

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6548664号
(P6548664)

(45) 発行日 令和1年7月24日 (2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日 (2019.7.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 317/20	(2006.01)	C O 7 C 317/20	C S P
C O 7 C 317/24	(2006.01)	C O 7 C 317/24	
C O 7 C 317/30	(2006.01)	C O 7 C 317/30	
C O 7 C 317/46	(2006.01)	C O 7 C 317/46	
C O 7 D 205/04	(2006.01)	C O 7 D 205/04	

請求項の数 13 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-562463 (P2016-562463)
(86) (22) 出願日	平成27年1月5日 (2015.1.5)
(65) 公表番号	特表2017-509689 (P2017-509689A)
(43) 公表日	平成29年4月6日 (2017.4.6)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/010084
(87) 国際公開番号	W02015/103507
(87) 国際公開日	平成27年7月9日 (2015.7.9)
審査請求日	平成30年1月4日 (2018.1.4)
(31) 優先権主張番号	61/923, 906
(32) 優先日	平成26年1月6日 (2014.1.6)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

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

最終頁に続く

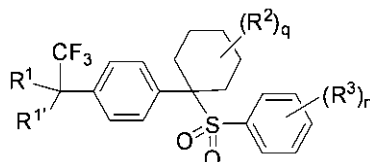
(54) 【発明の名称】 シクロヘキシルスルホン R O R γ 調節因子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) :

【化 1】



I

10

[式中、

R^1 は、各々独立して、水素、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3~14員炭素環または0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

 $R^{1'}$ は CF_3 であり；

20

R^2 は、各々独立して、水素、 $=O$ 、 $-(CH_2)_rOR^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 C_{1-6} アルキル、0~3つの R^{2a} で置換された $-(CH_2)_r$ -3~10員炭素環または0~3つの R^{2a} で置換された $-(CH_2)_r$ -4~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；あるいは、1つの R^2 は、隣接する炭素上の R^2 と共に一緒になって、0~3つの R^{2a} で置換された縮合環を形成しており、該縮合環は、0~3つの R^{2a} で置換された3~10員炭素環、または0~3つの R^{2a} で置換された4~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

R^{2a} は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3~14員炭素環または0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2b} は、各々独立して、水素、 CF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^{1d}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^{1c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bS(O)_2R^c$ 、0~2つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3~14員炭素環または0~2つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2c} は、各々独立して、水素、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~3つの R^a で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0~3つの R^a で置換された C_{6-10} アリールまたは0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5~10員ヘテロ環(炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{1d} は、各々独立して、水素、0~2つの R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0~2つの R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは0~2つの R^a で置換された $(CH_2)_r$ -フェニル、0~3つの R^a で置換された5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、およびSから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^3 は、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 $-(CH_2)_rOR^{3b}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、0~3つの R^{3a} で置換された C_{1-6} アルキル、0~3つの R^{3a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル；および0~3つの R^a で置換された4~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択されるか、または1つの R^3 は、隣接した原子上に位置する第2の R^3 と共に、それらに結合した炭素原子と一緒に、5~7員炭素環または5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており、これら各々は、所望により0~3つの R^{3a} で置換されていてもよい；

R^{3a} は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3~14員炭素環、または0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{3b} は、各々独立して、水素、 CF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^{1d}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^{1c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bS(O)_2R^c$ 、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3~14員炭素環、または0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5~7員ヘテロ環(炭

10

20

30

40

50

素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；

R¹¹は、各々独立して、水素、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、CF₃、0~3つのR^fで置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、0~3つのR^dで置換された-(CH)_r-フェニルまたは0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；または

1つのR¹¹および第2のR¹¹は、同じ窒素原子に双方結合しており、一緒になって0~3つのR^dで置換されたヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成しており；

R^aは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-(CH₂)_r-3~14員炭素環、または0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^bは、各々独立して、水素、0~3つのR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-6~10炭素環であり；

R^cは、各々独立して、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₆シクロアルキルまたは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり；

R^dは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-(CH₂)_rC(O)R^c、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、C(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)R^c、CO₂R^c、-NR^eSO₂R^c、SO₂R^c、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^fで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルまたは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^eは、各々独立して、水素、C(O)NR^fR^f、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキルまたは0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルから選択され；

R^fは、各々独立して、水素、=O、ハロ、CN、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、SO₂(C₁₋₆アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁₋₆アルキル)、OH、C₃₋₆シクロアルキル、CF₃またはO(C₁₋₆アルキル)であり；あるいは

R^fは、各々独立して、所望により置換されていてもよい-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり、各基は、所望によりハロ、CN、CF₃、C₁₋₆アルキルまたはO(C₁₋₆アルキル)で置換されていてもよい；

qおよびnは、0、1、2および3から独立して選択され；

pは、0、1または2であり；ならびに

rは0、1、2、3または4である]

の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項2】

R¹が、ハロ、0~3つのR^{1a}で置換されたフェニルまたは0~3つのR^{1a}で置換されたC₁₋₆アルキルであり；

R^{1a}が、各々独立して、水素、CF₃、ハロ、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、-(CH₂)_rOR^bまたは-(CH₂)_r-フェニルである、

請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項3】

R²が、各々独立して、水素、=O、-(CH₂)_rOR^{2b}、-(CH₂)_rC(O)R^{2b}、-(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}、-(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^{2b}S(O)_pR^c、C₁₋₆アルキル、0~3つのR^{2a}で置換された-(CH₂)_r-4~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含

10

20

30

40

50

んでいる)から選択されるか;または、1つの R^2 は、隣接する炭素原子上の R^2 と共に一緒になって、0~3つの R^{2a} で置換された縮合環を形成しており、ここで該縮合環は、0~3つの R^{2a} で置換された4~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され;

R^{2a} が、水素、 $NR^{11}R^{11}$ または0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキルであり;

R^{2b} が、水素、 $(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0~3つの R^a で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0~3つの R^a で置換された5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、または0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルであり;

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

R^{1d} が、各々独立して、水素、0~2つの R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0~2つの R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0~2つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニル、または0~3つの R^a で置換された5~10員ヘテロ環(N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含有する)である、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項4】

R^3 が、水素、ハロ、 N_3 、CN、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、0~3つの R^{3a} で置換された C_{1-6} アルキルまたは0~3つの R^{3a} で置換された C_{3-10} シクロアルキルであり;

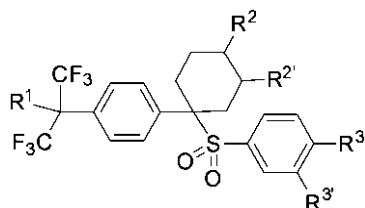
R^{3a} が、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rO$ ^{R^b}、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0~3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3~14員炭素環、0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5-7員ヘテロアリール(炭素原子と、N、SまたはOから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり;ならびに

R^{3b} が、各々独立して、水素、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキルまたは0~3つの R^a で置換されたフェニルである、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項5】

以下の式:

【化2】



[式中、

R^1 は、水素、 CF_3 、ハロ、0~3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_rOR^b$ および0~3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルであり;

R^2 および $R^{2'}$ は、各々独立して、水素、 $=O$ 、 $-(CH_2)_rOR^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、0~3つの R^{2a} で置換された $-(CH_2)_r$ -5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N

10

20

30

40

50

、0およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；または、1つのR²は、隣接する炭素原子上のR²と共に一緒になって、0~3つのR^{2a}で置換された縮合環を形成しており、該縮合環は、0~3つのR^{2a}で置換された4~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択される；

R^{2a}は、水素、NR¹¹R¹¹または0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキルであり；

R^{2b}は、水素、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^aで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^aで置換された5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり；

R^{2c}は、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC₆₋₁₀アリールまたは0~3つのR^aで置換された5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{1d}は、各々独立して、水素、0~2つのR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C(O)NR¹¹R¹¹、0~2つのR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~2つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニル、または0~3つのR^aで置換された5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R³およびR^{3'}は、独立して、水素、ハロ、N₃、CN、OR^{3b}、-NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、0~3つのR^{3a}で置換されたC₁₋₆アルキルまたは0~3つのR^{3a}で置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルであり；

R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環、または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{3b}は、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキルまたは0~3つのR^aで置換されたフェニルであり；

R¹¹は、各々独立して、水素、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、CF₃、0~3つのR^fで置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、0~3つのR^dで置換された-(CH)_r-フェニルまたは0~3つのR^dで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^aは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-(CH₂)_r-3~14員炭素環、または0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^bは、各々独立して、水素、0~3つのR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、0およびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、または0~3つのR^dで置換された(CH₂)_r-6~10炭素環であり；

R^cは、各々独立して、0~3つのR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^fで置換された-(CH₂)_r-フェニルであるか、または

R^dは、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-(CH₂)_rC(O)R^c、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、C(O)NR^eR^e、-NR^eC(O)R^c、CO₂R^c、-NR^eSO₂R^c、SO₂R^c、0~3つのR^fで

10

20

30

40

50

置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^f で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルまたは0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^e は、各々独立して、水素、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルから選択される；

R^f は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、OH、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 または $O(C_{1-6}$ アルキル)であるか；または

R^f は、各々独立して、所望により置換されていてもよい $-(CH_2)_r$ -5～10員のヘテロアリール(炭素原子と、N、OおよびS(O)から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は、所望により、ハロ、CN、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてもよい；

pは、0、1または2であり；ならびに

rは、0、1、2、3または4である]

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

【請求項6】

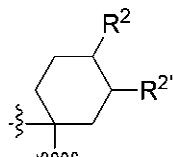
R^1 が、 R^bO またはハロである、請求項5記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項7】

$R^{2'}$ が水素である、請求項5記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項8】

【化3】



が、

10

20

30

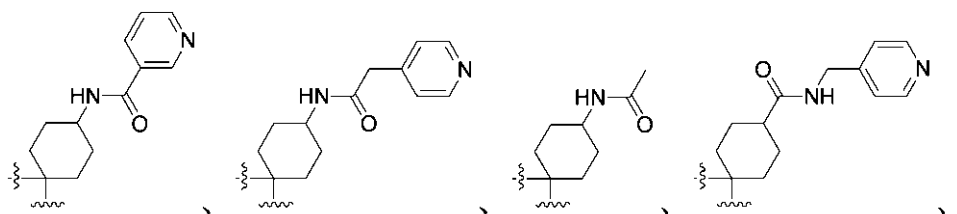
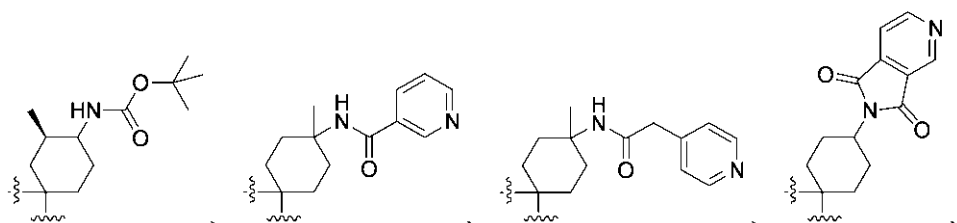
Chemical structures of various substituted cyclohexanes, including derivatives of cyclohexanone, cyclohexanol, and cyclohexanamine, with various functional groups and substituents.

40

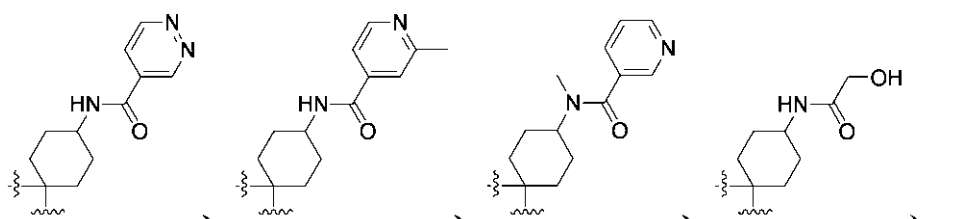
Chemical structures of 150 compounds, arranged in a grid. The structures are divided into two main categories: 1) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivatives (indicated by a wavy line at the 1-position) and 2) cyclohexyl derivatives (indicated by a wavy line at the 1-position). The structures include various functional groups, heterocycles, and substituents.

