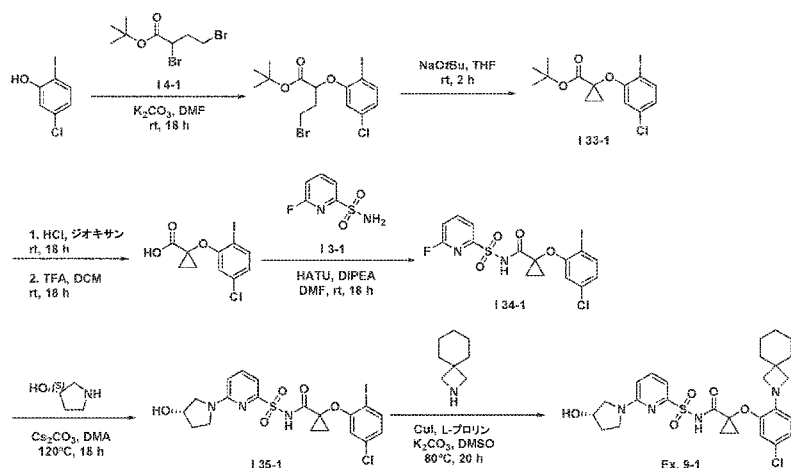
工程 F：中間体 4 e は、塩基（例えば、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、及び K_3PO_4 ）及び適切なりガンド（例えば、エチレングリコール、トランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン、L-プロリン、N', N'-ジフェニル-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド）の存在下又は不在下で、遷移金属、例えばパラジウム又は銅を含む触媒を用いて、遷移金属触媒カップリング、例えばウルマンカップリング又はバクワルドーハートウィッグカップリングを介して、標的化合物に変換される。要約すれば、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを使用して、式 (I) の化合物 9-1 ~ 9-4

10

【0442】

実施例 9-1：(S)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 4 4】



20

中間体 I 3-1、I 4-1、I 33-1、I 34-1、及び I 35-1 を、中間体合成のセクション内の記載に従って合成した。40 mL バイアルに、DMSO (12 mL) 中 (S)-1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 35-1) (530 mg、0.9 mmol)、2-アザスピロ[3.5]ノナン (165 mg、1.3 mmol)、 K_2CO_3 (299 mg、2.2 mmol)、CuI (36 mg、0.2 mmol)、及び L-プロリン (43 mg、0.4 mmol) を加えた。反応混合液を N_2 で 10 分間パージして、80°C にて 20 時間加熱した。反応混合液を、ジクロロメタン、水、及び飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈してから、10% クエン酸水溶液で約 pH 4 に酸性化した。水性層を単離して、追加容量のジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機抽出液をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ジクロロメタン、0 ~ 40%) で精製して、白色の固体が生じた。所望の粗生成物を、MeOH (10 mL) 中に溶解させて、SiliaMetS-チオール (1 g、ローディング：1.33 mmol/g、133 mmol) と共に rt にて 18 時間攪拌した。固体を除去するろ過の後に、ろ液を真空内で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム (MeOH / DCM、0 ~ 5%) でさらに精製して、オフホワイトの固体を得た。固体を、ジエチルエーテルと共にさらに摩砕して、(S)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 9-1) を白色の固体 (0.3 g、63% の収率) として得た：条件 3、LCMS: m/z 561.3 [M+

30

40

50

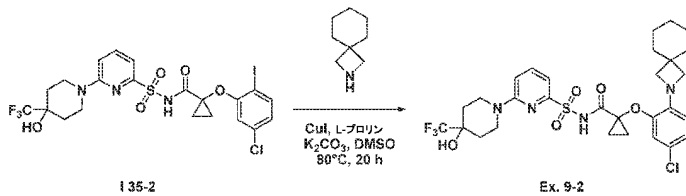
1] +, 0.73分. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.64 (dd, $J=8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.70–6.62 (m, 3H), 4.48 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 3.66–3.56 (m, 4H), 3.52–3.37 (m, 3H), 3.34 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 2.14 (dtd, $J=13.3, 8.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.72 (d, $J=5.9$ Hz, 4H), 1.57–1.47 (m, 6H), 1.44 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 1.37–1.28 (m, 2H).

【0443】

実施例 9-2: 1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

10

【化45】



40 mL バイアルに、DMSO (10 mL) 中 1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 35-2) (323 mg、0.5 mmol)、2-アザスピロ[3.5]ノナン (121 mg、0.8 mmol)、 K_2CO_3 (173 mg、1.3 mmol)、CuI (24 mg、0.1 mmol)、及び L-プロリン (29 mg、0.3 mmol) を加えた。反応混合液を N_2 で 5 分間パージして、80°C にて 20 時間加熱した。反応混合液を、ジクロロメタン、水、及び飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈した。水性層を分離して、より多くのジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機抽出液を、1 M LiCl 水溶液及びブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物を、シリカゲルカラム (MeOH/DCM、0~5%) で精製して、茶色の固体を得た。なお不純物を含む生成物を、MeOH 中 SiliaMetS-チオール (500 mg、ローディング: 1.3 mmol/g、0.7 mmol) (10 mL) と共に rt にて 18 時間攪拌した。ろ過の後に、ろ液を真空内で濃縮して、残留物を C18 逆相カラム (アセトニトリル/水、10~100%) で精製して、1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 9-2) (115 mg、35% の収率) を得た。条件 3、LCMS: m/z 643.3 [M]⁺; Rt 0.72 分. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.70 (dd, $J=8.7, 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.21–3.10 (m, 2H), 1.74 (dq, $J=14.7, 6.1, 5.4$ Hz, 8H), 1.57–1.47 (m, 6H), 1.44 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 1.33 (q, $J=5.6, 5.2$ Hz, 2H).

20

30

40

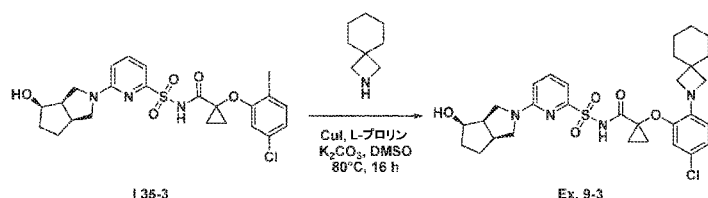
【0444】

実施例 9-3: 1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3aR, 4R, 6aS)-4-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シ

50

クロプロパン-1-カルボキサミド

【化46】

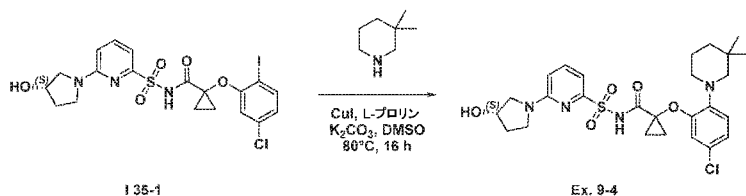


40 ml バイアルに、DMSO (1 mL) 中 1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-((3aR, 4R, 6aS)-4-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 35-3) (22 mg、0.04 mmol)、2-アザスピロ [3.5] ノナン (9 mg、0.07 mmol)、K₂CO₃ (13 mg、0.09 mmol)、CuI (2 mg、9 μmol)、及び L-プロリン (2 mg、0.02 mmol) を加えた。反応混合液を N₂ で 10 分間パージして、80 °C にて 16 時間加熱した。反応混合液を、ジクロロメタン、水、及び飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈してから、10 % クエン酸水溶液で約 pH 4 に酸性化して、ジクロロメタンで複数回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (MeOH/ジクロロメタン、0~10 %) で精製してからさらに、質量逆相 HPLC (条件 1、酸性、方法 6) によって精製して、1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-((3aR, 4R, 6aS)-4-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 9-3) (17 mg、75 % の収率) を白色の固体として得た。条件 7、LCMS : m/z 600.9 [M]⁺; Rt 1.31 分。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.64 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.69-6.63 (m, 3H), 4.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 4H), 2.14 (dtd, J = 13.3, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.72 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.44 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.33 (dtd, J = 5.9, 3.7 Hz, 2H)。

【0445】

実施例 9-4 : (S)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

【化47】



10 ml バイアルに、DMSO (2 mL) 中 (S)-1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 35-1) (56 mg、0.1 mmol)、3,3-ジメチルピペリジン (23 mg、0.2 mmol)、K₂CO₃ (35 mg、0.3 mmol)、CuI (5 mg、0.03 mmol)、及び L-プロリン (6 mg、0.05 mmol) を加えた。明るい青色の反応混合液を、N₂ で 5 分間パージして

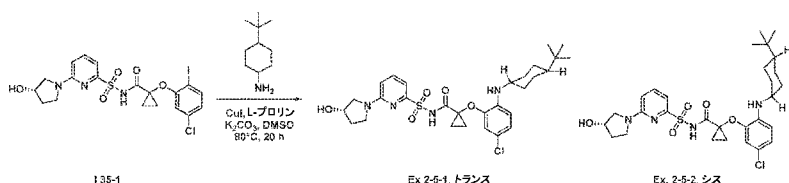
、80℃にて16時間加熱した。反応混合液は、加熱直後に茶色に変わった。反応混合液を、ジクロロメタン、水、及び飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈して、追加のジクロロメタンで抽出した。組み合わせた有機抽出液をブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物を、質量逆相HPLC（条件1、塩基性、方法3）によって精製した。生成物をシリカゲルカラム（EtOAc／ジクロロメタン、0～30％）でさらに精製して、（S）-1-（5-クロロ-2-（3,3-ジメチルピペリジン-1-イル）フェノキシ）-N-（（6-（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド（Ex. 9-4）（19mg、34％の収率）を白色の固体として得た。条件3、LCMS： m/z 549.2 [M]⁺；Rt 0.67分。1H NMR（400MHz，メタノール-d₄） δ 7.61-7.50（m，1H），7.14（d，J=7.3Hz，1H），6.96-6.80（m，3H），6.54（d，J=8.4Hz，1H），4.52-4.44（m，1H），3.61-3.46（m，3H），3.42（d，J=11.2Hz，1H），2.89（s，2H），2.59（s，2H），2.11（tt，J=8.6，4.7Hz，1H），2.02（d，J=7.0Hz，1H），1.75（s，2H），1.59（s，2H），1.40-1.28（m，2H），1.16（s，2H），1.01（s，6H）。

10

【0446】

実施例9-5-1及び9-5-2：1-（2-（（1r，4r）-4-（tert-ブチル）シクロヘキシル）アミノ）-5-クロロフェノキシ）-N-（（6-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド及び1-（2-（（1s，4s）-4-（tert-ブチル）シクロヘキシル）アミノ）-5-クロロフェノキシ）-N-（（6-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド【化48】

20



30

10mLバイアルに、DMSO（2mL）中（S）-1-（5-クロロ-2-ヨードフェノキシ）-N-（（6-（3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド（I 35-1）（56mg、0.1mmol）、4-（tert-ブチル）シクロヘキサンアミン（28mg、0.2mmol）、K₂CO₃（35mg、0.3mmol）、CuI（5mg、0.03mmol）、及びL-プロリン（6mg、0.05mmol）を加えた。反応混合液をN₂で5分間パージして、85℃にて16時間加熱した。反応混合液を、EtOAc、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び水で希釈して、10％クエン酸水溶液で約pH4に酸性化した。反応混合液を、追加のEtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出液をブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（MeOH／ジクロロメタン、0～10％）で精製してから、質量逆相HPLC（条件1、酸性、方法7）によって追加的に精製して、2つの生成物を得た：1-（2-（（1r，4r）-4-（tert-ブチル）シクロヘキシル）アミノ）-5-クロロフェノキシ）-N-（（6-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパンカルボキサミド（Ex. 9-5-1、トランス異性体）：条件7、LCMS： m/z 591.1 [M]⁺；Rt 1.34分。1H NMR（400MHz，メタノール-d₄） δ 7.63（t，J=7.9Hz，1H），7.20（d，J=7.2Hz，1H），6.94（s，0H），6.84（d，J=8.5Hz，1H），6.66（dd，J=15.7，8.5Hz，2H），6.60（s，1H），

40

50

4. 52 (s, 0H), 4. 48 (s, 1H), 3. 52-3. 38 (m, 3H), 3. 37-3. 33 (m, 1H), 3. 14 (s, 1H), 2. 13 (s, 3H), 2. 02 (d, J=8. 1Hz, 1H), 1. 87 (d, J=7. 3Hz, 2H), 1. 50 (s, 2H), 1. 22 (dd, J=30. 8, 8. 2Hz, 6H), 1. 14-1. 04 (m, 1H), 0. 89 (s, 9H); 1-(2-(1s, 4s)-4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)アミノ)-5-クロロフェノキシ)-N-(6-(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 9-5-2、シス異性体): 条件7、LCMS: m/z 591. 2 [M]⁺; Rt 1. 34分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7. 64 (t, J=7. 9Hz, 1H), 7. 22 (d, J=7. 3Hz, 1H), 6. 83 (d, J=8. 5Hz, 1H), 6. 69-6. 57 (m, 3H), 4. 48 (s, 1H), 3. 62 (s, 1H), 3. 55-3. 33 (m, 4H), 2. 19-2. 08 (m, 1H), 1. 96 (d, J=13. 0Hz, 3H), 1. 66-1. 48 (m, 6H), 1. 24 (dd, J=27. 8, 9. 9Hz, 4H), 1. 08 (t, J=11. 9Hz, 1H), 0. 88 (s, 9H).

10

【0447】

以下の実施例を、実施例9-1~9-5-1及び9-5-2の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0448】

実施例9-6: (R)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 561. 3 [M]⁺; Rt 2. 82分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7. 68-7. 59 (m, 1H), 7. 19 (d, J=7. 2Hz, 1H), 6. 93 (dd, J=8. 4, 1. 9Hz, 1H), 6. 65 (d, J=8. 2Hz, 3H), 4. 49 (s, 1H), 3. 64-3. 55 (m, 4H), 3. 41 (dd, J=12. 5, 6. 4Hz, 3H), 3. 33 (s, 1H), 2. 13 (dq, J=13. 0, 8. 3, 6. 2Hz, 1H), 2. 01 (d, J=3. 2Hz, 1H), 1. 71 (d, J=5. 4Hz, 4H), 1. 56-1. 47 (m, 6H), 1. 45 (s, 2H), 1. 33 (d, J=7. 9Hz, 2H).

20

30

【0449】

実施例9-7: (S)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-(6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 575. 3 [M]⁺; Rt 0. 71分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7. 55 (dd, J=8. 5, 7. 3Hz, 1H), 7. 16 (dd, J=7. 4, 0. 7Hz, 1H), 6. 83-6. 72 (m, 2H), 6. 50 (d, J=8. 4Hz, 1H), 6. 40 (s, 1H), 3. 57 (d, J=1. 0Hz, 6H), 3. 34 (s, 3H), 2. 08-1. 98 (m, 2H), 1. 65 (d, J=6. 3Hz, 4H), 1. 58 (d, J=4. 9Hz, 2H), 1. 54-1. 33 (m, 9H), 1. 11 (s, 2H).

40

【0450】

実施例9-8: (S)-1-(5-クロロ-2-(5-オキサ-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 563. 3 [M]⁺; Rt 0. 64分. 1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7. 64 (dd, J=8. 6, 7. 3Hz, 1H), 7. 20 (d, J=7. 2Hz, 1H), 6. 93 (dd, J=8. 5, 2. 2Hz, 1H), 6. 71-6. 61 (m, 3H), 4. 49 (s, 1H), 3. 86 (t, J=7. 7Hz, 2H), 3. 74-3. 61 (m, 4H), 3. 52-3. 33 (m, 4H), 2. 14 (

50

d t d, J = 13.3, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.06–1.95 (m, 1H), 1.93–1.83 (m, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.61–1.54 (m, 2H), 1.54–1.47 (m, 2H), 1.40–1.24 (m, 2H).

【0451】

実施例 9-9: (S)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 547.2 [M]⁺; Rt 0.65 分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.08 (s, 0H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.21–7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.50 (p, J = 4.8 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 17.0, 8.6, 5.3 Hz, 3H), 3.31 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 3.14–3.02 (m, 4H), 2.14 (dtd, J = 13.3, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.56–1.47 (m, 2H), 1.44–1.38 (m, 2H), 0.41 (s, 4H).

【0452】

実施例 9-10: (S)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z [M]⁺; Rt 分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.61 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.28–3.20 (m, 2H), 3.08 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.99–1.81 (m, 2H), 1.80–1.55 (m, 6H), 1.53 (q, J = 4.1, 3.5 Hz, 2H), 1.43–1.35 (m, 2H), 0.40 (s, 4H).

【0453】

実施例 9-11: (S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 527.33 [M]⁺; Rt 0.57 分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.57–7.49 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54–4.43 (m, 1H), 3.68–3.50 (m, 3H), 3.48 (p, J = 1.7 Hz, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.09 (s, 2H), 0.30 (s, 4H).

【0454】

実施例 9-12: (S)-1-(5-クロロ-2-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 561.3 [M]⁺; Rt 0.69 分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21 (s, 0H), 7.62 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

6.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 4H), 2.95 (s, 4H), 2.12 (tt, J=8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.86 (q, J=6.3, 5.4 Hz, 8H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H).
【0455】

実施例9-13: (S)-1-(5-クロロ-2-(8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 575.4 [M]⁺; Rt 0.74分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.45 (dd, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d, J=1.1 Hz, 2H), 6.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 3H), 3.15 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 4H), 2.01 (dq, J=13.3, 4.4 Hz, 2H), 1.70 (t, J=5.1 Hz, 4H), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.44 (q, J=7.9, 6.7 Hz, 8H).
【0456】

実施例9-14: (S)-1-(5-クロロ-2-(3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 589.3 [M]⁺; Rt 0.72分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.60-7.54 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.54-3.37 (m, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.12 (tt, J=8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.45 (d, J=11.8 Hz, 10H), 1.21 (s, 2H).
【0457】

実施例9-15: (S)-1-(5-クロロ-2-(7-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 575.3 [M]⁺; Rt 0.70分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.79 (s, 0H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=17.6 Hz, 3H), 6.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.56-3.33 (m, 4H), 3.03 (d, J=18.5 Hz, 2H), 2.64 (d, J=19.3 Hz, 2H), 2.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.58 (s, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.34 (s, 2H).
【0458】

実施例9-16: (S)-1-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 589.2 [M]⁺; Rt 0.67分. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dd, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 3.50 (d, J=10.7 Hz, 2H), 3.32 (ddt, J=13.8, 10.3, 5.3 Hz, 3H), 3.22 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.02 (ddd, J=21.0, 10.4, 6.1 Hz, 7H), 1.54-1.42 (m, 4H).
【0459】

10

20

30

40

50

実施例 9-17: 1-(5-クロロ-2-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 7、LCMS: m/z 549.3 [M]⁺; Rt 1.11 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.57 (dd, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.02-6.87 (m, 3H), 6.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.49 (td, J=8.9, 8.4, 3.1 Hz, 3H), 3.39 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.93-1.77 (m, 3H), 1.57 (d, J=3.1 Hz, 2H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.6 Hz, 1H), 1.00-0.83 (m, 6H), 0.68 (q, J=12.1 Hz, 1H).

10

【0460】

実施例 9-18: 1-(2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 7、LCMS: m/z 547.2 [M]⁺; Rt 1.14 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.63 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.80 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 3.49 (ddd, J=15.2, 9.1, 3.2 Hz, 3H), 3.38 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.70 (t, J=11.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.14 (dtd, J=13.3, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.93 (d, J=7.4 Hz, 2H), 1.72 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 2H), 1.58 (ddd, J=19.0, 10.1, 4.5 Hz, 4H), 1.40-1.29 (m, 2H).

20

【0461】

実施例 9-19: (S)-1-(5-クロロ-2-((4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)アミノ)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 603.3 [M]⁺; Rt 0.70 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=11.2, 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.54-3.38 (m, 3H), 3.35 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.23 (dd, J=9.3, 5.4 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.94 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.68 (dd, J=10.5, 5.5 Hz, 4H), 1.52 (dt, J=6.0, 3.2 Hz, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H).

30

【0462】

実施例 9-20: (S)-1-(5-クロロ-2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 4、LCMS: m/z 533.4 [M]⁺; Rt 2.51 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65-7.59 (m, 1H), 7.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.86-3.77 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.22 (t, J=7.6 Hz, 4H), 2.13 (dd, J=8.7, 4.5 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.89 (p, J=7.6 Hz, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.27 (s, 2H).

40

50

【0463】

実施例9-21: (S)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件7、LCMS: m/z 521.4 [M]⁺; Rt 1.09分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.63 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.38 (s, 4H), 2.14 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J=4.6 Hz, 1H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 8H).

10

【0464】

実施例9-22: (S)-1-(5-クロロ-2-(6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 569.2 [M]⁺; Rt 0.65分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.67-7.54 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 3.34 (d, J=8.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.36 (s, 1H).

20

【0465】

実施例9-23: (S)-1-(5-クロロ-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 535.2 [M]⁺; Rt 0.60分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.64 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 3H), 4.84 (s, 4H), 4.48 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 4H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.12 (tt, J=8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H).

30

【0466】

実施例9-24: 1-(5-クロロ-2-(ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)フェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 547.2 [M]⁺; Rt 0.69分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (s, 0H), 7.62 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.49 (p, J=4.8 Hz, 1H), 3.56-3.31 (m, 6H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.71 (ddd, J=15.0, 9.4, 5.8 Hz, 2H), 2.13 (dtd, J=13.3, 8.7, 4.7 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 3H), 1.65-1.47 (m, 5H), 1.45-1.35 (m, 2H).

40

【0467】

実施例9-25: (S)-1-(2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 567.5 [M+1]⁺; Rt 2.74分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.62 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (

50

s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.93 (d, J=1.4 Hz, 5H), 3.46-3.35 (m, 4H), 2.23 (t, J=7.6 Hz, 5H), 2.10 (ddt, J=13.3, 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.89 (p, J=7.6 Hz, 2H), 1.54 (t, J=4.8 Hz, 2H), 1.29 (s, 2H).

【0468】

実施例9-26: (S)-1-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 583.5 [M+1]⁺; Rt 2.77分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 4H), 6.56 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.58-3.36 (m, 5H), 3.06 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.22-1.95 (m, 3H), 1.59 (d, J=14.8 Hz, 6H), 1.27 (d, J=14.8 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H).

10

【0469】

実施例9-27: (S)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件4、LCMS: m/z 563.5 [M]⁺; Rt 2.70分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.61 (dd, J=8.6, 7.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 3H), 3.22 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.44 (s, 7H), 1.09 (d, J=1.7 Hz, 6H).

20

【0470】

実施例9-28: (S)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 561.3 [M]⁺; Rt 0.67分. 1H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.47 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.28 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.48 (d, J=12.6 Hz, 7H), 0.36 (s, 4H).

30

【0471】

実施例9-29: (R)-1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 547.3 [M]⁺; Rt 0.65分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.60-4.42 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.12 (tt, J=8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.59 (t, J=5.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 4H), 1.27 (t, J=7.3 Hz, 1H), 1.12 (s, 2H), 0.32 (s, 4H).

40

【0472】

50

実施例 9-30: (R)-1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 4、LCMS: m/z 563.5 [M]⁺; Rt 2.70 分. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.61 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.4, 0.7 Hz, 1H), 7.13-7.00 (m, 2H), 6.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.22 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.01 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.01 (dd, J=9.6, 7.5 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.44 (s, 7H), 1.14-1.02 (m, 6H).

10

【0473】

実施例 9-31: 1-(5-クロロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 629.3 [M]⁺; Rt 0.68 分. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (s, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, J=13.5 Hz, 4H), 4.29 (s, 2H), 3.22-3.11 (m, 3H), 3.06 (s, 4H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.57 (d, J=28.5 Hz, 6H), 1.32 (d, J=33.3 Hz, 2H), 0.37 (s, 4H).

20

【0474】

実施例 9-32: 1-(2-(3-(tert-ブトキシ)ピロリジン-1-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 579.3 [M]⁺; Rt 0.67 分. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.56 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.3, 0.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=12.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.40 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.11 (dt, J=13.3, 8.8, 4.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.56 (t, J=8.6 Hz, 5H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.27 (s, 1H), 1.21 (s, 9H).

30

【0475】

実施例 9-33: (S)-1-(5-クロロ-2-(7,7-ジメチル-6-オキサ-9-アザスピロ[4.5]デカン-9-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 605.3 [M]⁺; Rt 0.69 分. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.63 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J=40.7 Hz, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.59-3.50 (m, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.79 (d, J=11.0 Hz, 4H), 2.14 (dt, J=8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.71 (s, 4H), 1.61 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.31 (d, J=7.0 Hz, 8H).

40

【0476】

実施例 9-34: (S)-1-(2-(4-(tert-ブチル)ピペリジン-1-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m

50

／z 577.3 [M]⁺; Rt 0.71分. 1H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.49–7.41 (m, 1H), 7.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.00–6.93 (m, 2H), 6.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.54–4.42 (m, 1H), 3.44 (d, J=9.8Hz, 2H), 3.34–3.21 (m, 3H), 3.13 (d, J=11.5Hz, 1H), 2.50 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.09–1.90 (m, 2H), 1.77–1.59 (m, 4H), 1.51–1.34 (m, 4H), 1.09 (d, J=14.1Hz, 1H), 0.83 (s, 9H).

【0477】

実施例9-35: 1-(2-(4-(tert-ブチル)ピペリジン-1-イル)-5-クロロフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 605.3 [M]⁺; Rt 0.71分. 1H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.46 (dd, J=8.7, 7.3Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (dd, J=24.0, 7.7Hz, 3H), 6.70 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.68 (dt, J=12.9, 3.9Hz, 2H), 3.43 (d, J=10.6Hz, 2H), 3.22 (dt, J=13.7, 7.1Hz, 2H), 2.49 (t, J=10.7Hz, 2H), 1.70 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.53–1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.40 (s, 2H), 1.19 (s, 5H), 1.12–1.02 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).

【0478】

実施例9-36: (S)-1-(5-クロロ-2-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 563.2 [M]⁺; Rt 0.64分. 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (dd, J=8.5, 7.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.57–3.49 (m, 4H), 3.46–3.39 (m, 4H), 2.09–1.96 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.72–1.66 (m, 4H), 1.51 (d, J=2.9Hz, 2H), 1.29–1.23 (m, 2H).

【0479】

実施例9-37: (S)-1-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: 614.3 m/z [M]⁺; Rt 0.56分. 1H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.45 (ddd, J=4.9, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.68 (td, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.51–7.43 (m, 2H), 7.17 (ddd, J=7.4, 4.9, 1.0Hz, 2H), 7.11–6.99 (m, 3H), 6.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.30–3.20 (m, 3H), 3.12 (d, J=11.6Hz, 3H), 2.49 (t, J=12.7Hz, 2H), 1.98 (dt, J=8.7, 4.4Hz, 1H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.64 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.43 (d, J=2.6Hz, 2H).

【0480】

実施例9-38: (R)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-((1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件

3、LCMS： m/z 565.3 [M]⁺；Rt 0.68分。¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.49 (dd, *J*=8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.10–7.01 (m, 3H), 6.72 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 1H), 3.68–3.63 (m, 2H), 3.07–3.04 (m, 4H), 2.03–1.98 (m, 1H), 1.67–1.63 (m, 4H), 1.59–1.40 (m, 2H), 1.38–1.36 (m, 2H), 1.04 (s, 6H), 1.02–0.97 (m, 6H)。

【0481】

実施例9-39-1及び9-39-2：1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体1及び2、知られていない絶対立体化学；ラセミ混合液(110mg)をSFC(カラム：CHIRALPAK IG、10mm×250mm、5.0ミクロン；移動相：アイソクラティック：85：15 *s*cCO₂及びEtOH)にかけて、1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの2つの鏡像異性体を白色の固体(それぞれ25mg及び22のmg、確認されていない絶対立体化学)として得た。鏡像異性体1：条件3、LCMS： m/z 563.3 [M]⁺；Rt 0.67分。キラルHPLC：キラルHPLC(Lux アミロース-1、5.0 μ (250×4.6mm)；アイソクラティック 85：15 *n*-ヘキサン、EtOH 25℃；1.0mL/分)下Rt 5.745分。¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.61 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.03–7.00 (m, 1H), 6.86 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.47–3.40 (m, 3H), 3.20–3.18 (m, 1H), 3.03–3.00 (m, 4H), 2.03–2.00 (m, 2H), 1.65–1.62 (m, 4H), 1.55–1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.38–1.35 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)。鏡像異性体2：条件3、LCMS： m/z 563.3 [M]⁺；Rt 0.67分。キラルHPLC：キラルHPLC(Lux アミロース-1、5.0 μ (250×4.6mm)；アイソクラティック 85：15 *n*-ヘキサン、EtOH 25℃；1.0mL/分)下Rt 16.395分。¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.03–6.99 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.47–3.40 (m, 3H), 3.21–3.17 (m, 1H), 3.06–3.01 (m, 4H), 2.03–1.97 (m, 2H), 1.65–1.59 (m, 4H), 1.55–1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.38–1.32 (m, 2H), 1.03 (s, 6H)。

【0482】

実施例9-40：N-((6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド；条件2、LCMS： m/z 575.1 [M]⁺；Rt 1.68分。¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.68–7.65 (m, 1H), 7.23 (dd, *J*=6.9, 5.4 Hz, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 4.44–4.42 (m, 2H), 3.81 (d, *J*=12.9 Hz, 2H), 3.08–3.03 (m, 4H), 2.96 (dd, *J*=12.3, 2.4 Hz, 2H), 1.94–1.91 (m, 2H), 1.80–1.76 (m, 2H), 1.67–1.64 (m, 4H), 1.51–1.49 (m, 2H), 1.43–1.40 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)。

10

20

30

40

50

【0483】

実施例9-41: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 563.3 [M]⁺; Rt 0.67分。1H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (dd, J=8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.04 (dt, J=14.0, 4.8 Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.65-1.64 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

10

【0484】

実施例9-42: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 577.2 [M]⁺; Rt 0.67分。1H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.63 (dd, J=8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.16 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.84 (dt, J=13.6, 4.0 Hz, 2H), 3.37 (td, J=9.6, 4.4 Hz, 2H), 3.04 (t, J=5.6 Hz, 4H), 1.65 (t, J=5.6 Hz, 4H), 1.60-1.55 (m, 4H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.05 (s, 6H).

