

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-516932

(P2018-516932A)

(43) 公表日 平成30年6月28日 (2018. 6. 28)

| (51) Int.Cl.                         | F I            | テーマコード (参考)     |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|
| <b>C 0 7 D 213/81 (2006.01)</b>      | C 0 7 D 213/81 | C S P 4 C 0 5 0 |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>       | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1 4 C 0 5 5 |
| <b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>       | A 6 1 P 43/00  | 1 0 5 4 C 0 6 3 |
| <b>A 6 1 K 31/44 (2006.01)</b>       | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1 4 C 0 8 4 |
| <b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>     | A 6 1 K 45/00  | 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2017-562678 (P2017-562678)  
 (86) (22) 出願日 平成28年5月25日 (2016. 5. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年1月31日 (2018. 1. 31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/000821  
 (87) 国際公開番号 W02016/193812  
 (87) 国際公開日 平成28年12月8日 (2016. 12. 8)  
 (31) 優先権主張番号 62/169, 881  
 (32) 優先日 平成27年6月2日 (2015. 6. 2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

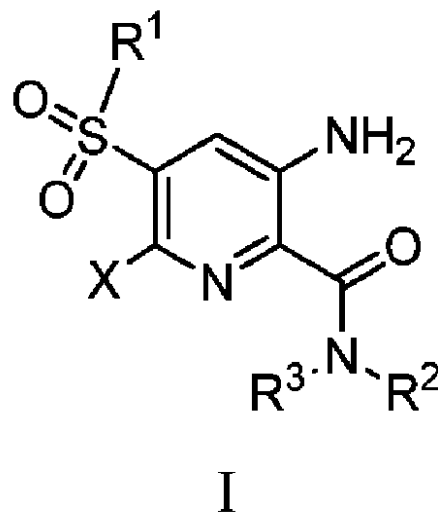
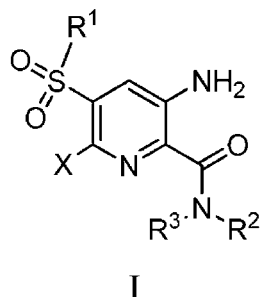
(71) 出願人 517331778  
 アッヴィ・エス・ア・エール・エル  
 ルクセンブルク国、2 4 4 9・ルクセンブ  
 ルク、プールパール・ロワイヤル・2 6  
 (71) 出願人 504064364  
 ガラパゴス・ナムローゼ・フェンノートシ  
 ャップ  
 Galapagos N. V.  
 ベルギー、ペー 2 8 0 0 メヘレン、ヘネ  
 ラール・デ・ウィッテラール・エル 1 1 番  
 、アー 3  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピリジンおよび使用方法

(57) 【要約】

本発明は、式 I の化合物



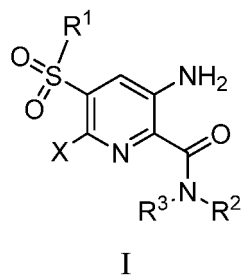
(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は本明細書において定義されている通りである。)を開示する。本発明は、  
 嚢胞性線維症の処置における化合物およびこの使用、こ  
 の生成方法、これを含む医薬組成物、および本発明の化  
 合物を投与することによる嚢胞性線維症を処置する方法  
 に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物または医薬として許容されるその塩

## 【化 1】



10

(式中、

X は、

H、

ハロ、

1 つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキル、

1 つ以上の独立して選択される

-OH、

C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、もしくは

-NR<sup>1 1 A</sup>R<sup>1 1 B</sup>

20

により置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、

-NR<sup>1 2 A</sup>R<sup>1 2 B</sup>、

1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよいシクロプロピル、

1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよいフェノキシ、または

1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよいフェニル

であり、

R<sup>1</sup> は、

1 つ以上の独立して選択される

-OH、

C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、もしくは

O、S および N からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 - 6 員の単環式複素環

により置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキル、

1 つ以上の独立して選択される R<sup>4</sup> 基により置換されていてもよいフェニル、

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を含む、N に連結している 4 - 6 員の単環式複素環であって、1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい単環式複素環、

フェニルに縮合した、N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を含む N に連結している 4 - 6 員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい単環式複素環、

1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル、または

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

であり、

R<sup>2</sup> は、

H、

1 つ以上の独立して選択される

-OH、

50

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

C<sub>1-4</sub> アルコキシ、

1つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ、

-C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ、もしくは

1つ以上の独立して選択される-OH、ハロもしくは C<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル

により置換されていてもよい C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリール、もしくは

1つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル、

1つ以上の

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロもしくは-OHにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されていてもよい C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されていてもよい単環式複素環、

フェニル環に縮合した、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい単環式複素環

10

20

30

40

50

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいスピロ環式複素環、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリアルであって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリアル、または、

-NH-C(=O)-R<sup>1-3</sup>

であり、

R<sup>3</sup>はHである、または

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>9</sup>基により置換されていてもよいアゼチジン環もしくはピロリジン環、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む7-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいスピロ環式複素環

を形成し、

R<sup>4</sup>はそれぞれ、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から独立して選択され、

R<sup>5</sup>はそれぞれ、

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

C<sub>1-4</sub>アルコキシ、

ハロ、または

-OH

により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から独立して選択され、

R<sup>6</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよく、

R<sup>7</sup>は、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ

により置換されていてもよいフェニル

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル

10

20

30

40

50

であり、

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  はそれぞれ、

H、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル

からなる群から独立して選択され、

$R^9$  はそれぞれ、

—OH、

ハロ、

—CN、

1つ以上の独立して選択される

—OH、

ハロ、または

$C_{1-4}$  アルコキシ

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

—C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>、および

O、S および N からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 4—6 員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

からなる群から独立して選択され、

$R^{10a}$  および  $R^{10b}$  はそれぞれ、H および  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から独立して選択され、

$R^{11a}$  および  $R^{11b}$  はそれぞれ、

H、および

$C_{1-4}$  アルキル

からなる群から独立して選択され、

$R^{12a}$  および  $R^{12b}$  は、

H、

$C_{1-4}$  アルキル、および

$C_{3-7}$  シクロアルキル

からなる群から独立して選択され、

$R^{13}$  は、独立して、1つ以上の独立して選択される

—OH、

ハロ、または

$C_{1-4}$  アルコキシ

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルである。 ) 。

#### 【請求項 2】

$R^1$  が、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

#### 【請求項 3】

$R^1$  が、N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含む、N に連結している 4—6 員の単環式複素環であって、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環である、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

#### 【請求項 4】

10

20

30

40

50

$R^1$  が  $-NR^6R^7$  である、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 5】

X が、H、ハロまたは無置換シクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 6】

$R^2$  が、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される、

フルオロ、

$C_{1-4}$  アルコキシ、

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、もしくは

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

または

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいフェニル

により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 7】

$R^2$  が、1 つまたは 2 つの -OH により置換されている  $C_{3-6}$  アルキルであって、1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または

1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロ、

1 つの  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい 1 つの  $C_{3-7}$  シクロアルキル

により置換されていてもよい 1 つの  $C_{1-4}$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 8】

$R^2$  が、1 つの置換基により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、置換基が、

$-C(=O)NR^8aR^8b$ 、

1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される、

-OH、

フルオロ、

1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される -OH、フルオロもしくは  $C_{1-4}$  ア

10

20

30

40

50

ルコキシにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル  
により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル  
により置換されていてもよい単環式複素環、

または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリールである、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項9】

$R^2$  が、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される-OH、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキルである、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項10】

$R^2$  が、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される-OH、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい単環式複素環である、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項11】

$R^2$  および  $R^3$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環またはピロリジン環を形成し、アゼチジンおよびピロリジンが、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^9$  基により置換されていてもよい、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項12】

$R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、アゼチジン環が、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^9$  基により置換されていてもよい、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項13】

$R^1$  が、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルであり、

$R^2$  が、1つ、2つまたは3つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される、

フルオロ、

$C_{1-4}$  アルコキシ、

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、もしくは

10

20

30

40

50

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

または

1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェニル

により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルである、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

#### 【請求項14】

R<sup>1</sup>が、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニルであり、

R<sup>2</sup>が、1つまたは2つの-OHにより置換されているC<sub>3-6</sub>アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または

1つ、2つもしくは3つのフルオロ、

1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい1つのC<sub>3-7</sub>シクロアルキル

により置換されていてもよい1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>アルキルである、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

#### 【請求項15】

R<sup>1</sup>が、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニルであり、

R<sup>2</sup>が、1つの置換基により置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルであり、置換基が、

-C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される、

-OH、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される-OH、フルオロもしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル

により置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む、4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリールである、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項16】

R<sup>1</sup>が、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニルであり、

R<sup>2</sup>が、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される-OH、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項17】

R<sup>1</sup>が、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニルであり、

R<sup>2</sup>が、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される-OH、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよい単環式複素環である、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項18】

R<sup>1</sup>が、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニルであり、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環またはピロリジン環を形成し、アゼチジンおよびピロリジンが、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基により置換されていてもよい、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項19】

R<sup>1</sup>が、N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含む、Nに連結している4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環であり、

R<sup>2</sup>が、1つの-OHにより置換されているC<sub>3-6</sub>アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>アルキルであり、C<sub>1-4</sub>アルコキシは、1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよい、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項20】

R<sup>1</sup>が、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり、

R<sup>2</sup>が、1つの-OHにより置換されているC<sub>3-6</sub>アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>アルキルであり、C<sub>1-4</sub>アルコキシは、1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよい、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

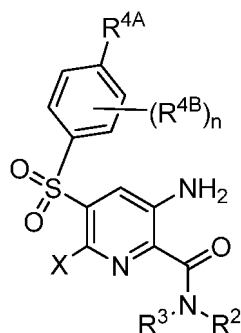
【請求項21】

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、水素である、

請求項1に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項22】

式 I - a である請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩  
【化 2】



I-a

10

(式中、

n は、0、1 または 2 であり、

R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または -OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> はそれぞれ、独立して、F または -OCF<sub>3</sub> であり、

X、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、請求項 1 において説明されている通りである。)

【請求項 23】

20

X が H である、請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 24】

n が、0 または 1 であり、

R<sup>4A</sup> が、F、CF<sub>3</sub> または -OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> が F である、

請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 25】

R<sup>2</sup> が、1 つまたは 2 つの -OH により置換されている C<sub>3</sub> - 6 アルキルであって、1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または

1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロ、

30

1 つの C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、もしくは

1 つ、2 つしくは 3 つの独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい 1 つの C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルにより置換されていてもよい 1 つの C<sub>1</sub> - 4 アルコキシによりさらに置換されていてもよい C<sub>3</sub> - 6 アルキルである、

請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 26】

R<sup>2</sup> が、1 つの -OH により置換されている C<sub>3</sub> - 6 アルキルであって、1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または 1 つの C<sub>1</sub> - 4 アルコキシによりさらに置換されていてもよい C<sub>3</sub> - 6 アルキルであり、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシは、1 つのシクロプロピル、または 1 つ、2 つしくは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、

40

請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 27】

R<sup>2</sup> が、1 つの -C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> により置換されている C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり、R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> は、H、1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキル、および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよいシクロプロピルからなる群から独立して選択される、

請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 28】

R<sup>2</sup> が、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、-OH また

50

は  $-\text{OCH}_3$  により置換されていてもよい  $\text{C}_3 - 6$  シクロアルキルである、  
請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 29】

$\text{R}^2$  が、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$  または  $-\text{OCH}_3$  により置換されていてもよい、

請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 30】

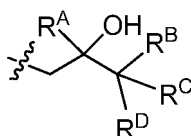
$\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が、これらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環を形成し、アゼチジン環が、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $\text{R}^9$  基により置換されていてもよい、

請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 31】

$\text{R}^2$  が、

【化 3】



であり、

式中、

$\text{R}^A$  が、 $\text{H}$  または  $\text{CH}_3$  であり、

$\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$  および  $\text{R}^D$  が  $\text{H}$  である、または

$\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$  および  $\text{R}^D$  がフルオロである、または

$\text{R}^B$  および  $\text{R}^C$  が  $\text{H}$  であり、 $\text{R}^D$  が、 $\text{C}_1 - 4$  アルコキシ、 $-\text{OCH}_2$  - シクロプロピルまたは  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$  である、

請求項 22 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 32】

$n$  が、0 または 1 であり、

$\text{R}^{4A}$  が、 $\text{F}$ 、 $\text{CF}_3$  または  $-\text{OCF}_3$  であり、

$\text{R}^A$  が、 $\text{H}$  であり、

$\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$  および  $\text{R}^D$  がフルオロである、または

$\text{R}^B$  および  $\text{R}^C$  が  $\text{H}$  であり、 $\text{R}^D$  が、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2$  - シクロプロピルまたは  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$  である、

請求項 31 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 33】

$\text{X}$  が、 $\text{H}$  であり、

$n$  が、0 であり、

$\text{R}^{4A}$  が  $\text{F}$  である、

請求項 31 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩。

【請求項 34】

3 - アミノ -  $\text{N}$  - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ -  $\text{N}$  - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - アミノ -  $\text{N}$  - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) - 5 - { [4 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) メタノン;

3-アミノ-N-[ (4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(1, 4-ジオキサ-2-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(モルホリン-4-イル) エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (4-フルオロフェニル) スルホニル] -N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(1-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[ (1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

rac-3-アミノ-N-[ (1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル] -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (4-フルオロフェニル) スルホニル] -N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[ (2R)-2-ヒドロキシプロピル] -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[ (2S)-2-ヒドロキシプロピル] -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-{[1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル] メチル} -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-{[1-(ヒドロキシメチル) シクロブチル] メチル} -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (4-フルオロフェニル) スルホニル] -N-[ (2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[ (2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン;

rac-3-アミノ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[3-(2-エトキシエトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-1-(4-メチルフェニル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-アミノ-N-[1-(エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-3, 3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソ

10

20

30

40

50

ブタン-2-イル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - [2 - (エチルアミノ) - 2-オキソエチル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - [(2S) - 1-アミノ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - (4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - [(3S) - 3-ヒドロキシブチル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - (3-ヒドロキシ-4-メトキシブチル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - (4-アミノ-4-オキソブタン-2-イル) - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

N<sup>2</sup> - [(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) カルボニル] - L-ロイシニアミド;

3-アミノ-N - [2-オキソ-2 - (プロパン-2-イルアミノ) エチル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - [2 - (シクロプロピルアミノ) - 2-オキソエチル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3 - (モルホリン-4-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

1 - [(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) カルボニル] アゼチジン-3-カルボニトリル;

1 - [(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) カルボニル] - N, N-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド;

3-アミノ-N - [(2R) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N - [(2S) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] - 5 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (アゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-フルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタ-6-イル) メタノン;

3-アミノ-N - [(2R) - 2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル] - 5 - { [4

10

20

30

40

50

- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-{[4-  
 (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホ  
 ニル}-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド  
 ;  
 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル) スルホニル]-N-(4, 4, 4-トリ  
 フルオロ-3-ヒドロキシブチル) ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル) エチル]  
 -5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボ  
 キキサミド;  
 rac-3-アミノ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3  
 -イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2  
 -カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)  
 フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 (3-アミノ-5-{[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジ  
 ン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スル  
 ホニル} ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジ  
 ン-2-イル)(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジ  
 ン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル]  
 メタノン;  
 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[2-(トリフ  
 ルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]  
 -5-{[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボ  
 キキサミド;  
 3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[2-(トリフルオ  
 ロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 rac-3-アミノ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピ  
 ラン-3-イル]-5-{[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリ  
 ジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-5-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) スルホニル]-N-  
 (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド  
 ;  
 (3-アミノ-5-{[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジ  
 ン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル]  
 メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジ  
 ン-2-イル)(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン  
 ;  
 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-5-{[4-(トリフル  
 オロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフ  
 ルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジ  
 ン-2-イル)(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

10

20

30

40

50

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-アミノ-N-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[シクロプロピル(2-メトキシエチル)スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イルスルホニル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -N- [2-オキソ-2- (プロパン-2-イルアミノ) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -N- [ (3S) -テトラヒドロフラン-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -N- [ (3R) -テトラヒドロフラン-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -N- [ (3S) -テトラヒドロフラン-3-イルメチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -N- [ (2R) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- { [1- (エトキシメチル) シクロブチル] メチル} -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3- (2, 2-ジフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル] メタノン;

3-アミノ-N- (trans-3-メトキシシクロブチル) -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナ-2-イル) メタノン;

3-アミノ-N- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- (3-メトキシプロピル) -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [2- (1-メチルシクロプロピル) エチル] -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタ-2-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-メチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

3-アミノ-N- (テトラヒドロフラン-3-イル) -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [ (3R) -テトラヒドロフラン-3-イル] -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-エチル-3-フルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;

3-アミノ-N- [3- (シクロプロピルメトキシ) -2-ヒドロキシプロピル] -5

10

20

30

40

50

ー { [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - { [ 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-5- { [ 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} - N - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - (プロパン-2-イルオキシ) プロピル] ピリジン-2-カルボキサミド ;

( 3 - アミノ-5 - { [ 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) ( 3 , 3 - ジメチルアゼチジン-1-イル) メタノン ;

3-アミノ-5- { [ 2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} - N - [ 2 - オキソ-2 - (プロパン-2-イルアミノ) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-5- [ ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル) (メチル) スルファモイル] - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-5- [ ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル) (メチル) スルファモイル] - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-5- [ ( 4 - メトキシベンジル) (メチル) スルファモイル] - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-5- (モルホリン-4-イルスルホニル) - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ ( 3 R) - テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル] - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ 2 - (フラン-2-イル) エチル] - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ ( 2 S) - 1 - ヒドロキシブタン-2-イル] - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル) - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ ( 3 S) - テトラヒドロフラン-3-イル] - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ ( 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル] - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ 2 - ( 1 , 3 - ジオキソラン-2-イル) エチル] - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- [ ( 2 S) - 1 - ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル] - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- ( 1 - オキサスピロ [ 4 . 5 ] デカ-3-イル) - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- ( 1 - オキサスピロ [ 4 . 4 ] ノナ-3-イル) - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- (オキセタン-3-イル) - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド ;

3-アミノ-N- ( 2 - シクロプロピルエチル) - 5 - { [ 4 - (トリフルオロメトキシ

10

20

30

40

50

シ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(メトキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

10

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

20

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルブチル)ピリジン-2-カルボキサミド;

30

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロポキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルブチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

40

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-N-[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[2-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロポキシ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホ

50

ニル} -N- [2-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロポキシ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

{3-アミノ-5-[ (4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-イル}[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-[ (2R) -2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-5-{[ (2R) -2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[ (3S) -3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[ (2S) -2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (3-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[ (4-フルオロベンジル) (メチル)スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-メチルブタン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

）フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-N-[4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(3-フルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-tert-ブチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]スルファモイル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2-メトキシエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メタノン；

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メタノン；

3-アミノ-N-[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メタノン；

3-アミノ-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{メチル[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]スルファモイル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}

10

20

30

40

50

ル} - N - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) プロピル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - N - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) オキセタン - 3 - イル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 S , 2 S ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ] - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

rac - 3 - アミノ - N - [ ( 3 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ] - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

rac - 3 - アミノ - 5 - { [ 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - N - [ ( 3 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 5 - { [ 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 5 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) スルホニル ] - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) プロピル ] - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 3 - メトキシプロピル ) - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( シクロプロピルメチル ) - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - ( 3 - tert - ブトキシ - 2 - ヒドロキシプロピル ) - 5 - { [ 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - 5 - [ メチル ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) スルファモイル ] - N - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ) ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

( 3 - アミノ - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - イル ) [ ( 2 S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] メタノン ;

3 - アミノ - N - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル ) - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - アミノ - N - [ ( 1 - ヒドロキシシクロプロピル ) メチル ] - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

( 3 - アミノ - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - イル ) [ ( 3 R , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] メタノン ;

3 - アミノ - N - [ ( 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ] - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - カルボキサミド ;

( 3 - アミノ - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - イル ) [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) アゼチジン - 1 - イル ] メタノン ;

( 3 - アミノ - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - イル ) [ 3 - ( メトキシメチル ) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル ] メタノン ;

( 3 - アミノ - 5 - { [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル } ピリジン - 2 - イル ) [ ( 2 R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ] メタノン ;

3 - アミノ - N - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ] - 5 - { [ 4 - ( ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[4-(プロパン-2-イルオキシ) フェニル] スルホニル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル) スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

10

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(トリフルオロメトキシ) エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

20

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ) プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-メチルフェニル) スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[4-(プロパン-2-イル) フェニル] スルホニル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-tert-ブチルフェニル) スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

30

3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-プロモ-5-[(4-フルオロフェニル) スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

40

3-アミノ-N-[(2R)-3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ) プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル) スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

50

[3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-イル] [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル] メタノン;

{3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-イル} [3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル] メタノン;

3-アミノ-N-[(3S, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(シクロペンチルスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(エチルスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(プロパン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)スルファモイル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)(メチル)スルファモイル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド;

1-[(3-アミノ-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロシアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-アミノ-N-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルホニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)スルファモイル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[シクロブチル(メチル)スルファモイル]-N-[(2S)-2-

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-6-メトキシ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-[(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド；

10

3-アミノ-6-(ジメチルアミノ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N'-(メトキシアセチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボヒドラジド；

20

3-アミノ-N'-(ヒドロキシアセチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボヒドラジド；

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-6-(2-メトキシエトキシ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-6-シクロプロピル-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

30

3-アミノ-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン；

40

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)メタノン；

3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；および

3-アミノ-6-プロモ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

50

## 【請求項 35】

治療有効量の請求項 1 に記載の式 I の化合物、または医薬として許容されるその塩を、  
医薬として許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物。

## 【請求項 36】

医薬において使用するための、請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬として許容される  
その塩、または請求項 34 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 37】

嚢胞性線維症の処置において使用するための、請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬と  
して許容されるその塩、または請求項 34 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 38】

対象において、嚢胞性線維症を処置するための方法であって、治療有効量の請求項 1 に  
記載の式 I の化合物、または医薬として許容されるその塩を、それを必要とする対象に投  
与するステップを含む方法。

## 【請求項 39】

請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の中和  
剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 40】

対象において、嚢胞性線維症を処置する方法であって、請求項 1 に記載の化合物または  
医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の中和を、それを必要とする対象に投与す  
るステップを含む方法。

## 【請求項 41】

請求項 1 に記載の化合物または医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の追加の  
治療剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 42】

追加の治療剤が、CFTR モジュレーターおよび CFTR 増幅剤からなる群から選択さ  
れる、請求項 41 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 43】

追加の治療剤が、CFTR モジュレーターである、請求項 41 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 44】

対象において、嚢胞性線維症を処置する方法であって、請求項 1 に記載の化合物または  
医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の追加の治療剤を投与するステップを含む  
方法。

## 【請求項 45】

追加の治療剤が、CFTR モジュレーターおよび CFTR 増幅剤からなる群から選択さ  
れる、請求項 44 に記載の方法。

## 【請求項 46】

追加の治療剤が CFTR モジュレーターである、請求項 44 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、すべての目的のために、この全体が参照により本明細書に組み込まれている  
、2015 年 6 月 2 日出願の米国仮特許出願第 62 / 169, 881 号の優先権を主張す  
る。

## 【0002】

本発明は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子 (CFTR) により媒介および  
モジュレートされる疾患および状態を処置するのに有用な、CFTR タンパク質のモジュ  
レーターである置換ピリジン化合物に関する。本発明また、本発明の化合物を含有する組  
成物、これらの調製方法およびこれを使用する処置方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

A B Cトランスポーターは、これらの特異的活性のために、細胞のアデノシン三リン酸 (A T P) に結合して使用する、幅広い薬理学的作用剤 (例えば薬物、外因性化学物質、陰イオンなど) の輸送を調節する相同性膜トランスポータータンパク質のファミリーである。これらのトランスポーターの一部は、化学治療剤から悪性がん細胞を防御して、多剤耐性タンパク質 (M D R 1 - P グリコタンパク質、または多剤耐性タンパク質 M R P 1 のようなもの) として作用することが見いだされた。これまで、この配列同一性および機能に基づいて、7つのファミリーに分類される、48個のA B Cトランスポーターが特定されている。

#### 【0004】

A B Cトランスポーターは、身体内の様々な重要な生理学的役割を調節することにより、有害な環境化合物からの保護をもたらし、したがって、トランスポーターの欠損に関連する疾患、細胞外への薬物輸送、およびA B Cトランスポーター活性のモジュレートが有益となり得る他の疾患を処置するための重要な薬物標的となる可能性を示す。

#### 【0005】

c A M P / A T P 媒介性陰イオンチャネルであるC F T Rは、疾患に一般に関連するA B Cトランスポーターファミリーのメンバーの1つであり、これは、陰イオン流出の膜通過、ならびに他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性を調節する吸収および分泌上皮細胞を含めた、様々な細胞のタイプにおいて発現する。上皮細胞におけるC F T Rの活性は、呼吸組織および消化組織を含めた、身体全体の電解質輸送の維持にとって必須である (Q u i n t o n , P . M . , 1990年. C y s t i c f i b r o s i s : a d i s e a s e i n e l e c t r o l y t e t r a n s p o r t . F A S E B J . 4 巻、2709-2717頁)。

#### 【0006】

C F T Rをコードする遺伝子が特定されて、配列決定された (K e r e m , B . , R o m m e n s , J . M . , B u c h a n a n , J . A . , M a r k i e w i c z , D . , C o x , T . K . , C h a k r a v a r t i , A . , B u c h w a l d , M . , T s u i , L . C . , 1989年. I d e n t i f i c a t i o n o f t h e c y s t i c f i b r o s i s g e n e : g e n e t i c a n a l y s i s . S c i e n c e 245巻、1073-1080頁)。C F T Rは、それぞれが、6つの膜貫通ヘリックスおよびスクレオチド結合ドメインを含有する、膜貫通ドメインの縦列反復から構成されるタンパク質をコードする約1480個のアミノ酸を含む。一对の膜貫通ドメインは、チャネル活性および細胞輸送を調節する複数のリン酸化部位を有する、大きな、極性の調節 (R) ドメインによって連結されている。

#### 【0007】

嚢胞性線維症 (C F) は、C F T Rにおいて変異を誘発するこうした遺伝子中の欠陥によって引き起こされる。嚢胞性線維症は、ヒトにおける最も一般的な致死性の遺伝性疾患であり、白人個体の約0.04%が罹患しており (B o b a d i l l a , J . L . , M a c e k , M . , J r , F i n e , J . P . , F a r r e l l , P . M . , 2002年. C y s t i c f i b r o s i s : a w o r l d w i d e a n a l y s i s o f C F T R m u t a t i o n s - c o r r e l a t i o n w i t h i n c i d e n c e d a t a a n d a p p l i c a t i o n t o s c r e e n i n g . H u m . M u t a t . 19巻、575-606頁. d o i : 10.1002/humu.10041)、例えば、米国において、2,500名の幼児あたり約1名が罹患しており、最大で1000万人が、明白な疾病の影響なしに、遺伝子欠損の単一コピーを保持している。さらに、この遺伝子の単一のコピーを有する対象は、コレラ、および下痢に起因する脱水に対する耐性が高いことを示す。この作用は、集団内にC F 遺伝子の度数が比較的高いことの説明となる。

#### 【0008】

対照的に、C F 関連遺伝子のコピーを2つ有する個体は、慢性肺感染を含めた、C F の衰弱性影響および致死的影响を受ける。

10

20

30

40

50

## 【0009】

嚢胞性線維症患者において、内因性呼吸上皮CFTRにおける変異は、肺および他の組織内の上皮細胞に、塩化物イオンおよび炭酸水素イオンの透過をもたらすことができず、従って、頂端陰イオン分泌 (apical anion secretion) の低下、ならびにイオンおよび流体輸送の攪乱をもたらす。陰イオン輸送のこうした低下は、CF患者において、肺における粘液および病原体の蓄積増加を引き起こし、これらは、最終的に死亡を引き起こす微生物感染を誘発する。

## 【0010】

呼吸器疾患に加えて、CF患者はまた、処置されないで放置した場合、死亡に至る胃腸管の問題および肝機能不全も罹患する。さらに、嚢胞性線維症を有する女性対象は生殖能力が低下する一方、嚢胞性線維症を有する男性は不妊となる。

10

## 【0011】

変異を引き起こす様々な疾患が、CF染色体のCFTR遺伝子の配列分析により特定された (Kerem, B.、Rommens, J. M.、Buchanan, J. A.、Markiewicz, D.、Cox, T. K.、Chakravarti, A.、Buchwald, M.、Tsui, L. C.、1989年、Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245巻、1073-1080頁)。最も一般的なCF変異 (約90%のCF患者のうち、少なくとも1つのアレル中に存在する。) であり、嚢胞性線維症の症例の約70%において発生する、 $\Delta F508$ -CFTRは、フェニルアラニン508の単一アミノ酸の欠失を含んでいる。この欠失は、新生タンパク質が正しくフォールディングするのを妨害し、ひいては、このタンパク質は、小胞体 (ER) から出て、形質膜に向かうことができず、次に、迅速に分解される。この結果、膜に存在するチャネル数は、野生型CFTRを発現する細胞における場合よりもはるかに少ない。損なわれた輸送に加えて、上記変異は、不完全なチャネルゲーティングを生じる。実際に、 $\Delta F508$ -CFTRが、低温 (27℃) でのレスキューによって、cAMP活性化塩化物イオンチャネルとして機能することができる、細胞の形質膜に到達することが可能となる場合でさえも、この活性は、WT-CFTRと比べて、かなり低下している (Pasyk, E. A.、Foskett, J. K.、1995年、Mutant ( $\delta F508$ ) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator  $Cl^-$  Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270巻、12347-12350頁)。

20

30

## 【0012】

チャネル調節またはチャネルコンダクタンスを改変する、より低い出現率を有する他の変異も特定された。チャネル調節変異体の場合、変異タンパク質は、適切に輸送され、形質膜に局在するが、活性化もされ得ないし、塩化物イオンチャネルとして機能することができない (例えば、ヌクレオチド結合ドメイン内に位置するミスセンス変異)。これらの変異の例は、G551D、G178RおよびG1349Dである。塩化物イオンコンダクタンスに影響を及ぼす変異は、細胞膜に正しく輸送されるが、塩化物イオン流の低下を生じるCFTRタンパク質を有しており (例えば、膜貫通ドメイン内に位置するミスセンス変異)、これらの変異の例は、R117HおよびR334Wである。

40

## 【0013】

嚢胞性線維症に加えて、CFTR活性のモジュレートは、CFTRにおける変異によって直接的に引き起こされない他の疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、ドライアイ疾患およびシェーグレン症候群にとって有益となり得る。

## 【0014】

COPDは、粘液分泌過多、細気管支炎および気腫による、進行性の非可逆的な空気流制限によって特徴づけられる。COPDに一般的な粘液分泌過多および粘膜纖毛クリアラ

50

ンスの障害の、可能性がある処置は、変異型または野生型CFTRのアクチベーターを使用することにより得る。特に、CFTRを通過する陰イオン分泌の増加は、気道表面流体への流体輸送を容易にして粘液を湿らせ、繊毛周囲の流体粘度を最適化することができる。この結果生じた粘膜繊毛クリアランスの増強は、COPDに関連する症状の軽減の一助になると思われる。

#### 【0015】

ドライアイ疾患は、涙液生成の低下および異常な涙膜脂質、タンパク質およびムチンプロファイルによって特徴づけられる。多数の要因がドライアイ疾患を引き起こす恐れがあり、これらの要因の一部として、年齢、関節炎、眼のレーシック手術、化学的／熱的火傷、投薬、アレルギー、ならびに嚢胞性線維症およびシェーグレン症候群（Sjogren's syndrome）のような疾患が挙げられる。CFTRによる陰イオン分泌の増加は、角膜内皮細胞および眼を取り囲む分泌腺からの流体輸送を高めて、角膜水和を最終的に改善し、こうして、ドライアイ疾患に関連する症状を緩和するのを助ける。シェーグレン症候群は、免疫系が、眼、口、皮膚、呼吸組織、肝臓、膣および腸を含めた身体全体の水分生成腺を攻撃する自己免疫疾患である。結果として発生する症状としては、眼、口および膣の乾燥、ならびに肺疾患が挙げられる。シェーグレン症候群はまた、関節リウマチ、全身性ループス、全身性硬化症および多発性筋炎／皮膚筋炎にも関連している。この疾患の原因は、欠陥タンパク質の輸送にあると考えられており、この処置選択肢は限られている。結果として、CFTR活性のモジュレートが、様々な臓器の水和を助け、この関連症状を高める一助となり得る。

#### 【0016】

CFに加えて、ΔF508-CFTRにより誘発される欠陥タンパク質の輸送は、幅広い範囲の他の疾患、特に、小胞体（ER）の機能欠陥により、CFTRタンパク質が細胞を出るのが阻止される、および／またはミスフォールディングされたタンパク質が分解されるかのどちらかとなり得る疾患の基礎となることが示された（Morello, J. - P., Bouvier, M., Petaja-Repo, U. E., Bichet, D. G., 2000年. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21巻、466-469頁. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3; Shastry, B. S., 2003年. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem Int. 43巻、1-7頁. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1; Zhang, W., Fujii, N., Naren, A. P., 2012年. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for the rapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4巻、329-345頁. doi:10.4155/fmc.12.1)。

#### 【0017】

いくつかの遺伝的疾患は、グリカノシスCDGタイプ1、遺伝性気腫（α-1-抗トリプシン（PiZ変異体））、先天性甲状腺機能亢進症、骨形成不全症（タイプI、IIまたはIVプロコラーゲン）、遺伝性低フィブリノーゲン血症（フィブリノーゲン）、ACT欠損症（α-1-抗キモトリプシン）、尿崩症（DI）、ニューロフィシン性DI（バソプレッシンホルモンN2-受容体）、腎性DI（アクアポリンII）、シャルコーマリーートゥース症候群（末梢ミエリンタンパク質22）、ペリツェウスーメルツバッハー病のようなCFにおいてCFTRに観察される欠陥に相当するERプロセシングの欠陥、アルツハイマー病（APPおよびプレセニリン）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、ピック病のような神経変性疾患、ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調I型、球脊髄性筋萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubal pallidoluysian）および筋強直性ジストロフィーのようないくつかのポ

リグルタミン神経障害、ならびに遺伝性クロイツフェルトーヤコブ病（プリオンタンパク質プロセッシング欠陥）、ファブリー病（リソソーム $\alpha$ -ガラクトシダーゼA）、ストロイスラー-シャインカー症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ疾患およびシェーグレン症候群のような海綿状脳症が関連している。

#### 【0018】

CFTRの活性の上方調節に加えて、CFTRモジュレーターによる陰イオン分泌の低下は、分泌性下痢の処置に有益となることがあり、この場合、上皮水分輸送は、分泌促進物質である活性化塩化物イオンの輸送の結果として、劇的に向上する。この機構には、cAMPの増加およびCFTRの刺激が必要とされる。

#### 【0019】

この原因に関わらず、過剰の塩化物イオンの輸送がすべての下痢に観察され、脱水、アシドーシス、成長障害および死亡に至る。急性および慢性下痢は、依然として世界中の主要な医療的問題となり続けており、栄養失調の重要な要因であり、5歳未満の児童では死に至る（5,000,000名の死亡／年）。さらに、慢性炎症性腸疾患（IBD）および／または後天性免疫不全症候群（AIDS）を有する患者において、下痢は危険な状態である。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0020】

【非特許文献1】Quinton, P. M.、1990年. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. FASEB J. 4巻、2709-2717頁

【非特許文献2】Kerem, B.、Rommens, J. M.、Buchanan, J. A.、Markiewicz, D.、Cox, T. K.、Chakravarti, A.、Buchwald, M.、Tsui, L. C.、1989年. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 245巻、1073-1080頁

【非特許文献3】Bobadilla, J. L.、Macek, M. , Jr、Fine, J. P.、Farrell, P. M.、2002年. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. Hum. Mutat. 19巻、575-606頁. doi:10.1002/humu.10041

【非特許文献4】Pasyk, E. A.、Foskett, J. K.、1995年. Mutant ( $\delta F508$ ) Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl<sup>-</sup> Channel Is Functional When Retained in Endoplasmic Reticulum of Mammalian Cells. J. Biol. Chem. 270巻、12347-12350頁

【非特許文献5】Morello, J. -P.、Bouvier, M.、Petaja-Repo, U. E.、Bichet, D. G.、2000年. Pharmacological chaperones: a new twist on receptor folding. Trends Pharmacol. Sci. 21巻、466-469頁. doi:10.1016/S0165-6147(00)01575-3

【非特許文献6】Shastri, B. S.、2003年. Neurodegenerative disorders of protein aggregation. Neurochem Int. 43巻、1-7頁. doi:10.1016/S0197-0186(02)00196-1

【非特許文献7】Zhang, W.、Fujii, N.、Naren, A. P.、2012年. Recent advances and new perspectives

10

20

30

40

50

in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. Future Med. Chem. 4巻、329-345頁  
doi:10.4155/fmc.12.1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

したがって、CFTRをモジュレートすることができる新規化合物が必要とされている。特に、本発明は、嚢胞性線維症を処置するためのCFTRモジュレーターとして作用することができる化合物を開示する。本発明はまた、これらの化合物の調製方法、これらの化合物を含む医薬組成物、および本発明の化合物を投与することによる嚢胞性線維症の処置方法も提供する。

10

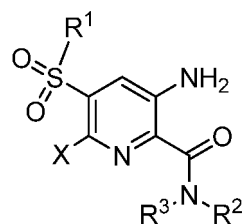
【課題を解決するための手段】

【0022】

一態様において、本発明は、式Iの化合物

【0023】

【化1】



20

I

(式中、

Xは、

H、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル、

30

1つ以上の独立して選択される

-OH、

C<sub>1</sub>-4アルコキシ、もしくは

-NR<sup>11A</sup>R<sup>11B</sup>

により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ、

-NR<sup>12A</sup>R<sup>12B</sup>、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいシクロプロピル、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェノキシ、または

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェニル

であり、

40

R<sup>1</sup>は、

1つ以上の独立して選択される

-OH、

C<sub>1</sub>-4アルコキシ、もしくは

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環

により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む、Nに連結している4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択

50

される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環、

フェニルに縮合した、N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含むNに連結している4-6員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環、

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、または

—NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

であり、

R<sup>2</sup> は、

10

H、

1つ以上の独立して選択される

—OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

$C_{1-4}$  アルコキシ、

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

20

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、

—C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

1つ以上の独立して選択される

—OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1つ以上の独立して選択される—OH、ハロもしくは  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル

30

により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される

—OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

40

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリアルであって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリアル、もしくは

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、

1つ以上の

—OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロもしくは—OHにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、もしくは

50

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい単環式複素環、

フェニル環に縮合した、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいスピロ環式複素環、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリール、または、

-NHC(=O)  $R^{13}$

であり、

$R^3$  はHである、または

$R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、

1つ以上の独立して選択される  $R^9$  基により置換されていてもよいアゼチジン環もしくはピロリジン環、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む7-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいスピロ環式複素環

を形成し、

$R^4$  はそれぞれ、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から独立して選択され、

$R^5$  はそれぞれ、

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

$C_{1-4}$  アルコキシ、

ハロ、または

-OH

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から独立して選択され、

$R^6$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $C_{3-7}$  シクロアルキルは、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよく、

$R^7$  は、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

10

20

30

40

50

- 1つ以上の独立して選択される  
ハロ、  
1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、  
もしくは  
1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ  
により置換されていてもよいフェニル、  
1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、  
または  
O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環  
により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル  
であり、  
 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  はそれぞれ、  
H、  
1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および  
1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル  
からなる群から独立して選択され、  
 $R^9$  はそれぞれ、  
-OH、  
ハロ、  
-CN、  
1つ以上の独立して選択される  
-OH、  
ハロ、または  
 $C_{1-4}$  アルコキシ  
により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、  
1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、  
1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、  
-C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>、および  
O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環  
からなる群から独立して選択され、  
 $R^{10a}$  および  $R^{10b}$  はそれぞれ、Hおよび  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から独立して選択され、  
 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  はそれぞれ、  
H、および  
 $C_{1-4}$  アルキル  
からなる群から独立して選択され、  
 $R^{12a}$  および  $R^{12b}$  は、  
H、  
 $C_{1-4}$  アルキル、および  
 $C_{3-7}$  シクロアルキル  
からなる群から独立して選択され、  
 $R^{13}$  は、独立して、1つ以上の独立して選択される

—OH、  
ハロ、または  
C<sub>1</sub>—<sub>4</sub> アルコキシ

により置換されていてもよい C<sub>1</sub>—<sub>4</sub> アルキルである。) を提供する。

【0024】

本発明の別の態様は、本発明の化合物および医薬用担体を含む医薬組成物に関する。このような組成物は、通常、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子の活性に関連する状態および障害を処置または予防するための治療レジメンの一部として、本発明の方法に従って投与され得る。特定の態様において、本医薬組成物は、本発明の化合物と組み合わせて使用するのに好適な、さらなる治療活性成分をさらに含むことができる。さらに特定の態様において、さらなる治療活性成分は、嚢胞性線維症を処置するための薬剤である。

10

【0025】

さらに、本明細書において開示されている医薬組成物および処置方法に有用な本発明の化合物は、調製されたままの状態として医薬として許容されて、使用される。

【0026】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物における、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子の活性に関連する状態および障害を処置または予防するための方法に関する。より詳細には、本方法は、嚢胞性線維症、シェーグレン症候群、膵機能不全、慢性閉塞性肺疾患または慢性閉塞性気道疾患に関連する状態および障害を処置または予防するのに有用である。したがって、本発明の化合物および組成物は、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子によりモジュレートされた疾患を処置または予防するための医薬として有用である。

20

【0027】

本化合物、本化合物を含む組成物、本化合物を作製する方法、ならびに本化合物を投与することにより状態および障害を処置または予防する方法が、本明細書にさらに記載されている。

【0028】

特定の態様において、本発明の化合物は、嚢胞性線維症の処置に使用のために提供される。特定の態様において、本発明の化合物は、クラス I、II、III、IV および／または VI 変異によって引き起こされる嚢胞性線維症の処置に使用するために提供される。

30

【0029】

本発明はまた、本発明の化合物、および医薬において使用するのに好適な医薬用担体を含む医薬組成物を提供する。特定の態様において、本医薬組成物は、嚢胞性線維症の処置における使用のためのものである。

【0030】

本発明のこれらの目的および他の目的が、以下の段落に記載されている。これらの目的は、本発明の範囲を縮小するものと見なされるべきではない。

【発明を実施するための形態】

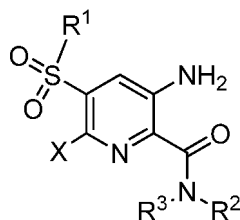
【0031】

式 I の化合物

40

【0032】

## 【化 2】



I

(式中、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、上記の課題を解決するための手段および以下の発明を実施するための形態において定義されている。) が、本明細書に記載されている。さらに、このような化合物を含む組成物、ならびにこのような化合物および組成物を使用する、状態および障害を処置するための方法も含まれる。

10

## 【0033】

本明細書において含まれている化合物は、本明細書における任意に置換基または式において、2回以上、出現する1つ以上の可変基を含有してもよい。出現毎の可変基の定義は、別に出現する場合におけるその定義と独立している。さらに、置換基の組合せは、このような組合せが安定な化合物となる場合だけ許容可能である。安定な化合物とは、反応混合物から単離することができる化合物である。

## 【0034】

20

定義

本明細書および特許請求の範囲において使用する場合、単数形「a」、「an」および「the」は、そうでないことが内容から明白である場合を除き、複数も含むことに留意されたい。したがって、例えば、「化合物」と言う場合、単一化合物、および1つ以上の同一または異なる化合物が含まれ、「医薬として許容される担体」と言う場合、単一の医薬として許容される担体、および1つ以上の医薬として許容される担体を意味するなどである。

## 【0035】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、特に逆が指定されていない限り、以下の用語は、本明細書と共に以下に提示されている意味を有する。

30

## 【0036】

用語「アルコキシ」は、本明細書において使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に結合している、本明細書において定義されているアルキル基を意味する。アルコキシの代表例には、以下に限定されないが、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、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシが含まれる。一部の例において、アルコキシ部分中の炭素原子数は、接頭語「C<sub>x-y</sub>」によって示され、xは、この置換基中の炭素原子の最小数であり、yは最大数である。したがって、例えば「C<sub>1-6</sub> アルコキシ」は、1から6個の炭素原子を含有するアルコキシ置換基を意味し、「C<sub>1-4</sub> アルコキシ」は、1から4個の炭素原子を含有するアルコキシ置換基を意味する。

40

## 【0037】

用語「アルキル」は、本明細書において使用する場合、飽和の直鎖または分岐炭化水素鎖基を意味する。一部の例において、アルキル部分中の炭素原子数は、接頭語「C<sub>x-y</sub>」によって示され、xは、この置換基中の炭素原子の最小数であり、yは最大数である。したがって、例えば「C<sub>1-6</sub> アルキル」は、1から6個の炭素原子を含有するアルキル置換基を意味し、「C<sub>1-4</sub> アルキル」は、1から4個の炭素原子を含有するアルキル置換基を意味する。アルキルの例には、以下に限定されないが、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、n-ヘキシル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,1-ジメチルプロピル

50

、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1-エチルプロピル、および1, 2, 2-トリメチルプロピルが含まれる。

#### 【0038】

用語「C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>シクロアルキル」は、本明細書において使用する場合、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを意味し、これらのそれぞれは、特に示さない限り、置換されていてもよい。

#### 【0039】

用語「C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル」は、本明細書において使用する場合、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを意味し、これらのそれぞれは、10

#### 【0040】

用語「C<sub>4</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル」は、本明細書において使用する場合、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを意味し、これらのそれぞれは、特に示さない限り、置換されていてもよい。

#### 【0041】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、本明細書において使用する場合、クロロ (Cl)、  
、プロモ (Br)、ヨード (I) およびフルオロ (F) を意味する。

#### 【0042】

用語「単環式複素環」または「単環式複素環式」は、本明細書において使用する場合、20  
3員、4員、5員、6員、7員または8員の完全に飽和な単環式炭素環式環を意味し、1  
個以上の炭素環原子が、O、NおよびSからなる群から独立して選択されるヘテロ原子に  
より置きかえられている。3員および4員の単環式複素環は、1個の炭素環原子が、O、  
NおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子によって置きかえられている。5員、6  
員、7員および8員の単環式複素環は、1個、2個または3個の炭素環原子が、O、Nお  
よびSからなる群から選択されるヘテロ原子によって置きかえられている。5員の単環式  
複素環の例には、環中に、1個のO；1個のS；1個のN；2個のN；3個のN；1個の  
Sおよび1個のN；1個のSおよび2個のN；1個のOおよび1個のN；または1個のO  
および2個のNを含有するものが含まれる。5員の単環式複素環式基の非限定例には、1  
、3-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル  
、ジヒドロチエニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル、イソオ  
キサゾリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、2-ピロリニル、3-  
ピロリニル、チアゾリニル、およびチアゾリジニルが含まれる。6員の単環式複素環 (m  
onocyclic heterocyclic) の例には、環中に、1個のO；2個の  
O；1個のS；2個のS；1個のN；2個のN；3個のN；1個のS、1個のOおよび1  
個のN；1個のSおよび1個のN；1個のSおよび2個のN；1個のSおよび1個のO；  
1個のSおよび2個のO；1個のOおよび1個のN；ならびに1個のOおよび2個のNを  
含有するものが含まれる。6員の単環式複素環式基の例には、テトラヒドロピラニル、ジ  
ヒドロピラニル、1, 4-ジオキサニル、1, 4-ジチアニル、ヘキサヒドロピリミジン  
、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル  
、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、チオキサニルおよびトリチアニルが  
含まれる。単環式複素環の代表例には、以下に限定されないが、アゼチジニル、アゼパニ  
ル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、1  
、3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチ  
アゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホ  
リニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニ  
ル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジ  
ニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、テ  
トラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、  
チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、チオピラニル、およびトリチアニル  
40  
50

が含まれる。

【0043】

用語「4-6員の単環式複素環」または「4-6員の単環式複素環式」は、本明細書において使用する場合、本明細書の上において定義されている、4員、5員または6員の単環式複素環を意味する。4-6員の単環式複素環の非限定例には、アゼチジニル、オキセタニル、1,3-ジオキサニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルおよびモルホリニルが含まれる。

【0044】

用語「3-6員の単環式複素環」または「3-6員の単環式複素環式」は、本明細書において使用する場合、本明細書の上において定義されている、3員、4員、5員または6員の単環式複素環を意味する。3-6員の単環式複素環の非限定例には、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルおよびモルホリニルが含まれる。

【0045】

用語「5-11員のスピロ複素環」は、本明細書において使用する場合、3-6員の単環式複素環であって、3-6員の単環式複素環の同一炭素原子上の2つの置換基が、前記炭素原子と一緒にあって、第2の環系を形成し、第2の環系が、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたは3-6員の単環式複素環となる、3-6員の単環式複素環を意味する。5-11員のスピロ複素環の例には、以下に限定されないが、1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-イルおよび1-オキサスピロ[4.5]デカン-3-イルが含まれる。

【0046】

用語「7-11員のスピロ複素環」は、本明細書において使用する場合、4-6員の単環式複素環であって、4-6員の単環式複素環の同一炭素原子上の2つの置換基が、前記炭素原子と一緒にあって、第2の環系を形成し、第2の環系が、C<sub>4-6</sub>シクロアルキルまたは4-6員の単環式複素環となる、4-6員の単環式複素環を意味する。7-11員のスピロ複素環の具体的な例は、6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノニル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクチルおよび2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチルである。

【0047】

単環式複素環およびスピロ複素環は、置換されていてもよい例示的な環を含めて、特に示さない限り、環系内に含まれている任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して、親分子部分に結合している。複素環内の窒素原子は、任意選択的に酸化されていてもよく、または任意選択的に四級化されていてもよい。

【0048】

用語「5-6員の単環式ヘテロアリアル」は、本明細書において使用する場合、5員または6員の単環式芳香族環構造であって、1個以上の環炭素原子が、O、NおよびSからなる群から独立して選択されるヘテロ原子により置き換えられている、5員または6員の単環式芳香族環構造を意味する。5員環は、2つの二重結合を含有する。5員環はまた、OおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有していてもよく、または1個、2個、3個もしくは4個の窒素原子、および任意選択的に、1個の酸素原子もしくは1個の硫黄原子を含有していてもよい。6員環は、3つの二重結合、および1個、2個、3個または4個の窒素原子を含有する。5-6員の単環式ヘテロアリアルは、以下に限定されないが、フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、1,3-オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、1,3-チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、およびトリアジニルが含まれる。5-6員の単環式ヘテロアリアルは、例示的な環を含めて、特に示さない限り、置換されていてもよく、環系内に含まれている任意の置換可能な炭素原子または任意の置換可能な窒素原子を介して、親分子部分に結合している。ヘテロアリアル環中の窒素原子は、任意選択的に酸化されてい

10

20

30

40

50

もよく、任意選択的に四級化されていてもよい。

【0049】

用語「フェノキシ」は、本明細書において使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に結合している、フェニルを意味する。

【0050】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書において使用する場合、窒素（N）、酸素（O）または硫黄（S）を意味する。

【0051】

用語「放射標識」とは、少なくとも1個の原子が、放射活性原子または放射活性同位体である、本発明の化合物を指し、この場合、放射活性原子または同位体は、ガンマ線またはエネルギー粒子、例えばアルファ粒子もしくはベータ粒子、または陽電子を自発的に放出する。このような放射活性原子の例には、以下に限定されないが、 $^3\text{H}$ （トリチウム）、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{123}\text{I}$  および  $^{125}\text{I}$  が含まれる。

【0052】

ある部分が「置換されている」として記載される場合、非水素基が、この部分の任意の置換可能な原子の水素基の代わりに存在している。したがって、例えば、置換されている複素環部分は、少なくとも1つの非水素基がこの複素環上の水素基の代わりに存在している、複素環部分である。ある部分上に2つ以上の置換が存在している場合、各非水素基は、同一であってもよく、または異なってもよいことを認識すべきである（特に明記しない限り）。

【0053】

ある部分が、「置換されていてもよい」として記載されている場合、この部分は、（1）置換されていない、または（2）置換されているかのどちらかとすることができる。ある部分が、最大となる特定の数の非水素基により置換されていてもよいと記載されている場合、この部分は、（1）置換されていない、または（2）最大となるこの特定の数の非水素基により置換されている、もしくは最大でこの部分の置換可能な位置の最大数により置換されている（どちらか、少ない方）のどちらかとすることができる。したがって、例えば、ある部分が、最大3つの非水素基により置換されていてもよいヘテロアリアルとして記載されている場合、3箇所未満の置換可能な位置を有する任意のヘテロアリアルが、最大で、該ヘテロアリアルが置換可能な位置を有するのと同数の非水素基のみによって置換されていてもよい。例示すると、テトラゾリル（これは、1箇所しか置換可能な位置を有していない）は、最大で1つの非水素基により置換されていてもよい。例示すると、アミノ窒素が、最大2つの非水素基により置換されていてもよいと記載されている場合、一級アミノ窒素は、最大で2つの非水素基により置換されていてもよい一方、二級アミノ窒素は、最大で1つの非水素基だけにより置換されていてもよい。

【0054】

用語「1つ以上により置換されている」とは、1つから4つの置換基であることを指す。一実施形態において、上記の用語は、1つから3つの置換基を指す。さらなる実施形態において、上記の用語は、1つまたは2つの置換基を指す。さらなる実施形態において、上記の用語は1つの置換基を指す。

【0055】

用語「処置する」、「処置すること」および「処置」は、疾患および／もしくはこの付随する症状を緩和するまたは抑止する方法を指す。ある種の実施形態において、「処置する」、「処置すること」および「処置」とは、少なくとも1つの身体的パラメータを改善することを指し、このパラメータは、対象によって認識可能でなくてもよい。さらに別の実施形態において、「処置する」、「処置すること」および「処置」とは、身体的（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、身体パラメータの安定化）のどちらか一方、または両方で、疾患または障害をモジュレートすることを指す。さらなる実施形態において、「処置する」、「処置すること」および「処置」は、疾患または障害の進行を減速させることを指す。

## 【0056】

用語「予防する」、「予防すること」および「予防」は、疾患および／もしくはこの付随する症状の発症を予防する、または対象が疾患を得るのを妨げる方法を指す。本明細書において使用する場合、「予防する」、「予防すること」および「予防」はまた、疾患および／またはこの付随する症状の発症を遅延させること、ならびに疾患もしくは障害を得るまたは発症する対象のリスクを低減することを含む。

## 【0057】

「治療有効量」という言い回しは、化合物または医薬として許容されるその塩の量であって、特定の対象または対象集団において、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて投与した場合に、処置される状態または障害の発症を予防する、またはこれらの1つ以上の症状を、ある程度、緩和するのに十分な量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびこの重症度、ならびに処置される対象の年齢、体重、健康などに応じて変わり得る。例えば、ヒトまたは他の哺乳動物において、治療有効量は実験室または臨床現場において実験的に決定され得、または特定の疾患および処置される対象に対して、米国医薬品局もしくは対応する外国の医薬品局の指針によって要求されている量とすることができる。

## 【0058】

用語「対象」は、本明細書において定義されており、以下に限定されないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどを含めた、哺乳動物のような動物を指す。好ましい実施形態において、対象はヒトである。用語「ヒト」、「患者」および「対象」は、本明細書において、互換的に使用される。

## 【0059】

本明細書において使用する場合、「クラスIの変異」とは、タンパク質合成を妨害する変異を指す。クラスIの変異は、mRNAにおける翻訳の終了（終止コドン）の早すぎるシグナルの導入をもたらす。切断されているCFTRタンパク質は不安定であり、速やかに分解し、この結果、頂端膜にタンパク質が存在しないという正味の影響がある。特に、クラスIの変異は、p. G1542X (G542X)、W1282X、c. 489+1G>T (621+1G>T) または c. 579+1G>T (711+1G>T) 変異を指す。より詳細には、クラスIの変異は、G542XまたはW1282X変異を指す。

## 【0060】

本明細書において使用する場合、「クラスIIの変異」とは、タンパク質変異に影響を及ぼす変異を指す。クラスIIの変異は、正確にフォールディングされ得ない、および／または頂端膜上のこの機能部位まで輸送され得ないCFTRタンパク質の生成をもたらす。特に、クラスIIの変異は、p. Phe508del (F508del)、p. Ile507del または p. Asn1303Lys (N1303K) 変異を指す。より詳細には、クラスIIの変異は、F508del または N1303K 変異を指す。

## 【0061】

本明細書において使用する場合、「クラスIIIの変異」とは、CFTRチャネルの調節を改変する変異を指す。変異したCFTRタンパク質は、形質膜に適切に輸送されて、局在するが、活性化され得ない、または塩化物イオンチャネルとして機能することができない。特に、クラスIIIの変異は、p. G551Asp (G551D)、G551S、R553G、G1349D、S1251N、G178R、S549N 変異を指す。より詳細には、クラスIIIの変異は、G551D、R553G、G1349D、S1251N、G178R または S549N 変異を指す。

## 【0062】

本明細書において使用する場合、「クラスIVの変異」とは、塩化物イオンコンダクタンスに影響を及ぼす変異を指す。CFTRタンパク質は、細胞膜に正確に輸送されるが、塩化物イオン流の低下または「ゲーティングの欠陥」を生じる（大部分は、膜貫通ドメイン内に位置されるミスセンス変異である。）。特に、クラスIVの変異は、p. Arg117His (R117H)、R347P または p. Arg334Trp (R334W) 変

10

20

30

40

50

異を指す。

【0063】

本明細書において使用する場合、「クラスV変異」とは、頂端膜において正常に機能するCFTRのレベルを低下させる、または「コンダクタンス欠陥」（例えば、一部が異常なスプライシング変異または非効率的な輸送ミスセンス変異）をもたらす変異を指す。特に、クラスVの変異は、c. 1210-12T [5] (5Tアレル)、c. S3140-26A>G (3272-26A>G)、c. 3850-2477C>T (3849+10kbC>T) 変異を指す。

【0064】

本明細書において使用する場合、「クラスVI変異」とは、存在しているCFTRの安定性を低下させる変異、または他のチャンネルの調節に影響を及ぼして、CFTRタンパク質の内在的な不安定性をもたらす、変異を指す。実際に、このCFTRタンパク質は機能的であるが、細胞表面において不安定であり、速やかに取り除かれて、細胞機構によって分解される。特に、クラスVIの変異は、レスキューされたF508del、120del123、N287Y、4326del11TCまたは4279insA変異を指す。より詳細には、クラスVIの変異は、レスキューされたF508del変異を指す。

【0065】

化合物

本発明の化合物は、上に記載されている一般式Iを有する。

【0066】

可変基の特定の意味は、以下の通りである。このような意味は、上記または下記において規定されている、他の意味、定義、特許請求の範囲または実施形態のいずれかに適切な場合に使用され得る。

【0067】

式Iのある種の実施形態において、  
Xは、

H、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、

1個以上の独立して選択される

-OH、

C<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

-NR<sup>11</sup>AR<sup>11</sup>B

により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、

-NR<sup>12</sup>AR<sup>12</sup>B、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいシクロプロピル、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェノキシ、または

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェニル

であり、

R<sup>1</sup>は、

1つ以上の独立して選択される

-OH、

C<sub>1-4</sub>アルコキシ、または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環

により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含む、Nに連結している4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環、

10

20

30

40

50

フェニルに縮合した、N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含むNに連結している4-6員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル、または

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

であり、

R<sup>2</sup>は、

1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、

1個以上の独立して選択される

ハロ、

C<sub>1-4</sub>アルコキシ、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、

-C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ以上の独立して選択される-OH、ハロもしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル

により置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリール、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、

1つ以上の

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロもしくは-OHにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル、

10

20

30

40

50

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよい単環式複素環、

フェニル環に縮合した、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいスピロ環式複素環、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリアルであって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリアル、または、

-NH C(=O) R<sup>1 3</sup>

であり、

R<sup>3</sup>はHである、または

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、

1つ以上の独立して選択されるR<sup>9</sup>基により置換されていてもよいアゼチジン環もしくはピロリジン環、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む7-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいスピロ環式複素環