40

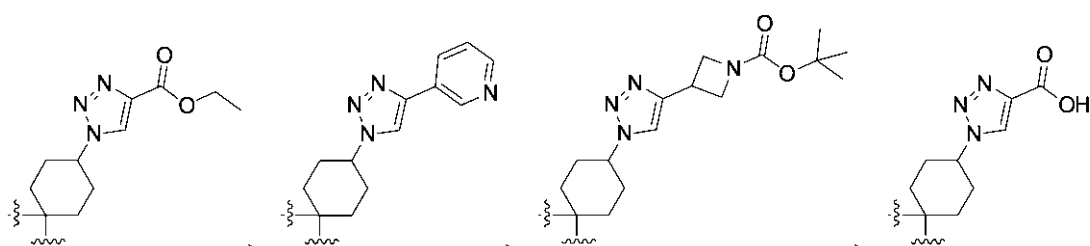
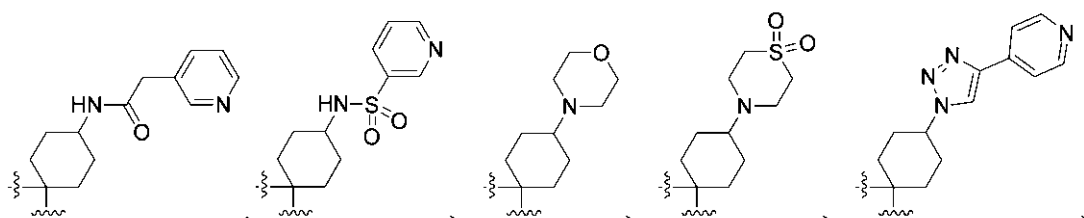
【化 6】



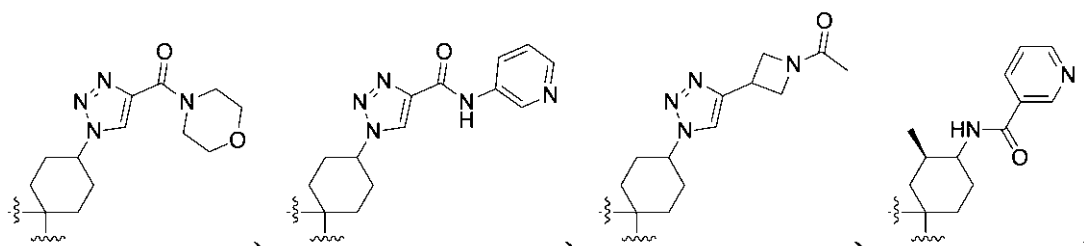
10



20

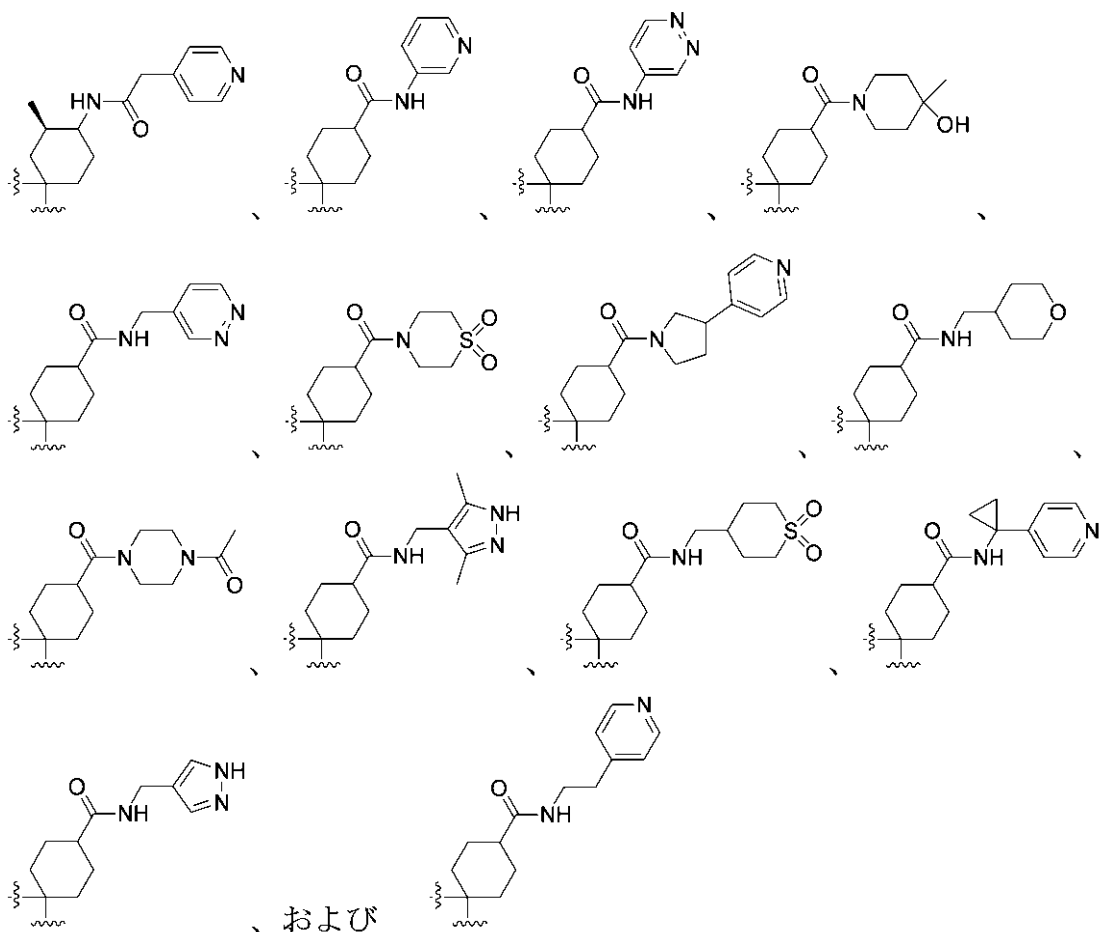


30



40

【化 7】



10

20

から選択される、請求項5記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

R^3 および $R^{3'}$ が、独立して、水素、ハロ、 N_3 、CN、 $-O$ (フェニル)、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである、請求項5記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

30

【請求項 10】

R^3 がハロであり、かつ $R^{3'}$ が水素である、請求項5記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

請求項1～10のいずれか一項に記載の1以上の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含んでいる、医薬組成物。

【請求項 12】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体または医薬的に許容される塩を含む、自己免疫疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害ならびに癌から選択される疾患または障害を、診断、予防または治療するための剤。

40

【請求項 13】

疾患または障害が、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症から選択される、請求項12記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

(関連出願の相互関係)

本出願は、2014年1月6日に提出された米国仮出願番号第61/923,906号の優先権の利益を主張するものであり、出典明示によりその全てを本明細書に組み込む。

【背景技術】

【0002】

(発明の分野)

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

10

【0003】

(発明の背景)

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

【0004】

ROR は、幾つかの組織、例えば胸腺、腎臓、肝臓および筋肉で発現している。ROR の2つのアイソフォーム：ROR 1およびROR 2(各々、ROR およびROR tとしても知られている)が同定されている。例えば、非特許文献5；非特許文献6；および非特許文献7を参照されたい。ROR tの発現は、リンパ系細胞型、例えば、CD4⁺CD8⁺胸腺細胞、IL-17産生Tヘルパー(Th17)細胞、リンパ系組織誘導細胞(LTi)および 細胞に限定されている。ROR tは、リンパ節およびパイエル板の発達、ならびにTh17、 およびLTi細胞の正常な分化にとって必須である。例えば、非特許文献3；非特許文献8；非特許文献9；非特許文献10；および非特許文献11を参照されたい。

20

【0005】

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

30

【0006】

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

40

【0007】

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

【0008】

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

50

【 0 0 0 9 】

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

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 非特許文献 1 】 Dussault et al. in Mech. Dev. (1998) vol. 70, 147-153 10

【 非特許文献 2 】 Andre et al. in EMBO J. (1998) vol. 17, 3867-3877

【 非特許文献 3 】 Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373

【 非特許文献 4 】 Jetten in Nucl. Recept. Signal.(2009) vol. 7, 1-32

【 非特許文献 5 】 Hirose et al. in Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) vol. 205, 1976-1983

【 非特許文献 6 】 Oritz et al. in Mol. Endocrinol. (1995) vol. 9, 1679-1691

【 非特許文献 7 】 He et al. in Immunity (1998) vol. 9, 797-806

【 非特許文献 8 】 Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133

【 非特許文献 9 】 Eberl et al. in Nat. Immunol.(2004) vol. 5, 64-73

【 非特許文献 1 0 】 Ivanov et al. in Semin. Immunol. (2007) vol. 19, 409-417 20

【 非特許文献 1 1 】 Cua and Tato in Nat. Rev. Immunol.(2010)vol. 10, 479-489

【 非特許文献 1 2 】 Marks and Craft in Semin. Immunol. (2009) vol. 21, 164-171

【 非特許文献 1 3 】 Lock et al. in Nat. Med. (2002) vol. 8, 500-508

【 非特許文献 1 4 】 Tzartos et al. in Am. J. Pathol. (2008) vol. 172, 146-155

【 非特許文献 1 5 】 Kotake et al. in J. Clin. Invest. (1999) vol. 103, 1345-1352

【 非特許文献 1 6 】 Kirkham et al. in Arthritis Rheum.(2006) vol. 54, 1122-1131

【 非特許文献 1 7 】 Lowes et al. in J. Invest. Dermatol.(2008) vol. 128, 1207-1211

【 非特許文献 1 8 】 Leonardi et al. in N. Engl. J. Med. (2012) vol. 366, 1190-1199

【 非特許文献 1 9 】 Fujino et al. in Gut (2003) vol. 52, 65-70

【 非特許文献 2 0 】 Seiderer et al. in Inflamm. Bowel Dis. (2008) vol.14, 437-445 30

【 非特許文献 2 1 】 Wong et al. in Clin. Exp. Immunol. (2001) vol. 125, 177-183

【 非特許文献 2 2 】 Agache et al. in Respir. Med. (2010) 104 : 1131-1137

【 非特許文献 2 3 】 Hu et al. in Ann. N.Y. Acad. Sci. (2011) vol. 1217, 60-76

【 非特許文献 2 4 】 Yang et al. in Immunity(2008) vol. 28, 29-39

【 非特許文献 2 5 】 Pantelyushin et al. in J. Clin. Invest. (2012) vol. 122, 2252-2256

【 非特許文献 2 6 】 Leppkes et al. in Gastroenterology (2009) vol. 136, 257-267

【 非特許文献 2 7 】 Tilley et al. in J. Immunol. (2007) vol. 178, 3208-3218

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

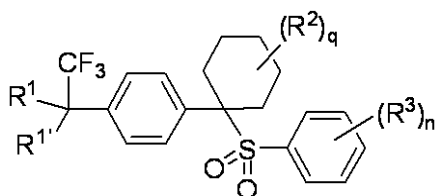
40

【 0 0 1 1 】

(発明の概要)

一態様において、本発明は、式(I)：

【 化 1 】



50

[式中、全ての置換基は本明細書において定義される]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。本発明は、その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む。

【 0 0 1 2 】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、式(1)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物を含む。

【 0 0 1 3 】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、細胞を、有効量の式(1)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする、細胞内のROR 作用に拮抗するための方法を含む。この態様は、インビトロまたはインビボで行われ得る。