20

【0485】

実施例9-43-1及び9-43-2: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体1、知られていない絶対立体化学、及び鏡像異性体2、知られていない絶対立体化学; ラセミ混合液 (80 mg、45%) をキラル分取HPLC (カラム: Lux セルロース-4 (10 mm × 250 mm)、5.0 μ ; 移動相: n-ヘキサン及びEtOH: MeOH (1:1、v/v) 中0.1% HCOOH; アイソクラティック: 85:15) にかけて、1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの2つの鏡像異性体をオフホワイトの固体 (それぞれ11 mg 及び17 mg、知られていない絶対立体化学) として得た。鏡像異性体1、Ex. 9-43-1: 条件3、LCMS: m/z 577.3 [M]⁺; Rt 0.69分。キラルHPLC: キラルHPLC (Lux セルロース-4、5.0 μ (250 × 4.6 mm); アイソクラティック 50:50 n-ヘキサン、EtOH: MeOH (1:1、v/v) 中0.1% TFA 25°C; 1.0 mL/分) 下 Rt 6.643分。1H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.60 (dd, J=8.7, 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.03-6.92 (m, 3H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 5H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 7H), 0.91-0.85 (m, 1H)。鏡像異性体2、Ex. 9-43-2: 条件3、LCMS: m/z 577.2 [M]⁺; Rt 0.69分。キラルHPLC: 97.39%; キラルHPLC (Lux セルロース-4、5.0 μ (250 × 4.6 mm); アイソクラティック 50:50 n-ヘキサン、EtOH: MeOH (1:1、v/v) 中0.1% TFA

30

40

50

25℃; 1.0 mL/分) 下 Rt 8.521分。1H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.60 (dd, J=8.7, 6.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.03-6.92 (m, 3H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 4H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 5H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.05-1.02 (m, 7H), 0.89-0.85 (m, 1H)。

【0486】

実施例9-44: N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 459.3 [M+1]⁺; Rt 0.54分。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.49 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.33-3.31 (m, 4H), 2.28 (m, 3H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.35-1.34 (m, 2H), 1.08 (s, 6H)。

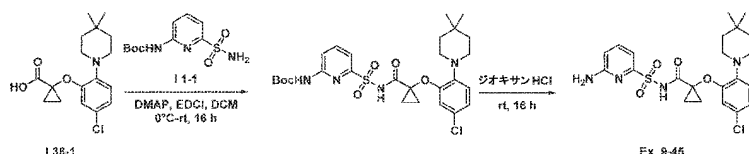
10

【0487】

実施例9-45: N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド

20

【化49】



工程1: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I 38-1) (100 mg、0.3 mmol)、tert-ブチル(6-スルファモイルピリジン-2-イル)カルバメート (85 mg、0.3 mmol)、EDCI (89 mg、0.5 mmol)、及び DMAP (76 mg、0.6 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) を、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、20~30%) で精製して、tert-ブチル(6-(N-(1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメートをオフホワイトの固体 (100 mg、56%) として得た。LCMS: Rt 1.698 分; m/z 579.00 [M+H]⁺。

30

工程2: tert-ブチル(6-(N-(1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボニル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメート (100 mg、0.2 mmol) 及び ジオキサン-HCl (10%) の溶液 (3 mL) を、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、残留物を分取逆相 HPLC (カラム: KINETEX 5 μ C18 (21.2 mm × 150 mm); 移動相: 水及びアセトニトリル中 0.1% HCOOH) によって精製して、N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド (Ex. 9-45) をオフホワイトの固体 (40 mg、48%) として得た。条件3、LCMS: m/z 479.2 [M]⁺; Rt 0.63 分。1H NMR (

40

50

300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.55 (dd, $J=8.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.14–7.12 (m, 1H), 7.07 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.09–3.06 (m, 4H), 1.67–1.64 (m, 4H), 1.55–1.52 (m, 2H), 1.38–1.35 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

【0488】

【表38】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
9-1		9-24	

10

【0489】

【表39】

9-2		9-25	
9-3		9-26	
9-4		9-27	
9-5-1		9-28	
9-5-2		9-29	

20

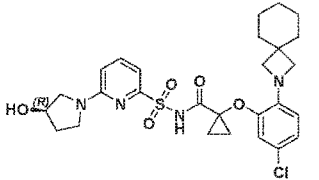
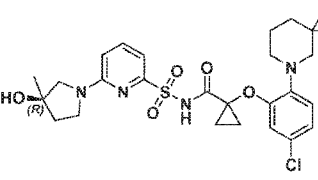
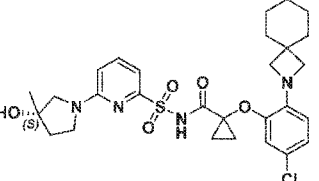
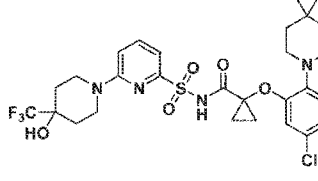
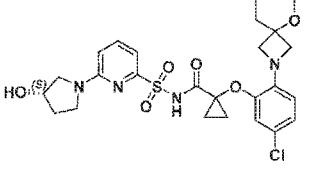
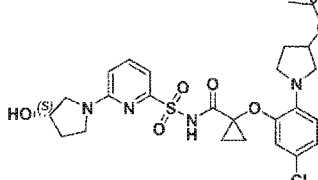
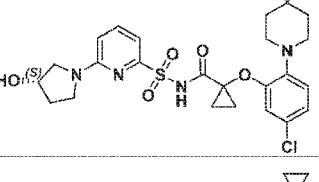
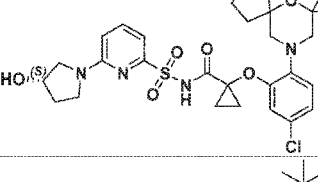
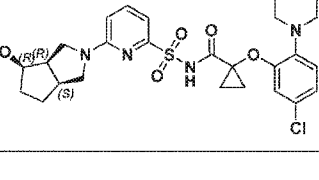
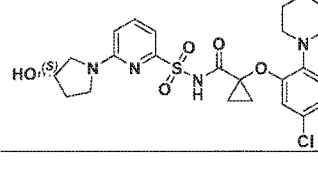
30

40

【0490】

50

【表 40】

9-6		9-30	
9-7		9-31	
9-8		9-32	
9-9		9-33	
9-10		9-34	

【0491】

10

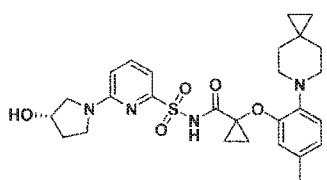
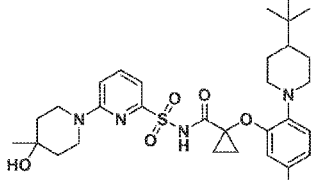
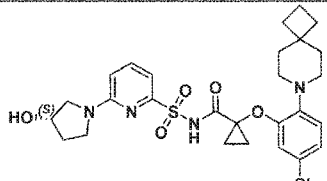
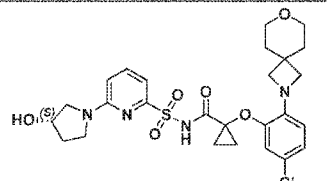
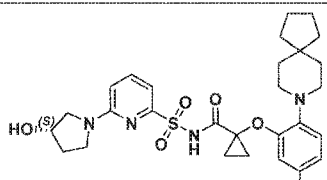
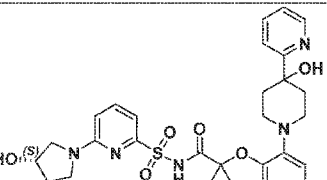
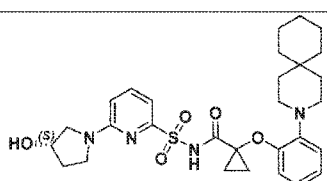
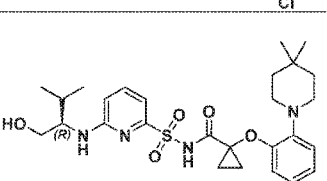
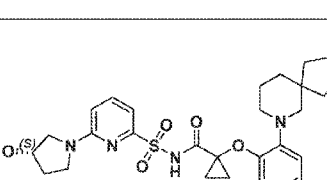
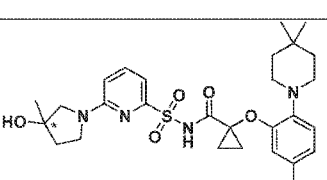
20

30

40

50

【表 4 1】

9-11		9-35	
9-12		9-36	
9-13		9-37	
9-14		9-38	
9-15		9-39-1	 鏡像異性体1、知られていない 絶対立体化学

10

20

30

【0492】

40

50

【表 4 2】

9-16		9-39-2	
9-17		9-40	
9-18		9-41	
9-19		9-42	
9-20		9-43-1	

10

20

30

40

50

【0 4 9 3】

【表 4 3】

9-21		9-43-2	
9-22		9-44	
9-23		9-45	

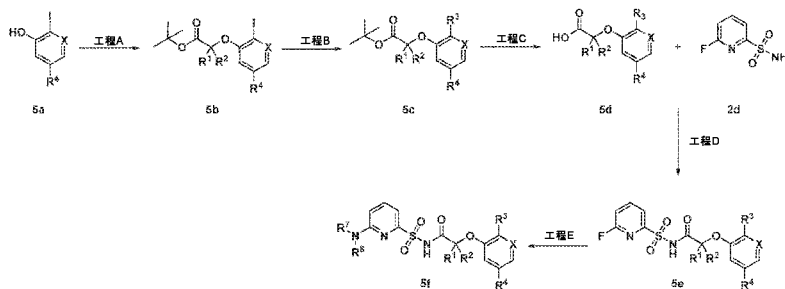
10

20

【0 4 9 4】

スキーム 5 は、式 I の化合物の一般的な合成を表す。

【化 5 0】



30

式中、X = CH 又は N であり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸ は、実施形態 1 において定義される通りである。上述の反応スキーム用の出発物質は、商業的に入手可能である、又は当業者に知られている方法に従って、若しくは本明細書中に開示される方法によって調製され得る。一般に、本発明の化合物 10-1 ~ 10-11 は、以下のように、先の反応スキーム 1 で調製される：

工程 A：アルコール 5a の、対応するエーテル 5b へのアルキル化。環状エーテルについて、アルキル化工程の後に閉環環化工程が続く。アルキル化工程は、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、及び水素化ナトリウムの存在下での標準的なアルキル化条件を介して実行される。環化は、強塩基、例えばナトリウム *tert*-ブトキシド及びカリウム *tert*-ブトキシドの存在下で達成される。

工程 B：中間体 5b は、塩基（例えば、K₂CO₃、Cs₂CO₃、及び K₃PO₄）及び適当なリガンド（例えば、エチレングリコール、L-プロリン、N', N'-ジフェニル-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド）の存在下又は不在下で、遷移金属、例えばパラジウム又は銅を含有する触媒を用いて、遷移金属触媒カップリング、例えばウルマンカップリング又はバックワルド-ハートウィッグカップリングを介して、標的化合物 5c に変換される。

工程 C：中間体 5c は、標準的な加水分解条件、例えば、TFA / DCM 又は 1, 4-ジ

40

50

オキサン中HCl下で、対応する酸5dに加水分解され得る。

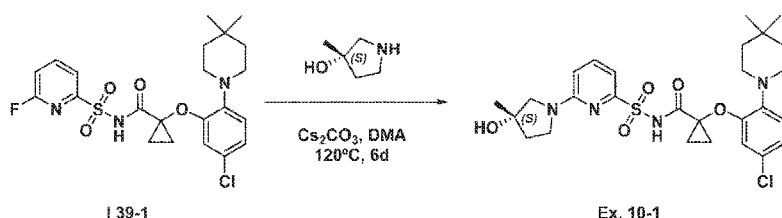
工程D：続いて中間体2dは、中間体5dとカップリングされて、中間体5eが生じ得る。知られている縮合方法が使用されてよく、以下に限定されないが、塩化チオニル、塩化オキサリル、若しくはGhosez試薬等の試薬を用いた、酸5dの、対応する酸ハロゲン化物への変換、又はClC(O)O-イソブチル若しくは2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等の試薬を用いた、酸5dの、混合無水物への変換の後に、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、DIPEA、又はN-メチルモルホリン）若しくはピリジン誘導体（例えば、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、又は4-ピロリジノピリジン）等の塩基の存在下又は不在下での、酸ハロゲン化物又は混合無水物の、スルホンアミド2dとの反応が続くものが挙げられる。これ以外にも、酸5dは、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、K₂CO₃、NaHCO₃）の存在下で、カップリング試薬、例えば、HATU、DCC、EDCI、PyBOP、又はBOPを用いてカップリングされたスルホンアミド2dであってもよい。また、試薬、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、又はペンタフルオロフェノールが使用されてもよい。

工程E：続いて、中間体5eは、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ジイソプロピルエチルアミン、及びトリエチルアミンの存在下又は不在下での、フッ化物の、アミンによる求核置換に曝される。また、工程Eは、以降の保護基の脱保護、加水分解、及び／又はアシル化工程を含んでもよい。保護基の脱保護は、強酸、例えば塩酸又はトリフルオロ酢酸の存在下で達成することができる。標準的な加水分解条件、例えば、有機溶媒（例えば、THF及びMeOH）及び水の混合液中のLiOH又はNaOHを使用することができる。アシル化は、塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、K₂CO₃、NaHCO₃）の存在下又は不在下での、アシル化試薬、例えばハロゲン化アシル及びイソシアネートの添加によって実行することができる。要約すれば、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを使用して、式(I)の化合物10-1~10-11が生じ得る。

【0495】

実施例10-1：(S)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

【化51】



反応バイアル内で、1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド(I 39-1) (57 mg, 0.1 mmol)、(S)-3-メチルピロリジン-3-オール (45 mg, 0.3 mmol)、及び炭酸セシウム (167 mg, 0.5 mmol) をDMA (750 µl) 中に溶解させた。続いて反応液を120℃にて6日間加熱した。粗反応液を酢酸エチル (80 mL) で希釈して、約pH 4に酸性化して、水 (20 mL)、飽和LiCl水溶液 (20 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、暗い黄色の油を得た。粗生成物を、アセトニトリル、水、及び2、3滴のDMSOで希釈してから、質量逆相カラムクロマトグラフィ (条件1、酸性、方法5) によって精製して、(S)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ス

ルホニル) シクロプロパンカルボキサミド (Ex. 10-1) を明るいピンク色の固体 (42 mg、60%の収率) として得た: 条件3、LCMS: m/z 563.3 [M+1]⁺, 0.67分. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.62 (dd, $J=8.6$, 7.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=7.9$, 5.1 Hz, 2H), 7.04 (dd, $J=8.6$, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.46-3.39 (m, 3H), 3.19 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.03 (q, $J=6.0$ Hz, 4H), 2.02 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.65 (t, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.05 (s, 6H).

10

【0496】

以下の実施例を、実施例10-1の手順に従って、種々の構築ブロック及び中間体の組合せを用いて調製した。

【0497】

実施例10-2: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 707.4 [M]⁺; Rt 0.72分. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.85 (tt, $J=1.6$, 0.8 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.68 (dd, $J=8.7$, 7.3 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=7.3$, 0.5 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 3.36 (dd, $J=12.8$, 2.6 Hz, 2H), 3.09-2.96 (m, 4H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.62 (t, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.37 (q, $J=5.8$, 5.1 Hz, 2H), 1.30 (dd, $J=10.6$, 4.9 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H).

20

【0498】

実施例10-3: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 624.3 [M]⁺; Rt 0.67分. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 8.45 (ddd, $J=5.0$, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (td, $J=7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.7$, 7.3 Hz, 1H), 7.34 (dt, $J=8.0$, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J=7.5$, 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.96 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.03 (dd, $J=6.6$, 4.3 Hz, 5H), 2.95 (td, $J=12.9$, 2.6 Hz, 2H), 1.95 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.78 (qd, $J=12.5$, 4.1 Hz, 2H), 1.62 (t, $J=5.6$ Hz, 4H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).

30

40

【0499】

実施例10-4: (S)-1-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 529.3 [M+1]⁺; Rt 0.59分. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*4) δ 7.59 (dd, $J=8.5$, 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.5$

50

z, 2H), 6.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.54-4.38 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 3.22 (t, J=5.9 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (dd, J=13.4, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 1.99 (dd, J=9.1, 5.8 Hz, 1H), 1.72 (t, J=5.7 Hz, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.38 (dd, J=6.0, 3.6 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H).

【0500】

実施例10-5: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 551.3 [M]⁺; Rt 0.89分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.63 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.53 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.02 (d, J=5.3 Hz, 7H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.05 (s, 6H).

10

【0501】

実施例10-6: N-((6-(4-(tert-ブチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 619.2 [M]⁺; Rt 0.72分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.63 (dd, J=8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.3, 0.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 3.04 (dd, J=6.9, 4.3 Hz, 4H), 1.75-1.59 (m, 8H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.40 (q, J=5.8, 5.1 Hz, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.94 (s, 9H).

20

【0502】

実施例10-7: 1-(5-クロロ-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 631.3 [M]⁺; Rt 0.70分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.67 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.17-7.01 (m, 3H), 7.00 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J=13.1 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.83-1.68 (m, 4H), 1.46 (d, J=29.8 Hz, 6H), 1.08 (s, 6H).

30

【0503】

実施例10-8: N-((6-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド; 条件3、LCMS: m/z 651.4 [M]⁺; Rt 0.74分. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.59 (dd, J=8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.18 (dd, J=7.4, 0.5 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=10.0, 8.6 Hz, 2H), 6.79 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.42 (d, J=13.3 Hz, 2H), 3.35 (dd

40

50

, $J = 9.0$, 3.8 Hz , 2 H), 2.93 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz , 4 H), 1.97 (td, $J = 13.2$, 4.7 Hz , 2 H), $1.80 - 1.69$ (m, 2 H), 1.63 (q, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 2 H), 1.46 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 4 H), 1.08 (q, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 2 H), 0.95 (s, 6 H).

【0504】

実施例 10-9: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 631.3 [M]⁺; Rt 0.69 分. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (dd, $J = 8.5$, 7.3 Hz , 1 H), 6.98 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.90-6.74 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 4.28 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 2 H), 3.04 (dd, $J = 12.4$, 3.0 Hz , 2 H), 2.85 (s, 4 H), 1.76-1.59 (m, 4 H), 1.46-1.30 (m, 6 H), 0.93 (s, 6 H), 0.87 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 2 H).

10

【0505】

実施例 10-10: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 602.3 [M]⁺; Rt 0.65 分. ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.27 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.08 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 2 H), 6.90 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 4.51 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1 H), 4.34 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1 H), 4.02-3.87 (m, 1 H), 3.74-3.56 (m, 1 H), 3.43-3.35 (m, 1 H), 3.06 (s, 5 H), 2.83 (h, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 2 H), 2.61 (dd, $J = 13.1$, 11.0 Hz , 1 H), 2.51-2.40 (m, 2 H), 2.31-2.18 (m, 1 H), 1.76-1.58 (m, 6 H), 1.54 (q, $J = 4.7$, 4.2 Hz , 3 H), 1.38 (s, 2 H).

20

【0506】

実施例 10-11: (S)-1-((2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド; 条件 3、LCMS: m/z 530.4 [M]⁺; Rt 0.59 分. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52-7.42 (m, 2 H), 6.92 (dd, $J = 7.4$, 0.7 Hz , 1 H), 6.85 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 6.38 (dd, $J = 8.4$, 0.8 Hz , 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.38 (t, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1 H), 3.49-3.42 (m, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 3.15-3.08 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 1.90 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1 H), 1.39 (ddd, $J = 19.2$, 7.5 , 4.6 Hz , 7 H), 0.92 (s, 9 H).

30

【0507】

40

【表 4 4】

Ex. 番号	生成物	Ex. 番号	生成物
10-1		10-7	
10-2		10-8	
10-3		10-9	
10-4		10-10	
10-5		10-11	
10-6			

10

20

30

40

50

【0508】

実施例 11-1-1 及び 11-1-2 : N-((6-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1 及び鏡像異性体 2

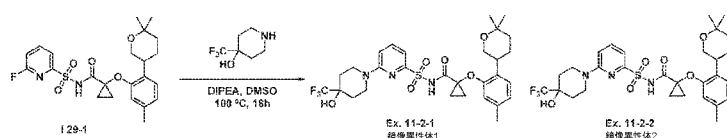
[illegible]

中間体 I 3-1 及び I 29-1 を、中間体合成のセクション内の記載に従って合成した。1- (2- (6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチルフェノキシ) -N- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 29-1) (300 mg、0.6 mmol) の攪拌 DMSO 溶液 (2 mL) に、4- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール (274 mg、1.3 mmol) 及び DIPEA (90 μ L、0.5 mmol) を rt にて加えた。反応混合液を 100℃ にて 16 時間攪拌した。反応混合液を飽和クエン酸水溶液でクエンチして、ジクロロメタンで 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液を、水、ブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、ろ過して、真空内で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC [Phenomenex Luna C18 (250 mm $\times$ 21.20 mm)、5 ミクロン、20 mL / 分、水中 40 ~ 90 % アセトニトリル / 0.05 % ギ酸] によって精製して、N- ((6- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) スルホニル) 1- (2- (6, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチルフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキサミドのラセミ混合物を白色の固体 (190 mg、44 % の収率) として得た。ラセミ混合物を、キラル順相 HPLC [Chiralpak IC (250 mm $\times$ 10 mm)、5 ミクロン、アイソクラティック 20 % (1 : 1 EtOH / MeOH 中 0.2 % ギ酸) / ヘキサン] にかけて、対応する鏡像異性体を得た：鏡像異性体 1、Ex. 11-1-1、キラル逆相 HPLC (Lux、セルコース-4、250 $\times$ 4.6 mm、5 ミクロン；アイソクラティック 50 : 50 ヘキサン / (1 : 1 EtOH / MeOH 中 0.1 % ギ酸) ; 1.0 mL / 分) 下 Rt = 12.562 分。条件 3、LCMS : m/z 654.3 [M]⁺, 0.73 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.71 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.51 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 5H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.15-1.09 (m, 1H)。鏡像異性体 2、Ex. 11-1-2、キラル逆相 HPLC (Lux、セルコース-4、250 $\times$ 4.6 mm、5 ミクロン；アイソクラティック 50 : 50 ヘキサン / (1 : 1 EtOH / MeOH 中 0.1 % ギ酸) ; 1.0 mL / 分) 下 Rt = 10.940 分。条件 3、LCMS : m/z 654.4 [M]⁺, 0.73 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.71 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.51 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 5H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.15-1.09 (m, 1H)。

4 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.62 – 3.48 (m, 2 H), 3.38 – 3.31 (m, 2 H), 3.19 – 3.12 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.03 – 1.89 (m, 3 H), 1.77 – 1.60 (m, 5 H), 1.54 – 1.50 (m, 1 H), 1.48 – 1.41 (m, 1 H), 1.29 – 1.27 (m, 4 H), 1.22 (s, 3 H), 1.15 – 1.09 (m, 1 H).

【0509】

実施例 11-2-1 及び 11-2-2: 1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1 ピーク 1 及び鏡像異性体 2 ピーク 2) 【化 53】



1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 29-1) (300 mg, 0.6 mmol) の攪拌 DMSO 溶液 (2 mL) に、4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-オール (274 mg, 1.6 mmol) 及び DIPEA (90 µL, 0.5 mmol) を rt にて加えた。反応混合液を 100 °C にて 16 時間攪拌した。反応混合液を飽和クエン酸水溶液でクエンチして、ジクロロメタンで 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液を、水、ブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、ろ過して、真空内で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC [Kinetic EVOC18 (250 mm × 21.20 mm)、5 ミクロン、20 mL/分、水中 20 ~ 50 % アセトニトリル / 0.05 % ギ酸] によって精製して、1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドのラセミ混合物を白色の固体 (235 mg, 59 % の収率) として得た。ラセミ混合物を、キラル順相 HPLC [Chiralpak IG (250 mm × 10 mm)、5 ミクロン、アイソクラティック 20 % (1:1 EtOH/MeOH 中 0.2 % ギ酸) / ヘキサン] にかけて、対応する鏡像異性体を得た: 鏡像異性体 1、Ex. 11-2-1、キラル逆相 HPLC (Lux、セルロース-4、250 × 4.6 mm、5 ミクロン; アイソクラティック 70:30 ヘキサン / (1:1 EtOH/MeOH 中 0.1 % ギ酸); 1.0 mL/分) 下 Rt = 6.680 分。条件 3、LCMS: m/z 612.3 [M]⁺, 0.70 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ [7.73 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.29 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.63 – 3.60 (m, 1 H), 3.53 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.21 – 3.12 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.00 – 1.92 (m, 1 H), 1.77 – 1.74 (m, 4 H), 1.71 – 1.63 (m, 3 H), 1.55 – 1.50 (m, 1 H), 1.48 – 1.43 (m, 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.25 – 1.22 (m, 4 H), 1.17 – 1.14 (m, 1 H)。]。鏡像異性体 2、Ex. 11-2-2、キラル逆相 HPLC (Lux、セルロース-4、250 × 4.6 mm、5 ミクロン; アイソクラティック 70:30 ヘキサン / (1:1 EtOH/MeOH 中

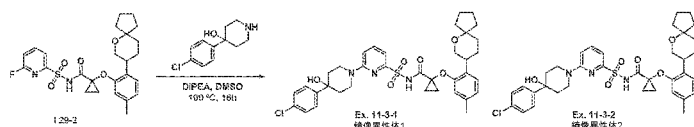
0.1% ギ酸) ; 1.0 mL / 分) 下 Rt = 10.382 分。条件 3、LCMS : m/z 612.3 [M]⁺, 0.70 分。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.73 (dd, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.29 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.53 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 4H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.25-1.23 (m, 4H), 1.17-1.12 (m, 1H) .] .

10

【0510】

実施例 11-3-1 及び 11-3-2 : N-((6-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(6-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体 1 及び鏡像異性体 2

【化 5 4】



20

N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(6-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 29-2) (100 mg、0.2 mmol) の攪拌 DMSO 溶液 (5 mL) に、4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール (152 mg、0.6 mmol) 及び DIPEA (170 µL、1.0 mmol) を rt にて加えた。反応混合液を 100 °C にて 16 時間攪拌した。反応混合液を飽和クエン酸水溶液でクエンチして、EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液を、水、ブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、ろ過して、真空内で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC [Phenomenex Luna C18 (250 mm × 21.20 mm)、5 ミクロン、20 mL / 分、水中 30 ~ 90 % アセトニトリル / 0.05 % ギ酸] によって精製して、N-((6-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(6-オキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミドのラセミ混合物を白色の固体 (60 mg、43 % の収率) として得た。ラセミ混合物を、キラル順相 HPLC [Chiralpak IC (250 mm × 10 mm)、5 ミクロン、アイソクラティック 20 % EtOH / ヘキサン] にかけて、対応する鏡像異性体を得た：鏡像異性体 1、Ex. 11-3-1 (23 mg、38 % の収率)、キラル逆相 HPLC (Lux、セルコース-4、250 × 4.6 mm、5 ミクロン；アイソクラティック 50 : 50 ヘキサン / (1 : 1 EtOH / MeOH 中 0.1 % TFA) ; 1.0 mL / 分) 下 Rt = 6.405 分。条件 3、LCMS : m/z 680.4 [M]⁺, 0.74 分。1H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ [δ 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 8H), 1.58-1.53 (m, 5H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.22-

30

40

50

1. 19 (m, 1H), 1. 12-1. 09 (m, 1H).]. 鏡像異性体2、Ex. 11-3-2 (18mg、30%の収率)、キラル逆相HPLC (Lux、セルロース-4、250×4.6mm、5ミクロン; アイソクラティック 50:50ヘキサン/(1:1 EtOH/MeOH中0.1% TFA); 1.0mL/分) 下Rt=8.381分。条件3、LCMS:m/z 680.4 [M]⁺, 0.74分。1H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) δ [7.68 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 2H), 7.32 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.4, 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.28 (d, J=12.6 Hz, 2H), 3.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 8H), 1.61-1.53 (m, 5H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 1H).].

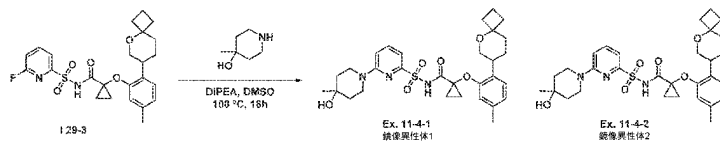
10

【0511】

実施例11-4-1及び11-4-2: N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(5-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド、鏡像異性体1、ピーク1、及び鏡像異性体2、ピーク2

20

【化55】



N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(5-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 29-3) (120mg、0.3mmol)の攪拌DMSO溶液(2mL)に、4-メチルピペリジン-4-オール(87mg、0.8mmol)及びDIPEA(210μL、1.3mmol)をrtにて加えた。反応混合液を100℃にて16時間攪拌した。反応混合液を飽和クエン酸水溶液でクエンチして、EtOAcで2回抽出した。組み合わせた有機抽出液を、水、ブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、ろ過して、真空内で濃縮した。粗生成物を逆相HPLC [Kinetic EVOC18 (250mm×21.20mm)、5ミクロン、15mL/分、水中80~85%アセトニトリル/0.1%ギ酸]によって精製して、1 N-((6-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(5-オキサスピロ[3.5]ノナン-7-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミドのラセミ混合物を白色の固体(70mg、49%の収率)として得た。ラセミ混合物を、キラルSFC [Chiralpak IC (250mm×10mm)、5ミクロン、17mL/分、アイソクラティック 60:40 sCCO₂/MeOH]にかけて、対応する鏡像異性体を得た: 鏡像異性体1、Ex. 11-4-1 (22mg、31%の収率)、キラル逆相HPLC (Lux、セルロース-4、250×4.6mm、5ミクロン; アイソクラティック 20:80ヘキサン/(1:1 iPrOH/MeOH中0.1% TFA); 1.0mL/分) 下Rt=9.437分。条件3、LCMS:m/z 570.4 [M]⁺, 0.70分。1H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.21 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.90 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 3H), 1.8

30

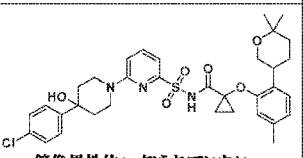
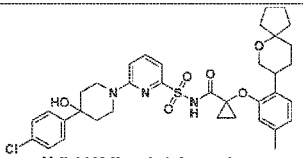
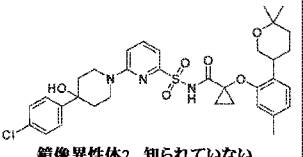
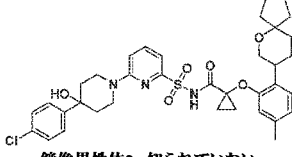
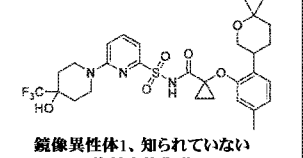
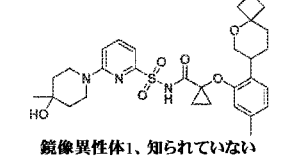
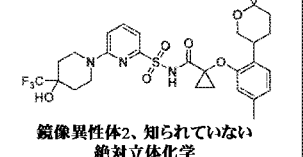
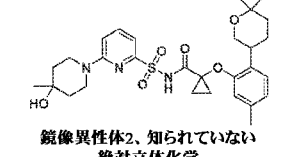
40

50

9-1.77 (m, 3H), 1.69-1.54 (m, 7H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H). 鏡像異性体2、Ex. 11-4-2 (25mg、36%の収率)、キラル逆相HPLC (Lux、セルロース-4、250×4.6mm、5ミクロン; アイソクラティック 20:80ヘキサン/(1:1 iPrOH/MeOH中0.1% TFA); 1.0mL/分) 下Rt=5.779分。条件3、LCMS: m/z 570.3 [M]⁺, 0.70分。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 7.64-7.62 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.90 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.84-1.75 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 8H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.09 (m, 2H).