を形成し、

R<sup>4</sup>はそれぞれ、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から独立して選択され、

R<sup>5</sup>はそれぞれ、

-OH、

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

C<sub>1-4</sub>アルコキシ、

ハロ、または

-OH

により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から独立して選択され、

R<sup>6</sup>は、H、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>3-7</sub>シクロアルキルであり、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよく、

R<sup>7</sup>は、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

10

20

30

40

50

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよいフェニル、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  はそれぞれ、

H、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル

からなる群から独立して選択され、

$R^9$  はそれぞれ、

-OH、

ハロ、

-CN、

1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、または

$C_{1-4}$  アルコキシ

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

-C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>、および

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

からなる群から独立して選択され、

$R^{10a}$  および  $R^{10b}$  はそれぞれ、Hおよび  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から独立して選択され、

$R^{11a}$  および  $R^{11b}$  はそれぞれ、

H、および

$C_{1-4}$  アルキル

からなる群から独立して選択され、

$R^{12a}$  および  $R^{12b}$  は、

H、

$C_{1-4}$  アルキル、および

$C_{3-7}$  シクロアルキル

からなる群から独立して選択され、

$R^{13}$  は、独立して、1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、または

10

20

30

40

50

$C_{1-4}$  アルコキシ  
により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルである。

【0068】

式 I の一実施形態において、  
X は、

H、

ハロ、

1 つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、

1 つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいシクロプロピル、ま  
たは

1 つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいフェニル  
であり、

$R^1$  は、

1 つ以上の独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニル、

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を含む、N に連結している 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環、

フェニルに縮合した、N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個、2 個もしくは 3 個のヘテロ原子を含む N に連結している 4-6 員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1 つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環、または

$-NR^6R^7$

であり、

$R^2$  は、

1 つ以上の独立して選択される

$-OH$ 、

ハロ、

1 個以上の独立して選択される

ハロ、

$C_{1-4}$  アルコキシ、

1 つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、もしくは

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、

$-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ 、

1 つ以上の独立して選択される

$-OH$ 、

ハロ、

1 つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1 つ以上の独立して選択される  $-OH$ 、ハロもしくは  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル

により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ以上の独立して選択される

$-OH$ 、

ハロ、

1 つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ

10

20

30

40

50

シ、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリール、もしくは

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、

1つ以上の

-OH、

ハロ、

10

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の

-OH、

ハロ、

20

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい単環式複素環、

フェニル環に縮合した、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、単環式複素環およびフェニルが、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環、もしくは

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む5-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいスピロ環式複素環

30

であり、

$R^3$  はHである、または

$R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、

1つ以上の独立して選択される  $R^9$  基により置換されていてもよいアゼチジン環またはピロリジン環、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む7-11員のスピロ環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいスピロ環式複素環

を形成し、

$R^4$  はそれぞれ、

40

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から独立して選択され、

$R^5$  はそれぞれ、

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ

50

からなる群から独立して選択され、

$R^6$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルであり、 $C_{3-7}$  シクロアルキルは、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよく、

$R^7$  は、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

1つ以上の独立して選択される

ハロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、もしくは

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ

により置換されていてもよいフェニル、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル

であり、

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、

H、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル

からなる群から独立して選択され、

$R^9$  はそれぞれ、

-OH、

ハロ、

-CN、

1つ以上の独立して選択される

-OH、

ハロ、または

$C_{1-4}$  アルコキシ

より置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、

1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

-C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>、および

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環

からなる群から独立して選択され、

$R^{10a}$  および  $R^{10b}$  は、Hおよび  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から独立して選択される。

#### 【0069】

式Iのある種の実施形態において、 $R^1$  は、1つ以上の独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルである。

#### 【0070】

10

20

30

40

50

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルである。

【0071】

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は無置換のフェニルである。

【0072】

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は、1 つまたは 2 つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されているフェニルである。

【0073】

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は、1 つの  $R^4$  基により置換されているフェニルである。

【0074】

ある種の実施形態において、 $R^4$  はそれぞれ、フルオロ、1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および 1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0075】

ある種の実施形態において、 $R^4$  はそれぞれ、1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、および 1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から独立して選択される。

【0076】

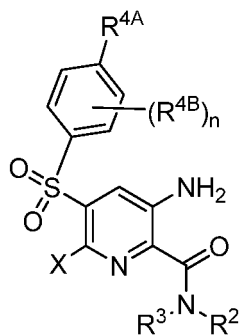
$R^4$  の例は、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$  および  $-OCF_3$  である。 $R^4$  の具体的な例は、F、 $CF_3$  および  $-OCF_3$  である。一部の実施形態において、 $R^4$  は F である。一部の実施形態において、 $R^4$  は  $CF_3$  である。一部の実施形態において、 $R^4$  は  $-OCF_3$  である。

【0077】

式 I-a の化合物または医薬として許容されるその塩

【0078】

【化 3】



I-a

(式中、 $n$  は、0、1 または 2 であり、 $R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、 $R^{4B}$  は、F または  $-OCF_3$  であり、X、 $R^2$  および  $R^3$  は、課題を解決するための手段および本明細書の以下の実施形態において定義されている通りである。) が、本明細書に含まれる。

【0079】

式 I-a の化合物または医薬として許容されるその塩が、本明細書において含まれ、式中、 $n$  は、0、1 または 2 であり、 $R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、 $R^{4B}$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、X、 $R^2$  および  $R^3$  は、課題を解決するための手段および本明細書の以下の実施形態において定義されている通りである。

## 【0080】

式 I - a のある種の実施形態において、 $n$  は 0 または 1 である。ある種の実施形態において、 $n$  は 0 である。ある種の実施形態において、 $n$  は 1 である。

## 【0081】

式 I - a のある種の実施形態において、 $R^{4A}$  は、 $H$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $F$ 、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  である。

## 【0082】

式 I - a のある種の実施形態において、 $R^{4A}$  は、 $H$ 、 $F$ 、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  である。

## 【0083】

式 I - a のある種の実施形態において、 $R^{4A}$  は、 $F$ 、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  である。

10

## 【0084】

式 I - a のある種の実施形態において、 $n$  は、0 または 1 であり、 $R^{4A}$  は、 $F$ 、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  であり、 $R^{4B}$  は、 $F$  である。

## 【0085】

ある種の実施形態において、 $R^{4A}$  は  $F$  である。

## 【0086】

ある種の実施形態において、 $n$  は 0 であり、 $R^{4A}$  は  $F$  である。

## 【0087】

ある種の実施形態において、 $n$  は 0 であり、 $R^{4A}$  は  $H$  である。

20

## 【0088】

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は、 $N$ 、 $O$  および  $S$  からなる群から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含む、 $N$  に連結している 4 - 6 員の単環式複素環であって、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環である。

## 【0089】

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は、 $N$  および  $O$  からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む、 $N$  に連結している 4 - 6 員の単環式複素環であって、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式複素環である。一部のこのような実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$  および  $-OCF_3$  からなる群から独立して選択される。一部のこのような実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$  および  $-OCF_3$  からなる群から独立して選択される。

30

## 【0090】

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$  および  $-OCF_3$  からなる群から独立して選択される。

40

## 【0091】

式 I のある種の実施形態において、 $R^1$  は、1 つまたは 2 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^5$  はそれぞれ、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$  および  $-OCF_3$  からなる群から独立して選択される。一部のこのような実施形態において、 $R^1$  は、2 つのフルオロ基により置換されているピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$  は、1 つのフルオロ基により置換されているピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$  は、1 つのメチル基により置換されているピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$  は、2 つのメチル基により置換されているピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$  は、1 つの  $CF_3$  基により置

50

換されているピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、1つの $-OCH_3$ 基により置換されているピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、1つの $-OCF_3$ 基により置換されているピペリジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、1つの $-Bu$ 基により置換されているピペリジニルである。

#### 【0092】

式Iのある種の実施形態において、 $R^1$ は、フェニルに縮合した、N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含むNに連結している4-6員の単環式複素環であり、単環式複素環およびフェニルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニルである。一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、無置換3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジニルである。

10

#### 【0093】

式Iのある種の実施形態において、 $R^1$ は、1つ以上の独立して選択される、 $-OH$ 、 $C_1-4$ アルコキシにより置換されていてもよい $C_1-4$ アルキル、またはO、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環である。一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、無置換の $C_1-4$ アルキルである。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、 $-OH$ により置換されている $C_1-4$ アルキルである。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、 $C_1-4$ アルコキシにより置換されている $C_1-4$ アルキルである。式Iのある種のこのような実施形態において、 $R^1$ は、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環により置換されている $C_1-4$ アルキルである。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、 $CH_2CH_3$ である。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、 $CH_2CH_2OH$ である。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、 $-CH(CH_3)_2$ である。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、 $CH_2CH_2OCH_3$ である。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、テトラヒドロフランにより置換されている $C_1$ アルキルである。

20

30

#### 【0094】

式Iのある種の実施形態において、 $R^1$ は、1つ以上の独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい $C_3-7$ シクロアルキルである。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^1$ は、シクロペンチルである。

#### 【0095】

式Iのある種の実施形態において、 $R^1$ は、 $-NR^6R^7$ である。

#### 【0096】

式Iのある種の実施形態において、 $R^1$ は、 $-NR^6R^7$ であり、  
 $R^6$ は、H、 $CH_3$ またはシクロプロピルであり、シクロプロピルは、1つまたは2つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよく、  
 $R^7$ は、

40

$C_1-4$ アルキル、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されている $C_1-4$ アルキル、

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい $C_1-4$ アルキル、もしくは

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい $C_1-4$ アルコキ

50

シ

により置換されていてもよい1つのフェニルにより置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル、

1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されているC<sub>2-4</sub>アルキル、または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む1つの4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環により置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル

である。

#### 【0097】

式Iのある種の実施形態において、R<sup>1</sup>は、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり、

10

R<sup>6</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、シクロブチルまたはシクロプロピルであり、シクロブチルおよびシクロプロピルは、1つまたは2つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよく、

R<sup>7</sup>は、

C<sub>1-4</sub>アルキル、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル、

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、もしくは

20

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ

シにより置換されていてもよい1つのフェニルにより置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル、

1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されているC<sub>2-4</sub>アルキル、または

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む1つの4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環により置換されているC<sub>1-4</sub>アルキルである。

#### 【0098】

ある種の実施形態において、R<sup>7</sup>は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される、CF<sub>3</sub>、フルオロまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよい1つのフェニルにより置換されているC<sub>1-4</sub>アルキルである。

30

#### 【0099】

式Iのある種の実施形態において、Xは、H；ハロ；1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル；1つ以上の独立して選択される-OH、C<sub>1-4</sub>アルコキシまたは-NR<sup>11A</sup>R<sup>11B</sup>により置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ；-NR<sup>12A</sup>R<sup>12B</sup>；置換されていてもよいシクロプロピル；置換されていてもよいフェノキシ；または置換されていてもよいフェニルである。

#### 【0100】

ある種の実施形態において、Xは、H、ハロ、置換されていてもよいシクロプロピルまたは置換されていてもよいフェニルである。

40

#### 【0101】

式Iのある種の実施形態において、Xは、H、ハロまたは無置換シクロプロピルである。

#### 【0102】

ある種の実施形態において、XはHである。

#### 【0103】

式Iのある種の実施形態において、Xは、ブロモ、-NR<sup>12A</sup>R<sup>12B</sup>、アルコキシ、シクロプロピル、フェノキシまたはフェニルであり、シクロプロピル、フェノキシおよびフェニルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていて

50

もよく、 $C_{1-4}$  アルコキシは、1つ以上の独立して選択される—OH、 $C_{1-4}$  アルコキシまたは $-NR^{11A}R^{11B}$ により置換されていてもよい。式Iの一部のこのような実施形態において、シクロプロピルは無置換である。式Iの一部のこのような実施形態において、フェニルおよびフェノキシは、Fにより置換されている。

#### 【0104】

ある種の実施形態において、Xは、プロモ、シクロプロピルまたはフェニルであり、シクロプロピルおよびフェニルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい。一部 of このような実施形態において、シクロプロピルは無置換である。

#### 【0105】

ある種の実施形態において、Xはプロモである。

#### 【0106】

ある種の実施形態において、Xは、シクロプロピルまたはフェニルであり、シクロプロピルおよびフェニルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい。一部 of このような実施形態において、シクロプロピルは無置換である。

#### 【0107】

式Iのある種の実施形態において、Xは、シクロプロピル、フェノキシまたはフェニルであり、シクロプロピル、フェノキシおよびフェニルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい。式Iの一部のこのような実施形態において、シクロプロピルは無置換である。

#### 【0108】

ある種の実施形態において、Xは、無置換シクロプロピル、または1つのフルオロにより置換されているフェニルである。

#### 【0109】

式Iのある種の実施形態において、Xは、無置換シクロプロピル、1つのフルオロにより置換されているフェニル、または1つのフルオロにより置換されているフェノキシである。

#### 【0110】

ある種の実施形態において、Xは無置換シクロプロピルである。

#### 【0111】

ある種の実施形態において、Xは、1つのフルオロにより置換されているフェニルである。

#### 【0112】

式Iのある種の実施形態において、Xは、1つのフルオロにより置換されているフェノキシである。

#### 【0113】

式Iのある種の実施形態において、Xは、1つ以上の独立して選択される—OH、 $C_{1-4}$  アルコキシまたは $-NR^{11A}R^{11B}$ により置換されていてもよい、 $C_{1-4}$  アルコキシである。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^{11A}$ および $R^{11B}$ は、Hまたは $C_{1-4}$  アルキルである。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^{11A}$ および $R^{11B}$ は、どちらも $CH_3$ である。

#### 【0114】

式Iのある種の実施形態において、Xは、無置換の $C_{1-4}$  アルコキシである。式Iの一部のこのような実施形態において、Xは $-OCH_3$ である。

#### 【0115】

式Iのある種の実施形態において、Xは、 $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されている $C_{1-4}$  アルコキシである。式Iの一部のこのような実施形態において、Xは、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ である。

#### 【0116】

式Iのある種の実施形態において、Xは、 $-NR^{11A}R^{11B}$ により置換されている

10

20

30

40

50

C<sub>1-4</sub> アルコキシである。式 I の一部のこのような実施形態において、R<sup>1 1 A</sup> および R<sup>1 1 B</sup> は、H または C<sub>1-4</sub> アルキルである。式 I の一部のこのような実施形態において、R<sup>1 1 A</sup> および R<sup>1 1 B</sup> は、どちらも CH<sub>3</sub> である。

#### 【0117】

式 I のある種の実施形態において、X は、-NR<sup>1 2 A</sup>R<sup>1 2 B</sup> である。式 I の一部のこのような実施形態において、R<sup>1 2 A</sup> および R<sup>1 2 B</sup> は、H、C<sub>1-4</sub> アルキルまたは C<sub>3-7</sub> シクロアルキルである。式 I の一部のこのような実施形態において、R<sup>1 2 A</sup> および R<sup>1 2 B</sup> は、どちらも CH<sub>3</sub> である。式 I の一部のこのような実施形態において、R<sup>1 2 A</sup> は H であり、R<sup>1 2 B</sup> はシクロプロピルである。

#### 【0118】

式 I のある種の実施形態において、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、H である。

#### 【0119】

ある種の実施形態において、R<sup>2</sup> は、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される、

フルオロ、

C<sub>1-4</sub> アルコキシ、

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい C

3-7 シクロアルキル、もしくは

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ、

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ、もしくは

1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

または

1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよいフェニル

により置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル

である。

#### 【0120】

式 I のある種の実施形態において、R<sup>2</sup> は、1 つ以上の独立して選択される

-OH、

フルオロ、

1 個以上の独立して選択される

フルオロ、

C<sub>1-4</sub> アルコキシ、

1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、もしくは

N、O および S からなる群から独立して選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であって、1 つ以上の独立して選択される R<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ、

10

20

30

40

50

—C(=O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、

1つ以上の独立して選択される

—OH、

フルオロ、

1つ以上の独立して選択されるハロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ以上の独立して選択される—OH、フルオロもしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル

により置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ以上の独立して選択される

—OH、

フルオロ、

1個以上の独立して選択されるフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、もしくは

1個以上の独立して選択されるフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリール、または

1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルである。

#### 【0121】

ある種の実施形態において、R<sup>2</sup>は、1つまたは2つの—OHにより置換されており、1つ、2つまたは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>アルキルであって、

1つ、2つまたは3つのフルオロ、

1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシ、または

1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい1つのC<sub>3-7</sub>シクロアルキルにより置換されていてもよい1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>アルキルである。

#### 【0122】

式Iのある種の実施形態において、R<sup>2</sup>は、1つまたは2つの—OHにより置換されており、1つ、2つまたは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキルであって、

1つ、2つまたは3つのフルオロ、

1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシ、または

1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい1つのC<sub>3-7</sub>シクロアルキルにより置換されていてもよい1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキルである。

#### 【0123】

ある種の実施形態において、R<sup>2</sup>は、1つの—OHにより置換されているC<sub>3-6</sub>アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3-6</sub>アルキルであり、C<sub>1-4</sub>アルコキシは、1つのシクロプロピル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、任意選択的な置換基は、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、—OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、—OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および—OCH<sub>2</sub>—シクロ

プロピルからなる群から独立して選択される。式 I の一部のこのような実施形態において、任意選択的な置換基は、F、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$  および  $-\text{OCH}_2$  - シクロプロピルからなる群から独立して選択される。

【0124】

ある種の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、1つの  $-\text{OH}$  により置換されている  $\text{C}_{3-6}$  アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つの  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $\text{C}_{3-6}$  アルキルであり、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシは、1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよい。

10

【0125】

ある種の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、1つの  $-\text{OH}$  により置換されており、1つ、2つまたは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい  $\text{C}_{3-5}$  アルキルである。

【0126】

ある種の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、1つの  $-\text{OH}$  および3つのフルオロにより置換されている  $\text{C}_{3-4}$  アルキルである。

【0127】

式 I のある種の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、1つの  $-\text{OH}$  により置換されている  $\text{C}_{3-5}$  アルキルである。

20

【0128】

式 I のある種の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、1つの  $-\text{OH}$  により置換されている  $\text{C}_{4-5}$  アルキルである。

【0129】

式 I のある種の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、1つの  $-\text{OH}$  により置換されている  $\text{C}_3$  アルキルである。

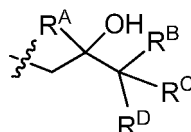
【0130】

ある種の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、

【0131】

【化4】

30



(式中、

$\text{R}^A$  は、Hまたは $\text{CH}_3$ であり、

$\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$  および  $\text{R}^D$  はHである、または

$\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$  および  $\text{R}^D$  はフルオロである、または

$\text{R}^B$  および  $\text{R}^C$  はHであり、 $\text{R}^D$  は、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $-\text{OCH}_2$  - シクロプロピルまたは $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$  である。)

40

である。

【0132】

ある種の実施形態において、 $\text{R}^A$  はHである。

【0133】

ある種の実施形態において、 $\text{R}^A$  はHであり、 $\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$  および  $\text{R}^D$  はフルオロである、または  $\text{R}^B$  および  $\text{R}^C$  はHであり、 $\text{R}^D$  は、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2$  - シクロプロピルまたは $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$  である。

【0134】

式 I のある種の実施形態において、 $\text{R}^A$  はHであり、 $\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$  および  $\text{R}^D$  はフルオロ

50

である、または  $R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$  または  $-OCH_2$  - シクロプロピルである。

#### 【0135】

ある種の実施形態において、 $R^A$  は H であり、 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  はフルオロである。

#### 【0136】

ある種の実施形態において、 $R^A$  は H であり、 $R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2$  - シクロプロピルまたは  $-OCH_2CF_3$  である。

10

#### 【0137】

式 I のある種の実施形態において、 $R^A$  は H であり、 $R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CF_3$  または  $-OCH_2$  - シクロプロピルである。

#### 【0138】

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、1つの置換基により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、この場合、置換基は、

$-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ 、

20

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される、

$-OH$ 、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $-OH$ 、フルオロもしくは  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、

N、O および S からなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される

30

$-OH$ 、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

または

O、S および N からなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリアルであって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリアル

40

である。

#### 【0139】

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、1つの  $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$  により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、H；1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル；および1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいシクロプロピルからなる群から独立して選択される。

#### 【0140】

式 I のある種の実施形態において、 $R^2$  は、1つの  $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$  により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、H、 $C_{1-4}$  アルキル

50

およびシクロプロピルからなる群から独立して選択される。

#### 【0141】

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される—OHにより置換されていてもよい $C_3 - 5$ シクロアルキル、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、または1つ、2つもしくは3つの独立して選択される—OH、フルオロもしくは $C_1 - 4$ アルコキシにより置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルにより置換されている $C_1 - 4$ アルキルである。一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は—CH<sub>2</sub>—シクロプロピルであり、シクロプロピルは、1つの—OHにより置換されていてもよい。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は—CH<sub>2</sub>—シクロプロピルであり、シクロプロピルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される—OH、フルオロ、—CH<sub>2</sub>OHまたは $C_1 - 4$ アルコキシにより置換されていてもよい。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は—CH<sub>2</sub>—シクロブチルであり、シクロブチルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるフルオロ、—OH、CH<sub>2</sub>OHまたはCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>により置換されていてもよい。式Iの一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—シクロプロピルであり、シクロプロピルはCH<sub>3</sub>により置換されていてもよい。

10

#### 【0142】

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、NおよびOからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む、1つの4—6員の単環式複素環により置換されている $C_1 - 4$ アルキルであり、単環式複素環は、置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、単環式複素環は、テトラヒドロフラニル、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ、置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、単環式複素環はテトラヒドロフラニルである。一部のこのような実施形態において、例示的な環を含めた、単環式複素環は、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される—OH；フルオロ；1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ；または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルにより置換されていてもよい。

20

#### 【0143】

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含む1つの5—6員の単環式ヘテロアリアルであって、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリアルにより置換されている $C_1 - 4$ アルキルである。一部のこのような実施形態において、単環式ヘテロアリアルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよいフラニルである。式Iの一部のこのような実施形態において、単環式ヘテロアリアルは、フラニルまたはピリミジニルであり、フラニルまたはピリミジニルは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される $R^5$ 基により置換されていてもよい。

30

#### 【0144】

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される—OHにより置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシにより置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキルである。一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、これらはそれぞれ、置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、例示的な環を含めた、 $C_3 - 6$ シクロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択されるフルオロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、—OHまたは—OCH<sub>3</sub>により置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、例示的な環を含めた、 $C_3 - 6$ シクロアルキルは、1つの—OHにより置換されている。

40

#### 【0145】

50

式 I のある種の実施形態において、 $R^2$  は、1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $-OH$ 、フルオロ、 $-OH$  または 1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、または 1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキルである。式 I の一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、これらはそれぞれ、置換されていてもよい。式 I の一部のこのような実施形態において、例示的な環を含めた、 $C_{3-6}$  シクロアルキルは、フルオロ、 $CH_2OH$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  から独立して選択される、1 つまたは 2 つの置換基により置換されていてもよい。式 I の一部のこのような実施形態において、例示的な環を含めた、 $C_{3-6}$  シクロアルキルは、1 つの  $-OH$  により置換されている。

10

**【0146】**

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、O、S および N からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であり、単環式複素環は、1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $-OH$ 、フルオロ、1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、または 1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は、オキセタニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ、置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は、置換されていてもよいテトラヒドロフランまたはテトラヒドロピラニルである。一部のこのような実施形態において、例示的な環を含めた、単環式環は、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  により置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、例示的な環を含めた、単環式環は、1 つの  $-OH$  により置換されている。

20

**【0147】**

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、フェニル環に縮合した、O、S および N からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 4-6 員の単環式複素環であり、単環式複素環およびフェニルは、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は、置換されていてもよいクロマニルである。

30

**【0148】**

ある種の実施形態において、 $R^2$  は、O、S および N からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 5-11 員のスピロ環式複素環であり、スピロ環式複素環は、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、 $R^2$  は、置換されていてもよい 1-オキサスピロ [4.4] ノナ-3-イルまたは置換されていてもよい 1-オキサスピロ [4.5] デカン-3-イルである。

**【0149】**

ある種の実施形態において、 $R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環またはピロリジン環を形成し、アゼチジンおよびピロリジンは、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^9$  基により置換されていてもよい。

40

**【0150】**

ある種の実施形態において、 $R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^9$  基により置換されていてもよい。

**【0151】**

ある種の実施形態において、 $R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1 つまたは 2 つの  $R^9$  基により置換されており、 $R^9$  はそれぞれ、 $-OH$ 、フルオロ、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、置換されていて

50

もよいシクロプロピル、1つの-OHまたは1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、および1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から独立して選択される。

#### 【0152】

式Iのある種の実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1つまたは2つのR<sup>9</sup>基により置換されており、R<sup>9</sup>はそれぞれ、-C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>、-OH、フルオロ、-CN、CF<sub>3</sub>、置換されていてもよいシクロプロピル、1つの-OHまたは1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、および1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から独立して選択される。式Iの一部のこのような実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、-C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>により置換されており、R<sup>10a</sup>およびR<sup>10b</sup>はそれぞれ、HおよびC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から独立して選択される。式Iの一部のこのような実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、-C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>により置換されており、R<sup>10a</sup>およびR<sup>10b</sup>はそれぞれ、Hである。式Iの一部のこのような実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、-C(=O)NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>により置換されており、R<sup>10a</sup>およびR<sup>10b</sup>はそれぞれ、C<sub>1-4</sub>アルキルである。

10

20

#### 【0153】

ある種の実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1つまたは2つのR<sup>9</sup>基により置換されており、R<sup>9</sup>はそれぞれ、-OH、フルオロ、-CN、CF<sub>3</sub>、無置換シクロプロピル、CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>および-OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される。

#### 【0154】

式Iのある種の実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1つまたは2つのR<sup>9</sup>基により置換されており、R<sup>9</sup>はそれぞれ、-OH、フルオロ、-CN、-CF<sub>3</sub>、無置換シクロプロピル、CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、C(=O)NH<sub>2</sub>およびC(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される。

30

#### 【0155】

ある種の実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1つの-OHにより置換されており、フルオロ、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>および無置換シクロプロピルからなる群から選択される1つの置換基によりさらに置換されていてもよい。

40

#### 【0156】

ある種の実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピロリジン環を形成し、このピロリジン環は、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>9</sup>基により置換されていてもよい。一部 of このような実施形態において、R<sup>9</sup>はそれぞれ、-OH、フルオロ、CF<sub>3</sub>、置換されていてもよいシクロプロピル、1つの-OHまたは1つのC<sub>1-4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル、および1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から独立して選択される。一部 of このような実施形態において、R<sup>9</sup>はそれぞれ、-OH、フルオロ、および1つの-OHにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から独立して選択される。式Iの一部 of このような実施形態において、

50

R<sup>9</sup>はそれぞれ、－OH、フルオロ、CF<sub>3</sub>、置換されていてもよいシクロプロピル、1つの－OHもしくは1つのC<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルキル、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルコキシ、またはO、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4－6員の単環式複素環からなる群から独立して選択され、単環式複素環は、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい。式Iの一部のこのような実施形態において、R<sup>9</sup>はそれぞれ、－OH、フルオロ、1つの－OHにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルキルおよびモルホリニルからなる群から独立して選択される。

#### 【0157】

ある種の実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、NおよびOからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む、7－11員のスピロ環式複素環を形成し、スピロ環式複素環は、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい。一部のこのような実施形態において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、2－オキサ－6－アザスピロ〔3.3〕ヘプチル、6－オキサ－2－アザスピロ〔3.4〕オクチルまたは6－オキサ－2－アザスピロ〔3.5〕ノニルとなり、これらはそれぞれ、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい。

#### 【0158】

置換基X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の様々な実施形態が、上で考察された。これらの置換基の実施形態が組み合わされて、本発明の様々な実施形態を形成することができる。上に於いて考察されている置換基の実施形態を組み合わせることにより形成される、本化合物の実施形態はすべて、本出願人の発明の範囲内にあり、本化合物の一部の例示的な実施形態が、以下に提示されている。

#### 【0159】

一実施形態において、本発明は、式Iの化合物を対象とし、式中、

R<sup>1</sup>は、1つ、2つまたは3つの独立して選択されるR<sup>4</sup>基により置換されていてもよいフェニルであり、

R<sup>2</sup>は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される

－OH、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つの独立して選択される、

フルオロ、

C<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルコキシ、

1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいC<sub>3</sub>－<sub>7</sub>シクロアルキル、もしくは

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4－6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい単環式複素環

により置換されていてもよいC<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルコキシ、

N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4－6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される

－OH、

フルオロ、

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルコキシ、もしくは

1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>－<sub>4</sub>アルキルにより置換されていてもよい単環式複素環、

または

1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよいフェニル

10

20

30

40

50

により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルである。

【0160】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物を対象とし、式中、  
 $R^1$  は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルであり、  
 $R^2$  は、1つまたは2つの  $-OH$  により置換されている  $C_{3-6}$  アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または  
1つ、2つもしくは3つのフルオロ、  
1つの  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは  
1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい1つの  $C_{3-7}$  シクロアルキル  
により置換されていてもよい1つの  $C_{1-4}$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  アルキルである。

10

【0161】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物を対象とし、式中、  
 $R^1$  は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルであり、  
 $R^2$  は、1つの置換基により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、この置換基は、  
 $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ 、  
1つ、2つもしくは3つの独立して選択される、  
 $-OH$ 、  
フルオロ、  
1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、  
もしくは  
1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $-OH$ 、フルオロもしくは  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル  
により置換されていてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル、  
N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  
 $-OH$ 、  
フルオロ、  
1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ、  
もしくは  
1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル  
により置換されていてもよい単環式複素環、  
または  
O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含む5-6員の単環式ヘテロアリールであって、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい単環式ヘテロアリール  
である。

20

30

40

【0162】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物を対象とし、式中、  
 $R^1$  は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルであり、  
 $R^2$  は、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される  $-OH$ 、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキルである。

【0163】

50

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物を対象とし、式中、

$R^1$  は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルであり、

$R^2$  は、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む4-6員の単環式複素環であり、単環式複素環は、1つ、2つもしくは3つの独立して選択される-OH、フルオロ、1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい。

#### 【0164】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物を対象とし、式中、

$R^1$  は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^4$  基により置換されていてもよいフェニルであり、

$R^2$  および  $R^3$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環またはピロリジン環を形成し、アゼチジンおよびピロリジンは、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^9$  基により置換されていてもよい。

#### 【0165】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物を対象とし、式中、

$R^1$  は、N、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含む、Nに連結している4-6員の単環式複素環であり、単環式複素環は、1つ、2つまたは3つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよく、

$R^2$  は、1つの-OHにより置換されている  $C_{3-6}$  アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つの  $C_{1-4}$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  アルキルであり、 $C_{1-4}$  アルコキシは、1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよい。

#### 【0166】

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物を対象とし、式中、

$R^1$  は、 $-NR^6R^7$  であり、

$R^2$  は、1つの-OHにより置換されている  $C_{3-6}$  アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つの  $C_{1-4}$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  アルキルであり、 $C_{1-4}$  アルコキシは、1つ、2つまたは3つのフルオロにより置換されていてもよい。

#### 【0167】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、

Xは、Hであり、

nは、0、1または2であり、

$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、t-Bu、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^{4B}$  は、Fまたは  $-OCF_3$  である。

#### 【0168】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、

Xは、Hであり、

nは、0、1または2であり、

$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、t-Bu、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^{4B}$  はそれぞれ、独立して、Fまたは  $-OCF_3$  である。

#### 【0169】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、

nは、0または1であり、

$R^{4A}$  は、F、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^{4B}$  はFである。

## 【0170】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
X は、H であり、  
n は、0 または 1 であり、  
 $R^{4A}$  は、F、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^{4B}$  は F である。

## 【0171】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
X は、シクロプロピルまたはフェニルであり、それぞれは、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよく、  
n は、0 または 1 であり、  
 $R^{4A}$  は、F、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^{4B}$  は F である。

10

## 【0172】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
n は、0、1 または 2 であり、  
 $R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^{4B}$  は、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つまたは 2 つの  $-OH$  により置換されている  $C_{3-6}$  アルキルであって、1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または  
1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロ、  
1 つの  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは  
1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい 1 つの  $C_{3-7}$  シクロアルキル  
により置換されていてもよい 1 つの  $C_{1-4}$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  アルキルである。

20

## 【0173】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
n は、0、1 または 2 であり、  
 $R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^{4B}$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つまたは 2 つの  $-OH$  により置換されている  $C_{3-6}$  アルキルであって、1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または  
1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロ、  
1 つの  $C_{1-4}$  アルコキシ、もしくは  
1 つ、2 つもしくは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい 1 つの  $C_{3-7}$  シクロアルキル  
により置換されていてもよい 1 つの  $C_{1-4}$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  アルキルである。

30

40

## 【0174】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
X は、H であり、  
n は、0、1 または 2 であり、  
 $R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^{4B}$  は、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つまたは 2 つの  $-OH$  により置換されている  $C_{3-6}$  アルキルであって、1 つ、2 つもしくは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または

50

1つ、2つもしくは3つのフルオロ、  
 1つのC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、もしくは  
 1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい1つのC<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル  
 により置換されていてもよい1つのC<sub>1</sub> - 4 アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3</sub> - 6 アルキルである。

## 【0175】

一実施形態において、本発明は、式I - aの化合物を対象とし、式中、  
 Xは、Hであり、  
 nは、0、1または2であり、  
 R<sup>4A</sup>は、H、F、CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または-OCF<sub>3</sub>であり、  
 R<sup>4B</sup>はそれぞれ、独立して、Fまたは-OCF<sub>3</sub>であり、  
 R<sup>2</sup>は、1つまたは2つの-OHにより置換されているC<sub>3</sub> - 6 アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または  
 1つ、2つもしくは3つのフルオロ、  
 1つのC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、もしくは  
 1つ、2つもしくは3つの独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい1つのC<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル  
 により置換されていてもよい1つのC<sub>1</sub> - 4 アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3</sub> - 6 アルキルである。

10

20

## 【0176】

一実施形態において、本発明は、式I - aの化合物を対象とし、式中、  
 nは、0、1または2であり、  
 R<sup>4A</sup>は、H、F、CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または-OCF<sub>3</sub>であり、  
 R<sup>4B</sup>は、Fまたは-OCF<sub>3</sub>であり、  
 R<sup>2</sup>は、1つの-OHにより置換されているC<sub>3</sub> - 6 アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つのC<sub>1</sub> - 4 アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3</sub> - 6 アルキルであり、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシは、  
 1つのシクロプロピル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい。

30

## 【0177】

一実施形態において、本発明は、式I - aの化合物を対象とし、式中、  
 nは、0、1または2であり、  
 R<sup>4A</sup>は、H、F、CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または-OCF<sub>3</sub>であり、  
 R<sup>4B</sup>はそれぞれ、独立して、Fまたは-OCF<sub>3</sub>であり、  
 R<sup>2</sup>は、1つの-OHにより置換されているC<sub>3</sub> - 6 アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つのC<sub>1</sub> - 4 アルコキシによりさらに置換されていてもよいC<sub>3</sub> - 6 アルキルであり、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシは、  
 1つのシクロプロピル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい。

40

## 【0178】

一実施形態において、本発明は、式I - aの化合物を対象とし、式中、  
 Xは、Hであり、  
 nは、0、1または2であり、  
 R<sup>4A</sup>は、H、F、CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または-OCF<sub>3</sub>であり、  
 R<sup>4B</sup>は、Fまたは-OCF<sub>3</sub>であり、

50

$R^2$  は、1つの-OHにより置換されている  $C_3 - 6$  アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つの  $C_1 - 4$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_3 - 6$  アルキルであり、 $C_1 - 4$  アルコキシは、1つのシクロプロピル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい。

#### 【0179】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

X は、H であり、

n は、0、1 または 2 であり、

$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$   
 $-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

10

$R^{4B}$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1つの-OHにより置換されている  $C_3 - 6$  アルキルであって、1つ、2つもしくは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい、または1つの  $C_1 - 4$  アルコキシによりさらに置換されていてもよい  $C_3 - 6$  アルキルであり、 $C_1 - 4$  アルコキシは、1つのシクロプロピル、または1つ、2つもしくは3つのフルオロにより置換されていてもよい。

#### 【0180】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

X は無置換シクロプロピルであり、

20

n は、0、1 または 2 であり、

$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$   
 $-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^{4B}$  は、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1つの-OHにより置換されており、1つ、2つまたは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい  $C_3 - 6$  アルキルである。

#### 【0181】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

X は無置換シクロプロピルであり、

30

n は、0、1 または 2 であり、

$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$   
 $-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^{4B}$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1つの-OHにより置換されており、1つ、2つまたは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい  $C_3 - 6$  アルキルである。

#### 【0182】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

X は、1つのフルオロにより置換されているフェニルであり、

n は、0、1 または 2 であり、

$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$   
 $-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

40

$R^{4B}$  は、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1つの-OHにより置換されており、1つ、2つまたは3つのフルオロによりさらに置換されていてもよい  $C_3 - 6$  アルキルである。

#### 【0183】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

X は、1つのフルオロにより置換されているフェニルであり、

n は、0、1 または 2 であり、

$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$   
 $-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

50

$R^4 B$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つの  $-OH$  により置換されており、1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロによりさらに置換されていてもよい  $C_{3-6}$  アルキルである。

#### 【0184】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
 $n$  は、0、1 または 2 であり、  
 $R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^4 B$  は、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つの  $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$  により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、  
 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、H；1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいシクロプロピルからなる群から独立して選択される。

10

#### 【0185】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
 $n$  は、0、1 または 2 であり、  
 $R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^4 B$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つの  $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$  により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、  
 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、H；1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいシクロプロピルからなる群から独立して選択される。

20

#### 【0186】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
 $X$  は、H であり、  
 $n$  は、0、1 または 2 であり、  
 $R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^4 B$  は、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つの  $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$  により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、  
 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、H；1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいシクロプロピルからなる群から独立して選択される。

30

#### 【0187】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
 $X$  は、H であり、  
 $n$  は、0、1 または 2 であり、  
 $R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^4 B$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、1 つの  $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$  により置換されている  $C_{1-6}$  アルキルであり、  
 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、H；1 つ、2 つまたは 3 つのフルオロにより置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル；および 1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよいシクロプロピルからなる群から独立して選択される。

40

#### 【0188】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
 $n$  は、0、1 または 2 であり、  
 $R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

50

$R^4 B$  は、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  により置換されていてもよい  $C_3 - 6$  シクロアルキルである。

【0189】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

$n$  は、0、1 または 2 であり、

$R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^4 B$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  により置換されていてもよい  $C_3 - 6$  シクロアルキルである。

10

【0190】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

$n$  は、0、1 または 2 であり、

$R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^4 B$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $CH_2OH$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  により置換されていてもよい  $C_3 - 6$  シクロアルキルである。

20

【0191】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

$X$  は、H であり、

$n$  は、0、1 または 2 であり、

$R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^4 B$  は、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  により置換されていてもよい  $C_3 - 6$  シクロアルキルである。

【0192】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

$X$  は、H であり、

$n$  は、0、1 または 2 であり、

$R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^4 B$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  により置換されていてもよい  $C_3 - 6$  シクロアルキルである。

30

【0193】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

$n$  は、0、1 または 2 であり、

$R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^4 B$  は、F または  $-OCF_3$  であり、 $R^2$  は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-OH$  または  $-OCH_3$  により置換されていてもよい。

40

【0194】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

$n$  は、0、1 または 2 であり、

$R^4 A$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $t-Bu$ 、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$

50

—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または—OCF<sub>3</sub> であり、  
 R<sup>4B</sup> はそれぞれ、独立して、F または—OCF<sub>3</sub> であり、  
 R<sup>2</sup> は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニルまたはピロリジニルであり、これらはそれぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> または—OH により置換されていてもよい。

#### 【0195】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 X は、H であり、

n は、0、1 または 2 であり、

R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> は、F または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>2</sup> は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、—OH または—OCH<sub>3</sub> により置換されていてもよい。

#### 【0196】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 X は、H であり、

n は、0、1 または 2 であり、

R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> はそれぞれ、個々に、F または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>2</sup> は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、これらはそれぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択されるフルオロ、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、—OH または—OCH<sub>3</sub> により置換されていてもよい。

#### 【0197】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 n は、0、1 または 2 であり、

R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> は、F または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基により置換されていてもよい。

#### 【0198】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 n は、0、1 または 2 であり、

R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> はそれぞれ、独立して、F または—OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1 つ、2 つまたは 3 つの独立して選択される R<sup>9</sup> 基により置換されていてもよい。

#### 【0199】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 X は、H であり、

n は、0、1 または 2 であり、

R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—

—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または —OCF<sub>3</sub> であり、  
 R<sup>4B</sup> は、F または —OCF<sub>3</sub> であり、  
 R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1つの—OHにより置換されており、フルオロ、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub> および無置換シクロプロピルからなる群から選択される1つの置換基によりさらに置換されていてもよい。

# 【0200】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、  
 X は、H であり、

n は、0、1 または 2 であり、

R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または —OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> はそれぞれ、独立して、F または —OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環を形成し、このアゼチジン環は、1つの—OHにより置換されており、フルオロ、—CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub> および無置換シクロプロピルからなる群から選択される1つの置換基によりさらに置換されていてもよい。

# 【0201】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

n は、0、1 または 2 であり、

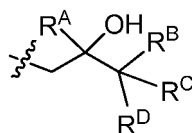
R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または —OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> は、F または —OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>2</sup> は、

# 【0202】

## 【化5】



(式中、

R<sup>A</sup> は、H または CH<sub>3</sub> であり、

R<sup>B</sup>、R<sup>C</sup> および R<sup>D</sup> は H である、または

R<sup>B</sup>、R<sup>C</sup> および R<sup>D</sup> はフルオロである、または

R<sup>B</sup> および R<sup>C</sup> は H であり、R<sup>D</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ、—OCH<sub>2</sub>—シクロプロピルまたは —OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> である。)

# 【0203】

一実施形態において、本発明は、式 I - a の化合物を対象とし、式中、

n は、0、1 または 2 であり、

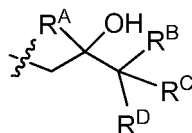
R<sup>4A</sup> は、H、F、CH<sub>3</sub>、—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、t-Bu、CF<sub>3</sub>、—OCH<sub>3</sub>、—O—CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または —OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>4B</sup> はそれぞれ、独立して、F または —OCF<sub>3</sub> であり、

R<sup>2</sup> は、

# 【0204】

## 【化 6】



(式中、

$R^A$  は、H または  $CH_3$  であり、

$R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  はそれぞれ独立して、H またはフルオロである、または

$R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-OCH_2-$  シクロプロピルまたは  $-OCH_2CF_3$  である。) 10

である。

## 【0205】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、

X は、H であり、

n は、0、1 または 2 であり、

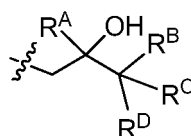
$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、t-Bu、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、

$R^{4B}$  は、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、 20

## 【0206】

## 【化 7】



(式中、

$R^A$  は、H または  $CH_3$  であり、 30

$R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  は H である、または

$R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  はフルオロである、または

$R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-OCH_2-$  シクロプロピルまたは  $-OCH_2CF_3$  である。) 40

である。

## 【0207】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、

X は、H であり、

n は、0、1 または 2 であり、

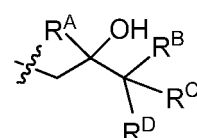
$R^{4A}$  は、H、F、 $CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、t-Bu、 $CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-CH(CH_3)_2$  または  $-OCF_3$  であり、 40

$R^{4B}$  はそれぞれ、独立して、F または  $-OCF_3$  であり、

$R^2$  は、

## 【0208】

## 【化 8】



$R^A$  は、H または  $CH_3$  であり、  
 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  はそれぞれ独立して、H またはフルオロである、または  
 $R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-OCH_2-$  シクロプロピルまたは  $-OCH_2CF_3$  である。) である。

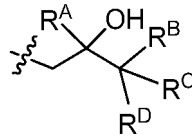
## 【0209】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 $n$  は、0 または 1 であり、  
 $R^{4A}$  は、F、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、

10

## 【0210】

## 【化9】



(式中、

$R^A$  は、H であり、  
 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  はフルオロである、または  
 $R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2-$  シクロプロピルまたは  $-OCH_2CF_3$  である。) である。

20

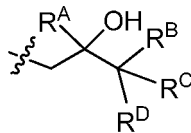
## 【0211】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 $X$  は、H であり、  
 $n$  は、0 または 1 であり、  
 $R^{4A}$  は、F、 $CF_3$  または  $-OCF_3$  であり、  
 $R^2$  は、

30

## 【0212】

## 【化10】



(式中、

$R^A$  は、H であり、  
 $R^B$ 、 $R^C$  および  $R^D$  はフルオロである、または  
 $R^B$  および  $R^C$  は H であり、 $R^D$  は、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2-$  シクロプロピルまたは  $-OCH_2CF_3$  である。) である。

40

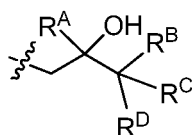
## 【0213】

一実施形態において、本発明は、式 I-a の化合物を対象とし、式中、  
 $X$  は、H であり、  
 $n$  は、0 であり、  
 $R^{4A}$  は、F であり、  
 $R^2$  は、

50

【0214】

【化11】



(式中、

R<sup>A</sup>は、Hであり、R<sup>B</sup>、R<sup>C</sup>およびR<sup>D</sup>はフルオロである、または

10

R<sup>B</sup>およびR<sup>C</sup>はHであり、R<sup>D</sup>は、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCH}_2$ -シクロプロピルまたは $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ である。)

である。

【0215】

例示的な式Iの化合物は、以下に限定されないが、

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-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-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

20

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン；

3-アミノ-N-[(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

30

3-アミノ-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(1,4-ジオキサン-2-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

40

3-アミノ-N-(1-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

50

rac-3-アミノ-N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル}-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル}-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン;

rac-3-アミノ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

3-アミノ-N-[3-(2-エトキシエトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-1-(4-メチルフェニル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン;

3-アミノ-N-[1-(エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(エチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-1-アミノ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3S)-3-ヒドロキシブチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(4-アミノ-4-オキソブタン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

N<sup>2</sup>-[(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)カルボニル]-L-ロイシンアミド;

3-アミノ-N-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メタノン;

10

20

30

40

50

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3- (モルホリン-4-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

1- [ (3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) カルボニル] アゼチジン-3-カルボニトリル;

1- [ (3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) カルボニル] -N, N-ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [ (2R) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] -5- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [ (2S) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] -5- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (アゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-フルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタ-6-イル) メタノン;

3-アミノ-N- [ (2R) -2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル] -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [ (2R) -2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル] -5- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -N- (2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- [ (4-フルオロフェニル) スルホニル] -N- (4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [2-ヒドロキシ-2- (テトラヒドロフラン-3-イル) エチル] -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

rac-3-アミノ-N- [ (3R, 4S) -4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル] -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- (2-ヒドロキシエチル) -5- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

3-アミノ-N- (2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) -5- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [ (2R) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]

10

20

30

40

50

ー5ー{[2ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノーNー[(2S)ー2ーヒドロキシプロピル]ー5ー{[2ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

racー3ーアミノーNー[(3R, 4S)ー4ーヒドロキシテトラヒドロー2Hーピランー3ーイル]ー5ー{[2ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノー5ー[(4, 4ージフルオロピペリジンー1ーイル)スルホニル]ーNー(3, 3, 3ートリフルオロー2ーヒドロキシプロピル)ピリジンー2ーカルボキサミド；

(3ーアミノー5ー{[2ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーイル)[3ーヒドロキシー3ー(トリフルオロメチル)アゼチジンー1ーイル]メタノン；

(3ーアミノー5ー{[4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーイル)(3ーシクロプロピルー3ーヒドロキシアゼチジンー1ーイル)メタノン；

3ーアミノーNー(2ーヒドロキシー4ーメチルペンチル)ー5ー{[4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノーNー(3ーエトキシー2ーヒドロキシプロピル)ー5ー{[4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

(3ーアミノー5ー{[4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーイル)(3ーヒドロキシー3ーメチルアゼチジンー1ーイル)メタノン；

3ーアミノーNー[2ーヒドロキシー3ー(プロパンー2ーイルオキシ)プロピル]ー5ー{[4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

(3ーアミノー5ー{[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーイル)(3ーヒドロキシー3ーメチルアゼチジンー1ーイル)メタノン；

3ーアミノーNー[2ーヒドロキシー3ー(プロパンー2ーイルオキシ)プロピル]ー5ー{[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノーNー[(2S)ー1ーアミノー1ーオキソブタンー2ーイル]ー5ー{[4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノー5ー[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]ーNー(3, 3, 3ートリフルオロー2ーヒドロキシプロピル)ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノーNー(3, 3, 3ートリフルオロー2ーヒドロキシプロピル)ー5ー{[4ー(トリフルオロメチル)ピペリジンー1ーイル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノーNー[2ーヒドロキシー1ー(4ーメトキシフェニル)エチル]ー5ー{[4ー(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノー5ー[(3, 3ージフルオロアゼチジンー1ーイル)スルホニル]ーNー(3, 3, 3ートリフルオロー2ーヒドロキシプロピル)ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノー5ー{[2ーフルオロー4ー(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ーNー[(2S)ー2ーヒドロキシプロピル]ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノー5ー{[2ーフルオロー4ー(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ーNー[(2R)ー2ーヒドロキシー3ーメトキシプロピル]ピリジンー2ーカルボキサミド；

3ーアミノーNー[(2S)ー2ーヒドロキシプロピル]ー5ー{[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジンー2ーカルボキサミド；

10

20

30

40

50

- 3-アミノ-N-〔(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル〕-5-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- 3-アミノ-N-〔(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル〕-5-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- (3-アミノ-5-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン；
- 3-アミノ-N-〔2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル〕-5-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- (3-アミノ-5-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-イル)〔3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル〕メタノン； 10
- 3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕-N-〔(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- 3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕-N-〔(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- 3-アミノ-5-〔シクロプロピル(2-メトキシエチル)スルファモイル〕-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；
- 3-アミノ-5-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イルスルホニル)-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド； 20
- (3-アミノ-5-〔〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-イル)(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メタノン；
- (3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-イル)(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メタノン；
- (3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-イル)〔3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル〕メタノン；
- 3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕-N-〔2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル〕ピリジン-2-カルボキサミド； 30
- 3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル〕スルホニル〕-N-〔(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- 3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕スルホニル〕-N-〔(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- 3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕スルホニル〕-N-〔(3S)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル〕ピリジン-2-カルボキサミド； 40
- 3-アミノ-5-〔〔2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕スルホニル〕-N-〔(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- 3-アミノ-N-〔〔1-(エトキシメチル)シクロブチル〕メチル〕-5-〔〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-カルボキサミド；
- (3-アミノ-5-〔〔4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕スルホニル〕ピリジン-2-イル)〔3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル〕メタノン；
- 3-アミノ-N-(trans-3-メトキシシクロブチル)-5-〔〔4-(トリフ
- 50

ルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナ-2-イル) メタノン;

3-アミノ-N-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-メトキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(1-メチルシクロプロピル) エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタ-2-イル) メタノン;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-メチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

3-アミノ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3-エチル-3-フルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;

3-アミノ-N-[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル}-N-[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ) プロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル}-N-[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(3, 4-ジフルオロベンジル) (メチル) スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(2, 4-ジフルオロベンジル) (メチル) スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-メトキシベンジル) (メチル) スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(フラン-2-イル) エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-5-{[4-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[(4R)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル) エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(1-オキサスピロ[4.5]デカ-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(1-オキサスピロ[4.4]ノナ-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(オキセタン-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-(2-シクロプロピルエチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[(3,3-ジフルオロシクロブチル) メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-(メトキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル] メタノン;  
 3-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 3-アミノ-N-[(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;  
 (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-(ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル] メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-(ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル] メタノン;  
 (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;  
 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル}

10

20

30

40

50

ル} -N- (2-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルブチル) ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

3-アミノ-N- [2-ヒドロキシ-3- (2-メチルプロポキシ) プロピル] -5- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- (2-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルブチル) -5- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -N- [2-ヒドロキシ-3- (プロパン-2-イルオキシ) プロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N- [3- (シクロプロピルメトキシ) -2-ヒドロキシプロピル] -5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} -N- [2-ヒドロキシ-3- (2-メチルプロポキシ) プロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} -N- [2-ヒドロキシ-3- (2-メチルプロポキシ) プロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メタノン;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3-ヒドロキシ-3- (プロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

{ 3-アミノ-5- [ (4-フルオロフェニル) スルホニル] ピリジン-2-イル } [3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

3-アミノ-N- [ (2R) -2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル] -5- { [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5- { [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-イル) [3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン;

3-アミノ-5- { [ (2R) -2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル} -N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [ (3S) -3-フルオロピロリジン-1-イル] スルホニル} -N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5- { [ (2S) -2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル} -N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミ

10

20

30

40

50

ド；

3-アミノ-5-[(3-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)(メチル)スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(3-メチルブタン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2, 2-ジメチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-N-[4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(3-フルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(4-tert-ブチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-[(3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]スルファモイル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(2-メトキシエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メタノン;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{メチル[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]スルファモイル}-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[2-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

rac-3-アミノ-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

rac-3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-メトキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(シクロプロピルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

3-アミノ-5-[メチル(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)スルファモイル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(3R, 4R)-3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-[(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(メトキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル]メタノン;

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-[(2S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(3R, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]スルホニル}-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-(2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-{[4-(プロパン-2-イル)フェニル]スルホニル}-N-(3

10

20

30

40

50

, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-tert-ブチルフェニル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-プロモ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

[3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-イル][3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

{3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-イル}[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン;

3-アミノ-N-[(3S, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(シクロペンチルスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-(エチルスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(プロパン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)スルファモイル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

- 3-アミノ-5- { [ 2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] スルホニル }  
-N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-5- [ ( 4-フルオロベンジル) (メチル) スルファモイル] -N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-5- { [ ( 2 S ) - 2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } -N-  
- [ 2-オキソ-2- (プロパン-2-イルアミノ) エチル] ピリジン-2-カルボキサ  
ミド ;
- 1- [ ( 3-アミノ-5- { [ ( 2 S ) - 2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニ  
ル } ピリジン-2-イル) カルボニル] アゼチジン-3-カルボキサミド ;
- ( 3-アミノ-5- { [ ( 2 S ) - 2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピ  
リジン-2-イル) ( 3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン ;
- 3-アミノ-N- ( 3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル) -5- { [ 4- (トリフ  
ルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-6-シクロプロピル-5- [ ( 4-フルオロフェニル) スルホニル] -N-  
- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-6-シクロプロピル-5- (エチルスルホニル) -N- [ ( 2 S ) - 2-  
ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-N- ( 2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル) -5- { [ ( 2 S ) - 2-  
メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピル] -5- [ ( 2-メトキシエチ  
ル) (メチル) スルファモイル] ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-5- [シクロブチル (メチル) スルファモイル] -N- [ ( 2 S ) - 2-  
ヒドロキシプロピル] ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-N- ( 3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) -5- { [ 4- (ト  
リフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピル] -6-メトキシ-5- { [ 4-  
- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-N- [ ( 4-メトキシピリミジン-2-イル) メチル] -5- { [ ( 2 S )  
) - 2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-5- { [ ( 2 S ) - 2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } -N  
- [ ( 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カ  
ルボキサミド ;
- 3-アミノ-6- (ジメチルアミノ) -N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピル] -  
5- { [ 4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキ  
サミド ;
- 3-アミノ-6- ( 3-フルオロフェノキシ) -N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロ  
ピル] -5- { [ 4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-  
カルボキサミド ;
- 3-アミノ-6- (シクロプロピルアミノ) -N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピ  
ル] -5- { [ 4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カ  
ルボキサミド ;
- 3-アミノ-N' - (メトキシアセチル) -5- { [ 4- (トリフルオロメトキシ) フ  
ェニル] スルホニル } ピリジン-2-カルボヒドラジド ;
- 3-アミノ-N' - (ヒドロキシアセチル) -5- { [ 4- (トリフルオロメトキシ)  
フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カルボヒドラジド ;
- 3-アミノ-N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロキシプロピル] -6- ( 2-メトキシエトキ  
シ) -5- { [ 4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カ  
ルボキサミド ;
- 3-アミノ-6- [ 2- (ジメチルアミノ) エトキシ] -N- [ ( 2 S ) - 2-ヒドロ  
キシプロピル] -5- { [ 4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジ

ン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-6-シクロプロピル-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-N-[(1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン；

(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)メタノン；

3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド；

3-アミノ-6-ブromo-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド；

および医薬として許容されるそれらの塩を含む。

#### 【0216】

本発明の化合物は、Advanced Chemical DevelopmentによるName 2014命名アルゴリズム、またはCHEMDRAW（登録商標）ULTRA v. 12.0.2.1076もしくはProfessional Version 15.0.0.106の一部としてStruct=Name命名アルゴリズムを使用することにより命名される。

#### 【0217】

本発明の化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在することがある。これらの立体異性体は、キラル炭素原子のまわりの置換基の立体配置に応じて、「R」または「S」となる。本明細書において使用される用語「R」および「S」は、Pure Appl. Chem.、1976年、45巻：13-30頁における、IUPAC 1974 Recommendations for Section E、Fundamental Stereochemistryにおいて定義されている立体配置である。本発明は、様々な立体異性体およびこれらの混合物を企図しており、これらは、本発明の範囲内に具体的に含まれている。立体異性体は、鏡像異性体およびジアステレオマー、ならびに鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物を含む。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を含む市販の出発原料から合成的に調製され得、またはラセミ混合物を調製して、この後に当業者に周知の分割方法によって調製され得る。分割のこのような方法は、(1) Furniss、Hannaford、SmithおよびTatchell、「Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry」、第5版(1989年)、Longman Scientific & Technical、Essex CM20 2JE、英国に記載されている、鏡像異性体混合物のキラル補助基への結合、ジアステレオマーの得られた混合物の再結晶またはクロマトグラフィーによる分離、および上記の補助基からの光学的に純粋な生成物の任意選択的な遊離、または(2) キラルクロマトグラフィーカラムにおける光学鏡像異性体の混合物の直接分離、または(3) 分別再結晶化法により例示される。

#### 【0218】

本発明の化合物は、シスまたはトランス異性体として存在することがあり、環上の置換

基は、これらが、互いに対して環の同じ側（シス）に存在する、または互いに対して環の反対側（トランス）に存在するように、結合することができる。例えば、シクロブタンは、シスまたはトランスの立体配置で存在することができ、単一異性体として存在することがあり、またシス異性体とトランス異性体の混合物として存在することがある。本発明の化合物の個々のシスまたはトランス異性体は、選択的有機変換を使用して、市販の出発原料から合成的に調製され得、またはシス異性体およびトランス異性体の混合物を精製することにより、単一異性体で調製され得る。このような方法は、当業者に周知であり、再結晶またはクロマトグラフィーによって異性体の分離を含むことができる。

#### 【0219】

本発明の化合物は、互変異性体および幾何異性体を有してもよいこと、およびこれらは、本発明の態様をやはり構成していることを理解すべきである。

10

#### 【0220】

本開示は、医薬として許容される同位体により標識されている式 I および I - a の化合物のすべてを含み、1 個以上の原子が、同一原子番号を有するが、天然に主に存在する原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている。本開示の化合物に含有されるのに好適な同位体の例には、 $^2\text{H}$  および  $^3\text{H}$  のような水素、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$  および  $^{14}\text{C}$  のような炭素、 $^{36}\text{Cl}$  のような塩素、 $^{18}\text{F}$  のようなフッ素、 $^{123}\text{I}$  および  $^{125}\text{I}$  のようなヨウ素、 $^{13}\text{N}$  および  $^{15}\text{N}$  のような窒素、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$  および  $^{18}\text{O}$  のような酸素、 $^{32}\text{P}$  のようなリン、ならびに  $^{35}\text{S}$  のような硫黄の同位体が含まれる。ある種の同位体標識されている式 I および I - a の化合物、例えば、放射活性同位体を取り込んだ化合物は、薬物および／または基質の組織分布検討に有用である。放射活性同位体トリチウム、すなわち  $^3\text{H}$ 、および炭素-14、すなわち  $^{14}\text{C}$  は、取り込みの容易さおよび検出手段が用意されているという観点から、この目的に特に有用である。ジュウテリウム、すなわち  $^2\text{H}$  のようなより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加、または必要投与量の減量に起因するある種の治療的利点をもたらすことがあり、こうして、ある状況において好ましいことがある。 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  および  $^{13}\text{N}$  のような陽電子放出同位体による置換は、基質の受容体占有を検討するためのポジトロン断層法（PET）検討に有用となり得る。同位体標識されている式 I および I - a の化合物は、当業者に公知の従来技法により、または以前に使用された非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を使用する、添付の実施例において記載されている方法と同様の方法により一般に、調製され得る。