10

【 0 0 1 4 】

別の態様において、本発明は、ROR により調節される疾患または障害に罹患している患者を治療するための方法を含んでおり、前記方法は、本明細書に記載したとおり、治療上有効な量の式(1)の化合物、立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を、対象に投与することを特徴とする。

【 0 0 1 5 】

別の態様において、本発明は、対象における炎症性疾患または障害、自己免疫疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および/または癌から選択される疾患または障害を治療するための方法を含んでおり、前記方法は、本明細書に記載したとおり、治療上有効な量の式(1)の化合物または立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を患者に投与することを特徴とする。

20

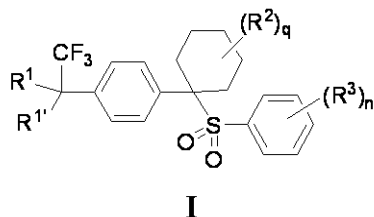
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 6 】

(発明の詳細な説明)

一態様において、本発明は、式(1)：

【 化 2 】



30

[式中、

R¹およびR^{1'}は、各々独立して、水素、ハロ、CF₃、OCF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR^{1'1}R^{1'1}、-(CH₂)_rC(O)NR^{1'1}R^{1'1}、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^{1'1}R^{1'1}、-S(O)_pNR^{1'1}R^{1'1}、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

40

R²は、各々独立して、水素、=O、-(CH₂)_rOR^{2b}、-(CH₂)_rC(O)R^{2b}、-(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}、-(CH₂)_rOC(O)NR^{1'1}R^{1'1}、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)NR^{1'1}R^{1'1}、-(CH₂)_rNR^{1'1}R^{1'1}、-NR^{2b}S(O)_pR^c、-(CH₂)_rNR^{2b}S(O)_pNR^{1'1}R^{1'1}、C₁₋₆アルキル、0~3つのR^{2a}で置換された-(CH₂)_r-3~10員炭素環または0~3つのR^{2a}で置換された-(CH₂)_r-4~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；または、1つのR²は、隣接する炭素上にあるR²と共に一緒になって、0~3つのR^{2a}で置換された縮合環を形成しており、該縮合環は、0~3つのR^{2a}で置換された3~1

50

0員炭素環または0～3つの R^{2a} で置換された4～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択され；

R^{2a} は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bS(O)_pR^c$ 、0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3～14員炭素環または0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2b} は、各々独立して、水素、 CF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^{1d}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^{1c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bS(O)_2R^c$ 、0～2つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3～14員炭素環、または0～2つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2c} は、各々独立して、水素、0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～3つの R^a で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0～3つの R^a で置換された C_{6-10} アリールまたは0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2d} は、各々独立して、水素、0～2つの R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0～2つの R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは0～2つの R^a で置換された $(CH_2)_r$ -フェニル、0～3つの R^a で置換された5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび S から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^3 は、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 $-(CH_2)_rOR^{3b}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、0～3つの R^{3a} で置換された C_{1-6} アルキルおよび0～3つの R^{3a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル；0～3つの R^a で置換された4～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択されるか、あるいは、1つの R^3 は、隣接する原子上に位置する第2の R^3 と共に、それらに結合している炭素原子と一緒にあって、5～7員炭素環または5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)を形成し、これらは各々所望により0～3つの R^{3a} で置換されていてもよい；

R^{3a} は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bS(O)_pR^c$ 、0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3～14員炭素環または0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{3b} は、各々独立して、水素、 CF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^{1d}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^{1c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bS(O)_2R^c$ 、0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3～14員炭素環または0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{11} は、各々独立して、水素、0～3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3つの R^f で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0～3つの R^d で置換された $-(CH)_r$ -フェニルまたは0～3つの R^d で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であるか；または、

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

10

20

30

40

50

子を含んでいる)を形成しており；

R^a は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-3\sim 14$ 員炭素環、または0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^b は、各々独立して、水素、0～3つの R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つの R^d で置換された $-(CH_2)_r-6\sim 10$ 炭素環であり；

R^c は、各々独立して、0～3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキルまたは0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^d は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^e$ 、 CO_2R^e 、 $-NR^eSO_2R^e$ 、 SO_2R^e 、0～3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^f で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルまたは0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r-5\sim 7$ 員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^e は、各々独立して、水素、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

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

R^f は、各々独立して、所望により置換されていてもよい $-(CH_2)_r-5\sim 10$ 員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであって、各基は、所望により、ハロ、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてもよく；

q および n は、独立して0、1、2および3から選択され；

p は、0、1または2であり；ならびに

r は、0、1、2、3または4である]

あるいは、その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0017】

別の態様において、 R^{11} が CF_3 である、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0018】

別の態様において、 R^1 が、ハロ、0～3つの R^{1a} で置換されたフェニルまたは0～3つの R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキルであり； R^{1a} が、各々独立して、水素、 CF_3 、ハロ、0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_rOR^b$ および0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルである、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0019】

別の態様において、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される： $(CH_2)_rOR^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)OR^{2b}$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^{2b}C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、0～3つの R^{2a} で置換された $-(CH_2)_r-4\sim 10$ 員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、および $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)；または、1つの R^2 は、隣接する炭素上の R^2 と共に一緒になって、0～3つの R^{2a} で置換された縮合環を形成しており、該縮合環は、0～3つの R^{2a} で

10

20

30

40

50

置換された4~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択される；

R^{2a}は、水素、NR¹¹R¹¹、または0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキルであり；

R^{2b}は、水素、(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^aで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^aで置換された5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり；

R^{2c}は、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、0~3つのR^aで置換されたC₆₋₁₀アリールまたは0~3つのR^aで置換された5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^{2d}は、各々独立して、水素、0~3つのR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C(O)NR¹¹R¹¹、0~2つのR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル(好ましくは、シクロアルキルは、0~2つのR^dで置換されたシクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルである)、0~2つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルまたは0~3つのR^aで置換された5~10員ヘテロ環(N、O、およびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)(好ましくは、該ヘテロ環は、フリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、アジリジニル、ピロリジニル、ピリジルまたはベンゾイソチアゾリルであり、各々0~3つのR^aで置換されている)。

【0020】

別の態様において、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される：ここで、

R³は、水素、ハロ、N₃、CN、OR^{3b}、-NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、0~3つのR^{3a}で置換されたC₁₋₆アルキルまたは0~3つのR^{3a}で置換されたC₃₋₁₀シクロアルキルであり；

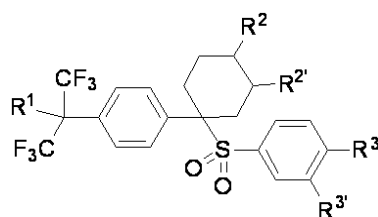
R^{3a}は、各々独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルケニル、0~3つのR^aで置換されたC₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-3~14員炭素環、0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5-7員ヘテロアリール(炭素原子と、N、SまたはOから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)または0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環(炭素原子と、N、OおよびS(O)_pから選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；ならびに

R^{3b}は、各々独立して、水素、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキルまたは0~3つのR^aで置換されたフェニルである。

【0021】

別の態様において、以下の式：

【化3】



[式中、

R¹は、水素、CF₃、ハロ、0~3つのR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、-(CH₂)_rOR^bおよび0~3つのR^aで置換された-(CH₂)_r-フェニルであり；

R²およびR^{2'}は、各々独立して、水素、=O、-(CH₂)_rOR^{2b}、-(CH₂)_rC(O)R^{2b}、-(CH₂)_rOC(O)OR^{2b}、-(CH₂)_rOC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)R^{2c}、-(CH₂)_rNR^{2b}C(O)OR^{2c}、-(CH₂)_rNR¹

10

20

30

40

50

R^{11} 、 $-NR^{2b}S(O)_pR^c$ 、0～3つの R^{2a} で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、O、および $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択されるか；または、1つの R^2 は、隣接する炭素原子上の R^2 と共に一緒になって、0～3つの R^{2a} で置換された縮合環を形成しており、該縮合環は、0～3つの R^{2a} で置換された4～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)から選択される；

R^{2a} は、水素、 $NR^{11}R^{11}$ または0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^{2b} は、水素、0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^a で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0～3つの R^a で置換された5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)、または0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルであり；

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

R^{2d} は、各々独立して、水素、0～3つの R^d で置換された C_{1-6} アルキル(Me)、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0～2つの R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または0～2つの R^a で置換された $(CH_2)_r$ -フェニル、0～3つの R^a で置換された5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび S から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^3 および $R^{3'}$ は、独立して、水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3つの R^{3a} で置換された C_{1-6} アルキルまたは0～3つの R^{3a} で置換された C_{3-10} シクロアルキルであり；

R^{3a} は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rO$ R^b 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3つの R^a で置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -3～14員炭素環または0～3つの R^a で置換された $-(CH_2)_r$ -5～10員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

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

R^{11} は、各々独立して、水素、0～3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3つの R^f で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0～3つの R^d で置換された $-(CH)_r$ -フェニルまたは0～3つの R^d で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^a は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0～3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルケニル、0～3つの R^a で置換された C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r$ -3～14員炭素環、または0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^b は、各々独立して、水素、0～3つの R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3つの R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -5～7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1～4個のヘテロ原子を含んでいる)または0～3つの R^d で置換された $(CH_2)_r$ -6～10炭素環であり；

R^c は、各々独立して、0～3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} シクロアルキル、0～3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルであるか、または

10

20

30

40

50

R^d は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)R^c$ 、 CO_2R^c 、 $-NR^eSO_2R^c$ 、 SO_2R^c 、0~3つの R^f で置換された C_{1-6} アルキル、0~3つの R^f で置換された C_{3-6} シクロアルキル、0~3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルまたは0~3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -5~7員ヘテロ環(炭素原子と、N、Oおよび $S(O)_p$ から選択された1~4個のヘテロ原子を含んでいる)であり；

R^e は、各々独立して、水素、 $C(O)NR^fR^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび0~3つの R^f で置換された $-(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R^f は、各々独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 OH 、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 または $O(C_{1-6}$ アルキル)であるか；または

R^f は、各々独立して、所望により置換されていてもよい $-(CH_2)_r$ -5~10員のヘテロアリアル(炭素原子と、N、O、および $S(O)$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいる)、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は、所望により、ハロ、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてもよく；

p は、0、1または2であり；ならびに

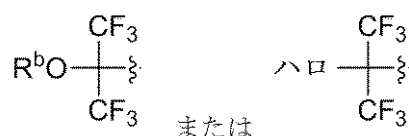
r は、0、1、2、3、または4である]

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

【0022】

別の態様において、 R^1 が、

【化4】



である、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

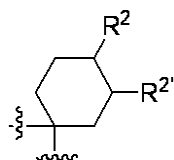
【0023】

別の態様において、 $R^{2'}$ が水素である、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0024】