【0512】

【表45】

Ex 番号	生成物	Ex 番号	生成物
11-1-1	 鏡像異性体1、知られていない 絶対立体化学	11-3-1	 鏡像異性体1、知られていない 絶対立体化学
11-1-2	 鏡像異性体2、知られていない 絶対立体化学	11-3-2	 鏡像異性体2、知られていない 絶対立体化学
11-2-1	 鏡像異性体1、知られていない 絶対立体化学	11-4-1	 鏡像異性体1、知られていない 絶対立体化学
11-2-2	 鏡像異性体2、知られていない 絶対立体化学	11-4-2	 鏡像異性体2、知られていない 絶対立体化学

【0513】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

中間体の調製

番号	化合物名
I 1-1	<i>tert</i> -ブチル(6-スルファモイルピリジン-2-イル)カルバメート
I 1-2	ベンジル(6-スルファモイルピリジン-2-イル)カルバメート
I 2-1	<i>tert</i> -ブチル(5-フルオロ-6-スルファモイルピリジン-2-イル)カルバメート
I 3-1	6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド
I 3-2	6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-スルホンアミド
I 3-3	(S)-6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-スルホンアミド
I 4-1	<i>tert</i> -ブチル 2,4-ジプロモブタノエート
I 5-1	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸
I 6-1	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 6-2	1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸
I 6-3	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-ブromo-5-クロロフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 6-4	1-(2-ブromo-5-クロロフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸
I 6-5	1-(2-ブromo-5-フルオロフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸
I 6-6	1-(2,5-ジメチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸
I 7-1	ラセミトランス-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸
I 8-1	1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸
I 8-2	1-(2-シクロヘプチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸
I 9-1	1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸
I 10-1	1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボン酸
I 11-1	2-(2,5-ジメチルフェノキシ)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン酸
I 12-1	1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 12-2	1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 12-3	1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 13-1	<i>tert</i> -ブチル 1-(5-メチル-2-(4-オキシシクロヘキシル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート

10

20

30

40

50

【 0 5 1 4 】

【表 4 7】

番号	化合物名
I 13-2	1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 13-3	1-(2-(シス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 13-4	<i>tert</i> -ブチル 1-((4-メチル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 14-1	1-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 15-1	1-(2,5-ジメチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロペンタン-1-カルボキサミド
I 16-1	1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 17-1	1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 18-1	N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 18-2	1-(5-クロロ-2-イソブチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 19-1	1-(5-クロロ-2-(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 20-1	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 21-1	1-(2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 21-2	1-(5-クロロ-2-シクロプロピルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 22-1	N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 23-1	N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 24-1	1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 25-1	N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 26-1	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート
I 27-1	N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 28-1	1-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 29-1	1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 30-1	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 31-1	<i>tert</i> -ブチル 1-(2-(ヒドロキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート

【 0 5 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

番号	化合物名
I 32-1	1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 33-1	tert-ブチル 1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 33-2	tert-ブチル 1-(2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 33-3	tert-ブチル 1-(2-ヨード-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 34-1	1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 34-2	N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキサミド
I 35-1	(S)-1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 35-2	1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(4-ヒドロキシ-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)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 35-3	1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-((3aR,4R,6aS)-4-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 35-4	(R)-1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 35-5	(S)-1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド
I 35-6	(S)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド
I 36-1	2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェノール
I 36-2	2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-ol
I 36-3	2-ヨード-5-メチルフェノール
I 37-1	tert-ブチル 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート
I 38-1	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボン酸
I 39-1	1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

10

20

【0516】

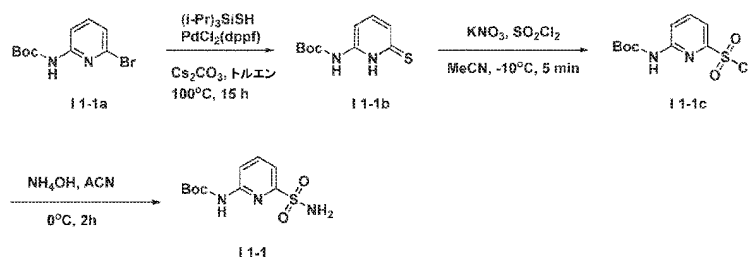
出発物質／中間体の調製を、以下のように実行することができる。

30

【0517】

中間体 1-1 : tert-ブチル (6-スルファモイルピリジン-2-イル) カルバメートの合成

【化56】



40

工程 1 : 250 mL 丸底フラスコに、tert-ブチル (6-ブロモピリジン-2-イル) カルバメート (I 1-1a) (9.8 g、36.0 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (1.47 g、1.8 mmol)、 Cs_2CO_3 (15.3 g、46.8 mmol)、トリイソプロピルシランチオール (10.1 mL、46.8 mmol)、及びトルエン (150 mL) をチャージした。反応混合液を窒素で満たして、 100°C にて 15 時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、DCM で洗浄して、濃縮した。生成物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、0 ~ 60 %) によって精製して、tert-ブチル (6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) カルバ

50

メート (5.9 g、72%の収率) を黄色の結晶として得た。生成物を、*tert*-ブチル (6, 6'-ジスルファンジイルビス (ピリジン-6, 2-ジイル)) ジカルバメート (I 1-1b) に部分的に酸化した: LCMS: m/z 227.1 $[M+H]^+$ + 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

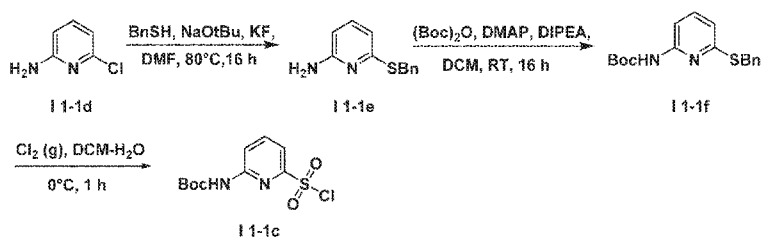
工程2: *tert*-ブチル (6-チオキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) カルバメート (I 1-1b) (1.7 g、7.5 mmol) のアセトニトリル溶液 (60 mL) に、KNO₃ (1.9 g、18.8 mmol) を加えた。反応混合液を氷水塩浴内で -10°C に冷却して、SO₂Cl₂ (1.5 mL、18.8 mmol) を同じ温度にて滴加して、5 分間攪拌した。混合液を氷水で希釈して、DCM (×3) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させて、ろ過して、真空内で RT にて濃縮して、乾燥させて、*tert*-ブチル (6-(クロロスルホニル)ピリジン-2-イル) カルバメート (I 1-1c) (2.0 g、91%の収率) を白色の固体として得た: LCMS m/z 315.0 $[M+Na]^+$ + 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=8.4$, 7.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.5$, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=7.5$, 0.9 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

工程3: *tert*-ブチル (6-(クロロスルホニル)ピリジン-2-イル) カルバメート (I 1-1c) (2.5 g、8.5 mmol) の MeCN 溶液 (85 mL) を、0°C に冷却した濃水酸化アンモニウム水溶液 (55.4 mL、427 mmol) に加えた。反応混合液を 0°C にて 30 分間攪拌してから rt に温めて、rt にて 8 時間攪拌した。脱イオン水を加えて、DCM で 2 回抽出して、ブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、組み合わせた有機抽出液を真空内で乾燥させた。結果として生じた白色の粉末を真空内で 78 時間乾燥させて、*tert*-ブチル (6-スルファモイルピリジン-2-イル) カルバメート (I 1-1) (2.9 g、定量的な収率) を白色の粉末として得た: 条件 7、LCMS: m/z 218.0 $[M+H]^+$, 1.10 分。1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=6.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0518]

I 1-1c の代わりの合成:

[化57]



工程1: シールしたチューブ内の乾燥 DMF (300 mL) に、NaOtBu (74.8 g、777.9 mmol) に続いてフェニルメタンチオール (91.1 mL、777.9 mmol) を rt にて加えて、30 分間攪拌した。続いて、6-クロロピリジン-2-アミン (I 1-1d) (50.0 g、388.9 mmol) を rt にて 15 分間小分けにして、その後 KF (45.2 g、777.9 mmol) を加えた。反応液をシールして、80~90°C にて 36 時間加熱した。続いて、反応液を水 (1.5 L) でクエンチして、Et₂O (×3) で抽出した。組み合わせた有機部分をブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗化合物が生じ、これをシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、15~20%) で精製して、6-(ベンジルチオ)ピリジン

−2−アミン (I 1−1 e) を黄色の油 (67.5 g、80%の収率) として得た。LCMS: m/z 217.4 [M+H]⁺. 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42–7.39 (m, 2H), 7.33–7.23 (m, 4H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.44 (brs, 2H), 4.36 (s, 2H).

工程2: 6−(ベンジルチオ)ピリジン−2−アミン (I 1−1 e) (135.0 g、624.1 mmol)、DMAP (7.6 g、62.4 mmol)、及びDIPEA (128 mL、749.0 mmol) の攪拌DCM溶液 (5.5 L) に、DCM中に溶解させたBoc無水物 (1.5 L) を、滴下漏斗によって0℃にて6時間にわたって滴加した。反応混合液をrtにて16時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、DCMで2回抽出した。組み合わせた有機部分をブライン溶液で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン、5~10%) によって精製して、tert−ブチル (6−(ベンジルチオ)ピリジン−2−イル) カルバメート (I 1−1 f) を白色の固体 (110.0 g、56%の収率) として得た: LCMS: m/z 317.0 [M+H]⁺. 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.40–7.37 (m, 2H), 7.34–7.22 (m, 3H), 7.16 (brs, 1H), 6.84 (dd, J=7.8, 0.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

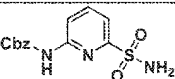
工程3: tert−ブチル (6−(ベンジルチオ)ピリジン−2−イル) カルバメート (I 1−1 f) (84.0 g、265.5 mmol) を含有する2首丸底フラスコに、DCM (800 mL) 及び水 (200 mL) をrtにて加えた。続いて内容物を氷浴で0℃に冷却した。塩素ガス (KMnO₄−濃HClから生成された) を30分間パージして、反応混合液を0℃にてもう30分間攪拌した。反応の完了後、N₂を20分間パージして、反応混合液を水 (1000 mL) で希釈した。有機部分をDCM (×3) で抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で40℃にて濃縮して、茶色の油性の残留物を得た。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、1~30%) で精製して、tert−ブチル (6−クロロスルホニル) ピリジン−2−イル) カルバメート (I 1−1 c) を白色の固体 (63.0 g、81%の収率) として得た。1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 1.54 (s, 9H).

【0519】

以下の化合物を、中間体1−1の手順に従って調製した。

【0520】

【表49】

番号	生成物	ESI-MS m/z
I 1-2		218.2 [M+H] ⁺

【0521】

中間体2−1: tert−ブチル (5−フルオロ−6−スルファモイルピリジン−2−イル) カルバメートの合成

10

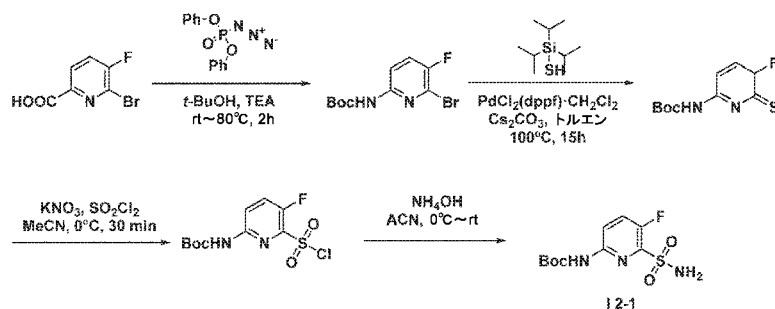
20

30

40

50

【化 5 8】



10

工程 1：6-ブロモ-5-フルオロピコリン酸（0.8 g、3.4 mmol）の *t*-BuOH（17 mL）及びトリエチルアミン（0.5 mL、3.4 mmol）溶液に、ジフェニルホスホリルアジド（0.7 mL、3.4 mmol）を加えた。スラリーを、全ての固体が溶解するまで（おおよそ 15 分）、*rt* にて攪拌し、その後、*rt* にて 1 時間攪拌してから、75 °C にて 2 時間加熱した。冷却して直ぐに、混合液を真空内で濃縮した。粗反応混合液をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘプタン、30 %）で精製して、*tert*-ブチル（6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）カルバメート（628 mg、52 % の収率）を無色の油として得た：LCMS：*m/z* 237.3 [M-54]⁺，*R*_t 1.12 分。1H NMR（400 MHz，アセトニトリル-*d*3） δ 8.01（s，1H），7.87（dd，*J* = 8.9，3.2 Hz，1H），7.55（dd，*J* = 8.9，7.5 Hz，1H），1.49（s，9H）。

20

工程 2：*tert*-ブチル（6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）カルバメート（628 mg、2.2 mmol）のトルエン溶液（12 mL）に、PdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂ 付加物（176 mg、0.2 mmol）及び Cs₂CO₃（914 mg、2.8 mmol）を加えた。反応混合液を窒素でスパージして、トリイソプロピルシランチオール（0.602 mL、2.80 mmol）を加えた。反応混合液を窒素で再スパージしてから、100 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合液をセライトのパッドでろ過して、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘプタン、0～30 %）で精製して、*tert*-ブチル（5-フルオロ-6-チオキソ-1，6-ジヒドロピリジン-2-イル）カルバメート（468 mg、84 %）を明るい赤橙色の固体として得た：LCMS：*R*_t *m/z* 245.4 [M+1]⁺，0.80 分。

30

工程 3：*tert*-ブチル（5-フルオロ-6-チオキソ-1，6-ジヒドロピリジン-2-イル）カルバメート（468 mg、1.9 mmol）の MeCN スラリー（5 mL）に、KNO₃（484 mg、4.8 mmol）を加えて、0 °C に冷却した。冷却しながら、SO₂Cl₂（DCM 中 1 M）（4.8 mL、4.8 mmol）をゆっくり加えて、反応混合液を 20 分間攪拌した。水を加えて、DCM（×4）で抽出して、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘプタン、0～50 %）で精製して、*tert*-ブチル（6-（クロロスルホニル）-5-フルオロピリジン-2-イル）カルバメート（287 mg、24 % の収率）を粘性の橙色の油として得た：LCMS：*R*_t 1.10 *m/z* 255.3 [M-55]⁺，1.10 分。

40

工程 4：*tert*-ブチル（6-（クロロスルホニル）-5-フルオロピリジン-2-イル）カルバメート（287 mg、0.9 mmol）の MeCN 溶液（9 mL）を、0 °C に冷却した濃水酸化アンモニウム水溶液（3.0 mL、23.1 mmol）に滴加した。反応混合液を 0 °C にて 30 分間攪拌してから、*rt* に温めて、もう 18 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮した。反応混合液を MeOH 中にとって、逆相 ISCO C18 カラム（アセトニトリル／水、10～100 %）によって精製した。所望の生成物を含有する画分をプールしてから、真空内で濃縮した。生成物を DCM 中にとって、水性層を分離して、DCM（×3）で逆抽出した。有機抽出液を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上

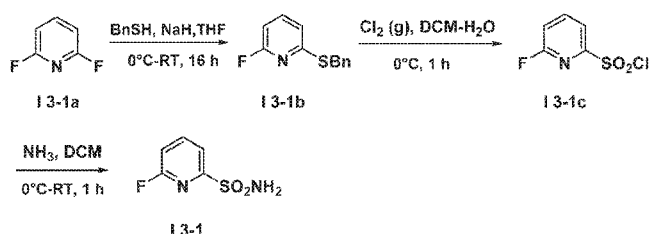
50

で乾燥させて、真空内で濃縮して、*tert*-ブチル（5-フルオロ-6-スルファモイルピリジン-2-イル）カルバメート（I 2-1）（130mg、48%の収率）を泡の黄色の固体として得た：LCMS： m/z 292.3 $[M+1]^+$ ， R_t 0.78分． ^1H NMR（400MHz，塩化メチレン- d_2 ） δ 8.20（dd， $J=9.2, 3.2$ Hz，1H），7.67–7.59（m，1H），7.40（s，1H），1.52（s，9H）．

【0522】

中間体3-1：6-フルオロピリジン-2-スルホンアミドの合成

【化59】



工程1：0℃に冷却した無水テトラヒドロフラン（500mL）を含有する2首丸底フラスコに、水素化ナトリウム（油中60%懸濁液）（19.2g、477.9mmol）を小分けにして加えた。フェニルメタンチオール（51.0mL、434.5mmol）のテトラヒドロフラン溶液を、滴下漏斗を介して滴加して、0℃にて攪拌した。30分後に、THF中2,6-ジフルオロピリジン（50.0g、434.5mmol）（100mL）を、反応温度を0℃に維持した滴下漏斗を介して滴加した。反応混合液を r_t にて16時間攪拌した。次に0℃に冷却して、氷水でクエンチして、EtOAc（ $\times 3$ ）で抽出した。組み合わせた有機部分をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗油を得た。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、0～3%）で精製して、2-（ベンジルチオ）-6-フルオロピリジン（I 3-1b）を粘性の黄色の油（88.0g、92%の収率）として得た：LCMS： m/z 218.0 $[M+H]^+$ ． ^1H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ） δ ppm 7.61–7.55（m，1H），7.45–7.43（m，2H），7.35–7.31（m，2H），7.29–7.25（m，1H），7.24（dt， $J=7.6, 1.2$ Hz，1H），7.62（dt， $J=8.0, 1.2$ Hz，1H），4.43（s，2H）．

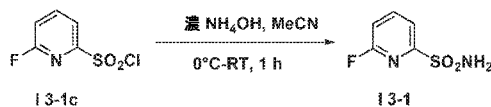
工程2：2-（ベンジルチオ）-6-フルオロピリジン（I 3-1b）（60.0g、273.6mmol）のDCM（2000mL）及び水（400mL）混合液を、氷水浴で0℃に冷却した。塩素ガス（ $KMnO_4$ -濃HClから生成された）を反応混合液中に1時間、そして0℃にて15分間スパージした。反応の完了後、 N_2 を反応混合液中に20分間スパージした。続いて反応混合液を水（1000mL）で希釈した。有機相をDCM（ $\times 3$ ）で抽出した。組み合わせた有機部分をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、40℃にて真空内で濃縮して、粗油を得た。粗化合物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、10～15%）で精製して、6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド（I 3-1c）を粘性の黄色の油（51.0g、95%の収率）として得た： ^1H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ） δ ppm 8.23–8.15（m，1H），8.04–8.01（m，1H），7.39–7.36（m，1H）．

工程3：6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド（I 3-1c）（3.0g、15.3mmol）のDCM溶液を、氷水浴で0℃に冷却した。アンモニアガスを反応混合液中に10分間スパージしてから、反応混合液を r_t にて1時間攪拌した。反応混合液をセライトのパッドでろ過して、固体を除去して、ろ液を真空内で濃縮して、粗生成物が生じ、これをヘキサンと共に摩砕して、ろ過して、真空内で乾燥させて、生成物をオフホワイトの固体（2.6g、87%）として得た。LCMS： m/z 174.90 $[M+H]^+$ ．

H] +. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.30–8.22 (m, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.48 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H).

【0523】

工程3. 6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) の合成、代わりの手順【化60】



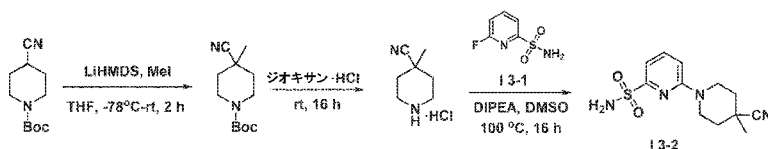
10

0℃に冷却したMeCN中に溶解させた6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (I 3-1c) (2.9 mL、21.6 mmol) の溶液 (70 mL) に、濃水酸化アンモニウム水溶液 (70.0 mL、539.0 mmol) を加えて、0℃にて30分間攪拌してから、rtに温めて、rtにて2時間攪拌した。溶液を、沈殿物が形成し始めるまで、真空内で濃縮した。沈殿物を単離して、ジエチルエーテルで洗浄して、真空内で乾燥させた。粗生成物をアセトニトリル中に溶解させて、ろ過して、白色の固体不純物を除去した。ろ液を真空内で濃縮して、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (2.1 g、56%の収率) を灰色の固体として得た：LCMS：m/z 177.1 [M+H]⁺, Rt 0.39分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (td, J=8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J=7.5, 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.48 (ddd, J=8.3, 2.4, 0.7 Hz, 1H).

20

【0524】

中間体3-2：6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-スルホンアミドの合成【化61】



30

工程1：tert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (6.0 g、28.5 mmol) の攪拌乾燥THF溶液 (100 mL) に、LiHMDS (THF中1M) (34 mL、34.2 mmol) をN₂下-78℃にて滴加して、30分間攪拌した。続いて、MeI (3.6 mL、57.1 mmol) を加えて、-78℃にてもう30分間攪拌した。反応混合液を飽和NH₄Cl溶液でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、15~20%) で精製して、tert-ブチル4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを黄色の固体 (5.8 g、91%の収率) として得た：1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.13–4.05 (m, 2H), 3.07–2.96 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44–1.37 (m, 5H).

40

工程2：tert-ブチル4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (5.8 g、25.9 mmol) 及び4M HClの1,4-ジオキサン溶液 (30 mL) を、rtにて16時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、残留物をEt₂Oペンタンと共に摩砕して、4-メチルピペリジン-4-カルボニトリルヒドロクロリドをオフホワイトの固体 (4.1 g、99%の収率) として得た：1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (br s, 2H), 3.30 (d, J=13.8 Hz,

50

2 H), 2.88 (t, J=12.0 Hz, 2 H), 2.08 (d, J=14.4 Hz, 2 H), 1.81 (td, J=13.2, 2.1 Hz, 2 H).

工程3: 6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (3.0 g、17.0 mmol)、4-メチルピペリジン-4-カルボニトリルヒドロクロリド (4.1 g、25.5 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (11.7 mL、68.1 mmol) の乾燥DMSO溶液 (12 mL) を、100℃にて16時間加熱した。反応混合液をrtに冷却して、水で希釈して、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、20~30%) で精製して、6-(4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-2-スルホンアミドをオフホワイトの固体 (3.9 g、82%の収率) として得た: LCMS: m/z 280.95 [M+H]⁺; Rt 1.389分. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (dd, J=8.4, 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 7.09 (dd, J=9.2, 7.6 Hz, 2 H), 4.42 (d, J=14.0 Hz, 2 H), 3.02 (t, J=12.4 Hz, 2 H), 1.96 (d, J=10.2 Hz, 2 H), 1.53 (td, J=13.6, 4.0 Hz, 2 H), 1.38 (s, 3 H).

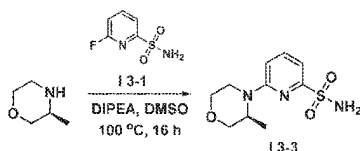
10

【0525】

中間体3-3: (S)-6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-スルホンアミドの合成

20

【化62】



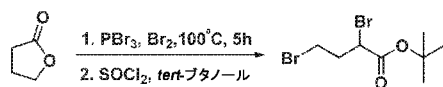
6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (6.0 g、34.1 mmol) の攪拌乾燥DMSO溶液 (100 mL) に、(S)-3-メチルモルホリン (5.2 g、51.5 mmol) 及びDIPEA (17.8 mL、102.2 mmol) を加えて、反応混合液を100℃にて16時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機抽出液をNa₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、25~30%) で精製して、(S)-6-(3-メチルモルフォリノ)ピリジン-2-スルホンアミド (5.0 g、57%の収率) を淡い黄色の固体として得た: LCMS: m/z 257.95 [M+1]⁺, 3.320分.

30

【0526】

中間体4-1: tert-ブチル2,4-ジブロモブタノエートの合成

【化63】



40

PBr₃ (1.2 mL、7.8 mmol) を、コンデンサを備える3首フラスコ内のγ-ブチロラクトン (60.0 mL、780.58 mmol) に加えて、窒素下で100℃に加熱した。攪拌溶液に、Br₂ (40 mL、780.6 mmol) を2時間にわたって滴加して、もう5時間攪拌した。続いて反応混合液を0℃に冷却して、SOCl₂ (79.5 mL、1092.81 mmol) を滴加した。反応混合液を75℃にて2時間加熱した。反応混合液を再度0℃に冷却して、tert-ブタノール (1000 mL) を滴加して、rtにて16時間攪拌した。続いて反応混合液を真空内で濃縮した。乾燥させた残留物を水 (1500 mL) で希釈して、EtOAcで抽出した (3×500 mL)。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃

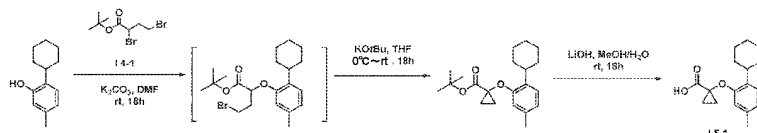
50

縮して、粗油を得た。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、0～2％）で精製して、tert-ブチル 2, 4-ジブromobutanoエート（I 4-1）を無色の油（126 g、53％）として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ ppm 4.38（dd, J = 8.1, 6.0 Hz, 1H）, 3.53（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 2.51–2.43（m, 2H）, 1.49（s, 9H）。

【0527】

中間体 5-1：1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボン酸の合成

【化64】



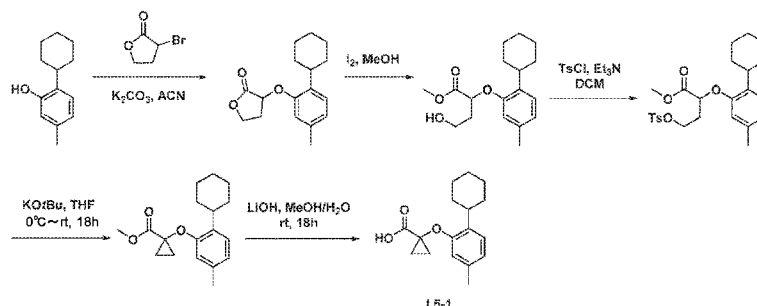
工程 1：tert-ブチル 2, 4-ジブromobutanoエート（508 mg、1.7 mmol）及び 2-シクロヘキシル-5-メチルフェノール（320 mg、1.7 mmol）の DMF 溶液（6 mL）に、炭酸カリウム（548 mg、1.7 mmol）を加えて、混合液を 60℃ にて 4 時間撹拌した。反応混合液を rt に冷却して、EtOAc（10 mL）及びヘキサン（15 mL）を加えた；有機層を分離して、水（2×50 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物を高真空下で 2 時間乾燥させて、THF（6 mL）中に溶解させて、カリウム tert-ブトキシド（377 mg、3.4 mmol）を加えた。混合液を 60℃ に 4 時間加熱した。反応混合液を rt に冷却して、水（10 mL）を加えた。反応混合液を EtOAc（2×20 mL）で抽出した。有機抽出液を組み合わせ、ブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、0～10％）で精製して、tert-ブチル 1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキシレート（106 mg、19％の収率）を粘性の油として得た：条件 2、LCMS：m/z 276.2 [M-55]⁺, 1.96 分。

工程 2：tert-ブチル 1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキシレート（101 mg、0.3 mmol）の DCM 溶液（2 mL）に、TFA（24 μ L、0.3 mmol）を加えた。混合液を 5 時間撹拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、生成物を高真空下で乾燥させて、1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボン酸（I 5-1）（76 mg、68％の収率）を得た：条件 2、LCMS：m/z 275.2 [M+1]⁺, 1.71 分。

【0528】

I 5-1 の代わりの合成：

【化65】



工程 1：2-シクロヘキシル-5-メチルフェノール（120.0 g、630.7 mmol）の DMF 溶液（800 mL）に、K₂CO₃（261.5 g、1.9 mol）及び 2（208.1 g、1.3 mol）を 25℃ にて加えた。80℃ にて 16 時間撹拌した後に

、反応混合液を氷水中に注いで、EtOAcで抽出した(500mL×2)。組み合わせた有機層をブラインで洗浄して(1L×2)、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮して、シリカゲルカラム(EtOAc／石油エーテル、5～10%)によって精製して、3-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(86.0g、50%の収率)を無色の油として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.09(d, J=7.6Hz, 1H), 6.90-6.75(m, 2H), 4.91(t, J=8.0Hz, 1H), 4.55-4.49(m, 1H), 4.36(m, 1H), 2.95-2.73(m, 1H), 2.73-2.70(m, 1H), 2.55-2.40(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.90-1.70(m, 5H), 1.50-1.15(m, 5H)。

10

工程2：3-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(172.0g、626.9mmol)のMeOH溶液(2L)に、ヨウ素(25.0g、98.5mmol)を加えた。加熱して80℃にて16時間還流させた後に、反応混合液を飽和Na₂S₂O₃水溶液(100mL)でクエンチした。有機溶液を真空内で濃縮して、粗生成物が生じ、これをシリカゲルカラム(EtOAc／石油エーテル、7～10%)で精製して、メチル2-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-4-ヒドロキシブタノエート(138.0g、72%の収率)を無色の油として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.12(d, J=7.2Hz, 1H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.95-4.87(m, 1H), 4.00-3.85(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.05-2.90(m, 1H), 2.40-2.15(m, 5H), 2.00-1.70(m, 7H), 1.55-1.20(m, 4H)。

20

工程3：メチル2-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-4-ヒドロキシブタノエート(154.0g、502.6mmol)及びEt₃N(108.0g、1.1mol)のDCM溶液(1.5L)に、TsCl(139.0g、729.1mmol)のDCM(300mL)溶液を0～25℃にて加えた。続いて、反応混合液をrtに温めて、この温度にて20時間攪拌した。反応溶液を水(1L)で洗浄して、水性相をDCM(500mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、ろ過して、濃縮して、粗生成物が生じ、これをシリカゲルカラム(EtOAc／石油エーテル、5～7%)によって精製して、メチル2-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-4-(トシルオキシ)ブタノエート(164.0g、72%の収率)を黄色の油として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.75(d, J=8.4Hz, 2H), 7.24(d, J=8.0Hz, 2H), 7.07(d, J=7.6Hz, 1H), 6.78(d, J=8.0Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 4.85-4.70(m, 1H), 4.35-4.15(m, 2H), 3.75(s, 1H), 2.85-2.70(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.40-2.25(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.95-1.60(m, 5H), 1.50-1.25(m, 6H)。

30

工程4：メチル2-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-4-(トシルオキシ)ブタノエート(145.0g、314.8mmol)のTHF溶液(1.5L)に、t-BuOK(48.0g、427.8mmol)を-15℃にて小分けにして加えた。続いて、rtに温めて、この温度にて3時間攪拌した。反応混合液をセライトパッドでろ過して、DCMで洗浄した(1L×2)。ろ液を真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム(EtOAc／石油エーテル、7～10%)で精製して、メチル1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(60.0g、66%の収率)を無色の油として得た：¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.81(d, J=7.2Hz, 1H), 6.77(d, J=7.6Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 3.75(s, 1H), 2.90-2.80(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.70-1.60(m, 2H), 1.50-1.20(m, 8H)。

40

50

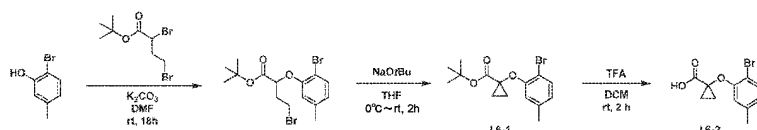
工程 5：メチル 1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（60.0 g、208.1 mmol）の、H₂O（300 mL）及び MeOH（900 mL）の攪拌共溶媒溶液に、LiOH（24.9 g、1.0 mol）を rt にて加えた。rt にて 16 時間攪拌した後に、反応混合液を真空内で濃縮した。続いて粗残留物を水（500 mL）で希釈して、MTBE（300 mL）で抽出した。水性相を HCl 水溶液（2 M）で pH 3 に調整してから、MTBE で抽出した（300 mL × 3）。組み合わせた有機層をブラインで洗浄して（500 mL × 2）、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濃縮して、1-（2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボン酸（I 5-1）（45.8 g 79% の収率）を白色の固体として得た：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.03（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.72（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 6.69（s, 1H）, 2.85–2.65（m, 1H）, 2.24（s, 3H）, 1.82–1.65（m, 5H）, 1.56–1.49（m, 2H）, 1.42–1.23（m, 4H）, 1.23–1.16（m, 3H）。

10

【0529】

中間体 6-1 及び 6-2：tert-ブチル 1-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボキシレート及び 1-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）シクロプロパンカルボン酸の合成

【化 6 6】



20

工程 1：スターラーバーを備えた 250 mL 丸底フラスコ内に、tert-ブチル 2,4-ジブロモブタノエート（12.4 mL、64.1 mmol）、2-ブロモ-5-メチルフェノール（10.0 g、53.5 mmol）、及び炭酸カリウム（9.8 g、70.8 mmol）を加えた。モレキュラーシーブをフラスコに加えた。続いて DMF（100 mL）をフラスコに加えて、反応液を、完了まで室温にて攪拌した。反応液をろ過してから、300 mL のヘプタンで希釈して、水（100 mL）及びブライン（2 × 100 mL）で洗浄した。続いて有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、黄色の油が粗生成物として生じた。続いて水性層を酢酸エチルで抽出して（3 × 50 mL）、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、澄明な油が粗生成物として生じた。双方の粗生成物を組み合わせて、一緒に精製した。粗生成物をヘプタンで希釈して、シリカゲルカラム（EtOAc／ヘプタン、0% アイソクラティック、その後 0～10%）で精製して、tert-ブチル 4-ブロモ-2-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）ブタノエートを澄明な油として得た：条件 4、LCMS：m/z 426.1 [M+16]⁺, 3.25 分。¹H NMR（400 MHz, 塩化メチレン-d₂）δ 7.44（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 6.75（ddd, J = 8.0, 1.9, 0.7 Hz, 1H）, 6.64（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 4.75（dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 1H）, 3.83–3.64（m, 2H）, 2.66–2.48（m, 2H）, 2.32（s, 3H）, 1.49（s, 9H）。

30

40

工程 2：窒素下で 0°C に冷却した tert-ブチル 4-ブロモ-2-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）ブタノエート（20.0 g、49.0 mmol）の THF 溶液（100 mL）に、THF 中ナトリウム tert-ブトキシド（30 mL、60.0 mmol）を滴加した。反応液を rt に温めて、完了まで攪拌した。溶液をヘプタン（250 mL）で希釈して、水（2 × 80 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（80 mL）、及びブライン（80 mL）で洗浄した。組み合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をヘプタンで希釈して、シリカゲルカラム（EtOAc／ヘプタン、0% アイソクラティック、その後 0～10%）で精製して、tert-ブ

50

チル 1 - (2 - ブロモ - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキシレート (I 6 - 1) (9.3 g、46%) を澄明な淡青色の油として得た：条件 4、LCMS： m/z 344.2 [M+16]⁺，3.08 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.0, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.42 - 1.39 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。

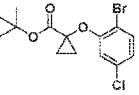
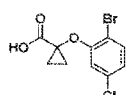
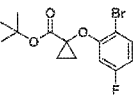
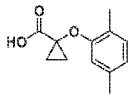
工程 3：tert-ブチル 1 - (2 - ブロモ - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキシレート (1.0 g、3.1 mmol) の DCM 溶液 (5 mL) に、1,4-ジオキサン (1.9 mL、7.6 mmol) 中 4.0 M HCl を加えた。反応混合液を rt にて 18 時間攪拌した。反応混合液を水で処理して、DCM で抽出して (2 × 50 mL)、真空内で濃縮して、1 - (2 - ブロモ - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボン酸 (I 6 - 2) を茶色の油として得た。これは、静置して直ぐに、ゆっくり結晶化した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H)。

【0530】

以下の化合物を、中間体 6 - 1 及び 6 - 2 の手順に従って調製した。

【0531】

【表 50】

番号	生成物	¹ H NMR	ESI-MS <i>m/z</i>
I 6-3		¹ H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- <i>d</i> ₂) δ 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 - 1.35 (m, 2H).	ND
I 6-4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 1.62 - 1.57 (m, 2H), 1.35 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 2H)	ND
I 6-5		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 - 7.48 (m, 1H), 6.98 - 6.69 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.40 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).	272.85 [M-H] ⁺
I 6-6		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.53 - 1.50 (m, 2H), 1.23 - 1.19 (m, 2H).	ND