20

30

#### 【0221】

したがって、本明細書内の式の図は、考えられる互変異性体、幾何異性体または立体異性体の 1 つしか表すことができない。本発明は、任意の互変異性体、幾何異性体または立体異性体、およびこれらの混合物を包含し、式の図に利用されている、いずれか 1 つの互変異性体、幾何異性体または立体異性体に単に限定されるものではないことを理解されたい。

#### 【0222】

式 I および I - a の化合物は、医薬として許容される塩の形態において使用されてもよい。「医薬として許容される塩」という言い回しは、妥当な医療判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などがなく、ヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに好適な、妥当な利益／リスク比に見合う塩を意味する。

40

#### 【0223】

医薬として許容される塩は、S. M. Berge ら、J. Pharmaceutical Sciences、1977 年、66 巻：1-19 頁において記載されている。

#### 【0224】

式 I および I - a の化合物は、塩基性官能基もしくは酸性官能基の一方、またはこれらの両方を含むことができ、所望の場合、好適な酸または塩基を使用することにより、医薬として許容される塩に変換され得る。それらの塩は、本発明の化合物の最終単離および精製の間に、インサイチュにおいて調製され得る。

50

## 【0225】

酸付加塩の例には、以下に限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ニグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イソチオン酸塩）、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩が含まれる。同様に、塩基性窒素含有基は、以下に限定されないが、塩化、臭化およびヨウ化メチル、塩化、臭化およびヨウ化エチル、塩化、臭化およびヨウ化プロピルならびに塩化、臭化およびヨウ化ブチルのような低級ハロゲン化アルキル；ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル硫酸のようなジアルキル硫酸；以下に限定されないが、塩化、臭化およびヨウ化デシル、塩化、臭化およびヨウ化ラウリル、塩化、臭化およびヨウ化ミリスチルならびに塩化、臭化およびヨウ化ステアリルのような長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどのようなハロゲン化アリールアルキルのような作用剤を用いて四級化され得る。これにより、水溶性もしくは油溶性、または水分散性もしくは油分散性生成物が得られる。医薬として許容される酸付加塩を形成するために使用され得る酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸、ならびに酢酸、フマル酸、マレイン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸のような有機酸が含まれる。

10

20

## 【0226】

塩基付加塩は、本発明の化合物の最終単離および精製の間、カルボン酸含有部分を、以下に限定されないが、医薬として許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩のような適切な塩基と、またはアンモニア、もしくは有機一級アミン、二級アミンもしくは三級アミンと反応させることによりインサイチュにおいて調製され得る。医薬として許容される塩には、以下に限定されないが、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩などのようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属、ならびに非毒性四級アンモニアおよびアミン陽イオン（アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムを含む。）に基づく陽イオン、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミンが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な有機アミンの他の例には、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどが含まれる。

30

## 【0227】

用語「医薬として許容されるプロドラッグ」または「プロドラッグ」とは、本明細書において使用する場合、開裂可能な基を有する本発明の化合物の誘導体を指す。このような誘導体は、加溶媒分解により、または生理的条件において、医薬としてインビボにおいて活性な本発明の化合物になる。本発明の化合物のプロドラッグは、妥当な医療判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしにヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合い、所期の使用に有効である。

40

## 【0228】

本発明は、合成的手段によって形成される、またはプロドラッグのインビボでの生体変換により形成される、式 I および I-a の化合物を企図する。

## 【0229】

本明細書に記載されている化合物は、非溶媒和形態において存在してもよく、半水和物のような水和物形態を含めた、溶媒和形態において存在してもよい。一般に、本発明の目的として、とりわけ水およびエタノールのような医薬として許容される溶媒との溶媒和形

50

態は、非溶媒和形態と等価である。

#### 【0230】

##### 医薬組成物

医薬品として使用される場合、本発明の化合物は、通常、医薬組成物の形態において投与される。このような組成物は、医薬品分野において周知の方法で調製され得、治療有効量の式 I もしくは I - a の化合物、または医薬として許容されるそれらの塩を、医薬として許容される担体と一緒に含む。「医薬組成物」という言い回しは、医療的使用または獣医学的使用において投与するのに好適な組成物を指す。

#### 【0231】

式 I もしくは I - a の化合物を単独で、またはさらなる治療活性成分と組み合わせて含む医薬組成物は、対象に、経口、直腸、非経口により、嚢内、腔内、腹腔内、局所的（散剤、軟膏剤または点剤によるなど）、口腔内に、または経口スプレー剤もしくは鼻スプレー剤として投与され得る。用語「非経口により」とは、本明細書において使用する場合、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および関節内の注射ならびに注入を含めた、投与の形式を指す。

#### 【0232】

用語「医薬として許容される担体」とは、本明細書において使用する場合、非毒性の不活性な固体、半固体または液体の充填剤、希釈剤、封入用物質、または任意のタイプの製剤用助剤を意味する。医薬として許容される担体として働くことができる物質の一部の例は、以下に限定されないが、ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖；以下に限定されないが、トウモロコシデンプンおよびバレイショデンプンのようなデンプン；以下に限定されないが、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースのようなセルロースおよびこの誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；以下に限定されないが、カカオ脂および坐剤用ワックスのような賦形剤；以下に限定されないが、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油のような油；プロピレングリコールのような（such a）グリコール；以下に限定されないが、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；以下に限定されないが、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝化剤；アルギン酸；発熱物質不含水；等張性生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコールであり、リン酸緩衝溶液、ならびに以下に限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムのような他の非毒性の適合性滑沢剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、着香剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も、調合者の判断により、本組成物中に存在することができる。

#### 【0233】

非経口注射用の医薬組成物は、医薬として許容される滅菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルション、ならびに使用直前に滅菌注射溶液または分散液に復元するための滅菌粉末を含む。好適な水性および非水性希釈剤、溶媒またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのようなもの）、植物油（オリーブ油のようなもの）、注射可能な有機エステル（オレイン酸エチルのようなもの）および好適なこれらの混合物が含まれる。例えば、レシチンのようなコーティング材料の使用により、分散液の場合、必要な粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により、適切な流動性が維持され得る。

#### 【0234】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のようなアジュバントを含有してもよい。微生物作用の予防は、様々な抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含ませることにより確実にされ得る。糖、塩化ナトリウムのような等張剤を含ませることも望ましいものとなり得る。注射可能な医薬品形態の吸収の延長は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような、吸収を遅延させる作用剤を含ませることによりもたらされ得る。

#### 【0235】

一部の場合、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を減速させることが望ましいことがある。これは、水への溶解度に乏しい、結晶性物質またはアモルファス物質の液状懸濁液の使用によって達成され得る。次に、薬物の吸収速度は、この溶出速度に依存し、ひいては、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。代替として、非経口投与された薬物形態の吸収の遅延は、油性ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁することによって達成され得る。

#### 【0236】

注射可能なデポ剤形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドのような生分解性ポリマーにおいて、薬物のマイクロ封入マトリックスを形成することにより作製される。薬物のポリマーに対する比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が含まれる。デポ注射可能な製剤も、身体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を捕捉することにより調製される。

#### 【0237】

本注射可能製剤は、例えば、細菌保持性フィルターを通す過程によって、または使用の直前に滅菌水もしくは他の無菌の注射可能媒体に溶解または分散され得る無菌の固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌されてもよい。

#### 【0238】

経口投与向けの固形剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および粒剤が含まれる。ある種の実施形態において、固形剤形は、1%から95%（w/w）の式IまたはI-aの化合物を含有することができる。ある種の実施形態において、式IもしくはI-aの化合物、または医薬として許容されるそれらの塩は、5%から70%（w/w）の範囲において、固形剤形中に存在することができる。このような固形剤形において、活性化化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような少なくとも1種の不活性な医薬として許容される担体、および／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のような充填剤もしくは増量剤、b) カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアのような結合剤、c) グリセロールのような保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、バレイショもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウムのような崩壊剤、e) パラフィンのような溶解遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g) セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールのような湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイのような吸収剤、およびi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物のような滑沢剤と混合され得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形は、緩衝化剤も含んでもよい。

#### 【0239】

本医薬組成物は、単位剤形とすることができる。このような形態において、調製物は、適量の活性構成成分を含有する単位用量に小分けされる。この単位剤形は、包装済み調製物とすることができ、この包装は、小容器に入れられた錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の散剤のような、個別の量の調製物を含有する。同様に、この単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤もしくはロゼンジ剤そのものとすることができ、または包装形態のこれらの任意の適切な数とすることができ、単位用量調製物中の活性構成成分の量は、様々となり得る、または特定の用途および活性構成成分の効力に応じて、0.1mgから1000mg、1mgから100mgまたは1%から95%（w/w）の単位用量に調節され得る。本組成物は、所望の場合、他の適合性治療剤も含有してもよい。

#### 【0240】

対象に投与される用量は、使用される具体的な化合物の有効性および対象の状態、ならびに処置される対象の体重または表面積によって決定され得る。用量のサイズはまた、特定の対象における特定の化合物の投与に伴うあらゆる副作用の存在、性質および程度によって決定され得る。処置されることになる障害の処置または予防において投与される化合

物の有効量を決定する際に、医師は、化合物の血液循環レベル、化合物毒性、および／または疾患の進行などのような要因を評価することができる。

#### 【0241】

投与に関しては、化合物は、以下に限定されないが、対象の質量および総合的な健康に適用される通り、化合物のLD<sub>50</sub>、化合物の薬物動態プロファイル、禁忌薬物ならびに様々な濃度の化合物の副作用を含み得る因子によって決定される比において投与され得る。投与は、単一用量または分割用量によって行われ得る。

#### 【0242】

本発明の医薬方法において利用される化合物は、1日あたり、約0.001mg/kgから約100mg/kgの所期投与量において投与され得る。ある種の実施形態において、毎日の用量範囲は、約0.1mg/kgから約10mg/kgである。しかし、投与量は、対象の要求、処置される状態の重症度および使用される化合物に応じて様々になり得る。特定の状態に対する適切な投与量の決定は、医師の技量の範囲内にある。処置は、より少ない投与量を用いて開始され得、この量は、化合物の最適用量未満となる。この後、投与量は、状況下において最適効果が到達されるまで、少ない増量分で増量される。便宜上、合計の毎日の投与量は分割され得、所望の場合、日中、小分けにして投与され得る。

#### 【0243】

類似のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどのような担体を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用されてもよい。

#### 【0244】

錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および粒剤である固形剤形は、腸溶コーティング、および医薬製剤化分野において周知の他のコーティング剤のような、コーティング剤およびシェルを用いて調製され得る。これらの剤形は、乳白剤を任意選択的に含有してもよく、これらの剤形が活性成分のみ、または腸管のある部分において、任意選択的に遅延して、活性成分を優先的に放出するような組成物であってもよい。使用され得る、埋め込み型組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。

#### 【0245】

活性化合物はまた、適宜、上記の担体のうちの1種以上とのマイクロカプセル封入形態にあってもよい。

#### 【0246】

経口投与向けの液状剤形は、医薬として許容されるエマルション剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。活性化合物に加えて、液状剤形は、例えば、水または他の溶媒、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物のような溶解剤および乳化剤のような、当分野において一般に使用されている不活性希釈剤を含有することができる。

#### 【0247】

不活発な希釈剤の他に、本経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、着香剤および芳香剤のようなアジュバントも含むことができる。

#### 【0248】

懸濁液剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、マイクロクリスタリンセルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカントおよびこれらの混合物としての懸濁化剤を含んでもよい。

#### 【0249】

直腸または膣投与向けの組成物は、好ましくは、本化合物を、好適な非刺激性担体もし

10

20

30

40

50

くはカカオ脂、ポリエチレングリコールのような担体、または室温において固体であるが、身体温度において液状であり、したがって、直腸または腔腔において溶解して活性化化合物を放出する坐剤用ワックスと混合することにより調製され得る坐剤である。

#### 【0250】

化合物は、リポソームの形態で投与されてもよい。リポソームは、一般に、リン脂質または他の脂質物質から誘導されてもよい。リポソームは、水性媒体中で分散する一層または多層ラメラ水和液晶によって形成される。リポソームを形成することが可能な、任意の非毒性の、生理学的に許容される、および代謝可能な脂質も使用することができる。リポソーム形態にある本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定化剤、保存剤、賦形剤などを含有してもよい。脂質の例には、以下に限定されないが、個別に、または一緒に使用される天然および合成リン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）が含まれる。

10

#### 【0251】

リポソームを形成する方法が記載されており、例えば、Prescott（編）、Methods in Cell Biology、第XIV巻、Academic Press、New York、N. Y.（1976年）、33頁以降を参照されたい。

#### 【0252】

本明細書に記載されている化合物の局所投与向け剤形は、散剤、スプレー剤、軟膏剤および吸入剤を含む。本活性化化合物は、無菌条件下において、必要となり得る医薬として許容される担体、および任意の必要な保存剤、緩衝剤または噴射剤と混合されてもよい。眼用製剤、眼用軟膏剤、散剤および溶液剤も、本発明の範囲内にあるものとして企図される。

20

#### 【0253】

本発明の化合物はまた、持続放出形態において、または持続放出薬物送達系から投与されてもよい。

#### 【0254】

使用方法

任意の量および任意の投与経路を使用する化合物および組成物が、嚢胞性線維症、脾機能不全、シェーグレン症候群（SS）、慢性閉塞性肺疾患（COLD）または慢性閉塞性気道疾患（COAD）を処置または予防するために、対象に投与され得る。

30

#### 【0255】

用語「投与すること」とは、化合物を対象に接触させる方法を指す。したがって、本化合物は、注射により、すなわち静脈内、経筋肉、皮内、皮下、十二指腸内、非経腸的に（parentally）または腹腔内に投与され得る。同様に、本明細書に記載されている化合物は、吸入により、例えば鼻内に投与されてもよい。さらに、本化合物は、経皮的に、局所的に、埋め込みにより、経皮的、局所的、および埋め込みにより投与されてもよい。ある種の実施形態において、本化合物およびこれらの組成物は、経口により送達されてもよい。本化合物はまた、直腸内、口腔内（bucally）、腔内、眼内に、または吸送により送達されてもよい。CFTRがモジュレートされた障害および状態は、該障害または状態の性質に応じて、化合物およびこれらの組成物を使用して、予防的に、急性性的および慢性的に処置され得る。通常、これらの方法の各々における宿主または対象はヒトであるが、他の哺乳動物も、これ以降に説明されている化合物およびこれらの組成物の投与から利益を受けることができる。

40

#### 【0256】

本発明の化合物は、CFTRのモジュレーターとして有用である。したがって、本化合物および組成物は、疾患、障害もしくは状態の重症度または進行を処置するまたは軽減するために特に有用であり、この場合、CFTRの過剰活性または不活性が含まれる。したがって、本発明は、対象における、嚢胞性線維症、脾機能不全、シェーグレン症候群（SS）、慢性閉塞性肺疾患（COLD）または慢性閉塞性気道疾患（COAD）を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の上で説明した式IもしくはI-aの化合物、ま

50

たはこの好ましい実施形態を、医薬として許容される担体と一緒にまたはこれを使用しないで、投与するステップを含む方法を提供する。特に、本方法は、嚢胞性線維症の処置または予防のためのものである。より特定の実施形態において、嚢胞性線維症は、クラス I、II、III、IV および／または VI 変異によって引き起こされる。

#### 【0257】

別の実施形態において、本発明は、医薬品において使用するための、本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、医薬において使用するための、本発明の化合物もしくは医薬として許容されるその塩、または本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、嚢胞性線維症、膵機能不全、シェーグレン症候群 (SS)、慢性閉塞性肺疾患 (COLD) または慢性閉塞性気道疾患 (COAD) の処置において使用するための、本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。より特定の実施形態において、本発明は、嚢胞性線維症の処置において使用するための、本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。より特定の実施形態において、嚢胞性線維症は、クラス I、II、III、IV および／または VI 変異によって引き起こされる。

#### 【0258】

一実施形態は、医薬調製において、式 I もしくは I-a、または医薬として許容されるそれらの塩による、化合物の使用を対象としている。本医薬は、1 種以上の追加の治療剤を、任意選択的に含むことができる。一部の実施形態において、本医薬は、嚢胞性線維症、膵機能不全、シェーグレン症候群 (SS)、慢性閉塞性肺疾患 (COLD) または慢性閉塞性気道疾患 (COAD) の処置において使用するためのものである。特定の実施形態において、本医薬は、嚢胞性線維症の処置において使用のためのものである。より特定の実施形態において、嚢胞性線維症は、クラス I、II、III、IV および／または VI 変異によって引き起こされる。

#### 【0259】

本発明は、嚢胞性線維症、シェーグレン症候群、膵機能不全、慢性閉塞性肺疾患および慢性閉塞性気道疾患を処置するための医薬の製造において、式 I もしくは I-a による化合物、または医薬として許容されるそれらの塩の使用も対象としている。本医薬は、1 種以上の追加の治療剤を、任意選択的に含むことができる。特定の実施形態において、本発明は、嚢胞性線維症を処置するための医薬の製造において、式 I による化合物または医薬として許容されるこの使用を対象としている。より特定の実施形態において、嚢胞性線維症は、クラス I、II、III、IV および／または VI 変異によって引き起こされる。

#### 【0260】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の追加の治療剤を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の追加の治療剤を含む医薬組成物であって、該追加の治療剤が、CFTR モジュレーターおよび CFTR 増幅剤からなる群から選択される、医薬組成物を提供する。別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の追加の治療剤を含む医薬組成物であって、該追加の治療剤が CFTR モジュレーターである、医薬組成物を提供する。

#### 【0261】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および 1 つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の中和剤を含む医薬組成物を提供する。一実施形態において、本発明は、本発明の化合物および別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、他の治療剤は、嚢胞性線維症の処置剤である。一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および 1 種以上の追加の治療剤を投与するステップを含む、対象における嚢胞性線維症を処置するための方法を提供する。別の実施形態において、本発明は、本

発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および1種以上の追加の治療剤を投与するステップを含む、対象における、嚢胞性線維症を処置する方法であって、該追加の治療剤が、C F T RモジュレーターおよびC F T R増幅剤からなる群から選択される、方法を提供する。一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および1種以上の追加の治療剤を投与するステップを含む、対象における、嚢胞性線維症を処置する方法であって、該追加の治療剤が、C F T Rモジュレーターである、方法を提供する。一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩、および別の治療剤を投与するステップを含む、対象における嚢胞性線維症を処置するための方法を提供する。特定の実施形態において、他の治療剤は、嚢胞性線維症の処置剤である。一実施形態において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を投与するステップを含む、対象における嚢胞性線維症を処置するための方法を提供する。特定の実施形態において、追加の治療剤は、1種以上の中和剤である。別の実施形態において、追加の治療剤は、C F T RモジュレーターおよびC F T R増幅剤からなる群から選択される。別の実施形態において、他の治療剤はC F T Rモジュレーターである。より特定の実施形態において、嚢胞性線維症は、クラスI、II、III、IVおよび／またはVI変異によって引き起こされる。

10

#### 【0262】

本化合物または医薬として許容されるその塩は、唯一の活性剤として投与されてもよく、または同一または類似の治療活性を実証し、安全でこのような併用投与に有効であることが決定された、他の化合物または医薬として許容されるその塩を含めた、他の治療剤と一緒に共投与されてもよい。本化合物は、対象に共投与されてもよい。用語「共投与」は、単一医薬組成物、または個別の医薬組成物において、対象に2種以上の異なる治療剤を投与することを意味する。したがって、共投与は、2種以上の治療剤を含む単一医薬組成物の同時投与、または同一の対象への、同一もしくは異なる時間における2種以上の異なる組成物の投与を含む。

20

#### 【0263】

本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、C F T R媒介性疾患を処置するための、治療有効量の1種以上の追加の治療剤と共投与されてもよく、治療剤の例には、以下に限定されないが、抗生物質（例えば、アミノグリコシド、コリスチン、アズトレオナム、シプロフロキサシンおよびアジスロマイシン）、去痰薬（例えば、高張性生理食塩水、アセチルシステイン、ドルナーゼアルファおよびデヌホソル）、膵酵素補助物（例えば、パンクレアチンおよびパンクレリパーゼ）、上皮性ナトリウムチャンネル遮断剤（ENaC）阻害剤、C F T Rモジュレーター（例えば、C F T R増強剤、C F T R中和剤）およびC F T R増幅剤が含まれる。一実施形態において、C F T R媒介性疾患は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ドライアイ疾患、膵機能不全またはシェーグレン症候群である。一実施形態において、C F T R媒介性疾患は嚢胞性線維症である。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種または2種のC F T Rモジュレーターおよび1種のC F T R増幅剤と一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種の増強剤、1種以上の中和剤および1種のC F T R増幅剤と一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種以上のC F T Rモジュレーターと一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種のC F T Rモジュレーターと一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、2種のC F T Rモジュレーターと一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、3種のC F T Rモジュレーターと一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種の増強剤および1種以上の中和剤と一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種の増強剤および2種の中和剤と一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医

30

40

50

薬として許容されるその塩は、1種の増強剤と緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種以上の中和剤と一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、1種の中和剤と一緒に共投与されてもよい。一実施形態において、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩は、2種の中和剤と一緒に共投与されてもよい。

#### 【0264】

C F T R 増強剤の例には、以下に限定されないが、イバカフトール (I v a c a f t o r) (V X-770)、C T P-656、N V S-Q B W 251、F D 1860293およびN-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドが含まれる。増強剤の例は、公開特許：W O 2005120497、W O 2008147952、W O 2009076593、W O 2010048573、W O 2006002421、W O 2008147952、W O 2011072241、W O 2011113894、W O 2013038373、W O 2013038378、W O 2013038381、W O 2013038386、W O 2013038390、W O 2014180562およびW O 2015018823にも開示されている。

#### 【0265】

一実施形態において、増強剤は、

イバカフトール (V X-770、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) ;

C T P-656 ;

N V S-Q B W 251 ;

F D 1860293 ;

2-(2-フルオロベンズアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド ;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-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 ;

2-(2-ヒドロキシベンズアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド

2-(1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド ;

5, 5, 7, 7-テトラメチル-2-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド ;

2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド ;

2-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド ;

2-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパンアミド)-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド ;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド ;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4H-

チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

5-tert-ブチル-N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 5-エチル-1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 3-エチル-4-メチル-1 H-ピラゾール-5-カルボキサミド;

2-(2-ヒドロキシプロパンアミド) - 5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 4-クロロ-1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール-3-カルボキサミド;

4-ブromo-N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 4-クロロ-5-メチル-1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 4-メチル-1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

2-(2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタンアミド) - 5, 5, 7, 7-テトラメチル-5, 7-ジヒドロ-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド;

2-[(2-ヒドロキシ-4-メチルペンタノイル) アミノ] - 5, 5, 7, 7-テトラメチル-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド;

5-(2-メトキシ-エトキシ) - 1 H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4, 7-ジヒドロ-5 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - アミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 4-(3-メトキシプロピル) - 1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) - 4-(2-エトキシエチル) - 1 H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

2-[[ (2S) - 2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタノイル] アミノ] - 5, 5, 7, 7-テトラメチル-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド;

2-[[ (2R) - 2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタノイル] アミノ] - 5, 5, 7, 7-テトラメチル-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド;

2-[(2-ヒドロキシ-2, 3, 3-トリメチルブタノイル) アミノ] - 5, 5, 7, 7-テトラメチル-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-3-カルボキサミド;

[5-[(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4 H-チエノ [2, 3-c] ピラン-2-イル) カルバモイル] ピラゾール-1-イル] メチル二水素ホスフェート;

10

20

30

40

50

[3-[(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)カルバモイル]ピラゾール-1-イル]メチル二水素ホスフェート;

N-(3-カルバモイル-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-2-イル)-4-(1, 4-ジオキサソ-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

5, 5, 7, 7-テトラメチル-2-[[ (2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル]アミノ]-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド; および

2-[[ (2S)-2-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]-5, 5, 7, 7-テトラメチル-4H-チエノ[2, 3-c]ピラン-3-カルボキサミド

#### 【0266】

中和剤の非限定例には、ルマカフトール(Lumacافتor)(VX-809)、1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-N-{1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-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)、VX-983、GLPG2851、GLPG2222、GLPG2665、GLPG2737、VX-152、VX-440、FDL169、FDL304、FD2052160、およびFD2035659が含まれる。中和剤の例には、米国出願第14/925649号、同第62/073573号、同第14/926727号および同第62/073586号にも開示されている。

#### 【0267】

一実施形態において、中和剤は、ルマカフトール(VX-809);

1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-N-{1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-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);

VX-983;

GLPG2665;

GLPG2851;

GLPG2222;

GLPG2737;

VX-152;

VX-440;

FDL169

FDL304;

FD2052160;

FD2035659;

3-[(2R, 4R)-4-( {[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサ

10

20

30

40

50

ソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-( {[3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] ベンゾイル} アミノ) -1-メチルシクロペンタンカルボン酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] -N-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル] ベンズアミド;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-(2-メトキシエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-7-(ベンジルオキシ)-4-( {[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, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-(2-フルオロエトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] シクロヘキサンカルボン酸;

4-[(2R, 4R)-4-( {[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) -7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

3-[(2R, 4R)-4-( {[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) -8-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

4-[(2R, 4R)-4-( {[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, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル] 安息香酸;

4-[(2R, 4R)-4-( {[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキ

10

20

30

40

50

ソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-7-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]安息香酸;

rac-3-[(2R,4S)-4-( {[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)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸;

rac-4-[(2R,4S)-4-( {[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)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸;

3-[(2S,4R)-4-( {[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)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸;

3-[(2R,4S)-4-( {[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)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸;

rac-3-[(2R,4S,6S)-4-( {[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)-6-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸;

3-[(2S,4R,6R)-4-( {[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)-6-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸;

3-[(2R,4S,6S)-4-( {[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)-6-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸;および

4-[(2R,4S)-4-( {[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)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル]安息香酸

からなる群から選択することができる。

#### 【0268】

一実施形態において、追加の治療剤はCFTR増幅剤である。CFTR増幅剤は、増強剤および中和剤のような既知のCFTRモジュレーターの効果を増強する。CFTR増幅剤の例には、PTI130およびPTI-428が含まれる。増幅剤の例は、公開特許: WO2015138909およびWO2015138934にも開示されている。

#### 【0269】

一実施形態において、追加の治療剤は、ナトリウムチャネルを遮断することにより直接的、またはENaC活性の向上をもたらすプロテアーゼ(例えば、セリンプロテアーゼ、チャネル活性化プロテアーゼ)のモジュレートにより間接的のどちらかにより、上皮性ナトリウムチャネル遮断剤(ENaC)の活性を低下させる薬剤である。このような薬剤を例示すると、カモスタット(トリプシン様プロテアーゼ阻害剤)、QAU145、552-02、GS-9411、INO-4995、アエロリティック(Aerolytic)、アミロライドおよびVX-371が含まれる。上皮性ナトリウムチャネル遮断剤(ENaC)の活性を低下させる追加剤は、例えば、PCT公開番号WO2009074575およびWO2013043720、および米国特許番号US8999976に見いだすことができる。

#### 【0270】

一実施形態において、ENaC阻害剤はVX-371である。

#### 【0271】

一実施形態において、ENaC阻害剤はSPX-101(S18)である。

#### 【0272】

本発明はまた、本発明の1つ以上の化合物および/または塩、ならびに任意選択的に1種以上の追加の治療剤を含むキットを対象としている。

10

20

30

40

50

## 【0273】

本発明はまた、例えば、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子（CFTR）タンパク質をモジュレートするための、および嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子（CFTR）タンパク質（嚢胞性線維症、シェーグレン症候群、膵機能不全、慢性閉塞性肺疾患および慢性閉塞性気道疾患を含む。）をモジュレートすることにより処置可能な疾患を処置するための、本発明の化合物、塩、組成物および／またはキットの使用方法も対象としている。

## 【0274】

化学的合成手順

一般

本発明の化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発原料から調製することができる。通常の場合は好ましい工程条件（すなわち、反応温度、時間、反応剤のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に明記されていない限り、他の工程条件も使用することができることが理解される。最適な反応条件は、使用される具体的な反応剤または溶媒に応じて変わり得るが、こうした条件は、決まった最適化手順によって、当業者により決定することができる。

## 【0275】

さらに、当業者に明白である通り、ある官能基が望ましくない反応を受けるのを防止するために、慣用的な保護基が必要となることがある。特定の官能基に好適な保護基、ならびに保護および脱保護に好適な条件の選択は、当分野において周知である（Protective Groups in Organic Synthesis、第3版；Greene、T W and Wuts、P G M（編）；Wiley-Interscience：New York、1991年）。

## 【0276】

上記に定義されている本発明の化合物の調製および比較例に関しては、以下の方法が詳細に示されている。本発明の化合物は、有機合成の当業者によって公知の、または市販の出発原料および試薬から調製され得る。

## 【0277】

試薬はすべて、市販グレードであり、特に明記しない限り、さらに精製することなく、入手したまま使用した。市販の無水溶媒は、不活性雰囲気下で行われる反応に使用した。試薬グレードの溶媒を、別段の指定がない限り、他のすべての場合に使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル60（35-70 μm）上で行った。薄層クロマトグラフィーは、予めコーティングされているシリカゲルF-254プレート（厚さ0.25 mm）を使用して実施した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Bruker Advance 300 NMR分光器（300 MHz）、Agilent 400 MHz NMR分光器または500 MHz分光器において記録した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルのケミカルシフト（δ）は、内部基準としてのテトラメチルシラン（δ 0.00）、または適切な残留溶媒ピーク、すなわちCHCl<sub>3</sub>（δ 7.27）に対する百万分率（ppm）で報告した。多重度は、シングレット（s）、ダブレット（d）、ダブレットのダブレットのダブレット（ddd）、ダブレットのダブレットのダブレットのダブレット（dddd）、カルテットのダブレットのダブレット（ddq）、トリプレットのダブレットのダブレット（ddt）、カルテットのダブレット（dq）、ダブレットのトリプレットのダブレット（dtd）、ヘプテット（hept）、トリプレット（t）、ダブレットのダブレットのトリプレット（tdt）、カルテットのトリプレット（tq）、カルテット（q）、ダブレットのカルテット（qd）、トリプレットのカルテット（qt）、クインツプレット（quin）、マルチプレット（m）およびブロード（br）として示される。エレクトロスプレーMSのスペクトルは、WatersプラットフォームLC/MS分光器で、またはWaters質量検出器3100分光計に連結したWaters Acquity H-Class UPLCを用いて得た。使用したカラム：Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、2.1 mm ID×50 mm L、Waters Acq

10

20

30

40

50

uity UPLC BEH C18 1.7  $\mu$ m、2.1 mm ID  $\times$  30 mm LまたはWaters Xterra (登録商標) MS 5  $\mu$ m C18、100  $\times$  4.6 mm。この方法は、MeCN/H<sub>2</sub>Oのグラジエント (H<sub>2</sub>Oは、0.1% TFAまたは0.1% NH<sub>3</sub>の一方を含有する。) またはMeOH/H<sub>2</sub>Oグラジエント (H<sub>2</sub>Oは0.05% TFAを含有する。) のどちらか一方を使用した。マイクロ波による加熱は、Biotope (登録商標) Initiatorを用いて行った。

【0278】

分取クロマトグラフィーにより精製される化合物に関しては、XSelect (商標) CSH Prep Guard Column、C18 19  $\times$  10 mm 5  $\mu$ m (Waters) とXSelect (商標) CSH Prep OBD Column、C18 19  $\times$  100 mm 5  $\mu$ m (Waters)、および流速20 mL/分での水中0.1%ギ酸 (A) とアセトニトリル (B) のグラジエントを使用する。代替として、XBridge (商標) Prep Guard Column、C18 19  $\times$  10 mm 5  $\mu$ m (Waters) とXBridge (商標) Prep OBD Column、C18 19  $\times$  100 mm 5  $\mu$ m (Waters)、および流速20 mL/分での水中の0.5% NH<sub>3</sub> (A) とアセトニトリル (B) のグラジエントを使用する。溶出後、溶媒を真空下で除去すると、生成物が得られる。

10

【0279】

フローケミストリーを使用して調製した化合物はすべて、Security Guard (商標) 15  $\times$  30 mm ガードカラムを使用するPhenomenex (登録商標) Luna (登録商標) C8 (2)、5  $\mu$ m、100 Å、50  $\times$  30 mm、および流速40 mL/分 (0-1.0 分間、10% A、1.0-9.0 分間、直線グラジエント10-100% A、9.0-9.5 分間100% A、9.5-10.0 分間、直線グラジエント100-10% A) においてアセトニトリル (A) と水中の0.1%のトリフルオロ酢酸 (B) のグラジエントを使用する、自動化逆相HPLCにより精製した。溶出後、溶媒を真空下で除去し、純粋な生成物を得た。

20

【0280】

ラセミ混合物は、UV検出器を備えたAgilent HP1100システムにおいて分離した。使用したカラム：Chiralpak (登録商標) IA (10  $\times$  250 mm、5  $\mu$ m)。使用溶媒：iPrOHおよびtBME。鏡像体純度は、UV検出器を備えたAgilent HP1100システムにおいて決定した。使用したカラム：Chiralpak IA (4.6  $\times$  250 mm、5  $\mu$ m)。使用溶媒：iPrOHおよびtBME。

30

【0281】

【表 1】

実験項目において使用した略語のリスト:

| 略語           | 定義                                 |
|--------------|------------------------------------|
| DCM          | ジクロロメタン                            |
| MeCN         | アセトニトリル                            |
| DMF          | <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド             |
| AcOHまたはHOAc  | 酢酸                                 |
| eq           | 当量                                 |
| TFA          | トリフルオロ酢酸                           |
| THF          | テトラヒドロフラン                          |
| NMR          | 核磁気共鳴                              |
| DMSO         | ジメチルスルホキシド                         |
| LC/MSまたはLCMS | 液体クロマトグラフィー—質量分析法                  |
| EtOAc        | 酢酸エチル                              |
| EtOH         | エタノール                              |
| MeOH         | メタノール                              |
| <i>t</i> BME | <i>tert</i> -ブチルメチルエーテル            |
| s            | シングレット                             |
| br s         | ブロードなシングレット                        |
| d            | デュプレット (duplet) またはダブルット (doublet) |
| dd           | 二重のデュプレットまたはダブルットのダブルット            |
| m            | マルチプレット                            |
| min          | 分間                                 |
| mL           | ミリリットル                             |
| μL           | マイクロリットル                           |
| g            | グラム                                |
| mg           | ミリグラム                              |
| atm          | 気圧                                 |

10

20

30

40

| 略語                                                                                           | 定義                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| rcf                                                                                          | 相対遠心力                                                 |
| rpm                                                                                          | 回転数/分                                                 |
| NEt <sub>3</sub>                                                                             | トリエチルアミン                                              |
| DIEA                                                                                         | ジイソプロピルエチルアミン                                         |
| mmol                                                                                         | ミリモル                                                  |
| HPLC                                                                                         | 高速液体クロマトグラフィー                                         |
| NMP                                                                                          | <i>N</i> -メチルピロリジノン                                   |
| NBS                                                                                          | <i>N</i> -ブロモスクシンイミド                                  |
| NCS                                                                                          | <i>N</i> -クロロスクシンイミド                                  |
| NIS                                                                                          | <i>N</i> -ヨードスクシンイミド                                  |
| ppm                                                                                          | 百万分率                                                  |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                                                           | トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)                             |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>                                                                         | 酢酸パラジウム(II)                                           |
| Xantphos                                                                                     | 4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン                    |
| SM                                                                                           | 出発原料                                                  |
| Cpd                                                                                          | 化合物                                                   |
| Int                                                                                          | 中間体                                                   |
| MW                                                                                           | 分子量                                                   |
| Mes                                                                                          | 測定分子量                                                 |
| NA                                                                                           | 非活性                                                   |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>                                                                      | [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]<br>ジクロロパラジウム(II)          |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ・CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> または<br>Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ・DCM | [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]<br>ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体 |
| μm                                                                                           | マイクロメートル                                              |
| <i>i</i> -PrOH                                                                               | イソプロパノール                                              |
| DMA                                                                                          | ジメチルアセトアミド                                            |
| DBU                                                                                          | 1, 8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン                                 |

10

20

30

40

| 略語            | 定義                                                                                           |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| D/PPF         | 1,1'-ビス(ジ-イソプロピルホスフィノ)フェロセン                                                                  |
| HATU          | 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1 <i>H</i> -1,2,3-<br>トリアゾロ[4,5- <i>c</i> ]ピリジニウム3-<br>オキシドヘキサフルオロホスフェート |
| <i>m</i> CPBA | メタ-クロロ過安息香酸                                                                                  |
| EDCまたはEDCI    | <i>N</i> -(3-ジメチルアミノプロピル)- <i>N'</i> -<br>エチルカルボジイミド                                         |
| HOBt          | 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール                                                                             |

10

## 【実施例】

## 【0282】

本発明の化合物の合成的調製

## 【実施例1】 一般合成方法

本発明の化合物および比較例は、以下のスキームに従って生成することができる。

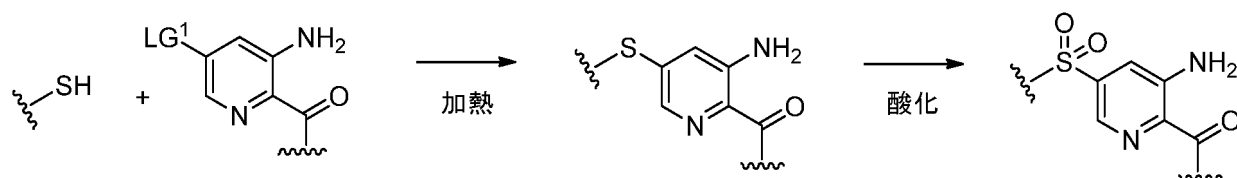
20

## 【0283】

スキーム1：S<sub>N</sub>-Arおよび酸化によるスルホンの合成

## 【0284】

## 【化12】



30

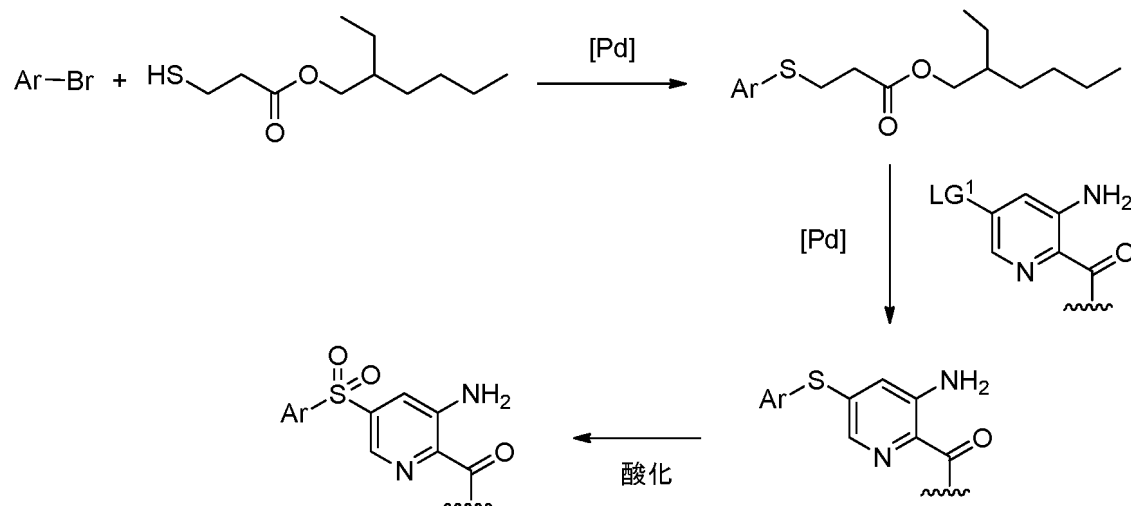
LG<sup>1</sup>は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素またはスルホネートである。

## 【0285】

スキーム2：金属触媒化学によるスルホンの合成

## 【0286】

## 【化13】



40

LG<sup>1</sup>は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素またはスルホネートである。

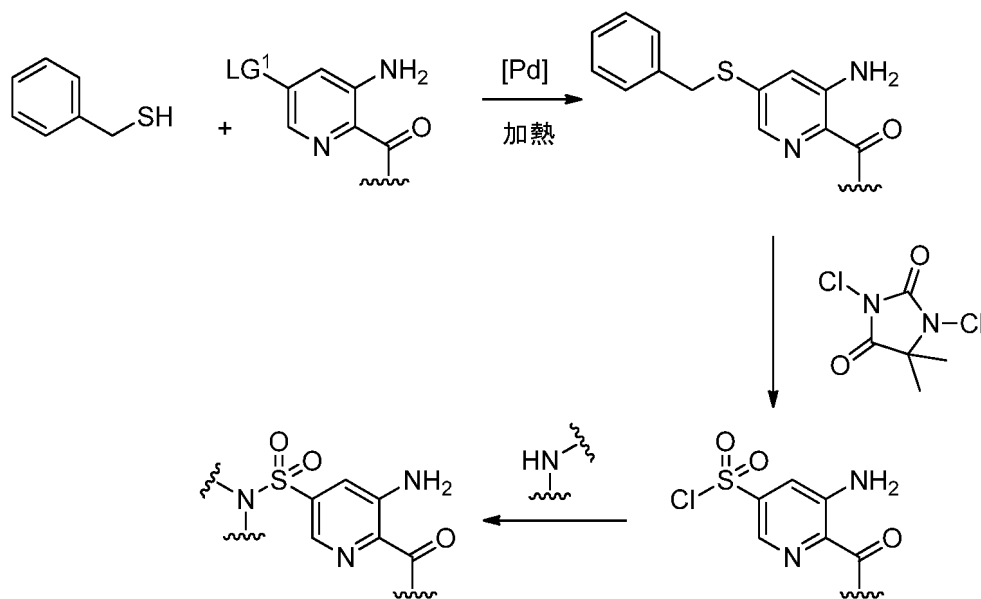
50

【 0 2 8 7 】

スキーム 3：スルホンアミドの合成

【 0 2 8 8 】

【 化 1 4 】



10

20

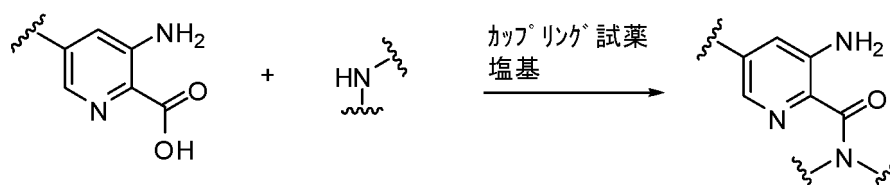
LG<sup>1</sup> は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素またはスルホネートである。

【 0 2 8 9 】

スキーム 4：アミドの合成

【 0 2 9 0 】

【 化 1 5 】



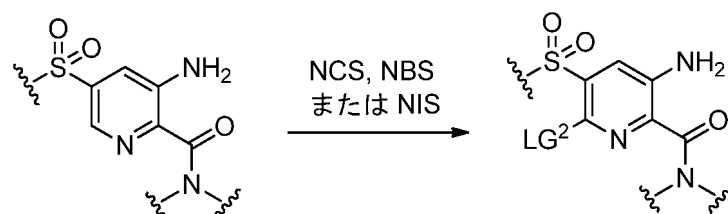
30

【 0 2 9 1 】

スキーム 5：ピリジン環の誘導体化

【 0 2 9 2 】

【 化 1 6 】



40

【 0 2 9 3 】

LG<sup>2</sup> は、塩素、臭素またはヨウ素である。

【 0 2 9 4 】

スキーム 6：四置換ピリジン環の合成

【 0 2 9 5 】

Nc1cc(F)c(Br)cn1  $\xrightarrow{\text{CO, [Pd]}}$  Nc1cc(F)c(C(=O)OC)cn1  $\xrightarrow{\text{NBS}}$  Nc1cc(F)c(Br)c(C(=O)OC)n1 + X¹-B(OH)₂  $\xrightarrow{\text{[Pd]}}$  Nc1cc(F)c(X¹)c(C(=O)OC)n1

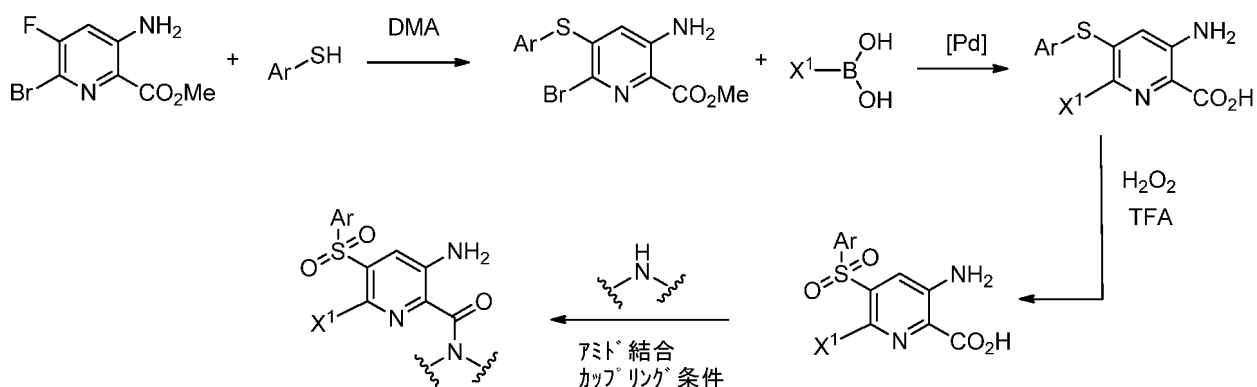
Nc1cc(F)c(X¹)c(C(=O)OC)n1  $\xrightarrow{\text{Ar-SH, DMA}}$  Nc1cc(F)c(X¹)c(SAr)c1C(=O)OC  $\xrightarrow{\text{LiOH}}$  Nc1cc(F)c(X¹)c(SAr)c1C(=O)OC  $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}_2, \text{TFA}}$  Nc1cc(F)c(X¹)c(S(=O)(=O)Ar)c1C(=O)OC

Nc1cc(F)c(X¹)c(S(=O)(=O)Ar)c1C(=O)OC  $\xrightarrow{\text{アミド結合カップリング条件}}$  Nc1cc(F)c(X¹)c(S(=O)(=O)Ar)c1C(=O)OC

X<sup>1</sup> は、1つ以上の独立して選択されるハロ；またはシクロプロピルまたはフェニルにより置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルであり、シクロプロピルまたはフェニルはそれぞれ、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup>基により置換されていてもよい。

代替として、ArSHを用いるS<sub>N</sub>Ar工程は、Suzuki工程の前に行うことができる。次に、以下のスキームを適用する：

## 【化 1 8】



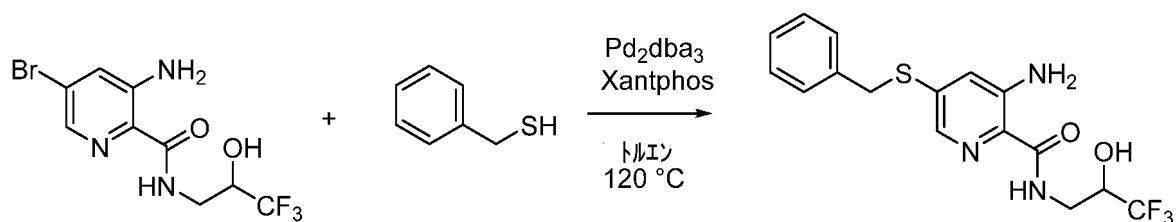
【 0 2 9 8 】

X<sup>1</sup> は、1つ以上の独立して選択されるハロ；またはシクロプロピルまたはフェニルにより置換されていてもよいC<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルであり、シクロプロピルまたはフェニルはそれぞれ、1つ以上の独立して選択されるR<sup>5</sup> 基により置換されていてもよい。

### [実施例 2] 中間体の合成

中間体 3 : 3-アミノ-5-ベンジルスルファニル-ピリジン-2-カルボン酸 (3, 3', 3'-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド

## 【化 19】



【 0 3 0 1 】

3-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシープロピル)-アミド(中間体8、2.9g、8.87mmol)、ベンジルメルカプタン(CAS: 100-53-8、1.25mL、10.6mmol)、Pd

50

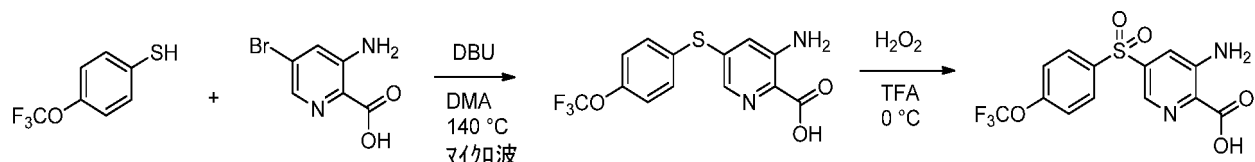
$2$  (dba) $_3$  (247 mg、0.27 mmol)、Xantphos (311 mg、0.54 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.1 mL、17.7 mmol) からなる混合物を、トルエン (50 mL) に溶解した。この混合物に  $N_2$  を勢いよく流し、120℃において一晚、撹拌した。濃縮後、表題化合物が得られ、これをこのまま使用する、または石油エーテル中 0% EtOAc から 100% EtOAc のグラジエントによるカラムクロマトグラフィーを使用して精製すると、表題化合物が得られた。

### 【0302】

中間体 4：3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸

### 【0303】

#### 【化20】



### 【0304】

工程 1：3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸 (中間体 1、3.26 g、15 mmol)、4-トリフルオロメトキシベンゼンチオール (CAS：169685-29-4、3.5 g、18 mmol) および DBU (2.22 mL、15 mmol) の DMA (15 mL) 中溶液を調製した。この混合物をマイクロ波用反応器中、140℃において 45 分間、加熱した。次に、この混合物を水中の 1% AcOH の混合物により希釈した。懸濁液が得られ、これを通り過した。この採集した固体を、1% AcOH/水混合物により洗浄し、次いで石油エーテルにより洗浄した。真空オーブンにおいて乾燥した後、表題化合物が得られた。

### 【0305】

工程 2：3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

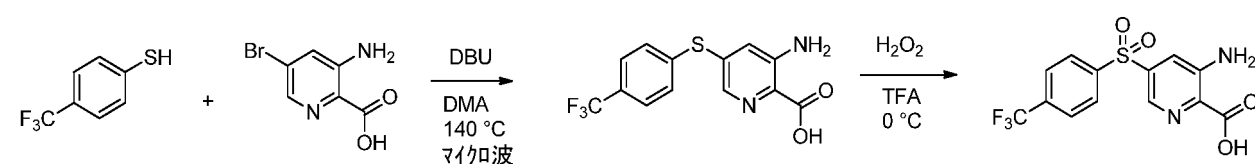
3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (12.5 g、40 mmol) を TFA (80 mL) に溶解し、得られた混合物を氷浴を用いて 0℃まで冷却した。次に、 $H_2O_2$  (14 mL、160 mmol) を加え、反応が終了するまで、この混合物を 0℃において撹拌した。後処理に関しては、この混合物を水中の 1% AcOH の混合物により希釈した。懸濁液が得られ、続いて、これを通り過した。採集した固体を、1% AcOH/水混合物により洗浄し、次いで石油エーテルにより洗浄した。真空オーブンにおいて乾燥した後、表題化合物が得られた。

### 【0306】

中間体 5：3-アミノ-5-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸

### 【0307】

#### 【化21】



### 【0308】

工程 1：3-アミノ-5-(4-トリフルオロメチルフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

10

20

30

40

50

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸（中間体1、3.78g、17.4mmol）、4-トリフルオロメチル-ベンゼンチオール（CAS：825-83-2、4.1g、21mmol）およびDBU（2.60mL、17.4mmol）のDMA（15mL）中溶液を調製した。この混合物をマイクロ波用反応器中、140℃において45分間、加熱した。次に、この混合物を水中の1%AcOHの混合物により希釈した。懸濁液が得られ、続いて、これをろ過した。採集した固体を、1%AcOH/水混合物により洗浄し、次いで石油エーテルにより洗浄した。真空オープンにおいて乾燥した後、粉末が得られ、この粉末をさらなる精製を行うことなく使用した。

#### 【0309】

工程2：3-アミノ-5-（4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル）-ピリジン-2-カルボン酸： 10

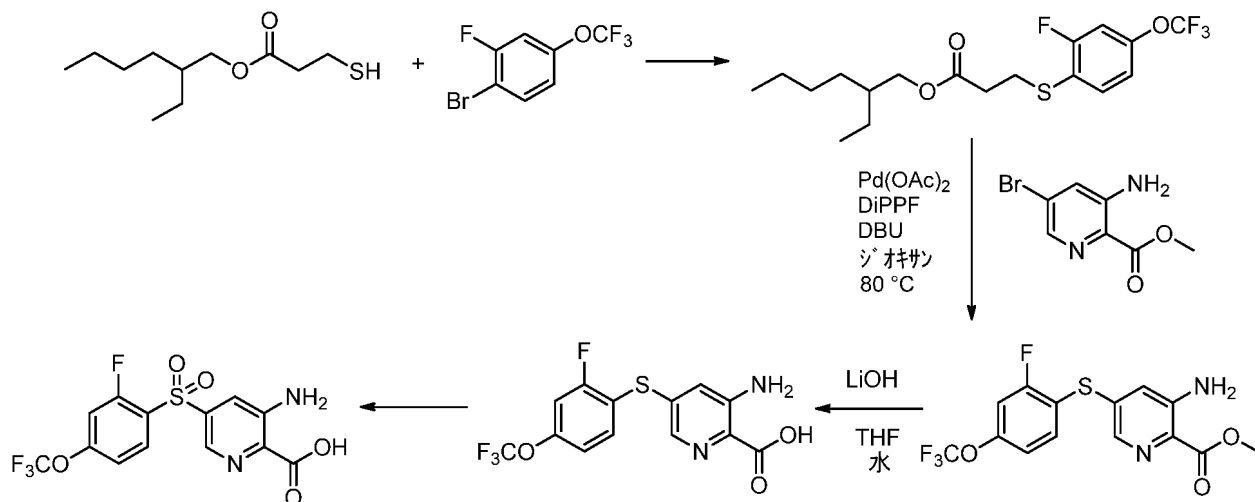
3-アミノ-5-（4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル）-ピリジン-2-カルボン酸（5.5g、17.5mmol）をTFA（35mL）に溶解し、得られた混合物を氷浴を用いて0℃に冷却した。次に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（6.0mL、70mmol）を加え、反応が終了するまで、この混合物を0℃において攪拌した。後処理に関しては、この混合物を水中の1%AcOHの混合物により希釈した。懸濁液が得られ、続いて、これをろ過した。この採集した固体を、1%AcOH/水混合物により洗浄し、次いで石油エーテルにより洗浄した。真空オープンにおいて乾燥した後、表題化合物が得られた。

#### 【0310】

中間体6：3-アミノ-5-（2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル）-ピリジン-2-カルボン酸 20

#### 【0311】

#### 【化22】



30

#### 【0312】

工程1：3-（2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル）-プロピオン酸2-エチル-ヘキシルエステル： 40

トルエン（260mL）中において、1-ブロモ-2-フルオロ-4-（トリフルオロメトキシ）ベンゼン（CAS：168971-68-4、20g、77mmol）をN，N-ジイソプロピルエチルアミン（27mL、144mmol）と混合した。この混合物にN<sub>2</sub>を勢いよく流した。次に、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（2.12g、2.32mmol）、Xantphos（2.68g、4.64mmol）および3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシルエステル（CAS：50448-95-8、20g、77mmol）を加えた。この混合物に再度、N<sub>2</sub>を勢いよく流し、110℃において一晩、加熱した。次に、この混合物をシリカのプラグに通してろ過し、EtOAcにより溶出した。合わせた有機フラクションを濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（100%の石油エーテルから石油エーテル中の5%EtOAcまでのグラジエントを適用した。） 50

により精製すると、表題化合物が得られた。

【0313】

工程2：3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル：

ジオキサン(75 mL)中において、3-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(中間体13、3.45 g、14.9 mmol)を、3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-プロピオン酸2-エチルヘキシルエステル(5.91 g、14.9 mmol)、DBU(4.46 mL、29.9 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(168 mg、0.75 mmol)およびDiPPF(624 mg、0.149 mmol)と混合した。この混合物を脱気し、N<sub>2</sub>雰囲気下に置いた。次に、この混合物を105℃において一晩、加熱し、この後、EtOAcにより希釈して水により抽出した。有機相を分離して乾燥し、濃縮した。次に、残留物をクロマトグラフィー(100%の石油エーテルから石油エーテル中の20% EtOAcまでのグラジエントを適用した。)により精製すると、表題化合物が得られた。

10

【0314】

工程3：3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

水(10 mL)およびTHF(50 mL)からなる混合物中、3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(4.18 g、11.5 mmol)をLiOH(332 mg、13.8 mmol)と混合した。この混合物を40℃において一晩、攪拌し、この後、濃縮して、pH=4まで酸性にした。得られた懸濁液をろ過すると、表題化合物が得られた。

20

【0315】

工程4：3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸(3.2 g、9.2 mmol)をTFA(30 mL)に溶解した。この混合物を0℃に冷却し、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(3.17 mL、36.8 mmol)を滴下して加えた。周囲温度において一晩、攪拌した後、この混合物を水により希釈した。得られた懸濁液をろ過すると固体が得られ、これを水により洗浄して乾燥すると、表題化合物が得られた。

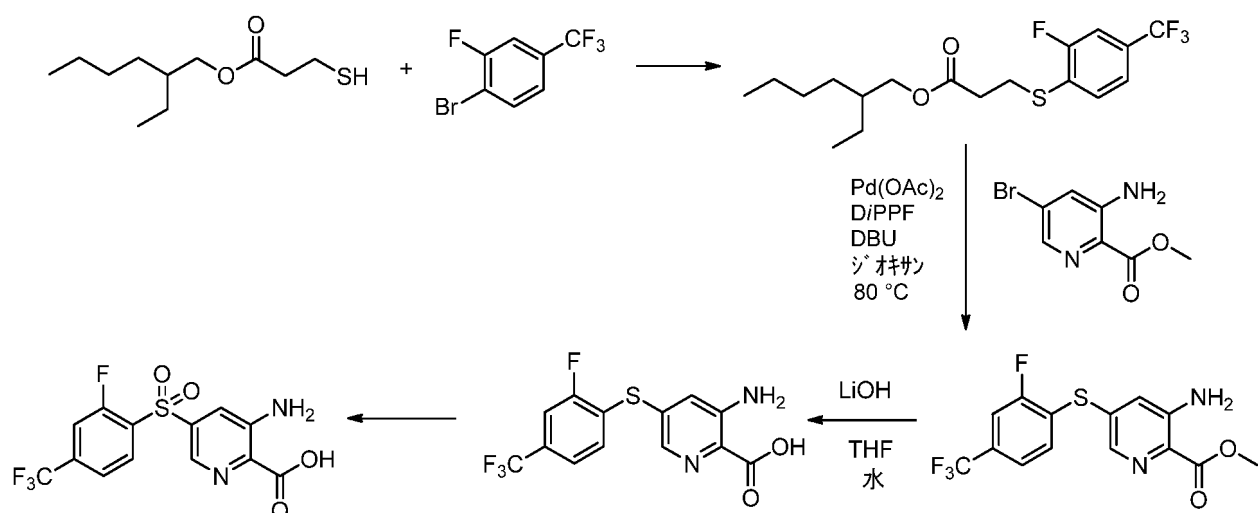
30

【0316】

中間体7：3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

【0317】

## 【化 2 3】



## 【0318】

工程 1：3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルファニル)-プロピオン酸 2-エチル-ヘキシルエステル：