別の態様において、

【化5】

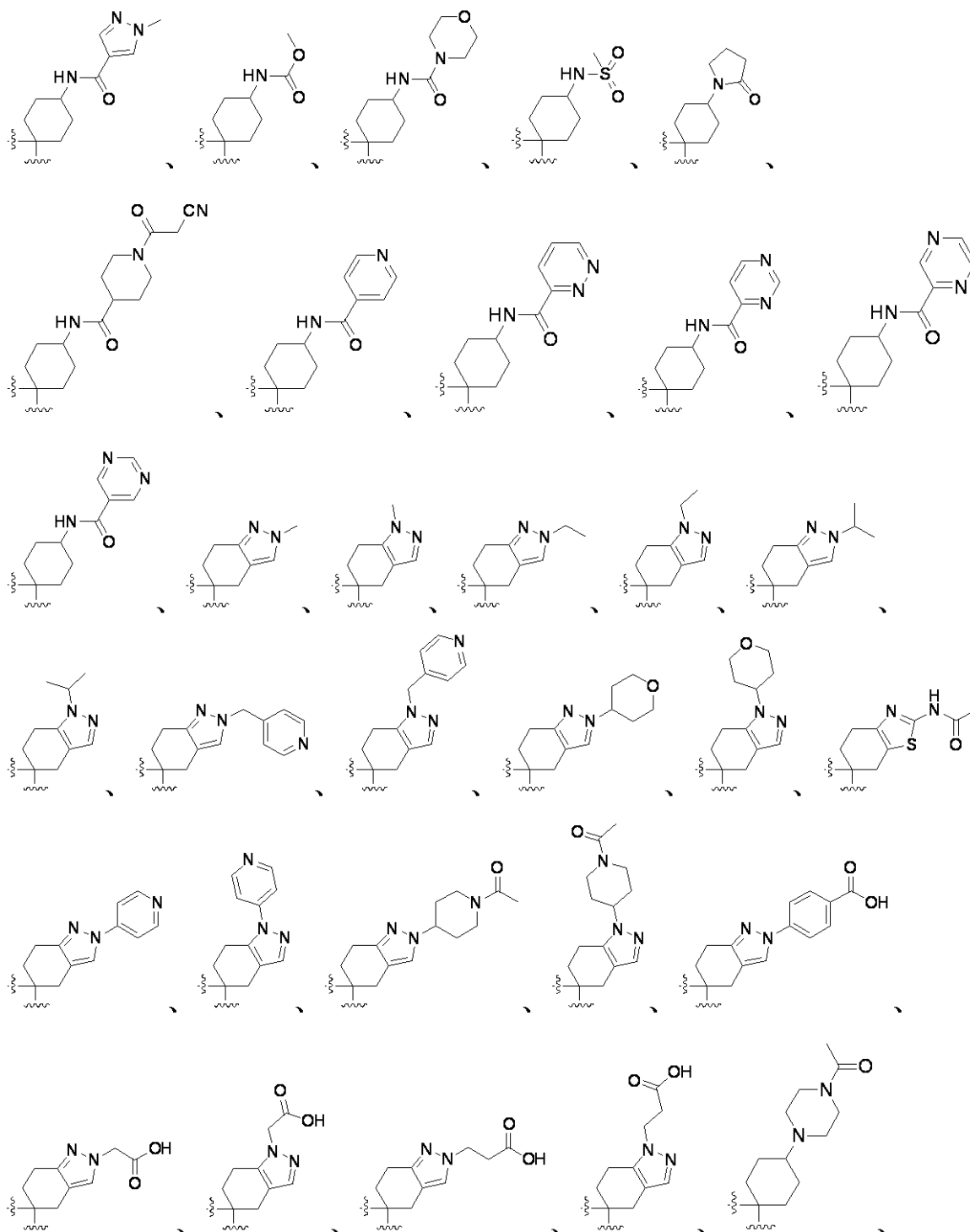


が、

[illegible]

30

【化 7】



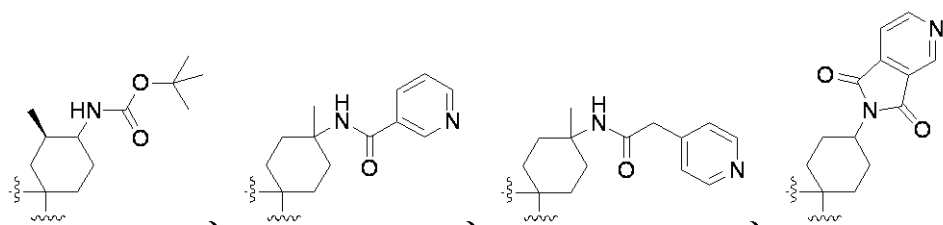
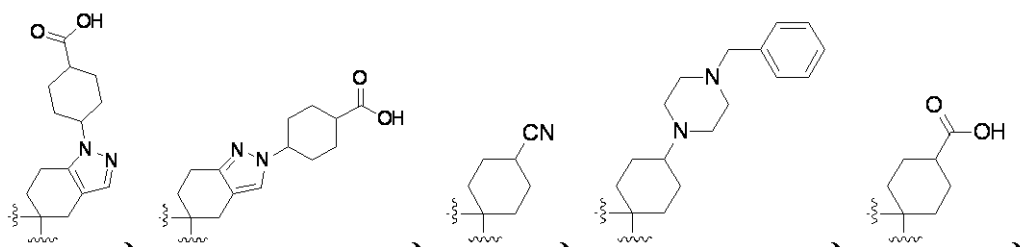
10

20

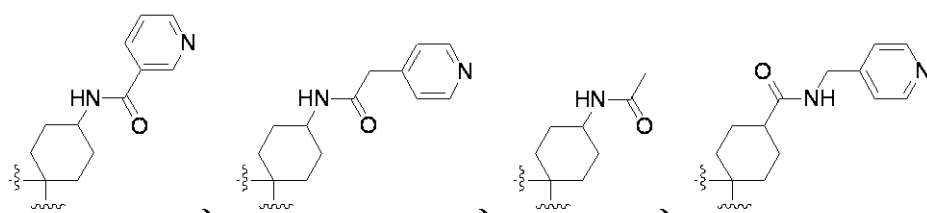
30

40

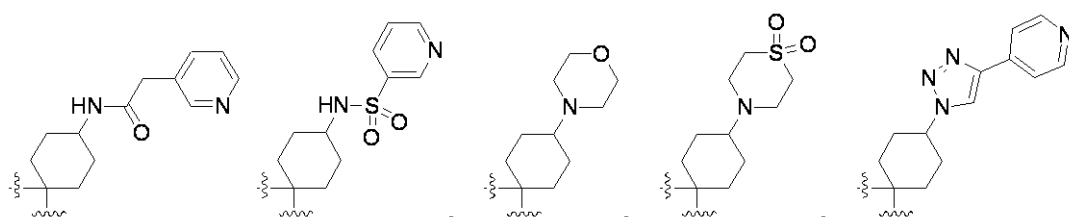
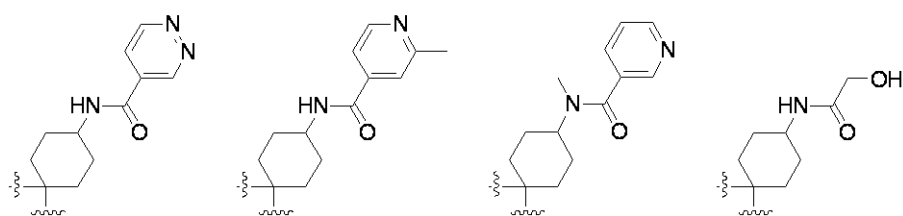
【化 8】



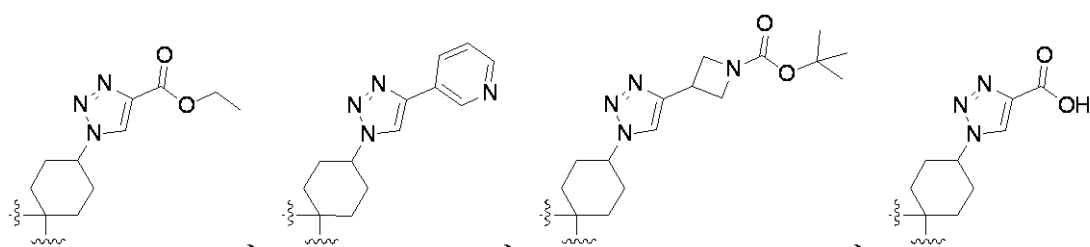
10



20

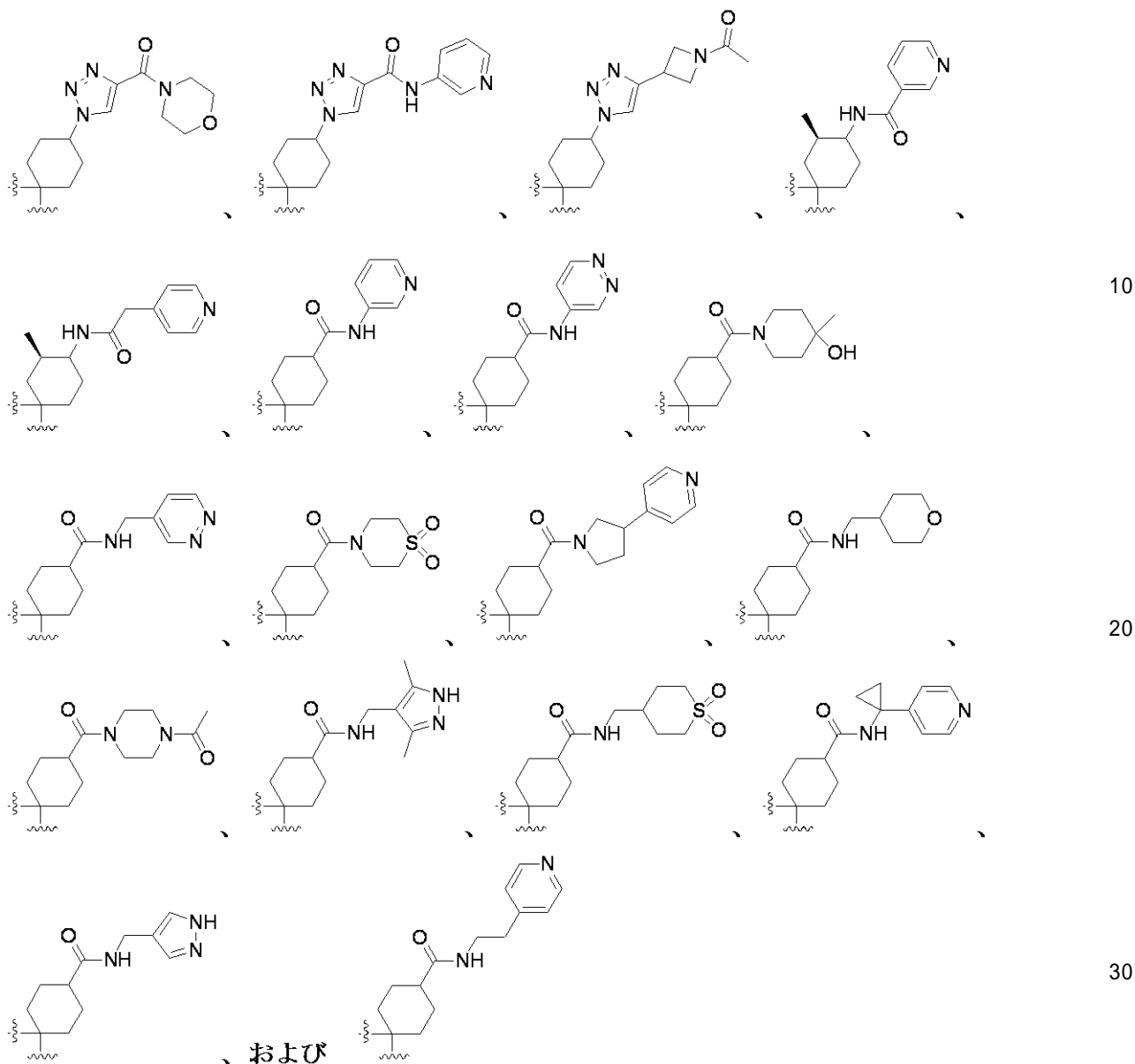


30



40

【化 9】



から選択される、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0025】

別の態様において、 R^3 がハロであり、かつ $R^{3'}$ が水素である、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。

【0026】

別の態様において、 R^3 および $R^{3'}$ が、独立して、水素、ハロ、 N_3 、CN、 $-O$ (フェニル)、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである、式(1)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供される。好ましくは、 R^3 が、F、H、OMe、 NH_2 、 N_3 、CN、OPh、シクロプロピルまたは CH_3 であり、かつ $R^{3'}$ が水素である。より好ましくは、 R^3 がFであり、かつ $R^{3'}$ が水素である。