【0532】

中間体 7 - 1：ラセミ 1 - (5 - メチル - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸の合成

10

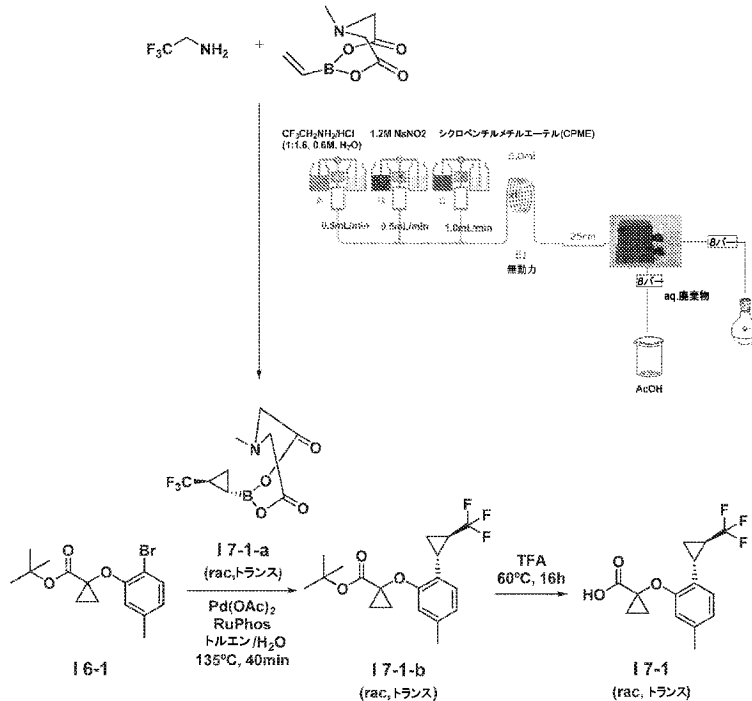
20

30

40

50

【化 6 7】



10

20

工程 1 : one PFAリアクタコイルを備えたVapourtec R2/R4フローリアクタシステムを用いた。

以下の試薬溶液を調製した：

試薬 A : 1 M HCl 溶液中 0.6 M 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンヒドロクロリド

試薬 B : 水中 1.2 M NaNO_2

試薬 C : シクロペンチルメチルエーテル (CPME)

試薬 D : 1 mol % の酢酸パラジウム (II) を含有する 2-MeTHF 中 6-メチル-2-ビニル-1, 3, 6, 2-ジオキサザボロカン-4, 8-ジオンの 0.5 M 溶液

試薬 A (1.9 mL) 及び試薬 B (1.9 mL) を、T-ミキサーを含有する 5 mL PFAリアクタ中にポンプ輸送した。続いて、流を、第 2 の T-ミキサー内で CPME と混合した。ポンプ A の流量を、フィード A について 0.5 mL/分、フィード B について 0.5 mL/分、そしてフィード C について 1.0 mL/分にセットして、リアクタ内で 2.5 分の滞留時間とした (2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンヒドロクロリド及び $\text{NaNO}_2 = 1 : 2$ のモル比)。続いて、二相反応混合液を、Zaiput 液-液相セパレータに通して、そこで有機相を水性相から分離した。水性流を、酢酸を含有する水中にクエンチして、破棄した。トリフルオロメチルジアゾメタンを含有する有機流 (およそ 0.1 モーラー) を、0°C にて試薬 D の攪拌溶液中に収集した。全体として、フラスコを rt にて 30 分間攪拌して、一部の酢酸を、得られた生成物溶液に加えて、過剰のトリフルオロメチルジアゾメタンを破壊した。生成物混合液をセライトでろ過して、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲル上に乾燥ロードして、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン) で精製して、中間体 7-1-a を固体 (100 mg、69% の収率) として得た：LCMS : m/z 266.2 [M+H]⁺. Rt 2.56 分

30

40

工程 2 : tert-ブチル 1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 6-1) (200 mg、0.6 mmol) 及び中間体 7-1-a (トランス、ラセミ体 230 mg、0.9 mmol) の、トルエン (3 mL) 及び水の溶液に、炭酸カリウム (338 mg、2.4 mmol) を加えた。N₂ で 3 分間フラッシュした。Pd(OAc)₂ (14 mg、0.06 mmol) に続いてジシクロヘキシル (2', 6'-ジイソプロポキシ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン (RuPh 50

50

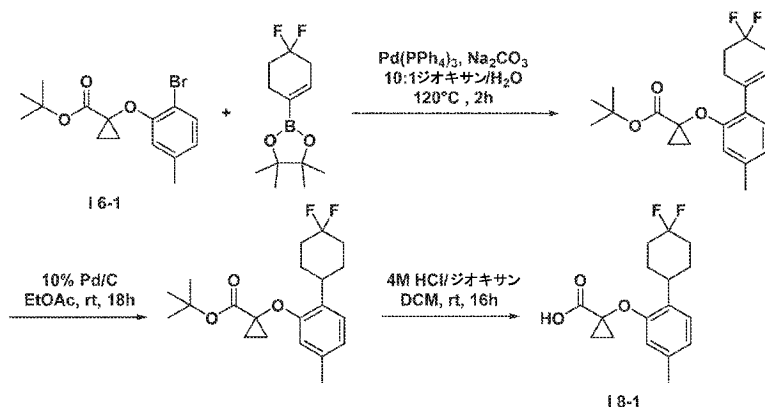
os) (57 mg、0.1 mmol)を加えた。再度N₂でフラッシュして、キャップを閉じた。混合液を135℃にて40分間撹拌した。ろ過して、酢酸エチル(10 mL)で洗浄して、ろ液をブラインで、その後水で洗浄した。有機溶液を無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗中間体をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、0~50%)で精製して、中間体7-1-b(90 mg、35%の収率)を得た：LCMS：m/z 357.2 [M+H]⁺、Rt 1.55分。

工程3：中間体7-1-b(85 mg、0.2 mmol)の溶液を、TFA(1 mL、13.0 mmol)で処理して、60℃にて16時間撹拌した。TFAを、ロータリーエバポレーションによって除去して、結果として生じた残留物を乾燥させて、ヘキサンで洗浄して、ラセミトランス-N-((6-アミノピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(I 7-1)を粗TFA塩として得た。粗中間体を、さらに精製せずに、次の工程に用いた(80 mg、89%の収率)：LCMS：m/z 301.1 [M+H]⁺、Rt 1.24分；¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.82-6.73 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 4H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 2H)。

【0533】

中間体8-1：1-(2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸の合成

【化68】



工程1：tert-ブチル1-(2-ブロモ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(I 6-1)(300 mg、0.9 mmol)及び2-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(269 mg、1.1 mmol)を、1,4-ジオキサン(10 mL)及び水(1 mL)中に溶解させて、炭酸ナトリウム(243 mg、2.3 mmol)で処理した。混合液を、アルゴンを用いて脱気して、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)(53 mg、0.05 mmol)を加えた。反応混合液を再度脱気して、120℃にて2時間撹拌した。反応混合液を冷却して、酢酸エチル(50 mL)で抽出して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、ろ過して、真空内で濃縮して、茶色の油を得た。粗生成物をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、0~40%)で精製して、tert-ブチル1-((4',4'-ジフルオロ-4-メチル-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパンカルボキシレート(460 mg、96%の収率)を得た：条件2、LCMS：m/z 309.1 [M-55]⁺、Rt 1.947分。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.04-6.95 (m, 1H), 6.73 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.38 (t, J=1.8, 3.5 Hz, 1H), 5.52 (dt, J=1.7, 3.2 Hz, 1H), 2.72-2.51 (m, 5H), 2.41 (tq, J=2.1, 6.5 Hz, 1H)

), 2.11 (tt, $J=5.4$, 11.2 Hz, 2H), 1.97 (tt, $J=6.6$, 13.6 Hz, 1H), 1.59–1.49 (m, 3H), 1.37 (s, 10H), 1.26 (s, 7H), 1.25–1.18 (m, 3H).

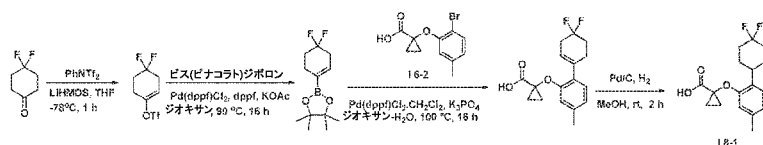
工程2: tert-ブチル1-(4', 4'-ジフルオロ-4-メチル-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパンカルボキシレート (345 mg、0.9 mmol) 及び酢酸エチル中10% Pd-C (403 mg、0.2 mmol) (10 mL) を脱気して、1気圧水素下でrtにて18時間攪拌した。反応混合液をろ過して、真空内で濃縮して、tert-ブチル1-(2-(4, 4'-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (460 mg、93%の収率) を無色の油として得た: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.71–6.62 (m, 1H), 2.90 (t, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.88 (ddd, $J=10.5$, 17.5, 35.0 Hz, 4H), 1.66–1.57 (m, 2H), 1.53–1.47 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.26–1.22 (m, 2H).

工程3: tert-ブチル1-(2-(4, 4'-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (0.5 g、0.9 mmol) のDCM溶液 (5 mL) に、1, 4-ジオキサン (0.7 mL、2.6 mmol) 中4.0 M HClを加えた。混合液を20℃にて18時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮した。これをジエチルエーテル (10 mL) で処理して、全ての固体が懸濁されるまで超音波処理した。析出した固体をろ過して、より多くのエーテルで洗浄して、空気乾燥させて、1-(2-(4, 4'-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (I 8-1) (450 mg、定量的な収率) を灰色の粉末として得た: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=12.1$ Hz, 1H), 2.65–2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.07 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 2.03–1.84 (m, 3H), 1.80 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.65–1.56 (m, 2H), 1.56–1.50 (m, 2H), 1.26–1.22 (m, 2H).

【0534】

I 8-1の代わりの合成:

【化69】



工程1: 4, 4'-ジフルオロシクロヘキサン-1-オン (10.0 g、74.6 mmol) の攪拌乾燥THF溶液 (100 mL) に、LiHMDS (THF中1 M) (82 mL、82.0 mmol) を-78℃にて滴加して、窒素下で1時間攪拌した。THF中に溶解させたフェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (32.0 g、89.5 mmol) (100 mL) を、-78℃にて滴加した。反応温度をrtにゆっくり上げて、16時間攪拌した。反応液を水でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na2SO4上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~5%) で精製して、4, 4'-ジフルオロシクロヘキサン-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (22 g) を無色の油として得た: ^1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 5.69–5.69 (m, 1H), 2.74–2.66 (m, 2H), 2.63–2.57 (m, 2H), 2.57–2.17 (m, 2H).

工程 2 : 4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (22 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (21.0 g、82.6 mmol)、酢酸カリウム (24.3 g、247.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ 付加物 (3.4 g、4.1 mmol)、及び dppf (1.4 g、2.5 mmol) の攪拌 1, 4-ジオキサン溶液 (200 mL) を、窒素で 10 分間脱気して、窒素下で 90 °C にて 16 時間加熱した。反応混合液を水で希釈して、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、0 ~ 5 %) で精製して、2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (6.5 g、2 工程にわたって 35 %) を無色の結晶性の固体として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.39-6.36 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.26 (s, 12H)。

工程 3 : 1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I 6-2) (3.0 g、11.1 mmol)、2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (3.5 g、14.4 mmol)、K₃PO₄ (4.7 g、22.1 mmol) の攪拌 4 : 1 v / v 1, 4-ジオキサン / 水溶液 (50 mL) を、アルゴンで 10 分間脱気した。続いて、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ 付加物 (0.9 g、1.1 mmol) を加えて、脱気して、アルゴン下で 100 °C にて 16 時間加熱した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、20 ~ 30 %) で精製して、1-((4', 4'-ジフルオロ-4-メチル-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (3.0 g、88 % の収率) を淡い黄色の液体として得た：LCMS : m/z 307.05 [M-H]⁺; Rt 1.574 分。

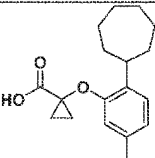
工程 4 : 1-((4', 4'-ジフルオロ-4-メチル-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (3.0 g、9.7 mmol) の MeOH 溶液 (30 mL) に、10 % Pd/C (0.6 g) を加えて、脱気して、大気水素下で rt にて 2 時間攪拌した。反応混合液をセライト床でろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、1-(2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (2.6 g、86 % の収率) を黄色の油として得た：LCMS : m/z 309.05 [M-H]⁺; Rt 1.594 分。

【0535】

以下の化合物を、中間体 8-1 の手順に従って調製した。

【0536】

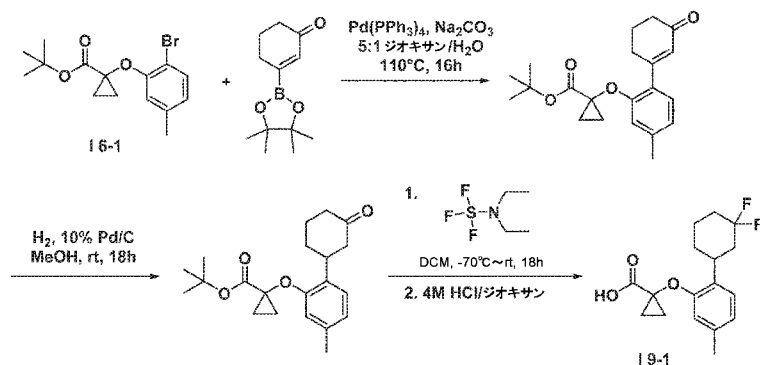
【表 51】

番号	生成物	ESI-MS m/z
I 8-2		311.1 [M+H] ⁺

【0537】

中間体 9-1 : 1-(2-(3, 3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸の合成

【化 70】



10

工程 1: tert-ブチル 1-(2-ブロモ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 6-1) (1.8 g、5.5 mmol)、3-(3,3,4,4-テトラメチルボロン-1-イル)シクロヘキサ-2-エノン (1.0 g、4.6 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (0.3 g、0.2 mmol)、及び炭酸ナトリウム (1.5 g、13.8 mmol) の 5:1 1,4-ジオキサン/H₂O 混合液 (23 mL) を N₂ 下で 10 分間脱気して、110°C にて 16 時間加熱した。反応混合液をデカントして、真空内で濃縮して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~20%) で精製して、tert-ブチル 1-(4-メチル-5'-オキシソ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシシクロプロパンカルボキシレートを得た: 条件 2、LCMS: m/z 287.1 [M-55]⁺, Rt 1.826 分。

20

工程 2: tert-ブチル 1-(4-メチル-5'-オキシソ-2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシシクロプロパンカルボキシレート (1.1 g、3.2 mmol) の MeOH 溶液 (31 mL) に、Pd/C (炭素に関して 10%、108 mg、0.3 mmol) を加えた。反応混合液を真空内で脱気して、大気水素下で 18 時間撹拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~20%) で精製して、tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキシシクロヘキシル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (319 mg、29% の収率) を得た: 条件 2、LCMS: m/z 289.1 [M-55]⁺, Rt 1.701 分。

30

工程 3: -70°C に冷却した DAST (0.8 mL、5.9 mmol) の無水 DCM 溶液 (7 mL) に、tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキシシクロヘキシル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (319 mg、0.9 mmol) の DCM 溶液 (0.5 mL) を加えた。1 時間後、反応混合液を rt にゆっくり温めて、18 時間撹拌した。反応混合液を DCM とブラインとに分離させてから、有機抽出液を組み合わせ、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~20%) で精製して、tert-ブチル 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレートを得た。tert-ブチル 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレートを、1,4-ジオキサン中 4.0 M HCl (8 mL) 中に溶解させて、反応混合液を 18 時間撹拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、粗残留物を DCM とブラインとに分離させた。有機抽出液を組み合わせ、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(2-(3,3-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (I 9-1) (210 mg、73% の収率) を得た: 条件 2、LCMS: m/z 311.1 [M+1]⁺, Rt 1.662 分。

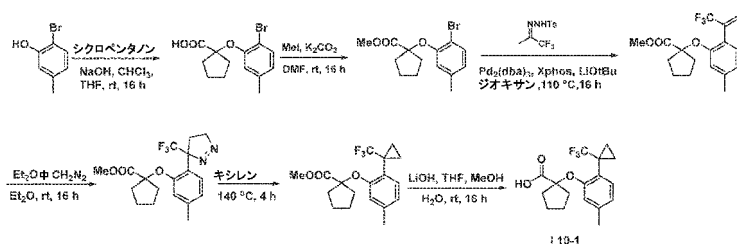
40

【0538】

中間体 10-1: 1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル

50

）フェノキシ）シクロペンタン-1-カルボン酸の合成
【化71】



工程1：2-ブロモ-5-メチルフェノール（2.5 g、13.4 mmol）、シクロペンタノン（12 mL、133.7 mmol）、及びNaOH（5.3 g、133.7 mmol）のTHF（25 mL）溶液に、CHCl₃を0℃にて滴加して、rtにて16時間撹拌した。反応混合液を水でクエンチして、エーテルで2回抽出した。水溶液を6 N HCl水溶液で酸性化して、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗1-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）シクロペンタン-1-カルボン酸を茶色の油（3.8 g、95%）として得て、これを精製せずに次の工程に用いた：LCMS：m/z 298.85 [M-H]⁺；Rt 1.588分。

工程2：1-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）シクロペンタン-1-カルボン酸（3.8 gの粗化合物）のDMF溶液（20 mL）に、K₂CO₃（2.6 g、19.1 mmol）に続いてMeI（1.2 mL、19.1 mmol）を滴加して、rtにて16時間撹拌した。反応混合液を、氷冷した水中に注いで、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、2～5%）で精製して、メチル1-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）シクロペンタン-1-カルボキシレート（1.2 g、30%）として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.38（d, J=5.1 Hz, 1H），6.63（dd, J=7.8, 0.9 Hz, 1H），6.36（d, J=1.2 Hz, 1H），3.80（s, 3H），2.46-2.17（m, 5H），2.03-1.75（m, 4H）。

工程3：メチル1-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）シクロペンタン-1-カルボキシレート（1.2 g、3.8 mmol）、4-メチル-N'-（1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）ベンゼンスルホノヒドラジド（1.6 g、5.8 mmol）、LiOtBu（0.7 g、8.4 mmol）、Pd₂（dba）₃（0.2 g、0.2 mmol）、及びXphos（0.7 g、0.9 mmol）の撹拌1,4-ジオキサン溶液（20 mL）を、アルゴンで15分間脱気してから、反応混合液をアルゴン下で110℃にて16時間加熱した。反応混合液をrtに冷却して、セライトでろ過した。セライトのパッドをEtOAcで洗浄して、組み合わせたろ液を真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、0～5%）で精製して、メチル1-（5-メチル-2-（3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン-2-イル）フェノキシ）シクロペンタン-1-カルボキシレート（0.7 g、56%）を淡い黄色の油として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.10（d, J=7.8 Hz, 1H），7.02-7.00（m, 2H），6.03（d, J=1.5 Hz, 1H），5.64（d, J=1.2 Hz, 1H），3.72（s, 3H），2.29（s, 3H），2.26-2.13（m, 4H），1.79-1.63（m, 4H）。

工程4：-10℃に冷却した6 N KOH（20 mL）及びEt₂Oの撹拌溶液にN-ニトロソ-N-メチル尿素（10.5 g、102.2 mmol）を小分けにして加えてから、Et₂O溶液を分離して、KOHペレット上で乾燥させることによって、CH₂N₂のEt₂O溶液を調製した。1-（5-メチル-2-（3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン-2-イル）フェノキシ）シクロペンタン-1-カルボキシレート（0.7 g、

10

20

30

40

50

2. 1 mmol) の Et₂O 溶液 (20 mL) に、CH₂N₂ の Et₂O 溶液を 0℃ にて滴加して、rt にて 32 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、5~6%) で精製して、メチル 1-(5-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボキシレート (0.2 g、25%) を黄色のゴム状の油 (0.20 g、25%) として得た。LCMS: m/z 371.1 [M+H]⁺; Rt 1.692 分。

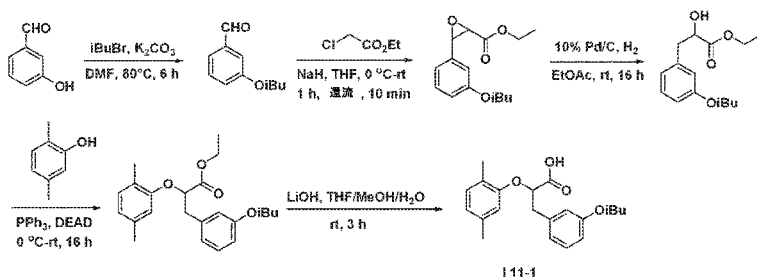
工程 5: メチル 1-(5-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボキシレート (0.2 g、0.5 mmol) のキシレン溶液を、140℃ にて 4 時間加熱した。反応混合液を真空内で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、5~6%) で精製して、メチル 1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボキシレート (0.2 g、定量的な収率) を淡い黄色のゴム状の油として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.25 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H)。

工程 6: メチル 1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボキシレート (0.2 g、0.6 mmol) の、THF / MeOH / H₂O の 7:2:1 混合液溶液 (10 mL) に、LiOH·H₂O (0.2 g、5.8 mmol) を加えて、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、クエン酸水溶液で酸性化して、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロペンタン-1-カルボン酸 (I 10-1) を淡い黄色のゴム状の油 (0.2 g、78%) として得た。LCMS: m/z 327.0 [M+H]⁺; Rt 1.649 分。

【0539】

中間体 11-1: 2-(2,5-ジメチルフェノキシ)-3-(3-イソブトキシフェニル)プロパン酸の合成

【化 72】



工程 1: 3-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.0 g、13.4 mmol) 及び K₂CO₃ (4.52 g、32.74 mmol) の攪拌 DMF 溶液 (20 mL) に、臭化イソブチル (3.4 g、24.6 mmol) を rt にて加えて、80℃ にて 6 時間加熱した。反応混合液を rt に冷却して、水で希釈して、Et₂O で 2 回抽出した。組み合わせた有機溶液を水及びブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、0~5%) で精製して、3-イソブトキシベンズアルデヒド (2.2 g、75% の収率) を淡い黄色の液体として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.78 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.9 Hz, 6H)。

工程 2：0℃に冷却した 3-イソブトキシベンズアルデヒド（0.5 g、2.8 mmol）及び 2-クロロ酢酸エチル（0.5 g、4.2 mmol）の THF 溶液（5 mL）に、NaH（油中 60% 懸濁液、0.1 g、4.2 mmol）を小分けにして加えて、rt にて 1 時間攪拌してから、10 分間の還流にて加熱した。反応混合液を rt に冷却して、EtOH でクエンチして、水で希釈して、EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、5～10%）で精製して、エチル 3-（3-イソブトキシフェニル）オキシラン-2-カルボキシレート（0.4 g、53% の収率）を黄色の油として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.29–7.23（m, 1H）, 6.89–6.86（m, 2H）, 6.81–6.79（m, 1H）, 4.33–4.24（m, 2H）, 4.07–4.06（m, 1H）, 3.71（dd, J=6.6, 1.2 Hz, 2H）, 3.49（d, J=1.8 Hz, 1H）, 2.09–2.04（m, 1H）, 1.33（t, J=8.7 Hz, 3H）, 1.02（d, J=6.6 Hz, 6H）。

工程 3：エチル 3-（3-イソブトキシフェニル）オキシラン-2-カルボキシレート（0.4 g、1.5 mmol）の EtOAc 溶液（20 mL）に、10% Pd/C（0.1 g）を加えて、脱気して、Parr シェーカー内で水素下（50 psi）で rt にて 16 時間激しく振盪した。反応混合液をセライトでろ過して、セライト床を EtOAc で洗浄した。組み合わせたろ液を真空内で濃縮して、エチル 2-ヒドロキシ-3-（3-イソブトキシフェニル）プロパノエート（0.4 g、87% の収率）を黄色の油として得た：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.19（t, J=8.0 Hz, 1H）, 6.79–6.77（m, 3H）, 4.45–4.42（m, 1H）, 4.23（q, J=7.2 Hz, 2H）, 3.69（d, J=6.8 Hz, 2H）, 3.12–3.07（m, 1H）, 2.96–2.91（m, 1H）, 2.08–2.03（m, 1H）, 1.29（t, J=7.6 Hz, 3H）, 1.01（d, J=6.8 Hz, 6H）。

工程 4：エチル 2-ヒドロキシ-3-（3-イソブトキシフェニル）プロパノエート（0.4 g、1.3 mmol）及びトリフェニルホスフィン（0.4 g、1.6 mmol）の攪拌 CH₂Cl₂ 溶液（5 mL）に、CH₂Cl₂ 中に溶解させたアゾジカルボン酸ジエチル（0.3 mL、1.56 mmol）（5 mL）を 0℃にて滴加した。続いて、2,5-ジメチルフェノール（0.2 g、1.6 mmol）を加えて、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。組み合わせた有機溶液を水及びブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、5～10%）で精製して、エチル 2-（2,5-ジメチルフェノキシ）-3-（3-イソブトキシフェニル）プロパノエート（0.3 g、50% の収率）を黄色の油として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.18（t, J=7.8 Hz, 1H）, 6.97（d, J=7.5 Hz, 1H）, 6.88–6.86（m, 2H）, 6.76（dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H）, 6.65（d, J=7.2 Hz, 1H）, 6.41（s, 1H）, 4.78–4.74（m, 1H）, 4.19（q, J=7.2 Hz, 2H）, 3.68（d, J=6.6 Hz, 2H）, 3.21（d, J=6.0 Hz, 2H）, 2.23（s, 3H）, 2.18（s, 3H）, 2.12–2.01（m, 1H）, 1.21（t, J=7.2 Hz, 3H）, 1.01（d, J=6.6 Hz, 6H）。

工程 5：エチル 2-（2,5-ジメチルフェノキシ）-3-（3-イソブトキシフェニル）プロパノエート（0.2 g、0.7 mmol）の攪拌 7:2:1 v/v THF／MeOH／水溶液（10 mL）に、LiOH（80 mg、3.4 mmol）を加えて、rt にて 3 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、残留物を水で希釈して、飽和クエン酸水溶液で酸性化して、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液を水及びブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、2-（2,5-ジメチルフェノキシ）-3-（3-イソブトキシフェニル）プロパン酸（I 11-1）（0.2 g、86% の収率）を無色の油として得た：¹H NMR（300 MHz, C

10

20

30

40

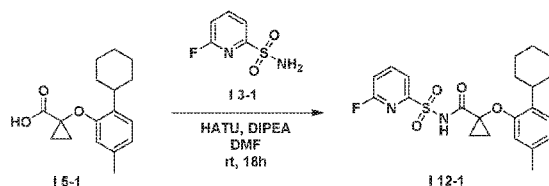
50

DCI 3) δ 7.18 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.87–6.85 (m, 2H), 6.77 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.88–4.84 (m, 1H), 3.68 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.28–3.25 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07–2.03 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.9$ Hz, 6H).

【0540】

中間体 12-1: 1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化73】



反応バイアル内で、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (I 5-1) (1.0 g、3.7 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (721.6 mg、4.1 mmol)、及び HATU (1.5 g、3.9 mmol) を DMF (9 mL) 中に溶解させた。DIPEA (3.2 mL、18.3 mmol) を溶液に加えて、反応液を rt にて 18 時間攪拌した。溶液を、酢酸エチル (150 mL) 及び水 (40 mL) で希釈して、1 N HCl 水溶液で約 pH 4 に酸性化して、水 (40 mL)、0.5 M LiCl 水溶液 (2×40 mL)、及びブライン (40 mL) で洗浄した。続いて有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を明るい灰色のエマルジョンとして得た。粗物質をアセトニトリルで洗浄して、真空乾燥させて、1-(2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 12-1) (1.1 g、67%) をベージュ色の固体として得た：条件 4、LCMS: m/z 433.5 [M+H]⁺, 3.11 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.49–6.42 (m, 1H), 2.82 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.72 (dd, $J=29.6, 11.6$ Hz, 5H), 1.53–1.42 (m, 2H), 1.42–1.19 (m, 5H), 1.16–1.07 (m, 2H).

【0541】

以下の化合物を、中間体 11-1 の手順に従って調製した。

【0542】

【表52】

番号	生成物	ESI-MS m/z
I 12-2		431.2 [M+2] ⁺
I 12-3		466.95 [M-H] ⁺

【0543】

中間体 13-1 及び 13-2: tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(4-オキシソシ

10

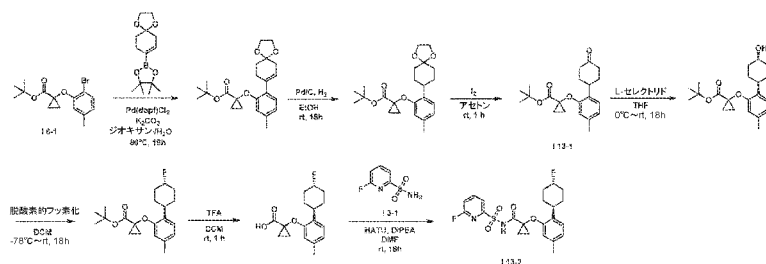
20

30

40

50

クロヘキシル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボキシレート及び1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成
【化74】



10

工程1：スターラーバーを備えた250mL丸底フラスコ内に、tert-ブチル1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(I 6-1)(3.0g、9.2mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(2.5g、9.3mmol)、炭酸ナトリウム(4.9g、46.6mmol)、及びPd(dppf)Cl₂・DCM付加物(0.4g、0.5mmol)を加えてから、窒素下に置いた。続いて1,4-ジオキサン(40mL)及び水(8mL)を加えて、反応液を窒素ガスで5分間スパージした。続いて還流コンデンサをフラスコに置いてから、反応液を窒素下で80℃にて18時間加熱した。溶液をセライトでろ過して、ジクロロメタンで洗浄した。溶液を、水(120mL)及びジクロロメタン(150mL)で希釈した。続いて有機層を分離して、生成物をジクロロメタン(2×100mL)で水性層から逆抽出した。続いて有機溶液をブライン(50mL)で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム(EtOAc/ヘプタン、0~20%)で精製して、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(2.5g、64%)を粘性の黄色の液体として得た。これは、18時間静置すると、澄明な黄色の固体に結晶化した：条件4、LCMS：m/z 404.4[M+18]⁺, 3.06分。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.97(d, J=7.6Hz, 1H), 6.72(d, J=7.6Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 5.52(dt, J=3.8, 2.3Hz, 1H), 3.91(d, J=2.6Hz, 4H), 2.47-2.40(m, 2H), 2.30(d, J=3.3Hz, 2H), 2.25(s, 4H), 1.72(t, J=6.4Hz, 2H), 1.59(t, J=6.4Hz, 1H), 1.51-1.45(m, 2H), 1.32(s, 9H)。

20

30

工程2：反応バイアル内で、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(2.5g、6.6mmol)をエタノール(35mL)中に溶解させた。続いて、反応液を窒素で3回パージしてから、窒素ガスを16ゲージの金属針で溶液に通して10分間泡立てた。続いて、スパージした反応混合液に、10%パラジウム炭素(Degussa E101型、708mg、0.7mmol)を急速に反応バイアルに加えて、再シールした。溶液を窒素で再度10分間スパージした。続いて、反応バイアルを、バルーンを介した水素下に置いて、水素を溶液に通して10分間泡立てた。続いて、反応混合液を、水素下で18時間、激しく攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、酢酸エチルで洗浄してから、真空内で濃縮して、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(2.3g、81%)を橙色のゴム質として得た。更なる精製は実行しなかった：条件4、LCMS：m/z 406.4[M+18]⁺, 3.17分。1H NMR(400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.05(d, J=7.7Hz, 1H), 6.73(d, J=7.7Hz, 1H), 6.67-6.59(m, 1H), 4.26(s, 1

40

50

H), 3.87 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (dd, $J=8.7, 4.3$ Hz, 4H), 1.61–1.37 (m, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.27–1.15 (m, 3H).
 工程3: 反応バイアル内で、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (2.3 g、5.9 mmol) 及びヨウ素 (158.4 mg、0.6 mmol) をアセトン (60 mL) 中に溶解させた。反応液を1時間攪拌した。粗溶液を真空内で濃縮した。続いて粗生成物をジクロロメタン (300 mL) で溶解させて、1M チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、水 (80 mL)、及びブライン (80 mL) で洗浄した。続いて、有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~25%) で精製して、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(4-オキソシクロヘキシル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 13-1) (1.3 g、62%) を澄明なゴム質として得た。これは、18時間静置すると、澄明な固体に結晶化した: 条件4、LCMS: m/z 289.2 [M-55]⁺, 2.91分. 1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.82–6.75 (m, 2H), 3.36 (tt, $J=12.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.54 (td, $J=14.1, 6.0$ Hz, 2H), 2.43 (ddd, $J=12.6, 4.5, 2.3$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (ddq, $J=12.0, 6.0, 3.1$ Hz, 2H), 1.88 (qd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 2H), 1.66–1.56 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.29 (dd, $J=8.0, 3.2$ Hz, 2H).