トルエン (130 mL) 中において、1-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (CAS：40161-54-4、9.4 g、39 mmol) を N,N-ジイソプロピルエチルアミン (13.5 mL、78 mmol) と混合した。この混合物に N<sub>2</sub> を勢いよく流した。次に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.43 g、1.56 mmol)、Xantphos (1.80 g、3.12 mmol) および 3-メルカプトプロピオン酸 2-エチルヘキシルエステル (CAS：50448-95-8、11 mL、48 mmol) を加えた。この混合物に再度、N<sub>2</sub> を勢いよく流し、110 °C において一晩、加熱した。次に、この混合物をシリカのプラグ上でろ過し、EtOAc により溶出した。合わせた有機フラクションを濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (100% の石油エーテルから石油エーテル中の 5% EtOAc までのグラジエントを適用した。) により精製すると、表題化合物が得られた。

20

30

## 【0319】

工程 2：3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル：

ジオキサソ (75 mL) 中において、3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルファニル)-プロピオン酸 2-エチル-ヘキシルエステル (5.67 g、14.9 mmol) を、3-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (中間体 13、3.45 g、14.9 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (168 mg、0.75 mmol)、DiPPF (624 mg、0.15 mmol) および DBU (4.46 mL、29.9 mmol) と混合した。この混合物を脱気し、N<sub>2</sub> 雰囲気下に置いた。次に、この混合物を 105 °C において一晩、加熱し、この後、EtOAc により希釈して水により抽出した。有機相を分離して乾燥し、濃縮した。次に、残留物をクロマトグラフィー (100% の石油エーテルから石油エーテル中の 20% EtOAc までのグラジエントを適用した。) により精製すると、表題化合物が得られた。

40

## 【0320】

工程 3：3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (3.25 g、9.36 mmol) を THF (50 mL) および水 (10 mL) からなる混合物に溶解した。LiOH (270 mg、11.2 mmol) を加え、この後、この混合物を 40 °C において一晩、撹拌した。この

50

混合物を濃縮し、得られた水相を  $pH = 4$  まで酸性にした。得られた懸濁液をろ過により採集して乾燥すると、表題化合物が得られた。

【0321】

工程4：3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (2.89 g、8.7 mmol) を TFA (30 mL) に溶解した。この混合物を  $0^{\circ}C$  に冷却し、 $H_2O_2$  (3.0 mL、34.8 mmol) を滴下して加えた。周囲温度において一晩、撹拌した後、この混合物を水により希釈した。得られた懸濁液をろ過すると固体が得られ、これを水により洗浄して乾燥すると、表題化合物が得られた。

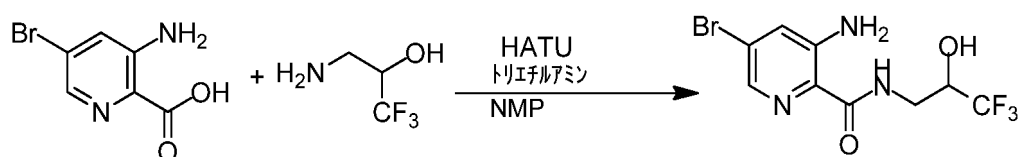
10

【0322】

中間体8：3-アミノ-5-ブromo-ピリジン-2-カルボン酸 (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド：

【0323】

【化24】



20

【0324】

3-アミノ-5-ブromo-ピリジン-2-カルボン酸 (中間体1、5.1 g、23.5 mmol) を NMP (170 mL) に溶解した。HATU (CAS: 148893-10-1、13.4 g、35.3 mmol)、トリエチルアミン (9.8 mL、71 mmol) および 3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-プロパン-2-オール (HCl 塩、CAS: 431-38-9、5.82 g、35.3 mmol) を添加した後、得られた混合物を室温において撹拌した。反応が終了すると、この混合物を水により希釈し、EtOAc により抽出した。合わせた有機フラクションを水により洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥し、ろ過して濃縮すると、表題化合物が得られた。

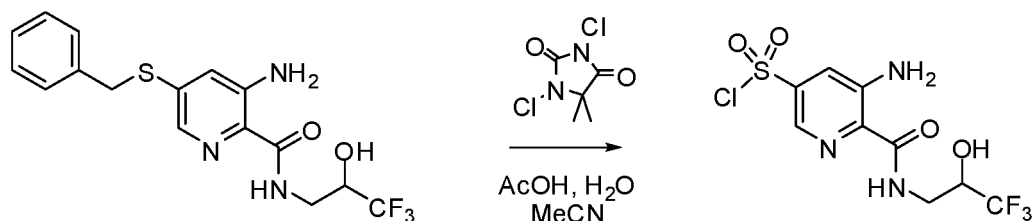
30

【0325】

中間体9：5-アミノ-6-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-ピリジン-3-スルホニルクロリド：

【0326】

【化25】



40

【0327】

AcOH (0.15 mL)、 $H_2O$  (0.25 mL) および  $CH_3CN$  (3.5 mL) からなる混合物中、3-アミノ-5-ベンジルスルファニル-ピリジン-2-カルボン酸 (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド (中間体3、371 mg、1 mmol) を懸濁した。得られた混合物を  $0^{\circ}C$  に冷却した。次に、1, 3-ジクロロ-5, 5-ジメチルヒダントイン (CAS: 118-52-5、394 mg、2 mmol) を小分けにして加えた。10分後、この反応混合物をこのまま、この後のスルホンアミド形成に使用した。

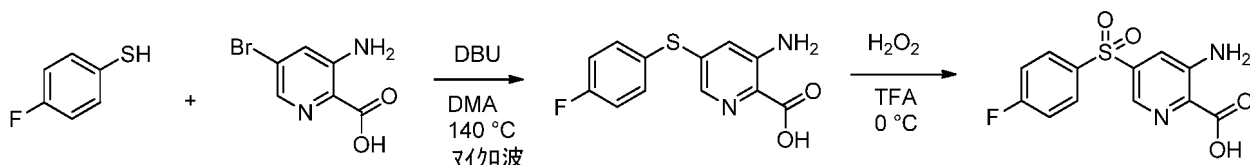
50

## 【0328】

中間体10：3-アミノ-5-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

## 【0329】

## 【化26】



10

## 【0330】

工程1：3-アミノ-5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸（中間体1、13g、60mmol）、4-フルオロベンゼンチオール（CAS：371-42-6、7.68g、60mmol）およびDBU（0.89mL、6mmol）のDMA（90mL）中溶液を調製した。この混合物をマイクロ波用反応器中、140℃において50分間、加熱した。次に、この混合物を水中の1%AcOHの混合物により希釈した。懸濁液が得られ、続いて、これをろ過した。採集した固体を、水中の1%AcOHにより洗浄し、次いで石油エーテルにより洗浄した。真空オーブンにおいて乾燥した後、表題化合物が得られた。

20

## 【0331】

工程2：3-アミノ-5-(4-フルオロフェニルスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸（25.5g、96.4mmol）をTFA（260mL）に溶解し、得られた混合物を氷浴を用いて0℃に冷却した。次に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（33.3mL、386mmol）を加え、この混合物を0℃において30分間、攪拌し、この後、この反応物を周囲温度にした。反応の完了後、この混合物を水により希釈し、攪拌しながら0℃まで冷却した。得られた沈殿物をろ過により採集した。得られた固体を水により洗浄し、真空オーブンにおいて乾燥すると、表題化合物が得られた。

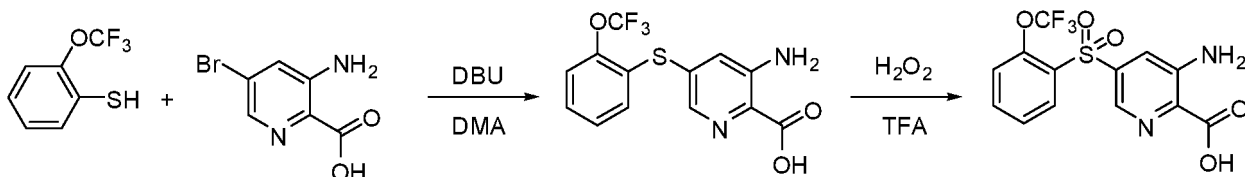
30

## 【0332】

中間体11：3-アミノ-5-(2-トリフルオロメトキシフェニルスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

## 【0333】

## 【化27】



40

## 【0334】

工程1：3-アミノ-5-(2-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸（中間体1、868mg、4mmol）を、2-トリフルオロメトキシチオフェノール（CAS：175278-01-0、776mg、4mmol）およびDBU（600μL、4mmol）と一緒にDMA（15mL）に溶解した。得られた混合物をマイクロ波用反応器中、140℃において60分間、加熱した。次に、この混合物を水により希釈し、AcOHによりpH=4まで酸性にし、0℃まで冷却した。得られた沈殿物をろ過により採集し、続いて水および石油エーテルにより洗浄すると、固体が得られた。この固体を真空オーブンにおいて乾燥した後、

50

表題化合物が得られた。

【0335】

工程2：3-アミノ-5-(2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-(2-トリフルオロメトキシ-フェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸(830mg、2.5mmol)をTFA(5mL)に溶解し、得られた混合物を0℃に冷却した。次に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.86mL、10mmol)を加えた。周囲温度において一晩、攪拌した後、この混合物を水に注ぎ入れた。この混合物をpH=4まで酸性にし、得られた懸濁液をろ過すると、ケーキが得られ、これを水により洗浄した。乾燥した後、表題化合物が得られた。

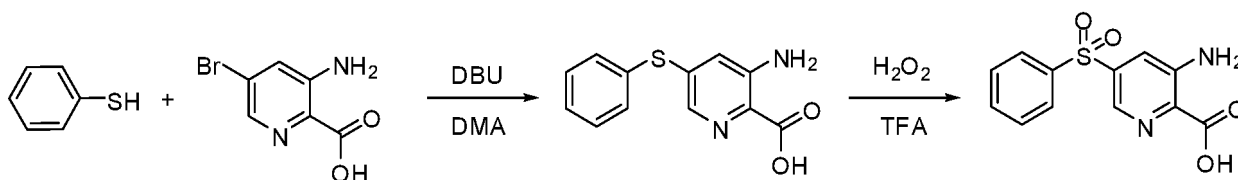
10

【0336】

中間体12：3-アミノ-5-ベンゼンスルホニル-ピリジン-2-カルボン酸：

【0337】

【化28】



20

【0338】

工程1：3-アミノ-5-フェニルスルファニル-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸(中間体1、CAS：870997-85-6、1.00g、4.61mmol)を、チオフェノール(CAS：108-98-5、495μL、4.84mmol)およびDBU(688μL、4.61mmol)と一緒にDMA(10mL)に溶解した。得られた混合物をマイクロ波用反応器中、140℃において45分間、加熱した。反応が完了しなかった場合、この混合物をマイクロ波用反応器中、140℃において45分間、再加熱した。次に、この混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。得られた有機相を合わせて乾燥し、濃縮すると、表題化合物が得られ、これをこのまま使用した。

30

【0339】

工程2：3-アミノ-5-ベンゼンスルホニル-ピリジン-2-カルボン酸：

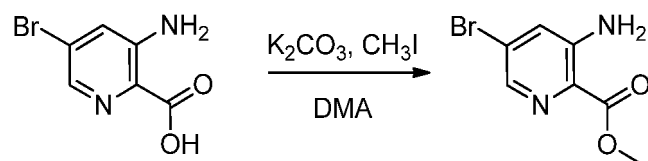
3-アミノ-5-フェニルスルファニル-ピリジン-2-カルボン酸(1.13g、4.61mmol)をTFA(20mL)に溶解し、得られた混合物を0℃に冷却した。次に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(1.59mL、18.4mmol)を加えた。周囲温度において一晩、攪拌した後、この混合物を水に注ぎ入れた。得られた懸濁液をろ過すると、ケーキが得られ、これを水により洗浄した。乾燥した後、表題化合物が得られた。

【0340】

中間体13：3-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル：

【0341】

【化29】



【0342】

DMA(40mL)において、3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸(中間体1、2.17g、10mmol)をK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.38g、10mmol)およびCH<sub>3</sub>I(CAS：74-88-4、620μL、10mmol)と混合した。得られた

50

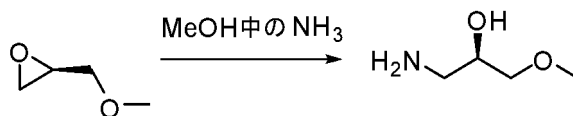
混合物を周囲温度において一晩、攪拌した。次に、この混合物を水により希釈すると、懸濁液が生じる。ろ過し、次いで水により洗浄し、この後に乾燥すると、表題化合物が得られ、これをそのまま使用した。

【0343】

中間体14：(R)-1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-オール：

【0344】

【化30】



10

【0345】

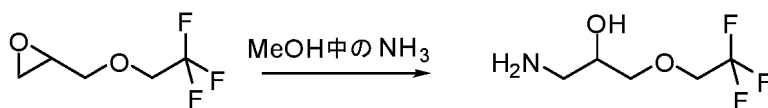
MeOH中のNH<sub>3</sub>の混合物（7M、140mL）にエポキシド（CAS：64491-70-9、2.20g、25mmol）を溶解し、N<sub>2</sub>雰囲気下、得られた混合物を室温において一晩、攪拌した。次に、この混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。

【0346】

中間体15：1-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパン-2-オール：

【0347】

【化31】



20

【0348】

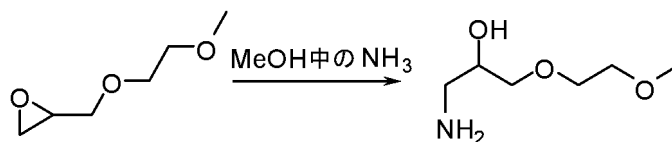
MeOH中のNH<sub>3</sub>の混合物（7M、1mL）にエポキシド（CAS：407-12-5、77μL、0.64mmol）を溶解し、N<sub>2</sub>雰囲気下、得られた混合物を室温において一晩、攪拌した。次に、この混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。

【0349】

中間体16：1-アミノ-3-(2-メトキシエトキシ)プロパン-2-オール：

【0350】

【化32】



30

【0351】

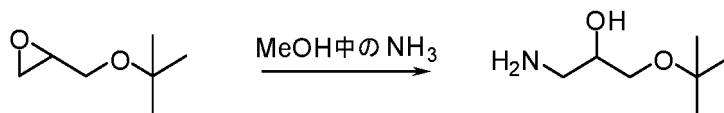
MeOH中のNH<sub>3</sub>の混合物（7M、4mL）にエポキシド（CAS：13483-49-3、100mg、0.75mmol）を溶解し、N<sub>2</sub>雰囲気下、得られた混合物を室温において一晩、攪拌した。次に、この混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。

【0352】

中間体17：1-アミノ-3-tert-ブトキシプロパン-2-オール：

【0353】

【化33】



40

【0354】

50

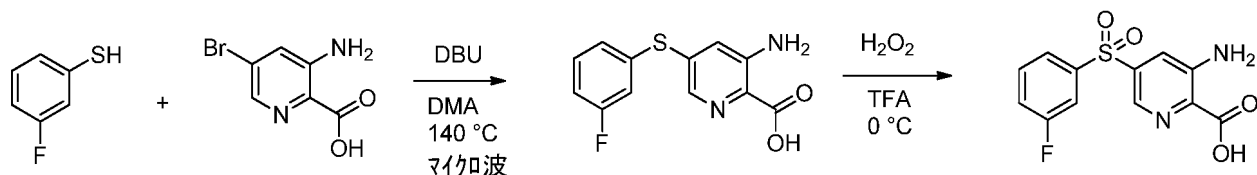
MeOH中のNH<sub>3</sub>の混合物（7M、2mL）にエポキシド（CAS：7665-72-7、218μL、1.54mmol）を溶解し、N<sub>2</sub>雰囲気下、得られた混合物を室温において一晩、撹拌した。次に、この混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。

【0355】

中間体18：3-アミノ-5-（3-フルオロベンゼンスルホニル）-ピリジン-2-カルボン酸：

【0356】

【化34】



10

【0357】

工程1：3-アミノ-5-（3-フルオロフェニルスルファニル）-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸（中間体1、1.0g、4.63mmol）、3-フルオロベンゼンチオール（CAS：2557-77-9、400μL、4.63mmol）およびDBU（70μL、0.46mmol）のDMA（7mL）中溶液を調製した。この混合物を140℃において一晩、加熱した。次に、この混合物を水中の1% AcOHの混合物により希釈した。懸濁液が得られ、続いて、これをろ過した。この固体を、1% AcOH／水混合物により洗浄し、次いで石油エーテルにより洗浄した。真空オーブンにおいて乾燥した後、表題化合物が得られた。

20

【0358】

工程2：3-アミノ-5-（3-フルオロベンゼンスルホニル）-ピリジン-2-カルボン酸：

3-アミノ-5-（3-フルオロフェニルスルファニル）-ピリジン-2-カルボン酸（1.2g、4.6mmol）をTFA（13mL）に溶解し、得られた混合物を氷浴を用いて0℃に冷却した。次に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（1.6mL、18.4mmol）を加え、この混合物を0℃において30分間、撹拌し、この後、この反応物を周囲温度にした。完了後、この反応物を水により希釈し、撹拌しながら0℃まで冷却した。得られた沈殿物をろ過により採集した。得られた固体を水により洗浄し、真空オーブンにおいて乾燥すると、表題化合物が得られた。

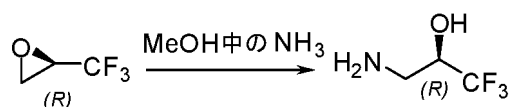
30

【0359】

中間体19：（2R）-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール：

【0360】

【化35】



40

【0361】

MeOH中のNH<sub>3</sub>の混合物（7M、300mL）にエポキシド（CAS：143142-90-9、7g、62.5mmol）を溶解し、N<sub>2</sub>雰囲気下、得られた混合物を室温において一晩、撹拌した。次に、この混合物を濃縮すると、表題化合物が得られた。

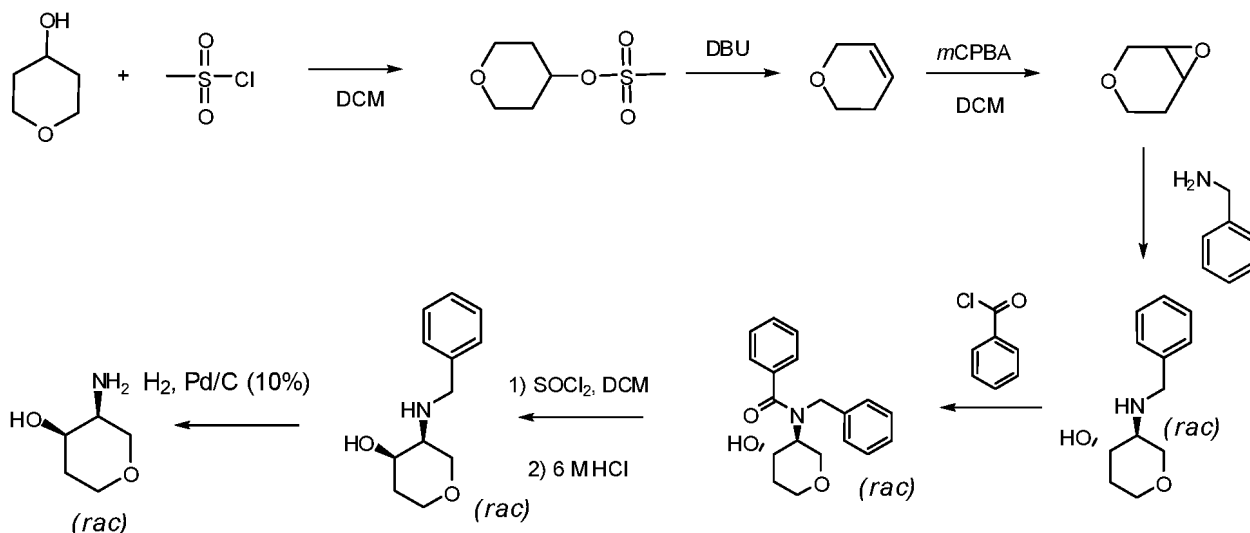
【0362】

中間体20：rac-（3R,4S）-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

【0363】

50

## 【化 3 6】



## 【0 3 6 4】

工程 1：メタンスルホン酸-テトラヒドロピラン-4-イルエステル：

0℃に冷却したテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（CAS：2081-44-9、10.0g、98.0mmol）の乾燥DCM（160mL）中溶液に、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン（25.6mL、147.0mmol）を加えた。得られた混合物をアルゴン下、0℃において10分間、攪拌した。次に、塩化メタンスルホン（CAS：124-63-0、8.72mL、112.7mmol）を加え、この混合物を0℃において2時間、攪拌した。この反応混合物をDCMおよび0.5M HClにより抽出した。有機フラクションを水、ブラインおよび飽和NaHCO<sub>3</sub>により洗浄した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過して真空において濃縮すると、表題化合物が得られた。

20

## 【0 3 6 5】

工程 2：3,6-ジヒドロ-2H-ピラン：

メタンスルホン酸-テトラヒドロピラン-4-イルエステル（16.4g、90.9mmol）にDBU（16.4mL）を加え、この混合物を、1時間かけて90℃から150℃まで、次に、150℃において5時間、加熱した。<sup>1</sup>H NMRにより、出発原料が消費され、所望の化合物が形成されていることが示された。70-75℃における蒸留を使用し、表題化合物（5.7g）を反応混合物から採集した。

30

## 【0 3 6 6】

工程 3：3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン：

mCPBA（23.5g、136.2mmol）のDCM（15mL）中溶液に、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン（5.7g、68.1mmol）のDCM（10mL）中溶液を加え、この混合物を周囲温度において6時間、攪拌した。この反応を<sup>1</sup>H NMRによってモニタリングし、完了しない場合、追加のmCPBA（11.8g、68.1mmol）を加え、次いで、室温において一晩、攪拌した。次に、この反応混合物をろ過して、ろ液を飽和水性Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>および水により洗浄した。有機フラクションをNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過して真空において濃縮すると、表題化合物（4.7g）が得られた。

40

## 【0 3 6 7】

工程 4：rac-(3R,4R)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール：

EtOH（50mL）中の3,7-ジオキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン（3.0g、30mmol）およびベンジルアミン（CAS：100-46-9、3.2mL、30mmol）からなる混合物を還流温度において一晩、攪拌した。この反応混合物を濃

50

縮した。粗製残留物を、ジエチルエーテル（20 mL）中、超音波処理することにより完全に再懸濁し、攪拌した。沈殿物をろ別し、ジエチルエーテルにより洗浄すると、表題化合物（2.9 g）が得られた。

#### 【0368】

工程5：rac-N-ベンジル-N-[(3R, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]ベンズアミド：

乾燥DCM（30 mL）中のrac-(3R, 4R)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（2.85 g、13.8 mmol）およびトリエチルアミン（5.74 mL、41.4 mmol）の冷却溶液（氷冷）に、塩化ベンゾイル（CAS：98-88-4、1.60 mL、13.8 mmol）を滴下して加えた。反応混合物を室温において2時間、攪拌した。次に、この混合物を2M HClにより2回、洗浄した。水性の洗液をDCMにより抽出し、次に、合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過して濃縮すると、表題化合物（4.3 g）が得られた。

#### 【0369】

工程6：rac-(3R, 4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール：

塩化チオニル（CAS：7719-09-7、3.8 mL、52.4 mmol）に、0℃において、rac-N-ベンジル-N-[(3R, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]ベンズアミド（4.3 g、13.8 mmol）の乾燥DCM（20 mL）中溶液を滴下して加えた。室温において4時間、この反応混合物を攪拌した後、揮発物を減圧下で除去し、残留物を6M HCl（40 mL）により処理し、激しい攪拌下、一晚、加熱して還流した。次に、この懸濁液を冷却し、沈殿した安息香酸をろ別し、酸性水相をEtOAcにより3回、抽出した。次に、この酸性水相に、pH>10となるまで5M NaOHを慎重に加えた。水層を、2倍の体積のジエチルエーテルにより抽出した。分離後、水相をジエチルエーテルによりさらに3回、抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過して濃縮すると、表題化合物（3.0 g）が得られた。

#### 【0370】

工程7：rac-(3R, 4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

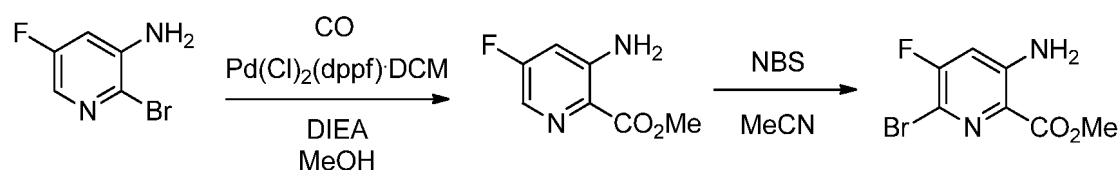
rac-(3R, 4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（3.0 g、14.5 mmol）の乾燥MeOH（90 mL）中溶液を、10% Pd/C（1.15 g）上、室温および1 atmのH<sub>2</sub>において、1時間、水素化した。完了後、触媒を珪藻土に通してろ過することにより除去し、MeOHにより洗浄し、このろ液を濃縮すると、表題化合物（1.5 g）が得られた。

#### 【0371】

中間体21：3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチルエステル：

#### 【0372】

#### 【化37】



#### 【0373】

工程1：3-アミノ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸（carboxylic acid）メチルエステル：

3-アミノ-2-ブロモ-5-フルオロピリジン（CAS：884495-03-8、955 mg、5 mmol）およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（204 mg、

25 mmol) の乾燥 MeOH (15 mL) および DIEA (1.74 mL、10 mmol) 中溶液に N<sub>2</sub> を勢いよく流し、この後、8 atm の CO の圧力を適用した。この反応物を 70 °C において加熱した。完了後、この混合物を水により希釈し、EtOAc により抽出した。合わせた有機フラクションを NH<sub>4</sub>Cl 溶液により洗浄して、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、ろ過して濃縮した。EtOAc および石油エーテル (25 : 75) の混合物を使用して溶出したカラムクロマトグラフィーによって、得られた残留物を精製した。得られた表題化合物をこのまま使用した。

#### 【0374】

工程 2 : 3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル :

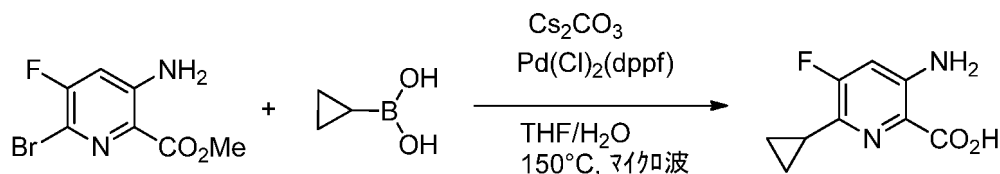
MeCN 中、3-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (550 mg、3.23 mmol) を NBS (690 mg、3.88 mmol) と混合した。得られた懸濁液を周囲温度において攪拌した。一晚、攪拌した後、この混合物を水により希釈し、得られた沈殿物をろ別して、水および石油エーテルにより洗浄した。真空オーブン中、50 °C において乾燥した後、表題化合物が得られた。

#### 【0375】

中間体 22 : 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸 :

#### 【0376】

#### 【化38】



#### 【0377】

THF (10 mL) および水 (100 μL) 中の 3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (中間体 21、640 mg、2.5 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (CAS : 411235-57-9、893 mg、10.3 mmol)、Pd(Cl)<sub>2</sub>(dppf) (209 mg、0.256 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640 mg、2.5 mmol) からなる混合物を、マイクロ波用反応器中、150 °C において 20 分間、加熱した。この反応混合物をシリカのプラグ上でろ過した。濃縮すると表題化合物が得られ、これをこのまま使用した。

#### 【0378】

中間体 23 : 3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド :

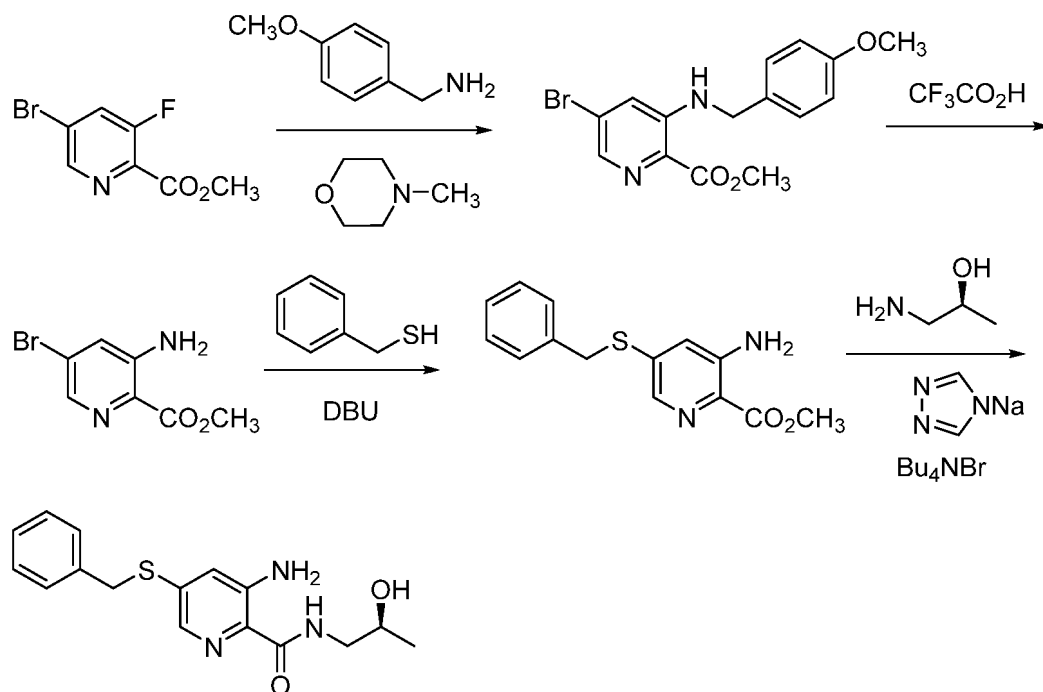
#### 【0379】

10

20

30

## 【化 3 9】



10

20

## 【0380】

工程 1：メチル 5-ブロモ-3-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート：

メチル 5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (936 mg、4.00 mmol) および p-メトキシベンジルアミン (780  $\mu$ L、6.0 mmol) からなる混合物を、N-メチルモルホリン (8.0 mL) 中、マイクロ波照射 (Biotage (登録商標) Initiator) を用いて、110℃において2時間、加熱した。この反応混合物を室温にし、濃縮した。残留物を1：2のtert-ブチルメチルエーテル／ヘプタンにより希釈し、2：1のtert-ブチルメチルエーテル／ヘプタン洗浄により塩基性アルミナに通してろ過すると、さらなる精製なしにこのまま使用される、表題化合物 (1.365 g) が得られた。MS (DCI) m/z 351/353 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0381】

工程 2：メチル 3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボキシレート：

メチル 5-ブロモ-3-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (1.36 g、<3.8 mmol、工程 1) を無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) およびトリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶解し、40℃において18時間、加熱した。この反応混合物を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／ヘプタンにより希釈して、1：1の酢酸エチル／ヘプタンを用いてシリカに通してろ過し、濃縮した。残留物をシリカ上でクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／ヘプタン 1：1 中、5 から 15 % の酢酸エチル) にかけると、表題化合物 (905 mg) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3.95 (s, 3H), 6.90 (br s, 2H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 231 / 233 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0382】

工程 3：メチル 3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)ピリジン-2-カルボキシレート：

N-メチルモルホリン (8 mL) と混合したメチル 3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボキシレート (826 mg、3.57 mmol、工程 2)、ベンジルチオール (630  $\mu$ L、5.37 mmol) および DBU (1.6 mL、10.7 mmol) を含むフラスコに窒素を勢いよく流し、第 2 の相が形成されるにつれて、この反応混合物を勢いよく攪拌しながら、40 分間、加熱して還流し、次に、室温にした。この混合物を一部濃

50

縮し、1 M水性クエン酸 (7 mL) により処理して、1 : 1 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘプタンにより 4 回、抽出した。合わせた有機相を 1 : 1 の 1 M水性クエン酸 / ブラインにより洗浄し、分離した水相を 1 : 1 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘプタンにより 1 回、抽出した。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) して合わせ、固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗浄液によりろ過した。ろ液を濃縮して、シリカ上でクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘプタンの 1 : 1 中、0 から 10 % の酢酸エチル) にかけると、表題化合物 (518 mg) が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3.77 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.14 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.43 (m, 2H), 7.73 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H); MS (DCI)  $m/z$  275 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**【0383】**

10

工程 4 : 3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド :

メチル 3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)ピリジン-2-カルボキシレート (429 mg、1.56 mmol)、(S)-1-アミノプロパン-2-オール (250  $\mu\text{L}$ 、3.2 mmol)、ナトリウム 1, 2, 4-トリアゾリド (158 mg、1.56 mmol [90%工業グレード]) および臭化テトラブチルアンモニウム (251 mg、0.78 mmol) を無水ジオキサン (5 mL) 中、90  $^{\circ}\text{C}$  において一晩、加熱した。懸濁液を室温にし、メタノールに溶解し、濃縮した。残留物をアセトニトリル (約 15 mL) により希釈し、20 分間、攪拌し、次に、tert-ブチルメチルエーテル (7 mL) によりさらに希釈して、さらに 10 分間、攪拌した。1 : 1 のアセトニトリル / tert-ブチルメチルエーテル洗浄液を用いて、固体の表題化合物をろ過により採集した (0.25 g)。ろ液をシリカ上でクロマトグラフィー (5 から 40 % の tert-ブチルメチルエーテル /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) にかけると、表題化合物の第 2 の収穫物 (367 mg) が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 2.80 (br s, 1H), 3.27 (ddd,  $J = 14.0, 7.4, 5.9$  Hz, 1H), 3.47 (ddd,  $J = 14.0, 6.5, 3.2$  Hz, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.94 (br s, 2H), 6.85 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.24 - 7.36 (m, 5H), 7.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.19 - 8.28 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  318 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

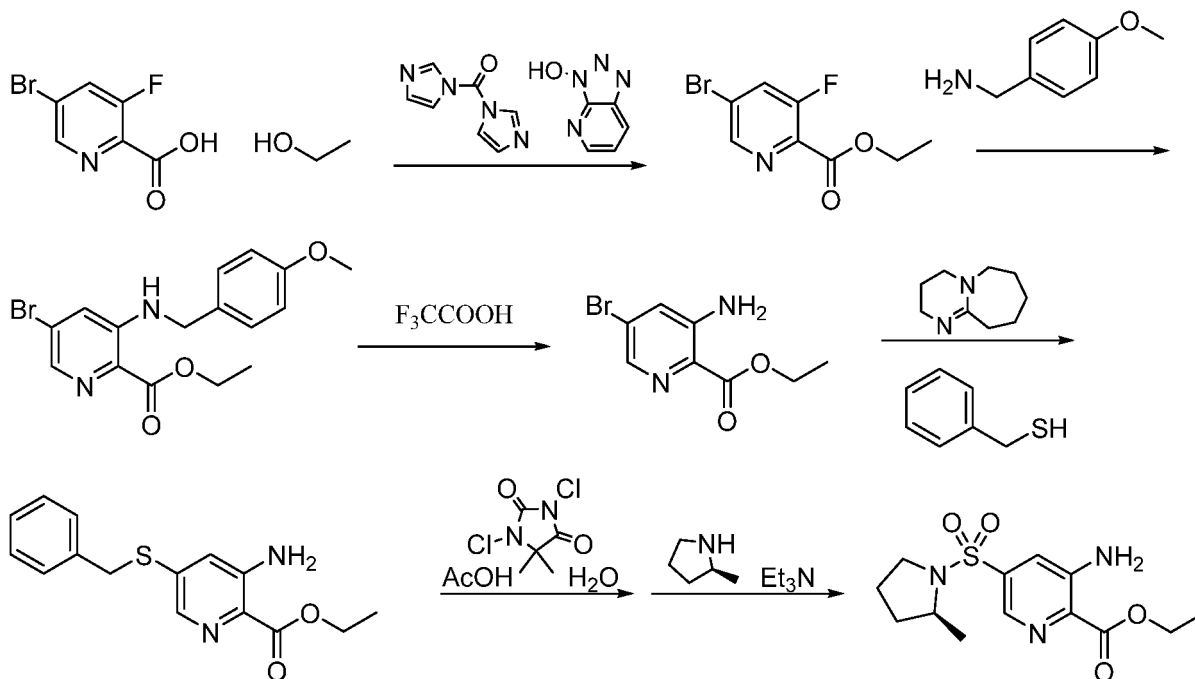
**【0384】**

中間体 24 : エチル 3-アミノ-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート :

30

**【0385】**

## 【化 40】



10

20

## 【0386】

工程 1：エチル 5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート：

氷水浴を用いて冷却したカルボニルジイミダゾール（7.94 g、49.0 mmol）の無水アセトニトリル（80 mL）中懸濁液に、5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸（10.23 g、46.5 mmol）の無水アセトニトリル（40 mL）および無水 N,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中溶液を、12 分間かけて滴下して加えた。さらに数分後、この濃厚な懸濁液を浴から取り出し、さらに 1 時間、攪拌した。次に、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（127 mg、0.93 mmol、HOAT）のエタノール（11 mL、188 mmol）中溶液を加え、この混合物を一晩、攪拌した。この反応混合物を CH<sub>3</sub>CN 洗浄液を用いてろ過し、ろ液を濃縮して、シリカ上でクロマトグラフィー（50% から 80% の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘプタン）にかけると、表題化合物（7.707 g）が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H); MS (ESI) m/z 265/267 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

30

## 【0387】

工程 2：エチル 5-ブロモ-3-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート：

エチル 5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート（2.477 g、10.0 mmol、工程 1）および p-メトキシベンジルアミン（1.95 mL、15.0 mmol）からなる混合物を、N-メチルモルホリン（20 mL）中、110 °C において 1 時間、加熱した。この反応混合物を室温にし、濃縮した。残留物を 2 : 1 の tert-ブチルメチルエーテル / ヘプタンにより希釈し、さらなる 2 : 1 の tert-ブチルメチルエーテル / ヘプタンにより塩基性アルミナに通してろ過すると、さらに精製することなく使用される、表題化合物（3.40 g）が固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.34 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.88 6.91 (m, 2H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 7.27 (m, 2H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 8.18 (m, 1H); MS (ESI) m/z 365/367 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0388】

工程 3：エチル 3-アミノ-5-ブromoピリジン-2-カルボキシレート：

エチル 5-ブロモ-3-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート（3.40 g、9.3 mmol、工程 2）を無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（15 mL）およ

50

びトリフルオロ酢酸（5 mL）に溶解し、この混合物を室温において3日間、撹拌した。この反応混合物を濃縮した。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘプタンにより希釈し、シリカ上でクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘプタン1：1中、5から15%の酢酸エチル）にかけると、表題化合物（2.317 g）が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 245/247 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0389】

工程4：エチル3-アミノ-5-（ベンジルスルファニル）ピリジン-2-カルボキシレート：

N-メチルモルホリン（40 mL）中のエチル3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボキシレート（4.90 g、20.0 mmol、工程3）、ベンジルチオール（2.82 mL、24.0 mmol）およびDBU（9.0 mL、60 mmol）からなる混合物に窒素を勢いよく流し、80℃において2時間、加熱した。この混合物を真空下で濃縮し、3M水性クエン酸（15 mL）により処理し、最初にtert-ブチルメチルエーテル、次に20%アセトニトリル/tert-ブチルメチルエーテルにより抽出した。合わせた有機相をブラインにより洗浄し、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）し、濃縮すると固体になった。これをtert-ブチルメチルエーテル中においてスラリーにし、tert-ブチルメチルエーテル洗浄液を用いてろ過により採集し、真空下で乾燥すると、表題化合物（3.986 g）が得られた。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.37 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 289 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0390】

工程5：エチル3-アミノ-5-〔〔(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル〕スルホニル〕ピリジン-2-カルボキシレート：

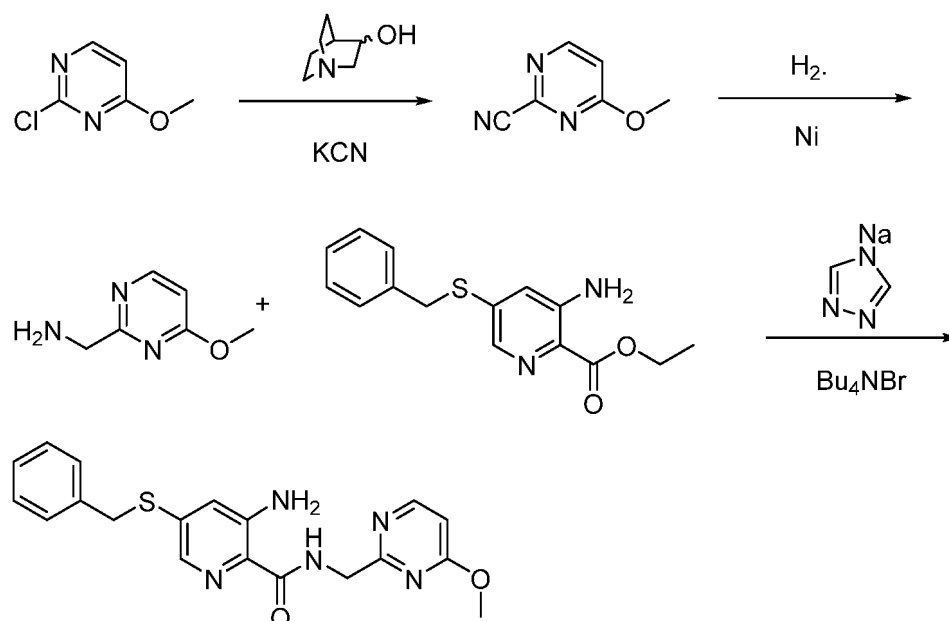
エチル3-アミノ-5-（ベンジルスルファニル）ピリジン-2-カルボキシレート（289 mg、1.0 mmol、工程4）、水（250 μL）および酢酸（150 μL）を、氷水浴を用いて冷却したアセトニトリル（8.0 mL）およびジクロロメタン（2.0 mL）に溶解し、固体の1,3-ジクロロ-1,5-ジメチルヒダントイン（395 mg、2.0 mmol）によりゆっくりと処理すると、黄色溶液が得られ、これを15分間、撹拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。氷浴中においてやはり冷却した、(S)-2-メチルピロリジン（305 μL、3.0 mmol）およびトリエチルアミン（560 μL、4.0 mmol）のアセトニトリル（4.0 mL）中溶液に、アセトニトリル（1.0 mL）洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、この反応混合物を浴から取り出し、室温において30分間、撹拌した後、濃縮して、シリカ上でクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘプタン1：1中、5から15%の酢酸エチル）にかけると、表題化合物（287 mg）が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.49 - 1.65 (m, 2H), 1.70 - 1.93 (m, 2H), 3.14 - 3.22 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.68 - 3.77 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.02 (br s, 2H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 314 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0391】

中間体25：3-アミノ-5-（ベンジルスルファニル）-N-〔〔(4-メトキシピリジン-2-イル)メチル〕ピリジン-2-カルボキサミド：

#### 【0392】

## 【化 4 1】



10

## 【0393】

20

工程 1：4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル：

シアニ化カリウム（2.70 g、41.5 mmol）の水（5 mL）中溶液に、2-クロロ-4-メトキシピリミジン（4.99 g、34.5 mmol）、3-キヌクリジノール（1.10 g、8.65 mmol）およびアセトニトリル（70 mL）を加えた。この混合物を 50℃において 2 時間、加熱し、室温にしてアセトニトリル洗浄液を用いてろ過した。このろ液を濃縮し、残留物を最初に *tert*-ブチルメチルエーテル、次に、1：1 の酢酸エチル/*tert*-ブチルメチルエーテルにより抽出した。続いて、抽出物をシリカ（10 g）の短いプラグに通してろ過すると、表題化合物（4.361 g）が得られた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm 4.05（s, 3H）, 6.92（d, J = 5.8 Hz, 1H）, 8.49（d, J = 5.8 Hz, 1H）; <sup>13</sup>C NMR（101 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm 54.9, 111.8, 115.6, 144.2, 157.7, 169.8; MS（DCI）m/z 153（M+NH<sub>4</sub>）<sup>+</sup>.

30

## 【0394】

工程 2：1-（4-メトキシピリミジン-2-イル）メタンアミン：

50 mL の加圧用瓶中のニッケル（2.7 g、46.0 mmol）に、4-メトキシピリミジン-2-カルボニトリル（908 mg、6.72 mmol）および酢酸（25 mL）を加え、50 psi の水素雰囲気下、室温において 100 分間、震とうした。次に、この反応混合物をろ過し、ある程度、濃縮して、シリカ上でクロマトグラフィー（0 から 15% の濃水性水酸化アンモニウム/アセトニトリル）にかけた。これまでのように、混合フラクションを、再度、クロマトグラフィーにかけて、両方のクロマトグラフィーからの物質を合わせると、表題化合物（979 mg）が得られた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ ppm 3.79（s, 2H）, 3.93（s, 3H）, 6.78（d, J = 5.8 Hz, 1H）, 8.46（d, J = 5.8 Hz, 1H）; MS（DCI）m/z 140（M+H）<sup>+</sup>.

40

## 【0395】

工程 3：3-アミノ-5-（ベンジルスルファニル）-N-〔（4-メトキシピリミジン-2-イル）メチル〕ピリジン-2-カルボキサミド：

エチル 3-アミノ-5-（ベンジルスルファニル）ピリジン-2-カルボキシレート（159 mg、0.55 mmol、中間体 24-工程 4）、1-（4-メトキシピリミジン-2-イル）メタンアミン（98 mg、0.70 mmol、工程 2）、1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム（46 mg、0.5 mmol）および臭化テトラブチルアンモニウム（32 mg、0.1 mmol）を無水ジオキサン（1.5 mL）中、窒素下、75℃において一晩、加熱した。さらなる 1-（4-メトキシピリミジン-2-イル）メタンアミン

50

(55 mg、0.4 mmol)を加え、この混合物を90℃においてもう1日間、加熱した後、シリカ上でクロマトグラフィー(1:1のジクロロメタン/ヘプタン中の30%から50%酢酸エチル)にかけると、表題化合物(109 mg)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 3.98 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.66 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 2H), 5.98 (br s, 2H), 6.62 (dt, J = 5.8, 0.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.83 - 8.88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>.

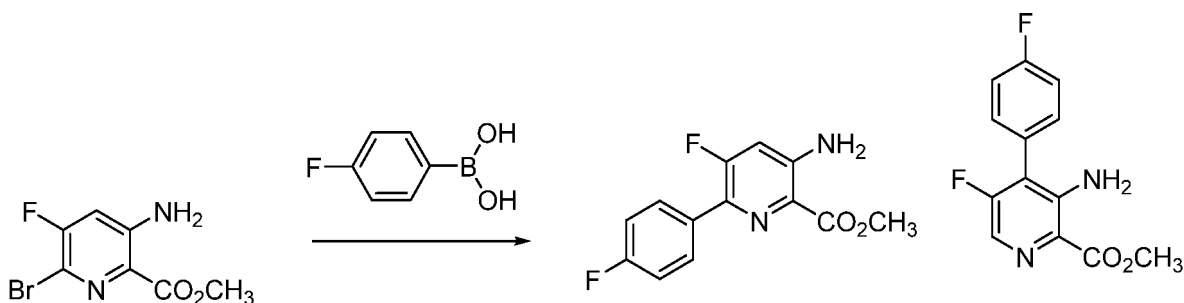
【0396】

中間体26:メチル3-アミノ-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート:

10

【0397】

【化42】



20

【0398】

H<sub>2</sub>O (0.5 mL) およびジオキサン (2 mL) 中の3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(中間体21、125 mg、0.5 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(84 mg、0.600 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg、0.600 mmol) および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(18.29 mg、0.025 mmol)からなる混合物にN<sub>2</sub>を勢いよく流し、30分間、95℃に加熱した。この混合物を酢酸エチルと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して濃縮した。ヘプタン中の15%から100%の酢酸エチルのグラジエントにより溶出した、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、表題化合物(110 mg、0.416 mmol、83%収率)が溶出した最初の化合物として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.81 (d, J = 12.0 Hz, 0H), 5.91 (br s, 1H), 3.97 (s, 1H).

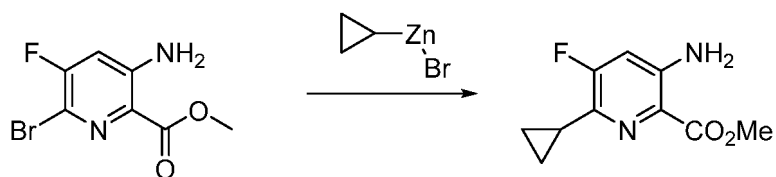
30

【0399】

中間体27:メチル3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート:

【0400】

【化43】



40

【0401】

3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(中間体21、160 mg、0.642 mmol) および[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド(43.8 mg、0.064 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL

50

）中溶液を、 $N_2$  下、20 分間、撹拌した。この混合物を、0.5 M の臭化シクロプロピル亜鉛のテトラヒドロフラン (7710  $\mu$ L、3.85 mmol) 中溶液により、10 分間かけてゆっくりと処理し、次に、室温において15分間、撹拌した。1 M HCl (2 mL) によりこの混合物をクエンチし、酢酸エチル (30 mL) により抽出した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。残留物を、ヘプタン中の15-30%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物 (123 mg、0.585 mmol、91% の収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 6.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.67 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 0.93 - 0.89 (m, 2H).

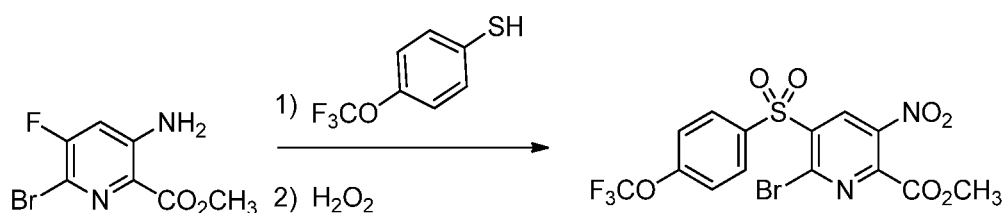
10

## 【0402】

中間体 28: メチル 6-ブロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート:

## 【0403】

## 【化44】



20

## 【0404】

工程 1: メチル 3-アミノ-6-ブロモ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルファニル}ピリジン-2-カルボキシレート:

N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (中間体 21、0.036 g、0.145 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)チオフェノール (0.028 g、0.145 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.060 g、0.434 mmol) からなる混合物を、30 分間かけて 40 °C から 70 °C まで温め、この温度を約 5 分毎に約 5 °C 昇温した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル (約 30 mL) と水 (約 15 mL) との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の15%から30%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物 (54 mg、0.128 mmol、88% 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.68 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 423, 425 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 421, 423 (M-H)<sup>-</sup>.

30

## 【0405】

工程 2: メチル 6-ブロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート:

メチル 3-アミノ-6-ブロモ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルファニル}ピリジン-2-カルボキシレート (53 mg、0.125 mmol、工程 1) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中溶液を過酸化水素 (102  $\mu$ L、1.002 mmol) により処理し、室温において15分間、撹拌し、次に、6 時間、55 °C に加熱した。この混合物を冷却し、酢酸エチル (約 50 mL) と水 (約 25 mL) との間に分配した。酢酸エチル層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液により洗浄し、ブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) してろ過し、濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の10%酢酸エチルにより溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物 (33 mg、0.068 mmol、54.3% 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 9.28 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H).

40

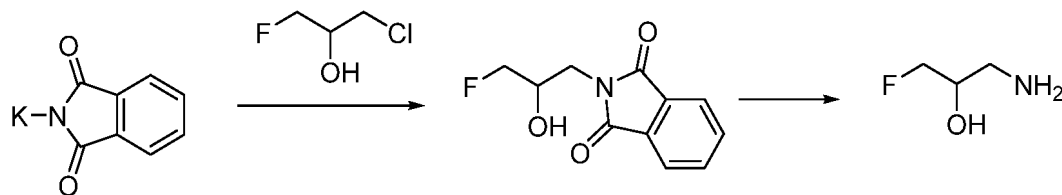
## 【0406】

50

中間体 29 : 1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オール :

【0407】

【化45】



【0408】

工程 1 : 2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

1-クロロ-3-フルオロイソプロパノール (4.13 g、36.7 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 中溶液を一度にすべて、フタルイミドカリウム (8.16 g、44.0 mmol) により処理し、8 時間、80 °C まで加熱し、次に、室温において週末にかけて (約 50 時間)、攪拌した。この混合物を濃縮すると、N, N-ジメチルホルムアミドの大部分が除去された。残留物を 1H HCl (50 mL) および tert-ブチルメチルエーテル (50 mL) の間に分配した。この層を分離し、水 (aqueous) を tert-ブチルメチルエーテル (2 × 50 mL) により 2 回、抽出した。合わせた tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。残留物を約 1 : 1 のヘプタン : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (約 100 mL) により処理し、0 °C に冷却して、得られた固体をろ過により採集して廃棄した。ろ液を濃縮し、残留物をヘプタン中の 15% - 100% 酢酸エチルにより溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物 (4.66 g、20.88 mmol、56.9% 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 4.54 (qd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 4.42 (qd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 2.80 (d, J = 6.3 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 256 (M+CH<sub>3</sub>OH+H)<sup>+</sup>.

【0409】

工程 2 : 1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オール

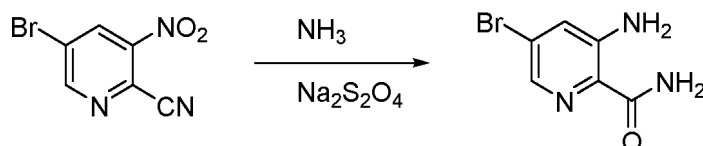
2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (2 g、8.96 mmol) および 13% HCl (20 mL) からなる混合物を、一晚、105 °C に加熱した。この混合物を室温まで冷却した。この混合物を酢酸エチル (約 75 mL、廃棄) と H<sub>2</sub>O (30 mL) との間に分配した。固体が存在し、これをろ過により除去して廃棄した。ろ液の層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) により 2 回、洗浄した。水層を濃縮すると油状物となり、真空下で加熱 (70 °C) しながら乾燥すると、表題化合物が塩酸塩として得られた (1.08 g、8.34 mmol、93% 収率)。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.17 (s, 3H), 5.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 12.9, 8.8 Hz, 1H).

【0410】

中間体 30 : 3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボキサミド

【0411】

【化46】



【0412】

10

20

30

40

50

水（90 mL）中の5-ブロモ-3-ニトロピコリノニトリル（10 g、43.9 mmol）の懸濁液に28%アンモニア水溶液（15.59 mL、202 mmol）を加え、この混合物を室温において30分間、撹拌した。この反応混合物にナトリウムヒドロサルファイト（43.8 g、216 mmol）を小分けにして（最初に2回に分けて、21℃から32℃、および32℃から41℃まで発熱が観測された。）加えた。この反応フラスコを冷水浴に移し、残りのナトリウムヒドロサルファイトを、24–26℃の反応温度を維持する速度において、上記の反応混合物に加えた。この反応混合物を室温において2時間、撹拌した。得られた沈殿物をろ過により採集して水により洗浄し、真空オーブンにおいて一晚、乾燥すると、固体（2.388 g）が得られた。固体を酢酸エチルと水との間に分配した。有機フラクションを無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮すると、表題化合物が得られ、これをさらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.92 7.08 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 7.92 (m, 1H); MS (ESI) m/z 215.9 (M+H)<sup>+</sup>.

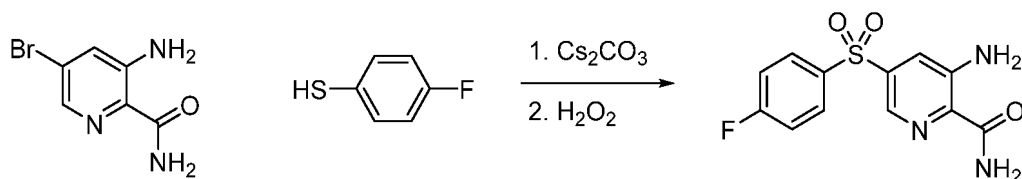
10

## 【0413】

中間体31：3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0414】

## 【化47】



20

## 【0415】

工程1：3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボキサミド（中間体30、2.38 g、11.02 mmol）の1-メチル-2-ピロリジノン（10 mL）中溶液に、炭酸セシウム（4.49 g、13.77 mmol）および4-フルオロチオフェノール（1.174 mL、11.02 mmol）を加えた。この反応混合物を65℃において2.5時間、撹拌し、次に、80℃において6.5時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水（10 mL）を加えた。得られた沈殿物をろ過により採集して水により洗浄し、真空オーブンにおいて乾燥すると、固体（2.8284 g）が得られた。ヘプタン：tert-ブチルメチルエーテルの7：3混合物を用いて、固体を超音波処理した。この固体をろ過により採集し、次に、ヘプタン：tert-ブチルメチルエーテルの1：1混合物を用いて、超音波処理した。この固体をろ過により採集し、次に、ヘプタン：tert-ブチルメチルエーテルの1：1混合物を用いて、再度、超音波処理した。この固体をろ過により採集すると、表題化合物が得られ、これをさらに精製することなく使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.82 (p, J = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.32 (ddt, J = 9.2, 7.1, 2.3 Hz, 2H), 7.56 (tq, J = 5.8, 3.2 Hz, 3H), 7.82 (s, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 264 (M+H)<sup>+</sup>.