【0027】

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

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

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

10

【0031】

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

【0032】

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

【0033】

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

20

【0034】

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

【0035】

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

30

【0036】

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

40

【0037】

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

50

【 0 0 3 8 】

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

【 0 0 3 9 】

当該分野にて使用される慣習によれば、

【 化 1 0 】



10

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

【 0 0 4 0 】

2つの文字または記号の間がないダッシュ記号「 - 」は、ある置換基の結合点を示すのに使用される。例えば、-CONH₂は炭素原子を介して結合する。

【 0 0 4 1 】

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

20

【 0 0 4 2 】

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

【 0 0 4 3 】

本明細書で用いられるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図とする。例えば、「C₁₋₁₀アルキル」(またはアルキレン)は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉およびC₁₀アルキル基を含むことを意図とする。また、例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1~6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、置換されていないか、あるいはその複数の水素が別の化学基で置き換えられるように置換され得る。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)等が挙げられる。

30

【 0 0 4 4 】

「アルケニル」または「アルケニレン」には、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所に起こり得る直鎖または分岐鎖のいずれかの立体配置ならびに1以上の炭素-炭素の二重結合を有する炭化水素を包含することを意図される。例えば、「C₂₋₆アルケニル」(またはアルケニレン)は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を包含することが意図される。アルケニルの例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが包含されるが、これに限定されるものではない。

40

【 0 0 4 5 】

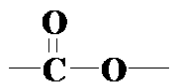
「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿ったあらゆる安定な箇所に起こり得

50

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

【0046】

当業者は、記号表示「 CO_2 」が本明細書で使用される場合、これは、基
【化11】



10

を指すことが意図されることは理解されよう。

【0047】

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

20

【0048】

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

【0049】

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

30

。「低級アルコキシ」は、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基をいう。

【0050】

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

【0051】

本明細書において言及されるように、「置換される」なる語は、指定された原子または基上の1または複数の水素原子が置き換えられることを意味するが、但し提示された原子の正常な価数が超えることはない。置換基がオキソまたはケト(即ち、=O)である場合、前記原子上の2つの水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族の基上には存在しない。特段の記載が無ければ、置換基は、コア構造のなかで名付けられる。例えば、(シクロアルキル)アルキルが、可能な置換基として挙げられる場合、この置換基のコア構造との結合点は、アルキル基部分の内にあると理解されるべきである。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合(例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$)である。

40

【0052】

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

50

【 0 0 5 3 】

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

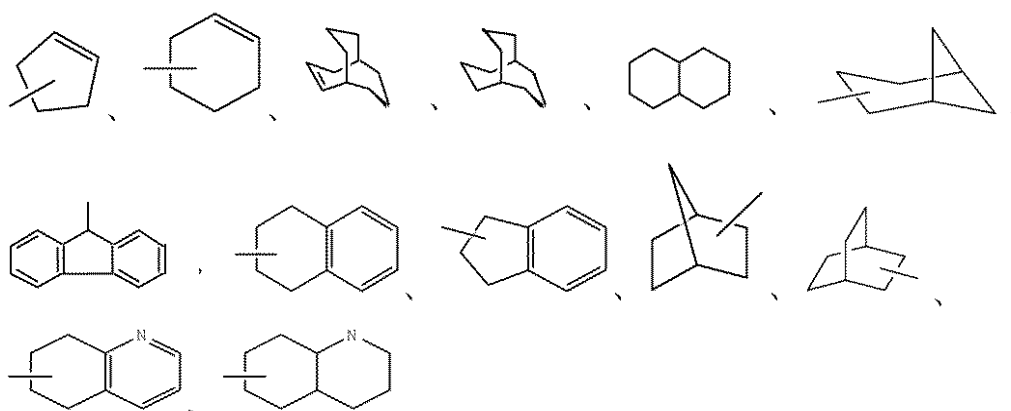
【 0 0 5 4 】

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

【 0 0 5 5 】

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

【 化 1 2 】



などが挙げられ、これは所望により環の利用可能な任意の原子で置換されていてもよい。

【 0 0 5 6 】

好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび

【化 1 3】



である。

【 0 0 5 7】

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

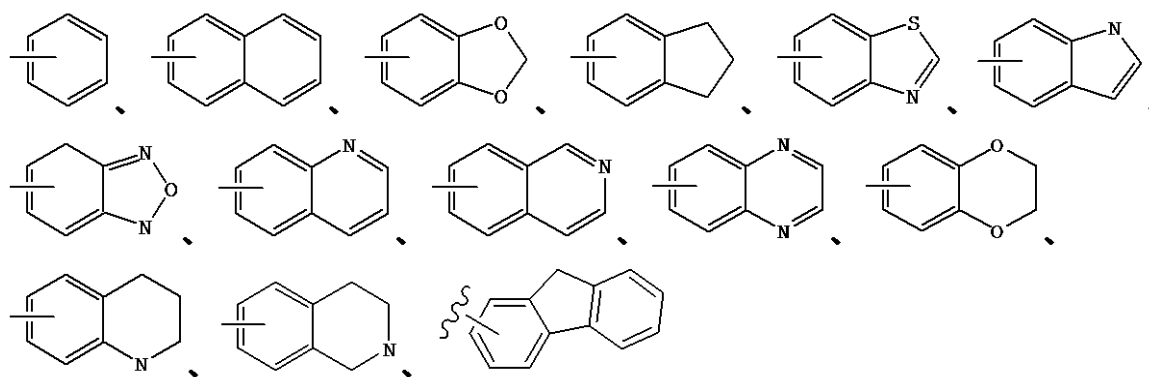
用語「ハロアルキル」は、1以上のハロ置換基を有する置換されたアルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」は、モノ、ジおよびトリフルオロメチルを含む。

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

【 0 0 5 8】

従って、アリール基の例示には、

【化 1 4】



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

【 0 0 5 9】

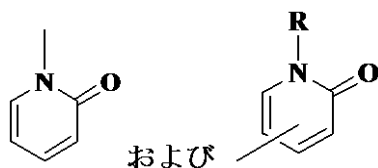
用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環の」または「ヘテロサイクリル」は、互換的に使用され得て、かつ置換および非置換3~7員単環式基、7~11員二環式基および10~15員三環式基を指し、この少なくとも1つの環は、少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有しており、前記ヘテロ原子含有環は、O、SおよびNから選択される1、2または3つのヘテロ原子を有しているのが好ましい。ヘテロ原子を含有するかかる基の各環は、1または2つの酸素または硫黄原子、および/または1~4個の窒素原子を含有し得るが、但し、各環内のヘテロ原子の全数は、4またはそれ以下であって、さらに該環が少なくとも1つの炭素原子を含有するものとする。窒素および硫黄原子は、所望により酸化されていてもよく、また窒素原子は、所望により四級化されていてもよい。二環式および三環式基を完成させる縮合環は、炭素原子のみを含有しており、飽和、部分飽和または完全不飽和であってもよい。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子で結合され得る。本明細書で使用されるとおり、用語「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」および「ヘテロサイクリル」は、下記に定義されるような「ヘテロアリール」基を包含する。

【 0 0 6 0】

ヘテロアリール基に加えて、以下に記載されるとおり、単環式ヘテロ環基の例示は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、

2-オキサゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアモルホリニル スルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロシクロ基の例示には、キヌクリジニルが挙げられる。追加の単環式ヘテロサイクリル基には、

【化 1 5】



が挙げられる。

【0061】

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

【0062】

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

【0063】

二環式のヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、イндаゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどが挙げられる。

【0064】

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

【0065】

式Iの化合物において、好ましいヘテロアリール基には、

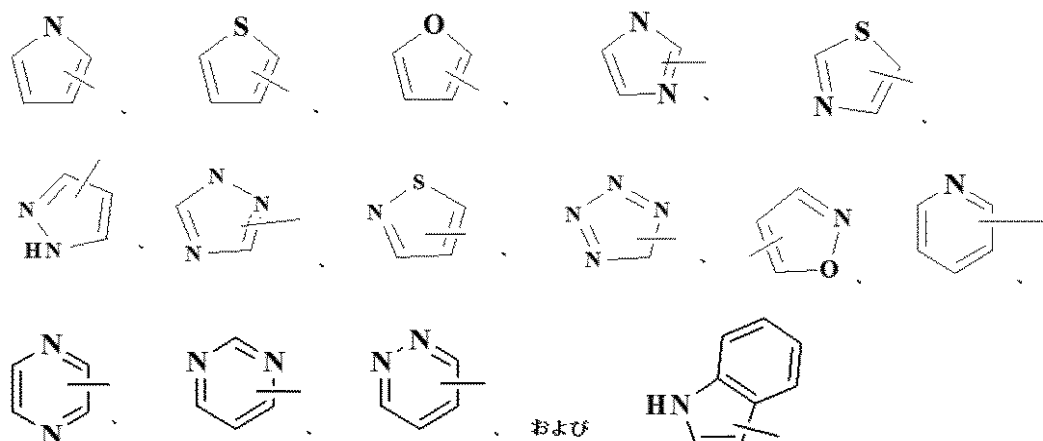
10

20

30

40

【化 16】



10

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

【0066】

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

20

【0067】

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

30

【0068】

「ヘテロ原子」なる用語は、酸素、硫黄および窒素を包含する。

【0069】

本明細書に使用される用語「不飽和」は、環または基を言い、前記環または基は、完全に不飽和または部分的に不飽和であり得る。

40

【0070】

明細書を通して、その基および置換基は、安定な成分および化合物、ならびに医薬的に許容される化合物として有用な化合物および/または医薬的に許容される化合物を製造する際に有用な中間体化合物を提供するように当業者により選択され得る。

【0071】

式Iの化合物は、遊離形態において存在し得るか(イオン化がない)、または本発明の範囲内にある塩を形成し得る。別段の記載が無い限り、本願化合物に関する言及は、遊離形態およびその塩に関する参照を包含すると理解される。用語「塩(複数含む)」は、無機お

50

よび/または有機酸および塩基と形成される酸性塩および/または塩基性塩を意味する。さらに、用語「塩(複数可)」は、例えば、式(1)の化合物が、塩基性部分(例えばアミンまたはピリジンもしくはイミダゾール環)および酸性部分(例えばカルボン酸)の両方を含む場合には、両性イオン(内塩)を含みうる。医薬的に許容される(すなわち、無毒性で生理学的に許容される)塩は、例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に大きく関与しない許容される金属塩およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、製造中に用いることができる単離または精製工程において有用であり得るので、本発明の範囲であると考えられる。式(1)の化合物の塩は、例えば、媒体(例えば、塩を沈殿させるもの)または水性媒体中で、式(1)の化合物を、ある量の(例えば、同量の)酸または塩基と反応させて、次いで凍結乾燥させることによって、形成されうる。

10

【0072】

酸付加塩の例として、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸と形成されるもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩(camphorate)、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩(塩酸と形成される塩)、臭化水素酸塩(臭化水素と形成される塩)、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と形成される塩)、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と形成される塩)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩(例えば、本明細書に記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えばトシル酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

20

【0073】

塩基性付加塩の例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩;アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩;バリウム塩、亜鉛塩、およびアルミニウム塩;有機塩基(例えば、有機アミン)、例えばトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアピエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは同様の医薬的に許容されるアミン類との塩ならびにアミノ酸(例えば、アルギニン、リジンなど)との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、物質、例えば、ハロゲン化低級アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ブチル、および硫酸ジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ハロゲン化アラルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)などで四級化されうる。好ましい塩には、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が含まれる。

30

40

【0074】

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

【0075】

本明細書で用いる「医薬的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性塩もしくは塩基性塩を製造することにより修飾される開示された化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩もしくは有機酸塩;カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩もしくは有機塩;などが挙げられる。

50

医薬的に許容される塩には、例えば無毒の無機酸または有機酸から形成された親化合物の、通常の無毒の塩または四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような通常の無毒の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などといった無機酸由来のもの；ならびに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などといった有機酸から製造された塩が含まれる。