工程4: 反応バイアル内で、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(4-オキソシクロヘキシル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 13-1) (345 mg、1.0 mmol) を、THF (5 mL) 中に溶解させて、窒素下に置いて、0℃に冷却した。L-セレクトリド (1.3 mL、1.3 mmol) を反応混合液に加えた。反応混合液をrtにゆっくり温めて、18時間攪拌した。溶液を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 mL) でクエンチした。続いて溶液を水 (20 mL) で希釈して、酢酸エチルで抽出した (3×70 mL)。続いて有機層をブライン (40 mL) で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。有機溶液を真空内で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~30%、その後30% アイソクラティック) で精製して、tert-ブチル1-(2-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (270 mg、78%) を澄明なゴム質として得た。これは、18時間静置すると、白色の固体に結晶化した: 条件4、LCMS: m/z 364.5 [M+18]⁺, 2.77分. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.67–6.59 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.87 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J=11.7$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (dd, $J=8.7, 4.3$ Hz, 4H), 1.61–1.37 (m, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.27–1.15 (m, 3H).

工程5: スターラーバーを備えた反応バイアル内で、tert-ブチル1-(2-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (75 mg、0.2 mmol) をDCM (1 mL) 中に溶解させた。続いて反応バイアルを-78℃に冷却して、脱酸素的フッ素化 (DeoxoFluor) 溶液 (0.4 mL、2.2 mmol) を滴加した。反応液をrtに温めて、72時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を反応混合液に加えて、10分間攪拌した。続いて溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) 上に注いで、ジクロロメタンで抽出した (3×30 mL)。続いて有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタ

ン、0～10%)で精製して、tert-ブチル1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(29.4mg、9.7%)を澄明な油として得た：条件4、LCMS： m/z 366.5 [$M+18$]⁺，3.38分。

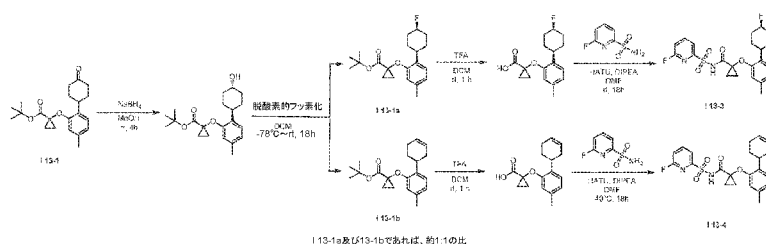
工程6：tert-ブチル1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(29.4mg、0.08mmol)のDCM溶液(0.5mL)に、TFA(0.1mL、1.3mmol)を加えて、反応液をrtにて1時間攪拌した。溶液を真空内で濃縮して、1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸を色付きのゴム質として得た：条件4、LCMS： m/z 310.4 [$M+18$]⁺，2.48分。

工程7：反応バイアル内で、1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(25mg、0.09mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(I 3-1)(28mg、0.2mmol)、及びHATU(43mg、0.1mmol)をDMF(0.5mL)中に溶解させた。DIPEA(0.1mL、0.6mmol)を溶液に加えて、反応混合液をrtにて72時間攪拌した。粗溶液を真空内で濃縮した。粗生成物を水及びアセトニトリルで希釈して、質量逆相カラムクロマトグラフィ(条件1、塩基性、方法3)によって精製して、1-(2-(トランス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(I 13-2)(5.2mg、2工程にわたって12%)を澄明なゴム質として得た：条件4、LCMS： m/z 451.4 [$M+H$]⁺，2.75分。

【0544】

以下に示すように、工程4でのL-セレクトリドの代わりに水素化ホウ素ナトリウムに続く、脱酸素的フッ素化によるフッ素化を用いて、中間体13-1を還元して、中間体13-1a及び13-1bのおおよそ1：1の混合物を得ることによって、中間体13-3及び13-4を調製した。その後、これらの中間体を、工程6～7由来の中間体13-2の手順に従って、中間体13-3及び13-4にそれぞれ変換した：

【化75】



【0545】

代わりに工程4：反応バイアル内で、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(4-オキソシクロヘキシル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(616mg、1.8mmol)をMeOH(6mL)中に溶解させた。水素化ホウ素ナトリウム(95mg、2.5mmol)を加えて、反応混合液を4時間攪拌した。溶液を0℃に冷却して、1N HCl水溶液でクエンチして約pH4にした。続いて溶液を水(20mL)で希釈して、酢酸エチル(3×80mL)で抽出した。続いて有機層をブライン(40mL)で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。有機溶液を真空内で濃縮して、澄明なゴム質を粗生成物として得た。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム(EtOAc/ヘプタン、0～40%)で精製して、tert-ブチル1-(2-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(336mg、54%の収率)を白色の固体として得た：条件4、LCMS： m/z 364.4 [$M+16$]⁺，2.76分。1H NMR(400MHz，D

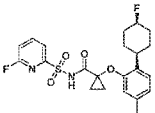
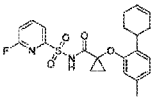
M S O - d 6) δ 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.41 (tt, $J = 10.4$, 4.3 Hz, 1H), 2.67 (tt, $J = 11.7$, 3.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.55 - 1.13 (m, 17H).

【0546】

代わりの工程5：スターラーバーを備えた反応バイアル内で、tert-ブチル1-(2-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(126mg、0.4mmol)をDCM(1mL)中に溶解させた。続いて反応バイアルを-78℃に冷却して、脱酸素的フッ素化溶液(0.1mL、0.5mmol)を滴加した。反応液をrtに温めて、72時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL)を反応混合液に加えて、10分間攪拌した。続いて溶液を、追加の飽和重炭酸ナトリウム水溶液(30mL)上に注いで、所望の生成物をジクロロメタンで抽出した(3×30mL)。続いて有機層を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム(ジクロロメタン/ヘプタン、0~80%)で精製して、2つの生成物を得た：tert-ブチル1-(2-(シス-4-フルオロシクロヘキシル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(I 13-a)(27.1mg、21.5%)、澄明なゴム質として：条件4、LCMS： m/z 366.5[M+16]⁺, 3.36分。1H NMR(400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 48.2$ Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 5H), 1.58 (dd, $J = 4.4$, 1.7 Hz, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.24 - 1.18 (m, 2H); 及びtert-ブチル1-(4-メチル-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)シクロプロパンカルボキシレート(I 13-1b)(34.6mg、28.5%)、澄明なゴム質として：条件4、LCMS： m/z 346.4[M+16]⁺, 3.59分。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 5.78 - 5.64 (m, 2H), 3.01 (tt, $J = 10.2$, 4.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 1.91 (m, 4H), 1.70 (dq, $J = 10.3$, 5.7 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.26 - 1.18 (m, 2H).

【0547】

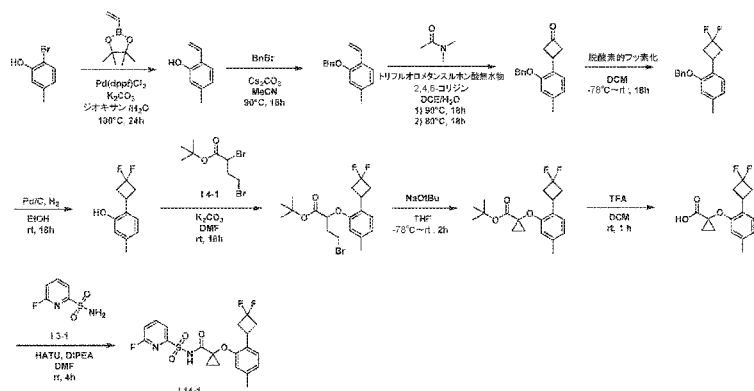
【表53】

番号	生成物	¹ H NMR
I 13-3		¹ H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d ₂) δ 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 48.2$ Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 5H), 1.58 (dd, $J = 4.4$, 1.7 Hz, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.24 - 1.18 (m, 2H).
I 13-4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 5.78 - 5.64 (m, 2H), 3.01 (tt, $J = 10.2$, 4.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 1.91 (m, 4H), 1.70 (dq, $J = 10.3$, 5.7 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.26 - 1.18 (m, 2H).

【0548】

中間体 14-1 : 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化76】



工程1 : 50 mL 丸底フラスコ内に、2-ブロモ-5-メチルフェノール (1.5 g、8.1 mmol) 及び炭酸カリウム (2.1 g、15.3 mmol) をチャージした。ビニルボロン酸ピナコールエステル (1.6 mL、9.4 mmol)、1,4-ジオキサン (12 mL)、及び水 (3 mL) をフラスコに加えて、窒素ガスを溶液に通して15分間泡立てた。続いて Pd(dppf)Cl₂·DCM (190 mg、0.2 mmol) を溶液に加えて、還流コンデンサをフラスコに加えた。反応液を窒素下で100℃にて18時間攪拌した。溶液を水 (50 mL) で希釈して、酢酸エチル (3×60 mL) で抽出した。続いて、組み合わせた有機溶液を1N NaOH水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。続いて有機溶液を真空内で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~20%) で精製して、5-メチル-2-ビニルフェノール (727.1 mg、59%) を黄色の油として得た : 条件4、LCMS : m/z 135.1 [M+H]⁺, 1.81分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=17.9, 11.2 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 1H), 5.68 (dd, J=17.8, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=11.2, 1.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H).

工程2 : 100 mL 丸底フラスコ内で、5-メチル-2-ビニルフェノール (727 mg、5.4 mmol) 及び炭酸セシウム (4.4 g、13.6 mmol) を MeCN (25 mL) 中に溶解させた。臭化ベンジル (0.7 mL、5.9 mmol) を加えて、反応混合液を加熱して、90℃にて18時間還流させた。溶液を真空内で濃縮して、未精製の白色の固体を得た。続いて生成物を酢酸エチル (150 mL) 中に溶解させて、水 (2×80 mL) 及びブライン (75 mL) で洗浄した。続いて有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~10%) で精製して、2-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1-ビニルベンゼン (897 mg、72%) を澄明な油として得た : 条件4、LCMS : m/z 225.2 [M+H]⁺, 3.06分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52-7.28 (m, 6H), 7.01-6.89 (m, 2H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.73 (dd, J=17.5, 1.3 Hz, 1H), 5.18 (dd, J=11.3, 1.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

工程3 : 0℃に冷却したDMA (0.2 mL、2.2 mmol) のDCE溶液 (5 mL) に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.2 mL、2.2 mmol) を滴加した。それとは別に、2-(ベンジルオキシ)-4-メチル-1-ビニルベンゼン (454.8

mg、2.0 mmol) 及び 2, 4, 6-トリメチルピリジン (0.3 mL、2.4 mmol) を DCE (2 mL) 中に溶解させて、他方の反応混合液に滴加した。反応液を rt に温めて、90 °C にて 18 時間攪拌した。反応混合液を冷却して、水 (2.5 mL) を加えた。続いて反応混合液を 80 °C に加熱して、18 時間攪拌した。溶液を rt に冷却して、水 (10 mL) を加えた。続いて粗溶液をジクロロメタンで抽出した (3 × 30 mL)。続いて、組み合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。続いて有機層を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc / ヘプタン、0 ~ 25 %) で精製して、3- (2- (ベンジルオキシ) -4-メチルフェニル) シクロブタノン (274.4 mg、50 %) を澄明なゴム質として得た：条件 4、LCMS : m/z 267.3 [M+H]⁺, 2.71 分. 1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.56-7.31 (m, 5H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.79 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45-3.20 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

工程 4 : -78 °C に冷却した 3- (2- (ベンジルオキシ) -4-メチルフェニル) シクロブタノン (274.4 mg、1.0 mmol) の DCM 溶液 (7 mL) に、DCM 中脱酸素的フッ素化溶液 (0.5 mL、2.6 mmol) (3.5 mL) を滴加した。反応混合液を rt に温めて、18 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を反応混合液に加えて、10 分間攪拌した。続いて溶液を重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) 上に注いで、所望の生成物をジクロロメタンで抽出した (3 × 30 mL)。続いて有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲル (EtOAc / ヘプタン、0 ~ 30 %) で精製して、2- (ベンジルオキシ) -1- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -4-メチルベンゼン (170 mg、46 %) を澄明な黄色のゴム質として得た：条件 4、LCMS : m/z 289.3 [M+H]⁺, 3.23 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48-7.38 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.52-3.39 (m, 1H), 2.86 (dddd, J = 14.1, 8.8, 7.0, 3.9 Hz, 2H), 2.75-2.59 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。

工程 5 : 反応バイアル内で、2- (ベンジルオキシ) -1- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -4-メチルベンゼン (170 mg、0.6 mmol) をエタノール (3 mL) 中に溶解させた。続いて、反応液を窒素で 3 回パージしてから、窒素ガスを溶液に通して 10 分間泡立てた。続いて、10 % パラジウム炭素 (Degussa E101 型、63 mg、0.06 mmol) を急速に反応バイアルに加えて、再シールした。溶液を窒素で再度 10 分間泡立てた。続いて、反応バイアルを、バルーン由来の水素ガス圧下に置いて、水素を溶液に通して 10 分間泡立てた。反応混合液を、水素下で 18 時間、激しく攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、酢酸エチルで洗浄してから、真空内で濃縮して、橙色のゴム質を得た。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc / ヘプタン、0 ~ 40 %) で精製して、2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノール (74 mg、63 %) を澄明なゴム質として得た：条件 4、LCMS : m/z 197.2 [M-H]⁻, 2.16 分. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 3.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.87 (dddd, J = 17.6, 11.2, 8.8, 5.1 Hz, 2H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

工程 6 : スターラーバーを備えた反応バイアル内に、tert-ブチル 2, 4-ジブトロブタノエート (I 4-1) (0.1 mL、0.5 mmol)、2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノール (74 mg、0.4 mmol)、及び炭酸カリウム (75 mg、0.5 mmol) を加えた。モレキュラーシーブをフラスコに加えた。

続いてDMF (1 mL) をフラスコに加えて、反応液を完了までrtにて攪拌した。追加のtert-ブチル 2, 4-ジブROMブタノエート (0.1 mL、0.5 mmol) 及び炭酸カリウム (73 mg、0.5 mmol) を、不完全な反応が観察された後に加えた。反応液をろ過してから、酢酸エチル (40 mL) で希釈して、水 (10 mL) 及びブライン (2 × 10 mL) で洗浄した。続いて有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、黄色の油を得た。粗生成物をヘプタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc / ヘプタン、0% アイソクラティック、その後0~10%) で精製して、tert-ブチル 4-ブROM-2- (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノキシ) ブタノエート (287 mg、定量的な収率) を澄明な油として得た。この生成物を、次の工程に直接とった：条件4、LCMS : m/z 436.3 [M+16]⁺, 3.39分。

10

工程7 : 0℃に冷却したtert-ブチル 4-ブROM-2- (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノキシ) ブタノエート (200 mg、0.5 mmol) のTHF溶液 (1 mL) に、THF中ナトリウムtert-ブトキシド (0.3 mL、0.6 mmol) を滴加した。反応液をrtに温めて、完了まで攪拌した。溶液を酢酸エチル (45 mL) で希釈して、水 (10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をヘプタンで希釈して、シリカゲルカラム (EtOAc / ヘプタン、0~10%) で精製して、tert-ブチル 1- (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキシレート (76 mg、2工程にわたって23%) を澄明なゴム質として得た：条件4、LCMS : m/z 356.3 [M+18]⁺, 3.28分。

20

工程8 : tert-ブチル 1- (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボキシレート (76 mg、0.2 mmol) のDCM溶液 (1 mL) に、TFA (0.2 mL、2.6 mmol) を加えた。反応混合液をrtにて1時間攪拌した。溶液を真空内で濃縮して、ゴム質が生じた。粗生成物を、水及びDM SOを滴下しながらアセトニトリルで溶解させて、逆相カラムクロマトグラフィ (条件1、塩基性、方法2) によって精製して、1- (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボン酸 (11 mg、18%) を白色の固体として得た：条件4、LCMS : m/z 281.3 [M-H]⁻, 2.36分。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.84 (dtt, J = 16.8, 8.9, 4.4 Hz, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 2H), 0.99 (s, 2H)。

30

工程9 : 反応バイアル内で、1- (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノキシ) シクロプロパンカルボン酸 (11 mg、0.04 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (10.3 mg、0.058 mmol)、及びHATU (18 mg、0.05 mmol) をDMF (0.5 mL) 中に溶解させた。DIPEA (0.05 mL、0.3 mmol) を溶液に加えて、反応液をrtにて4時間攪拌した。溶液を水 (15 mL) で希釈して、1N HCl水溶液で約pH 2に酸性化して、生成物を酢酸エチル (40 mL) で抽出した。続いて有機層をブライン (15 mL) で洗浄して、有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、橙色の油を得た。化合物を、水及びアセトニトリルで溶解して、カスタム方法 (条件1、塩基性、方法3、網羅 (Collect-all)) を用いた逆相カラムクロマトグラフィによって精製して、1- (2- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5-メチルフェノキシ) -N- ((6-フルオロピリジン-2-イル) スルホニル) シクロプロパンカルボキサミド (I 14-1) (2 mg、13%) を白色の固体として得た：条件4、LCMS : m/z 441.4 [M+H]⁺, 2.59分。

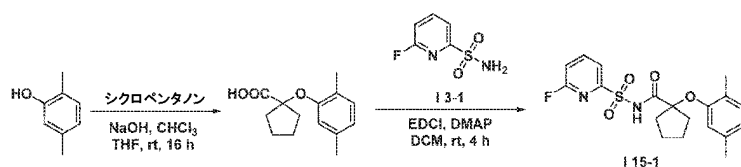
40

【0549】

中間体15-1 : 1- (2, 5-ジメチルフェノキシ) -N- ((6-フルオロピリジン

50

－２－イル）スルホニル）シクロペンタン－１－カルボキサミドの合成
【化７７】

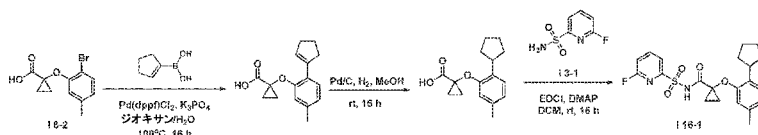


工程１：２，５－ジメチルフェノール（５．０ｇ、４０．９ｍｍｏｌ）、シクロペンタン
ン（３５．４ｍＬ、４０９．２ｍｍｏｌ）、及びＮａＯＨ（１６．４ｇ、４０９．２ｍ
ｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１００ｍＬ）に、ＣＨＣｌ３（３３ｍＬ、４０９．２ｍ
ｍｏｌ）を０℃にて滴加して、ｒｔにて１６時間撹拌した。反応混合液を水でクエンチして、エーテ
ルで２回洗浄した。水溶液を６Ｎ ＨＣｌ水溶液で酸性化して、ＥｔＯＡｃで３回抽出し
て、組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させて、真
空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、３０～７０％）で
精製して、１－（２，５－ジメチルフェノキシ）シクロペンタン－１－カルボン酸（６．
０ｇ、６３％の収率）を茶色のゴム状の液体として得た：ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ２３５．０
〔Ｍ－Ｈ〕＋；Ｒｔ １．６４７分。

工程２：１－（２，５－ジメチルフェノキシ）シクロペンタン－１－カルボン酸（３５０
ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、６－フルオロピリジン－２－スルホンアミド（Ｉ ３－１）（
２６３ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３１５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡ
Ｐ（２００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃｌ２溶液（２０ｍＬ）を、ｒｔにて４時間
撹拌した。反応混合液を希ＨＣｌ水溶液でクエンチして、ＣＨ２Ｃｌ２で３回抽出した。
組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させて、真空内
で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、２０～２５％）で精製
して、１－（２，５－ジメチルフェノキシ）－Ｎ－（（６－フルオロピリジン－２－イル
）スルホニル）シクロペンタン－１－カルボキサミド（Ｉ １５－１）（４５０ｍｇ、７
６％の収率）を白色の固体として得た：ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ ３９１．０５〔Ｍ＋Ｈ〕＋；
Ｒｔ １．６２７分。１ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ ７．２６－７．２２（
ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），２．１８
（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．６９（ｍ，４Ｈ）。

【０５５０】

中間体１６－１：１－（２－シクロペンチル－５－メチルフェノキシ）－Ｎ－（（６－フ
ルオロピリジン－２－イル）スルホニル）シクロプロパン－１－カルボキサミドの合成
【化７８】



工程１：１００ｍＬ丸底フラスコに、１－（２－ブromo－５－メチルフェノキシ）シクロ
プロパン－１－カルボン酸（Ｉ ６－２）（５００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、シクロペン
ター１－エン－１－イルボロン酸（２６８ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）、Ｋ３ＰＯ４（７８３
ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、及び４：１ ｖ／ｖ １，４－ジオキサン／水（３０ｍＬ）を
チャージした。反応混合液をアルゴンで１５分間脱気した。続いてＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ
）・ＣＨ２Ｃｌ２付加物（１５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えて、脱気して、アルゴン
下で１００℃にて１６時間加熱した。反応混合液を冷却して、水でクエンチして、ＥｔＯ
Ａｃで３回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Ｎａ２ＳＯ４上
で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン
、２０～３０％）で精製して、１－（２－（シクロペンター１－エン－１－イル）－５－

メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(250mg、52%の収率)を淡い黄色の固体として得た:LCMS:m/z 257.00 [M-H]⁺;Rt 1.608分.

工程2:1-(2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(250mg、1.0mmol)及び10% Pd/C(30mg)のMeOH溶液(5mL)を脱気して、大気水素下でrtにて2時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(200mg、79%)を黄色の油として得た:LCMS:m/z 259.00 [M-H]⁺;Rt 1.645分.

10

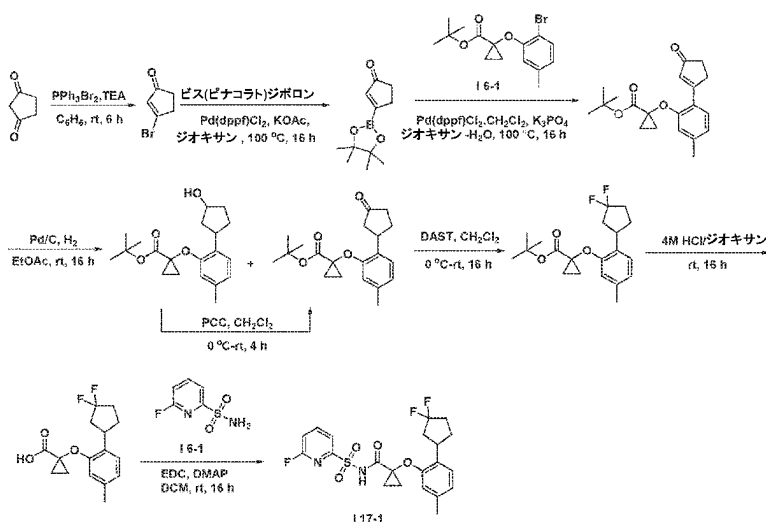
工程3:1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(200mg、0.8mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(I 3-1)(136mg、0.8mmol)、EDCI(220mg、1.2mmol)、及びDMAP(188mg、1.5mmol)のCH₂Cl₂溶液を(5mL)rtにて16時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をヘキサンと共に摩砕して、1-(2-シクロペンチル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(I 16-1)(250mg、78%の収率)をオフホワイトの固体として得た:LCMS:m/z 416.95 [M-H]⁺;Rt 1.897分.

20

【0551】

中間体17-1:1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化79】



30

40

工程1:シクロペンタン-1,3-ジオン(4.0g、40.8mmol)及びジブロモトリフェニルホスフィン(18.9g、44.9mmol)の攪拌ベンゼン溶液(100mL)に、TEA(6.3mL、44.9mmol)を滴加して、アルゴン下でrtにて6時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、セライト床をEt₂Oで洗浄した。ろ液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲル(EtOAc/ヘキサン、5~10%)で精製して、3-ブロモシクロペンタ-2-エン-1-オン(3.0g、45%の収率)を淡い黄色の液体として得た:¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 6.43-6.41(m,1H),3.01-2.97(m,2H),2.57-2.53(m,2H).

50

工程 2: 3-ブロモシクロペンタ-2-エン-1-オン (3.0 g、18.6 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.7 g、18.6 mmol)、KOAc (3.7 g、37.3 mmol)、及び PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (1.5 g、1.9 mmol) の攪拌 1, 4-ジオキサン溶液 (60 mL) を窒素で 10 分間脱気して、窒素下で 100℃ にて 16 時間加熱した。反応混合液を水で希釈して、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲル (EtOAc/ヘキサン、30~40%) で精製して、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン (2.2 g、57% の収率) を淡い黄色の液体として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

工程 3: tert-ブチル 1-(2-ブロモ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (I 6-1) (2.2 g、6.723 mmol)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン (2.1 g、10.1 mmol)、K₃PO₄ (2.9 g、13.4 mmol) の攪拌 4:1 v/v 1, 4-ジオキサン/水溶液 (50 mL) を、窒素で 15 分間脱気した。続いて、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (0.6 g、0.7 mmol) を加えて、脱気して、窒素下で 100℃ にて 16 時間加熱した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲル (EtOAc/ヘキサン、30~40%) で精製して、tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキソシクロペンタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (1.2 g、54% の収率) を淡い黄色の液体として得た: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 3H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.29-1.26 (m, 2H).

工程 4: tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキソシクロペンタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (1.2 g、3.7 mmol) の EtOAc 溶液 (20 mL) に、10% Pd/C (0.5 g) を加えて、反応混合液を脱気して、Parr シェーカー内で水素下 (50 psi) で rt にて 16 時間激しく振盪した。反応混合液をセライトでろ過して、セライト床を EtOAc で洗浄した。組み合わせたろ液を真空内で濃縮した。残留物をシリカゲル (EtOAc/ヘキサン、10~20%) で精製して、tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキソシクロペンチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.4 g、33% の収率) 及び tert-ブチル 1-(2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.55 g、45% の収率) を淡い黄色の油として得た。tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキソシクロペンチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 7H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.26-1.24 (m, 2H). tert-ブチル 1-(2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.27-1.24 (m,

2 H) .

工程5: *tert*-ブチル 1-(2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.7 g、2.1 mmol) の攪拌 CH₂Cl₂ 溶液 (20 mL) に、クロロクロム酸ピリジニウム (1.4 g、6.3 mmol) を 0℃ にて加えて、*rt* にて 4 時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲル (EtOAc/ヘキサン、10~20%) で精製して、*tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキソシクロペンチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.5 g、72% の収率) を淡い黄色の油として得た。

10

工程6: *tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-オキソシクロペンチル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.5 mmol) の攪拌乾燥 CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) に、DAST (1.2 g、9.1 mmol) をアルゴン下で 0℃ にて滴加した。反応温度を *rt* にゆっくり上げて、16 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液を水で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、5~10%) で精製して、*tert*-ブチル 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.25 g、47% の収率) を淡い黄色の油として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.06 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.26-1.22 (m, 2H) .

20

工程7: *tert*-ブチル 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.4 mmol) の、1,4-ジオキサン中 4 M HCl 溶液 (10 mL) を、*rt* にて 16 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (0.5 g、粗化合物) を淡い黄色のゴム状の液体として得た: LCMS: m/z 295.00 [M-H]⁺; Rt 1.589 分。

30

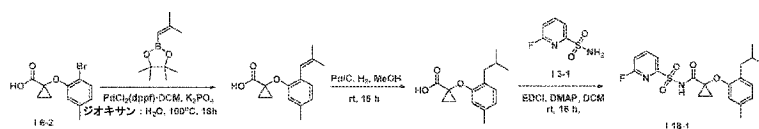
工程8: 1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (500 mg の粗化合物、1.7 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (25 mL) に、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (0.3 mg、1.7 mmol)、EDCl (483 mg、2.5 mmol)、及び DMAP (411 mg、3.4 mmol) を 0℃ にて加えて、*rt* にて 16 時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(2-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 17-1) (600 mg、粗化合物) を淡い黄色のゴム状の液体として得た: LCMS: m/z 452.90 [M-H]⁺; Rt 1.788 分。

40

【0552】

中間体 18-1: N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化80】



50

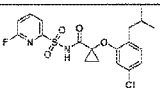
工程 1: 100 mL 丸底フラスコに、1-(2-ブロモ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I 6-2) (2.0 g、7.4 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (2.0 g、11.1 mmol)、K₃PO₄ (3.1 g、14.6 mmol)、及び 5:1 1, 4-ジオキサン/水 (24 mL) の溶液をチャージした。反応混合液をアルゴンで 10 分間脱気した。続いて、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ 付加物 (0.6 g、0.738 mmol) を加えて、反応混合液を脱気して、アルゴン下で 100 °C にて 16 時間加熱した。反応液をクエン酸水溶液でクエンチして、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、30%) で精製して、1-(5-メチル-2-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I X-1) (1.2 g、66%) を黄色の油として得た。LCMS: m/z 244.95 [M-H]⁺; Rt 1.576 分。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 2H)。

工程 2: 1-(5-メチル-2-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.2 g、4.9 mmol) 及び 10% Pd/C (0.5 g) の MeOH 溶液 (40 mL) を脱気して、大気水素下で rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸を黄色の油 (1.0 g、83%) として得た。LCMS: m/z 249.4 [M+H]⁺; Rt 1.756 分。

工程 3: 1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.0 g、4.027 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (0.7 g、4.0 mmol)、EDCI (1.2 g、6.0 mmol)、及び DMAP (0.98 g、8.054 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (30 mL) を、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、15~20%) で精製して、N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(2-イソブチル-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 18-1) (0.9 g、55% の収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: m/z 407.1 [M+H]⁺; Rt 1.878 分。

【0553】

【表 54】

番号	生成物	ESI-MS m/z
I 18-2		424.90 [M-H] ⁺

【0554】

中間体 19-1: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

10

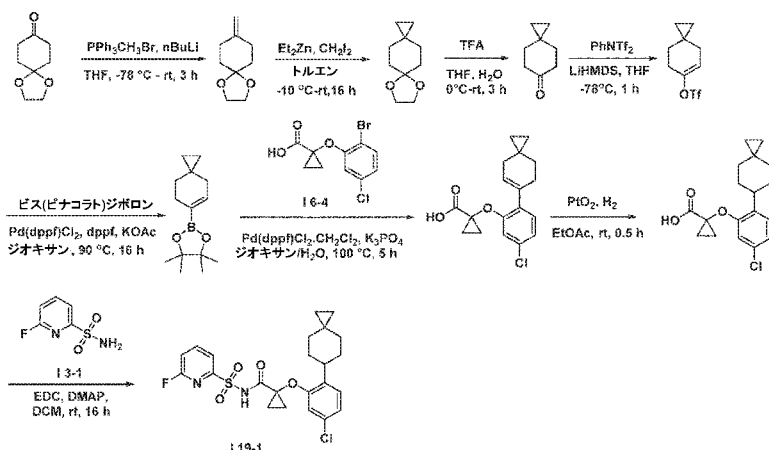
20

30

40

50

【化 8 1】



10

工程 1：プロモ（メチル）トリフェニル-λ⁵-ホスファン（34.3 g、96.0 mmol）の THF 溶液（400 mL）に、ヘキサン中 2.5 M n-BuLi 溶液（38.4 mL、96.0 mmol）を 0 °C にて滴加してから、反応温度を rt にゆっくり上げて、1 時間攪拌した。反応混合液を -78 °C に冷却して、1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-オン（10.0 g、64.0 mmol）を滴加して、反応温度を rt にゆっくり上げて、16 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチして、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗残留物を、シリカゲルカラム（ヘキサン）で精製して、8-メチレン-1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン（7.5 g、76% の収率）を無色の油として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 4.67（t, J = 0.9 Hz, 2H）, 3.96（s, 4H）, 2.28（t, J = 7.2 Hz, 4H）, 1.70（t, J = 7.4 Hz, 4H）。

20

工程 2：8-メチレン-1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン（3.0 g、19.5 mmol）のトルエン溶液（10 mL）を -40 °C に冷却して、ヘキサン中 1 M Et₂Zn 溶液（126.5 mL、126.5 mmol）を滴加して、アルゴン下で 20 分間攪拌した。続いて、CH₂I₂（26.8 g、99.6 mmol）を -40 °C にて滴加して、反応温度を rt までゆっくり温めて、18 時間攪拌した。反応混合液を、飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチして、Et₂O で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液を Na₂S₂O₃ 水溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、7,10-ジオキサジスピロ [2.2.46.23] ドデカン（3.3 g の粗化合物）を黄色の液体として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 3.87–3.86（m, 4H）, 2.31–2.26（m, 4H）, 1.43–1.39（m, 4H）, 0.28–0.27（m, 4H）。