30

40

## 【0416】

工程2：3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド

冷却（0℃）した3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]ピリジン-2-カルボキサミド（3.2 g、12.15 mmol、工程1）のトリフルオロ酢酸（20 mL）中溶液に、25分間かけて、水中の30%過酸化水素（4.97 mL、48.6 mmol）を滴下して加えた。この反応混合物を0℃から15℃まで昇温して、6時間、撹拌した。この反応混合物に水（100 mL）中の1%酢酸を加え、得られた沈殿物

50

をろ過により採集し、一晚、空気乾燥した。固体をジクロロメタンおよびメタノールにより粉末にした。ろ液を濃縮し、0－3.5%の $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ により溶出した120gのシリカカートリッジを使用する、フラッシュクロマトグラフィーにより残留物を精製した。両方の物質を合わせて、さらに精製することなく使用した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.24 (s, 2H), 7.45 7.53 (m, 2H), 7.54 7.61 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.99 8.09 (m, 3H), 8.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

【0417】

【表2】

表1. 例示中間体

| 中間体 | 構造 | 名称                                                            | 出発原料 | 分子量 | 測定分子量   |
|-----|----|---------------------------------------------------------------|------|-----|---------|
| 1   |    | 3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸<br>CAS: 870997-85-6                   | 市販品  | 217 | 217-219 |
| 2   |    | 3-アミノ-5-クロロピリジン-2-カルボン酸<br>CAS: 53636-68-3                    | 市販品  | 173 | 174     |
| 3   |    | 3-アミノ-5-ベンジルスルファニルピリジン-2-カルボン酸 (3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-アミド | 中間体8 | 371 | 372     |
| 4   |    | 3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸                  | 中間体1 | 362 | 363     |
| 5   |    | 3-アミノ-5-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸                   | 中間体1 | 346 | 347     |

10

20

30

40

| 中間体 | 構造 | 名称                                                                         | 出発原料  | 分子量 | 測定分子量   |
|-----|----|----------------------------------------------------------------------------|-------|-----|---------|
| 6   |    | 3-アミノ-5-(2-フルオロ<br>-4-トリフルオロ<br>メトキシ-ベンゼンスル<br>ホニル)-ピリジン-2-<br>カルボン酸       | 中間体 1 | 380 | 381     |
| 7   |    | 3-アミノ-5-(2-フルオロ<br>-4-トリフルオロメチ<br>ル-ベンゼンスルホニ<br>ル)-ピリジン-2-<br>カルボン酸        | 中間体 1 | 364 | 365     |
| 8   |    | 3-アミノ-5-ブromo-<br>ピリジン-2-カルボン酸<br>(3,3,3-トリフルオロ<br>-2-ヒドロキシ-<br>プロピル)-アミド  | 中間体 1 | 328 | 328-330 |
| 9   |    | 5-アミノ-6-(3,3,3-<br>トリフルオロ-2-ヒドロ<br>キシ-プロピルカルバ<br>モイル)-ピリジン-3-<br>スルホニルクロリド | 中間体 3 | 348 | 399 (*) |
| 10  |    | 3-アミノ-5-(4-フルオロ<br>ベンゼンスルホニル)-<br>ピリジン-2-カルボン酸                             | 中間体 1 | 296 | 297     |

10

20

30

40

| 中間体 | 構造 | 名称                                            | 出発原料               | 分子量 | 測定分子量 |
|-----|----|-----------------------------------------------|--------------------|-----|-------|
| 11  |    | 3-アミノ-5-(2-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸 | 中間体 1              | 362 | 363   |
| 12  |    | 3-アミノ-5-ベンゼンスルホニル-ピリジン-2-カルボン酸                | 中間体 1              | 278 | 279   |
| 13  |    | 3-アミノ-5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル               | 中間体 1              | 231 | 232   |
| 14  |    | ( <i>R</i> )-1-アミノ-3-メトキシ-プロパン-2-オール          | CAS:<br>64491-70-9 | 105 | 106   |
| 15  |    | 1- アミノ-3-(2, 2, 2-トリフルオロ-3- エトキシ)-プロパン-2-オール  | CAS:<br>407-12-5   | 173 | 174   |
| 16  |    | 1- アミノ-3-(2-メトキシ-3- エトキシ)-プロパン-2-オール          | CAS:<br>13483-49-3 | 149 | 150   |

10

20

30

| 中間体 | 構造 | 名称                                                                             | 出発原料                                                        | 分子量 | 測定分子量   |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 17  |    | 1-アミノ-3- <i>tert</i> -ブトキシ-プロパン-2-オール                                          | CAS:<br>7665-72-7                                           | 147 | 148     |
| 18  |    | 3-アミノ-5-(3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸                                        | 中間体 1                                                       | 296 | 297     |
| 19  |    | (2 <i>R</i> )-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール                                     | 市販品<br>または<br>CAS:14314<br>2-90-9<br>から                     | 129 | 130     |
| 20  |    | <i>rac</i> -(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-アミノ<br>テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン<br>-4-オール | テトラヒ<br>ドロ-2 <i>H</i><br>ピラン-4-<br>オール<br>CAS:2081-<br>44-9 | 117 | 118     |
| 21  |    | 3-アミノ-6-ブromo-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル                                       | 3-アミノ-2-ブromo-5-フルオロ<br>ピリジン<br>CAS:<br>884495-<br>03-8     | 248 | 249-251 |

10

20

30

40

| 中間体 | 構造 | 名称                                                                                    | 出発原料                     | 分子量 | 測定分子量 |
|-----|----|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|-------|
| 22  |    | 3-アミノ-6-シクロプロ<br>ピル-5-フルオロ-<br>ピリジン-2-カルボン酸                                           | 中間体 21                   | 196 | 197   |
| 23  |    | 3-アミノ-5-(ベンジルス<br>ルファニル)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-<br>ヒドロキシプロピル]ピリ<br>ジン-2-カルボキサミド | CAS:<br>1211538-<br>72-5 | 317 | 318   |
| 24  |    | エチル 3-アミノ-5-<br>[[ (2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジ<br>ン-1-イル]スルホニル}<br>ピリジン-2-<br>カルボキシレート    | CAS:<br>1214377-<br>71-5 | 313 | 314   |
| 25  |    | 3-アミノ-5-(ベンジル<br>スルファニル)- <i>N</i> -[(4-<br>メトキシピリミジン-2-<br>イル)メチル]ピリジン<br>-2-カルボキサミド | CAS:<br>22536-<br>63-6   | 381 | 382   |
| 26  |    | メチル 3-アミノ-5-<br>フルオロ-6-(4-フルオロ<br>フェニル)ピリジン-2-<br>カルボキシレート                            | 中間体 21                   | 264 | 265   |

10

20

30

| 中間体 | 構造 | 名称                                                             | 出発原料                | 分子量 | 測定分子量 |
|-----|----|----------------------------------------------------------------|---------------------|-----|-------|
| 27  |    | メチル 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート                      | 中間体 21              | 210 | 211   |
| 28  |    | メチル 6-ブromo-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート | 中間体 21              | 485 |       |
| 29  |    | 1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オール塩酸塩                                      | CAS:<br>453-11-2    | 93  | 94    |
| 30  |    | 3-アミノ-5-ブromoピリジン-2-カルボキサミド                                    | CAS:<br>573675-25-9 | 214 | 215   |
| 31  |    | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                      | 中間体 30              | 295 | 296   |

\* 質量分析法による分析のために、中間体 9 をモルホリンによりクエンチした。

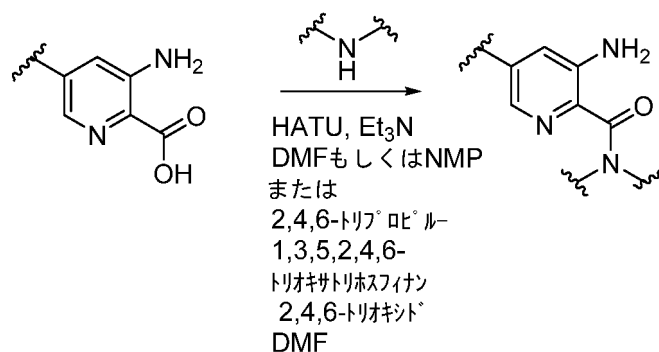
【0418】

〔実施例 3〕 発明の化合物を調製する一般的な合成方法

方法 A 1 : H A T U または 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシドカップリング

【0419】

【化 4 8】



10

20

30

40

50

## 【0420】

アミン（1－2当量）、HATU（1－1.5当量）およびEt<sub>3</sub>N（2－5当量）を含有するNMP溶液に、酸（1当量）を加える。この反応が終了するまで、得られた混合物を室温において攪拌する。所望の生成物は、クロマトグラフィー分離後、または水中での沈殿によって得られる。代替として、酸（1当量）、アミン（2当量）およびトリエチルアミン（5当量）を含有するDMF溶液を周囲温度において攪拌する。抽出物による後処理およびクロマトグラフィー精製により、アミド生成物が得られる。

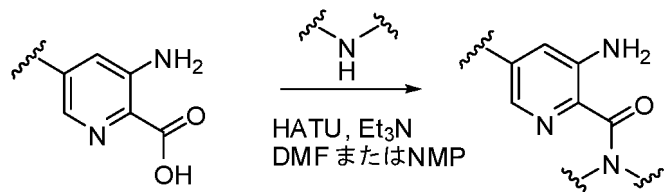
## 【0421】

方法A2：フロー化学反応を使用するHATUカップリング

## 【0422】

10

## 【化49】



## 【0423】

反応は、フロー化学用反応器において実施する。最初に、0.17モル濃度の酸および0.50モル濃度のトリエチルアミンを含有するジメチルアセトアミドにおいて保存溶液を調製する。次に、以下の反応剤を一緒にして、0.2mmの内径の混合用管中において混合し、注入ループにロードする：（a）ジメチルアセトアミド中の保存溶液（0.043mmol、1.0当量の酸およびトリエチルアミン0.125mmol）0.25mL、（b）HATU（1－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－1H－1,2,3－トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート）（CAS 148893-10-1）0.063mmol（1.5当量）の溶液0.250mLおよびジメチルアセトアミド0.25mL中のジイソプロピルエチルアミン0.13mmol（3.0当量）、および（c）ジメチルアセトアミド中のアミン（0.05mmol、1.2当量）の溶液0.253mL。これらの反応剤をフロー用反応器（Hastelloy coilを含む、0.75mmの内径、1.8mLの内体積）に注入し、0.18mL/分の流速において、100℃に加熱する（100℃において10分間の滞留時間）。フロー反応器を出る際に、この反応物を液体クロマトグラフィーによって精製すると、目的生成物が得られ、生成物含有フラクションを真空中において、濃縮乾固する。

20

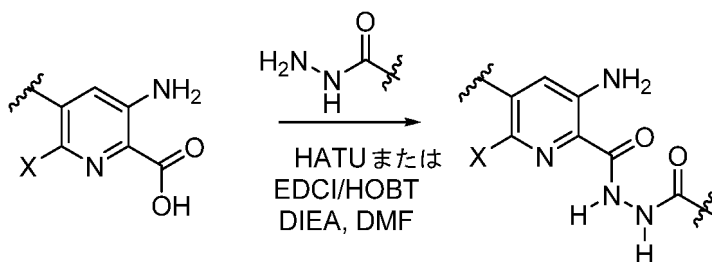
30

## 【0424】

方法A3：アシルヒドラジド形成のカップリング

## 【0425】

## 【化50】



40

## 【0426】

DMF中において、酸（1当量）およびHATU（1.1当量）を合わせて、30分間、周囲温度において攪拌する。次に、ヒドラジド（1.3当量）のDMF中溶液に上記の混合物を加え、Hunig塩基（2当量）を加える。この反応が終了するまで、得られる混合物を室温において攪拌する。抽出による後処理またはクロマトグラフィー分離の後に

50

、所望の生成物が得られる。

【0427】

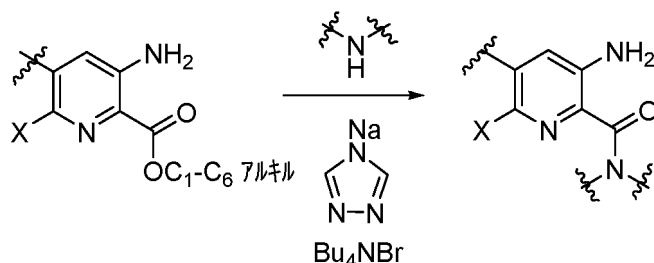
代替として、DMF中において、酸（1当量）、ヒドラジド（1.1当量）、Hunig塩基、EDCI（1.5当量）およびHOBt（1.5当量）を一緒にし、反応が終了するまで、室温において攪拌する。抽出による後処理またはクロマトグラフィー分離の後に、所望の生成物が得られる。

【0428】

方法A4：エステルからのアミド形成

【0429】

【化51】



10

【0430】

エステル（1当量）、アミン（1.6-4当量）、ナトリウム1,2,4-トリアゾリド（1当量）および任意選択の臭化テトラブチルアンモニウム（0.5当量）をジオキサン中において合わせ、80-105℃において一晩、加熱する。クロマトグラフィー精製後に、所望の生成物が得られる。

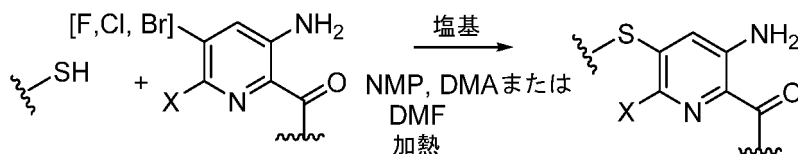
20

【0431】

方法B1：チオエーテルを導入するS<sub>N</sub>Ar

【0432】

【化52】



30

【0433】

アミノピリジン（1当量）、チオール（1.2-2当量）および塩基のDBU（1-2当量）のNMP、DMAまたはDMF中溶液を調製する。この混合物をマイクロ波用反応器中、140℃において45分間、加熱する。代替として、DMA中のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を100℃において使用することができる。この反応物を熱的条件下、加熱することもできる。水中の1%AcOH中の沈殿、またはEtOAcもしくはtert-ブチルメチルエーテルによる抽出のどちらか一方によって、この反応物を後処理する。どちらの場合でも、粗製残留物が得られ、これをそのまま使用する、またはカラムクロマトグラフィーによって

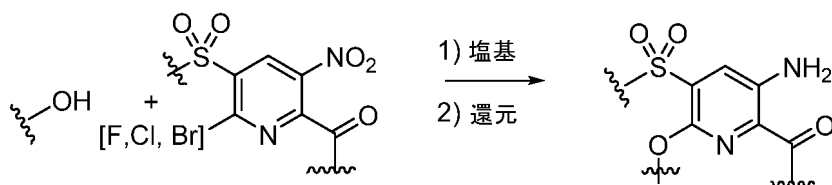
40

【0434】

方法B2：エーテルを導入するS<sub>N</sub>Ar

【0435】

【化53】



50

## 【0436】

ハロピリジンのアルコール中溶液を45–60℃において、炭酸カリウムにより処理する。この反応混合物に抽出による後処理を行い、置換反応の生成物をクロマトグラフィーにより精製する。代替として、アルコール（1.5当量）中のハロピリジン（1当量）をtert-ブタノール中のカリウムtert-ブトキシド（1.1当量）により、周囲温度において処理する。この反応混合物に抽出による後処理を行い、置換反応の生成物をクロマトグラフィーにより精製する。別の代替において、ハロピリジン（1当量）を、N,N-ジメチルホルムアミド中のより高い分子量のアルコールまたはフェノール（2当量）および炭酸カリウムにより、周囲温度において処理する。この反応に抽出による後処理を行うと、置換反応生成物が得られる。続いて、ニトロ基を、10%の炭素担持パラジウムの存在下、テトラヒドロフラン中、55℃において水素により還元する、または周囲温度においてトリフルオロ酢酸により還元する。代替として、この還元は、テトラヒドロフラン中、Raney（登録商標）ニッケルの存在下、水素を用いて実現される。クロマトグラフィー精製により、アミノエーテルピリジンが得られる。

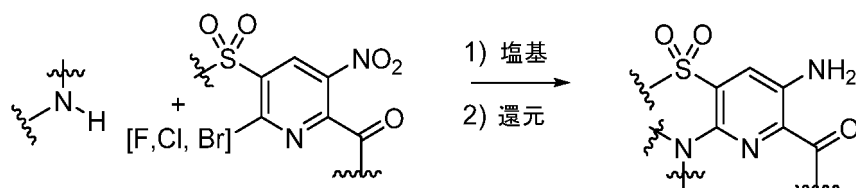
10

## 【0437】

方法B3：アミンを導入するS<sub>N</sub>A<sub>r</sub>

## 【0438】

## 【化54】



20

## 【0439】

ハロピリジンのテトラヒドロフラン中溶液を過剰のアミンにより処理する。この反応混合物に抽出による後処理を行う。続いて、ニトロ基を、10%の炭素担持パラジウムの存在下、テトラヒドロフラン中、55℃において水素により還元する。クロマトグラフィー精製により、ビスアミノピリジンが得られる。

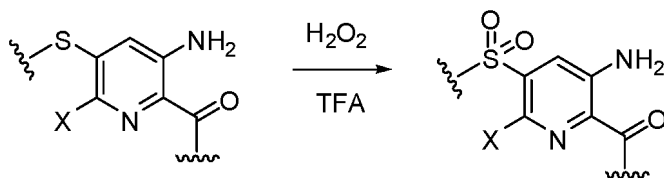
## 【0440】

30

方法C1：H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を用いる、チオエーテルのスルホンへの酸化

## 【0441】

## 【化55】



## 【0442】

40

チオエーテル（1当量）をTFAに溶解し、得られる混合物を0℃に冷却する。次に、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>（4当量）を加え、反応が終了するまで、この混合物を0℃において攪拌する。後処理に関しては、この混合物を水中の1%AcOHの混合物により希釈する。懸濁液が得られ、続いて、ろ過すると固体が得られる。この固体を、1%AcOH／水混合物により洗浄し、次いで石油エーテルにより洗浄する。真空オーブンにおいて乾燥した後、粉末が得られ、これをそのまま使用した。代替として、反応からの固体をろ過により採集し、水により洗浄して乾燥することができる。さらなる精製は、クロマトグラフィーにより達成される。一部の例において、一級アミンは対応するニトロ部分に酸化される。ニトロ基は、方法B2または方法B3に記載されている還元手順を使用して、アミンに変換して戻ることができる。

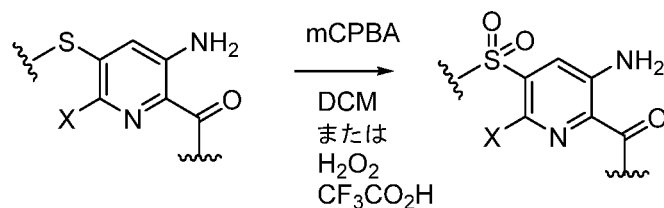
50

【0443】

方法C2：mCPBAまたは過酸化水素を用いる、チオエーテルのスルホンへの酸化

【0444】

【化56】



10

【0445】

DCM中、0℃において、チオエーテル（1当量）をmCPBA（2当量）と混合する。1時間後、追加のmCPBA（2当量）を加え、完了まで反応を推進する。次に、この混合物を濃縮し、得られる粗製残留物を分取クロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られる。

【0446】

代替として、チオエーテルをトリフルオロ酢酸に溶解し、完全な酸化が達成されるまで、0℃と周囲温度の間において、30%の過酸化水素により処理する。抽出による後処理によりスルホンが得られる。

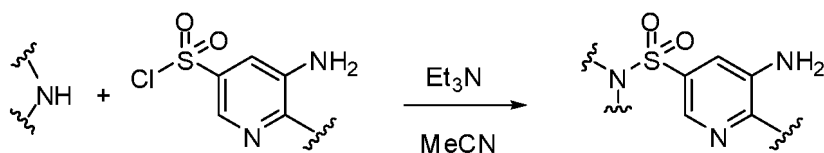
20

【0447】

方法D1：スルホンアミド形成

【0448】

【化57】



【0449】

アセトニトリル中のアミン（1.5当量）とEt<sub>3</sub>N（4当量）とからなる混合物に、塩化スルホニル（1当量）を加える。この反応が終了するまで、得られる混合物を室温において攪拌する。所望の生成物は、100%の石油エーテルから100%のEtOAcのグラジエントを使用するクロマトグラフィー精製後に得られる。

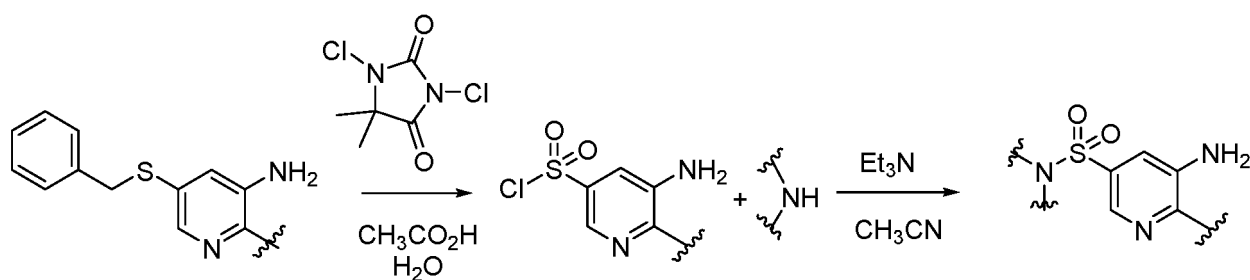
30

【0450】

方法D2：スルホンアミド形成

【0451】

【化58】



40

【0452】

アセトニトリル中のベンジルスルフィド（1当量）、水および酢酸からなる混合物を、15-30分間かけて、0℃以下において、1,3-ジクロロ-1,5-ジメチルヒダントイン（2当量）により処理する。次に、0℃以下において、アミン（3当量）およびト

50

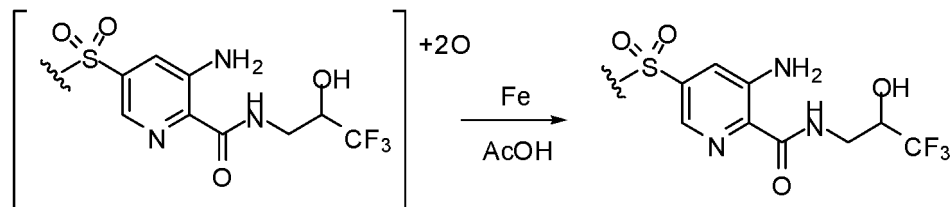
リエチルアミン（４当量）をアセトニトリル中の溶液として添加する。０．５－１時間かけて攪拌を継続しながら、この反応混合物を周囲温度まで温める。濃縮後、順相フラッシュクロマトグラフィーまたは逆相ＨＰＬＣにより、精製をクロマトグラフィーにより行う。

【０４５３】

方法Ｅ１：鉄を用いる酸化副生成物の還元

【０４５４】

【化５９】



10

【０４５５】

ある種の場合、酸化方法Ｃ１の間に、酸化副生成物の形成が観察される。したがって、方法Ｃ１の後に得られる粗製物をＡｃＯＨに溶解し、鉄（４当量）を加える。次に、この混合物を５０℃において一晚、加熱する。次に、この混合物をＮａＨＣＯ<sub>３</sub>溶液により希釈し、ＥｔＯＡｃにより抽出する。合わせた有機フラクションを濃縮し、得られる粗製残留物を分取クロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られる。

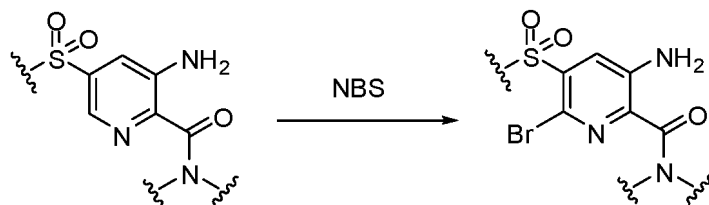
20

【０４５６】

方法Ｆ１：ＮＢＳによるピリジン環のプロモ化

【０４５７】

【化６０】



30

【０４５８】

３－アミノピリジン（１当量）のＭｅＣＮまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中溶液にＮＢＳ（１当量）を加える。得られる混合物を、室温と４５℃の間の温度において一晚、攪拌する。次に、この混合物を水またはブラインに加え、ＥｔＯＡｃまたはジクロロメタンにより希釈する。抽出後に合わせた有機フラクションをＮａ<sub>２</sub>ＳＯ<sub>４</sub>上で乾燥し、ろ過して濃縮する。得られる粗製残留物を分取クロマトグラフィーまたはフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が得られる。

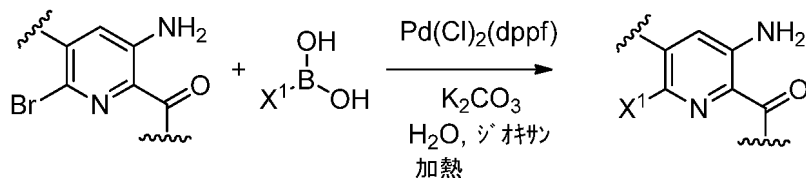
【０４５９】

方法Ｇ１：Ｓｕｚｕｋｉカップリング

40

【０４６０】

【化６１】



【０４６１】

X<sup>１</sup>は、１つ以上の独立して選択されるハロ；またはシクロプロピルまたはフェニルに

50

より置換されていてもよい  $C_1 - 4$  アルキルであり、シクロプロピルまたはフェニルはそれぞれ、1つ以上の独立して選択される  $R^5$  基により置換されていてもよい。

【0462】

3-アミノ-6-ブロモピリジン（1当量）のジオキサン／水混合物（4／1）またはテトラヒドロフラン／水混合物（10：0.1）中溶液に、 $K_2CO_3$ （1.2当量）、 $Pd(Cl)_2(dppf)$ （0.05当量）およびボロン酸（1.2当量）を加える。この混合物を95℃において加熱する。EtOAcにより抽出すると有機フラクションが得られ、これを濃縮すると粗製残留物が得られ、これをそのまま使用する。代替として、 $Cs_2CO_3$ を $K_2CO_3$ の代わりに使用することができる。加熱は、従来通り、またはマイクロ波照射を用いて達成することができる。

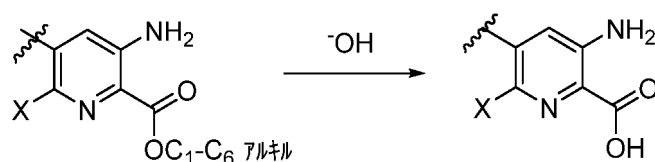
10

【0463】

方法H1：エステル加水分解からの酸形成

【0464】

【化62】



【0465】

エステルを、周囲温度から還流温度において、テトラヒドロフラン、メタノールまたはこれらの混合物中、以下に限定されないが、水性水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのような塩基と処理する。この反応混合物を酸性にし、次に、酢酸エチルにより抽出する。有機フラクションを濃縮すると、カルボン酸が得られる。

20

【0466】

化合物21：3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸（中間体4、500mg、1.38mmol）をHATU（580mg、1.52mmol）、トリエチルアミン（580μL、4.14mmol）および（S）-(+)-1-アミノ-2-プロパノール（CAS：2799-17-9、114mg、1.52mmol）と一緒にNMP（10mL）に溶解した。この混合物を室温において一晚、攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcにより抽出した。有機フラクションを合わせて濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液系：EtOAc／石油エーテル45／55）により精製すると、表題化合物が得られた。

30

【0467】

化合物36：3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸（中間体10、17.4g、58.7mmol）のNMP（130mL）中溶液に、トリエチルアミン（16.3mL、117mmol）および（2R）-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール（中間体19、7.58g、58.7mmol）を加えた。得られた混合物を室温において数分間、攪拌した後、HATU（小分け、22.32g、58.7mmol）を加えた。得られた混合物を室温において攪拌した。次に、この混合物を水に加え、得られた懸濁液を激しく30分間、攪拌した。得られた固体をろ過により採集し、水およびジイソプロピルエーテルにより洗浄した。このようにして、固体が得られ、続いて、この固体をクロロホルム／MeOH（約10gの粗製物の場合、クロロホルム300mLおよびMeOH10mLを使用した。）からの沈殿により精製すると、表題化合物が得られた。

40

50

## 【0468】

化合物39：3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-クロロピリジン-2-カルボン酸(中間体2、2 g、11.6 mmol)を、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(CAS: 2854-16-2、1.14 g、12.8 mmol)、トリエチルアミン(3.56 mL、25.6 mmol)およびHATU(4.87 g、12.8 mmol)と一緒にNMP(100 mL)に溶解した。得られた混合物を室温において一晚、撹拌した。次に、この混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。有機フラクションを合わせて濃縮し、得られた粗製残留物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAcを95/5から50/5)により精製すると、3-アミノ-5-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-アミドが得られた。

10

## 【0469】

DMA(2 mL)中、3-アミノ-5-クロロピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-アミド(150 mg、0.62 mmol)を3-フルオロベンゼンチオール(CAS: 2557-77-9、156  $\mu$ L、1.85 mmol)およびDBU(280  $\mu$ L、1.85 mmol)と混合した。得られた混合物を、65℃において72時間、撹拌した。次に、この混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機フラクションを濃縮すると、粗製3-アミノ-5-(3-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-アミドが得られ、これをそのまま使用した。

20

## 【0470】

ジクロロメタン中、3-アミノ-5-(3-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-アミド(0.62 mmol)を、0℃においてmCPBA(210 mg、1.24 mmol)と混合し、続いて、0℃において1時間、撹拌した。この混合物を濃縮乾固した。この化合物を分取クロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物が得られた。

## 【0471】

化合物70：3-アミノ-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

30

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸(中間体5、26.6 g、76.9 mmol)をHATU(32.2 g、84.6 mmol)、トリエチルアミン(21.4 mL、154 mmol)および(R)-1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-オール(中間体14、11.9 g、84.6 mmol)と一緒にNMP(530 mL)に溶解した。この混合物を室温において30分間、撹拌した。この反応混合物を水に注ぎ入ると、懸濁液が得られた。沈殿物をろ過により採集した。残りの水相をEtOAcにより抽出した。EtOAcフラクションを濃縮し、得られた粗製残留物をろ過から得られた沈殿物と一緒に精製した。この精製を石油エーテル/EtOAc(60/40から40/60)を使用するカラムクロマトグラフィーにより行くと、表題化合物が得られた。

40

## 【0472】

化合物77：(3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロシアゼチジン-1-イル)メタノン

アゼチジン-3-オール(CAS: 45347-82-8、11 mg、0.1 mmol)のNMP(0.5 mL)およびトリエチルアミン(0.28  $\mu$ L、0.2 mmol)中溶液に、3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸(中間体6、38 mg、0.1 mmol)およびHATU(38 mg、0.1 mmol)を加えた。この混合物を室温において3時間、撹拌し

50

た。この混合物を水に加え、水、石油エーテルおよびジイソプロピルエーテルにより洗浄した。この固体を水／ジイソプロピルエーテルに溶解し、超音波処理してろ過し、ここでもやはりジイソプロピルエーテルおよび石油エーテルにより洗浄した。この固体を真空オーブン中、50℃において乾燥すると、表題化合物が得られた。

【0473】

化合物84：3-アミノ-5-〔(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド

4, 4-ジフルオロピペリジン (CAS: 21987-29-1, 47 μL, 0.54 mmol) およびトリエチルアミン (150 μL, 1.08 mmol) をアセトニトリル (1 mL) 中において混合した。5-アミノ-6-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)-ピリジン-3-スルホニルクロリド (中間体9, 0.18 mmol) を加えた。この混合物を室温において2時間、攪拌した。酢酸エチルおよび水を加え、これらの層を分離した。合わせた有機層を濃縮乾固した。残留物をクロマトグラフィー (溶離液、100%石油エーテルから100% EtOAc までのグラジエント) により精製すると、表題化合物が得られた。

【0474】

化合物85：(3-アミノ-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン

3-(トリフルオロメチル)-アゼチジン-3-オール (HCl 塩、CAS: 848192-96-1, 23 mg, 0.13 mmol) のNMP (1 mL) およびトリエチルアミン (0.35 μL, 0.26 mmol) 中溶液に、3-アミノ-5-(2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (中間体11, 45 mg, 0.13 mmol) およびHATU (47 mg, 0.13 mmol) を加えた。この混合物を室温において30分間、攪拌した。この反応混合物を水に加え、超音波処理してろ過した。固体を再度水に溶解し、超音波処理してろ過し、水および石油エーテルにより洗浄した。ろ液と固体の両方を酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機フラクションを水およびブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮乾固した。化合物を分取クロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物が得られた。

【0475】

化合物91：(3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (中間体5, 300 mg, 0.867 mmol) をHATU (362 mg, 0.953 mmol)、トリエチルアミン (266 μL, 1.906 mmol) および3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン (HCl 塩、CAS: 124668-46-8, 119 mg, 0.953 mmol) と一緒にNMP (5 mL) に溶解した。この混合物を窒素下、室温において一晚、攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ入ると、懸濁液が得られた。沈殿物をろ過により採集し、真空オーブン中、50℃において乾燥した。この化合物を石油エーテル／EtOAc (50／50から0／100) を使用するシリカ上で精製すると、表題化合物が得られた。

【0476】

化合物98：3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (中間体7, 400 mg, 1.10 mmol) をHATU (460 mg, 1.21 mmol)、トリエチルアミン (337 μL, 2.42 mmol) および(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (CAS: 2799-17-9, 9

10

20

30

40

50

1 mg、1.21 mmol)と一緒にNMP (4 mL)に溶解した。この混合物を室温において一晩、攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ入ると、懸濁液が得られた。沈殿物をろ過により採集した。得られた沈殿物を石油エーテル/EtOAc (100/0から40/60)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物が得られた。

#### 【0477】

化合物201: 3-アミノ-N-[2-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (中間体5、500 mg、1.46 mmol)をHATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (609 mg、1.60 mmol)、トリエチルアミン (446  $\mu$ L、3.20 mmol)および1-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-プロパン-2-オール (中間体15、277 mg、1.10 mmol)と一緒にNMP (5 mL)に溶解した。室温において5分間、攪拌した後、この混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機フラクションを濃縮し、得られた粗製残留物を石油エーテル/EtOAc (100/0から0/100)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物が得られた。

10

#### 【0478】

化合物211: 3-アミノ-5-{メチル[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]スルファモイル}-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド

5-アミノ-6-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-ピリジン-3-スルホニルクロリド (中間体9、0.27 mmol、AcOH、水およびアセトニトリルの溶液中)を、アセトニトリル (0.17 mL)およびトリエチルアミン (0.48 mmol、67  $\mu$ L)の混合物中に希釈した。次に、N-メチル-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン (CAS: 90390-11-7、0.81 mmol、154 mg)を加えた。室温において1時間、攪拌した後、この反応混合物を蒸発させて、粗製物を分取クロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物が得られた。

20

30

#### 【0479】

化合物224: 3-アミノ-N-(3-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (中間体7、150 mg、0.395 mmol)をHATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (330 mg、0.434 mmol)、トリエチルアミン (141  $\mu$ L、0.878 mmol)および1-tert-ブトキシ-プロパン-2-オール (中間体17、64 mg、0.434 mmol)と一緒にNMP (2 mL)に溶解した。室温において一晩、攪拌した後、この混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機フラクションを濃縮し、得られた粗製残留物を分取クロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物が得られた。

40

#### 【0480】

化合物236: 3-アミノ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-ブromo-ピリジン-2-カルボン酸 (3,3,3-トリフルオロ-2

50

ーヒドロキシープロピル)ーアミド(中間体8、200mg、0.61mmol)をDMA(1.20mL)に溶解し、DBU(273μL、0.18mmol)および3-(トリフルオロメトキシ)チオフェノール(CAS:220239-66-7、196mg、1mmol)を加えた。この混合物を105℃において72時間、加熱した。この混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機フラクションを濃縮すると、3-アミノ-5-(3-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル)ーピリジン-2-カルボン酸(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシープロピル)ーアミドが得られ、これを次の工程にこのまま使用した。

#### 【0481】

3-アミノ-5-(3-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル)ーピリジン-2-カルボン酸(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシープロピル)ーアミド(0.61mmol)に、0℃においてTFA(1.7mL)を滴下して加えた。この混合物を10分間、攪拌した後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(230μL、4.2当量)を加えた。この反応混合物を室温まで暖め、一晚、攪拌した。この混合物を、pH=8に到達するまでNaHCO<sub>3</sub>溶液により希釈した。続いて、この混合物を酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機フラクションを水およびブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮乾固した。得られた粗製残留物を分取クロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物が得られた。

10

#### 【0482】

化合物244: 3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)ーN-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド

20

3-アミノ-5-ブロモピリジン-2-カルボン酸(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシープロピル)ーアミド(中間体8、200mg、0.61mmol)をDMA(1.20mL)に溶解し、次に、DBU(273μL、0.18mmol)およびチオフェノール(CAS108-98-5、76μL、0.73mmol)を加えた。この混合物を105℃において72時間、加熱した。この混合物を水により希釈し、EtOAcにより抽出した。合わせた有機フラクションを濃縮すると、3-アミノ-5-フェニルスルファニルーピリジン-2-カルボン酸(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシープロピル)ーアミドが得られ、これを次の工程にこのまま使用した。

#### 【0483】

30

3-アミノ-5-フェニルスルファニルーピリジン-2-カルボン酸(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシープロピル)ーアミド(0.61mmol)に、0℃においてTFA(1.7mL)を滴下して加えた。この混合物を10分間、攪拌した後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(230μL、4.2当量)を加えた。この反応混合物を室温まで暖め、一晚、攪拌した。この混合物を、pH=8になるまで、NaHCO<sub>3</sub>溶液により希釈した。続いて、この混合物を酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機フラクションを水およびブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮乾固した。得られた粗製物質を次の工程にこのまま使用した。

#### 【0484】

40

AcOH(1mL)中の粗製物質に、鉄金属(22mg、0.4mmol)を加えた。この混合物を封管中、50℃において一晚、攪拌した。この混合物を、pH=8になるまで、NaHCO<sub>3</sub>溶液により希釈した。続いて、この混合物を酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機フラクションを水およびブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮乾固した。得られた粗製残留物を分取クロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物が得られた。

#### 【0485】

化合物255: [3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-イル][3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン

3-アミノ-5-ベンゼンスルホニルーピリジン-2-カルボン酸(中間体12、200mg、0.72mmol)をHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1

50

H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)(301mg、0.79mmol)、トリエチルアミン(221μL、1.58mmol)および3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール(HCl塩、CAS:848192-96-1、141mg、0.791mmol)と一緒にNMP(4mL)に溶解した。室温において一晩、攪拌した後、この混合物を水により希釈すると、懸濁液が得られた。この懸濁液をろ過し、得られた固体をカラムクロマトグラフィー(溶離液、100%石油エーテルから100%EtOAcまでのグラジエント)を使用して精製すると、表題化合物が得られた。

#### 【0486】

化合物256: {3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-イル}[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン

3-(トリフルオロメチル)-アゼチジン-3-オール(HCl塩、CAS:848192-96-1、172mg、0.97mmol)のNMP(6mL)およびトリエチルアミン(0.25mL、1.76mmol)中溶液に、3-アミノ-5-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸(中間体18、260mg、0.88mmol)およびHATU(369mg、0.97mmol)を加えた。この混合物を室温において30分間、攪拌した。この混合物を水に加え、沈殿物をろ過により採集した。残留物を水およびジイソプロピルエーテルにより粉末にした。水を加えると、懸濁液が得られた。この懸濁液を凍結乾燥器において一晩、乾燥すると、表題化合物が得られた。

#### 【0487】

化合物259: 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

ジオキサン/H<sub>2</sub>O(4mL/1mL)中の3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(中間体21、249mg、1mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(41mg、0.05mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(CAS:1765-93-1、168mg、1.2mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(166mg、1.2mmol)からなる混合物を、密閉バイアル(N<sub>2</sub>を勢いよく流した。)中、95℃において加熱した。次に、この混合物を水に加え、EtOAcにより抽出した。合わせた有機フラクションをNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過して真空において濃縮すると、3-アミノ-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルが得られた。

#### 【0488】

3-アミノ-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(211mg、0.8mmol)を、DMA中、4-フルオロベンゼンチオール(CAS:371-42-6、102mg、0.8mmol)およびDBU(122μL、0.8mmol)と混合した。この混合物をマイクロ波用反応器中、145℃において45分間、加熱した。水により希釈して、EtOAcにより抽出すると、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルが得られた。

#### 【0489】

THF/H<sub>2</sub>O混合物(1mL/0.2mL)中、45℃において、LiOHを使用して、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(0.1mmol)を加水分解した。一晩、攪拌した後、この混合物をpH=3まで酸性にしてEtOAcにより抽出することにより、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸が得られた。濃縮すると粗生成物が得られ、これをこのまま使用した。

#### 【0490】

10

20

30

40

50

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(4-フルオロフェニルスルファニル)-ピリジン-2-カルボン酸(0.1 mmol)を、0℃においてH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(34 μL、0.4 mmol)と一緒にTFA(1 mL)に溶解した。反応が完了すると、この混合物を水に加え、得られた沈殿物を採集すると、粗製3-アミノ-5-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-カルボン酸が得られ、これをこのまま使用した。

#### 【0491】

3-アミノ-5-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-ピリジン-2-カルボン酸(0.1 mmol)を、HATU(38 mg、0.1 mmol)、Et<sub>3</sub>N(28 μL、0.2 mmol)および(2R)-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(中間体19、17 mg)と一緒にNMPに溶解した。この混合物を周囲温度において攪拌し、この後、分取クロマトグラフィーによって精製すると、表題化合物が得られた。

10

#### 【0492】

化合物260: 3-アミノ-6-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド

DMA 3 mL中の3-アミノ-6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(中間体21、200 mg、0.8 mmol)、チオフェノール(CAS: 108-98-5、88 mg、0.8 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(332 mg、2.4 mmol)からなる混合物を、100℃において2.5時間、加熱した。この混合物を水10 mLに注ぎ入れ、EtOAcにより抽出して乾燥し、濃縮すると得られた。水の追加後、沈殿物が形成された。ろ過により採集すると、3-アミノ-6-ブロモ-5-フェニルスルファニルピリジン-2-カルボン酸メチルエステルが得られ、これをこのまま使用した。

20

#### 【0493】

THFおよび水の混合物(7 mL、10:0.1)に、3-アミノ-6-ブロモ-5-フェニルスルファニルピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(235 mg、0.69 mmol)、シクロプロピルボロン酸(301 mg、3.46 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(674 mg、2.07 mmol)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(56 mg、0.069 mmol)を加え、マイクロ波用反応器中、150℃において15分間、加熱した。この反応混合物をシリカのプラグ上でろ過し(DCM、次にEtOAc)、真空において濃縮すると、100 mgの粗製3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フェニルスルファニルピリジン-2-カルボン酸が得られ、これを次の工程に使用した。

30

#### 【0494】

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フェニルスルファニルピリジン-2-カルボン酸(125 mg、0.35 mmol)をTFA(2 mL)に0℃において溶解した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.14 mL、1.4 mmol; H<sub>2</sub>O中、30%)を加え、この反応混合物を室温において2時間、攪拌した。この混合物を水5 mLに注ぎ入れて、EtOAcにより抽出し、乾燥して濃縮すると、3-アミノ-5-ベンゼンスルホニル-6-シクロプロピルピリジン-2-カルボン酸が得られ、これをこのまま次の工程に使用した。

40

#### 【0495】

3-アミノ-5-ベンゼンスルホニル-6-シクロプロピルピリジン-2-カルボン酸(50 mg、0.13 mmol)、2-アミノエタノール(CAS: 141-43-5、8 mg、0.13 mmol)およびHATU(49 mg、0.13 mmol)をDMF 1 mLに溶解し、室温において2分間、攪拌した。4-メチルモルホリン(43 μL、0.39 mmol)を加え、周囲温度において2時間、攪拌を継続した。この反応混合物を水(10 mL)に注ぎ入れ、EtOAc(25 mL)により抽出した。有機抽出物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(5 mL)により洗浄し、乾燥して真空において濃縮すると表題化合物が得られ、これを分取クロマトグラフィーによってさらに精製した。

50

#### 【0496】

化合物 261: 3-アミノ-5-(シクロペンタンスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチルアセトアミド (0.5 mL) 中のメチル 3-アミノ-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート (20 mg、0.076 mmol、中間体 26)、シクロペンタンチオール (11.60 mg、0.114 mmol) および  $K_2CO_3$  (20.92 mg、0.151 mmol) からなる混合物を 90 分間、100 °C に加熱し、室温において週末にかけて静置した。この混合物を tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) によって希釈し、飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (10 mL)、水 (15 mL) およびブラインにより洗浄した。有機フラクションを乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して濃縮すると、メチル 3-アミノ-5-(シクロペンチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレートが得られた。LC/MS (ESI+) m/z 347 (M+H)<sup>+</sup>.

10

#### 【0497】

メチル 3-アミノ-5-(シクロペンチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート (26.3 mg、0.076 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中溶液をメタノール (1.5 mL) により希釈し、1 M NaOH (0.5 mL) により処理して、55 °C において 1 時間、撹拌した。この混合物を冷却して、2% クエン酸溶液 (10 mL) および酢酸エチル (25 mL および 25 mL の 2 回) により抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-5-(シクロペンチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (45 mg、0.135 mmol、17.8% 収率) が得られ、これは、前の工程に由来するシクロペンタンチオールをいくらか含有した。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz,  $CDCl_3$ ) δ ppm 7.54 (ddd, J = 8.3, 5.2, 2.5 Hz, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.13 (dt, J = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.56 (m, 6H); MS (ESI+) m/z 333 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 331 (M-H)<sup>-</sup>.

20

#### 【0498】

3-アミノ-5-(シクロペンチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (45 mg、0.135 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 mL) 中溶液を 0 °C に冷却して、30% 過酸化水素 (55.3 μL、0.542 mmol) により処理し、30 分間、撹拌して、さらなる 30% 過酸化水素 (55.3 μL、0.542 mmol) により処理し、室温において 2 時間、撹拌し、さらなる 30% 過酸化水素 (55.3 μL、0.542 mmol) により処理して、一晚、撹拌した。この混合物を酢酸エチル (30 mL) により希釈し、10%  $NaHSO_3$  水溶液、ブラインにより洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) してろ過して濃縮した。残留物を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、10% の  $NaHSO_4$  溶液: 10%  $Na_2SO_3$  溶液の 5:1 混合物を用いて洗浄した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-5-(シクロペンタンスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (31 mg、0.085 mmol、62.8% 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.15 (br s, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 1.90 - 1.45 (m, 8H); MS (ESI+) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>.

30

40

#### 【0499】

3-アミノ-5-(シクロペンタンスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (31 mg、0.085 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (48.5 mg、0.128 mmol) および (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (12.78 mg、0.170 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中溶液をトリエチルアミン (35.6 μL、0.255 mmol) により処理し、一晚、撹拌した。この混合物を tert-ブチルメチルエーテ

50

ル (30 mL) により希釈し、 $H_2O$  (15 mL) により洗浄した。この層を分離し、水層を *tert*-ブチルメチルエーテル (15 mL) により抽出した。合わせた *tert*-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 25% から 100% の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-5-(シクロペンタンスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (18 mg、0.043 mmol、50.2% 収率) が得られた。

#### 【0500】

化合物 262: 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチルアセトアミド (0.5 mL) 中のメチル 3-アミノ-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート (20 mg、0.076 mmol、中間体 26)、2-メルカプトエタノール (11.83 mg、0.151 mmol) および  $K_2CO_3$  (20.92 mg、0.151 mmol) からなる混合物を 15 分間、100 °C に加熱し、次に、冷却した。この混合物を *tert*-ブチルメチルエーテル (30 mL) により希釈し、飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (10 mL)、水 (15 mL) およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して濃縮すると、メチル 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]ピリジン-2-カルボキシレートが得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.81 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 323 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

メチル 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]ピリジン-2-カルボキシレート (24.50 mg、0.076 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中溶液を 0 °C に冷却して、30% 過酸化水素 (31.1  $\mu$ L、0.304 mmol) により処理し、室温において 1 時間、攪拌して、さらなる 30% 過酸化水素 (31.1  $\mu$ L、0.304 mmol) により処理して 1 時間、攪拌し、30% 過酸化水素 (31.1  $\mu$ L、0.304 mmol) により処理して、一晩、攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL) により希釈し、飽和  $NaHCO_3$  水溶液、10%  $Na_2SO_3$  水溶液およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して濃縮すると、表題化合物が、メチル 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキシレートおよび対応するトリフルオロ酢酸エステルである、メチル 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-({2-[(トリフルオロアセチル)オキシ]エチル}スルホニル)ピリジン-2-カルボキシレートの混合物として得られた。MS (ESI+) m/z 355 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 【0501】

メチル 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキシレートおよびメチル 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-({2-[(トリフルオロアセチル)オキシ]エチル}スルホニル)ピリジン-2-カルボキシレートのテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中溶液をメタノール (1.5 mL) により希釈し、1M  $NaOH$  溶液 (0.5 mL) により処理して 55 °C において 45 分間、攪拌し、エタノール (1 mL) およびさらなる 1M  $NaOH$  (1 mL) により処理して、10 分間、100 °C に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、濃  $H_2SO_4$  の滴下添加によって酸性 ( $pH < 1$ ) にし、30 分間、60 °C に加熱して、105 °C まで一晩、加熱した。この混合物を室温まで冷却し、0.2M  $NaOH$  を添加することにより pH を約 3 に調節し、酢酸エチルにより抽出した (3 回)。合わせた酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]

ピリジン-2-カルボン酸が得られた。MS (ESI+)  $m/z$  341 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; MS (ESI-)  $m/z$  339 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

#### 【0502】

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボン酸 (15 mg、0.044 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (25.1 mg、0.066 mmol) および (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (6.62 mg、0.088 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中溶液をトリエチルアミン (18.43  $\mu$ L、0.132 mmol) により処理し、一晚、攪拌した。この混合物を tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) により希釈し、H<sub>2</sub>O (15 mL) により洗浄した。この層を分離し、水層を tert-ブチルメチルエーテル (2×15 mL) により2回、抽出した。合わせた tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。残留物を、酢酸エチル中50%から100% [9:1の酢酸エチル:エタノール] のグラジエントにより溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけた。次に、この生成物を真空下、70℃において2時間、乾燥すると、表題化合物である3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (8.5 mg、0.021 mmol、48.5%収率) が得られた。

#### 【0503】

化合物263: 3-アミノ-5-(エチルスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

N,N-ジメチルアセトアミド (0.5 mL) 中のメチル3-アミノ-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート (22 mg、0.083 mmol、中間体26)、エタンチオール (30.8  $\mu$ L、0.416 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.01 mg、0.167 mmol) からなる混合物を90分間、100℃に加熱し、室温において週末にかけて静置した。この混合物を tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) により希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL)、水 (15 mL) およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮すると、メチル3-アミノ-5-(エチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレートが得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  307 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; MS (ESI-)  $m/z$  305 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

メチル3-アミノ-5-(エチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート (25.4 mg、0.083 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中溶液をメタノール (1.5 mL) により希釈し、1M NaOH (0.5 mL) により処理して、1時間、55℃に加熱し、冷却して、10%クエン酸 (5 mL) により処理し、酢酸エチル (30 mL) により抽出した。酢酸エチル層を単離し、ブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-5-(エチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (25 mg、0.086 mmol、103%収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.90 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  293 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; MS (ESI-)  $m/z$  291 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

3-アミノ-5-(エチルスルファニル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 (25 mg、0.086 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 mL) 中溶液を0℃に冷却して、30%過酸化水素 (34.9  $\mu$ L、0.342 mmol) により処理し、30分間、攪拌して、さらなる30%過酸化水素 (34.9  $\mu$ L、0.342 mmol) により処理し、室温において一晚、攪拌した。この混合物を酢酸エチル (約30 mL

）と水（約 15 mL）との間に分配した。酢酸エチル層を 10% NaHSO<sub>3</sub> 水溶液（約 15 mL）およびブラインにより洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-5-（エチルスルホニル）-6-（4-フルオロフェニル）ピリジン-2-カルボン酸がトリフルオロ酢酸塩（40 mg、0.091 mmol、107% 収率）として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 325 (M+ H)<sup>+</sup>.

#### 【0504】

3-アミノ-5-（エチルスルホニル）-6-（4-フルオロフェニル）ピリジン-2-カルボン酸（27.9 mg、0.086 mmol）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（98 mg、0.258 mmol）および（S）-（+）-1-アミノ-2-プロパノール（19.38 mg、0.258 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中溶液をトリエチルアミン（59.9 μL、0.430 mmol）により処理し、室温において 4 時間、攪拌した。この混合物を tert-ブチルメチルエーテル（30 mL）と水（約 15 mL）との間に分配した。この層を分離し、水層を tert-ブチルメチルエーテル（15 mL）により抽出した。合わせた tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 25% から 100% の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、次に、〔9:1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 酢酸エチル〕中の 0 から 100% の〔1:1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 酢酸エチル〕のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上で、再度、クロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-5-（エチルスルホニル）-6-（4-フルオロフェニル）-N-〔（2S）-2-ヒドロキシプロピル〕ピリジン-2-カルボキサミド（10.5 mg、0.028 mmol、32.0% 収率）が得られた。

#### 【0505】

化合物 264: 3-アミノ-6-（4-フルオロフェニル）-N-〔（2S）-2-ヒドロキシプロピル〕-5-（プロパン-2-イルスルホニル）ピリジン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチルアセトアミド（0.5 mL）中のメチル 3-アミノ-5-フルオロ-6-（4-フルオロフェニル）ピリジン-2-カルボキシレート（20 mg、0.076 mmol、中間体 26）、2-プロパンチオール（28.8 mg、0.378 mmol）および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（31.4 mg、0.227 mmol）からなる混合物を 20 分間、100 °C に加熱した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル（30 mL）により希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（10 mL）、水（15 mL）およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮すると、メチル 3-アミノ-6-（4-フルオロフェニル）-5-（プロパン-2-イルスルファニル）ピリジン-2-カルボキシレートが得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (七重線, J = 6.7 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ESI+) m/z 321 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 319 (M-H)<sup>-</sup>.

メチル 3-アミノ-6-（4-フルオロフェニル）-5-（プロパン-2-イルスルファニル）ピリジン-2-カルボキシレート（0.024 g、0.076 mmol）のテトラヒドロフラン（1.5 mL）中溶液をメタノール（1.5 mL）により希釈し、1 M NaOH（0.5 mL）により処理して、15 分間、55 °C に加熱し、冷却して、水（15 mL）により希釈し、1 M HCl（2 mL）により酸性にし、酢酸エチル（30 mL）により抽出した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-（4-フルオロフェニル）-5-（プロパン-2-イルスルファニル）ピリジン-2-カルボン酸が得られた。MS (ESI+) m/z 307 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 305 (M-H)<sup>-</sup>.

10

20

30

40

50

## 【0506】

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イルスルファニル)ピリジン-2-カルボン酸(0.023 g、0.076 mmol)のトリフルオロ酢酸(1 mL)中溶液を0℃に冷却して、30%過酸化水素溶液(0.031 mL、0.304 mmol)により処理し、1時間、攪拌して、さらなる30%過酸化水素溶液(0.031 mL、0.304 mmol)により処理し、4時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチル(約30 mL)と水(約15 mL)との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸がトリフルオロ酢酸塩として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.59 (ddt, J = 8.3, 5.2, 2.9 Hz, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.49 (br s, 4H), 2.62 (七重線, J = 6.7 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI+) m/z 339 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 337 (M-H)<sup>-</sup>.

10

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸(29.1 mg、0.086 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(98 mg、0.258 mmol)および(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール(19.38 mg、0.258 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中溶液をトリエチルアミン(59.9 μL、0.430 mmol)により処理し、室温において一晩、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル(30 mL)と水(約15 mL)との間に分配した。この層を分離し、水性フラクションをtert-ブチルメチルエーテル(15 mL)により抽出した。合わせたtert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の25%から100%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(プロパン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド(16 mg、0.040 mmol、47.0%収率)が得られた。

20

## 【0507】

化合物265: 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド

30

N,N-ジメチルアセトアミド(0.5 mL)中のメチル3-アミノ-5-フルオロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-カルボキシレート(20 mg、0.076 mmol、中間体26)、2-メトキシエタンチオール(34.9 mg、0.378 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(31.4 mg、0.227 mmol)からなる混合物を15分間、100℃に加熱した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル(30 mL)により希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)、水(15 mL)およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.80 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 337 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 335 (M-H)<sup>-</sup>.

40

## 【0508】

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-(プロパン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸(0.026 g、0.076 mmol)のテトラヒドロフラン(1.5 mL)中溶液をメタノール(1.5 mL)により希釈し、1M NaOH(約0.5 mL)により処理して、10分間、50℃に加熱し、25分間、55℃に加熱し、冷却して、水(15 mL)により希釈し、1M HCl(約2 mL)により酸性にし、酢酸

50

エチル (30 mL) により抽出した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-メトキシエチル)スルファニル]ピリジン-2-カルボン酸が得られた。MS (ESI+) m/z 321 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 319 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【0509】

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-メトキシエチル)スルファニル]ピリジン-2-カルボン酸 (0.024 g、0.076 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1 mL) 中溶液を 0℃ に冷却し、30% 過酸化水素溶液 (0.031 mL、0.304 mmol) により処理し、1 時間、撹拌して、さらなる 30% 過酸化水素溶液 (0.031 mL、0.304 mmol) により処理し、4 時間、撹拌し、さらに 30% 過酸化水素溶液 (0.062 mL、0.608 mmol) により処理して、一晚、撹拌した。この混合物を酢酸エチル (約 30 mL) と水 (約 15 mL) との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボン酸がトリフルオロ酢酸塩として得られた。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 353 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【0510】

3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボン酸 (30.5 mg、0.086 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (98 mg、0.258 mmol) および (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (19.38 mg、0.258 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中溶液をトリエチルアミン (59.9 μL、0.430 mmol) により処理し、室温において 2 時間、撹拌した。この混合物を tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) と水 (約 15 mL) との間に分配した。この層を分離し、水性フラクションを tert-ブチルメチルエーテル (15 mL) により抽出した。合わせた tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 25% から 100% の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-メトキシエチル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド (9.2 mg、0.022 mmol、26.0% 収率) が得られた。

#### 【0511】

化合物 266: 3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (64 mg、0.20 mmol、中間体 23)、水 (50 μL) および酢酸 (30 μL) を、-10℃ 未満に冷却したアセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、固体の 1,3-ジクロロ-1,5-ジメチルヒダントイン (79 mg、0.40 mmol) によりゆっくりと処理すると、黄色懸濁液が得られ、これを 15 分間、撹拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。-10℃ の浴中においてやはり冷却した、(S)-2-メチルピロリジン (61 μL、0.60 mmol) およびトリエチルアミン (112 μL、0.80 mmol) のアセトニトリル (700 μL) 中溶液に、アセトニトリル (300 μL) 洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、この反応混合物を浴から取り出し、室温において 1 時間、撹拌した後、濃縮して、シリカ上でクロマトグラフィー (1:1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘプタン中、50% から 80% の tert-ブチルメチルエーテル) にかけると、表題化合物 (44 mg) が得られた。

#### 【0512】

化合物 267: 3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)スルファモイル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (64 mg、0.20 mmol、中間体 23)、水 (50  $\mu$ L) および酢酸 (30  $\mu$ L) を、-10℃未満に冷却したアセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、固体の 1, 3-ジクロロ-1, 5-ジメチルヒダントイン (79 mg、0.40 mmol) によりゆっくりと処理すると、黄色懸濁液が得られ、これを 15 分間、攪拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。-10℃の浴中においてやはり冷却した、4-フルオロベンジルアミン (69  $\mu$ L、0.60 mmol) およびトリエチルアミン (112  $\mu$ L、0.80 mmol) のアセトニトリル (700  $\mu$ L) 中溶液に、アセトニトリル (300  $\mu$ L) 洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、この反応混合物を浴から取り出し、室温において 30 分間、攪拌した後、濃縮し、シリカ上でクロマトグラフィーにかけると (1:3 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘプタン中、30% から 40% の酢酸エチル)、不純物を含む物質が得られ、これを 0.1% 水性トリフルオロ酢酸中、20% から 50% のアセトニトリルのグラジエントを使用する、Waters Sunfire (商標) C8 カラム (30×150 mm) での分取 HPLC により再精製すると、表題化合物 (28 mg) が得られた。

10

#### 【0513】

化合物 268: 3-アミノ-5-{[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

20

3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (64 mg、0.20 mmol、中間体 23)、水 (50  $\mu$ L) および酢酸 (30  $\mu$ L) を、-10℃未満に冷却したアセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、固体の 1, 3-ジクロロ-1, 5-ジメチルヒダントイン (79 mg、0.40 mmol) によりゆっくりと処理すると、黄色懸濁液が得られ、これを 15 分間、攪拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。-10℃の浴中においてやはり冷却した、ラセミ体のピロリジン-2-イルメタノール (62  $\mu$ L、0.60 mmol) およびトリエチルアミン (112  $\mu$ L、0.80 mmol) のアセトニトリル (700  $\mu$ L) 中溶液に、アセトニトリル (300  $\mu$ L) 洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、反応混合物を浴から取り出し、室温において 30 分間、攪拌した後、濃縮して、酢酸エチルによりシリカに通してろ過した。ろ液を濃縮して、0.1% 水性トリフルオロ酢酸中の 20% から 50% のアセトニトリルのグラジエントを使用する、Waters Sunfire (商標) C8 カラム (30×150 mm) での分取 HPLC により精製すると、残留物が得られ、これを、シリカ上で再度、クロマトグラフィー (2:1 の酢酸エチル/ヘプタン、次に 100% 酢酸エチル) にかけると、表題化合物 (10 mg) が得られた。

30

#### 【0514】

化合物 269: 3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)(メチル)スルファモイル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

40

3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (64 mg、0.20 mmol、中間体 23)、水 (50  $\mu$ L) および酢酸 (30  $\mu$ L) を、-10℃付近に冷却したアセトニトリル (1.0 mL) に溶解し、固体の 1, 3-ジクロロ-1, 5-ジメチルヒダントイン (79 mg、0.40 mmol) によりゆっくりと処理すると、黄色懸濁液が得られ、これを 15 分間を超えて、攪拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。-10℃の浴中においてやはり冷却した、4-フルオロベンジル(メチル)アミン (79  $\mu$ L、0.60 mmol) およびトリエチルアミン (112  $\mu$ L、0.80 mmol) のアセトニトリル (700  $\mu$ L) 中溶液に、アセトニトリル (300  $\mu$ L) 洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、反応混合物を浴から取り出し、室温において 30 分間、攪拌した後、濃縮し

50

て、酢酸エチルによりシリカに通してろ過した。ろ液を0.1%水性トリフルオロ酢酸中の40%から70%のアセトニトリルのグラジエントを使用する、Waters Sunfire (商標) C8カラム (30×150 mm) での分取HPLCにより精製すると、表題化合物 (30 mg) が得られた。

#### 【0515】

化合物270: 3-アミノ-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } -N- [2-オキソ-2- (プロパン-2-イルアミノ) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド

エチル3-アミノ-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキシレート (63 mg、0.20 mmol、中間体24)、2-アミノ-N-イソプロピルアセトアミド (37 mg、0.32 mmol)、ナトリウム1, 2, 4-トリアゾリド (20 mg、0.20 mmol [90%工業グレード]) および臭化テトラブチルアンモニウム (32 mg、0.1 mmol) を無水ジオキサン (500 μL) 中、90℃において一晩、加熱した。この懸濁液を室温にし、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (5%から25%の酢酸エチル/ジクロロメタン) 用のシリカに置いた。混合フラクションを、先と同様に再度、クロマトグラフィーにかけると表題化合物 (52 mg) が得られた。

#### 【0516】

化合物271: 1- [ (3-アミノ-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピリジン-2-イル) カルボニル ] アゼチジン-3-カルボキサミド

エチル3-アミノ-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキシレート (47 mg、0.15 mmol、中間体24)、アゼチジン-3-カルボキサミド (23 mg、0.23 mmol)、ナトリウム1, 2, 4-トリアゾリド (15 mg、0.15 mmol [90%工業グレード]) および臭化テトラブチルアンモニウム (24 mg、0.074 mmol) を無水ジオキサン (400 μL) 中、90℃において一晩、加熱した。懸濁液を室温にして、クロマトグラフィー (2:1の酢酸エチル/ヘプタン、次に、0から40%のアセトニトリル/酢酸エチル) 用シリカに置くと、表題化合物 (27 mg) が得られた。

#### 【0517】

化合物272: (3-アミノ-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピリジン-2-イル) (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) メタノン

エチル3-アミノ-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキシレート (47 mg、0.15 mmol、中間体24)、3-アゼチジノール塩酸塩 (17 mg、0.16 mmol)、ナトリウム1, 2, 4-トリアゾリド (15 mg、0.15 mmol [90%工業グレード]) および臭化テトラブチルアンモニウム (24 mg、0.074 mmol) を無水ジオキサン (400 μL) 中、90℃において一晩、加熱した。DBU (23.5 μL、0.16 mmol) を加え、加熱をさらに1日間、再開した。この懸濁液を室温にし、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (2:1の酢酸エチル/ヘプタン、次に、酢酸エチル) 用のシリカに置くと、純度が非常に低い物質が得られ、これを0.1%水性トリフルオロ酢酸中の20%から50%のアセトニトリルのグラジエントを使用する、Waters Sunfire (商標) C8カラム (30×150 mm) での分取HPLCにより再精製すると、表題化合物 (2 mg) が得られた。

#### 【0518】

化合物273: 3-アミノ-N- (3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル) -5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル } ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5- (4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル) -ピリジン-2-カルボン酸 (中間体4、100 mg、0.276 mmol) および1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (210 mg、0.552 mmol) のN, N-ジ

10

20

30

40

50

メチルホルムアミド（1.3 mL）中溶液をトリエチルアミン（192  $\mu$ L、1.380 mmol）により処理し、30分間、攪拌して、1-アミノ-3-フルオロプロパン-2-オール塩酸塩（53.6 mg、0.414 mmol、中間体29）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）中溶液により処理し、室温において一晚、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル（50 mL）と水（約30 mL）との間に分配した。層を分離して、tert-ブチルメチルエーテル層を水（30 mL）およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の25%から100%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、次に、[9:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:酢酸エチル]中の0から100%の[1:1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:酢酸エチル]のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上で再度、クロマトグラフィーにかけると、表題化合物（87 mg、0.199 mmol、72.1%収率）が得られた。

10

#### 【0519】

化合物274: 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

N,N-ジメチルアセトアミド（0.5 mL）中のメチル3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート（46 mg、0.219 mmol、中間体27）、4-フルオロチオフェノール（28.0 mg、0.219 mmol）およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（60.5 mg、0.438 mmol）からなる混合物を30分間、90℃に加熱した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル（30 mL）により希釈し、1M HCl溶液（10 mL）、水（15 mL）およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（1 mL）に溶解し、メタノール（1 mL）により希釈して、1M NaOH（0.5 mL）により処理し、30分間、55℃に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、1M HClにより処理し、酢酸エチル（30 mL）により抽出した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]ピリジン-2-カルボン酸が得られた。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 10.78 (br s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.50 (br s, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 305 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 303 (M-H)<sup>-</sup>.