【0076】

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

【0077】

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

【0078】

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

【0079】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた含まれる。用語「プロドラッグ」とは、患者への投与により、代謝過程または化学過程により化学変換を受けて、式Iの化合物および/またはその塩および/または溶媒和物を提供する化合物を表す。インビボで変換されて、生物学的に活性な剤(即ち、式Iの化合物)を提供するあらゆる化合物は、本発明の範囲内のプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式Iの化合物それ自体となることによりプロドラッグとしての機能を果たす生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下において起こるため、かかるプロドラッグは、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、該エステル自体が活性である場合、または加水分解が血中で起こる場合に用いられ得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例示には、 C_{1-6} アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル、例えばアセトキシメチル、ピパロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、例

例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)-メチルおよびその他の公知の生理学的に加水分解可能なエステル、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野で用いられる生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。かかるエステルは、当分野で周知の一般的技法により製造することができる。

【0080】

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

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier(1985)およびWidder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112 : 309-396, Academic Press(1985) ;
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers(1991) ; および
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8 : 1-38(1992)、この各々は出典明示により本明細書に組み込まれる。

【0081】

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

【0082】

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

【0083】

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

【0084】

これらの組成物は、医薬分野において周知の方法で製造され得て、そして局所または全身処置が望まれるかどうか、また治療される部位に依拠して、様々な経路により投与され得る。投与は、局所投与(例えば、鼻腔内、膈および直腸送達を含めた眼および粘膜への投与)、肺投与(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入、あるいは送気、例えばネブライザーによる；気管内、鼻腔内、経表皮および経皮)、経眼投与、経口投与または非経腸投与であってもよい。眼送達のための方法には、局所的投与(点眼)、結膜下、眼周囲または硝子体内の注射、バルーンカテーテルあるいは結膜嚢内に外科的に留置された眼挿入物による導入が挙げられ得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内の注射または点滴；あるいは脳内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボラス投与の形態であるか、または例えば連続注入ポンプであってもよい。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏剤、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液剤および散剤が挙げられ得る。従来の医薬用担体、水性、粉状または油状の基剤、増粘剤および同類のものが、必要とされるか、または好ましいかもしれない。

【0085】

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

10

【0086】

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

【0087】

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

20

【0088】

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

30

【0089】

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

40

【0090】

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

【0091】

50

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

【0092】

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

10

【0093】

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

20

【0094】

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

【0095】

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

30

【0096】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物において様々な医学的障害を予防、診断および治療するために有用である。化合物は、同一化合物の非存在下において、ROR 受容体と比較して、ROR 受容体に関連する1以上の活性を阻害または低下させるために使用される。従って、発明の一態様において、対象における自己免疫疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を治療する方法は、本明細書に記載したような、治療上有効な量の式(I)の化合物、立体異性体、N-オキシド、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物または医薬組成物を対象に投与することを特徴とする。例えば、L.A. Solt et al., "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology," Trends Endocrinol Metab., preprint available online July 11, 2012 at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104327601200092>

40

50

6; M.S. Maddur et al., "Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies," *Am. J. Pathol.* 2012 Jul;181(1):8-18;および A.M. Jetten, "Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism," *Nucl. Recept. Signal.* 2009;7:e003を参照されたい;これらは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。ある実施態様において、自己免疫疾患または障害は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬および乾癬性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患ならびに狼瘡から選択される。ある実施態様において、アレルギー性疾患または障害は、アレルギー性鼻炎および皮膚炎から選択される。ある実施態様において、代謝性疾患または障害は、肥満症、肥満症誘導性インスリン耐性およびII型糖尿病から選択される。

10

【0097】

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

【0098】

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

20

【0099】

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

【0100】

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

30

【0101】

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

【0102】

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

40

【0103】

別の実施態様において、疾患または障害は、乾癬性関節炎である。例えば、S.P. Raychaudhuriを参照されたい;これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に

50

、参照により本明細書に組み込まれる。

【0104】

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

【0105】

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

【0106】

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

【0107】

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

【0108】

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

【0109】

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

【0110】

ある実施態様において、治療上有効な量とは、1)疾患の予防；例えば、疾患、症状または障害に罹患しやすいが疾患の病理または症状を経験または示したことがない個体における疾患、症状または障害の予防；(2)疾患の阻害；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の阻害；または(3)疾患の寛解；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の寛解(即ち、病理および/または症状を好転させる)(例えば、疾患の重症度を低下させる)のために適切な量であり得る。

【0111】

本明細書において用いられる、用語「治療」または「治療する」は、(i)上記疾患状態を緩和すること、例えば疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体において、疾患、症状または障害を緩和すること(即ち、その病変および/または症状を好転または改善すること)、例えば疾患の重症度を低下させること；(ii)研究者、獣

10

20

30

40

50

医、医師またはその他の臨床医により求められる組織、体系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または薬物応答を誘発すること；または(iii)上記疾患状態を阻害すること；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害を阻害することを意味する。

【0112】

製造方法

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

【0113】

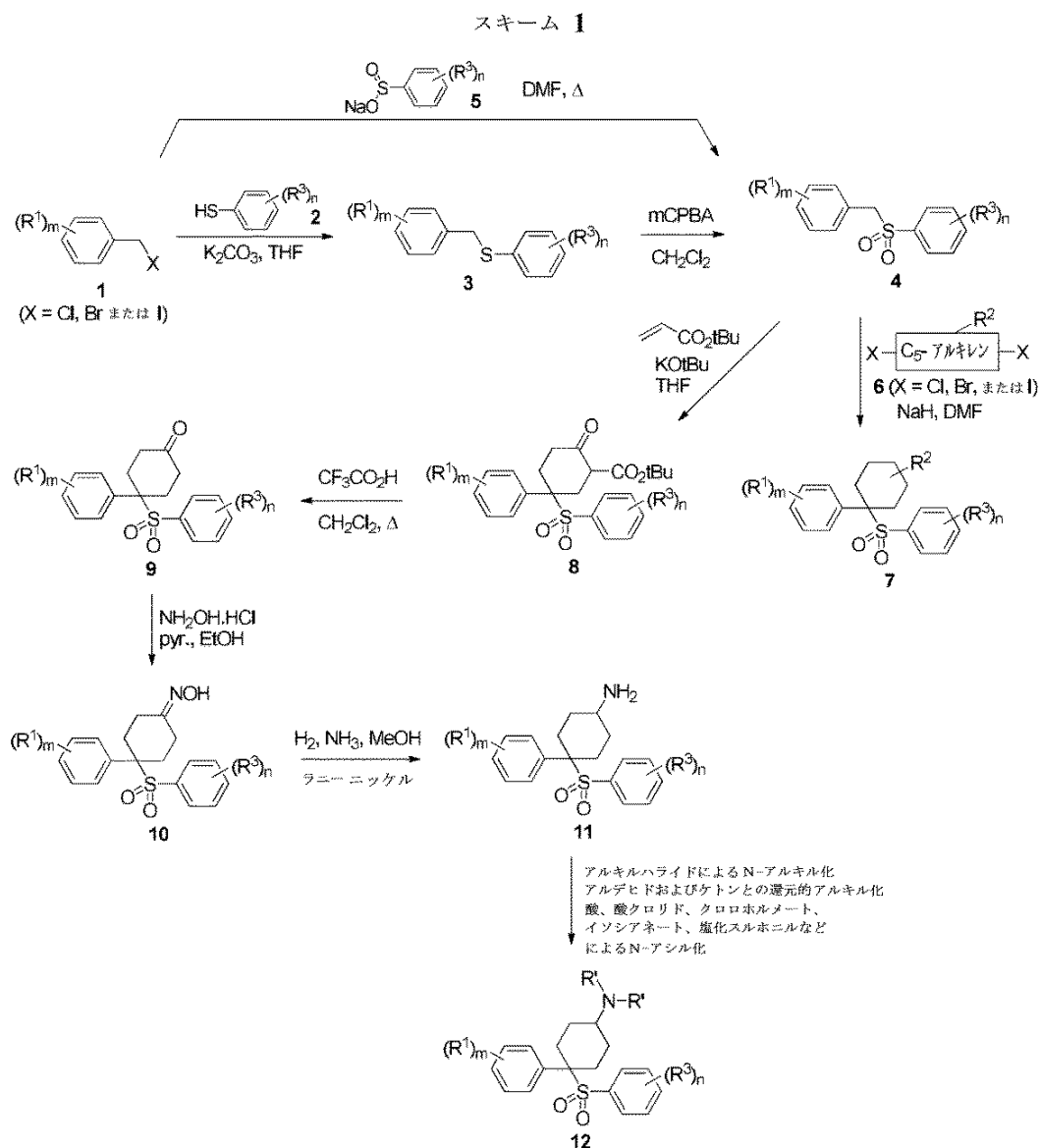
スキーム1は、シクロヘキサン誘導体7および12の一般的合成を図示する。適切に官能化されたベンジルハライド1は、溶媒中で、例えばテトラヒドロフラン、エタノールまたはN,N-ジメチルホルムアミド中で、塩基(例えば、炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウム)を用いて、官能基化されたチオフェノール2と反応して、スルフィド中間体3を提供することができる。3からスルホン4への酸化は、mCPBAまたは他の酸化剤、例えばオキシソンおよびタングステンナトリウムを用いて達成され得る。また、スルホン4は、溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中で、1をベンゼンスルフィン酸ナトリウム5で処理することにより、1ステップでも合成され得る。4を、塩基(例えば水素化ナトリウム)と共に、適切に官能化された1,5-ジ-ハロ-ペンタン6(ジクロロ、ジブromo、またはジヨード)で処理することにより、シクロヘキサン生成物7へと至り得る。別法として、塩基(例えば、カリウム tert-ブトキシド)を用いて、スルホン4は、ダブルマイケル付加により2当量のtert-ブチルアクリレートと反応させて、次いでディークマン縮合により、 α -ケトエステル8を得た。高温で、酸(例えば、トリフルオロ酢酸)を用いる処理により、tert-ブチルエステル加水分解、その後脱カルボキシル化を受けて、シクロヘキサノン9を得ることができる。ピリジン存在下で、9とヒドロキシルアミン塩酸塩との反応により、オキシム10を得ることができる。これを触媒として水素およびラネーニッケルを用いて、アミン11に変換できる。

【0114】

化合物11のアミン基は、様々な周知の変換を用いて官能化され、12を提供できる。これらの変換の例には、アルキルハライドおよび塩基(例えば、ヒューニツヒ塩基)とのアルキル化反応、アルデヒド/ケトンと還元試薬(例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム)の還元的アルキル化、活性化剤(例えば、BOPまたはHOBt/EDC)を用いるカルボン酸とのカップリング反応、ならびに酸塩化物、無水物、クロロホルムメート、イソシアネートおよび塩化スルホニルを用いる、他のアシル化反応が挙げられるが、これらに限定するものではない。11のシスおよびトランスアイソマーは、分離されて、個別に12へと進められ、最終生成物である12で分離され得る。

【0115】

【化 17】



スキーム2は、 R^1 が1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル基である一連のシクロヘキサンの合成を図示する。購入可能な1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オール(13)は、ラジカル開始剤としてAIBNを用いて、四塩化炭素還流の際に、N-ブロモスクシンイミドを用いて選択的にホウ素化され、プロミド14を提供することができる。溶媒中(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)において、14とベンゼンスルフィン酸ナトリウム5との反応により、スルホン生成物15へと至り得る。15中のヒドロキシル基は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中において臭化ベンジルおよび炭酸カリウムなどの条件を用いてベンジルエーテルとして保護され、16を提供できる。スキーム1について記述された条件に従って、スルホン15を、シクロヘキサノン18に変換して、次いで化合物7および12に類似の最終生成物を得ることができる。