30

工程 3：トリフルオロ酢酸（5 mL）を、7,10-ジオキサジスピロ [2.2.46.23] ドデカンの攪拌 3 : 2 v/v THF/水溶液（25 mL）に 0 °C にて加えて、反応混合液を rt にて 3 時間攪拌した。反応混合液を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチして、Et₂O で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液を水で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（EtOAc/ヘキサン、0~5%）で精製して、スピロ [2.5] オクタン-6-オンを無色の油（1.1 g、2 工程にわたって 45% の収率）として得た：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 2.44–2.39（m, 4H）, 1.68–1.65（m, 4H）, 0.47（s, 4H）。

40

工程 4：スピロ [2.5] オクタン-6-オン（0.5 g、4.0 mmol）の攪拌乾燥 THF 溶液（10 mL）に、THF（4.5 mL、4.5 mmol）中 1 M LiHMDS 溶液を -78 °C にて滴加して、アルゴン下で 1 時間攪拌した。フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（1.7 g、4.8 mmol）の THF 溶液（5 mL）を -78 °C に

50

て滴加して、*rt*にて16時間攪拌した。反応混合液を水でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc／ヘキサン、0～5%) 上で精製して、スピロ [2.5] オクター5-エン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (0.9 g、82%の収率) を無色の油として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79–5.76 (m, 1H), 2.42–2.37 (m, 2H), 2.05–2.02 (m, 2H), 1.55 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.38 (s, 4H)。

工程5：スピロ [2.5] オクター5-エン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (850 mg、3.3 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (927 mg、3.6 mmol)、KOAc (977 mg、10.0 mmol)、PdCl₂・CH₂Cl₂ (dppf) 付加物 (135 mg、0.2 mmol)、及びdppf (55 mg、0.099 mmol) の攪拌ジオキサン溶液 (10 mL) を、N₂で10分間脱気して、N₂下で90℃にて16時間加熱した。反応混合液をセライトでろ過した。セライト床をEtOAcで洗浄して、組み合わせたろ液を真空内で濃縮して、シリカゲル (EtOAc／ヘキサン、0～10%) で精製して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (スピロ [2.5] オクター5-エン-6-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロランを無色の結晶 (650 mg、84%) として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.59–6.57 (m, 1H), 2.22–2.19 (m, 2H), 1.98–1.96 (m, 2H), 1.35–1.32 (m, 2H), 1.25 (s, 12H), 0.26 (s, 4H)。

工程6：1- (2-ブromo-5-クロロフェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸 (I 6-4) (500 mg、1.7 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (スピロ [2.5] オクター5-エン-6-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (602 mg、2.6 mmol)、K₃PO₄ (1.1 g、5.1 mmol) の攪拌ジオキサン-水溶液 (20 mL、4:1 v/v) を、アルゴンで10分間脱気した。続いて、PdCl₂ (dppf) ・CH₂Cl₂ 付加物 (140 g、0.2 mmol) を加えて、アルゴンで脱気して、アルゴン下で100℃にて12時間加熱した。反応混合液を*rt*に冷却して、EtOAcで希釈して、セライトでろ過した。セライト床をEtOAcで洗浄して、組み合わせたろ液を真空内で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム (EtOAc／ヘキサン、10～20%) で精製して、1- (5-クロロ-2- (スピロ [2.5] オクター5-エン-6-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸 (200 mg、36%の収率) を黄色の油として得た。LCMS: *m/z* 316.90 [M-H]⁺; *Rt* 1.742分。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.94–6.91 (m, 2H), 5.73–5.70 (m, 1H), 2.38–2.34 (m, 2H), 2.05–2.03 (m, 2H), 1.73–1.68 (m, 2H), 1.47–1.41 (m, 2H), 1.39–1.35 (m, 2H), 0.34 (s, 4H)。

工程7：1- (5-クロロ-2- (スピロ [2.5] オクター5-エン-6-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸 (150 mg、0.5 mmol) のEtOAc溶液 (10 mL) に、Pt₂O (30 mg) を加えて、脱気して、水素バルーンと繋いで、*rt*にて30分間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して (130 g、86%)、ろ液を真空内で濃縮して、1- (5-クロロ-2- (スピロ [2.5] オクタン-6-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸を無色の油として得た。粗生成物を、精製せずに次の工程にとった。LCMS: *m/z* 318.90 [M-H]⁺; *Rt* 1.738分。

工程8：1- (5-クロロ-2- (スピロ [2.5] オクタン-6-イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸 (140 mg、0.4 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (77 mg、0.4 mmol)、EDCl (126 mg、0.7 mmol)、及びDMAP (107 mg、0.9 mmol) のCH₂Cl₂溶液 (10 mL) を*rt*にて16時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエン

10

20

30

40

50

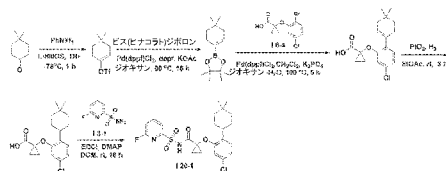
チして、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。組み合わせた有機部分をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(5-クロロ-2-(スピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 19-1) (200 mg の粗化合物、95%の収率)を黄色がかったゴム状の液体として得た。LCMS: m/z 478.2 [M+H]⁺; Rt 1.402分。

【0555】

中間体20-1: 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

10

【化82】



工程1: 4,4-ジメチルシクロヘキサン-1-オン (2.5 g、19.8 mmol) の攪拌乾燥THF溶液 (30 mL) に、THF中1M LiHMDS溶液 (22 mL、22.0 mmol) を-78℃にて滴加して、窒素下で1時間攪拌した。フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (8.5 g、23.8 mmol) のTHF溶液 (20 mL) を-78℃にて滴加した。反応温度をrtにゆっくり温めて、もう16時間攪拌した。反応液を水でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~5%) で精製して、4,4-ジメチルシクロヘキサン-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (5.0 g、97%の収率) を無色の油として得た: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.68-5.65 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 0.97 (s, 6H)。

20

工程2: 4,4-ジメチルシクロヘキサン-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (5.0 g、19.4 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.9 g、19.4 mmol)、KOAc (5.7 g、58.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (0.8 g、1.0 mmol)、及びdppf (0.3 g、0.6 mmol) の攪拌1,4-ジオキサン溶液 (50 mL) を窒素で10分間脱気して、窒素下で90℃にて16時間加熱した。反応混合液を水で希釈して、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~5%) で精製して、2-(4,4-ジメチルシクロヘキサン-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.6 g、57%の収率) を褐色がかった油として得た: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50-6.48 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 0.87 (s, 6H)。

30

40

工程3: 1-(2-プロモ-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (I 6-4) (0.7 g、2.4 mmol)、2-(4,4-ジメチルシクロヘキサン-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.9 g、3.6 mmol)、 K_3PO_4 (1.0 g、4.8 mmol) の攪拌4:1 v/v 1,4-ジオキサン-水溶液を、アルゴンで10分間脱気した。続いて $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (0.2 g、0.2 mmol) を加えて、アルゴンで脱気して、アルゴン下で100℃にて5時間加熱した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して

50

、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、5 ~ 10 % EtOAc) で精製して、1 - ((4 - クロロ - 4', 4' - ジメチル - 2', 3', 4', 5' - テトラヒドロ [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (0.4 g、52 % の収率) を無色の油として得た: LCMS: m/z 318.85 $[\text{M}-\text{H}]^+$; Rt 1.741 分。

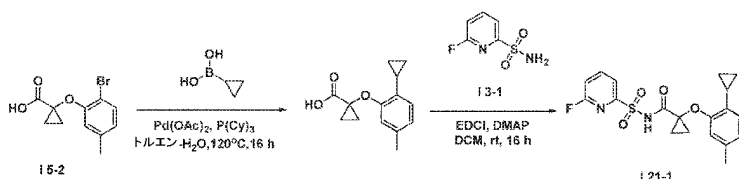
工程 4: 1 - ((4 - クロロ - 4', 4' - ジメチル - 2', 3', 4', 5' - テトラヒドロ [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) オキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (0.3 g、0.9 mmol) の EtOAc 溶液 (10 mL) に、 Pt_2O (60 mg) を加えて、脱気して、大気水素下で rt にて 3 時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、1 - (5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (0.3 g、99 % の収率) を無色の油として得た。粗生成物を、精製せずに次の工程に引き継いだ: LCMS: m/z 320.85 $[\text{M}-\text{H}]^+$; Rt 1.770 分。

工程 5: 1 - (5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) フェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (400 mg、1.2 mmol)、6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (I 3 - 1) (220 mg、1.2 mmol)、EDCI (340 mg、1.9 mmol)、及び DMAP (300 mg、2.5 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) を rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、 CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。組み合わせた有機部分をブラインで洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1 - (5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) フェノキシ) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (I 20 - 1) (450 mg、76 % の収率) を白色の固体として得た。LCMS: m/z 481.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Rt 2.108 分。

【0556】

中間体 21 - 1: 1 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド

【化 83】



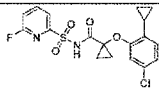
工程 1: 1 - (2 - ブロモ - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (I 5 - 2) (400 mg、1.5 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (190 mg、2.2 mmol)、 K_3PO_4 (626 mg、3.0 mmol) の攪拌 9:1 v/v トルエン - 水溶液 (10 mL) をアルゴンで 10 分間脱気した。続いて、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33 mg、0.1 mmol) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (41 mg、0.1 mmol) を加えて、アルゴンで脱気して、アルゴン下で 120 °C にて 16 時間加熱した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、 EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物を、シリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン、20 ~ 30 %) で精製して、1 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (200 mg、58 % の収率) を淡い黄色の油として得た: LCMS: m/z 230.95 $[\text{M}-\text{H}]^+$; Rt 1.546 分。

工程 2: 1 - (2 - シクロプロピル - 5 - メチルフェノキシ) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (200 mg、0.9 mmol)、6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (I 3 - 1) (151 mg、0.9 mmol)、EDCI (246 mg、1.3 mmol)、及び DMAP (210 mg、1.7 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) を r

tにて16時間撹拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド(I 21-1)を淡い黄色の固体(300mg、89%)として得た。LCMS:m/z 388.95 [M+H]⁺; Rt 1.660分。

【0557】

【表55】

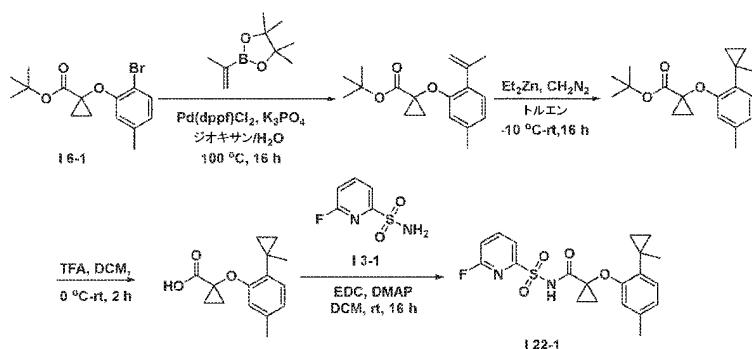
番号	生成物	ESI-MS m/z
I 21-2		m/z 408.85 [M+H] ⁺

10

【0558】

中間体22-1: N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化84】



20

工程1: 100mL丸底フラスコに、tert-ブチル1-(2-ブロモ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(I 6-1)(2.0g、6.1mmol)及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.5g、9.2mmol)、K₃PO₄(2.6g、12.2mmol)の4:1 v/v 1,4-ジオキサン/水溶液(30mL)をチャージした。反応混合液をアルゴンで10分間脱気した。続いて、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂付加物(150mg、0.2mmol)を加えて、脱気して、アルゴン下で100℃にて16時間加熱した。反応混合液を冷却して、水でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、5~6%)で精製して、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(1.0g、57%の収率)を淡い黄色の油として得た: ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.05(d, J=8.1Hz, 1H), 6.74-6.72(m, 2H), 5.09-5.07(m, 1H), 5.00-4.99(m, 1H), 2.31(s, 1H), 2.08-2.07(m, 3H), 1.55-1.52(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.29-1.24(m, 2H)。

30

工程2: tert-ブチル1-(5-メチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(0.8g、2.8mmol)のトルエン溶液(10mL)を-10℃に冷却して、Et₂Zn(ヘキサン中1M)(27.7mL、27.7mmol)を滴加して、アルゴン雰囲気下で30分間撹拌した。続いて、C

40

50

H₂I₂ (2.2 mL、27.7 mmol) を滴加して、反応の温度を r t にゆっくり上げて、16 時間攪拌した。反応混合液を冷却して、飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチして、Et₂O で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、5~6%) で精製して、tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.3 g、36% の収率) を淡い黄色の油として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69–6.67 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.56–1.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.27–1.22 (m, 5H), 0.69–0.65 (m, 2H), 0.61–0.57 (m, 2H) .

10

工程 3：トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を、tert-ブチル 1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.3 g、1.0 mmol) の攪拌 CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) に 0℃ にて加えて、r t にて 2 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (0.2 g、82% の収率) を淡い黄色の油として得た：LCMS：m/z 244.95 [M-H]⁺; R_t 1.596 分。

工程 4：1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (200 mg、0.8 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (143 mg、0.8 mmol)、EDCl (232 mg、1.2 mmol)、及び DMAP (198 mg、1.6 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) を r t にて 16 時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。組み合わせた有機部分をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗 N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル-1-(5-メチル-2-(1-メチルシクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 22-1) (300 mg、97% の収率) を淡い黄色のゴム状の油として得た。これを、精製せずに次の工程に引き継いだ：LCMS：m/z 402.80 [M-H]⁺; R_t 1.747 分。

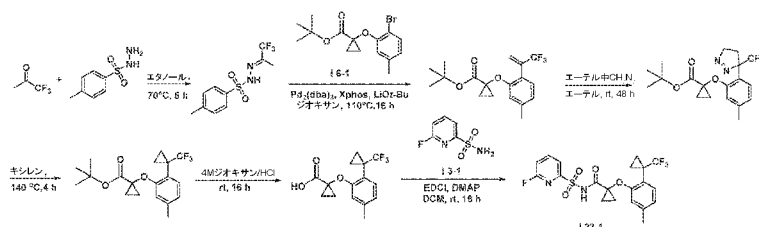
20

【0559】

30

中間体 23-1：N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化 85】



40

工程 1：1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (2.0 g、17.8 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド (3.3 g、17.8 mmol) の EtOH 溶液 (36 mL) を 70℃ にて 5 時間加熱した。溶媒を真空内で濃縮して、粗 4-メチル-N'-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イルイデン)ベンゼンスルホノヒドラジドを白色の固体 (3.7 g、74% の収率) として得た：LCMS：m/z 281.3 [M+H]⁺; R_t 1.691 分。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 12.12 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 2.78 (d, J = 2.1 Hz, 3H) .

50

工程 2: *tert*-ブチル 1-(2-ブロモ-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (I 6-1) (3.0 g、9.2 mmol)、4-メチル-N'-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イリデン)ベンゼンスルホノヒドラジド (3.9 g、13.8 mmol)、リチウム *tert*-ブトキシド (1.6 g、20.2 mmol)、Pd₂(DBA)₃ (0.5 g、0.6 mmol)、及び Xphos (1.7 g、2.2 mmol) の攪拌 1,4-ジオキサン溶液 (30 mL) をアルゴンで 15 分間脱気して、アルゴン下で 110℃ にて 16 時間加熱した。反応混合液を *rt* に冷却して、セライトでろ過した。セライト床を EtOAc で洗浄して、組み合わせたろ液を真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~5%) で精製して、*tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (2.5 g、80% の収率) を淡い黄色の油として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.79-6.77 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.24-1.19 (m, 2H).

工程 3: CH₂N₂ の Et₂O 溶液を調製するために、N-ニトロソ-N-メチル尿素 (10.5 g、102.2 mmol) を、6N KOH の攪拌 Et₂O 溶液に -10℃ にて小分けにして加えてから、エーテル溶液を分離して、KOH ペレット上で乾燥させた。*tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (1.8 g、5.1 mmol) の Et₂O 溶液 (50 mL) に、調製した CH₂N₂ の Et₂O 溶液を 0℃ にて滴加して、*rt* にて 16 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、5~6%) で精製して、*tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.6 g、54% の収率) を無色のゴム状の油として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.25-1.19 (m, 2H).

工程 4: *tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.3 mmol) のキシレン溶液を、140℃ にて 4 時間加熱した。反応混合液を真空内で濃縮して、粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、5~6%) で精製して、*tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.4 g、75% の収率) を淡い黄色のゴム状の油として得た: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.23 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.32-1.30 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 2H).

工程 5: *tert*-ブチル 1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.4 g、1.0 mmol) 及び 4M HCl の 1,4-ジオキサン溶液 (10 mL) を *rt* にて 16 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮した。粗残留物をヘキサンと共に摩砕して、固体をろ過した。固体を、分取 HPLC (PHENOMENEX Gemini NX-C18 (21.2 mm×150 mm)、5.0 μm; 移動相: 水及びアセトニトリル中 0.1% HCOOH) によって精製して、1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (242 mg、82% の収率

を白色の固体として得た。LCMS: m/z 299.0 $[M-H]^+$; Rt 1.582分。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.55–1.52 (m, 2H), 1.30–1.27 (m, 2H), 1.20–1.17 (m, 2H), 1.11–0.98 (m, 2H)。

工程6: 1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (160 mg、0.5 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (93 mg、0.5 mmol)、EDCI (152 mg、0.8 mmol)、及びDMAP (130 mg、1.1 mmol)のCH₂Cl₂溶液 (10 mL)をrtにて16時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル-1-(5-メチル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 23-1)を淡い黄色のゴム状の油 (200 mg、82%)として得た。これを、精製せずに次の工程に引き継いだ。LCMS: m/z 456.95 $[M-H]^+$; Rt 1.955分。

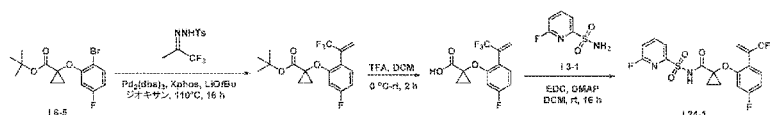
10

【0560】

中間体24-1: 1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニルシクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

20

【化86】



工程1: tert-ブチル1-(2-ブロモ-5-フルオロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (I 6-5) (1.7 g、5.1 mmol)、4-メチル-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イルイデン)ベンゼンスルホノヒドラジド (2.2 g、7.7 mmol)、LiOtBu (0.9 g、1.2 mmol)、Pd₂(DBA)₃ (0.3 g、0.3 mmol)、及びXphos (1.0 g、1.2 mmol)の攪拌1,4-ジオキサン溶液 (15 mL)を、アルゴンで15分間脱気して、アルゴン下で110°Cにて16時間加熱した。反応混合液をrtに冷却して、セライトでろ過した。セライト床をEtOAcで洗浄して、組み合わせたろ液を真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~5%)で精製して、tert-ブチル1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (1.2 g、67%の収率)を淡い黄色の油として得た: ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.14 (m, 1H), 6.73–6.66 (m, 2H), 6.07 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.32–1.30 (m, 2H), 0.97–0.95 (m, 2H)。

30

40

工程2: トリフルオロ酢酸 (5 mL)を、tert-ブチル1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (1.3 g、3.8 mmol)の攪拌CH₂Cl₂溶液 (20 mL)に0°Cにて加えて、rtにて2時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1.0 g、92%の収率)を黄色の固体として得た: LCMS: m/z 288.95 $[M-H]^+$; Rt 1.543分。

工程3: 1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-

50

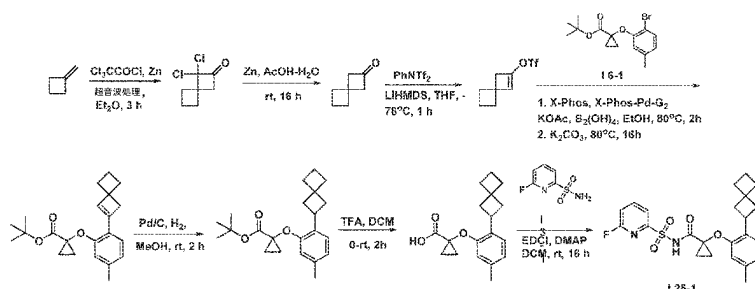
イル) フェノキシ) シクロプロパン-1-カルボン酸 (600 mg、2.1 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (364 mg、2.1 mmol)、EDAC・HCl (592 mg、3.1 mmol)、及び DMAP (504 mg、4.134 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (10 mL) を rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗 1-(5-フルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド (I 24-1) (900 mg、97% の収率) を淡い黄色のゴム状の油として得た。これを、精製せずに更なる工程に引き継いだ：LCMS：m/z 446.90 [M-H]⁺；Rt 2.250 分。

10

【0561】

中間体 25-1：N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化87】



20

工程 1：メチレンシクロブタン (2.0 g、29.3 mmol) 及び亜鉛末 (5.7 g、88.0 mmol) の攪拌乾燥 Et₂O 溶液 (60 mL) に、Et₂O 中トリクロロアセチルクロリド (4.3 mL、38.1 mmol) (20 mL) を超音波処理下で rt にて滴加した。反応混合液を 3 時間超音波処理し、その間、発熱を観察し、そして Et₂O で還流し始めた。反応混合液をセライトでろ過して、ろ液を飽和 NH₄Cl 水溶液に続いて飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗 1,1-ジクロロスピロ[3.3]ヘプタン-2-オン (5.0 g) を得た。これを、精製せずに次の工程に引き継いだ：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.37 (s, 2H), 2.65–2.60 (m, 2H), 2.04–1.87 (m, 4H)。

30

工程 2：1,1-ジクロロスピロ[3.3]ヘプタン-2-オン (5.0 g の粗化合物) の攪拌 1:1 v/v AcOH/水溶液 (20 mL) に、亜鉛末 (6.0 g、91.0 mmol) を加えて、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、セライトパッドを、Et₂O-水で徹底的に洗浄した。有機相を分離して；水、NaOH 水溶液、及びブラインで連続して洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、0~5%) で精製して、スピロ[3.3]ヘプタン-2-オンを無色の油 (1.5 g、2 工程にわたって 46% の収率) として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (s, 4H), 2.24–2.16 (m, 4H), 2.01–1.93 (m, 2H)。

40

工程 3：スピロ[3.3]ヘプタン-2-オン (0.5 g、4.5 mmol) の攪拌乾燥 THF 溶液 (10 mL) に、LiHMDS (THF 中 1M) (5.5 mL、5.4 mmol) を -78°C にて滴加して、窒素下で 30 分間攪拌した。フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.9 g、5.4 mmol) の THF 溶液 (20 mL) を -78°C にて滴加して、1 時間攪拌する一方、反応温度を rt にゆっくり温めた。反応液を水でクエンチして、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水

50

Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗スピロ[3.3]ヘプター-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.5 g)を赤色の油として得た。粗生成物を、精製せずに次の工程に引き継いだ。

工程4: tert-ブチル1-(2-ブromo-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(I 6-1)(1.0 g、3.1 mmol)、Xphos(145 mg、0.3 mmol)、Xphos-Pd-G2(120 mg、0.2 mmol)、テトラヒドロキシジボロン(0.8 g、9.2 mmol)、及びKOAc(0.9 g、9.2 mmol)の攪拌EtOH溶液(30 mL)をアルゴンで10分間脱気してから、アルゴン下で80℃にて2時間加熱した。反応混合液をrtに冷却してから、スピロ[3.3]ヘプター-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.5 g、6.1 mmol)、Xphos(145 mg、0.3 mmol)、Xphos-Pd-G2(120 mg、0.2 mmol)、及び2 M K₂CO₃水溶液(10 mL)を加えて、10分間脱気してから、80℃にて16時間加熱した。反応混合液を水で希釈して、Et₂Oで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、0~5%)で精製して、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプター-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレートを黄色の油(0.8 g、77%の収率)として得た: LCMS: m/z 241.3 [M+H]⁺; Rt 2.221分。

工程5: tert-ブチル1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプター-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(0.8 g、2.3 mmol)のMeOH溶液(10 mL)に、10% Pd/C(0.2 g)を加えて、脱気して、大気水素下でrtにて2時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプター-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレートを黄色の油(0.8 g、99%の収率)として得た。粗生成物を、精製せずに次の工程に引き継いだ。

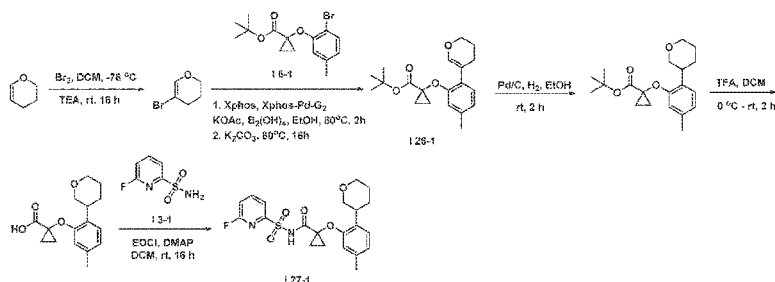
工程6: トリフルオロ酢酸(5 mL)を、tert-ブチル1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプター-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(0.8 g、2.3 mmol)の攪拌CH₂Cl₂溶液(20 mL)に0℃にて加えて、rtにて2時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプター-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸を茶色のゴム状の液体(0.6 g、89%の収率)として得た: LCMS: m/z 285.1 [M-H]⁺; Rt 1.968分。

工程7: 1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプター-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸(400 mg、1.4 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(I 3-1)(246 mg、1.4 mmol)、EDAC·HCl(400 mg、2.1 mmol)、及びDMAP(340 mg、2.8 mmol)のCH₂Cl₂溶液(20 mL)をrtにて16時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(スピロ[3.3]ヘプター-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミド(I 25-1)を薄茶色の固体(500 mg、80%の収率)として得た: LCMS: m/z 442.85 [M-H]⁺; Rt 1.872分。

[0562]

中間体26-1及び27-1: tert-ブチル1-(2-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート及びN-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化 8 8】



工程 1：3，4-ジヒドロ-2H-ピラン（3.0 g、35.7 mmol）の攪拌 CH_2Cl_2 溶液（10 mL）に、Br 2 の CH_2Cl_2 溶液（20 mL）を -78°C にて滴加した。反応混合液を rt までゆっくり温めて；TEA の CH_2Cl_2 溶液（20 mL）を滴加して、rt にて 16 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、ペントンを加えて、溶液をろ過した。ろ液を真空内で濃縮した。粗生成物の蒸留（ $80^\circ\text{C}/0.02\text{ mmHg}$ ）により、5-ブロモ-3，4-ジヒドロ-2H-ピランを黄色の油（3.0 g、51% の収率）として得た： $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ 6.37（t， $J=1.5\text{ Hz}$ ，1H），3.97（t， $J=6.6\text{ Hz}$ ，2H），2.39（td， $J=6.3$ ，1.5 Hz，2H），2.03–1.97（m，2H）。

工程 2：tert-ブチル 1-（2-ブロモ-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（I 6-1）（2.0 mg、6.1 mmol）、Xphos（0.3 g、0.6 mmol）、Xphos-Pd-G2（0.2 g、0.3 mmol）、テトラヒドロキシジボロン（1.6 g、18.3 mmol）、及び KOAc（1.8 g、18.3 mmol）の攪拌 EtOH 溶液（25 mL）をアルゴンで 10 分間脱気してから、アルゴン下で 80°C にて 2 時間加熱した。反応混合液を rt に冷却してから、5-ブロモ-3，4-ジヒドロ-2H-ピラン（1.0 g、6.1 mmol）、Xphos（0.3 g、0.6 mmol）、Xphos-Pd-G2（0.2 g、0.3 mmol）、及び 2 M K_2CO_3 水溶液（5 mL）を加えた。反応混合液をアルゴンで 10 分間脱気してから、アルゴン下で 80°C にて 16 時間加熱した。反応混合液を水で希釈して、Et₂O で 2 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、5～6%）で精製して、tert-ブチル 1-（2-（3，4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル）-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（I 26-1）を黄色の油（0.5 g、25% の収率）として得た： $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ 7.00（d， $J=7.8\text{ Hz}$ ，1H），6.73–6.70（m，2H），6.60（s，1H），4.03（t， $J=5.4\text{ Hz}$ ，2H），2.36（td， $J=6.3$ ，1.5 Hz，2H），2.29（s，3H），1.98–1.91（m，2H），1.55–1.49（m，2H），1.36（s，9H），1.28–1.22（m，2H）。

工程 3：tert-ブチル 1-（2-（3，4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル）-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（I 26-1）（0.4 g、1.2 mmol）及び 10% Pd/C（0.1 g）の EtOH 溶液（10 mL）を脱気して、大気水素下で rt にて 2 時間攪拌した。反応混合液をセライトでろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、tert-ブチル 1-（5-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）フェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレートを黄色の油（0.4 g、87% の収率）として得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ， CDCl_3 ） δ 7.05（d， $J=7.5\text{ Hz}$ ，1H），6.75–6.72（m，2H），3.99（t， $J=8.7\text{ Hz}$ ，2H），3.48–3.39（m，1H），3.26–3.17（m，2H），2.28（s，3H），1.95–1.92（m，1H），1.83–1.66（m，3H），1.56–1.51（m，2H），1.34（s，9H），1.29

－1.22 (m, 2H) .

工程4：トリフルオロ酢酸（1mL）を、tert-ブチル1-（5-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）フェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（0.3g、0.9mmol）の攪拌CH₂Cl₂溶液（10mL）に0℃にて加えて、rtにて2時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、粗残留物をヘキサンと共に摩砕して、1-（5-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）フェノキシ）シクロプロパン-1-カルボン酸を黄色の油（0.25g、定量的な収率）として得た：LCMS：m/z 274.90 [M-H]⁺；Rt 1.516分。

工程5：1-（5-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）フェノキシ）シクロプロパン-1-カルボン酸（100mg、0.4mmol）、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（I 3-1）（64mg、0.4mmol）、EDCI（104mg、0.5mmol）、及びDMAP（88mg、0.7mmol）のCH₂Cl₂溶液（10mL）をrtにて16時間攪拌した。反応混合液を、クエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、45～50%）で精製して、N-（（6-フルオロピリジン-2-イル）スルホニル）-1-（5-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）フェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキサミド（I 27-1）をオフホワイトの固体（150mg、95%の収率）として得た：LCMS：m/z 432.90 [M-H]⁺；Rt 1.654分。

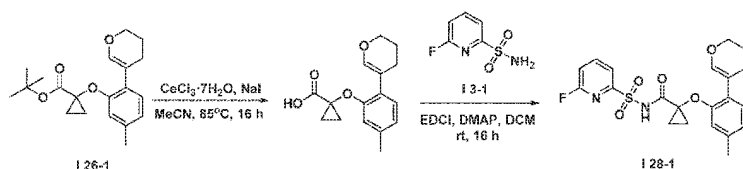
10

20

【0563】

中間体28-1：1-（2-（3，4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル）-5-メチルフェノキシ）-N-（（6-フルオロピリジン-2-イル）スルホニル）シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

【化89】



30

工程1：tert-ブチル1-（2-（3，4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル）-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボキシレート（I 26-1）（350mg、1.1mmol）の攪拌アセトニトリル溶液（15mL）に、NaI（238mg、1.6mmol）及びCeCl₃·7H₂O（513mg、1.34mmol）をrtにて加えてから、加熱して85℃にて16時間還流させた。反応液を2N HCl水溶液でクエンチして、EtOAcで2回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム（EtOAc／ヘキサン、30～40%）で精製して、1-（2-（3，4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル）-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボン酸を黄色の液体（120mg、41%の収率）として得た：LCMS：m/z 272.90 [M-H]⁺；Rt 1.550分。

40

工程2：1-（2-（3，4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル）-5-メチルフェノキシ）シクロプロパン-1-カルボン酸（120mg、0.4mmol）、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（I 3-1）（77mg、0.4mmol）、EDCI（126mg、0.7mmol）、及びDMAP（107mg、0.9mmol）のCH₂Cl₂（10mL）溶液をrtにて16時間攪拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物をペンタンと共に摩砕して、1-（2-（3，4-ジヒドロ-2H-ピラン-5-イル）-5-メチルフェノ

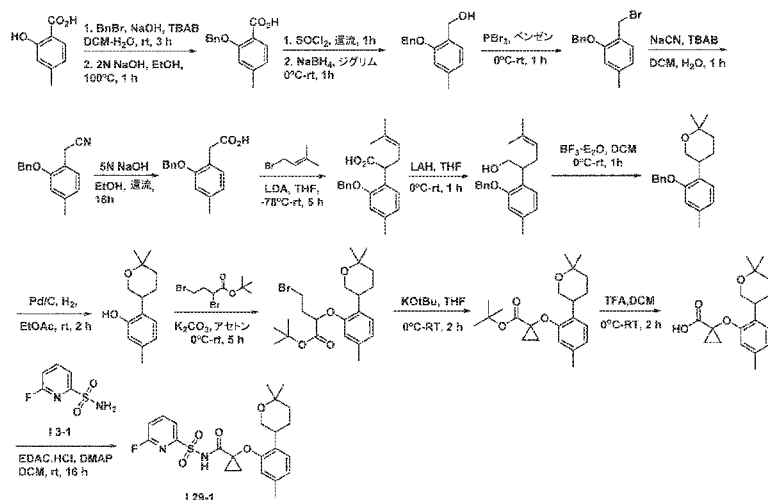
50

キシ) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド (I 28 - 1) をオフホワイトの固体 (150 mg、79% の収率) として得た : LCMS : m/z 430.85 [M-H]⁺; Rt 1.754 分.