30

#### 【0520】

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]ピリジン-2-カルボン酸（38.9 mg、0.128 mmol）のトリフルオロ酢酸（0.8 mL）中溶液を0℃に冷却して、30%過酸化水素（52.2  $\mu$ L、0.511 mmol）により処理し、室温において7時間、攪拌した。この混合物を水（5 mL）により希釈し、1M NaOHにより塩基性にして、次に、10%クエン酸溶液の滴下添加によりpHを約3にした。この混合物を酢酸エチル（30 mL）により抽出した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボン酸が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.95 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.22 (br s, 2H), 2.60 (tt, J = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 386 (M+H)<sup>+</sup>.

40

#### 【0521】

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボン酸（43.1 mg、0.128 mmol）、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（146 mg、0.384 mmol）および(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール（28.8 mg、0.384 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中溶液をトリエチルアミン（89  $\mu$ L、0.640 mmol）により処理し、室温において一晚、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチ

50

ルエーテル (30 mL) と水 (約 15 mL) との間に分配した。tert-ブチルメチルエーテル層を水およびブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、次に、ヘプタン中の 50% から 100% のジエチルエーテルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上で再度クロマトグラフィーにかけ、次に、[9:1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 酢酸エチル] 中の 0 から 100% の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上で再度、クロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (18 mg、0.046 mmol、35.7% 収率) が得られた。

10

## 【0522】

化合物 275: 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルホニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチルアセトアミド (0.5 mL) 中のメチル 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレート (22 mg、0.105 mmol、中間体 27)、エタンチオール (13 mg、0.21 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28.9 mg、0.209 mmol) からなる混合物を 30 分間、90 °C に加熱した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) により希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL)、水 (15 mL) およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮すると、メチル 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルファニル)ピリジン-2-カルボキシレートが得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.73 (s, 1H), 5.58 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.95 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.08 (tt, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.00 - 0.87 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 253 (M+ H)<sup>+</sup>.

20

## 【0523】

メチル 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルファニル)ピリジン-2-カルボキシレート (0.105 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中溶液をメタノール (1 mL) により希釈し、1 M NaOH (0.5 mL) により処理して、30 分間、55 °C に加熱した。この混合物を室温まで冷却し、1 M HCl により処理し、酢酸エチル (30 mL) により抽出した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮すると、3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルファニル)ピリジン-2-カルボン酸が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.78 (s, 1H), 5.64 (br s, 2H), 2.97 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.01 - 0.87 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 239 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 237 (M-H)<sup>-</sup>.

30

## 【0524】

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルファニル)ピリジン-2-カルボン酸 (14.5 mg、0.061 mmol) のトリフルオロ酢酸 (0.4 mL) 中溶液を 0 °C に冷却して、30% 過酸化水素 (24.86 μL、0.243 mmol) により処理し、室温において 7 時間、攪拌した。さらに 30% 過酸化水素溶液 (0.012 mL) を加え、この反応混合物を一晩、攪拌した。この混合物を水 (5 mL) により希釈し、得られた混合物を 1 M NaOH により塩基性にして、次に、10% クエン酸水溶液の滴下添加により pH を約 3 にした。この混合物を酢酸エチル (2 × 25 mL) により 2 回、抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 50-100% [200:1:1 の酢酸エチル: HCOOH: H<sub>2</sub>O] のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-カルボン酸 (3 mg、0.011 mmol、18.24% 収率) が得られた。

40

## 【0525】

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルホニル)ピリジン-2-カルボン

50

酸 (4.7 mg、0.017 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (19.83 mg、0.052 mmol) および (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (3.92 mg、0.052 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中溶液をトリエチルアミン (12.12  $\mu$ L、0.087 mmol) により処理し、室温において2時間、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル (30 mL) と水 (約15 mL) との間に分配した。tert-ブチルメチルエーテル層を水およびブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の50%から100%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルホニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (2 mg、6.11  $\mu$ mol、35.1%収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.19 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.99 (br s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 13.8, 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.37 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 326 (M-H)<sup>-</sup>.

10

#### 【0526】

化合物 276: 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

20

エチル3-アミノ-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (47 mg、0.15 mmol、中間体24)、1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-オール (24 mg、0.23 mmol)、1,2,4-トリアゾリルナトリウム (15 mg、0.17 mmol) および臭化テトラブチルアンモニウム (16 mg、0.05 mmol) を、窒素下、無水ジオキサン (400  $\mu$ L) 中、90℃において一晩、加熱した。懸濁液を室温にして、クロマトグラフィー (50%から75%の酢酸エチル/ヘプタン) 用シリカに置くと、表題化合物 (38 mg) が得られた。

#### 【0527】

30

化合物 277: 3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)スルファモイル]ピリジン-2-カルボキサミド

#### 【0528】

3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド (64 mg、0.20 mmol、中間体23)、水 (50  $\mu$ L) および酢酸 (30  $\mu$ L) を、-10℃未満に冷却したアセトニトリル (400  $\mu$ L) に溶解し、固体の1,3-ジクロロ-1,5-ジメチルヒダントイン (79 mg、0.40 mmol) によりゆっくりと処理すると、黄色懸濁液が得られ、これを15分間、攪拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。-10℃の浴中においてやはり冷却した、(2-メトキシエチル)メチルアミン (65  $\mu$ L、0.60 mmol) およびトリエチルアミン (112  $\mu$ L、0.80 mmol) のアセトニトリル (700  $\mu$ L) 中溶液に、アセトニトリル (300  $\mu$ L) 洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、この反応混合物を浴から取り出し、室温において30分間、攪拌した後、濃縮して、シリカ上でクロマトグラフィー (0から2%のアセトニトリル/tert-ブチルメチルエーテル) にかけると、不純物を含む生成物が得られ、これをシリカ上で再度、クロマトグラフィー (10%から40%のアセトニトリル/ジクロロメタン) にかけると、表題化合物 (29 mg) が得られた。

40

#### 【0529】

化合物 278: 3-アミノ-5-[シクロブチル(メチル)スルファモイル]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

50

3-アミノ-5-(ベンジルスルファニル)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド(64 mg、0.20 mmol、中間体23)、水(50  $\mu$ L)および酢酸(30  $\mu$ L)を、-10℃未満に冷却したアセトニトリル(1.0 mL)に溶解し、固体の1,3-ジクロロ-1,5-ジメチルヒダントイン(79 mg、0.40 mmol)によりゆっくりと処理すると、黄色懸濁液が得られ、これを20分間、攪拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。-10℃の浴中においてやはり冷却した、N-メチルシクロブタンアミン(51 mg、0.60 mmol)およびトリエチルアミン(112  $\mu$ L、0.80 mmol)のアセトニトリル(700  $\mu$ L)中溶液に、アセトニトリル(300  $\mu$ L)洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、この反応混合物を浴から取り出し、室温において30分間、攪拌した後、濃縮して $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に再溶解し、水により洗浄し、シリカ上においてクロマトグラフィー(30%から50%の酢酸エチル/ジクロロメタン)にかけると、不純物を含む生成物が得られ、これをシリカ上で再度、クロマトグラフィー(1:1のジクロロメタン/ヘプタン中の30%から50%酢酸エチル)にかけると、表題化合物(55 mg、80%純度)が得られた。

10

**【0530】**

化合物279: 3-アミノ-N-(3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸(中間体4、50 mg、0.138 mmol)および1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(79 mg、0.207 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中溶液をトリエチルアミン(77  $\mu$ L、0.552 mmol)により処理し、30分間、攪拌して、3-アミノ-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール塩酸塩(CAS番号1785058-84-5、30.5 mg、0.207 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中溶液により処理して、室温において2時間、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル(50 mL)と水(約30 mL)との間に分配した。層を分離して、tert-ブチルメチルエーテル層を水(30 mL)およびブラインにより逐次、洗浄して乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物(11.5 mg、0.025 mmol、18.30%収率)が得られた。

20

30

**【0531】**

化合物280: 3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-6-メトキシ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

メチル6-ブロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(32 mg、0.066 mmol、中間体28)およびメタノール(1 mL)からなる混合物を、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (約10 mg)により処理し、55℃において15分間、攪拌した。この混合物を酢酸エチル(約30 mL)と1M HCl(約10 mL)との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の10%から30%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、メチル6-メトキシ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(16 mg、0.037 mmol、55.6%収率)が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.16 (s, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (s, 3H)。

40

**【0532】**

テトラヒドロフラン(約0.25 mL)中の、メチル6-メトキシ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレ

50

ート (13 mg、0.030 mmol) および 10% Pd/C (約 1.5 mg) からなる混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気 (バルーン) 下、室温において 1 時間、撹拌した。さらなる 10% Pd/C (約 3 mg) を加え、この混合物を 55℃において 30 分間、撹拌した。混合物を冷却し、N<sub>2</sub> 流により濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 50% から 100% [9:1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 酢酸エチル] のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、メチル 3-アミノ-6-メトキシ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキシレート (9 mg、0.022 mmol、74.3% 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 2H), 5.62 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 407 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 405 (M-H)<sup>-</sup>.

10

### 【0533】

ジオキサン (0.3 mL) 中のメチル 3-アミノ-6-メトキシ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキシレート (8.6 mg、0.021 mmol)、(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (3.18 mg、0.042 mmol)、1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム (1.927 mg、0.021 mmol) および臭化テトラブチルアンモニウム (3.41 mg、10.58 μmol) からなる混合物を、15 分間、90℃に加熱し、次に、2 時間、100℃に加熱した。さらなる (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (約 10 当量、32 mg) を加え、この混合物を 30 分間、105℃まで加熱した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル (約 30 mL) と水 (約 15 mL) との間に分配した。この層を分離し、水層を tert-ブチルメチルエーテル (約 15 mL) により抽出した。合わせた tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 50% から 100% の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-N- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-6-メトキシ-5- { [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド (8 mg、0.018 mmol、84% 収率) が得られた。

20

### 【0534】

化合物 281: 3-アミノ-N- [(4-メトキシピリミジン-2-イル) メチル]-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル} ピリジン-2-カルボキサミド

30

3-アミノ-5- (ベンジルスルファニル)-N- [(4-メトキシピリミジン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カルボキサミド (103 mg、0.27 mmol、中間体 25)、水 (70 μL) および酢酸 (40 μL) をアセトニトリル (1.5 mL) およびジクロロメタン (0.5 mL) に溶解して、氷水浴を用いて冷却し (沈殿物が形成された。)、固体の 1, 3-ジクロロ-1, 5-ジメチルヒダントイン (108 mg、0.55 mmol) によりゆっくりと処理すると、黄色溶液が得られ、これを 15 分間、撹拌すると、中間体のスルホニルクロリドが得られた。氷浴中においてやはり冷却した、(S)-2-メチルピロリジン (83 μL、0.81 mmol) およびトリエチルアミン (151 μL、1.08 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 中溶液に、アセトニトリル (0.5 mL) 洗浄液を用いて、上記の冷混合物を加えた。次に、この反応混合物を浴から取り出し、室温において 30 分間、撹拌した後、濃縮して、シリカ上でクロマトグラフィー (1:1 のジクロロメタン/ヘプタン中の 30% から 50% 酢酸エチル) にかけた。先のように、混合フラクションを再度、クロマトグラフィーにかけた。両方のカラムからの良好なフラクションを合わせて、表題化合物 (71 mg、85% 純粋) を得た。

40

### 【0535】

化合物 282: 3-アミノ-5- { [(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル] スルホニル}-N- [(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル) メチル] ピリジン-2-カルボキサミド

50

3-アミノ-N-[(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-5-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド(63 mg、0.15 mmol、化合物281)および少量の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ を、n-プロパノール(1.0 mL)と水性濃ヨウ化水素酸(400  $\mu\text{L}$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_2$ により安定化されている。)からなる混合物に溶解した。反応容器に窒素を勢いよく流し、油浴を用いて2時間、80℃において加熱し、室温まで戻して、氷水浴により冷却した3M水性 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (400  $\mu\text{L}$ )とマイクロスパチュラ1杯の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ からなる混合物に、ゆっくりと加えた。この混合物にさらなる乾燥 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を加え、得られた混合物を氷浴中において冷却して攪拌した後、酢酸エチル/ヘプタンにより希釈した。この有機相をクロマトグラフィー(50%の酢酸エチル/ヘプタン、次に100%酢酸エチル)用のシリカに直接加え、表題化合物(21 mg)にした。

10

## 【0536】

化合物283: 3-アミノ-6-(ジメチルアミノ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

メチル6-プロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(40 mg、0.082 mmol、中間体28)のテトラヒドロフラン(約1 mL)中溶液を、過剰の水中40%ジメチルアミン(10滴)により処理し、15分間、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル(約30 mL)と水(15 mL)との間に分配した。tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄して乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、ろ過して濃縮すると、メチル6-(ジメチルアミノ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(37 mg、0.082 mmol、100%収率)が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.44 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.35 (s, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  450 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

20

## 【0537】

バイアル中、テトラヒドロフラン(約0.5 mL)中の、メチル6-(ジメチルアミノ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(36 mg、0.080 mmol)および10%Pd/C(約5 mg)からなる混合物を、 $\text{H}_2$ 雰囲気(バルーン)下、室温において20分間、攪拌し、次に、反応が完了するまで55℃に加熱した。この混合物を $\text{N}_2$ 流により濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の15%から30%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、メチル3-アミノ-6-(ジメチルアミノ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(22 mg、0.052 mmol、65.5%収率)が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.81 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.51 (s, 6H).

30

## 【0538】

ジオキサン(0.3 mL)中のメチル3-アミノ-6-(ジメチルアミノ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(21 mg、0.050 mmol)、(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール(15.04 mg、0.200 mmol)および1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム(4.56 mg、0.050 mmol)からなる混合物を、1時間、105℃に加熱した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル(約30 mL)と水(約15 mL)との間に分配した。この層を分離し、水層をtert-ブチルメチルエーテル(約15 mL)により抽出した。合わせたtert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の30%から100%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である3-アミノ-6-(ジメチルアミノ)-N-[(2S

40

50

)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド(18mg、0.039mmol、78%収率)が得られた。

#### 【0539】

化合物284: 3-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

N,N-ジメチルアセトアミド(約0.5mL)中のメチル6-ブロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(40mg、0.082mmol、中間体28)、3-フルオロフェノール(18.48mg、0.165mmol)および $K_2CO_3$ (30mg)からなる混合物を室温において一晩、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル(約30mL)と水(15mL)との間に分配した。tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄して乾燥( $MgSO_4$ )し、ろ過して濃縮すると、メチル6-(3-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(30.4mg)が得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9.27 (s, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.03 (td,  $J$  = 8.6, 8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).

#### 【0540】

テトラヒドロフラン(1mL)中の、メチル6-(3-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(30.4mg、0.059mmol)および10%Pd/C(12mg、0.011mmol)からなる混合物を、 $H_2$ 下、30分間、室温において攪拌し、一晩、55℃に加熱した。混合物を $N_2$ 流により濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の15%から50%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、メチル3-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(3.8mg、7.81 $\mu$ mol、13.27%収率)が得られた。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 5.86 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI+)  $m/z$  487 ( $M+H$ ) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  485 ( $M-H$ ) $^-$ .

#### 【0541】

ジオキサン(0.2mL)中のメチル3-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(3.8mg、7.81 $\mu$ mol)、1,2,4-トリアゾリルナトリウム(0.711mg、7.81 $\mu$ mol)および(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール(1.174mg、0.016mmol)からなる混合物を、1時間、110℃に加熱した。この混合物を冷却し、酢酸エチルと飽和 $NaHCO_3$ 水溶液との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥( $MgSO_4$ )し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の50%から100%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である3-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド(2.5mg、4.72 $\mu$ mol、60.4%収率)が得られた。

#### 【0542】

化合物285: 3-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

メチル6-ブロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ス

ルホニル} ピリジン-2-カルボキシレート (40 mg、0.082 mmol、中間体 28) のテトラヒドロフラン (約 1 mL) 中溶液を、過剰のシクロプロピルアミン (47.1 mg、0.824 mmol) により処理し、この混合物を室温において、15 分間、撹拌した。この混合物を tert-ブチルメチルエーテル (約 30 mL) と水 (15 mL) との間に分配した。tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮すると、メチル 6-(シクロプロピルアミノ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (34.9 mg、0.076 mmol、92% 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.78 (s, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.62 - 0.57 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 460 (M-H)<sup>-</sup>.

10

#### 【0543】

テトラヒドロフラン (1 mL) 中の、メチル 6-(シクロプロピルアミノ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (34.9 mg、0.076 mmol) および 10% Pd/C (12 mg、0.011 mmol) からなる混合物を、H<sub>2</sub> 下、30 分間、室温において撹拌し、一晩、55 °C に加熱した。混合物を N<sub>2</sub> 流により濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 10% から 30% の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、メチル 3-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (7 mg、0.016 mmol、21.45% 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.20 (br s, 1H), 5.28 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 0.81 - 0.75 (m, 2H), 0.40 - 0.36 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 430 (M-H)<sup>-</sup>.

20

#### 【0544】

ジオキサン (0.2 mL) 中のメチル 3-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (7 mg、0.016 mmol)、1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム (1.477 mg、0.016 mmol) および (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (2.438 mg、0.032 mmol) からなる混合物を、1 時間、110 °C に加熱した。この混合物を冷却し、酢酸エチルと飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 50% から 100% の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド (6.5 mg、0.014 mmol、84% 収率) が得られた。

30

#### 【0545】

化合物 286: 3-アミノ-N'-(メトキシアセチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボヒドラジド

40

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸 (0.3018 g、0.833 mmol、中間体 4) および 2-メトキシアセトヒドラジド (0.095 g、0.916 mmol) の DMF (3.00 mL) および Hunig 塩基 (0.291 mL、1.666 mmol) 中溶液に、EDCI (0.240 g、1.250 mmol) および HOBt (0.191 g、1.250 mmol) を 1 回で、純固体として加えた。この反応混合物を室温において 16 時間、撹拌した。次に、この反応混合物を tert-ブチルメチルエーテルと飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液との間に分配した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮した。流速 1.5 mL/分 (0-0.05 分間に 5% の A、0.05-1.2 分間に 5-100% の A、1.2-1.4 分間に 100% の A、1.4-1.5 分間に 100-5% の A、0.2

50

5 分間の操作後猶予)において、5-100%アセトニトリル(A)および水中の10 mM酢酸アンモニウム(B)のグラジエントにより、Phenomenex(登録商標)Luna(登録商標)C8(2)5 $\mu$ m 100 $\text{\AA}$  AXIA(商標)カラム(30mm $\times$ 75mm)を使用する逆相クロマトグラフィーにより残留物を精製すると、180mgの表題化合物が得られた。

#### 【0546】

化合物287: 3-アミノ-N'-(ヒドロキシアセチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボヒドラジド

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸(中間体4、0.050g、0.138mmol)および2-ヒドロキシアセトヒドラジド(0.016g、0.173mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.048mL、0.276mmol)中溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.040g、0.207mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(0.032g、0.207mmol)を加えた。この反応混合物を室温において19時間、攪拌した。この反応混合物を、化合物286について記載されている分取HPLCによって直接、精製すると、表題化合物(0.0412g、68.7%)が得られた。

#### 【0547】

化合物288: 3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-6-(2-メトキシエトキシ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

メチル6-ブロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(43mg、0.089mmol、中間体28)の2-メトキシエタノール(1mL、12.68mmol)中溶液を、過剰のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40mg)により処理し、室温において10分間、攪拌し、10分間、60℃に加熱し、室温まで冷却した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル(約30mL)と1M HCl(約10mL)との間に分配した。tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄して乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の25%から100%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、2-メトキシエチル6-(2-メトキシエトキシ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(23mg、0.044mmol、49.5%収率)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 9.17 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.65 - 4.63 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 525 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0548】

水中のRaney(登録商標)ニッケル懸濁液(約0.1mLの懸濁液)を4mLのバイアルに移し、テトラヒドロフランにより数回、洗浄して水を除去した。Raney(登録商標)ニッケルを、2-メトキシエチル6-(2-メトキシエトキシ)-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(23mg、0.044mmol)のテトラヒドロフラン(約1mL)中溶液により処理した。反応が完了するまで、この混合物をH<sub>2</sub>(バルーン)下において攪拌した。この雰囲気をもN<sub>2</sub>に交換して、この混合物をRaney(登録商標)ニッケルからデカンテーションした。Raney(登録商標)ニッケルを酢酸エチルにより数回、粉碎した。デカンテーションおよび粉碎からのテトラヒドロフランおよび酢酸エチルを一緒にして濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の15%から50%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、2-メトキシエチル3-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート(6.5mg、0.013mmol、30.0%収率)が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.13 - 8.09 (m, 2H)

, 7.88 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 5.55 (br s, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 4H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 495 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 493 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【0549】

ジオキサン (0.2 mL) 中の 2-メトキシエチル 3-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (6.2 mg, 0.013 mmol)、1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム (1.142 mg, 0.013 mmol) および (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (1.884 mg, 0.025 mmol) からなる混合物を、1 時間、110 °C に加熱した。この混合物を冷却し、酢酸エチルと飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 50 % から 100 % の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-N-[ (2S)-2-ヒドロキシプロピル]-6-(2-メトキシエトキシ)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド (4 mg, 8.11 μmol, 64.6 % 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.84 (br s, 2H), 4.37 - 4.34 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (ddd, J = 13.9, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 13.6, 7.3, 5.7 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS (ESI+) m/z 494 (M+ H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 492 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 【0550】

化合物 289: 3-アミノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N-[ (2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチルエタノールアミン (10.58 μL, 0.105 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 中溶液を tert-ブタノール中の 1 M カリウム tert-ブトキシド (77 μL, 0.077 mmol) により処理し、室温において 15 分間、撹拌した。テトラヒドロフラン (0.2 mL) 中のメチル 6-ブロモ-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (34 mg, 0.070 mmol, 中間体 28) の溶液に、上記の溶液を滴下して移し、得られた混合物を室温において 3 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチル (25 mL) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) との間に分配した。これらの層を分離し、水性フラクションを酢酸エチル (約 15 mL) により抽出した。合わせた酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、tert-ブチルメチルエーテル中の 50 % から 100 % の [9:1 の tert-ブチルメチルエーテル:メタノール] のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、メチル 6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (21 mg, 0.043 mmol, 60.7 % 収率) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 494 (M+ H)<sup>+</sup>.

#### 【0551】

メチル 6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (20 mg, 0.041 mmol) および 10 % Pd/C (10 mg) を含有するバイアルを、酢酸 (0.5 mL) により処理し、この混合物を H<sub>2</sub> (1 気圧) 下、1 時間、撹拌した。この混合物をメタノールにより希釈し、珪藻土に通してろ過した。メタノールのろ液を濃縮し、次に、酢酸エチルと飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液との間に分配した。酢酸エチル層をブライン

により洗浄して乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 0 から 100 % の [3 : 1 の酢酸エチル : エタノール] のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、メチル 3-アミノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (15 mg、0.032 mmol、80 % 収率) が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.60 (br s, 2H), 4.37 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI+)  $m/z$  464 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  462 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

#### 【0552】

ジオキサン (0.3 mL) 中のメチル 3-アミノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキシレート (14.6 mg、0.032 mmol)、(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール (14.20 mg、0.189 mmol) および 1, 2, 4-トリアゾリルナトリウム (2.87 mg、0.032 mmol) を含有するバイアルを、2 時間、110 °C に加熱した。この混合物を冷却し、tert-ブチルメチルエーテル (25 mL) と飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (約 15 mL) との間に分配した。この層を分離し、水層を tert-ブチルメチルエーテル (15 mL) により抽出した。合わせた tert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、酢酸エチル中の 20 % から 100 % の [1 : 1 の (9 : 1 のエタノール : 37 % の水性  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) : 酢酸エチル] のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である 3-アミノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド (13 mg、0.026 mmol、81 % 収率) が得られた。

#### 【0553】

化合物 290 : 3-アミノ-6-シクロプロピル-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 4-(トリフルオロメトキシ)チオフェノール (376 mg、1.937 mmol)、3-アミノ-6-シクロプロピル-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸 (中間体 22、190 mg、0.969 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (292  $\mu\text{L}$ 、1.937 mmol) からなる混合物を 45 分間、140 °C に加熱した。この混合物を冷却して、tert-ブチルメチルエーテル (30 mL) と 1M  $\text{HCl}$  (10 mL) との間に分配した。tert-ブチルメチルエーテル層を 0.1M  $\text{HCl}$  (10 mL) およびブラインにより洗浄して乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の 15 % から 100 % の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、3-アミノ-6-シクロプロピル-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルファニル}ピリジン-2-カルボン酸 (205 mg、0.554 mmol、57.2 % 収率) が得られた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.55 (br s, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 4H); MS (ESI+)  $m/z$  371 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ ; MS (ESI-)  $m/z$  369 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ .

#### 【0554】

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルファニル}ピリジン-2-カルボン酸 (203 mg、0.548 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 中溶液を 0 °C に冷却して、30 % 水性過酸化水素 (224  $\mu\text{L}$ 、2.193 mmol) により処理し、0 °C において 4 時間、攪拌し、室温において一晩、攪拌した。この混合物を水 (30 mL) により処理し、室温において 1 時間、攪拌した。固

10

20

30

40

50

体をろ過により採集して水により洗浄し、加熱（50℃）しながら1時間、真空下において乾燥した。不純物を含む固体を、ヘプタン中の25-100% [200:1:1の酢酸エチル:ギ酸:水]のグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、6-シクロプロピル-3-ニトロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニル]ピリジン-2-カルボン酸に富む生成物が得られた。この生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（約3mL）に溶解すると、固体が沈殿した。この固体をろ過により採集して真空下において乾燥すると、6-シクロプロピル-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボン酸が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.79 (tt, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 4H).

10

## 【0555】

6-シクロプロピル-3-ニトロ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボン酸（35mg、0.081mmol）および10% Pd/C（11mg、10.34μmol）からなる混合物を、酢酸（約0.5mL）により処理し、H<sub>2</sub>下、1時間、攪拌した。この混合物をメタノールにより希釈し、珪藻土に通してろ過した。メタノールのろ液を濃縮し、残留物を酢酸エチルと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液との間に分配した。酢酸エチル層をブラインにより洗浄して乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の50%から100%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、3-アミノ-6-シクロプロピル-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボン酸（27mg、0.067mmol、83%収率）が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.58 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 5.94 (br s, 2H), 2.59 (tt, J = 7.1, 5.9 Hz, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI-) m/z 401 (M-H)<sup>-</sup>.

20

## 【0556】

3-アミノ-6-シクロプロピル-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボン酸（26.2mg、0.065mmol）および(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール（9.78mg、0.130mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（0.5mL）中溶液を、トリエチルアミン（45.4μL、0.326mmol）およびN,N-ジメチルホルムアミド中の50%の2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン2,4,6-トリオキシド（124mg、0.195mmol）により処理し、室温において一晩、攪拌した。この混合物をtert-ブチルメチルエーテル（約30mL）と1M HCl（約10mL）との間に分配した。この層を分離し、水層をtert-ブチルメチルエーテル（15mL）により抽出した。合わせたtert-ブチルメチルエーテル層をブラインにより洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、ろ過して濃縮した。この残留物を、ヘプタン中の15%から50%の酢酸エチルのグラジエントを使用して溶出したシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけると、表題化合物である3-アミノ-6-シクロプロピル-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド（21mg、0.046mmol、70.2%収率）が得られた。

30

40

## 【0557】

化合物297: 3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド

3-アミノ-5-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-ピリジン-2-カルボン酸（中間体4、140mg、0.386mmol）および1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（294mg、0.773mmol、HATU）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.4mL）中溶液を、トリエチルアミン（108μL、0.773mmol）により処理し、室温において20分間、攪拌し、過剰の37%水

50

酸化アンモニウム水溶液（407  $\mu$ L、3.86 mmol）により処理して、一晚、撹拌した。この混合物を水（20 mL）により希釈し、15分間、撹拌した。形成した固体をろ過により採集して水により洗浄し、真空下において乾燥すると、表題化合物（129 mg、0.357 mmol、92%収率）が得られた。MS (DCI+) m/z 362 [M+H]<sup>+</sup>, 379 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.25 (br s, 2H).

【0558】

化合物 298 : 3-アミノ-6-ブロモ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド

10

3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド（1.22 g、4.14 mmol、中間体 31）のN,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）中溶液に、N-ブロモスクシンイミド（0.736 g、4.14 mmol）を小分けにして加えた。この反応混合物を室温において一晚（19時間）、撹拌した。この反応混合物をジクロロメタンとブラインとの間に分配した。有機フラクションを無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮した。残留物を、80 gのシリカカートリッジを使用し、0-25%のtert-ブチルメチルエーテル/ジクロロメタンによって溶出して、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。同じ条件を使用する第2のフラッシュクロマトグラフィーにより、最初に溶出した異性体として表題化合物（0.486 g、31.4%）、次に、溶出した3-アミノ-4-ブロモ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミドが得られた。

20

【0559】

【表 3】

表 II. 最終化合物のリスト

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                   | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 1         | 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド              | 433 | 434       | 4   | A1 |
| 2         | 3-アミノ-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-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 487 | 488       | 4   | A1 |
| 3         | 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド             | 449 | 450       | 4   | A1 |
| 4         | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン                | 431 | 432       | 4   | A1 |
| 5         | 3-アミノ-N-[(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド   | 488 | 489       | 4   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                     | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 6         | 3-アミノ- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-<br>ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフル<br>オロメトキシ) フェニル]スルホニル}<br>ピリジン-2-カルボキサミド | 473 | 474       | 4   | A1 |
| 7         | 3-アミノ- <i>N</i> -(テトラヒドロフラン-2-<br>イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメト<br>キシ) フェニル]スルホニル}ピリジン<br>-2-カルボキサミド          | 445 | 446       | 4   | A1 |
| 8         | 3-アミノ- <i>N</i> -(1, 4-ジオキサン-2-イルメ<br>チル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カル<br>ボキサミド          | 461 | 462       | 4   | A1 |
| 9         | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-(モルホリン-4-イル)エ<br>チル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カル<br>ボキサミド           | 474 | 475       | 4   | A1 |
| 10        | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)ス<br>ルホニル]- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-2-メチル<br>プロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                       | 367 | 368       | 10  | A1 |
| 11        | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-2-メチルプ<br>ロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カル<br>ボキサミド            | 417 | 418       | 5   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                 | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 12        | 3-アミノ- <i>N</i> -(1-ヒドロキシブタン-2-イル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                     | 433 | 434       | 4   | A1 |
| 13        | 3-アミノ- <i>N</i> -(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                               | 447 | 448       | 4   | A1 |
| 14        | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                          | 405 | 406       | 4   | A1 |
| 15        | 3-アミノ- <i>N</i> [(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                  | 431 | 432       | 4   | A1 |
| 16        | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                 | 461 | 462       | 4   | A1 |
| 17        | <i>rac</i> -3-アミノ- <i>N</i> [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 459 | 460       | 4   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                      | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 18        | 3-アミノ- <i>N</i> -(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド     | 447 | 448       | 4   | A1 |
| 19        | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド   | 421 | 422       | 10  | A1 |
| 20        | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 419 | 420       | 4   | A1 |
| 21        | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 419 | 420       | 4   | A1 |
| 22        | 3-アミノ- <i>N</i> [[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド  | 445 | 446       | 4   | A1 |
| 23        | 3-アミノ- <i>N</i> [[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メチル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド   | 459 | 460       | 4   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                  | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体    | 方法 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|----|
| 24        | 3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド             | 433 | 434       | 4      | A1 |
| 25        | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド         | 407 | 408       | 10; 19 | A1 |
| 26        | 3-アミノ-N-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 473 | 474       | 4; 19  | A1 |
| 27        | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド              | 407 | 408       | 10     | A1 |
| 28        | 3-アミノ-N-[(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)メチル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド    | 461 | 462       | 4      | A1 |
| 29        | 3-アミノ-N-[(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2Hピラン-4-イル)メチル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 475 | 476       | 4      | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                                    | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 30        | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]- <i>N</i> [(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド                                                             | 365 | 366       | 10    | A1 |
| 31        | 3-アミノ- <i>N</i> [3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                                             | 489 | 490       | 4     | A1 |
| 32        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン                                                                 | 417 | 418       | 4     | A1 |
| 33        | <i>rac</i> -3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 461 | 462       | 4; 20 | A1 |
| 34        | 3-アミノ- <i>N</i> -(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                                                    | 461 | 462       | 4     | A1 |
| 35        | 3-アミノ- <i>N</i> [2-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                               | 489 | 490       | 4     | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                  | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体    | 方法            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|---------------|
| 36        | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)<br>スルホニル]- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3, 3, 3-トリフル<br>オロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン<br>-2-カルボキサミド          | 407 | 408       | 10; 19 | A1            |
| 37        | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3, 3, 3-トリフルオロ<br>-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリ<br>フルオロメトキシ) フェニル]スルホニ<br>ル]ピリジン-2-カルボキサミド | 473 | 474       | 4; 19  | A1            |
| 38        | 3-アミノ- <i>N</i> [3-(2-エトキシエトキ<br>シ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(<br>トリフルオロメトキシ) フェニル]スル<br>ホニル]ピリジン-2-カルボキサミド               | 507 | 508       | 4      | A1            |
| 39        | 3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)ス<br>ルホニル]- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-2-メチル<br>プロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                                    | 367 | 368       | 2      | A1, B1,<br>C2 |
| 40        | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>イル) (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-<br>イル)メタノン                               | 437 | 438       | 4      | A1            |
| 41        | 3-アミノ- <i>N</i> [2-ヒドロキシ-1-(4-メチ<br>ルフェニル)エチル]-5-[[4-(トリフル<br>オロメトキシ) フェニル]スルホニル]<br>ピリジン-2-カルボキサミド                 | 495 | 496       | 4      | A2            |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                    | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 42        | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-イル)(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メタノン                                  | 431 | 432       | 4   | A1 |
| 43        | 3-アミノ-N-[1-(エチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                       | 460 | 461       | 4   | A2 |
| 44        | 3-アミノ-N-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                             | 435 | 436       | 4   | A2 |
| 45        | 3-アミノ-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                      | 433 | 434       | 4   | A2 |
| 46        | 3-アミノ-N-[(2 <i>R</i> )-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド            | 461 | 462       | 4   | A2 |
| 47        | 3-アミノ-N-[(2 <i>S</i> )-3,3-ジメチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 488 | 489       | 4   | A2 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                              | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 48        | 3-アミノ-N-[2-(エチルアミノ)-2-<br>オキソエチル]-5-[[4-(トリフルオロメ<br>トキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン<br>-2-カルボキサミド           | 446 | 447       | 4   | A2 |
| 49        | 3-アミノ-N[(2S)-1-アミノ-3-メチル<br>-1-オキソブタン-2-イル]-5-[[4-(トリ<br>フルオロメトキシ)フェニル]スルホニ<br>ル]ピリジン-2-カルボキサミド | 460 | 461       | 4   | A2 |
| 50        | 3-アミノ-N[(2R)-2,3-ジヒドロキシブ<br>ロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>カルボキサミド            | 435 | 436       | 4   | A2 |
| 51        | 3-アミノ-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブ<br>チル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カル<br>ボキサミド              | 447 | 448       | 4   | A1 |
| 52        | 3-アミノ-N-(4,4,4-トリフルオロ-3-<br>ヒドロキシブチル)-5-[[4-(トリフルオ<br>ロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリ<br>ジン-2-カルボキサミド       | 487 | 488       | 4   | A1 |
| 53        | 3-アミノ-N[(3S)-3-ヒドロキシブチ<br>ル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カル<br>ボキサミド                | 433 | 434       | 4   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                   | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 54        | 3-アミノ- <i>N</i> -(3-ヒドロキシ-4-メトキシ<br>ブチル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>カルボキサミド         | 463 | 464       | 4   | A1 |
| 55        | 3-アミノ- <i>N</i> -(4-アミノ-4-オキソブタン<br>-2-イル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>カルボキサミド       | 446 | 447       | 4   | A2 |
| 56        | <i>N</i> -[(3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメ<br>トキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン<br>-2-イル)カルボニル]- <i>L</i> -ロイシンアミ<br>ド       | 474 | 475       | 4   | A2 |
| 57        | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-オキソ-2-(プロパン-2-<br>イルアミノ)エチル]-5-[[4-(トリフル<br>オロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピ<br>リジン-2-カルボキサミド | 460 | 461       | 4   | A2 |
| 58        | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-(シクロプロピルアミ<br>ノ)-2-オキソエチル]-5-[[4-(トリフ<br>ルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]<br>ピリジン-2-カルボキサミド   | 458 | 459       | 4   | A2 |
| 59        | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>イル)(3,3-ジメチルアゼチジン-1-<br>イル)メタノン                   | 429 | 430       | 4   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                   | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 60        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(モルホリン-4-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン                         | 486 | 487       | 4     | A1 |
| 61        | 1-[ (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボニトリル                              | 426 | 427       | 4     | A1 |
| 62        | 1-[ (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)カルボニル]- <i>N,N</i> -ジメチルアゼチジン-3-カルボキサミド            | 472 | 473       | 4     | A1 |
| 63        | 3-アミノ- <i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 457 | 458       | 5; 19 | A1 |
| 64        | 3-アミノ- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 457 | 458       | 5     | A1 |
| 65        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(アゼチジン-1-イル)メタノン                                       | 401 | 402       | 4     | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                             | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 66        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン                     | 431 | 432       | 4     | A1 |
| 67        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン                           | 419 | 420       | 4     | A1 |
| 68        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)メタノン                 | 443 | 444       | 4     | A1 |
| 69        | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 449 | 450       | 4; 14 | A1 |
| 70        | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド  | 433 | 434       | 5; 14 | A1 |
| 71        | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド       | 467 | 468       | 6     | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                        | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 72        | 3-アミノ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]- <i>N</i> -(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル)ピリジン-2-カルボキサミド                                            | 421 | 422       | 10  | A1 |
| 73        | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                              | 475 | 476       | 4   | A1 |
| 74        | <i>rac</i> -3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 447 | 448       | 4   | A1 |
| 75        | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                                                 | 405 | 406       | 11  | A1 |
| 76        | (3-アミノ-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン                                                     | 417 | 418       | 11  | A1 |
| 77        | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン                                              | 435 | 436       | 6   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                         | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体    | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|----|
| 78        | (3-アミノ-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン                    | 437 | 438       | 11     | A1 |
| 79        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン        | 485 | 486       | 4      | A1 |
| 80        | 3-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                   | 449 | 450       | 11     | A1 |
| 81        | 3-アミノ-N-[(2R)-3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド          | 473 | 474       | 11; 19 | A1 |
| 82        | 3-アミノ-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                     | 419 | 420       | 11     | A1 |
| 83        | rac-3-アミノ-N-[(3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2Hピラン-3-イル]-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 461 | 462       | 11; 20 | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                       | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 84        | 3-アミノ-5-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド | 432 | 433       | 9   | D1 |
| 85        | (3-アミノ-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン      | 485 | 486       | 11  | A1 |
| 86        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン          | 457 | 458       | 4   | A1 |
| 87        | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド         | 461 | 462       | 4   | A1 |
| 88        | 3-アミノ- <i>N</i> -(3-エトキシ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド        | 463 | 464       | 4   | A1 |
| 89        | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン              | 431 | 432       | 4   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                               | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 90        | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド      | 477 | 478       | 4   | A1 |
| 91        | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン                       | 415 | 416       | 5   | A1 |
| 92        | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド       | 461 | 462       | 5   | A1 |
| 93        | 3-アミノ- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-1-アミノ-1-オキソブタン-2-イル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 446 | 447       | 4   | A2 |
| 94        | 3-アミノ-5-[シクロプロピル(メチル)スルファモイル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                | 382 | 383       | 9   | D1 |
| 95        | 3-アミノ- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド     | 464 | 465       | 9   | D1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                   | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 96        | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド             | 511 | 462       | 4     | A2 |
| 97        | 3-アミノ-5-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド             | 404 | 405       | 9     | D1 |
| 98        | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド        | 421 | 422       | 7     | A1 |
| 99        | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド | 451 | 452       | 7; 14 | A1 |
| 100       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド               | 403 | 404       | 5     | A1 |
| 101       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> )-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド         | 429 | 430       | 5     | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                         | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 102       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>S</i> )-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド               | 429 | 430       | 5     | A1 |
| 103       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン                                     | 421 | 422       | 5     | A1 |
| 104       | 3-アミノ- <i>N</i> [2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                     | 444 | 445       | 5     | A1 |
| 105       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン                         | 469 | 470       | 5     | A1 |
| 106       | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> [(3 <i>R</i> )-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]ピリジン-2-カルボキサミド        | 447 | 448       | 7     | A1 |
| 107       | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド | 475 | 476       | 7; 19 | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                            | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 108       | 3-アミノ-5-[シクロプロピル(2-メトキシエチル)スルファモイル]- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                     | 426 | 427       | 9   | D1 |
| 109       | 3-アミノ-5-(2, 3-ジヒドロ-4 <i>H</i> -1, 4-ベンゾオキサジン-4-イルスルホニル)- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド | 446 | 447       | 9   | D1 |
| 110       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メタノン                                        | 413 | 414       | 5   | A1 |
| 111       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メタノン                                 | 431 | 432       | 7   | A1 |
| 112       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン                     | 487 | 488       | 7   | A1 |
| 113       | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド                | 462 | 463       | 7   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                          | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 114       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフル<br>オロメチル)フェニル]スルホニル]- <i>N</i> -<br>[(3 <i>S</i> )-テトラヒドロフラン-3-イルメチ<br>ル]ピリジン-2-カルボキサミド            | 447 | 448       | 7     | A1 |
| 115       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフル<br>オロメトキシ)フェニル]スルホニル]-<br><i>N</i> -[(3 <i>R</i> )-テトラヒドロフラン-3-イルメ<br>チル]ピリジン-2-カルボキサミド            | 463 | 464       | 6     | A1 |
| 116       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフル<br>オロメトキシ)フェニル]スルホニル]-<br><i>N</i> -[(3 <i>S</i> )-テトラヒドロフラン-3-イルメ<br>チル]ピリジン-2-カルボキサミド            | 463 | 464       | 6     | A1 |
| 117       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフル<br>オロメトキシ)フェニル]スルホニル]-<br><i>N</i> -[(2 <i>R</i> )-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロ<br>キシプロピル]ピリジン-2-カルボキサ<br>ミド | 491 | 492       | 6; 19 | A1 |
| 118       | 3-アミノ- <i>N</i> -[[1-(エトキシメチル)シク<br>ロブチル]メチル]-5-[[4-(トリフルオ<br>ロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリ<br>ジン-2-カルボキサミド                           | 488 | 488       | 4     | A2 |
| 119       | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>イル)[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)ア<br>ゼチジン-1-イル]メタノン                                 | 481 | 482       | 4     | A2 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                         | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 120       | 3-アミノ- <i>N</i> -( <i>trans</i> -3-メトキシシクロブチル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 445 | 446       | 4   | A2 |
| 121       | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-イル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノン-2-イル)メタノン              | 471 | 472       | 4   | A2 |
| 122       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド             | 451 | 452       | 4   | A2 |
| 123       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3-メトキシプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                  | 433 | 434       | 4   | A2 |
| 124       | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-(1-メチルシクロプロピル)エチル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド         | 443 | 444       | 4   | A2 |
| 125       | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-イル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタ-2-イル)メタノン             | 457 | 458       | 4   | A2 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                           | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 126       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン                          | 415 | 416       | 4   | A2 |
| 127       | 3-アミノ- <i>N</i> -(テトラヒドロフラン-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                | 431 | 432       | 4   | A2 |
| 128       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> )-テトラヒドロフラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド   | 431 | 432       | 4   | A2 |
| 129       | 3-アミノ- <i>N</i> -(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 459 | 460       | 4   | A2 |
| 130       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-エチル-3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン                   | 447 | 448       | 4   | A2 |
| 131       | 3-アミノ- <i>N</i> [3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド     | 473 | 474       | 5   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 132       | 3-アミノ- <i>N</i> -[3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド  | 491 | 492       | 7   | A1 |
| 133       | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド | 479 | 480       | 7   | A1 |
| 134       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メタノン                     | 447 | 448       | 6   | A1 |
| 135       | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -[2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド   | 478 | 479       | 6   | A1 |
| 136       | 3-アミノ-5-[(3,4-ジフルオロベンジル)(メチル)スルファモイル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド         | 468 | 469       | 9   | D1 |
| 137       | 3-アミノ-5-[(2,4-ジフルオロベンジル)(メチル)スルファモイル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド         | 468 | 469       | 9   | D1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                     | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 138       | 3-アミノ-5-[(4-メトキシベンジル)(メチル)スルファモイル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                 | 462 | 463       | 9   | D1 |
| 139       | 3-アミノ-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                          | 398 | 399       | 9   | D1 |
| 140       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> )-テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 445 | 446       | 4   | A2 |
| 141       | 3-アミノ- <i>N</i> [2-(フラン-2-イル)エチル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                          | 455 | 456       | 4   | A2 |
| 142       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド            | 433 | 434       | 4   | A2 |
| 143       | 3-アミノ- <i>N</i> -(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-3-イルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド           | 459 | 460       | 4   | A2 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                         | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 144       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>S</i> )-テトラヒドロフラン-3-イル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                 | 431 | 432       | 4   | A2 |
| 145       | 3-アミノ- <i>N</i> [(4 <i>R</i> )-3,4-ジヒドロ-2 <i>H</i> -クロメン-4-イル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 493 | 494       | 4   | A2 |
| 146       | 3-アミノ- <i>N</i> -(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                 | 445 | 446       | 4   | A2 |
| 147       | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                      | 461 | 462       | 4   | A2 |
| 148       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド          | 447 | 448       | 4   | A2 |
| 149       | 3-アミノ- <i>N</i> -(1-オキサスピロ[4.5]デカ-3-イル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                        | 500 | 500       | 4   | A2 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                              | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 150       | 3-アミノ- <i>N</i> -(1-オキサスピロ[4.4]ノン<br>-3-イル)-5-{{4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル}スルホニル}ピリジン-2-<br>カルボキサミド | 485 | 486       | 4   | A2 |
| 151       | 3-アミノ- <i>N</i> -(オキセタン-3-イル)-5-<br>{{4-(トリフルオロメトキシ)フェニル}<br>スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミ<br>ド           | 417 | 418       | 4   | A2 |
| 152       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-シクロプロピルエチ<br>ル)-5-{{4-(トリフルオロメトキシ)フ<br>ェニル}スルホニル}ピリジン-2-カルボ<br>キサミド         | 429 | 430       | 4   | A2 |
| 153       | 3-アミノ- <i>N</i> -[(3,3-ジフルオロシクロブ<br>チル)メチル]-5-{{4-(トリフルオロメ<br>トキシ)フェニル}スルホニル}ピリジン<br>-2-カルボキサミド | 465 | 466       | 4   | A2 |
| 154       | (3-アミノ-5-{{4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル}スルホニル}ピリジン-2-<br>イル)[3-(メトキシメチル)-3-メチルア<br>ゼチジン-1-イル]メタノン     | 459 | 460       | 4   | A2 |
| 155       | 3-アミノ- <i>N</i> -(シクロプロピルメチル)-<br>5-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェニ<br>ル}スルホニル}ピリジン-2-カルボキサ<br>ミド           | 415 | 416       | 4   | A2 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                             | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 156       | 3-アミノ-N[(4-メチルテトラヒドロ<br>-2Hピラン-3-イル)メチル]-5-{[4-(<br>トリフルオロメトキシ)フェニル]スル<br>ホニル}ピリジン-2-カルボキサミド   | 473 | 474       | 4   | A2 |
| 157       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチ<br>ル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>イル)[3-(トリフルオロメチル)アゼチ<br>ジン-1-イル]メタノン         | 453 | 454       | 5   | A1 |
| 158       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチ<br>ル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>イル)[3-(ジフルオロメトキシ)アゼチ<br>ジン-1-イル]メタノン         | 451 | 452       | 5   | A1 |
| 159       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチ<br>ル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>イル)[3-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-<br>イル)アゼチジン-1-イル]メタノン | 443 | 444       | 5   | A1 |
| 160       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフ<br>ルオロメチル)フェニル]スルホニル}<br>ピリジン-2-イル)[3-(トリフルオロメ<br>チル)アゼチジン-1-イル]メタノン  | 471 | 472       | 7   | A1 |
| 161       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフ<br>ルオロメチル)フェニル]スルホニル}<br>ピリジン-2-イル)[3-(ジフルオロメト<br>キシ)アゼチジン-1-イル]メタノン  | 469 | 470       | 7   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                             | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 162       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフル<br>フルオロメチル) フェニル]スルホニル}<br>ピリジン-2-イル) [3-ヒドロキシ-3-(<br>プロパン-2-イル) アゼチジン-1-イル]<br>メタノン | 461 | 462       | 7   | A1 |
| 163       | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフル<br>フルオロメチル) フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -<br>(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-メチルブ<br>チル)ピリジン-2-カルボキサミド    | 479 | 480       | 7   | A1 |
| 164       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフ<br>フルオロメチル) フェニル]スルホニル}ピ<br>リジン-2-イル) (3, 3-ジフルオロアゼチ<br>ジン-1-イル) メタノン                 | 439 | 440       | 7   | A1 |
| 165       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチ<br>ル) フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>イル) [3-(2-ヒドロキシプロパン-2-<br>イル) アゼチジン-1-イル] メタノン              | 443 | 444       | 5   | A1 |
| 166       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-3-(2-メチ<br>ルプロポキシ) プロピル)-5-{[4-(トリ<br>フルオロメチル) フェニル]スルホニル}<br>ピリジン-2-カルボキサミド         | 475 | 476       | 5   | A1 |
| 167       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-4-メトキシ<br>-2-メチルブチル)-5-{[4-(トリフルオ<br>ロメチル) フェニル]スルホニル}ピリジ<br>ン-2-カルボキサミド             | 461 | 462       | 5   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 168       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフル<br>オロメトキシ)フェニル]スルホニル]-<br><i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル<br>オキシ)プロピル]ピリジン-2-カルボキ<br>サミド | 495 | 496       | 6   | A1 |
| 169       | 3-アミノ- <i>N</i> -[3-(シクロプロピルメトキ<br>シ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[2-フ<br>ルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェ<br>ニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキ<br>サミド | 507 | 508       | 6   | A1 |
| 170       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフル<br>オロメチル)フェニル]スルホニル]- <i>N</i> -<br>[2-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロポキ<br>シ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミ<br>ド   | 493 | 494       | 7   | A1 |
| 171       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフル<br>オロメトキシ)フェニル]スルホニル]-<br><i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(2-メチルプロポキ<br>シ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミ<br>ド   | 509 | 510       | 6   | A1 |
| 172       | (3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフ<br>ルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]<br>ピリジン-2-イル)(3,3-ジフルオロアゼ<br>チジン-1-イル)メタノン                        | 455 | 456       | 6   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                             | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体    | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|----|
| 173       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン     | 503 | 504       | 6      | A1 |
| 174       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン      | 477 | 478       | 6      | A1 |
| 175       | (3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン     | 477 | 478       | 6      | A1 |
| 176       | {3-アミノ-5-[4-フルオロフェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル}[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン                     | 419 | 420       | 10     | A1 |
| 177       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-5-{[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 449 | 450       | 11; 14 | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                   | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 178       | (3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-イル)[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル]メタノン             | 461 | 462       | 7   | A1 |
| 179       | 3-アミノ-5-[[ (2 <i>R</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド  | 396 | 397       | 9   | D1 |
| 180       | 3-アミノ-5-[[ (3 <i>S</i> )-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド | 400 | 401       | 9   | D1 |
| 181       | 3-アミノ-5-[[ (2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド  | 396 | 397       | 9   | D1 |
| 182       | 3-アミノ-5-[(3-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                 | 410 | 411       | 9   | D1 |
| 183       | 3-アミノ-5-[(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド             | 432 | 433       | 9   | D1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                       | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 184       | 3-アミノ-5-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド     | 410 | 411       | 9   | D1 |
| 185       | 3-アミノ-5-[(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド  | 424 | 425       | 9   | D1 |
| 186       | 3-アミノ-5-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド | 418 | 419       | 9   | D1 |
| 187       | 3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)(メチル)スルファモイル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド   | 450 | 451       | 9   | D1 |
| 188       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3-メチルブタン-2-イル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド              | 415 | 416       | 5   | A1 |
| 189       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-メチルプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                  | 401 | 402       | 5   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                     | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 190       | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)エチル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                | 473 | 474       | 5   | A1 |
| 191       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2,2-ジメチルプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                             | 415 | 416       | 5   | A1 |
| 192       | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                      | 431 | 432       | 5   | A1 |
| 193       | 3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]- <i>N</i> -[4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル]ピリジン-2-カルボキサミド | 513 | 514       | 4   | A2 |
| 194       | 3-アミノ-5-[(3-フルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                  | 414 | 415       | 9   | D1 |
| 195       | 3-アミノ-5-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                  | 414 | 415       | 9   | D1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                     | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 196       | 3-アミノ-5-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                  | 426 | 427       | 9     | D1 |
| 197       | 3-アミノ-5-[(4- <i>tert</i> -ブチルピペリジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド     | 453 | 453       | 9     | D1 |
| 198       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド          | 480 | 481       | 9     | D1 |
| 199       | 3-アミノ-5-[(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                | 396 | 397       | 9     | D1 |
| 200       | 3-アミノ-5-{[(3 <i>R</i> )-テトラヒドロフラン-3-イルメチル]スルファモイル}- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド | 412 | 413       | 9     | D1 |
| 201       | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド         | 501 | 502       | 5; 15 | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 202       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-メトキシエチル)-5-<br>{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ス<br>ルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                                   | 403 | 404       | 5   | A1 |
| 203       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>イル)(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イ<br>ル)メタノン                               | 451 | 452       | 4   | A2 |
| 204       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>イル)[(3 <i>R</i> )-3-フルオロピロリジン-1-<br>イル]メタノン                    | 433 | 434       | 4   | A2 |
| 205       | 3-アミノ- <i>N</i> [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシシ<br>クロペンチル]-5-{[4-(トリフルオロメ<br>チル)フェニル]スルホニル}ピリジン<br>-2-カルボキサミド | 429 | 430       | 5   | A1 |
| 206       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>イル)[(3 <i>S</i> )-3-フルオロピロリジン-1-<br>イル]メタノン                    | 433 | 434       | 4   | A2 |
| 207       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>S</i> )-1-メチルピロリジン<br>-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-<br>カルボキサミド           | 444 | 445       | 4   | A2 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                      | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 208       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> )-1-メチルピロリジン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド             | 444 | 445       | 4   | A2 |
| 209       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                         | 427 | 428       | 5   | A1 |
| 210       | 3-アミノ- <i>N</i> -(1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                          | 430 | 431       | 4   | A2 |
| 211       | 3-アミノ-5-{メチル[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]スルファモイル}- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド           | 500 | 501       | 9   | D1 |
| 212       | 3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                        | 441 | 442       | 5   | A1 |
| 213       | 3-アミノ-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド | 519 | 520       | 7   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                                          | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 214       | 3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]- <i>N</i> -[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド                                                      | 485 | 486       | 4     | A2 |
| 215       | 3-アミノ- <i>N</i> [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシシクロペンチル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                       | 429 | 430       | 5     | A1 |
| 216       | <i>rac</i> -3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-3-イル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド        | 445 | 446       | 5; 20 | A1 |
| 217       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                                                    | 389 | 390       | 5     | A1 |
| 218       | <i>rac</i> -3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]- <i>N</i> [(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド | 463 | 464       | 7; 20 | A1 |
| 219       | 3-アミノ-5-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-カルボキサミド                                                             | 407 | 408       | 7     | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                    | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|--------|
| 220       | 3-アミノ-5-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                     | 419 | 420       | 8     | B1, C1 |
| 221       | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド              | 477 | 478       | 5; 16 | A1     |
| 222       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3-メトキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                              | 417 | 418       | 5     | A1     |
| 223       | 3-アミノ- <i>N</i> -(シクロプロピルメチル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                              | 399 | 400       | 5     | A1     |
| 224       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3- <i>tert</i> -ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 493 | 494       | 7; 17 | A1     |
| 225       | 3-アミノ-5-[メチル(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)スルファモイル]- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド        | 438 | 439       | 9     | D1     |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----|
| 226       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(2 <i>S</i> )-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン           | 429 | 430       | 5   | A1 |
| 227       | 3-アミノ- <i>N</i> [(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド              | 417 | 418       | 5   | A1 |
| 228       | 3-アミノ- <i>N</i> [(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                  | 415 | 416       | 5   | A1 |
| 229       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル]メタノン | 431 | 432       | 5   | A1 |
| 230       | 3-アミノ- <i>N</i> [(4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド         | 472 | 473       | 5   | A1 |
| 231       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル]メタノン                    | 465 | 466       | 5   | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                       | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法                             |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|--------------------------------|
| 232       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[3-(メトキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル]メタノン                                           | 443 | 444       | 5   | A1                             |
| 233       | (3-アミノ-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-イル)[(2 <i>R</i> )-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メタノン                                  | 429 | 430       | 5   | A1                             |
| 234       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-1-ヒドロキシブタン-2-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                               | 417 | 418       | 5   | A1                             |
| 235       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-3-イル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 445 | 446       | 5   | A1,<br>キラル<br>分離、<br>最初に<br>溶出 |
| 236       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                                  | 473 | 474       | 8   | B1, C1                         |
| 237       | 3-アミノ-5-{[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                                | 447 | 448       | 8   | B1, C1                         |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                      | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|--------------------------------|
| 238       | 3-アミノ-5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]- <i>N</i> -(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                  | 397 | 398       | 8   | B1, C1                         |
| 239       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                        | 433 | 434       | 5   | A1                             |
| 240       | 3-アミノ- <i>N</i> -[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                         | 457 | 458       | 5   | A1                             |
| 241       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                     | 439 | 440       | 5   | A1                             |
| 242       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 489 | 490       | 4   | A1,<br>キラル<br>分離、<br>最初に<br>溶出 |
| 243       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 461 | 462       | 5   | A1,<br>キラル<br>分離、<br>最初に<br>溶出 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                            | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法              |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|-----------------|
| 244       | 3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                                     | 389 | 390       | 8     | B1, C1, E1      |
| 245       | 3-アミノ-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                              | 403 | 404       | 8     | B1, C1, E1      |
| 246       | 3-アミノ-5-{[4-(プロパン-2-イル)フェニル]スルホニル}- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                      | 431 | 432       | 8     | B1, C1, E1      |
| 247       | 3-アミノ-5-[(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)スルホニル]- <i>N</i> -(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-カルボキサミド                | 445 | 446       | 8     | B1, C1, E1      |
| 248       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 501 | 502       | 5; 15 | A1, キラル分離、最初に溶出 |
| 249       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル]-5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド | 501 | 502       | 5; 15 | A1, キラル分離、最後に溶出 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                      | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体    | 方法                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|--------------------------------|
| 250       | 3-アミノ-6-ブロモ-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド    | 486 | 488-490   | Cpd 36 | F1                             |
| 251       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3-(シクロプロピルメトキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 489 | 490       | 4      | A1,<br>キラル<br>分離、<br>最後に<br>溶出 |
| 252       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-3-(プロパン-2-イルオキシ)プロピル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 461 | 462       | 4      | A1,<br>キラル<br>分離、<br>最後に<br>溶出 |
| 253       | 3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド                  | 389 | 390       | 12; 19 | A1                             |
| 254       | 3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド          | 407 | 408       | 18; 19 | A1                             |
| 255       | [3-アミノ-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-イル][3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン                                     | 401 | 402       | 12     | A1                             |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                        | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|--------------------------------|
| 256       | {3-アミノ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]ピリジン-2-イル}[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メタノン                                               | 419 | 420       | 18  | A1                             |
| 257       | 3-アミノ- <i>N</i> [(3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> )-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-3-イル]-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 445 | 446       | 5   | A1,<br>キラル<br>分離、<br>最後に<br>溶出 |
| 258       | 3-アミノ-6-シクロプロピル- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-5-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド                                        | 429 | 430       | 22  | B1, C1,<br>A1                  |
| 259       | 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]- <i>N</i> [(2 <i>R</i> )-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド             | 501 | 502       | 21  | G1, B1,<br>C1, A1              |
| 260       | 3-アミノ-6-シクロプロピル- <i>N</i> -(2-ヒドロキシエチル)-5-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド                                                       | 361 | 362       | 21  | B1, G1,<br>C1, A1              |
| 261       | 3-アミノ-5-(シクロペンチルスルホニル)-6-(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド                                 | 421 | 422       |     | B1, H1,<br>C2, A1              |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                             | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法                |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|-------------------|
| 262       | 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)-5-<br>[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]- <i>N</i> -<br>[(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン<br>-2-カルボキサミド    | 397 | 398       |     | B1, C2,<br>H1, A1 |
| 263       | 3-アミノ-5-(エチルスルホニル)-6-(4-<br>フルオロフェニル)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロ<br>キシプロピル]ピリジン-2-カルボキサ<br>ミド              | 381 | 382       |     | B1, H1,<br>C2, A1 |
| 264       | 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -<br>[(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-(プロ<br>パン-2-イルスルホニル)ピリジン-2-<br>カルボキサミド       | 395 | 396       |     | B1, H1,<br>C2, A1 |
| 265       | 3-アミノ-6-(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -<br>[(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-<br>メトキシエチル)スルホニル]ピリジン<br>-2-カルボキサミド     | 411 | 412       |     | B1, H1,<br>C2, A1 |
| 266       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピ<br>ル]-5-{[(2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-<br>イル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキ<br>サミド | 342 | 343       | 23  | D2                |
| 267       | 3-アミノ-5-[(4-フルオロベンジル)ス<br>ルファモイル]- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシ<br>プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド                      | 382 | 383       | 23  | D2                |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                 | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体   | 方法 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------|----|
| 268       | 3-アミノ-5-{[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]スルホニル}- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド        | 358 | 359       | 23    | D2 |
| 269       | 3-アミノ-5-[4-フルオロベンジル](メチル)スルファモイル]- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド              | 396 | 397       | 23    | D2 |
| 270       | 3-アミノ-5-{[(2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}- <i>N</i> [2-オキソ-2-(プロパン-2-イルアミノ)エチル]ピリジン-2-カルボキサミド | 383 | 384       | 24    | A4 |
| 271       | 1-[3-アミノ-5-{[(2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキサミド                   | 367 | 368       | 24    | A4 |
| 272       | (3-アミノ-5-{[(2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル}ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン                   | 340 | 341       | 24    | A4 |
| 273       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボキサミド                  | 437 | 438       | 4, 29 | A1 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                             | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法             |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|----------------|
| 274       | 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド     | 393 | 394       | 27  | B1, C2, A1     |
| 275       | 3-アミノ-6-シクロプロピル-5-(エチルスルホニル)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド              | 327 | 328       | 27  | B1, H1, C2, A1 |
| 276       | 3-アミノ- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-5-[[ (2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド  | 372 | 373       | 24  | A4             |
| 277       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(2-メトキシエチル)(メチル)スルファモイル]ピリジン-2-カルボキサミド          | 346 | 347       | 23  | D2             |
| 278       | 3-アミノ-5-[シクロブチル(メチル)スルファモイル]- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]ピリジン-2-カルボキサミド               | 342 | 343       | 23  | D2             |
| 279       | 3-アミノ- <i>N</i> -(3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド           | 455 | 456       | 1   | A1             |
| 280       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-6-メトキシ-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 449 | 450       | 28  | B2, A4         |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                      | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体        | 方法     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|------------|--------|
| 281       | 3-アミノ- <i>N</i> [(4-メトキシピリミジン-2-イル)メチル]-5-[[ (2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド         | 406 | 407       | 25         | D2     |
| 282       | 3-アミノ-5-[[ (2 <i>S</i> )-2-メチルピロリジン-1-イル]スルホニル]- <i>N</i> [(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド | 392 | 393       | 化合物<br>281 | 具体例    |
| 283       | 3-アミノ-6-(ジメチルアミノ)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド     | 462 | 463       | 28         | B3, A4 |
| 284       | 3-アミノ-6-(3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド | 529 | 530       | 28         | B2, A4 |
| 285       | 3-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピル]-5-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド  | 474 | 475       | 28         | B3, A4 |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                                          | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体 | 方法            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|---------------|
| 286       | 3-アミノ- <i>N</i> -(メトキシアセチル)-5-<br>{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]<br>スルホニル}ピリジン-2-カルボヒドラ<br>ジド                                        | 448 | 449       | 4   | A3            |
| 287       | 3-アミノ- <i>N</i> -(ヒドロキシアセチル)-5-<br>{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]<br>スルホニル}ピリジン-2-カルボヒドラ<br>ジド                                       | 434 | 435       | 4   | A3            |
| 288       | 3-アミノ- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピ<br>ル]-6-(2-メトキシエトキシ)-5-{[4-<br>(トリフルオロメトキシ)フェニル]スル<br>ホニル}ピリジン-2-カルボキサミド          | 493 | 494       | 28  | B2, A4        |
| 289       | 3-アミノ-6-[2-(ジメチルアミノ)エト<br>キシ]- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-2-ヒドロキシプロピ<br>ル]-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フ<br>ェニル]スルホニル}ピリジン-2-カルボ<br>キサミド | 506 | 507       | 28  | B2, A4        |
| 290       | 3-アミノ-6-シクロプロピル- <i>N</i> [(2 <i>S</i> )-<br>2-ヒドロキシプロピル]-5-{[4-(トリフ<br>ルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}<br>ピリジン-2-カルボキサミド               | 459 | 460       | 22  | B1, C1,<br>A1 |
| 291       | 3-アミノ- <i>N</i> -(1 <i>H</i> ピラゾール-3-<br>イル)-5-{[4-(トリフルオロメトキシ)<br>フェニル]スルホニル}ピリジン-2-カル<br>ボキサミド                            | 427 | 428       | 4   | A1            |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | 名称                                                                                                       | 分子量 | 測定<br>分子量 | 中間体    | 方法 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------|----|
| 292       | 3-アミノ-N-[1-(ヒドロキシメチル)<br>シクロプロピル]-5-[[4-(トリフルオロ<br>メチル)フェニル]スルホニル]ピリジン<br>-2-カルボキサミド                     | 415 | 416       | 5      | A1 |
| 293       | 3-アミノ-N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-メトキシシク<br>ロペンチル]-5-[[4-(トリフルオロメチ<br>ル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>カルボキサミド | 443 | 444       | 5      | A1 |
| 294       | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメチ<br>ル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>イル)(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン<br>-1-イル)メタノン                    | 417 | 418       | 5      | A1 |
| 295       | (3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメチ<br>ル)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>イル)(6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノ<br>ン-2-イル)メタノン                 | 455 | 456       | 5      | A1 |
| 296       | 3-アミノ-N-[(2 <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-3-メ<br>トキシプロピル]-5-(フェニルスルホニ<br>ル)ピリジン-2-カルボキサミド                           | 365 | 366       | 12; 14 | A1 |
| 297       | 3-アミノ-5-[[4-(トリフルオロメトキ<br>シ)フェニル]スルホニル]ピリジン-2-<br>カルボキサミド                                                | 361 | 362       | 4      | A1 |
| 298       | 3-アミノ-6-ブromo-5-[(4-フルオロフ<br>ェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボ<br>キサミド                                                | 372 | 373       | 31     | F1 |