【0116】

さらに、シクロヘキサノン18は、更なる多様性のための汎用中間体であり得る。例えば、エタノール中における水素化ホウ素ナトリウムとの還元により、アルコール19を提供でき、これを塩基(例えば、水素化ナトリウム)と共に R^3a-X ($X = -Cl, -Br$, または I)とアルキル化して、生成物20を得ることができる。別の例において、18をトリメチルフェニルアンモニウムトリプロミドで処理することにより、 α -プロモケトン21に至り得る。高温でチオウレアとその後反応させることにより、アミノチアゾール22を提供できる。シクロヘキ

10

20

30

40

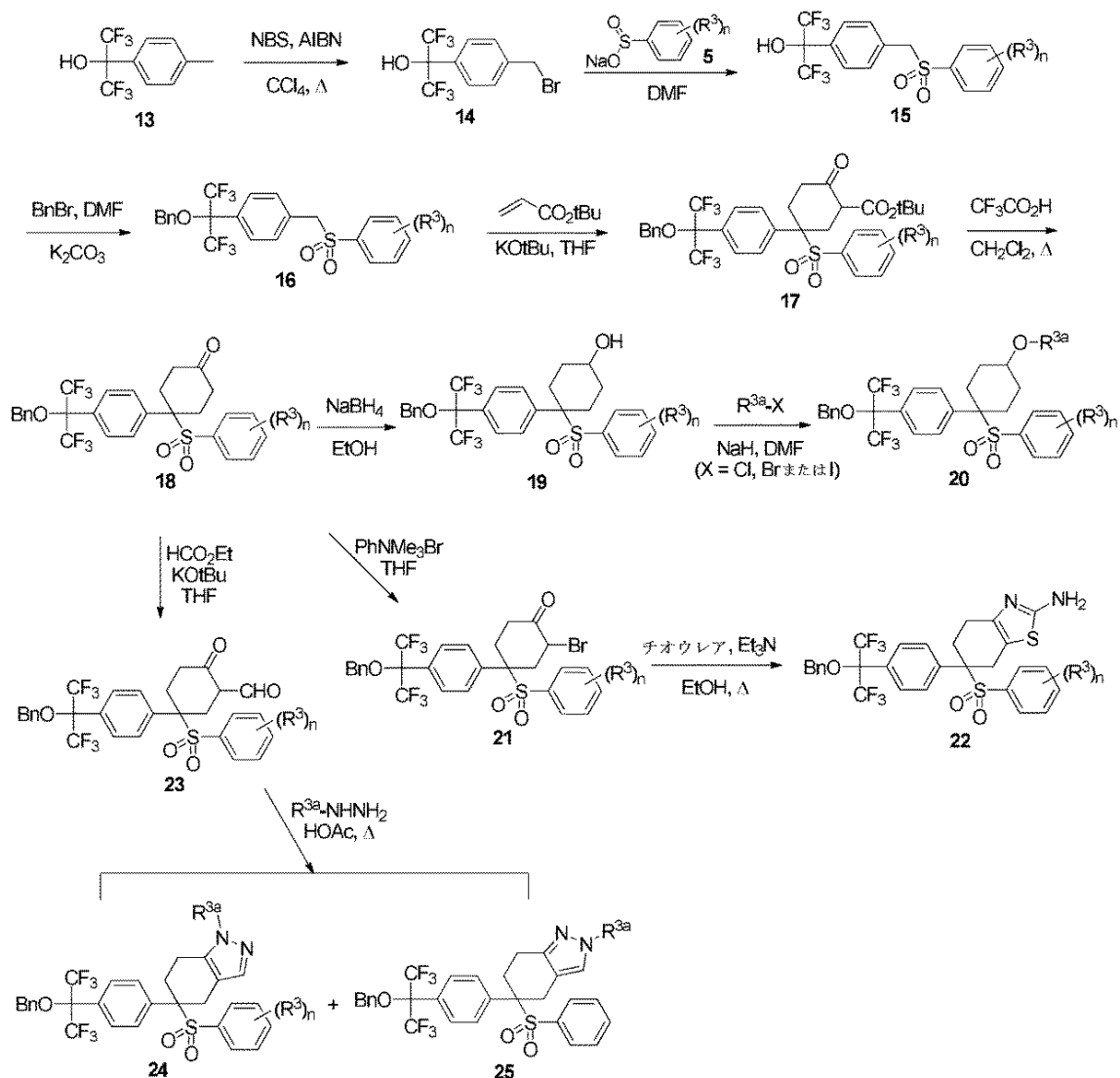
50

サノン18を、塩基(例えば、カリウム *t*-ブトキシド)を用いて、ギ酸エチルと反応させて、 α -ケトアルデヒド23を得ることができる。23を、高温で酢酸中にて適切なヒドラジン(R^{3a} -NHNH₂)で処理することにより、位置異性体ピラゾール24および25を提供できる。化合物20、22、24および25内のベンジルエーテル基は、水酸化パラジウム(II)が触媒する加水分解により解裂され、対応するアルコールを提供できる。

【 0 1 1 7 】

【 化 1 8 】

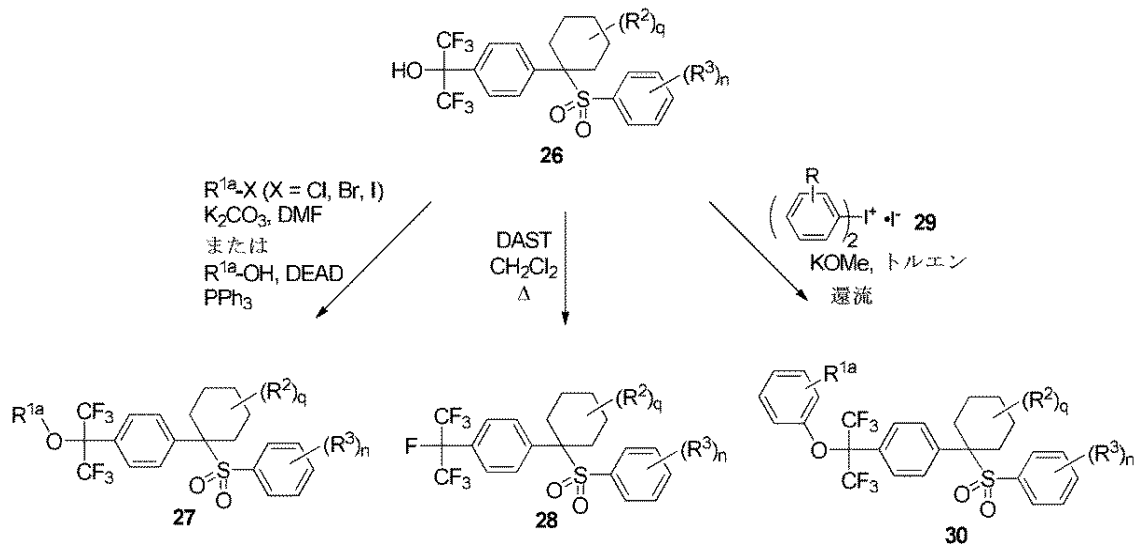
スキーム 2



スキーム1および2についての合成記述に従って製造された化合物26もまた、更なる誘導体化(スキーム3)のための有用な中間体である。例えば、それを、塩基性条件下(例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウム)において、 R^{1a} -ハライド(塩化物、フッ化物またはヨウ化物)でアルキル化して、27を得ることができる。別法として、化合物27を、ミツノブ条件(例えば、アゾジカルボキシレート(例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD))ならびにホスフィンリガンド(例えば、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィン)を含む)を用いて、26およびアルコール R^{1a} -OHから合成することができる。26中のヒドロキシル基も、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(DAST)を用いて、フルオロ基で置き換えて、パーフルオロイソプロピルアナログ28を得ることができる。さらに、26中のOH基を、塩基、例えばカリウムメトキシドまたは水素化ナトリウムを用いて、ジフェニルヨードニウムヨウ化物29でアリール化して、フェニルエーテル30を提供することができる

【 0 1 1 8 】
【 化 1 9 】

スキーム 3



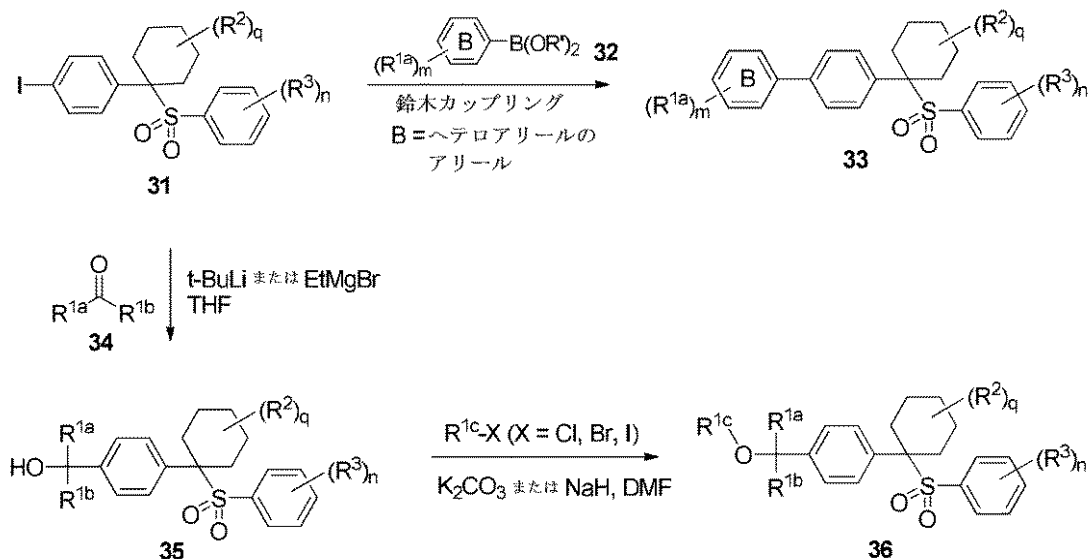
スキーム1に概説された手順から製造されたヨウ化物31は、33、35および36(スキーム4)を製造するための更なる誘導体化にとって有用な中間体でもある。それを、触媒(例えば、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)または $Pd(dppf)Cl_2$)を用いる周知の鈴木カップリング条件下において、アリール/ヘテロアリールボロン酸(またはエステル)32と反応させて、化合物33を得ることができる。また、スティルカップリング条件下において、ボロン酸32の代わりにアリール/ヘテロアリールスズを用いて化合物33を得ることもできる。ヨウ化物31は、tert-ブチルリチウムまたは臭化エチルマグネシウムで処理して、対応するアリールリチウムまたはアリールマグネシウム類を生成することができ、これをケトン34と反応させて、アルコール35を得ることもできる。化合物35は、順に、前記条件を用いて、エーテル36へと変換され得る。

【 0 1 1 9 】

スキーム4

【 化 2 0 】

スキーム 4



【 0 1 2 0 】

実施例

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

【 0 1 2 1 】

HPLC条件

条件A:

カラム: YMC Combiscreen ODS-A 4.6 x 50 mm(4 min.); 4分かけて0~100%溶媒Bの直線グラジエント(100%Bで1分保持する); 220 nmでUV可視化; 溶媒A = 10%MeOH, 90% H₂O, 0.2% H₃PO₄; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.2% H₃PO₄; 流速: 4 mL/min.

条件B:

カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 温度: 50 ; グラジエント: 3分かけて0~100%B、次いで100%Bにて0.75分保持; 流速: 1.11 mL/min.

条件C:

カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(0.05% TFAを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(0.05% TFAを含む); 温度: 50 ; グラジエント: 3分かけて0~100%B、次いで100%Bにて0.75分保持; 流速: 1.11 mL/min.

条件D:

カラム: XBridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(0.05% TFAを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(0.05% TFAを含む); グラジエント: 25分かけて10~100%B、次いで100%Bにて5分間保持; 流速: 1 mL/min.