【0564】

中間体 29 - 1 : 1 - (2 - (6 , 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) - N - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルホニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミドの合成

【化90】



工程 1 : 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル安息香酸 (10.0 g、65.7 mmol)、TBA (2.1 g、6.6 mmol)、及び NaOH (7.9 g、197.5 mmol) の 3 : 2 v/v CH₂Cl₂ - 水二相混合液 (100 mL) に、BnBr (23.4 mL、197.5 mmol) を滴加して、rt にて攪拌した。3 時間後、有機相を分離して、真空内で濃縮した。残留物を EtOH 中に溶解させて、2 M NaOH 溶液 (66 mL、131.5 mmol) を加えて、100 °C にて 1 時間加熱した。反応混合液を真空内で濃縮して、水で希釈して、Et₂O で 2 回抽出した。水性層を 6 N HCl 水溶液で酸性化して、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチル安息香酸 (15.0 g、94% の収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.74 (brs, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 5H), 6.78 - 6.94 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

工程 2 : 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチル安息香酸 (15.0 g、61.9 mmol) 及び SOCl₂ (70 mL) の攪拌溶液に、DMF (0.1 mL) を加えて、反応混合液を 1 時間の還流にて加熱した。反応混合液を真空内で濃縮して、ベンゼンと共沸した。結果として生じた残留物をジグリム (100 mL) 中に溶解させて、0 °C に冷却して、NaBH₄ (5 g、131.58 mmol) を小分けにして加えて、rt にて 1 時間攪拌した。続いて、反応液を水及び AcOH でクエンチして、NH₄OH 水溶液で塩基性化して、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液を水で、続いてブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、(2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) メタノールを黄色の油 (15.0 g の粗化合物) として得た。LCMS : m/z 211.0 [M-OH]⁺; Rt 1.545 分.

工程 3 : (2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチルフェニル) メタノール (15.0 g の粗化合物、65.7 mmol) の攪拌ベンゼン溶液 (100 mL) に、PBr₃ (6.9 mL、72.3 mmol) を 0 °C にて滴加して、rt にて 1 時間攪拌した。反応混合液を 2 N NaOH 水溶液でクエンチして、EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機溶液を、水で、続いてブライン溶液で洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で

濃縮して、2-(ベンジルオキシ)-1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼン(20.0 gの粗化合物)を黄色の油として得た。これを、さらに精製せずに次の工程に用いた。

工程4: 2-(ベンジルオキシ)-1-(ブロモメチル)-4-メチルベンゼン(20.0 gの粗化合物、68.7 mmol)の攪拌3:2 v/v CH₂Cl₂-水溶液(100 mL)に、TBAB(2.2 g、6.9 mmol)及びNaCN(10.1 g、206.1 mmol)をrtにて加えて、1時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、CH₂Cl₂で2回抽出した。組み合わせた有機溶液を水で、続いてブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)アセトニトリル(15.0 gの粗化合物)を黄色の油として得た。これを、さらに精製せずに次の工程に用いた。

工程5: 2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)アセトニトリル(15.0 gの粗化合物、63.2 mmol)の攪拌EtOH溶液(150 mL)に、5N NaOH水溶液(50 mL、252.8 mmol)をrtにて加えてから、16時間の還流にて加熱した。反応混合液を真空内で濃縮して、水で希釈して、Et₂Oで2回抽出した。水溶液を6N HCl水溶液で酸性化して、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液を水で、続いてブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(10.0 g、4工程にわたって63%)をオフホワイトの固体として得た。LCMS:m/z 254.90 [M-H]⁺; Rt 1.533分。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40-7.26(m, 5H), 7.11-7.09(m, 1H), 6.78-6.77(m, 2H), 5.06(s, 2H), 3.68(s, 2H), 2.34(s, 3H)。

工程6: 2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(8.0 g、31.2 mmol)の攪拌THF溶液(100 mL)に、LDA(ヘキサン中2M)(39 mL、78.0 mmol)を-78℃にて滴加して、1時間攪拌した。続いて、1-ブロモ-3-メチルブタ-2-エン(5.6 mL、37.5 mmol)を-78℃にて滴加した。反応温度をrtにゆっくり上げて、2時間攪拌した。反応液を水でクエンチして、Et₂Oで2回抽出した。水溶液を収集して、6N HCl水溶液で酸性化して、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液を、水に続いてブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、15~20%)で精製して、2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-メチルヘキサ-4-エン酸(9.0 g、89%の収率)を黄色の油として得た。LCMS:m/z 325.3 [M+H]⁺; Rt 1.864分。

工程7: 2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-メチルヘキサ-4-エン酸(9.0 g、27.7 mmol)のTHF溶液(100 mL)を0℃に冷却して、LAH(1.1 g、27.7 mmol)を小分けにして加えた。反応温度をrtにゆっくり上げて、1時間攪拌した。反応液を2N NaOH水溶液でクエンチして、EtOAcで希釈して、セライトパッドでろ過して、形成された固体を除去した。セライトパッドをEtOAcで徹底的に洗浄した。組み合わせたろ液を真空内で濃縮して、残留物をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、15~20%)で精製して、2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-メチルヘキサ-4-エン-1-オール(8.0 g、93%の収率)を黄色の油として得た。LCMS:m/z 311.00 [M+H]⁺; Rt 1.696分。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.43-7.42(m, 2H), 7.39(t, J=7.8 Hz, 2H), 7.33(t, J=6.6 Hz, 1H), 7.09(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.79-6.78(m, 2H), 5.11-5.08(m, 1H), 5.06(s, 2H), 3.78-3.76(m, 2H), 3.36-3.32(m, 1H), 2.47-2.42(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.31-2.26(m, 1H), 1.64(s, 3H),

1.56 (s, 3H).

工程8: 2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-5-メチルヘキサ-4-エン-1-オール (7.0 g、22.6 mmol) の攪拌CH₂Cl₂溶液 (80 mL) に、BF₃・Et₂O (3.8 g、27.1 mmol) を0℃にて滴加して、rtにて1時間攪拌した。反応混合液を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチして、CH₂Cl₂で3回抽出した。組み合わせた有機溶液を、水に続いてブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、5~10%) で精製して、5-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン (2.5 g、36%の収率) を黄色の油として得た。LCMS: m/z 311.05 [M+H]⁺; Rt 1.796分。¹⁰
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.45-7.43 (m, 2H), 7.40 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (t, J=11.4 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

工程9: 5-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン (2.5 g、8.1 mmol) 及び10% Pd/C (0.5 g) のEtOAc溶液 (50 mL) を脱気して、大気水素圧下でrtにて2時間攪拌した。反応混合液をセライトのパッドでろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノール (2.0 gの粗化合物) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: m/z 221.05 [M+H]⁺; Rt 1.540分。²⁰
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.34-6.33 (m, 2H), 3.93 (dd, J=11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=11.4, 5.4 Hz, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

工程10: 2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノール (1.3 g、5.9 mmol) のアセトン溶液 (25 mL) に、K₂CO₃ (1.0 g、7.4 mmol) を加えて、10分間攪拌してから、tert-ブチル2,4-ジプロモブタノエート (1.8 g、5.9 mmol) を0℃にて滴加して、rtにて5時間攪拌した。反応混合液をろ過して、EtOAcで洗浄して、ろ液を真空内で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、5~6%) で精製して、tert-ブチル4-プロモ-2-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)ブタノエート (1.0 g、2工程にわたって43%の収率) を無色の油として得た。³⁰
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 3.82-3.54 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.77-1.76 (m, 4H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.28-1.26 (m, 8H).⁴⁰

工程11: tert-ブチル4-プロモ-2-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)ブタノエート (1.0 g、2.3 mmol) のTHF溶液 (15 mL) に、KOtBu (0.4 g、3.4 mmol) を0℃にて加えて、rtにて2時間攪拌した。反応液を水でクエンチして、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗油を得た。残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘキサン、5~6%) で精製して、tert-ブチル1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキ⁵⁰

シレート (0.4 g、49%の収率) を無色の油として得た。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.08 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.75–6.72 (m, 2H), 3.82–3.27 (m, 1H), 3.54 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.67–1.60 (m, 1H), 1.65–1.61 (m, 2H), 1.57–1.52 (m, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.29–1.24 (m, 8H)。

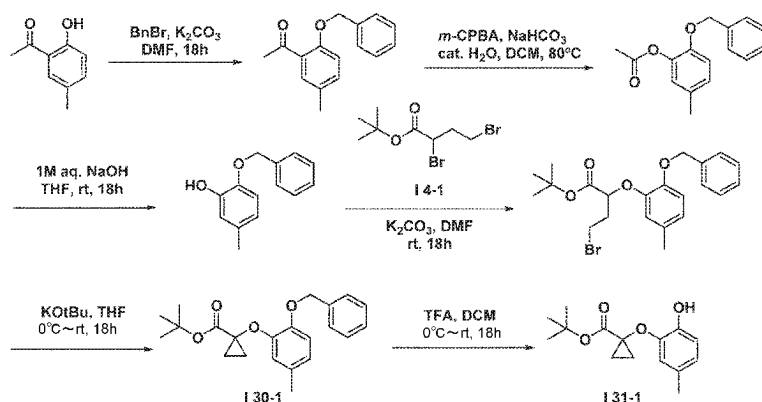
工程12: 0℃のtert-ブチル1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (0.4 g、1.1 mmol) の攪拌 CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に、TFA (2 mL) を加えて、rtにて2時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、 CH_2Cl_2 で2回抽出した。組み合わせた有機溶液をブラインで洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (0.3 g、88%の収率) を黄色のゴム質として得た。LCMS: m/z 302.95 $[\text{M}-\text{H}]^+$; Rt 1.565分。

工程13: 1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (300 mg、1.0 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (174 mg、1.0 mmol)、EDCI (284 mg、1.7 mmol)、及びDMAP (241 g、2.0 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) をrtにて16時間攪拌した。反応混合液を水で希釈して、クエン酸水溶液で酸性化して、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(2-(6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニルシクロプロパン-1-カルボキサミド (I 29-1) (420 mgの粗化合物) を淡い緑色のゴム質として得た。LCMS: m/z 463.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Rt 1.764分。

【0565】

中間体30-1及び31-1: tert-ブチル1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート及びtert-ブチル1-(2-(ヒドロキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレートの合成

【化91】



工程1: 1-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)エタノン (0.8 g、5.0 mmol)、炭酸カリウム (2.1 g、15.0 mmol)、及び臭化ベンジル (0.9 g、0.65 mL、5.5 mmol) のDMF溶液 (10 mL) をrtにて18時間攪拌した。反応混合液をDCMで希釈してから、脱イオン水に続いてブラインで2回洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~100%) で精製して、1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェニル)エタノン (1.2 g、95%の収率) を澄明な無色の油として得た: LC

MS: m/z 241.4 $[M+H]^+$, Rt 1.14分. ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 7.52–7.32 (m, 6H), 7.29 (ddd, $J=8.5, 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

工程2: 脱イオン水を触媒的に滴下 (catalytic drop) しながら1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェニル)エタノン (2.3 g、9.6 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (0.6 g、6.7 mmol) のDCM懸濁液 (48 mL) を0℃に冷却して、*m*-CPBA (4.7 g、19.1 mmol) を小分けにして加えた。反応混合液を、0℃にて1時間攪拌してから、rtまでゆっくり温め、その後rtにて18時間攪拌した。反応混合液をDCMで希釈してから、有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機溶液をブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~100%) で精製して、2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェニルアセテート (2.2 g、80%の収率) を粘性の無色の油として得た: LCMS: m/z 274.4 $[M+18]^+$, Rt 1.13分. ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 7.43–7.27 (m, 5H), 7.02–6.95 (m, 1H), 6.94–6.84 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

工程3: 2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェニルアセテート (2.2 g、8.5 mmol) のTHF懸濁液 (17 mL) をrtに冷却して、1N NaOH水溶液 (4.2 mL、42.3 mmol) を滴加した。反応混合液をrtにて18時間攪拌した。反応混合液をDCMで希釈してから、有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (×3) で2回洗浄した。有機溶液をブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~100%) で精製して、2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノール (1.7 g、90%の収率) を澄明な無色の油として得た: LCMS: m/z 215.3 $[M+1]^+$, Rt 1.06分. ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 7.48–7.31 (m, 5H), 6.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.77–6.70 (m, 1H), 6.67–6.58 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

工程4: 2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノール (1.7 g、7.8 mmol) のDMF溶液 (8 mL) に、炭酸カリウム (1.4 g、10.1 mmol) を加えて、反応混合液をrtにて10分間攪拌した。tert-ブチル2,4-ジブromobutanoエート (2.9 g、9.7 mmol) を反応混合液に加えて、rtにて3時間攪拌した。追加のtert-ブチル2,4-ジブromobutanoエート (1.5 g、5.0 mmol) 及び炭酸カリウム (700 mg、5.1 mmol) を加えて、反応混合液をもう4時間攪拌した。反応混合液をジエチルエーテルで希釈してから、脱イオン水で2回、続いてブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~30%) で精製して、tert-ブチル2-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-4-ブromobutanoエート (5.5 g、83%の収率) を澄明な無色の油として得た: LCMS: m/z 454.4 $[M+18]^+$, Rt 1.89分.

工程5: 0℃に冷却したtert-ブチル2-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)-4-ブromobutanoエート (3.4 g、7.8 mmol) のTHF溶液 (4 mL) に、カリウムtert-ブトキシド (1.8 g、15.6 mmol) のTHF溶液 (5 mL) を滴加した。反応液をrtに温めて、2時間攪拌した。反応混合液をDCMで希釈して、脱イオン水及びブラインで洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~40%) で精製して、tert-ブチル1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 30-1) (2.5 g、84%の収率) をクリーム状の黄色の結晶性の固体として得た: LCMS: m/z 372.5 $[M+18]^+$, Rt

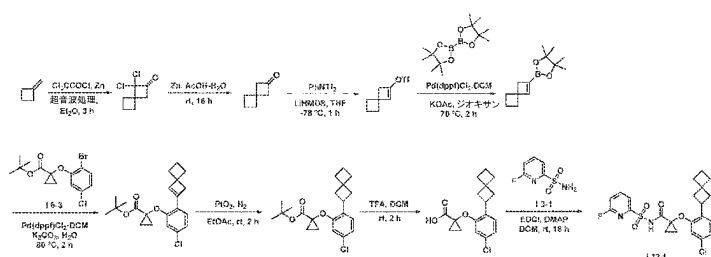
1.34 and 1.38分.

工程6: *tert*-ブチル1-(2-(ベンジルオキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(I 30-1)(1.7g、4.7mmol)のTHF(43mL)及びEtOH(4mL)溶液に、10% Pd-C(0.50g、0.47mmol)を加えて、反応混合液を窒素でスパージした。大気水素を反応器に導入して、反応混合液を水素下で18時間攪拌した。反応混合液をセライトのパッドでろ過してから、セライトパッドをEtOAcで複数回洗浄した。ろ液を組み合わせて、真空内で濃縮してから、シリカゲルカラム(EtOAc/ヘプタン、0~40%)で精製して、*tert*-ブチル1-(2-(ヒドロキシ)-5-メチルフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート(I 31-1)(1.1g、70%の収率)を粘性の無色の油として得た:LCMS:m/z 209.3[M-55]+, Rt 1.08分。1H NMR(400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 6.81-6.74(m, 1H), 6.74-6.68(m, 2H), 6.33(s, 1H), 2.24(s, 3H), 1.52-1.47(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.38-1.33(m, 2H).

[0566]

中間体32-1: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパン-1-カルボキサミドの合成

[化92]



工程1: メチレンシクロブタン(10.0g、146.8mmol)及び亜鉛末(28.8g、440.4mmol)の攪拌乾燥Et₂O溶液(400mL)に、Et₂O(20mL)中に溶解させたトリクロロアセチルクロリド(21.4mL、190.8mmol)を超音波処理下でrtにて滴加した。反応混合液を3時間超音波処理した(その間、反応液を温めて、Et₂Oで還流し始めた)。続いて、反応混合液をセライト床でろ過して、ろ液を飽和塩化アンモニウム水溶液に続いて飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。組み合わせた有機溶液をブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗1,1-ジクロロスピロ[3.3]ヘプタン-2-オン(25gの粗化合物)を得た。1H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.37(s, 2H), 2.65-2.60(m, 2H), 2.04-1.87(m, 4H).

工程2: 1,1-ジクロロスピロ[3.3]ヘプタン-2-オン(25gの粗化合物)の攪拌AcOH水溶液(260mL、8:5 v/v)に、亜鉛末(27.4g、418.9mmol)を0℃にて加えて、rtにて16時間攪拌した。反応混合液をセライト床でろ過して、床をEt₂O-水で徹底的に洗浄した。有機層を分離して、水、1N NaOH水溶液、及びブライン溶液で連続して洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗残留物を、短行程蒸留(2mm Hg圧にて80~100℃)によって精製して、スピロ[3.3]ヘプタン-2-オンを無色の油(10g、2工程にわたって61%)として得た。1H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.05(s, 4H), 2.24-2.16(m, 4H), 2.01-1.93(m, 2H).

工程3: スピロ[3.3]ヘプタン-2-オン(16.5g、149.8mmol)の攪拌乾燥THF溶液(100mL)に、LiHMDS(THF中1M)(179.7mL、179.73mmol)を-78℃にて滴加して、N₂雰囲気下で30分間攪拌した。THF(200mL)中に溶解させたフェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(64.

2 g、179.7 mmol) を -78°C にて滴加して、1 時間攪拌する一方、温度を rt にゆっくり上げた。反応混合液を水でクエンチして、ペンタンで3 回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗スピロ [3.3] ヘプター-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (50 g の粗化合物) を赤色の油として得た。

工程4: スピロ [3.3] ヘプター-1-エン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (25.0 g、103.2 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (26.2 g、103.2 mmol)、 KOAc (20.2 g、206.4 mmol)、及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (1.7 g、2.1 mmol) の攪拌ジオキサン溶液 (200 mL) をアルゴンで10 分間脱気して、アルゴン雰囲気下で 70°C にて2 時間加熱した。同スケールでの2 回の繰返しの後に、混合液を組み合わせて、水で希釈して、 Et_2O で2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗残留物をシリカゲルカラム ($\text{EtAc}/\text{ヘキサン}$ 、0~5%) で精製して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(スピロ [3.3] ヘプター-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを黄色のゴム状の液体 (7.5 g、33%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (s, 1H), 2.53 (s, 2H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.23 (s, 12H)。

工程5: tert -ブチル1-(2-ブロモ-5-クロロフェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (15.0 g、43.1 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(スピロ [3.3] ヘプター-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (14.2 g、64.7 mmol)、及び K_3PO_4 (18.3 g、86.3 mmol) の攪拌ジオキサン-水溶液 (150 mL、4:1 v/v) を、アルゴンで5 分間脱気した。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (3.5 g、4.3 mmol) を加えて、さらに5 分間脱気してから、アルゴン雰囲気下で 90°C にて16 時間加熱した。反応混合液を rt に冷却して、水で希釈して、 Et_2O で2 回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得た。残留物をシリカゲルカラム ($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ 、0~5%) で精製して、 tert -ブチル1-(5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプター-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレートを黄色の油 (8.0 g、51%) として得た: LCMS : m/z 304.90 [$\text{M}-50$] +. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.22-2.14 (m, 4H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.30-1.27 (m, 2H)。

工程6: tert -ブチル1-(5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプター-1-エン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (8.0 g、22.2 mmol) の EtOAc 溶液 (150 mL) に、 Pt_2O (1.6 g) を加えて、脱気して、大気水素圧下で rt にて4 時間攪拌した。反応混合液をセライト床でろ過して、ろ液を真空内で濃縮して、 tert -ブチル1-(5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプター-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレートを黄色の油 (7.8 g、97%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.22-6.21 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.26-1.20 (m, 2H)。

工程7: TFA (15 mL) を、 0°C の tert -ブチル1-(5-クロロ-2-(スピロ [3.3] ヘプター-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (7.8 g、21.5 mmol) の攪拌 CH_2Cl_2 溶液 (100 mL) に加えて、 rt

にて2時間撹拌した。反応混合液を水で希釈して、 CH_2Cl_2 で2回抽出した。組み合わせた有機部分をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮して、1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1カルボン酸を褐色がかったゴム状の液体(7.2gの粗化合物)として得た。LCMS: m/z 304.80 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

工程8: 1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)シクロプロパン-1カルボン酸(7.2g、23.5mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(4.1g、23.5mmol)、EDCl(6.7mg、35.2mmol)、及びDMAP(5.7g、46.9mmol)の CH_2Cl_2 溶液(100mL)をrtにて16時間撹拌した。反応混合液をクエン酸水溶液でクエンチして、 CH_2Cl_2 で2回抽出した。組み合わせた有機抽出液をブライン溶液で洗浄して、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(EtOAc/ヘキサン、30~40%)で精製して、1-(5-クロロ-2-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニルシクロプロパン-1カルボキサミドを白色の固体(6.8g、62%)として得た。LCMS: m/z 465.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

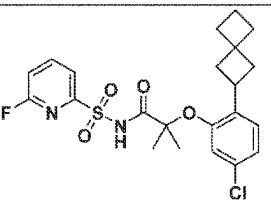
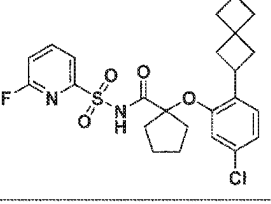
【0567】

以下の化合物を、中間体32-1の手順に従って調製した。

【0568】

【表56】

20

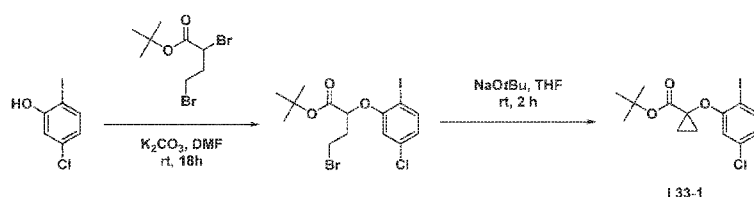
番号	生成物	ESI-MS m/z
I 32-2		462.80 $[\text{M}-\text{H}]^+$
I 32-3		491.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

【0569】

中間体33-1: tert-ブチル1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート

【化93】



40

工程1: 2-ブロモ-5-クロロフェノール(3.9g、15.3mmol)及びtert-ブチル2,4-ジブロモブタノエート(3.5mL、16.3mmol)のDMF溶液(15mL)をロードした100mLフラスコ内に、 K_2CO_3 (3.2g、23.0mmol)を加えた。反応混合液を N_2 下でrtにて18時間撹拌した。反応液をEtOAcで希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗油生成物をシリカゲルカラム(DCM/ヘプタン、0~30%)

50

で精製して、*tert*-ブチル 4-ブロモ-2-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)ブタノエート (4.2 g、9.8 mmol、64%の収率) を無色の油として得た。条件 6、LCMS: $R_t = 1.24$ 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 8.9, 3.8$ Hz, 1H), 3.76 (td, $J = 9.7, 9.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H)。

工程 2: 0°C に冷却した 200 mL フラスコ内の *tert*-ブチル 4-ブロモ-2-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)ブタノエート (4.9 g、10.3 mmol) の THF 溶液 (50 mL) 中に、ナトリウム *tert*-ブトキシド (6.2 mL、12.4 mmol) を小分けにして加えた。反応混合液を r_t に温めて、2 時間攪拌した。溶液を EtOAc で希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (DCM/ヘプタン、0~30%) で精製して、*tert*-ブチル 1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 33-1) (3.4 g、79%の収率) を白色の固体として得た。条件 6、LC-MS: $R_t = 1.37$ 分。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.38 (s, 12H)。

【0570】

以下の化合物を、中間体 33-1 の手順に従って調製した。

【0571】

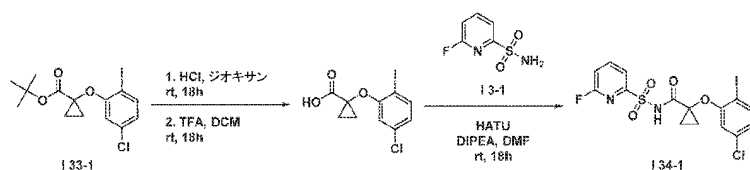
【表 57】

番号	生成物	^1H NMR	ESI-MS m/z
I 33-2		^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 7.83 (dq, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 6.93 (ddt, $J = 8.1, 2.0, 0.7$ Hz, 1H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.26-1.22 (m, 3H).	446.23 $[\text{M}+18]^+$
I 33-3		^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (dq, $J = 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.62 (ddq, $J = 7.9, 2.1, 0.7$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34-1.30 (m, 2H).	392.3 $[\text{M}+18]^+$

【0572】

中間体 34-1: 1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 94】



工程 1: 0°C に冷却した *tert*-ブチル 1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 33-1) (4.0 g、10.1 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (10 mL) 中に、ジオキサン中 4N HCl (12.7 mL、50

． 7 mmol) を小分けにして加えた。反応混合液を rt に温めて、16 時間攪拌した。rxn を真空内で濃縮して、残渣油を DCM (20 mL) 中に溶解させてから、TFA (3.1 mL、40.5 mmol) を加えた。反応混合液を rt にて 18 時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (3.6 g、定量的な収率) を白色の固体として得て、さらに精製せずに次の工程に引き継いだ。条件 7、LCMS: m/z 337.1 [M-1]⁺; Rt 1.01 分。

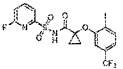
工程 2: 1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (3.5 g、10.2 mmol)、6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (2.0 g、11.2 mmol) 及び DIPEA (8.9 mL、51.0 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) 中に、HATU (4.5 g、11.7 mmol) を N₂ 下で加えた。反応混合液を rt にて 18 時間攪拌した。溶液を EtOAc 及び水で希釈した。水性層を 1N HCl 水溶液で約 pH 2 に酸性化して、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出液を水及びブラインで洗浄して、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残渣油をシリカゲルカラム (MeOH/DCM、0~20%) で精製して、1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 34-1) (4.0 g、75% の収率) を白色の固体として得た。条件 7、LCMS: m/z 497.0 [M+H]⁺; Rt 1.01 分。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H)。

【0573】

以下の化合物を、中間体 34-1 の手順に従って調製した。

【0574】

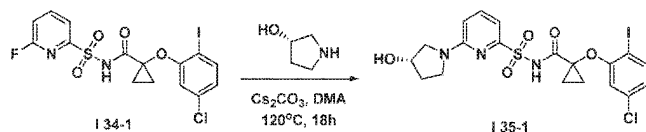
【表 58】

番号	生成物	¹ H NMR	ESI-MS m/z
I 34-2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (t, J=7.4 Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.81 (d, J=6.3 Hz, 1H), 1.64 (d, J=4.2 Hz, 2H), 1.33-1.22 (m, 2H)	531.3 [M] ⁺

【0575】

中間体 35-1: (S)-1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

【化 95】



1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド (I 34-1) (3.0 g、6.0 mmol) 及び (S)-ピロリジン-3-オールヒドロクロリド (1.1 g、9.1 mmol) の DMA 溶液 (20 mL) に、Cs₂CO₃ (5.5 g、16.9 mmol) を加えた。反応混合液を 120 °C にて 18 時間攪拌した。反応混合液を EtOAc 及び水で希釈し

た。水性層を10% クエン酸水溶液でpH2~3に酸性化して、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出液を、0.5M LiCl水溶液、水、及びブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、真空内で濃縮した。残渣油をシリカゲルカラム(MeOH/DCM、0~10%)で精製して、(S)-1-(5-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N-((6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミド(I 35-1)(2.7g、4.5mmol、74%の収率)をオフホワイトの固体として得た。条件7、LCMS:m/z 564.2 [M+H]⁺; Rt 0.98分。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.5, 7.4Hz, 1H), 7.24(d, J=7.2Hz, 1H), 6.82(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.72-6.65(m, 2H), 4.53-4.46(m, 1H), 3.48(tq, J=10.4, 5.5, 3.7Hz, 3H), 3.40(d, J=11.4Hz, 1H), 2.12(tt, J=8.8, 4.6Hz, 1H), 2.01(s, 2H), 1.57(dt, J=5.8, 2.9Hz, 2H), 1.34-1.25(m, 2H)。

10

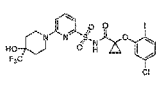
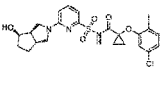
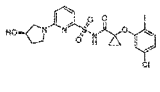
【0576】

以下の化合物を、中間体35-1の手順に従って調製した。

【0577】

【表59】

20

番号	生成物	¹ H NMR	ESI-MS m/z
I 35-2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.29 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 1.78 - 1.57 (m, 4H), 1.41 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 3.3 Hz, 2H).	646.0 [M] ⁺
I 35-3		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.58 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 1.11 (q, J = 4.8 Hz, 2H).	604.4 [M] ⁺
I 35-4		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 2H), 1.66 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.07 (q, J = 4.8 Hz, 2H).	564.0 [M] ⁺

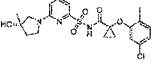
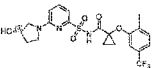
30

40

【0578】

50

【表 6 0】

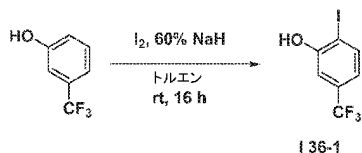
35-5		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.46 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.43 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.91 (d, J = 3.5 Hz, 2H).	578.3 [M] ⁺
35-6		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 4.9, 2.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.69 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 1.11 (s, 2H).	598.4 [M+1] ⁺

10

【0579】

20

中間体 36-1 : 2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェノールの合成
【化96】



水素化ナトリウム（鉱油中60%懸濁液、256mg、6.4mmol）の攪拌無水トルエンスラリー（30mL）に、3-(トリフルオロメチル)フェノール（0.8mL、6.2mmol）を加えて、5分間攪拌した。続いてヨウ素（2.4g、9.4mmol）を加えて、懸濁液をrtにて18時間攪拌した。反応混合液を3N HCl水溶液（20mL）で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した（3×50mL）。続いて、組み合わせた有機抽出液を、15%チオ硫酸ナトリウム水溶液（2×30mL）及びブライン（30mL）で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。続いて、有機溶液を真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム（EtOAc／ヘプタン、0～30%）で精製して、2-ヨード-5-(トリフルオロメチル)フェノール（I 36-1）（994mg、55%の収率）を澄明な粘性の液体として得た：条件4、LCMS：m/z 287.1 [M]⁺；Rt 2.22分。¹H NMR（400MHz，メタノール-*d*₄）δ 7.87（dq，J=8.2，0.9Hz，1H），7.04（dd，J=2.1，0.7Hz，1H），6.86（ddq，J=8.2，2.1，0.7Hz，1H）。

30

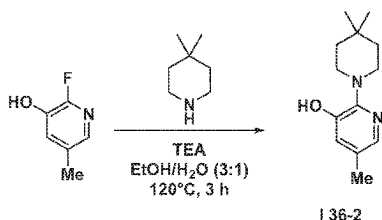
40

【0580】

中間体 36-2 : 2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-オール

50

【化 9 7】



スターラーバーを備えたマイクロ波バイアル内で、2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-オール（101mg、0.8mmol）、4,4-ジメチルピペリジンヒドロクロリド（709mg、4.7mmol）、及び4,4-ジメチルピペリジンヒドロクロリド（709mg、4.7mmol）を、エタノール及び水の3：1混合液（2mL）中に溶解させた。反応混合液を、120℃にて3時間、マイクロ波中で加熱した。溶液を水（20mL）で希釈して、酢酸エチルで抽出した（3×30mL）。続いて、組み合わせた有機層をブライン（20mL）で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンで希釈して、シリカゲルカラム（EtOAc／ヘプタン、0～60％）で精製して、2-（4,4-ジメチルピペリジン-1-イル）-5-メチルピリジン-3-オール（I 36-2）（81mg、44％の収率）を白色の固体として得た：条件4、LCMS：m/s 221.4 [M+H]⁺；Rt：1.12分。1H NMR（400MHz, CD₂Cl₂）δ 7.82-7.67（m, 1H），7.04（d, J=2.0Hz, 1H），2.95（s, 4H），2.28（t, J=0.7Hz, 3H），1.58（s, 4H），1.06（s, 6H）。