10

20

30

40

【 0 5 6 0 】

【 表 4 】

表III. 代表化合物のNMRデータ

| 化合物番号 | <sup>1</sup> H NMR データ                                                                                |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, |

50

|    |                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    | d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 4.65 (1 H, s), 3.21 (2 H, d), 1.07 (6 H, s).                                                                                                                                                                      |    |
| 2  | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.25 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (2 H, m), 7.76 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2 H, s br), 6.23 (1 H, s), 3.62 (1 H, dd), 3.43 (1 H, dd), 1.22 (3 H, s).           |    |
| 3  | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2.0 Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 5.03 (1 H, J=5.2 Hz, d), 3.74 (1 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.24 (5 H, m), 3.19 (1 H, m). | 10 |
| 4  | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.25 (1 H, t), 8.12 (2 H, m), 7.65 (3 H, m), 6.39 (2 H, d, J = 20 Hz), 4.92 (1 H, dd), 4.26 (1 H, dd), 3.60 (3 H, m), 3.40 (1 H, m), 1.88 (1 H, m), 1.78 (1 H, m).                                       |    |
| 6  | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 6.44 (1 H, d), 4.20 (1 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.38 (1 H, m).                                                 |    |
| 10 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (2 H, m), 7.26 (2 H, s br), 4.66 (1 H, s), 3.21 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 1.08 (6 H, s).                            | 20 |
| 11 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.26 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (2 H, m), 8.04 (2 H, m), 7.76 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (2 H, s br), 4.66 (1 H, s), 3.21 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 1.08 (6 H, s).                            |    |
| 13 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 4.69 (1 H, t), 3.70 (1 H, m), 3.53 (1 H, m), 3.45 (1 H, m), 1.90 (1 H, m), 0.89 (3 H, d), 0.83 (3 H, d).    | 30 |
| 14 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.59 (1 H, t), 8.21 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.72 (1 H, d), 7.66 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 4.75 (1 H, t), 3.49 (2 H, t), 3.31 (2 H, t).                                                                |    |
| 18 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.65 (1 H, t), 8.22 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 4.72 (1 H, t), 3.15 (4 H, d, J = 6.4 Hz), 0.79 (6 H, s).                            |    |
| 19 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.24 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (2 H, m), 7.26 (2 H, s br), 6.24 (1 H, s), 3.62 (1 H, m), 3.43 (1 H, m), 1.22 (3 H, s).                         | 40 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 20 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.52 (1H, t), 8.23 (1 H, d), 8.12 (2 H, d), 7.73 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s, br), 4.80 (1 H, d), 3.75 (1 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.12 (1 H, m), 1.03 (1 H, d).                                                                   |    |
| 21 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.39 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.27 (2 H, s br), 3.75 (1 H, m), 3.25 (1 H, m), 3.13 (1 H, m), 1.03 (3 H, d).                                                                                  |    |
| 25 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.74 (1 H, t), 8.21 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (2 H, m), 7.26 (2 H, s br), 6.45 (1 H, s), 4.21 (1 H, m), 3.56 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).                                                          | 10 |
| 26 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.74 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 6.45 (1 H, d, J = 6.4 Hz), 4.21 (1 H, m), 3.56 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).                                              |    |
| 28 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2 Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 5.15 (1 H, s), 3.78 (1 H, m), 3.73 (1 H, m), 3.57 (1 H, J=9.2 Hz, d), 3.44 (3 H, m), 1.86 (1 H, m), 1.79 (1 H, m).      | 20 |
| 29 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2 Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2.4 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8.4 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 4.74 (1 H, s), 3.56 (4 H, m), 3.28 (2 H, J=6.4 Hz, d), 1.47 (2 H, m), 1.38 (2 H, m).                                |    |
| 31 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.54 (1 H, t), 8.22 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.28 (2 H, s br), 5.06 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 3.40 (1 H, m), 3.30 (2 H, m), 3.19 (3 H, m), 0.97 (1 H, m), 0.41 (2 H, m), 0.13 (2 H, m). | 30 |
| 32 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (2 H, m), 7.69 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (2 H, s br), 5.65 (1 H, s br), 4.65 (1 H, m), 4.44 (1 H, m), 4.21 (2 H, m), 3.75 (1 H, dd).                                          |    |
| 34 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.53 (1 H, m), 8.22 (1 H, J=2 Hz, d), 8.12 (2 H, m), 7.73 (1 H, J=2 Hz, d), 7.65 (2 H, J=8 Hz, d), 7.27 (2 H, s), 4.44 (1 H, m), 3.48 (2 H, m), 3.13 (2 H, J=6.8 Hz, d), 1.38 (2 H, m), 0.85 (6 H, s).                                    | 40 |
| 36 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.74 (1 H, t), 8.21 (1 H, d), 8.07 (2 H, m), 7.73 (1 H, d), 7.50 (2 H, m), 7.26 (2 H, s, br), 6.45 (1 H, d), 4.21 (1 H, m), 3.56 (1 H, m), 3.38                                                                                           |    |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    | (1 H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
| 39 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.39 (1H, t), 8.26 (1H, d), 7.51 (2H, m), 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.26 (2H, s), 4.65 (1H, s), 3.21 (2H, d), 1.08 (6H, s).                                                                                                                       |    |
| 40 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.19 (1 H, d), 8.13 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.20 (2 H, s, br), 4.91 (2 H, t), 4.43 (2 H, t).                                                                                                                                        |    |
| 41 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 3.73 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).                                           | 10 |
| 42 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.11 (2 H, s br), 4.66 (1 H, m), 4.28 (1 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.82 (1 H, m), 3.21 (1 H, s).                                                                    |    |
| 43 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).                                          | 20 |
| 44 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (p, J = 5.4 Hz, 1H), 3.56 (qd, J = 10.9, 5.3 Hz, 4H).                                                                                       |    |
| 45 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.64 – 1.39 (m, 4H).                                                                              |    |
| 46 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 4.00 (dq, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.60 – 3.38 (m, 2H), 1.60 (dp, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.43 (ddd, J = 8.7, 5.8, 3.2 Hz, 2H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 6H). | 30 |
| 47 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.04 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 0.95 (s, 9H).                                                                                                        |    |
| 48 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).                                                                                     | 40 |
| 49 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.06 (m, 2H), 7.75 (d,                                                                                                                                                                                             |    |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    | J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 2.11 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 6H).                                                                                                                                   |    |
| 50 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 3.52 – 3.34 (m, 3H).                                                              |    |
| 52 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.84 (1 H, t), 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 6.23 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 3.42 (2 H, m), 1.85 (1 H, m), 1.65 (1 H, m).                | 10 |
| 55 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 2.45 – 2.25 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H).                                    |    |
| 56 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 3H), 0.94 – 0.85 (m, 6H).                              | 20 |
| 57 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H).                                                              |    |
| 58 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.79 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.66 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 0.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 4.4 Hz, 2H).                     |    |
| 60 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.19 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.12 (2 H, s br), 4.51 (1 H, m), 4.28 (1 H, m), 4.02 (1 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.57 (4 H, m), 3.07 (1 H, m), 2.29 (4 H, m). | 30 |
| 62 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.15 (2 H, s br), 4.68 (1 H, t), 4.53 (1 H, m), 4.17 (1 H, m), 4.08 (1 H, m), 3.70 (1 H, m), 2.84 (6 H, m).                |    |
| 66 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.67 (3 H, m), 7.13 (2 H, s br), 4.79 (1 H, t), 4.50 (1 H, m), 4.22 (1 H, m), 4.00 (1 H, m), 3.73 (1 H, m), 3.51 (2 H, m), 2.66 (1 H, m).                            | 40 |
| 68 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.69 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.13 (2 H, s br), 4.66 (6 H, s), 4.18 (2 H, s).                                                                            |    |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.54 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.28 (2 H, s br), 5.06 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 3.73 (1 H, m), 3.37 (1 H, m), 3.26 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 3.24 (3 H, s), 3.17 (1 H, m). |
| 70 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.53 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 5.03 (1 H, d), 3.74 (1 H, m), 3.40 (1 H, m), 3.25 (2 H, d), 3.24 (3 H, s).                                                                |
| 71 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.58 (1 H, t), 8.21 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1 H, m), 7.77 (1 H, m), 7.72 (1 H, m), 7.55 (1 H, m), 7.33 (2 H, s br), 5.05 (1 H, m), 3.74 (1 H, m), 3.38 (1 H, m), 3.26 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 3.24 (3 H, s), 3.18 (1 H, m).          |
| 72 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.81 (1 H, t), 8.18 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.50 (2 H, m), 7.24 (2 H, s br), 6.21 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 3.98 (1 H, m), 3.40 (2 H, m), 1.85 (1 H, m), 1.65 (1 H, m).                            |
| 75 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.64 (1 H, t), 8.24 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1 H, m), 7.70 (2 H, m), 7.59 (1 H, m), 7.30 (2 H, s br), 4.76 (1 H, m), 3.49 (2 H, m), 3.30 (2 H, m).                                                                   |
| 76 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.24 (1 H, m), 8.08 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.91 (1 H, m), 7.72 (1 H, m), 7.65 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1 H, m), 7.11 (2 H, s br), 5.66 (1 H, m), 4.64 (1 H, m), 4.44 (1 H, m), 4.22 (2 H, m), 3.75 (1 H, m).                         |
| 77 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (1 H, t), 8.15 (1 H, d), 7.72 (3 H, m), 7.55 (1 H, d), 7.14 (2 H, s, br), 5.66 (1 H, d), 4.66 (1 H, m), 4.44 (1 H, m), 4.23 (2 H, m), 3.75 (1 H, m).                                                                              |
| 78 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.24 (1 H, d), 8.07 (1 H, d), 7.92 (1 H, t), 7.72 (2 H, m), 7.61 (1 H, d), 7.23 (2 H, s, br), 4.90 (2 H, t), 4.44 (2 H, t).                                                                                                            |
| 79 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.22 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.18 (2 H, s br), 4.75 (1 H, m), 4.50 (1 H, m), 4.24 (1 H, m), 4.00 (1 H, m).                                                       |
| 81 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.79 (1 H, t), 8.25 (1 H, m), 8.12 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.72 (2 H, m), 7.60 (1 H, m), 7.30 (2 H, s br), 6.44 (1 H, s br), 4.22 (1 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).                                                 |
| 82 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.57 (1 H, t), 8.24 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.71 (2 H, m), 7.60 (1 H, m), 7.30 (2 H, s br), 3.76 (1 H, m), 3.27 (2                                                                                         |

10

20

30

40

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    | H, m), 3.14 (1 H, m), 1.04 (1 H, d, J = 6.4 Hz).                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| 83 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.24 (2 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.72 (2 H, m), 7.59 (1 H, m), 7.32 (2 H, s br), 3.93 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.51 (4 H, m), 1.77 (1 H, m), 1.64 (1 H, m).                                                          |    |
| 84 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.77 (1 H, t), 8.04 (1 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.24 (2 H, s), 6.47 (1 H, d), 4.23 (1 H, m), 3.60 (1 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.17 (4 H, m), 2.09 (4 H, m).                                                                                        | 10 |
| 85 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.24 (1 H, d), 8.09 (1 H, d), 7.92 (1 H, t), 7.72 (2 H, m), 7.60 (1 H, d), 7.21 (2 H, s, br), 4.73 (1 H, d), 4.49 (1 H, d), 4.25 (1 H, d), 4.01 (1 H, d).                                                                                    |    |
| 86 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.11 (2 H, s br), 5.56 (1 H, s), 4.26 (2 H, m), 3.80 (2 H, m), 1.15 (1 H, m), 0.39 (2 H, m), 0.31 (2 H, m).                                              |    |
| 87 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (2 H, m), 7.27 (2 H, s br), 4.72 (1 H, s), 3.63 (1 H, m), 3.33 (1 H, m), 3.10 (1 H, m), 1.73 (1 H, m), 1.26 (1 H, m), 1.13 (1 H, m), 0.84 (6 H, m). | 20 |
| 89 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (2 H, m), 7.70 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (2 H, m), 7.11 (2 H, s br), 5.60 (1 H, s), 4.32 (2 H, m), 3.85 (2 H, m), 1.35 (3 H, s).                                                                            |    |
| 90 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.53 (1 H, t), 8.21 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.64 (1 H, m), 7.27 (2 H, s br), 4.99 (1 H, s), 3.69 (1 H, m), 3.52 (1 H, m), 3.60 (4 H, m br), 1.06 (6 H, dd).                                          | 30 |
| 91 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.22 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.71 (1 H, d), 7.13 (2 H, s br), 5.22 (1 H, s br), 4.32 (2 H, m), 3.87 (2 H, m), 1.35 (3 H, s).                                                                                                 |    |
| 92 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.52 (1 H, t), 8.23 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.20 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.28 (2 H, s br), 4.99 (1 H, s), 3.68 (1 H, m), 3.52 (1 H, m), 3.60 (4 H, m br), 1.06 (6 H, dd).                  | 40 |
| 93 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.67 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H).                                                                 |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 96  | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.20 – 8.00 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 2H), 6.93 – 6.79 (m, 2H), 4.94 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 5H).                                                                                              |    |
| 98  | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.56 (1 H, t), 8.30 (1 H, t), 8.19 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, d), 7.32 (2 H, s br), 4.79 (1 H, d), 3.76 (1 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.12 (1 H, m), 1.03 (3 H, d).                                                                                                                                           |    |
| 99  | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 8.20-8.18 (m, 1 H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 10.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.80-7.78 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 5.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.43-3.36 (m, 1 H), 3.27-3.24 (m, 3 H), 3.22-3.14 (m, 1 H). | 10 |
| 100 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.53 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 4.79 (1 H, d), 3.76 (1 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.11 (1 H, m), 1.03 (3 H, d).                                                                                                                                                          |    |
| 101 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.57 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 3.96-3.92 (m, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.63-3.31 (m, 1 H), 3.40-3.31 (m, 2 H), 1.90-1.75 (m, 3 H), 1.58-1.50 (m, 1 H).                    | 20 |
| 103 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.22-8.20 (m, 3 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.20 (br s, 2 H), 4.91 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2 H), 4.44 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2 H).                                                                                                                                                  |    |
| 104 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.72 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.18 (br s, 2 H), 3.91-3.80 (m, 3 H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).                                                      | 30 |
| 105 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.23 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.18 (br s, 2 H), 4.75 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 4.49 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 4.00 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H).                  |    |
| 106 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.61 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2 H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.80-7.79 (m, 1 H), 3.98-3.92 (m, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 3.36-3.24 (m, 2 H), 1.91-1.74 (m, 3 H), 1.59-1.51 (m, 1 H).              | 40 |
| 107 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.79 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 8.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 8.19                                                                                                                                                                                                                                                           |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 8.03 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.33 (br s, 1 H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.29-4.15 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.-43-3.36 (m, 1 H).                                                                                                                        |    |
| 110 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.70 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.12 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.21 (s, 6 H).                                                                                                                        |    |
| 111 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.28 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.17 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.22 (s, 6 H).                                                                                                      | 10 |
| 112 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 4.75 (dd, J = 11.6, 1.2 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 12, 3.2 Hz, 1 H). |    |
| 113 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.76 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.29 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.81-7.80 (m, 1 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.04 (br s, 2 H), 3.89-3.77 (m, 3 H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).                                                 | 20 |
| 116 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.61 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.72-7.69 (m, 1 H), 7.56-7.54 (m, 1 H), 7.33 (br s, 1 H), 3.99-3.92 (m, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.64-3.58 (m, 1 H), 3.36-3.24 (m, 2 H), 1.91-1.72 (m, 3 H), 1.59-1.51 (m, 1 H).  |    |
| 117 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.79 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.19-8.17 (m, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 6.46 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.25-4.15 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.-43-3.36 (m, 1 H).                               | 30 |
| 118 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 4H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 3H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H).                                                                      |    |
| 119 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.07 (tt, J = 54.8, 3.6 Hz, 1H), 4.57 – 4.12 (m, 4H), 3.71 (td, J = 15.3, 3.5 Hz, 2H).                                                                                                  | 40 |
| 120 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.70 (d,                                                                                                                                                                                                                                    |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (p, J = 5.3 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 7.2, 5.3 Hz, 4H).                                                                                                                                                                                     |    |
| 121 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.30 – 4.07 (m, 2H), 3.71 (q, J = 10.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (q, J = 5.3 Hz, 2H).                                           |    |
| 122 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.71 (m, 2H).                                                                                                                   | 10 |
| 123 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.78 (p, J = 6.6 Hz, 2H).                                                                                           |    |
| 124 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.07 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 0.00 (d, J = 4.0 Hz, 2H).                                                                               | 20 |
| 125 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H).                                                                                                                                                                |    |
| 126 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.10 (d, J = 47.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.84 – 2.62 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H).                                                                                 |    |
| 127 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.43 (dq, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 2H), 3.72 (td, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 2.19 (dq, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.76 (m, 1H). | 30 |
| 128 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 2H), 3.72 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 2.28 – 2.07 (m, 1H), 1.90 (ddt, J = 12.7, 7.7, 5.2 Hz, 1H).      |    |
| 129 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.00 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 2H), 3.92 – 3.68 (m, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 1.81 (m, J = 10.9, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 1.56 (ddd, J = 13.3, 4.1, 2.1 Hz, 2H), 1.22 (m, J =                                                         | 40 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 13.4, 11.5, 4.5 Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
| 130 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.14 – 8.00 (m, 2H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 1.98 – 1.75 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                     |    |
| 131 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.53 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.44-3.16 (m, 7 H), 1.01-0.91 (m, 1 H), 0.44-0.39 (m, 2 H), 0.15-0.11 (m, 2 H).                                              | 10 |
| 132 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.57 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.29 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80-7.79 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 5.03 (d, J = 6 Hz, 1 H), 3.78-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.29 (m, 3 H), 3.26-3.14 (m, 3 H), 1.02-0.92 (m, 1 H), 0.44-0.39 (m, 2 H), 0.16-0.12 (m, 2 H). |    |
| 133 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.57 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.18-8.17 (m, 1 H), 8.03 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79-7.78 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 4.98 (br s, 1 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.57-3.16 (m, 5 H), 1.07 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 6 H).                                                           | 20 |
| 134 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 1.22 (s, 6 H).                                                                                                                     |    |
| 135 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.75 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.20-8.18 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.57-7.54 (m, 1 H), 7.31 (br s, 2 H), 3.89-3.81 (m, 3 H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6 H).                                                                                  | 30 |
| 138 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.78 (1 H, m), 8.09 (1 H, s), 7.64 (1 H, s), 7.23 (4 H, J = 8.8 Hz, d), 6.92 (2 H, J = 8.4 Hz, d), 6.49 (1 H, J = 6.4 Hz, d), 4.24 (1 H, m), 4.11 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 3.60 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 2.57 (3 H, s).                                                                                                    |    |
| 139 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.78 (1 H, m), 8.00 (1 H, J = 1.6 Hz, d), 7.55 (1 H, J = 2 Hz, d), 7.25 (2 H, s), 6.47 (1 H, J = 6.4 Hz, d), 4.23 (1 H, m), 3.64 (4 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 2.96 (4 H, m).                                                                                                                                    | 40 |
| 140 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 1H), 3.66 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 10.9, 8.0 Hz, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.68 (dd, J =                                                                                        |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 12.4, 8.3 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
| 141 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.52 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H).                                 |    |
| 142 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 3.81 (tq, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.34 (m, 2H), 1.61 (ddd, J = 13.4, 7.7, 5.8 Hz, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H).                             | 10 |
| 143 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.79 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 3.29 (td, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.12 (tdd, J = 11.4, 9.7, 6.0 Hz, 3H), 1.91 – 1.62 (m, 2H), 1.57 (dt, J = 13.3, 3.6 Hz, 1H), 1.48 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.09 (m, 1H). |    |
| 144 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 4.42 (ddt, J = 8.4, 6.0, 4.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.26 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.76 (m, 1H).                                                              | 20 |
| 145 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 – 8.09 (m, 3H), 7.81 – 7.50 (m, 3H), 7.30 – 7.06 (m, 2H), 6.92 – 6.74 (m, 2H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 2.20 – 1.94 (m, 2H).                                                                                                               |    |
| 146 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.38 (td, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 1.76 – 1.53 (m, 4H).                                                                                                   | 30 |
| 147 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.08 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 4H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 1.84 (td, J = 7.0, 4.5 Hz, 2H).                                           |    |
| 148 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.34 – 8.21 (m, 2H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 11.1, 4.5 Hz, 1H), 1.90 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 3H).                                                   | 40 |
| 149 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19                                                                                                                                                                                                                                        |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | – 8.09 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 12.8, 6.1 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 1.47 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.33 (s, 4H).                                                                                                  |    |
| 150 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (ddd, J = 13.3, 7.4, 5.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.40 (m, 6H). | 10 |
| 151 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.37 – 8.19 (m, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 2H), 7.69 – 7.54 (m, 3H), 3.53 – 3.35 (m, 2H), 3.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| 152 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.11 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 3.39 – 3.25 (m, 2H), 1.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.76 – 0.58 (m, 1H), 0.50 – 0.22 (m, 2H).                                                                                                                                | 20 |
| 153 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 3.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.33 (dtd, J = 19.8, 9.6, 5.2 Hz, 3H).                                                                                                                                                             |    |
| 154 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.74 – 7.53 (m, 3H), 4.41 – 4.22 (m, 1H), 4.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).                                                                                                                                           |    |
| 155 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.33 – 8.09 (m, 3H), 7.77 – 7.61 (m, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 1.09 – 0.93 (m, 1H), 0.48 – 0.35 (m, 2H), 0.30 – 0.16 (m, 2H).                                                                                                                                                                                         | 30 |
| 156 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 3.41 (dt, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.26 (td, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 1.55 (dq, J = 13.2, 2.5 Hz, 1H), 1.49 – 1.29 (m, 2H), 1.28 – 1.08 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H).                                                       |    |
| 157 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (br s, 2 H), 4.78-4.72 (m, 1 H), 4.55-4.50 (m, 1 H), 4.28-4.23 (m, 1 H), 4.01-3.96 (m, 1 H), 3.69-3.54 (m, 1 H).                                                                                                                     | 40 |
| 158 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H),                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 2 H), 6.75 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 5.00-4.94 (m, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.48-4.43 (m, 1 H), 4.39-4.33 (m, 1 H), 3.98-3.94 (m, 1 H).                                                                                                                                                                                                  |    |
| 159 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.11 (br s, 2 H), 5.46 (s, 1 H), 4.38 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 3 H), 3.73 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 3 H), 1.84-1.76 (m, 1 H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). | 10 |
| 160 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.28 (1 H, t), 8.17 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, d), 7.23 (2 H, s br), 4.76 (1 H, m), 4.54 (1 H, m), 4.27 (1 H, m), 4.00 (1 H, m), 3.61 (1 H, m).                                                                                                                                                                                    |    |
| 161 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.28 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.17-8.16 (m, 1 H), 8.04 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.21 (br s, 2 H), 6.76 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 5.00-4.94 (m, 1 H), 4.85-4.79 (m, 1 H), 4.49-4.44 (m, 1 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 3.99-3.95 (m, 1 H).                                                                                | 20 |
| 162 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.28 (1 H, t), 8.17 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.76 (1 H, d), 7.16 (2 H, s br), 5.45 (1 H, s br), 4.41 (1 H, d), 4.22 (1 H, d), 3.94 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 1.80 (1 H, m), 0.83 (6 H, m).                                                                                                                                                   |    |
| 164 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.30 (1 H, t), 8.16 (1 H, d), 8.05 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 7.82 (1 H, d), 7.25 (2 H, s br), 4.92 (2 H, m), 4.45 (2 H, m).                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| 165 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (1 H, d), 8.22 (2 H, d), 8.06 (2 H, d), 7.70 (1 H, d), 7.13 (2 H, s br), 4.51 (1 H, s br), 4.38 (2 H, m), 3.90 (2 H, m), 2.54 (1 H, m), 1.02 (3 H, s), 1.00 (3 H, s).                                                                                                                                                                                 | 30 |
| 166 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.52 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.31 (br s, 2 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.09 (m, 6 H), 1.81-1.71 (m, 1 H), 0.82 (d, J = 7.6 Hz, 6 H).                                                                                                                    |    |
| 167 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.42 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.29 (br s, 2 H), 3.45-3.36 (m, 2 H), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 1.62 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.05 (s, 3 H).                                                                                               | 40 |
| 168 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.4 Hz, 1 H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 8.16-8.15 (m, 1 H), 7.77-7.76 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.8, 1 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.57-3.47 (m, 1 H), 3.44-3.32 (m, 2 H), 3.29-3.18 (m, 2 H), 1.08-1.06 (m, 6 H).                                                                                                                                                                                                                        |
| 169 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.21 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 3.77-3.16 (m, 7 H), 1.02-0.93 (m, 1 H), 0.77-0.39 (m, 2 H), 0.16-0.12 (m, 2 H).                                                                                                        |
| 170 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.56 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.28 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.18-8.16 (m, 1 H), 8.03 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.79-7.78 (m, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 5.01 (br s, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.45-3.11 (m, 6 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).                                                                                                                    |
| 171 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 2 H), 5.01 (br s, 1 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.45-3.11 (m, 6 H), 1.82-1.71 (m, 1 H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).                                                                                                                         |
| 172 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.21 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 (br s, 2 H), 4.92 (t, J = 12.4 Hz, 2 H), 4.44 (t, J = 12.4 Hz, 2 H).                                                                                                                                                                           |
| 173 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 10.8, 2 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.22 (br s, 2 H), 4.76 (dd, J = 11.6, 1.2 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 11.6 Hz, 1 H).                                                                                              |
| 174 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.73-7.72 (m, 1 H), 7.70 (d, J = 10.8, 1 H), 7.56-7.53 (m, 1 H), 7.16 (br s, 2 H), 4.45-4.35 (m, 2 H), 3.96-3.88 (m, 2 H), 2.59-2.52 (m, 1 H), 1.01 (d, J = 6 Hz, 6 H).                                                                                                                                                              |
| 175 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.28 (s, 1 H), 8.20 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 2 H), 4.41 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.95 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 1.84-1.77 (m, 1 H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). |
| 176 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.06 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, J                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

10

20

30

40

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | = 2.0 Hz), 7.51 (2 H, m), 7.44 (1 H, s), 7.16 (2 H, s br), 4.75 (1 H, m), 4.50 (1 H, m), 4.24 (1 H, m), 4.00 (1 H, m).                                                                                                                                                                                                               |    |
| 177 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.59 (1 H, t), 8.24 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.92 (1 H, m), 7.70 (2 H, m), 7.60 (1 H, m), 7.32 (2 H, s br), 5.07 (1 H, s), 3.75 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.26 (2 H, m), 3.24 (3 H, s), 3.17 (1 H, m).                                                               |    |
| 178 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.28 (1 H, t), 8.17 (1 H, d), 8.04 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.17 (2 H, s br), 4.49 (1 H, s br), 4.39 (2 H, m), 3.92 (2 H, m), 2.54 (1 H, m), 1.03 (3 H, s), 1.01 (3 H, s).                                                                                       | 10 |
| 188 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.26 (br s, 2 H), 3.79-3.72 (m, 1 H), 1.80-1.71 (m, 1 H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). |    |
| 189 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.68 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 3.06 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.86-1.79 (m, 1 H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).                                                    | 20 |
| 190 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.62 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.60-3.32 (m, 7 H), 1.88-1.68 (m, 3 H), 1.53-1.44 (m, 1 H).                        |    |
| 191 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.49 (1 H, t), 8.26 (1 H, s), 8.21 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, s), 7.29 (2 H, s), 3.08 (2 H, d), 0.86 (9 H, s).                                                                                                                                                         | 30 |
| 192 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.59 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.23 (br s, 2 H), 3.58-3.31 (m, 5 H), 1.06 (g, J = 6 Hz, 6 H)                                                                                    |    |
| 193 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 13.6, 2.1 Hz, 2H), 1.88 (td, J = 13.1, 4.7 Hz, 2H).                                                |    |
| 196 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.81 (1 H, t), 8.00 (1 H, d), 7.55 (1 H, d), 7.25 (2 H, s, br), 6.52 (1 H, s), 4.23 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.26 (1 H, m), 3.16 (1 H, s), 3.11 (1 H, m), 2.87 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 1.53 (2 H, m).                                                           | 40 |
| 198 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.81 (1 H, t), 8.01 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.56 (1 H, d, J                                                                                                                                                                                                                       |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | = 2.0 Hz), 7.26 (2 H, s br), 6.49 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 4.57 (1 H, m), 4.23 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.42 (2 H, m), 3.28 (1 H, m), 2.90 (2 H, m), 2.00 (2 H, m), 1.75 (2 H, m).                                                                                                                                     |    |
| 201 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.57 (1 H, t), 8.23 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 4.06 (2 H, m), 3.77 (1 H, m), 3.52 (2 H, m), 3.39 (1 H, m), 3.21 (1 H, m).                                                                                               |    |
| 202 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H), 3.44-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H).                                                                                     | 10 |
| 203 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 – 8.00 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.46 (m, 2H), 2.42 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 2H).                                                                                                                                        |    |
| 204 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 – 8.05 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 35.1 Hz, 4H), 2.22 – 2.05 (m, 2H).                                                                                         | 20 |
| 205 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 1.96-1.48 (m, 6H).                                                                     |    |
| 206 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.79 (t, J = 19.4 Hz, 4H), 2.24 – 2.08 (m, 2H).                                                                                                      |    |
| 207 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.09 (s, 1H).                                                                                              | 30 |
| 208 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 29.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.45 – 3.16 (m, 1H), 3.07 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H). |    |
| 209 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.92 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (br s, 2 H), 4.09-3.97 (s, 2 H)                                                                                               | 40 |
| 210 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.25 – 8.16 (m, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.75 (d, J =                                                                                                                                                                                                                |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.78 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                            |    |
| 211 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.79 (1 H, m), 8.13 (1 H, s), 7.75 (2 H, J=8.0 Hz, d), 7.66 (1 H, J=2.0 Hz, d), 7.56 (2 H, J=8.0 Hz, d), 7.25 (2 H, s), 6.50 (1 H, J=5.6 Hz, d), 4.32 (2 H, s), 4.24 (1 H, m), 3.62 (1 H, m), 3.42 (1 H, m), 2.65 (3 H, s).                                                         |    |
| 212 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.92 (t, J = 6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.25 (br s, 2 H), 3.52-3.46 (m, 2 H), 2.59-2.50 (m, 2 H).                                                                                          | 10 |
| 213 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.61 (1 H, t), 8.298 (1 H, t), 8.18 (1 H, s), 8.03 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, s), 7.32 (2 H, s), 4.07 (2 H, m), 3.79 (1 H, m), 3.54 (2 H, m), 3.40 (2 H, m).                                                                                                               |    |
| 214 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 2H), 4.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H).                                                                                                                                   | 20 |
| 215 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 4.77 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.99-3.88 (m, 2 H), 2.00-1.90 (m, 1 H), 1.87-1.77 (m, 1 H), 1.67-1.57 (m, 2 H), 1.50-1.39 (m, 2 H). |    |
| 216 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm: 8.27 (1 H, d), 8.21 (3 H, m), 8.04 (2 H, d), 7.76 (1 H, d), 7.30 (2 H, s), 5.26 (1 H, d), 3.91 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.50 (3 H, m), 1.75(1 H, m), 1.61(1 H, m).                                                                                                                 | 30 |
| 217 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.53 (1 H, t), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 7.75) (1 H, d), 7.28 (2 H, s br), 4.77 (1 H, t), 3.48 (2 H, m), 3.31 (2 H, m).                                                                                                                                          |    |
| 218 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm: 8.27 (2 H, m), 8.20 (1 H, d), 8.04(1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.81 (1 H, m), 7.35 (2 H, s), 5.26 (1 H, d), 3.91 (2 H, m), 3.65 (1 H, m), 3.50 (3 H, m), 1.75(1 H, m), 1.61(1 H, m).                                                                                                   |    |
| 219 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.65 (1 H, t), 8.28 (1 H, t), 8.18 (1 H, m), 8.05 (1 H, m), 7.92 (1 H, m), 7.78 (1 H, m), 7.33 (2 H, s br), 4.77 (1 H, t), 3.48 (2 H, m), 3.31 (2 H, m).                                                                                                                            | 40 |
| 220 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 8.74 (1 H, t), 8.19 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.23 (2 H, s br), 7.18 (2 H, m), 6.45 (1 H, s br), 4.20 (1 H,                                                                                                                                   |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | m), 3.81 (3 H, s), 3.54 (1 H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| 221 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.54 (1 H, t), 8.24 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.20 (2 H, m), 8.04 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.29 (2 H, s br), 5.06 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 3.72 (1 H, m), 3.49 (2 H, m), 3.41 (4 H, m), 3.32 (1 H, m), 3.19 (3 H, s), 3.17 (1 H, m).                      |    |
| 222 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.77 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.74-1.69 (m, 2H).                                                                 | 10 |
| 223 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (br s, 2H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.41-0.36 (m, 2H), 0.23-0.19 (m, 2H).                            |    |
| 224 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.58 (1 H, t), 8.29 (1 H, t), 8.16 (1 H, m), 8.05 (1 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.79 (1 H, m), 7.34 (2 H, s br), 4.98 (1 H, d), 3.64 (1 H, m), 3.40 (1 H, m), 3.31 (1 H, m), 3.21 (2 H, m), 1.12 (9 H, s).                                                          | 20 |
| 225 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.80 (1 H, t), 8.05 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 7.24 (2 H, s br), 6.50 (1 H, d, J = 6.4 Hz), 4.23 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.26 (2 H, m), 2.76 (3 H, s), 2.62 (2 H, m).                                                    |    |
| 227 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 2 H), 5.11 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.39 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 1.29 (s, 6 H).                                                                 | 30 |
| 228 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.56 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.29 (br s, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 3.36 (d, J = 6 Hz, 2 H), 0.57-0.49 (m, 4 H).                                               |    |
| 231 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.22-8.19 (m, 3 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.14 (br s, 2 H), 6.16 (tt, J = 54.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.71-4.65 (m, 1 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 4.34-4.30 (m, 1 H), 4.25-4.20 (m, 1 H), 3.87-3.82 (m, 1 H), 3.75 (td, J = 15.6, 1.2, 2 H). | 40 |
| 232 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.20 (1 H, d), 8.19 (2 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.70 (1 H, d), 7.15 (2 H, s br), 4.31 (1 H, d), 4.10 (1 H, d), 3.82 (1 H, d), 3.60 (1 H, d), 3.31 (2 H, s), 3.28 (3 H, s), 1.20 (3 H, s).                                                                         |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 234 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.39 (1 H, d), 8.24 (1 H, d), 8.20 (2 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 7.29 (2 H, s br), 4.78 (1 H, t), 3.78 (1 H, m), 3.44 (2 H, m), 1.62 (1 H, m), 1.45 (1 H, m), 0.82 (3 H, t).                                                                                                                                                                                                                        |    |
| 236 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.78 (1 H, t), 8.27 (1 H, d), 8.04 (1 H, m), 7.99 (1 H, s), 7.83 (2 H, m), 7.77 (1 H, d), 7.28 (2 H, br s), 6.47 (1 H, d), 4.21 (1 H, m), 3.55 (1 H, m), 3.39 (1 H, m).                                                                                                                                                                                                                                       |    |
| 244 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.74 (1 H, t), 8.20 (1 H, d), 7.98 (2 H, m), 7.76 (1 H, m), 7.73 (1 H, d), 7.68 (2 H, m), 7.25 (2 H, br s), 6.45 (1 H, br s), 4.21 (1 H, m), 3.58 (1 H, m), 3.38 (1 H, m).                                                                                                                                                                                                                                    | 10 |
| 250 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.51 (1 H, t), 8.17 (1 H, s), 8.03 (2 H, m), 7.51 (2 H, t), 7.42 (2 H, s, br), 6.47 (1 H, s), 4.21 (1 H, m), 3.54 (1 H, m), 3.37 (1 H, m).                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
| 253 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.77 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 8.00-7.97 (m, 2 H), 7.78-7.63 (m, 3 H), 7.27 (br s, 2 H), 6.46 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 4.36-4.65 (m, 1 H), 3.59-3.52 (m, 1 H), 3.41-3.27.                                                                                                                                                                                                | 20 |
| 254 | (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.74 (1 H, m), 8.25 (1 H, <i>J</i> =2.0 Hz, d), 7.85 (2 H, m), 7.75 (2 H, m), 7.64 (1 H, m), 7.26 (2 H, s), 6.45 (1 H, <i>J</i> =6.4 Hz, d), 4.20 (1 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.38 (1 H, m).                                                                                                                                                                                                                     |    |
| 255 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.19 (1 H, d), 7.99 (1 H, m), 7.97 (1 H, m), 7.76 (1 H, m), 7.72 (1 H, d), 7.67 (1 H, m), 7.39 (1 H, s), 7.16 (2 H, s), 4.75 (1 H, dd), 4.49 (1 H, d), 4.23 (1 H, dd), 3.99 (1 H, d).                                                                                                                                                                                                                         |    |
| 256 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 8.26 (1H, d), 7.51 (2H, m), 7.75 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.16 (2H,s), 4.75 (1H, d), 4.49 (1H, d), 4.24 (1H, d), 4.00 (1H, d).                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 30 |
| 260 | (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.65 (2 H, m), 0.81 (2 H, m), 2.41 (1 H, m), 3.29 (2 H, m), 3.46 (2 H, m), 4.75 (1 H, m), 7.07 (2 H, br s), 7.99 (1 H, s), 8.02 (2 H, d), 8.12 (2 H, m), 8.25 (1 H, m).                                                                                                                                                                                                                                       |    |
| 261 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 8.30 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.26 (br s, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.54 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 3.32 (ddd, <i>J</i> = 13.9, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (tt, <i>J</i> = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). | 40 |
| 262 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 8.29 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 7.21 – 7.10 (m, 2H), 6.32 (br s, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.80 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.54 (ddd, $J = 14.0, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.32 (ddd, $J = 13.8, 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.93 – 2.90 (m, 2H), 2.49 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.24 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                           |    |
| 263 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.29 (br s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.54 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 13.8, 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H), 2.49 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).                                                                                                               | 10 |
| 264 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.03 (ddq, $J = 10.3, 6.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 13.8, 7.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.60 (七重線, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).                                                                                            |    |
| 265 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.27 (br s, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.53 (td, $J = 6.6, 5.9, 2.7$ Hz, 3H), 3.33 (ddd, $J = 13.8, 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).                                                                                                                        | 20 |
| 266 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 3.18 (ddd, $J = 10.1, 7.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 13.7, 7.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 10.1, 7.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 14.0, 6.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 6.23 (br s, 2H), 7.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.35 - 8.44 (m, 1H). | 30 |
| 267 | (400 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ ppm 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.27 - 3.36 (m, 1H), 3.53 (ddd, $J = 13.9, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.31 - 8.40 (m, 1H).                                                                                                                             |    |
| 268 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.54 - 1.61 (m, 1H), 1.74 - 1.92 (m, 3H), 3.25 - 3.39 (m, 2H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.55 - 3.76 (m, 4H), 4.01 - 4.09 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                    | 40 |
| 269 | (400 MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ ppm 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.34 (ddd, $J = 13.9, 7.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 13.9, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.51 (br s, 2H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 1.9$ Hz,                                                                                                                                                                          |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 1H), 8.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 - 8.45 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
| 270 | (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.44 - 1.57 (m, 2H), 1.66 - 1.87 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.63 - 3.71 (m, 1H), 3.81 - 3.91 (m, 3H), 7.19 (br s, 2H), 7.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H).                                                                                          |    |
| 271 | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ ppm 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.51 - 1.64 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 3.22 (dddd, $J = 10.5, 7.2, 6.9, 3.4$ Hz, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 2H), 3.68 - 3.79 (m, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).                                                                                                              | 10 |
| 272 | (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ ppm 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.51 - 1.64 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J = 10.2, 6.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 3.92 (ddd, $J = 11.1, 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.37 (ddd, $J = 11.1, 6.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.43 (ddd, $J = 11.4, 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.55 - 4.62 (m, 1H), 4.86 (ddd, $J = 11.4, 6.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H). | 20 |
| 273 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 8.36 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.68 (dddd, $J = 14.2, 6.4, 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).                                                                                                |    |
| 274 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 8.12 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.02 (br s, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.54 (ddd, $J = 13.9, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 13.9, 7.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.85 - 0.76 (m, 4H).                                                                                             | 30 |
| 275 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 8.19 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.99 (br s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.58 (ddd, $J = 13.8, 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 4H).                                                                                                                                          |    |
| 276 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.51 - 1.69 (m, 2H), 1.73 - 1.95 (m, 2H), 3.07 (br s, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 7H), 3.67 (ddd, $J = 14.1, 6.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 3.97 - 4.04 (m, 1H), 6.23 (br s, 2H), 7.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.41 (dd, 1H).                                                                                               | 40 |
| 277 | (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.66 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.89 (s,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 3H), 3.29 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.32 - 3.39 (m, 1H), 3.52 - 3.61 (m, 3H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.40 (dd, 1H).                                                                                                                                                                                                               |    |
| 278 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.54 - 1.72 (m, 2H), 1.98 - 2.17 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.35 (ddd, $J = 13.9, 7.4, 5.9$ Hz, 1H), 3.57 (ddd, $J = 13.9, 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 4.00 - 4.16 (m, 2H), 6.26 (br s, 2H), 7.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 - 8.43 (m, 1H).                                                                                   | 10 |
| 279 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.37 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.23 (br s, 2H), 5.75 (td, $J = 55.5, 4.2$ Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.76 (ddd, $J = 14.5, 6.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).                                                             |    |
| 280 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.85 (br s, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (ddd, $J = 14.0, 6.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 13.5, 7.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).                                                                                   | 20 |
| 281 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.53 - 1.71 (m, 2H), 1.75 - 1.98 (m, 2H), 3.22 (ddd, $J = 10.1, 7.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.51 (ddd, $J = 10.1, 7.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.74 - 3.83 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.30 (br s, 2H), 6.66 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 9.09 9.16 (m, 1H). |    |
| 282 | (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 1.24 1.25 (m, 3H), 1.44 1.57 (m, 2H), 1.66 1.86 (m, 2H), 3.10 3.18 (m, 1H), 3.34 3.42 (m, 1H), 3.63 3.72 (m, 1H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 6.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.08 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 10.54 (br s, 1H), 12.55 (br s, 1H).                           | 30 |
| 283 | (501 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.04 (br s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.54 (ddd, $J = 14.0, 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 13.7, 7.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.38 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).                                                                                   | 40 |
| 284 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.63 - 6.59 (m,                                                                                                                                                                                                                       |    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     | 2H), 6.03 (br s, 2H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.41 (ddd, $J = 13.5, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J = 13.2, 6.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                |    |
| 285 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.33 (br s, 1H), 5.52 (br s, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.57 (ddd, $J = 13.9, 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 13.9, 7.3, 5.6$ Hz, 1H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.25 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.80 – 0.75 (m, 2H), 0.43 – 0.38 (m, 2H). | 10 |
| 286 | (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 3.33 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.59 7.69 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.08 8.16 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.84 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).                                                                                                                                                                                     |    |
| 287 | (501 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 3.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.12–7.24 (m, 2H), 7.64 (dq, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09–8.16 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).                                                                                                                                     |    |
| 288 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.84 (br s, 2H), 4.37 – 4.34 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 3.56 (ddd, $J = 13.9, 6.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (ddd, $J = 13.6, 7.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).                         | 20 |
| 289 | (501 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.11 – 8.07 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 5.85 (br s, 2H), 4.34 (qt, $J = 11.0, 6.3$ Hz, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.56 (ddd, $J = 13.9, 6.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 13.9, 7.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).                                                                          | 30 |
| 290 | (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 8.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.04 (br s, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.54 (ddd, $J = 13.9, 6.7, 3.2$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 13.8, 7.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 – 0.73 (m, 4H).                                       |    |
| 297 | (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 8.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.25 (br s, 2H).                                                                                                                                                                                              |    |
| 298 | (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm 7.37 (s, 2H), 7.43 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.96 8.03 (m, 2H), 8.10 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                            | 40 |

## 【 0 5 6 1 】

## 生物学実施例

生物学的实施例の項目において使用した略語のリスト：cAMPは、環式アデノシンリン酸；DMSOはジメチルスルホキシド；FBSはウシ胎児血清；HEPESは4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸；LCMSは液体クロマトグラフィー-質量分析法；LC-MS/MSは液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法；NADP+は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸；PEGはポリエチレ

ングリコール；およびPBSはリン酸緩衝生理食塩水である。

#### 【0562】

インビトロアッセイ

CFT<sub>R</sub>-ΔF508変異のYFPハロゲン化物イオン流入アッセイ

YFPハロゲン化物イオン流入アッセイにより、嚢胞性線維症の気管支上皮細胞株CFBE41o-における嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子(CFTR)チャネルの機能性を測定した。このアッセイを使用して、膜中の既存のCFTRチャネルの開口可能性を向上する化合物の能力を評価した。このアッセイは、黄色蛍光タンパク質(YFP)変異体YFP-H148Q、I152L、F47Lが、Cl<sup>-</sup>およびI<sup>-</sup>の様なハロゲン化物イオンにより実質的にクエンチされる蛍光を有するという知見を使用するものである(Galietta, L. J. V., Haggie, P. M., Verkman, A. S., 2001年, Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities, FEBS Lett. 499巻、220-224頁, doi:10.1016/S0014-5793(01)02561-3; Nagai, T., Iбата, K., Park, E. S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A., 2002年, A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications, Nat. Biotechnol. 20巻、87-90頁, doi:10.1038/nbt0102-87)。

10

20

#### 【0563】

この目的のため、CFBE41o-細胞を384ウェルプレート(3000個のCFBE細胞/ウェル)に播種した。播種の1日後、CFBE細胞に、CFT<sub>R</sub>-ΔF508変異体およびYFPレポーターの発現に向かわせる、アデノウイルスベクターを形質導入した。細胞を5%CO<sub>2</sub>、27℃において24時間、インキュベートし、CFTRチャネルの適切なフォールディングおよび膜への移動を可能にするようにする、または37℃において24時間、CFTRモジュレーターにより処理した。

#### 【0564】

この翌日、以下のヨウ素溶液(375mM NaI、7.5mM KI、1.76mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10.1mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、13.75mMグルコース)30μLを添加する前に、全体積30μLの1xD-PBS(Gibco製、カタログ番号14090-041)中のcAMP誘導因子であるフォルスコリン(10.67μM)および試験化合物により10分間、処置することによって、CFTRチャネルを活性化した。ヨウ素を2分間、注入後、直ちに、FDSS/μCell(Hamamatsu)で蛍光のIにより誘発されたクエンチングを記録した。チャネル開口を増大させる化合物の能力は、蛍光の減少に直接、関連しており、(1-(36秒後の蛍光(F)/注入前の蛍光(F<sub>0</sub>)))として表し、EC<sub>50</sub>を(1-F/F<sub>0</sub>)対化合物濃度プロットから導いた。

30

#### 【0565】

【表 5】

表IV. 本発明の化合物の CFTR-  $\Delta$ F508 に対する、  
YFPハロゲン化物イオン流入アッセイによって測定された例示的 EC<sub>50</sub>

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 1     | 97.9     | 31.4                     |
| 2     | 104.5    | 4.3                      |
| 3     | 109.7    | 17.7                     |
| 4     | 92.1     | 206.0                    |
| 5     | 14.8     | >2000                    |
| 6     | 114.0    | 3.4                      |
| 7     | 103.5    | 69.1                     |
| 8     | 109.5    | 72.1                     |
| 9     | 97.5     | 160.5                    |
| 10    | 106.4    | 148.2                    |
| 11    | 113.5    | 21.7                     |
| 12    | 114.5    | 36.1                     |
| 13    | 101.0    | 39.9                     |
| 14    | 108.1    | 23.7                     |
| 15    | 109.0    | 2.6                      |
| 16    | 106.5    | 15.7                     |
| 17    | 113.0    | 8.8                      |
| 18    | 109.1    | 43.1                     |
| 19    | 113.3    | 16.4                     |
| 20    | 98.5     | 29.7                     |
| 21    | 109.0    | 14.9                     |

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 150   | 116.0    | 355.0                    |
| 151   | 16.9     | >1000                    |
| 152   | 93.3     | 119.0                    |
| 153   | 105.0    | 75.4                     |
| 154   | 98.1     | 66.3                     |
| 155   | 108.0    | 81.2                     |
| 156   | 94.0     | 238.0                    |
| 157   | 101.2    | 33.7                     |
| 158   | 114.3    | 31.6                     |
| 159   | 111.1    | 4.4                      |
| 160   | 113.9    | 23.6                     |
| 161   | 97.3     | 21.5                     |
| 162   | 101.8    | 2.7                      |
| 163   | 97.0     | 22.6                     |
| 164   | 102.0    | 8.2                      |
| 165   | 115.2    | 10.9                     |
| 166   | 111.7    | 17.5                     |
| 167   | 98.3     | 41.7                     |
| 168   | 103.5    | 9.6                      |
| 169   | 95.5     | 13.8                     |
| 170   | 108.6    | 6.6                      |

10

20

30

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 22    | 102.2    | 54.1                     |
| 23    | 103.9    | 78.2                     |
| 24    | 106.6    | 21.4                     |
| 25    | 108.3    | 8.1                      |
| 26    | 105.3    | 2.2                      |
| 27    | 101.0    | 10.1                     |
| 28    | 97.2     | 50.4                     |
| 29    | 94.1     | 54.6                     |
| 30    | 94.6     | 53.7                     |
| 31    | 106.2    | 18.6                     |
| 32    | 96.1     | 14.5                     |
| 33    | 98.6     | 42.8                     |
| 34    | 99.0     | 91.1                     |
| 35    | 110.4    | 84.7                     |
| 36    | 111.0    | 8.5                      |
| 37    | 106.4    | 2.3                      |
| 38    | 103.0    | 61.6                     |
| 39    | 42.5     | 155.0                    |
| 40    | 105.5    | 22.9                     |
| 41    | 101.0    | 184.0                    |
| 42    | 105.5    | 37.1                     |
| 43    | 92.6     | 236.0                    |
| 44    | 73.9     | 323.0                    |
| 45    | 93.6     | 83.7                     |
| 46    | 41.4     | 1155.0                   |
| 47    | 84.8     | 503.0                    |
| 48    | 103.0    | 21.1                     |
| 49    | 132.0    | 125.0                    |

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 171   | 103.7    | 8.7                      |
| 172   | 95.9     | 13.4                     |
| 173   | 98.3     | 2.6                      |
| 174   | 118.3    | 5.9                      |
| 175   | 103.0    | 6.3                      |
| 176   | 93.4     | 1.0                      |
| 177   | 102.1    | 3.6                      |
| 178   | 109.7    | 5.6                      |
| 179   | 100.4    | 27.7                     |
| 180   | 97.0     | 107.1                    |
| 181   | 90.6     | 19.8                     |
| 182   | 112.7    | 4.7                      |
| 183   | 103.7    | 20.8                     |
| 184   | 111.0    | 6.9                      |
| 185   | 111.3    | 2.9                      |
| 186   | 108.2    | 29.9                     |
| 187   | 99.1     | 2.8                      |
| 188   | 88.8     | 378.4                    |
| 189   | 99.9     | 112.0                    |
| 190   | 96.6     | 135.4                    |
| 191   | 99.7     | 157.1                    |
| 192   | 101.5    | 38.8                     |
| 193   | 26.7     | >2000                    |
| 194   | 95.7     | 32.7                     |
| 195   | 98.7     | 26.2                     |
| 196   | 105.4    | 25.7                     |
| 197   | 106.7    | 3.9                      |
| 198   | 107.0    | 7.8                      |

10

20

30

40

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 50    | 90.8     | 57.5                     |
| 51    | 96.8     | 30.2                     |
| 52    | 96.6     | 8.0                      |
| 53    | 95.6     | 41.4                     |
| 54    | 89.2     | 72.9                     |
| 55    | 37.6     | >2000                    |
| 56    | 99.4     | 369.0                    |
| 57    | 93.1     | 7.1                      |
| 58    | 92.2     | 20.6                     |
| 59    | 111.0    | 34.3                     |
| 60    | 105.0    | 67.2                     |
| 61    | 101.0    | 60.9                     |
| 62    | 91.8     | 140.0                    |
| 63    | 102.0    | 3.1                      |
| 64    | 107.0    | 1.3                      |
| 65    | 119.0    | 41.4                     |
| 66    | 106.0    | 12.5                     |
| 67    | 110.0    | 25.8                     |
| 68    | 92.0     | 130.0                    |
| 69    | 102.0    | 5.7                      |
| 70    | 111.6    | 16.9                     |
| 71    | 108.0    | 19.1                     |
| 72    | 89.3     | 21.8                     |
| 73    | 102.0    | 81.4                     |
| 74    | 110.0    | 17.2                     |
| 75    | 121.0    | 7.6                      |
| 76    | 112.0    | 4.3                      |
| 77    | 98.8     | 15.3                     |

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 199   | 114.1    | 21.6                     |
| 200   | 116.7    | 42.9                     |
| 201   | 104.0    | 14.7                     |
| 202   | 97.6     | 45.5                     |
| 203   | 92.6     | 47.3                     |
| 204   | 92.5     | 177.0                    |
| 205   | 96.5     | 59.9                     |
| 206   | 103.0    | 74.8                     |
| 207   | 78.0     | >667                     |
| 208   | 70.5     | 290.0                    |
| 209   | 93.8     | 36.2                     |
| 210   | 44.6     | >667                     |
| 211   | 98.4     | 24.7                     |
| 212   | 96.7     | 47.1                     |
| 213   | 115.3    | 6.0                      |
| 214   | 60.5     | >667                     |
| 215   | 109.8    | 8.9                      |
| 216   | 98.6     | 47.1                     |
| 217   | 103.4    | 36.0                     |
| 218   | 105.8    | 44.4                     |
| 219   | 99.8     | 19.2                     |
| 220   | 102.0    | 16.9                     |
| 221   | 101.7    | 54.5                     |
| 222   | 108.7    | 40.8                     |
| 223   | 96.4     | 49.0                     |
| 224   | 106.0    | 8.1                      |
| 225   | 106.7    | 30.9                     |
| 226   | 11.9     | >2000                    |

10

20

30

40

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 78    | 123.0    | 2.2                      |
| 79    | 99.5     | 3.3                      |
| 80    | 102.0    | 3.2                      |
| 81    | 104.0    | 0.5                      |
| 82    | 106.0    | 2.7                      |
| 83    | 98.3     | 6.3                      |
| 84    | 101.0    | 10.5                     |
| 85    | 110.5    | 1.0                      |
| 86    | 122.0    | 3.1                      |
| 87    | 102.0    | 11.9                     |
| 88    | 96.0     | 12.4                     |
| 89    | 99.6     | 6.9                      |
| 90    | 101.0    | 4.0                      |
| 91    | 97.2     | 11.5                     |
| 92    | 118.5    | 7.2                      |
| 93    | 96.5     | 95.5                     |
| 94    | 102.0    | 22.2                     |
| 95    | 104.0    | 5.7                      |
| 96    | 105.0    | 245.0                    |
| 97    | 92.9     | 102.0                    |
| 98    | 95.6     | 7.4                      |
| 99    | 109.5    | 7.6                      |
| 100   | 96.6     | 12.9                     |
| 101   | 106.5    | 64.2                     |
| 102   | 119.0    | 28.2                     |
| 103   | 110.0    | 26.2                     |
| 104   | 100.8    | 18.9                     |
| 105   | 103.5    | 2.0                      |

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 227   | 81.0     | >667                     |
| 228   | 123.3    | 8.5                      |
| 229   | 24.0     | >2000                    |
| 230   | 12.4     | >2000                    |
| 231   | 103.3    | 52.3                     |
| 232   | 94.5     | 68.4                     |
| 233   | 44.9     | 1387.0                   |
| 234   | 102.4    | 39.3                     |
| 235   | 58.5     | >667                     |
| 236   | 115.5    | 3.6                      |
| 237   | 106.5    | 9.9                      |
| 238   | 53.7     | 538.0                    |
| 239   | 95.8     | 29.5                     |
| 240   | 98.1     | 137.0                    |
| 241   | 117.0    | 11.6                     |
| 242   | 103.0    | 25.4                     |
| 243   | 111.5    | 8.3                      |
| 244   | 102.5    | 8.5                      |
| 245   | 114.0    | 5.6                      |
| 246   | 118.0    | 3.9                      |
| 247   | 114.5    | 4.3                      |
| 248   | 105.0    | 12.0                     |
| 249   | 96.2     | 3.0                      |
| 250   | 111.5    | 1.0                      |
| 251   | 110.0    | 16.3                     |
| 252   | 102.0    | 2.5                      |
| 253   | 102.6    | 6.0                      |
| 254   | 106.0    | 5.0                      |

10

20

30

40

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 106   | 99.0     | 19.5                     |
| 107   | 103.0    | 1.5                      |
| 108   | 110.0    | 18.2                     |
| 109   | 104.0    | 3.6                      |
| 110   | 116.0    | 33.5                     |
| 111   | 103.2    | 22.6                     |
| 112   | 100.6    | 2.6                      |
| 113   | 101.9    | 10.4                     |
| 114   | 109.3    | 19.1                     |
| 115   | 102.3    | 34.9                     |
| 116   | 101.1    | 27.7                     |
| 117   | 107.9    | 1.7                      |
| 118   | 93.2     | 208.0                    |
| 119   | 101.0    | 34.1                     |
| 120   | 96.5     | 76.8                     |
| 121   | 102      | 113.0                    |
| 122   | 83.2     | 35.3                     |
| 123   | 98.5     | 86.2                     |
| 124   | 104.0    | 100.0                    |
| 125   | 114.0    | 65.6                     |
| 126   | 92.9     | 64.9                     |
| 127   | 107.0    | 82.9                     |
| 128   | 95.0     | 85.2                     |
| 129   | 74.9     | 180.0                    |
| 130   | 93.9     | 102.0                    |
| 131   | 110.2    | 12.8                     |
| 132   | 103.5    | 5.1                      |
| 133   | 105.9    | 3.7                      |

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 255   | 104.2    | 1.3                      |
| 256   | 107.4    | 0.66                     |
| 257   | 122.0    | 26.9                     |
| 258   | 119.0    | 9.9                      |
| 259   | 102.5    | 4.3                      |
| 260   | 85.2     | 42.5                     |
| 261   | 87.3     | 162.0                    |
| 262   | 8.9      | >1000                    |
| 263   | 97.2     | 141.7                    |
| 264   | 76.0     | 213.3                    |
| 265   | 92.4     | 141.2                    |
| 266   | 105.0    | 180.0                    |
| 267   | 59.3     | >667.0                   |
| 268   | 37.1     | >667.0                   |
| 269   | 107.0    | 7.8                      |
| 270   | 100.0    | 143.0                    |
| 271   | 20.4     | >2000                    |
| 272   | 82.0     | >334                     |
| 273   | 112.0    | 10.3                     |
| 274   | 111.0    | 6.9                      |
| 275   | 68.5     | >667                     |
| 276   | 108.0    | 109.2                    |
| 277   | 65.5     | >667                     |
| 278   | 105.0    | 44.1                     |
| 279   | 113.0    | 1.7                      |
| 280   | 111.0    | 2.9                      |
| 281   | 89.4     | 166.8                    |
| 282   | 47.0     | >667                     |

10

20

30

40

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 134   | 101.6    | 43.5                     |
| 135   | 108.7    | 8.5                      |
| 136   | 113.7    | 2.9                      |
| 137   | 110.7    | 3.7                      |
| 138   | 94.5     | 17.9                     |
| 139   | 96.6     | 61.2                     |
| 140   | 97.7     | 51.0                     |
| 141   | 100.6    | 109.1                    |
| 142   | 97.9     | 11.9                     |
| 143   | 91.4     | 136.3                    |
| 144   | 92.6     | 76.1                     |
| 145   | 98.8     | 205.0                    |
| 146   | 88.4     | 91.4                     |
| 147   | 105.5    | 40.9                     |
| 148   | 88.8     | 42.5                     |
| 149   | 91.2     | 179.0                    |

| 化合物番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|----------|--------------------------|
| 283   | 93.3     | 5.1                      |
| 284   | 95.1     | 6.3                      |
| 285   | 86.7     | 4.2                      |
| 286   | 79.7     | 88.1                     |
| 287   | 83.4     | 256.0                    |
| 288   | 109.0    | 8.7                      |
| 289   | 97.1     | 245.0                    |
| 290   | 88.2     | 3.0                      |
| 291   | 98.2     | 5.5                      |
| 292   | 72.4     | 263.2                    |
| 293   | 87.8     | 135.2                    |
| 294   | 97.5     | 9.6                      |
| 295   | 102.3    | 51.3                     |
| 296   | 82.1     | 40.0                     |
| 297   | 109      | 53.0                     |
|       |          |                          |

10

20

## 【0566】

C F T R - G 5 5 1 D 変異に対する Y F P ハロゲン化物イオン流入アッセイ

30

Y F P ハロゲン化物イオン流入アッセイにより、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子 (C F T R) チャンネルの機能性を測定した。このアッセイを使用して、膜中の既存の変異体 C F T R チャンネルのチャンネル開口を増大する化合物の能力を評価した。このアッセイは、黄色蛍光タンパク質 (Y F P) 変異体 Y F P H 1 4 8 Q、I 1 5 2 L、F 4 7 L が、C l<sup>-</sup> および I<sup>-</sup> の様なハロゲン化物イオンにより実質的にクエンチされる蛍光を有するという知見を使用するものである (G a l i e t t a, L. J. V.、H a g g i e, P. M.、V e r k m a n, A. S.、2001 年. G r e e n f l u o r e s c e n t p r o t e i n - b a s e d h a l i d e i n d i c a t o r s w i t h i m p r o v e d c h l o r i d e a n d i o d i d e a f f i n i t i e s . F E B S L e t t. 499 巻、220-224 頁. d o i : 10. 1016 / S 0014-5793 (01) 02561-3)。

40

## 【0567】

この目的のため、H E K 2 9 3 細胞を 96 ウェルプレートに播種した。播種している間、細胞に、C F T R - G 5 5 1 D 変異体および Y F P レポーターの発現に向かわせる、プラスミドベクターをリバーストランスフェクトした。細胞を 5 % C O<sub>2</sub>、37 °C において 24 時間、インキュベートして、C F T R タンパク質が十分に発現するようにした。

## 【0568】

この翌日、I<sup>-</sup> 溶液 (137 mM N a I、2.7 mM K I、1.76 mM K H<sub>2</sub> P O<sub>4</sub>、10.1 mM N a<sub>2</sub> H P O<sub>4</sub>、5 mM グルコース) を添加する前に、D - P B S (G i b c o) 中の c A M P 誘導因子であるフォルスコリン (10.67 μM) および

50

試験化合物により、10分間、処置することによって、CFTRチャネルを活性化した。 $I^-$ を7秒間、注入した後、直ちに、蛍光の $I^-$ により誘発されたクエンチングを記録した。チャネル開口を増大させる化合物の能力は、蛍光の減少に直接、関連しており、 $(1 - (F / F_0))$ として表し、 $EC_{50}$ を $(1 - F / F_0)$ 対化合物濃度プロットから導いた。

#### 【0569】

他のチャネルゲーティング欠陥性またはチャネルコンダクタンス欠陥性CFTR変異体に対する類似のYHAアッセイを開発して、チャネル活性に及ぼす化合物の効果を決定した。変異体の例は、G178R、G1349D、S549N、R117H、R334Wである。このアッセイはまた、追加のクラスIのCFTR変異体（G542X、W1282Xを含む。）、クラスII変異体（N1303Kを含む。）、およびクラスIII変異体（S1251Nを含む。）または野生型CFTRにも使用される。

#### 【0570】

#### 【表6】

表V. 本発明の化合物のCFTR-G551Dに対する、YFP ハロゲン化物イオン流入アッセイによって測定された例示的 $EC_{50}$

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | $EC_{50}$<br>(nM) |
|-----------|----------|-------------------|
| 1         | 47.1     | 699.8             |
| 2         | 62.5     | 739.0             |
| 3         | 73.9     | 1980.8            |
| 4         | 43.6     | 5770.6            |
| 5         | 1.7      | >10000            |
| 6         | 82.5     | 350.0             |
| 7         | 73.5     | 722.8             |
| 8         | 67.5     | 1200.0            |
| 9         | 59.5     | >3330             |
| 10        | 52.2     | >3330             |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | $EC_{50}$<br>(nM) |
|-----------|----------|-------------------|
| 154       | 81.9     | 881.0             |
| 155       | 80.2     | 987.0             |
| 156       | 63.5     | 1390.0            |
| 157       | 28.8     | >10000            |
| 158       | 29.2     | >10000            |
| 159       | 46.6     | 238.5             |
| 160       | 52.7     | 566.4             |
| 161       | 45.8     | 680.6             |
| 162       | 68.0     | 255.0             |
| 163       | 71.9     | 2295.7            |

10

20

30

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 11        | 75.7     | 835                      |
| 12        | 43.8     | 692.0                    |
| 13        | 21.3     | >10000                   |
| 14        | 71.6     | 1328.2                   |
| 15        | 69.3     | 361.0                    |
| 16        | 96.2     | 1672.6                   |
| 17        | 82.7     | 1640.0                   |
| 18        | 79.2     | >3330                    |
| 19        | 63.2     | 1076.4                   |
| 20        | 64.8     | 893.3                    |
| 21        | 85.1     | 1195.5                   |
| 22        | 53.2     | 778.0                    |
| 23        | 57.4     | 2147.5                   |
| 24        | 52.2     | 423.0                    |
| 25        | 67.2     | 976.2                    |
| 26        | 80.8     | 315.2                    |
| 27        | 55.0     | 1240.6                   |
| 28        | 51.9     | 2330.0                   |
| 29        | 58.7     | 1500.0                   |
| 30        | 36.4     | 5770.6                   |
| 31        | 71.7     | 424.6                    |
| 32        | 65.8     | 1941.2                   |
| 33        | 62.3     | 1391.2                   |
| 34        | 70.2     | 1485.0                   |
| 35        | 78.7     | 2385.8                   |
| 36        | 58.4     | 667.1                    |
| 37        | 83.7     | 271.2                    |
| 38        | 86.0     | 1106.3                   |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 164       | 71.5     | 683.0                    |
| 165       | 55.0     | 287.4                    |
| 166       | 69.3     | 661.0                    |
| 167       | 71.5     | 1550.0                   |
| 168       | 82.4     | 538.8                    |
| 169       | 81.3     | 1120.0                   |
| 170       | 82.5     | 251.0                    |
| 171       | 86.4     | 991.0                    |
| 172       | 62.4     | 863.5                    |
| 173       | 47.6     | 181.0                    |
| 174       | 50.3     | 370.5                    |
| 175       | 44.0     | >3330                    |
| 176       | 46.0     | 69.4                     |
| 177       | 91.4     | 430.0                    |
| 178       | 75.8     | 322.3                    |
| 179       | 52.6     | 1350.0                   |
| 180       | 30.2     | >10000                   |
| 181       | 61.4     | 1330.0                   |
| 182       | 51.3     | 645.0                    |
| 183       | 42.0     | 1130.0                   |
| 184       | 66.4     | 392.0                    |
| 185       | 69.4     | 1120.0                   |
| 186       | 49.9     | >3330                    |
| 187       | 71.8     | 705.0                    |
| 188       | 13.4     | >10000                   |
| 189       | 30.7     | >10000                   |
| 190       | 67.4     | 1880.0                   |
| 191       | 11.7     | >10000                   |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 39        | 5.0      | >10000                   |
| 40        | 70.2     | 655.9                    |
| 42        | 64.3     | >3330                    |
| 46        | 3.5      | >10000                   |
| 50        | 23.5     | >10000                   |
| 51        | 51.2     | 1131.0                   |
| 52        | 48.8     | 458.0                    |
| 53        | 54.0     | 1823.4                   |
| 54        | 62.6     | 1655.0                   |
| 57        | 51.8     | 385.0                    |
| 58        | 42.3     | 1070.0                   |
| 59        | 84.6     | 1629.4                   |
| 60        | 71.1     | 3120.0                   |
| 61        | 70.0     | 2730.0                   |
| 62        | 49.3     | 1390.0                   |
| 63        | 60.8     | 262.2                    |
| 64        | 72.5     | 160.1                    |
| 65        | 67.8     | 1160.0                   |
| 66        | 60.8     | 1550.0                   |
| 67        | 73.6     | 1586.8                   |
| 68        | 54.0     | 1820.0                   |
| 69        | 85.0     | 1083.0                   |
| 70        | 75.3     | 864.4                    |
| 71        | 70.2     | 1258.0                   |
| 72        | 44.2     | >3330                    |
| 73        | 61.0     | >3330                    |
| 74        | 65.0     | 839.0                    |
| 75        | 68.5     | 1505.5                   |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 192       | 58.4     | 868.1                    |
| 194       | 62.3     | 1780.0                   |
| 195       | 61.8     | 1245.4                   |
| 196       | 65.4     | 1816.6                   |
| 197       | 76.4     | 337.5                    |
| 198       | 75.2     | 756.3                    |
| 199       | 65.0     | 1430.9                   |
| 200       | 59.5     | 2340.0                   |
| 201       | 59.8     | 522.5                    |
| 202       | 45.1     | 1595.7                   |
| 203       | 57.3     | 1270.0                   |
| 204       | 73.9     | >3330                    |
| 205       | 37.6     | 10000                    |
| 206       | 90.3     | 3150.0                   |
| 207       | 15.0     | >10000                   |
| 208       | 20.0     | >10000                   |
| 209       | 39.3     | >10000                   |
| 210       | 5.8      | >10000                   |
| 211       | 24.0     | 10000                    |
| 212       | 33.0     | 10000                    |
| 213       | 71.0     | 414.0                    |
| 214       | 39.1     | >10000                   |
| 215       | 57.6     | 389.3                    |
| 216       | 47.8     | 1140.0                   |
| 217       | 51.8     | 3030.0                   |
| 218       | 43.8     | 1520.0                   |
| 219       | 44.7     | 1050.0                   |
| 220       | 71.6     | 791.0                    |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 76        | 54.3     | >3330                    |
| 77        | 41.0     | >3330                    |
| 78        | 55.9     | 609.0                    |
| 79        | 48.9     | 256.0                    |
| 80        | 95.1     | 946.0                    |
| 81        | 108.0    | 239.0                    |
| 82        | 89.9     | 795.0                    |
| 83        | 90.4     | 1195.8                   |
| 84        | 64.4     | 1944.2                   |
| 85        | 51.7     | 28.9                     |
| 86        | 69.3     | 332.0                    |
| 87        | 67.5     | 996.6                    |
| 88        | 82.0     | 762.2                    |
| 89        | 53.6     | >3330                    |
| 90        | 86.8     | 216.0                    |
| 91        | 56.1     | 810.1                    |
| 92        | 79.0     | 209.8                    |
| 94        | 43.4     | 1140.0                   |
| 95        | 54.2     | 299.5                    |
| 97        | 23.8     | >10000                   |
| 98        | 60.2     | 685.2                    |
| 99        | 91.7     | 795.5                    |
| 100       | 59.1     | 1135.9                   |
| 101       | 71.2     | 1584.7                   |
| 102       | 73.6     | 1359.8                   |
| 103       | 52.6     | 368.2                    |
| 104       | 26.1     | >10000                   |
| 105       | 50.4     | 128.4                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 221       | 55.6     | 1840.0                   |
| 222       | 48.4     | 816.0                    |
| 223       | 19.0     | >10000                   |
| 224       | 80.6     | 276.2                    |
| 225       | 44.2     | 2210.0                   |
| 226       | 1.4      | >10000                   |
| 227       | 28.1     | >10000                   |
| 228       | 62.6     | 1042.4                   |
| 229       | 1.0      | >10000                   |
| 230       | 1.5      | >10000                   |
| 231       | 59.2     | 449.8                    |
| 232       | 66.0     | 1490.0                   |
| 233       | 5.4      | >10000                   |
| 234       | 46.1     | 1090.0                   |
| 235       | 14.4     | 10000                    |
| 236       | 77.2     | 364.0                    |
| 237       | 69.5     | 546.0                    |
| 238       | 4.8      | >10000                   |
| 239       | 76.5     | 1050.0                   |
| 240       | 50.6     | 949.0                    |
| 241       | 65.9     | 675.0                    |
| 242       | 71.5     | 841.0                    |
| 243       | 99.0     | 639.0                    |
| 244       | 65.9     | 564.0                    |
| 245       | 80.8     | 395.0                    |
| 246       | 106.0    | 391.0                    |
| 247       | 98.7     | 219.0                    |
| 248       | 91.1     | 385.0                    |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 106       | 42.4     | >3330                    |
| 107       | 81.7     | 164.0                    |
| 108       | 56.8     | 1697.9                   |
| 109       | 62.6     | 296.0                    |
| 110       | 83.6     | 1138.3                   |
| 111       | 99.2     | 850.9                    |
| 112       | 74.1     | 157.5                    |
| 113       | 41.1     | 296.6                    |
| 114       | 37.9     | >10000                   |
| 115       | 40.6     | 900.0                    |
| 116       | 50.0     | 1402.9                   |
| 117       | 79.8     | 218.4                    |
| 118       | 49.5     | 419.0                    |
| 119       | 64.6     | 554.0                    |
| 120       | 54.0     | 1110.0                   |
| 121       | 88.6     | 1330.0                   |
| 122       | 50.9     | 425.0                    |
| 123       | 60.5     | 880.0                    |
| 124       | 57.0     | 824.0                    |
| 125       | 84.1     | 2210.0                   |
| 126       | 62.2     | 1470.0                   |
| 127       | 61.2     | 1880.0                   |
| 128       | 41.7     | >10000                   |
| 129       | 25.9     | >10000                   |
| 130       | 78.3     | 674.0                    |
| 131       | 68.6     | 816.7                    |
| 132       | 79.2     | 395.0                    |
| 133       | 84.2     | 252.8                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 249       | 83.7     | 172.0                    |
| 250       | 90.4     | 453.0                    |
| 251       | 93.3     | 919.0                    |
| 252       | 99.7     | 215.0                    |
| 253       | 51.2     | 1069.8                   |
| 254       | 56.0     | 1447.3                   |
| 255       | 41.8     | 5770.6                   |
| 256       | 45.6     | >3330                    |
| 257       | 50.4     | 760.0                    |
| 258       | 108.0    | 517.0                    |
| 259       | 92.6     | 1118.5                   |
| 261       | 16.6     | >1000                    |
| 262       | 5.5      | >1000                    |
| 263       | 5.99     | 2000                     |
| 264       | 6.51     | 2000                     |
| 265       | 11.24    | 2000                     |
| 266       | 21.9     | >10000                   |
| 267       | 0.9      | >10000                   |
| 268       | 0.3      | 10000                    |
| 269       | 44.8     | 1311.0                   |
| 270       | 23.8     | >10000                   |
| 271       | 2.5      | >10000                   |
| 272       | 2.8      | >5000                    |
| 273       | 39.5     | 1010.0                   |
| 274       | 69.5     | >3330                    |
| 275       | 4.2      | >10000                   |
| 276       | 13.7     | >10000                   |
| 277       | 0.8      | >10000                   |

10

20

30

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 134       | 76.8     | 1128.1                   |
| 135       | 43.5     | 5770.6                   |
| 136       | 53.4     | >3330                    |
| 137       | 69.6     | 420.5                    |
| 138       | 49.6     | 683.9                    |
| 139       | 40.6     | 5770.6                   |
| 140       | 39.9     | >10000                   |
| 141       | 60.4     | 795.0                    |
| 142       | 44.7     | 399.0                    |
| 143       | 80.6     | 2300.0                   |
| 144       | 50.6     | 1120.0                   |
| 145       | 53.9     | 836.0                    |
| 146       | 58.4     | 3110.0                   |
| 147       | 69.0     | 1280.0                   |
| 148       | 60.2     | 510.0                    |
| 149       | 42.7     | >1670                    |
| 150       | 49.7     | 1070.0                   |
| 151       | 3.0      | >5000                    |
| 152       | 60.2     | 1130.0                   |
| 153       | 47.6     | 760.0                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 278       | 21.3     | >10000                   |
| 279       | 57.2     | 662.0                    |
| 280       | 57.6     | 1160.0                   |
| 281       | 50.0     | >3330                    |
| 282       | 1.8      | >10000                   |
| 283       | 96.5     | 2620.0                   |
| 284       | 67.0     | 1619.6                   |
| 285       | 52.5     | 775.9                    |
| 286       | 26.8     | 10000                    |
| 287       | 24.3     | 10000                    |
| 288       | 78.3     | >3330                    |
| 289       | 31.0     | 10000                    |
| 290       | 73.2     | 473.0                    |
| 291       | 44.7     | 242.3                    |
| 292       | 28.5     | >10000                   |
| 293       | 40.8     | >3330                    |
| 294       | 104.0    | 967.0                    |
| 295       | 92.7     | 1970.0                   |
| 297       | 85       | 518.0                    |
|           |          |                          |

10

20

30

【 0 5 7 1 】

【 表 7 】

表VI. 本発明の化合物の **CFTR-G178R** に対する、  
YFPハロゲン化物イオン流入アッセイによって測定された例示的 EC<sub>50</sub>

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 1         | 82.7     | 302.0                    |
| 2         | 71.8     | 494.0                    |
| 3         | 98.2     | 392.0                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 78        | 73       | 58.12                    |
| 79        | 74.5     | 31.3                     |
| 80        | 95.08    | 81.08                    |

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 6         | 93.1     | 80.7                     |
| 11        | 95.3     | 442.0                    |
| 14        | 70.7     | 741.3                    |
| 16        | 102.0    | 1010.0                   |
| 19        | 89.9     | 561.0                    |
| 21        | 86.1     | 284.0                    |
| 25        | 76.8     | 211.0                    |
| 31        | 84.3     | 348.0                    |
| 32        | 78.0     | 522.0                    |
| 33        | 81.8     | 514.0                    |
| 36        | 79.3     | 229.7                    |
| 40        | 81.76    | 391.6                    |
| 70        | 96.0     | 424.6                    |
| 74        | 84.3     | 348.0                    |
| 75        | 94.3     | 323.0                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 81        | 104.8    | 12.62                    |
| 82        | 106.7    | 84.7                     |
| 85        | 77.69    | 3.295                    |
| 86        | 78.08    | 32.54                    |
| 92        | 104.9    | 145.4                    |
| 95        | 80.8     | 225.8                    |
| 100       | 78.7     | 546.0                    |
| 176       | 79.1     | 12.7                     |
| 177       | 104.0    | 77.8                     |
| 217       | 63.9     | 933.0                    |
| 231       | 98.4     | 305.0                    |
| 241       | 84.5     | 502.0                    |
| 259       | 97.2     | 149.0                    |
| 291       | 79.3     | 109.0                    |
|           |          |                          |

10

20

【 0 5 7 2 】

【 表 8 】

表VII. 本発明の化合物の **CFTR- G1349D** に対する、  
**YFP** ハロゲン化物イオン流入アッセイによって測定された例示的 EC<sub>50</sub>

30

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 1         | 69.6     | 265.0                    |
| 2         | 69.4     | 567.0                    |
| 3         | 83.2     | 291.0                    |
| 6         | 87.4     | 158.0                    |
| 7         | 63.0     | 549.0                    |
| 11        | 90.4     | 1600.0                   |
| 14        | 66.7     | 815.9                    |
| 16        | 99.6     | 698.0                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 79        | 83.08    | 61.38                    |
| 81        | 96.01    | 9.539                    |
| 82        | 92.74    | 102                      |
| 85        | 90.89    | 2.734                    |
| 86        | 85.79    | 55.31                    |
| 91        | 76.6     | 738.0                    |
| 92        | 91.24    | 30.57                    |
| 95        | 71.97    | 75.38                    |

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 19        | 84.3     | 659.0                    |
| 21        | 88.9     | 498.0                    |
| 25        | 82.6     | 412.0                    |
| 31        | 86.8     | 511.0                    |
| 32        | 88.0     | 536.0                    |
| 33        | 92.9     | 543.0                    |
| 36        | 82.7     | 311.8                    |
| 40        | 84.31    | 440.2                    |
| 57        | 59.6     | 457.0                    |
| 63        | 82.8     | 256.0                    |
| 70        | 89.6     | 378.4                    |
| 74        | 86.8     | 511.0                    |
| 75        | 98.7     | 284.0                    |
| 78        | 85.36    | 52.28                    |
| 80        | 98.43    | 118.8                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 100       | 75.5     | 532.6                    |
| 103       | 67.7     | 448.0                    |
| 118       | 99.5     | 770.0                    |
| 119       | 84.8     | 320.0                    |
| 130       | 55.4     | 703.0                    |
| 154       | 97.6     | 637.0                    |
| 165       | 87.6     | 214.0                    |
| 176       | 72.8     | 29.5                     |
| 177       | 96.0     | 97.9                     |
| 217       | 62.9     | 1350.0                   |
| 231       | 83.9     | 129.0                    |
| 241       | 71.0     | 1110.0                   |
| 259       | 91.0     | 173.0                    |
| 291       | 79.8     | 149.0                    |
|           |          |                          |

10

20

【 0 5 7 3 】

【表 9】

表VIII. 本発明の化合物の **CFTR-S549N** に対する、**YFPハロゲン化物**  
イオン流入アッセイによって測定された例示的EC<sub>50</sub>

30

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 1         | 72.7     | 580.0                    |
| 2         | 70.3     | 331.0                    |
| 3         | 91.8     | 839.0                    |
| 6         | 87.1     | 390.0                    |
| 11        | 84.1     | 945.0                    |
| 14        | 68.9     | 1099.2                   |
| 16        | 114.0    | >3330                    |
| 19        | 79.6     | 1610.0                   |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 75        | 107.2    | 251.4                    |
| 78        | 80.37    | 115.6                    |
| 79        | 88.09    | 44.34                    |
| 80        | 108.5    | 143.6                    |
| 81        | 107      | 11.05                    |
| 82        | 106.9    | 121.6                    |
| 85        | 104.8    | 3.292                    |
| 86        | 98.52    | 138.7                    |

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 21        | 86.4     | 748.0                    |
| 25        | 82.5     | 292.0                    |
| 31        | 91.4     | 567.0                    |
| 32        | 91.7     | 711.0                    |
| 33        | 82.2     | 735.0                    |
| 36        | 92.9     | 294.0                    |
| 40        | 84.51    | 1197                     |
| 70        | 104.7    | 526.1                    |
| 74        | 91.4     | 567.0                    |
| 75        | 107.0    | 251.0                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 92        | 98.96    | 130.7                    |
| 95        | 65.61    | 86.37                    |
| 100       | 103.0    | 648.0                    |
| 176       | 92.0     | 25.7                     |
| 177       | 104.0    | 80.4                     |
| 217       | 55.9     | 401.0                    |
| 231       | 88.2     | 256.0                    |
| 241       | 90.7     | 691.0                    |
| 259       | 105.0    | 74.4                     |
| 291       | 75.6     | 92.1                     |

10

【 0 5 7 4 】

20

【表 1 0】

表 IX. 本発明の化合物の **CFTR-R117H** に対する、**YFP**ハロゲン化物イオン流入  
アッセイによって測定された例示的 EC<sub>50</sub>

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 1         | 98.5     | 598.0                    |
| 2         | 76.0     | 231.0                    |
| 3         | 102.0    | 451.0                    |
| 6         | 95.7     | 63.9                     |
| 7         | 82.7     | 479.0                    |
| 11        | 90.4     | 296.0                    |
| 14        | 89.7     | 942.7                    |
| 16        | 112.0    | 431.0                    |
| 19        | 90.8     | 186.0                    |
| 21        | 93.3     | 289.0                    |
| 25        | 91.3     | 318.0                    |
| 31        | 100.0    | 866.0                    |
| 32        | 91.3     | 460.0                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 80        | 111.5    | 408.1                    |
| 81        | 113.2    | 21.84                    |
| 82        | 128.3    | 1054                     |
| 85        | 103      | 3.829                    |
| 86        | 89.91    | 59.45                    |
| 91        | 89.6     | 326.0                    |
| 92        | 94.77    | 97.7                     |
| 95        | 88.62    | 137.6                    |
| 100       | 97.3     | 505.0                    |
| 103       | 87.8     | 351.0                    |
| 118       | 90.7     | 621.0                    |
| 119       | 89.9     | 307.0                    |
| 130       | 77.6     | 580.0                    |

30

40

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 33        | 87.1     | 628.0                    |
| 36        | 100.8    | 147.9                    |
| 40        | 86.71    | 290.9                    |
| 57        | 72.8     | 356.0                    |
| 63        | 89.3     | 152.0                    |
| 70        | 98.8     | 539.7                    |
| 74        | 100.0    | 866.0                    |
| 75        | 98.4     | 472.0                    |
| 78        | 89.74    | 59.55                    |
| 79        | 103.1    | 22.16                    |

| 化合物<br>番号 | %<br>活性化 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----------|----------|--------------------------|
| 154       | 107.0    | 499.0                    |
| 165       | 94.2     | 92.8                     |
| 176       | 111.0    | 22.7                     |
| 177       | 103.7    | 253.1                    |
| 217       | 92.1     | 765.0                    |
| 231       | 91.3     | 442.0                    |
| 241       | 103.0    | 608.0                    |
| 259       | 126.0    | 225.0                    |
| 291       | 74.2     | 155.0                    |
|           |          |                          |

10

## 【0575】

20

細胞アッセイ

一次ヒト気管支上皮細胞培養物に関する電気生理学的測定は、臨床的効力の有用な前臨床サロゲートであり (Rowe, S. M.、Verkman, A. S.、2013年. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 3、a009761. doi:10.1101/cshperspect.a009761)、したがって、化合物を、電気生理学的測定アッセイであるUssingチャンバおよび／またはTECCアッセイにおいて評価する。

## 【0576】

30

Ussingチャンバアッセイ

プロトコル

Ussingチャンバアッセイは、肺上皮細胞の基底膜および頂端膜を越えて生じる短絡電流 ( $I_{sc}$ ) を測定することにより、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子 (CFTR) の機能を測定するものである。

## 【0577】

$I_{sc}$  を測定するため、帰還増幅器によって調節される電流を注入して経上皮電位 ( $V_t$ ) を0mVに維持することにより、上皮を短絡した。必要な電流量を帰還回路によって調節し、連続的に測定する。断続的に、電圧を0mVとは異なる値にクランプし、これにより経上皮抵抗 ( $R_t$ ) の推定が可能になる。

## 【0578】

40

この目的に関しては、CFTR  $\Delta F508$  変異 (hAEC-CF、Epithelix) に同型接合のCF患者、またはCFTR G551Dおよび $\Delta F508$  変異 (University of Chapel Hill、North Carolina) の異型接合のCF患者から単離した気管支上皮細胞を、タイプIVのコラーゲンをコーティングしたSnapwell (商標) サポート (Corning-Costar) にプレート培養する。インビボの多列線毛上皮に似ている十分に分化している分極培養物を形成するよう、21日間、空気-液体界面を供給することによって、ヒト気管上皮を生成する (Fulcher, M. L.、Gabriel, S.、Burns, K. A.、Yankaskas, J. R.、Randell, S. H.、2005年. Well-differentiated human airway epithelial cell cul

50

tures. Methods Mol. Med. 107巻、183-206頁)。同型接合 $\Delta F508$ CFTR試料の場合、分化細胞を $3\mu\text{M}$ のVX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054、米国、カタログ番号S1565)により処置して、電気生理学的記録の前に、膜上に適切にフォールディングされたCFTRタンパク質が十分に発現するようにする(48時間の基底側の処置および24時間の頂端側の処置)。異種接合のG551D/ $\Delta F508$ の場合、分化細胞は、記録用にこのまま使用する。

#### 【0579】

電気生理学的記録に関しては、短絡電流( $I_{sc}$ )を測定するために、ヒト気管上皮をUssingチャンバにマウントする。 $\text{Cl}^-$ 勾配を発生させるため、上皮を、基底側のNaClリンゲル溶液(120mM NaCl、25mM  $\text{NaHCO}_3$ 、1.2mM  $\text{CaCl}_2$ 、1.2mM  $\text{MgCl}_2$ 、0.8mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、0.8mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 、pH 7.4、5mMグルコース)に、および頂端側にグルタミン酸リンゲル溶液(120mMグルタミン酸ナトリウム、25mM  $\text{NaHCO}_3$ 、1.2mM  $\text{CaCl}_2$ 、1.2mM  $\text{MgCl}_2$ 、0.8mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、0.8mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 、pH 7.4、5mMグルコース)に浸ける。チャンバの両方に95% $\text{O}_2$ 、5% $\text{CO}_2$ を通気し、27°Cに維持する。頂端アミロライドを使用して、内因性ENaC電流を阻止する一方、ホルコリン(forskolin)を頂端側と基底側の両方に適用して、CFTRを刺激する。フォルスコリンによる誘発後、化合物を両側に加え、CFTRゲーティングを向上する電位を試験する。CFTR活性の向上の尺度として、 $I_{sc}$ の増加を使用し、 $\text{EC}_{50}$ 値は、一次細胞の短絡電流に及ぼす様々な濃度の化合物の影響を測定することにより生成することができ、この目的のために、化合物を増量して添加するために同じSnapwell(商標)を使用し、次に、各工程における $I_{sc}$ シグナルの増加を用量応答曲線に変換する。CFTRに対する特異的阻害剤であるInh-172を使用して、試験化合物の特異性を試験する。

#### 【0580】

##### TECCアッセイ

##### 一次気管支上皮細胞プロトコル

TECC(経上皮クランプ回路、EP-design)アッセイは、肺上皮細胞の基底膜および頂端膜を越えて生じる短絡電流( $I_{sc}$ )を測定することにより、嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス制御因子(CFTR)の機能を測定するものである。TECCにおいて、経上皮電位PDおよび経上皮抵抗( $R_t$ )は、開回路において測定され、オームの法則を使用して、 $I_{sc}$ に変換される。24ウェルを同時に測定することができ、これにより、Ussingチャンバに比べて、一層の高速処理化が可能となる。

#### 【0581】

この目的に関しては、CFTR  $\Delta F508$ 変異(hAEC-CF、Epithelix)に同型接合のCF患者から単離した気管支上皮細胞を、タイプIVのコラーゲンをコーティングしたTranswell(商標)サポート(Costar)にプレート培養する。インビボの多列線毛上皮に似た、十分に分化している分極培養物を形成するよう、21日間、空気-液体界面を供給することによって、ヒト気管上皮を生成する(Fulcher, M. L.、Gabriel, S.、Burns, K. A.、Yankaskas, J. R.、Randell, S. H.、2005年、Well-differentiated human airway epithelial cell cultures. Methods Mol. Med. 107巻、183-206頁)。同型接合 $\Delta F508$ CFTR試料の場合、分化細胞を $3\mu\text{M}$ のVX809 (2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054、米国、カタログ番号S1565)により処置して、電気生理学的記録の前に、膜上に適切にフォールディングされたCFTRタンパク質が十分に発現するようにする(48時間の基底側の処置および24時間の頂端側の処置)。異種接合のG551D/ $\Delta F508$ の場合、分化細胞は、記録用にこのまま使用する。

## 【0582】

化合物が急性的または慢性的に添加される場合のCFTR活性の向上を検討した、同型接合ΔF508CFTR試料について、化合物に関する情報が検索可能である。G551D/ΔF508 CFTR異種接合試料に関しては、化合物は、分化細胞に急性的に添加される。

## 【0583】

急性的の場合、電気生理学的記録に関しては、電気生理学的測定用のTECC加熱プレートにヒト気管上皮をマウントし、37℃に維持する。基底側と頂端側の両方のNaClリンゲル溶液（120mM NaCl、25mM NaHCO<sub>3</sub>、1.2mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgCl<sub>2</sub>、0.8mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.8mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH7.4、5mMグルコース）に、上皮を浸ける。頂端アミロライドを使用して、内因性ENaC電流を阻止する一方、ホルコリンを頂端側と基底側の両方に適用して、CFTRを刺激する。フォルスコリンによる誘発後、化合物を両側に加え、CFTRゲーティングを向上する電位を試験した。2分毎に記録を取りながら、20分間の時間枠の間に測定を行う。CFTR活性の向上の尺度として、I<sub>sc</sub>の増加を使用し、EC<sub>50</sub>値は、一次細胞に対してI<sub>sc</sub>に及ぼす様々な濃度の化合物の影響を測定することにより生成することができ、この目的のために、各transwellを様々な濃度の化合物により処置する。CFTRに対する特異的阻害剤であるInh-172を使用して、試験化合物の特異性を試験する。

10

## 【0584】

慢性様式の場合、電気生理学的記録の前に、分化細胞を3μMのVX809（2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054、米国、カタログ番号S1565）および様々な濃度の増強剤化合物により処置する（48時間の基底側の処置および24時間の頂端側の処置）。電気生理学的記録に関しては、電気生理学的測定用のTECC加熱プレートにヒト気管上皮をマウントし、37℃に維持する。基底側と頂端側の両方のNaClリンゲル溶液（120mM NaCl、25mM NaHCO<sub>3</sub>、1.2mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgCl<sub>2</sub>、0.8mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、0.8mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH7.4、5mMグルコース）に、上皮を浸ける。頂端アミロライドを使用して、内因性ENaC電流を阻止する一方、ホルコリンを頂端側と基底側の両方に適用して、CFTRを刺激する。2分毎に記録を取りながら、20分間の時間枠の間に測定を行う。CFTR活性の向上の尺度として、I<sub>sc</sub>の増加を使用し、EC<sub>50</sub>値は、一次細胞に対してI<sub>sc</sub>に及ぼす様々な濃度の化合物の影響を測定することにより生成することができ、この目的のために、各transwellを様々な濃度の化合物により処置する。CFTRに対する特異的阻害剤であるInh-172を使用して、試験化合物の特異性を試験する。

20

30

## 【0585】

他のチャネルゲーティング欠陥性またはチャネルコンダクタンス欠陥性CFTR変異体の一次細胞を使用して、類似のTECC記録を行い、チャネル活性に及ぼす化合物の効果を決定する。変異体の例は、R117H、G178Rを含む。同様に、クラスIのCFTR変異体（G542X、W1282Xを含む。）、および追加のクラスII変異体（N1303Kを含む。）を含有する一次細胞を、電気生理学的記録に使用することができる。

40

## 【0586】

結果

このプロトコルを施した場合、以下の値が得られた。DMSO（ベースライン）として測定されるΔI<sub>sc</sub>と試験した化合物により測定されるΔI<sub>sc</sub>との間の差異。

CFTRΔF508のTECCアッセイEC<sub>50</sub>の測定

## 【0587】

## 【表 1 1】

表X. 本発明の例示化合物に対するCFTR  $\Delta F508$  EC<sub>50</sub>におけるTECC アッセイ

| 化合物番号 | EC <sub>50</sub><br>(nM) | 化合物番号 | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-------|--------------------------|-------|--------------------------|
| 1     | 95.9                     | 37    | 13.2415                  |
| 2     | 47.06                    | 38    | 91.28                    |
| 6     | 63.175                   | 40    | 62.18                    |
| 21    | 35.55                    | 52    | 38.29                    |
| 25    | 38.64                    | 59    | 50.4                     |
| 26    | 23.99                    | 70    | 38.7525                  |
| 31    | 48.44                    | 71    | 111.7                    |
| 32    | 72.865                   | 81    | 9.487                    |
| 36    | 63                       |       |                          |

10

20

## 【0588】

CFTR G551D/ $\Delta F508$ のTECCアッセイEC<sub>50</sub>の測定

## 【0589】

## 【表 1 2】

表XI. 本発明の例示化合物に対するCFTR G551D/ $\Delta F508$  EC<sub>50</sub>におけるTECCアッセイ

| 化合物番号 | EC <sub>50</sub> (nM) | 化合物番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 7     | 7716                  | 70    | 3522.667              |
| 14    | 5302                  | 85    | 9.5                   |
| 21    | 846.9                 | 92    | 144                   |
| 31    | 632                   | 95    | 487                   |
| 36    | 1013                  | 99    | 358                   |
| 37    | 232                   | 100   | 2376                  |
| 40    | 443                   | 252   | 62.23                 |
| 52    | 461                   | 253   | 1439                  |

30

40

## 【0590】

FRT-CFTR G551Dのプロトコル

G551Dの記録に関しては、G551D CFTR (Rosalind Franklin University of Medicine and Science (North Chicago, Illinois) からの、低CFTR-G551D発現性細胞株および高発現性CFTR-G551D細胞株) を安定的にトランスフェクトしたフィッシャーラットの甲状腺 (Fischer Rat Thyroid: FRT) 細胞を、Transwell (登録商標) サポート (Costar、直径6.5mm、0.4  $\mu$ mの細孔サイズ) にプレート培養する。電気生理学的記録の前に、細胞を液体-液体界面

50

条件において、8－10日間、成長させる。電気生理学的記録に関しては、電気生理学的測定用のTECC加熱プレートにFRT-G551D細胞をマウントし、37℃に維持する。基底側と頂端側の両方の、FBSを含まないHEPES緩衝化培養培地中に上皮を浸ける。頂端アミロライドを使用して、内因性ENaC電流を阻止する一方、ホルコリンを頂端側と基底側の両方に適用して、CFTRを刺激する。フォルスコリンによる誘発後、化合物を両側に加え、CFTRゲーティングを向上する電位を試験する。2分毎に記録を取りながら、10分間の時間枠の間に測定を行う。CFTR活性の向上の尺度として、 $I_{sc}$ の増加を使用し、 $EC_{50}$ 値は、細胞に対して $I_{sc}$ に及ぼす様々な濃度の化合物の影響を測定することにより生成することができ、この目的のために、各transwellを様々な濃度の化合物により処置する。CFTRに対する特異的阻害剤であるInh-172を使用して、試験化合物の特異性を試験する。

10

【0591】

CFTR G551DのTECCアッセイ $EC_{50}$ の測定

このプロトコルを施した場合、以下の $EC_{50}$ が測定された。

【0592】

【表13】

表XII.高発現細胞における、本発明の例示化合物に対する

CFTR G551D  $EC_{50}$ におけるTECCアッセイ

| 化合物番号 | $EC_{50}$ (nM) |
|-------|----------------|
| 1     | 645            |
| 3     | 1978           |
| 6     | 443            |
| 11    | 1351           |
| 14    | 11690          |

| 化合物番号 | $EC_{50}$ (nM) |
|-------|----------------|
| 21    | 1635           |
| 24    | 2826           |
| 25    | 1201           |
| 26    | 1231           |
| 31    | 823.7          |

20

| 化合物番号 | $EC_{50}$ (nM) |
|-------|----------------|
| 15    | 668.8          |
| 17    | 1127           |
| 18    | 1428           |
| 19    | 5475           |
| 20    | 3700           |

| 化合物番号 | $EC_{50}$ (nM) |
|-------|----------------|
| 36    | 735.2          |
| 70    | 622            |
| 100   | 1188           |
| 165   | 116            |
|       |                |

30

40

【0593】

FRT-CFTR  $\Delta F508$ のプロトコル

$\Delta F508$ の記録に関しては、 $\Delta F508$ CFTR (Rosalind Franklin University of Medicine and Science (North Chicago, Illinois)からの細胞株)を安定的にトランスフェクトしたフィッシャーラットの甲状腺(FRT)細胞を、Transwell (登録商標)サポート (Costar、直径6.5mm、0.4 $\mu$ m細孔のサイズ、カタログ番号3378)にプレート培養する。電気生理学的記録の前に、これらの細胞を液体－液体界面条

50

件において、8－10日間、成長させる。電気生理学的記録の前に、分化細胞を3  $\mu$ MのVX809（2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054、米国、カタログ番号S1565）により処置して、膜上に適切にフォールディングされたCFTRタンパク質が十分に発現するようにした（24時間の基底側処置）。電気生理学的記録に関しては、電気生理学的測定用のTECC加熱プレートにFRT- $\Delta$ F508細胞をマウントし、37℃に維持する。基底側と頂端側の両方の、FBSを含まないHEPES緩衝化培養培地中に上皮を浸ける。頂端アミロライドを使用して、内因性ENaC電流を阻止する一方、ホルコリンを頂端側と基底側の両方に適用して、CFTRを刺激する。フォルスコリンによる誘発後、化合物を両側に加え、CFTRゲーティングを向上する電位を試験した。2分毎に記録を取りながら、10分間の時間枠の間に測定を行う。CFTR活性の向上の尺度として、経上皮コンダクタンス（Gt）の向上を使用し、EC<sub>50</sub>値は、細胞のGtに及ぼす様々な濃度の化合物の影響を測定することにより生成することができ、この目的のために、各transwellを様々な濃度の化合物により処置する。CFTRに対する特異的阻害剤であるInh-172を使用して、試験化合物の特異性を試験する。

10

【0594】

CFTR  $\Delta$ F508のTECCアッセイ EC<sub>50</sub>の測定

このプロトコルを施した場合、以下のEC<sub>50</sub>が測定された。

【0595】

【表14】

20

表XIII. 高発現細胞における、本発明の例示化合物および比較化合物に対するCFTR  $\Delta$ F508 EC<sub>50</sub>におけるTECCアッセイ

| 化合物番号 | EC <sub>50</sub> (nM) | 化合物番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 1     | 179.7                 | 36    | 63.24                 |
| 2     | 70.05                 | 37    | 10.45                 |

【0596】

本出願中に提示されているデータは、本発明の化合物がインビボ活性を実証すること、および嚢胞性線維症の処置にインビボにおいて有用となり得ることを実証している。

30

【0597】

さらに本出願人らの発明の利益は、当業者に、本特許出願の一読から明らかである。

【0598】

上記の詳細説明および添付の実施例は、単に例示に過ぎず、本発明の範囲に関する限定として見なされるべきではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲およびこの均等物によってしか規定されないことが理解される。実施形態に対する様々な変更および修正は、当業者に明白である。本発明の化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤もしくは方法に関するものを非限定的に含めた、このような変更および修正、または本発明の使用のこのような変更および修正の任意の組合せが、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく行うことができる。

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2016/000821

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/81 A61K31/44 A61P11/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                      | Relevant to claim No.                         |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| X         | WO 2013/038390 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BALA<br>KAMLESH JAGDIS [GB]; BUDD EMMA [GB];<br>EDWARDS LE) 21 March 2013 (2013-03-21)<br>cited in the application | 1-6,8,<br>10,13,<br>15,17,<br>22-24,<br>34-46 |
| Y         | claims 1-17; examples 22, 25.1                                                                                                                          | 7,9,11,<br>12,14,<br>16,<br>18-21,<br>25-33   |
| Y         | -----<br>US 2011/230483 A1 (BAETTIG URS [GB] ET AL)<br>22 September 2011 (2011-09-22)<br><br>claims 1-15<br>-----                                       | 7,9,11,<br>12,14,<br>16,<br>18-21,<br>25-33   |

☐ 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

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 2016

Date of mailing of the international search report

24/08/2016

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

Sáez Díaz, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/000821

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date           |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|
| WO 2013038390                             | A1                  | 21-03-2013                 | CN 103930109 A 16-07-2014     |
|                                           |                     |                            | EP 2755652 A1 23-07-2014      |
|                                           |                     |                            | JP 2014526501 A 06-10-2014    |
|                                           |                     |                            | US 2014323485 A1 30-10-2014   |
|                                           |                     |                            | WO 2013038390 A1 21-03-2013   |
| -----                                     |                     |                            |                               |
| US 2011230483                             | A1                  | 22-09-2011                 | AR 080765 A1 09-05-2012       |
|                                           |                     |                            | AU 2011229022 A1 04-10-2012   |
|                                           |                     |                            | BR 112012023578 A2 02-08-2016 |
|                                           |                     |                            | CA 2793392 A1 22-09-2011      |
|                                           |                     |                            | CN 102892758 A 23-01-2013     |
|                                           |                     |                            | CO 6620008 A2 15-02-2013      |
|                                           |                     |                            | CR 20120468 A 31-10-2012      |
|                                           |                     |                            | CU 20120139 A7 17-12-2012     |
|                                           |                     |                            | DK 2547656 T3 07-12-2015      |
|                                           |                     |                            | EA 201201300 A1 30-04-2013    |
|                                           |                     |                            | EC SP12012158 A 30-10-2012    |
|                                           |                     |                            | EP 2547656 A1 23-01-2013      |
|                                           |                     |                            | EP 2845593 A1 11-03-2015      |
|                                           |                     |                            | ES 2552503 T3 30-11-2015      |
|                                           |                     |                            | GT 201200261 A 15-01-2014     |
|                                           |                     |                            | HK 1175170 A1 19-02-2016      |
|                                           |                     |                            | HN 2012001930 A 07-09-2015    |
|                                           |                     |                            | HR P20151430 T1 29-01-2016    |
|                                           |                     |                            | JP 5643349 B2 17-12-2014      |
|                                           |                     |                            | JP 2013522278 A 13-06-2013    |
|                                           |                     |                            | KR 20130010078 A 25-01-2013   |
|                                           |                     |                            | MA 34938 B1 01-03-2014        |
|                                           |                     |                            | NZ 602435 A 28-03-2014        |
|                                           |                     |                            | PE 03432013 A1 09-04-2013     |
|                                           |                     |                            | PT 2547656 E 13-01-2016       |
|                                           |                     |                            | SG 184018 A1 30-10-2012       |
|                                           |                     |                            | SI 2547656 T1 31-12-2015      |
|                                           |                     |                            | TW 201139427 A 16-11-2011     |
|                                           |                     |                            | TW 201613910 A 16-04-2016     |
|                                           |                     |                            | US 2011230483 A1 22-09-2011   |
|                                           |                     |                            | US 2012277232 A1 01-11-2012   |
|                                           |                     |                            | US 2014135329 A1 15-05-2014   |
|                                           |                     |                            | US 2015045364 A1 12-02-2015   |
|                                           |                     |                            | WO 2011113894 A1 22-09-2011   |
|                                           |                     |                            | ZA 201206775 B 29-05-2013     |
| -----                                     |                     |                            |                               |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             | テーマコード (参考) |
|---------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/44   |             |
| A 6 1 K 31/443 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4439 |             |
| A 6 1 K 31/4433 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 |             |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/443  |             |
| A 6 1 K 31/4427 (2006.01) | A 6 1 K 31/4433 |             |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/5377 |             |
| C 0 7 D 401/06 (2006.01)  | A 6 1 K 31/4427 |             |
| C 0 7 D 401/12 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |             |
| C 0 7 D 405/12 (2006.01)  | C 0 7 D 401/06  |             |
| C 0 7 D 491/107 (2006.01) | C 0 7 D 401/12  |             |
| C 0 7 D 401/14 (2006.01)  | C 0 7 D 405/12  |             |
| C 0 7 D 213/86 (2006.01)  | C 0 7 D 491/107 |             |
|                           | C 0 7 D 401/14  |             |
|                           | C 0 7 D 213/86  |             |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72)発明者 アルテンバック, ロバート・ジェイ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60631、シカゴ、ノース・オケト・7405
- (72)発明者 コワート, マーロン・ディー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60073、ラウンド・レイク・ビーチ、ダリア・レイン・3
- (72)発明者 デ・ムンク, トム・ロジャー・リセット  
ベルギー国、2800・メヘレン、ゲーネラル・デ・ウィッテラール、エル・11・アー・3
- (72)発明者 ドロシト・モントベール, セバスチャン・ジャン・ジャック・セドリック  
フランス国、93600・オーネー・スー・ボア、ルット・ドゥ・ボンディ・50
- (72)発明者 グフェッサー, グレゴリー・エイ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60046、リンデンハースト、ティンバー・レイン・110
- (72)発明者 ケルグテルマンス, ハンス  
ベルギー国、2800・メヘレン、ゲーネラル・デ・ウィッテラール、エル・11・アー・3
- (72)発明者 マルティナ, セバスチャン・ローラン・グザビエ  
ベルギー国、2800・メヘレン、ゲーネラル・デ・ウィッテラール、エル・11・アー・3
- (72)発明者 ファン・デル・プラス, ステューブ・エミエル  
ベルギー国、2800・メヘレン、ゲーネラル・デ・ウィッテラール、エル・11・アー・3
- (72)発明者 ワン, シュエチン  
アメリカ合衆国、イリノイ・60062、ノースブルック、ラークデール・ロード・1742

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB02 CC15 CC16 CC18 EE01 FF01 GG01 HH04  
4C055 AA01 BA02 BA03 BA07 BA08 BA13 BA39 BA42 BA52 BA58  
BB02 BB03 BB04 BB07 BB08 BB10 BB11 BB17 CA03 CA46  
CA52 DA01  
4C063 AA01 AA03 BB04 BB08 BB09 CC12 CC22 CC29 CC72 CC73  
CC75 CC76 CC78 CC79 CC81 CC82 DD02 DD03 DD10 DD12

EE01  
4C084 AA19 NA05 ZB211 ZC411 ZC412 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC36 BC42 BC73 CB22 GA02  
GA07 GA08 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZB21  
ZC41 ZC75