【0581】

以下の化合物を、中間体36-1及び36-2の手順に従って調製した。

【0582】

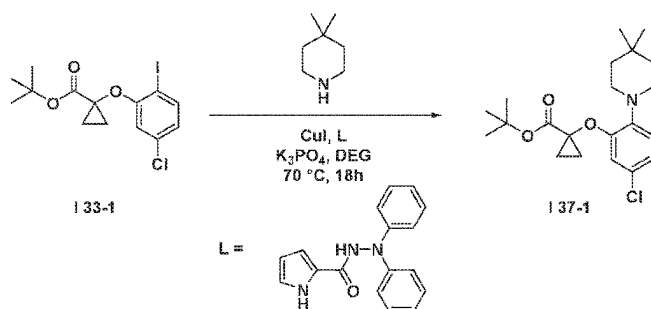
【表 6 1】

番号	生成物	¹ H NMR	ESI-MS m/z
136-3		¹ H NMR (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dp, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.57 (ddq, J = 8.1, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.32 (d, J = 0.7 Hz, 3H).	233.2 [M] ⁻

【0583】

中間体37-1：tert-ブチル1-（5-クロロ-2-（4,4-ジメチルピペリジン-1-イル）フェノキシ）シクロプロパンカルボキシレート

【化 9 8】



窒素下の100mL丸底フラスコ内で、tert-ブチル1-（5-クロロ-2-ヨードフェノキシ）シクロプロパンカルボキシレート（I 33-1）（2.8g、7.1mmol）

ol)、 K_3PO_4 (6.0 g、28.4 mmol)、 CuI (0.1 g、0.7 mmol)、 N', N' -ジフェニル-1H-ピロール-2-カルボヒドライド (0.2 g、0.7 mmol)、及び4,4-ジメチルピペリジンヒドロクロリド (1.3 g、8.5 mmol) をDEG (30 mL) 中に溶解させた。乾燥4 Åモレキュラーシーブを加えて、 $r_x n$ 混合液を窒素で5分間パージした。反応バイアルをアルミホイルでカバーして、反応混合液を70℃にて18時間攪拌した。混合液をジクロロメタンで希釈して、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。水性層をジクロロメタンで逆洗浄した。有機抽出液を組み合わせて、真空内で濃縮した。乾燥残留物をジクロロメタン中に溶解させて、 $Si-TMT$ でろ過した。結果として生じた黄色の残留物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~25%) で精製して、*tert*-ブチル 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 37-1) (2.0 g、74%の収率) を得た：条件7、LCMS： m/z 380.2 [M]⁺； R_t 1.28分。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.94 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J=1.2$ Hz, 1H), 2.95–2.85 (m, 4H), 1.51 (s, 2H), 1.45–1.40 (m, 4H), 1.32 (s, 9H), 1.29–1.24 (m, 2H), 0.95 (s, 6H)。

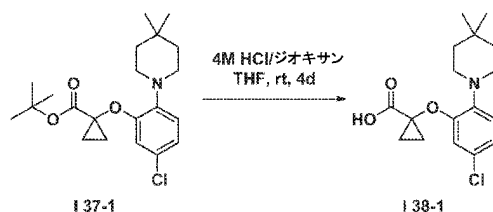
10

【0584】

中間体38-1：1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボン酸の合成

【化99】

20



tert-ブチル 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボキシレート (I 37-1) (2.0 g、5.3 mmol) のTHF溶液 (10 mL) に、ジオキサン中4M塩酸 (6.7 mL、26.3 mmol) を加えて、結果として生じた溶液を r_t にて18時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、白色の固体を得た。続いて固体をヘプタンで希釈して、超音波処理して、過剰なHCl及びジオキサンを除去した。結果として生じた固体をTHF (10 mL) 中に再溶解させて、ジオキサン中4M HCl (6.6 mL、26.3 mmol) を加えた。反応混合液を r_t にてもう78時間攪拌した。反応混合液を真空内で濃縮して、過剰なHClをジクロロメタン及びジエチルエーテルと共沸した。結果として生じたクリーム状の黄色の固体を、高真空下で2時間乾燥させて、1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (I 38-1) (1.9 g、72%の収率) を得た：条件7、LCMS： m/z 324.0 [M]⁺； R_t 0.82分。

30

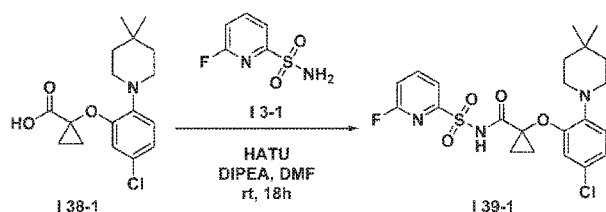
【0585】

中間体39-1：1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-((6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

40

50

【化100】



反応バイアル内で、1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)シクロプロパンカルボン酸 (I 38-1) (1.9 g、5.7 mmol)、DIPEA (5.0 mL、28.7 mmol)、及び HATU (2.402 g、6.32 mmol) を DMF (20 mL) 中に溶解させた。反応混合液を rt にて 30 分間撹拌した。反応混合液に 6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (I 3-1) (1.012 g、5.74 mmol) を加えて、反応混合液を rt にて 18 時間撹拌した。溶液を酢酸エチルで希釈して、飽和塩化アンモニウム水溶液及び 10% LiCl 水溶液で洗浄した。続いて有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空内で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラム (EtOAc/ヘプタン、0~70%) で精製して、1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニルシクロプロパンカルボキサミド (I 39-1) (1.1 g、34% の収率) を得た。追加の 1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニルシクロプロパンカルボキサミド (I 39-1) を、逆相 C18 ISCO カラム (アセトニトリル/水、10~100%) での不純物画分の再精製によって得て、1-(5-クロロ-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)フェノキシ)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルホニルシクロプロパンカルボキサミド (I 39-1) (314 mg、11% の収率) を得た：条件 7、LCMS: m/z 482.4 [M]⁺; Rt 0.95 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16-8.05 (m, 1H), 7.90 (ddd, J=7.5, 2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.11 (s, 6H)。

【0586】

生物学的アッセイ

CFBE41o-細胞における deLF508-CFTR-HRP 表面発現の測定

このアッセイは、細胞外 HRP タグを用いて、変異体 CFTR チャンネルの細胞表面発現を定量化する。

【0587】

ヒト気管支上皮不死化 CFBE41o-細胞株における西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) タグ化 deLF508-CFTR の表面発現を測定するための細胞アッセイを開発した (Phuan, P. W., et al., (2014) Molecular Pharmacology 86: 42-51)。具体的に、HRP 配列を、deLF508-CFTR の第 4 の細胞外ループに挿入し、CFBE41o-細胞内で安定的に発現させた。細胞を、5000 個の細胞/ウェルの密度で 384 ウェルプレート中に播種し、培地 (Gibco MEM #11095、10% の FBS、10 mM の HEPES、200 mM の L-グルタミン、200 µg/mL の G418、3 µg/mL のピューロマイシン) 中で 12~24 時間にわたって、37°C でインキュベートした。deLF508-CFTR-HRP 発現を、培地中で、500 ng/mL のドキシサイクリン (Sigma D-9891、H₂O に溶解され、滅菌ろ過された) で誘導し、細胞を、48 時間にわたって 37°C でインキュベートした。古い培地を除去し、0.5% の最終 DMSO 濃度を超えない

、DMSO中の所要の試験濃度で500 ng/mLのドキシサイクリン及び不明の試験化合物を含有する新しい培地を加えた。試験される最高濃度は、3倍希釈を用いた10点濃度反応曲線で、10 μMであった。化合物の添加の後、細胞を、24時間にわたって37℃でインキュベートした。最終日に、細胞を、1 mMのMgCl₂及び0.1 mMのCaCl₂を含有するPBS中で4回洗浄した。HRP基質（SuperSignal ELISA Pico, Fisher #37069）20 μL/ウェルを加え、発光シグナルを測定した（Viewlux, Perkin Elmer）。deIF508-CFTR-HRPが細胞表面に到達し、HRPタグがHRP基質に届いたときのみ、外因性HRP基質の添加後に光が放出された（注記：HRP基質は、脂質二重層を横断して、細胞内でミスフィールディングされたdeIF508-CFTR-HRPに到達することはできない）。

10

【0588】

各アッセイプレートにおける化合物の最低濃度についての活性中央値を計算し、この値を用いて、それぞれのプレートにおける各ウェルについてのシグナルを正規化した。全ての化合物についての各濃度での3つの複製物を試験して、1つのEC50を決定した。中央値を決定し、それを用いて、後述されるように化合物活性を計算した。下式：

【数1】

$$Y = \text{ボトム} + \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{1 + \left(\frac{EC_{50}}{X}\right)^{\text{ヒル係数}}}$$

20

を用いて、測定された用量反応データ点に対してロジスティック回帰を行うことによって、各化合物についての半数効果濃度値（effective half maximal value）（EC50）を計算し、式中、「Y」は、観察される活性であり、「ボトム」は、観察される最低値であり、「トップ」は、観察される最高値であり、「ヒル係数」は、傾きの最大絶対値を示す。曲線当てはめを、Matlab（Mathworks）を用いてGNFで実施される曲線当てはめプログラムによって行う。

【0589】

また、用量反応曲線を用いて、下式：

【数2】

$$\text{倍率変化} = \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{\text{ボトム}}$$

30

を用いて、倍率変化（FC）を計算した。

【0590】

対照化合物3-（6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）安息香酸と比べた化合物有効性を、下式：

【数3】

$$\%A_{\max} = \frac{\text{試験化合物のFC}}{\text{基準化合物のFC}} \times 100$$

40

を用いて決定した。

【0591】

マルチ経上皮クランプ回路（Multi-Transsepithelial Clamp Circuit）（MTECC-24）アッセイを用いた初代ヒト気管支上皮細胞（HBEc）におけるdeIF508-CFTR機能的活性の測定

本アッセイは、患者由来一次ヒト気管支上皮細胞内のCFTRチャンネル（クロリドイオン輸送）の機能的活性を、フォルスコリン活性化により、そしてCFTRコレクタの存在下で測定し、コレクタは、本発明の化合物であり、増強因子は、（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）

50

－ 5 －（トリフルオロメチル）ピコリンアミドである。

【 0 5 9 2 】

初代ヒト d e l F 5 0 8－C F T R 気管支上皮細胞を、A s t e r a n d から購入し、これまでに確立された方法にしたがって培養した（F u l c h e r e t a l .（2 0 0 5）M e t h o d s M o l M e d 1 0 7：1 8 3～2 0 6）。簡潔には、供給業者によって供給された細胞を、急速に解凍し、5 0 m L の増殖培地（L o n z a B E G M s i n g l e q u o t s を含む L o n z a B E B M 培地）中で T 1 7 5 フラスコに加えた。培地を 2 4 時間後に交換し、次に、細胞が 8 0～9 0 % コンフルエントに達するまで細胞を 1 日置きに供給し、8 0～9 0 % コンフルエントに達した時点で、細胞を凍結保存した。これらの P 1 バイアルを、必要に応じて 3 7℃で解凍し、5×1 0 5 個の細胞／フラスコにおける 5 0 m L の増殖培地中で、T 1 7 5 フラスコに加えた。培地を 2 4 時間後に交換し、次に、細胞を、8 0～9 0 % コンフルエントに達するまで 1 日置きに供給した。細胞を、5 分間にわたって 3 7℃で、5 m L のアキュターゼ（a c c u t a s e）で剥離し、5 分間にわたって 1 0 0 0 r p m（3 0 0 g）で遠心分離し、分化培地（D M E M 中 5 0 % の B E B M、B E G M s i n g l e q u o t s、全てのトランスレチノイン酸（5×1 0－8 M））中で再度懸濁させた。次に、細胞を計数し、細胞懸濁液を、側底側の 0. 5 m L の分化培地で、0. 1 5 m L 中 3×1 0 4 個の細胞／インサートで、コラーゲン被覆インサートに加えた。

10

【 0 5 9 3 】

頂端側及び側底側培地を、隔日で交換し、7 日（又はコンフルエントに達してからプラス 2 日）後に、気液界面を、頂端側培地の除去によって約 2 週間にわたって確立した。M T E C C 2 4 システム（E P－D e v i c e s，E P D e s i g n，B e l g i u m）における使用の 1 日前に、0. 1 5 m L の温められた（3 7℃）P B S を、培養物の頂端側表面に加え、3 0 分間にわたって加湿器（3 7℃、5 % の C O 2 インキュベータ）に戻してから、頂端側表面を吸引して、粘液を除去した。

20

【 0 5 9 4 】

次に、化合物処理剤を、調製した。1 0 0 % の D M S O 中で、1：3 の希釈段階で化合物希釈物（典型的に 1 0 点濃度反応曲線）を作製してから、試験のために 0. 1 % 又は 0. 2 % の最終 D M S O 濃度を有する分化培地中で 1：1 0 0 0 に希釈した。次に、化合物含有培地を、ウェル当たり 0. 5 m L で 2 4 ウェルプレートのウェルに移し、3 7℃のインキュベータ中で 3 0 分間にわたって温めてから、洗浄したインサートを化合物含有プレートに移した。細胞を、2 4 時間にわたって化合物含有培地（側底側のみ）中でインキュベートしてから、M T E C C 2 4 システムにおいて測定した。

30

【 0 5 9 5 】

2 4 時間の処理の後、化合物希釈物を再度調製し、3 7℃のアッセイ培地（F－1 2 C o o n 改変型、2 0 m M の H E P E S（T R I S 塩基で p H 7. 4）、F C S 又は重炭酸塩なし）中で 1：1 0 0 0 に希釈した。次に、2 4 時間にわたって試験化合物で処理された細胞を、アッセイ培地（側底側）中に 0. 7 5 m L の化合物処理剤を含有するプレートに移し、0. 2 5 m L の化合物含有アッセイ培地を、頂端側表面に加えた。次に、プレートを、測定前に 4 5 分間にわたって M T E C C 2 4 システムの加熱されたプレート区画に移した（これは、非 C O 2、3 7℃で加湿されたインキュベータ中で行うこともできる）。側底側温度は、3 6. 5℃を超えてはならず、頂端側温度は、約 3 5. 5℃であるべきである。

40

【 0 5 9 6 】

モジュレータを、以下のように連続して加えた一方、M T E C C 2 4 機器が、等価短絡電流（e q u i v a l e n t s h o r t c i r c u i t c u r r e n t）（I e q）を記録した。

【 0 5 9 7 】

50

【表 6 2】

最終	プレートに加えられる	ストック (F12 Coons 中)	およそのインキュ ベーション時間
10 μ M のアミロライド	25 μ L 頂端側	110 μ M	15 分
20 μ M のフォルスコリン	25 μ L 頂端側	240 μ M	15 分
0.5 μ M の(S)-3-アミノ-6- メトキシ-N-(3,3,3-トリフ ルオロ-2-ヒドロキシ-2-メ チルプロピル)-5-(トリフル オロメチル)ピコリンアミド	25 μ L 頂端側/ 75 μ L 側底側	6.5 μ M	15 分
30 μ M の CFTRinh-172	25 μ L 頂端側/ 75 μ L 側底側	420 μ M	30 分

10

【0598】

F-12 培地中での希釈前、ストックは以下のとおりである：

アミロライドストックは、H₂O 中 10 mM である。

フォルスコリンストックは、100% の DMSO 中 10 mM である。

(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドは、100% の DMSO 中 0.5 mM のストックである。

INH-172 (4-[4-オキソ-2-チオキソ-3-[3-トリフルオロメチル)フェニル]-5-チアゾリジニリデン]メチル)安息香酸) ストックは、100% の DMSO 中 30 mM である。

【0599】

データを、ベースラインとして 0.1% の DMSO で処理されたウェルからの中央値シグナルを用いて正規化した。曲線当てはめ及び EC₅₀ 計算を、下式：

【数 4】

$$Y = \text{ボトム} + \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{1 + \left(\frac{X}{EC_{50}}\right)^{\text{ヒル係数}}}$$

を用いて行い、式中、「Y」は、観察される活性であり、「ボトム」は、観察される最低値であり、「トップ」は、観察される最高値であり、「ヒル係数」は、傾きの最大絶対値を示す。曲線当てはめを、Matlab (Mathworks) を用いて GNF で実施される曲線当てはめプログラムによって行う。

【0600】

全ての化合物についての少なくとも 2 つの複製物を試験し、表中に報告される EC₅₀ は、平均値である。

【0601】

また、用量反応曲線を用いて、下式：

【数 5】

$$\text{倍率変化} = \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{\text{ボトム}}$$

を用いて倍率変化 (FC) を計算した。

【0602】

% Amax の計算を、下式：

【数 6】

20

30

40

50

$$\%A_{max} = \frac{\text{試験化合物のFC}}{\text{基準化合物のFC}} * 100\%$$

を用いて行い、ここで、試験化合物（アッセイの24時間前に加えられる）は、アッセイの時点でポテンシエータ（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-5-（トリフルオロメチル）ピコリンアミドの存在下にあった。対照化合物は、アッセイの24時間前に加えられる2 μMの3-（6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）安息香酸と、アッセイの時点で加えられる0.5 μMのN-（2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドとの組合せであった。

10

【0603】

【表63】

活性表

実施例番号	DeIF508-CFTR-HRP EC ₅₀ (μM)	DeIF508-CFTR-HRP Amax %	MTECC24 CFHBEC- EC ₅₀ (μM)	MTECC24 CFHBEC- Amax %
1-1	2.01	421	0.015	91
1-2	2.44	136	0.045	89
1-3-1	4.18	65	NT	NT
1-3-2	2.99	260	NT	NT
1-4	3.97	260	0.437	59
1-5	3.96	179	0.312	94
1-6	1.31	765	0.002	87
1-7	2.83	109	0.040	54
1-8	2.38	165	0.006	46
2-1	2.36	668	0.005	97
2-2	1.33	561	0.002	59
2-3	0.46	337	0.005	79
2-4	1.29	808	0.010	91
2-5	3.02	213	0.007	66
2-6	4.56	34	0.131	62
2-7	0.73	389	0.016	63
2-8	0.54	716	0.063	60
2-9	2.57	253	0.103	121
2-10	1.81	327	0.003	56
2-11	2.59	286	0.020	77
2-12	1.53	604	0.008	78
2-13	4.61	119	NT	NT
2-14	2.78	319	0.031	75
2-15	0.94	284	0.003	101
2-16	2.52	642	0.012	101
2-17	0.73	503	0.004	90
2-18	1.58	597	0.021	91
2-19	2.61	326	0.061	120
2-20	2.54	354	0.198	122
2-21	3.39	252	0.093	99
2-22	2.24	674	0.017	90
2-23	1.85	330	0.004	66
2-24	1.27	591	0.005	62
2-25	1.44	661	0.001	89
2-26	1.41	500	0.006	89
2-27	2.58	181	0.070	104
2-28	0.53	429	0.049	83
2-29	0.87	626	0.063	76
2-30	1.79	243	0.023	69
2-31	3.25	96	0.421	89
2-32-1	3.35	537	0.012	78
2-32-2	1.9	283	NT	NT
2-33	3.96	114	0.066	46
2-34	1.1	366	0.015	57
2-35	2.42	235	0.108	76
2-36	2.09	432	0.044	152

20

30

40

【0604】

50

【表 6 4】

実施例番号	DeIF508-CFTR-HRP EC ₅₀ (μ M)	DeIF508-CFTR-HRP Amax %	MTECC24 CFHBEC- EC ₅₀ (μ M)	MTECC24 CFHBEC- Amax %
2-37	1.35	306	0.003	103
2-38	0.36	293	NT	NT
2-39	1.8	383	0.002	67
2-40	3.79	123	0.121	76
2-41	2.96	142	0.654	54
2-42	0.88	284	0.006	90
2-43	1.12	556	NT	NT
2-44	3.98	120	0.256	66
2-45	2.23	816	0.006	95
2-46	2.86	813	0.003	89
2-47	2.42	747	0.006	97
2-48	2.02	620	0.004	93
2-49	1.05	391	0.005	102
2-50	1.27	628	0.004	93
2-51	1.76	621	0.003	85
2-52	1.29	416	0.007	75
2-53	1.59	416	0.002	82
2-54	0.65	513	0.014	70
2-55	0.64	512	0.013	91
2-56	2.51	381	0.040	83
2-57	3.08	328	0.012	102
3-1	3.07	184	0.028	34
3-2	4.42	172	0.371	48
3-3-1	2.87	597	0.011	99
3-3-2	2.76	614	0.010	78
3-4	3.85	318	0.092	87
3-5	3.97	363	0.052	64
3-6	2.66	380	0.057	57
3-7	3.41	258	0.035	51
4-1	4.03	297	0.226	84
4-2	4.67	134	0.568	34
4-3	4.52	158	NT	NT
4-4	4.77	84	NT	NT
4-5	2.81	590	0.010	82
4-6	3.35	537	0.012	78
4-7	2.18	314	0.156	138
4-8	2.2	388	0.011	80
4-9	3.46	477	0.023	70
4-10	3.28	374	0.012	71
4-11	3.1	115	0.035	66
4-12	1.92	418	0.051	82
4-13	1.41	591	0.050	83
4-14	3.65	119	0.109	57
4-15	4.16	114	0.069	35
4-16	3.46	113	0.009	48
4-17	4.03	156	0.076	55
4-18	3.39	160	NT	NT
4-19	1.09	626	NT	NT
4-20	3.23	202	0.297	54
4-21	2.48	293	NT	NT

【 0 6 0 5 】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

実施例番号	DeIF508-CFTR-HRP EC ₅₀ (μ M)	DeIF508-CFTR-HRP Amax %	MTECC24 CFHBEC- EC ₅₀ (μ M)	MTECC24 CFHBEC- Amax %
4-22	3.67	453	0.012	62
4-23	4.16	292	0.167	138
4-24-1	3.62	295	NT	NT
4-24-2	3.00	249	NT	NT
5-1	1.95	503	0.016	88
5-2	1.58	313	0.099	62
5-3	0.75	286	NT	NT
5-4	2.06	376	NT	NT
5-5	2.05	242	0.071	94
5-6	1.77	280	NT	NT
5-7	1.38	279	NT	NT
5-8	2.48	371	0.006	57
5-9	3.11	298	0.076	87
5-10	1.21	416	0.026	114
5-11	2.18	371	0.020	68
5-12	2.47	204	NT	NT
5-13	2.08	513	NT	NT
5-14	2.15	196	0.050	43
5-15	2.54	361	NT	NT
5-16	0.42	294	0.007	79
6-1	3.87	230	0.153	67
6-2	2.18	289	NT	NT
6-3	2.78	507	NT	NT
6-4	0.33	525.5	NT	NT
6-5	0.37	519.2	NT	NT
6-6	2.07	462.3	0.668	110.6
6-7	0.76	445.7	0.116	203.9
6-8	0.21	428.1	NT	NT
6-9	1.28	382.1	0.289	107.4
6-10	2.67	349.6	1.441	79.2
6-11	1.18	311.4	0.261	113.6
6-12	2.71	297.3	0.852	111.4
6-13	2.55	284.6	NT	NT
6-14	3.24	276.4	NT	NT
6-15	2.94	214.9	NT	NT
7-1	0.49	445.3	0.132	203.8
7-2-1	1.42	674.5	0.289	214.4
7-2-2	0.88	382.3	NT	NT
7-3	1.02	794.4	0.132	135.1
7-4	0.44	840.2	NT	NT
7-5	0.88	492.8	NT	NT
7-6	0.85	408.5	NT	NT
7-7	0.59	357.4	NT	NT
7-8-1	1.00	535.5	NT	NT
7-8-2	1.02	248.0	NT	NT
7-9	2.05	299.7	0.345	120.3
7-10	1.67	367.3	0.356	115.5
7-11	1.26	445.9	0.197	154.0
7-12	1.09	528.9	0.195	152.6
7-13	1.29	542.8	0.213	81.1

【0606】

10

20

30

40

50

【表 6 6】

実施例番号	DeIF508-CFTR-HRP EC ₅₀ (μ M)	DeIF508-CFTR-HRP Amax %	MTECC24 CFHBEC- EC ₅₀ (μ M)	MTECC24 CFHBEC- Amax %
7-14	1.10	495.8	0.317	128.1
7-15	0.86	441.6	0.166	120.7
7-16	1.24	380.6	NT	NT
7-17	0.42	376.6	0.057	128.4
7-18-1	0.90	493.9	NT	NT
7-18-2	1.67	371.9	NT	NT
7-19	1.05	350.4	NT	NT
7-20	0.54	279.6	NT	NT
8-1	1.74	1025.8	0.373	197.2
9-1	1.06	646.8	0.294	206.5
9-2	0.60	365.9	NT	NT
9-3	1.35	587.8	NT	NT
9-4	0.75	835.3	NT	NT
9-5-1	0.96	93.6	NT	NT
9-5-2	0.33	678.4	NT	NT
9-6	0.91	388.4	NT	NT
9-7	0.58	471.9	0.123	131.1
9-8	4.04	203.5	NT	NT
9-9	1.65	1085.7	NT	NT
9-10	0.60	551.3	NT	NT
9-11	1.64	579.8	0.396	133.4
9-12	1.33	579.2	0.776	160.7
9-13	1.04	637.7	0.171	128.4
9-14	0.70	279.2	0.454	170.7
9-15	0.29	477.2	NT	NT
9-16	2.20	317.0	0.865	138.2
9-17	1.29	175.8	NT	NT
9-18	1.30	510.0	0.548	148.1
9-19	2.42	593.7	0.749	161.2
9-20	2.91	729.0	0.832	98.5
9-21	2.28	720.1	NT	NT
9-22	4.46	138.8	1.760	82.1
9-23	10.00	13.7	NT	NT
9-24	2.17	641.4	0.389	135.8
9-25	1.76	407.7	NT	NT
9-26	1.84	328.7	NT	NT
9-27	0.61	857.0	NT	NT
9-28	0.55	755.2	NT	NT
9-29	0.95	690.9	NT	NT
9-30	0.59	590.1	NT	NT
9-31	0.41	553.1	NT	NT
9-32	1.18	485.2	NT	NT
9-33	2.27	265.1	NT	NT
9-34	0.91	151.6	NT	NT
9-35	0.34	139.7	NT	NT
9-36	1.69	52.0	NT	NT
9-37	0.08	12.6	NT	NT
9-38	1.47	789.3	NT	NT
9-39-1	0.57	726.4	NT	NT
9-39-2	0.84	493.9	NT	NT

【 0 6 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

実施例番号	DeIF508-CFTR-HRP EC ₅₀ (μ M)	DeIF508-CFTR-HRP Amax %	MTECC24 CFHBEC- EC ₅₀ (μ M)	MTECC24 CFHBEC- Amax %
9-40	1.51	692.9	NT	NT
9-41	1.58	655.6	0.290	79.3
9-42	1.35	587.9	0.138	93.9
9-43-1	1.17	545.9	NT	NT
9-43-2	1.92	367.4	NT	NT
9-44	1.55	233.5	NT	NT
9-45	2.17	188.6	NT	NT
10-1	0.53	547.3	NT	NT
10-2	0.46	745.9	0.182	161.6
10-3	0.60	493.1	NT	NT
10-4	2.63	717.2	0.482	103.3
10-5	1.02	475.1	NT	NT
10-6	0.75	481.8	0.080	103.9
10-7	0.16	604.3	NT	NT
10-8	0.43	307.2	NT	NT
10-9	0.46	267.9	NT	NT
10-10	2.62	209.5	NT	NT
10-11	2.95	181.0	NT	NT
11-1-1	0.92	920.6	0.394	148.8
11-1-2	0.90	819.2	0.176	191.0
11-2-1	1.86	473.8	NT	NT
11-2-2	1.78	361.4	0.757	100.3
11-3-1	0.68	380.3	0.117	100.3
11-3-2	0.44	481.9	0.079	79.0
11-4-1	2.26	460.1	1.079	60.8
11-4-2	2.65	242.9	NT	NT

10

20

【0608】

上述される試験結果によって示されるように、本発明の化合物は、CFTR機能の調節によって、疾患、病態及び障害を処置するのに有用であり得；したがって、本発明の化合物（それに使用される組成物及び方法を含む）は、本明細書に記載される治療用途のための薬剤の製造に使用され得る。したがって、本発明の別の実施形態は、単独で又は少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせた本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる希釈剤又は担体を含む医薬組成物である。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2019/060801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P11/00 C07D213/73 C07D213/74 C07D401/04 C07D405/14 C07D413/04 C07D471/10 A61K31/4427 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) A61P C07D 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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/042316 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 8 March 2018 (2018-03-08) claims 1,29	1-38
A	US 2016/095858 A1 (MILLER MARK THOMAS [US] ET AL) 7 April 2016 (2016-04-07) claims 1,157; compounds 26,228,131,1321	1-38
A	WO 2017/173274 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 5 October 2017 (2017-10-05) abstract; claim 1	1-38
X,P	WO 2019/053634 A1 (ABBVIE S A R L [LU]; GALAPAGOS NV [BE]) 21 March 2019 (2019-03-21) claims 1,14	1-38
☐ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 February 2020		18/02/2020
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 Schuemaker, Anne

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/060801

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018042316 A1	08-03-2018	AR 109437 A1	28-11-2018
		AU 2017319430 A1	14-02-2019
		BR 112019003883 A2	18-06-2019
		CA 3031073 A1	08-03-2018
		CN 109641873 A	16-04-2019
		EA 201990609 A1	31-07-2019
		EP 3504194 A1	03-07-2019
		JP 2019530739 A	24-10-2019
		KR 20190040319 A	17-04-2019
		TW 201811766 A	01-04-2018
		US 2018072673 A1	15-03-2018
		US 2020002281 A1	02-01-2020
		UY 37379 A	23-03-2018
		WO 2018042316 A1	08-03-2018
US 2016095858 A1	07-04-2016	AU 2015328174 A1	27-04-2017
		BR 112017007167 A2	10-04-2018
		CA 2963792 A1	14-04-2016
		CL 2017000824 A1	19-01-2018
		CN 107690281 A	13-02-2018
		EP 3203840 A1	16-08-2017
		JP 2017530167 A	12-10-2017
		KR 20170064549 A	09-06-2017
		RU 2017115711 A	20-11-2018
		SG 10201902963P A	30-05-2019
		SG 11201702817S A	30-05-2017
		US 2016095858 A1	07-04-2016
		US 2018185364 A1	05-07-2018
		US 2019269683 A1	05-09-2019
		WO 2016057572 A1	14-04-2016
WO 2017173274 A1	05-10-2017	AU 2017240685 A1	01-11-2018
		CA 3019380 A1	05-10-2017
		EP 3436446 A1	06-02-2019
		US 2019055220 A1	21-02-2019
		WO 2017173274 A1	05-10-2017
WO 2019053634 A1	21-03-2019	US 2019077784 A1	14-03-2019
		WO 2019053634 A1	21-03-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 31/4427(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/551(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 487/10	
C 0 7 D 407/14 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 407/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 491/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 K 31/5386(2006.01)	C 0 7 D 491/08	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
	C 0 7 D 213/74	

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,N
E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,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,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホヤ, ラ ホヤ ビレッジ ドライブ 3 7 7 0
チェン, ベイ

(72)発明者

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホブキンス ドラ
イブ 1 0 6 7 5, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ジェノミクス,
インコーポレイテッド, ディービーエー ジェノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティ
ス リサーチ ファウンデーション

(72)発明者

エッブル, ロバート

アメリカ合衆国 9 2 0 7 5 カリフォルニア州, ソラーナ ビーチ # 1 3 9, サウス シエラ ア
ベニュー 4 2 9

(72)発明者

ハーディー, デ克蘭

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者

本田 絢子

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者

ラム, フィリップ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者

マリク, ハスネイン アハメド

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者

マイヤー, ファビオ

- (72)発明者 スイス国 バーゼル 4002, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
グエン, チュク ゴック
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドラ
イブ 10675, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノミクス イ
ンコーポレーテッド
- (72)発明者 オクラム, バルン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92121, サンディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドラ
イブ 10675, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノミクス イ
ンコーポレーテッド
- (72)発明者 パテル, セジャル
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ロドリゲス, ロドリゴ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92109, ユニット ビー サン ディエゴ, ジュウエル ス
トリート 4420
- (72)発明者 ショウ, ダンカン
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 シェン, ヤイピン
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ウー, バオゲン
アメリカ合衆国 92121 カリフォルニア州, サン ディエゴ ナンバー 5310, パルミラ
ドライブ 7665

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA03 AA04 BB02 BB07 CC02 CC04 CC08 CC10 CC15
CC16 CC18 EE01 EE02 FF01 FF05 GG01 GG03 HH04
4C055 AA01 BA03 BA39 BA46 BA52 BB17 CA01 DA01 FA15
4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB07 CC12 CC34 CC36 CC54 CC76
CC78 CC81 DD02 DD03 DD10 DD12 EE01
4C084 AA19 MA02 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA36 MA37 MA41
MA43 MA52 MA55 MA56 MA59 MA65 NA05 ZA612 ZB112 ZB352 ZC022
ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC54 BC73 CB02 CB22 GA02
GA07 GA08 GA09 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZB13 ZB21 ZC41

【要約の続き】