条件E:

カラム: ZORBAX CN, 4.6 x 150 mm, 5 micron; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 25分かけて10~100%B、次いで100%Bにて5分間保持; 流速: 1 mL/min.

条件F:

カラム: SUNFIRE C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 micron; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(0.05% TFAを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(0.05% TFAを含む); グラジエント: 25分かけて10~100%B、次いで100%Bにて5分間保持; 流速: 1 mL/min.

条件G:

カラム: Ascentis Express C18(4.6X50)mm, 2.7 μm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸ア

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

条件H：

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

条件I：

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

10

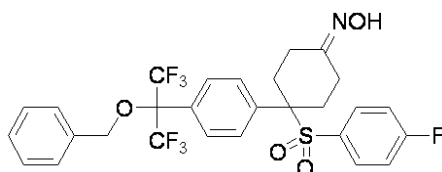
【 0 1 2 2 】

中間体1

2-(4-((1r,4r)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

工程A：4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノンオキシム

【化 2 1】



20

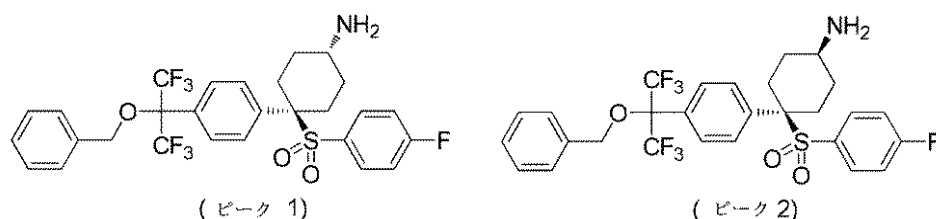
4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(1.2 g, 2.039 mmol, 実施例89の工程Fから製造)/エタノール(50 mL)の溶液に、室温で、ピリジン(0.379 mL, 4.69 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.213 g, 3.06 mmol)を加えた。得られる反応混合物を、80℃で1.5時間加熱した。混合物を、減圧下にて濃縮して、エタノールを除去した。残留物を、クロロホルム(25 mL)、水(20 mL)および1.5N HCl溶液(2 mL)に取り込んだ。有機層を、分離して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、粗製4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノンオキシム(1.0 g)を得た。

30

【 0 1 2 3 】

工程B：(1r,4r)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサニン、および(1s,4s)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサニン

【化 2 2】



40

粗製オキシム(1 g, 1.657 mmol)/乾燥MeOH(75 mL)に、室温で、アンモニア(メタノール中で2M 溶液, 0.828 mL, 1.657 mmol)およびラネーニッケル(1.065 g, 12.43 mmol)を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下(ブラダー)にて48時間攪拌して、1.5インチのセライトパッドを通して濾過した。このパッドを、3 x 100 mL メタノールで洗った。メタノール溶液を合わせて、減圧下でエバポレートして、粗生成物(1.1 g)のガム状液体を得た。

50

次いで、ジアステレオマーを、キラルSFC精製により分離して、(1r,4r)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミン(ピーク1, 250 mg, 0.422 mmol, 21%)および(1s, 4s)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミン(ピーク2, 200 mg, 0.337 mmol, 16%)を得た。

【0124】

(1r,4r)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミンの分析データ: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 7.60-7.32(m, 10H), 7.21(d, J = 4.0 Hz, 4H), 4.64(s, 2H), 2.72-2.55(m, 4H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.78(d, J = 13.2 Hz, 2H), 0.92-0.78(m, 2H).

10

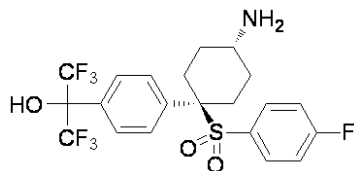
(1s,4s)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミンの分析データ: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 7.60-7.30(m, 10H), 7.27-7.21(m, 4H), 4.61(s, 2H), 2.73-2.59(m, 2H), 2.45-2.27(m, 2H), 2.00-1.88(m, 2H), 2.68-2.50(m, 2H), 0.92-0.78(m, 2H).

【0125】

工程C: 2-(4-((1r,4r)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

20

【化23】



250 ml 丸底フラスコ内で、(1r,4r)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミン(1.0 g, 1.696 mmol)を、メタノール(100 mL)に溶解した。Pd/C(0.217 g, 2.035 mmol)を加えて、室温で、ブラダーを介する水素雰囲気下にて2時間攪拌した。反応を、TLCによりモニターした。反応物質を、セライトベッドを通して濾過して、セライトベッドを、メタノール(3 x 50 ml)で洗った。有機層を合わせて、濃縮して、粗生成物(800 mg 粗製)をオフホワイトの固体として得た。粗製物を、combi-flash chromatogramにより精製して、目的とする2-(4-((1r,4r)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(370 mg, 0.741 mmol, 43%収率)を得た。LC/MS(M+1): 498.0; LC保持時間: 7.67分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 7.61(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22-7.18(m, 4H), 2.76(d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.61(d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.07(t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84(s, 2H), 0.96-0.87(m, 2H).

30

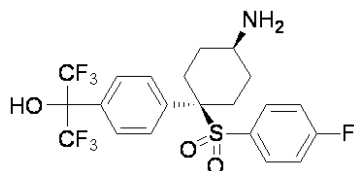
【0126】

40

中間体2

2-(4-((1s,4s)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化24】



中間体1の工程Cに類似した条件に従って、(1s,4s)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-

50

,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミンを、2-(4-((1s,4s)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールに変換した。LC/MS(M+1): 498.0; LC保持時間: 7.61分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): ppm 7.60(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.19(m, 4H), 3.00(s, 1H), 2.56-2.50(m, 2H), 2.24(t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.61(d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.30-1.28(m, 2H)。

【0127】

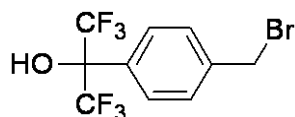
実施例1

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

10

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

【化25】



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

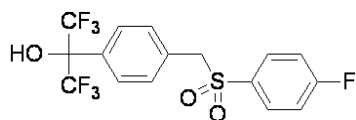
20

30

【0128】

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

【化26】



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

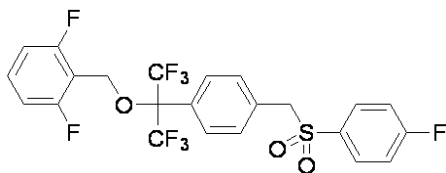
40

【0129】

50

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

【化27】

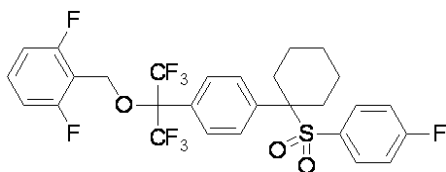


N,N-ジメチルホルムアミド(120 mL)中の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(12.625 g, 30.3 mmol)、2-(プロモメチル)-1,3-ジフルオロベンゼン(6.59 g, 31.8 mmol)および炭酸カリウム(12.57 g, 91 mmol)の混合物を、窒素下にて、室温で22時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム(100 mL)でクエンチして、酢酸エチル(800 mL)で希釈して、水(3x100 mL)、塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減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

【0130】

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

【化28】



水素化ナトリウム(9.73 mg, 0.243 mmol, 鉱油中で60% 懸濁液)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)中の1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(13.2 mg, 0.024 mmol)および1,5-ジヨードペンタン(31.5 mg, 0.097 mmol)の溶液に加えた。室温で1時間後に、LCMS分析により、反応が完了したことが示された。混合物を、水(1 mL)でクエンチして、エーテル(10 mL)で希釈して、水(2x10 mL)、塩水(5 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μm 粒子; ガードカラム: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 15分かけて60~100%B、次いで100%Bにて5分間保持; 流速: 20 mL/min. 目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例1(9.0 mg, 57%収率)を得た。LC/MS(M+18): 628.1; LC保持時間: 3.130分(HPLC分析の方法C); ¹H NMR(500 MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.66 - 7.58(m, 2H), 7.49 - 7.38(m, 3H), 7.30 - 7.21(m, 2H), 7.08 - 6.95(m, 4H), 4.73(s, 2H), 2.66(d, J=12.9 Hz, 2H), 2.26(td, J=13.3, 3.2 Hz, 2H), 1.83(d, J=13.4 Hz, 2H), 1.67(d, J=12.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.34(m, 1H), 1.28(q, J=13.0 Hz, 2

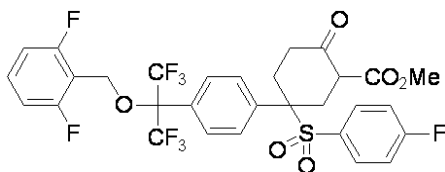
H).

【0131】

実施例2

メチル 5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキシシクロヘキサノカルボキシレート

【化29】



10

テトラヒドロフラン(5 mL)中の1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(250 mg, 0.461 mmol, 実施例1の工程Cから)の溶液に、窒素雰囲気下にて、メチルアクリレート(79 mg, 0.922 mmol)を加えて、次いでカリウム tert-ブトキシド(103 mg, 0.922 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で2.5時間攪拌して、飽和塩化アンモニウム(30 mL)でクエンチして、酢酸エチル(2x30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧濃縮して、粗生成物(390 mg)を得た。化合物を、prep HPLCにより精製して、メチル 5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキシシクロヘキサノカルボキシレート(50 mg, 16%収率)のジアステレオマー混合物をオフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+18): 700.0; LC保持時間: 12.86分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz, ジアステレオマー混合物): ppm 7.65-7.45(m), 7.37-7.14(m), 4.66(s), 3.79(s), 3.66(s), 3.28-3.23(m), 3.00(d, J = 15.6 Hz), 2.83-2.75(m), 2.42-2.35(m), 2.10-1.99(m).

20

【0132】

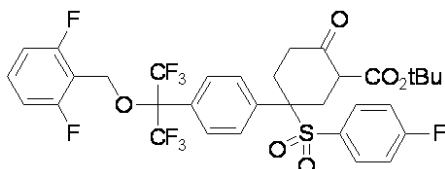
実施例3

4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン

30

工程A: tert-ブチル 5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキシシクロヘキサノカルボキシレート

【化30】



50 mL 乾燥させた丸底フラスコ内で、1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン(200 mg, 0.369 mmol, 実施例1の工程Cから)/テトラヒドロフラン(10 mL)の溶液に、窒素雰囲気下にて、tert-ブチルアクリレート(95 mg, 0.737 mmol)、次いでカリウム tert-ブトキシド(83 mg, 0.737 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌して、水(20 mL)でクエンチして、酢酸エチル(2x20mL)で抽出した。有機層を合わせて、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧濃縮した。20% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とするtert-ブチル5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキシシクロヘキサノカルボキシレート(190 mg)をオフホワイトのガム状固体として得、これはLCMS分析に基づく約41% 純度であ

40

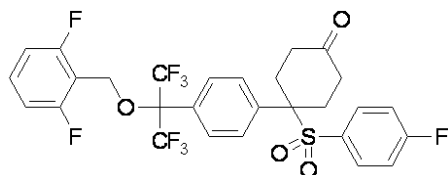
50

った。この物質を、精製せずに次反応に用いた。

【0133】

工程B：4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン

【化31】



10

純粋でないtert-ブチル 5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサノールカルボキシレート(190 mg, 工程Aから)/ジクロロメタン(5 mL)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.16 mL, 2.076 mmol)を加えた。60 で終夜攪拌した後に、混合物を減圧下にて濃縮した。残留物を、分取HPLCにより精製して、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(39.3 mg, 2工程にわたり17%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+18)：642.2；LC保持時間：16.76分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz)：ppm 7.68-7.57(m, 5H), 7.35-7.20(m, 6H), 4.67(s, 2H), 2.91(d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.63-2.43(m, 2H), 2.36(d, J = 15.6 Hz, 2H), 2.20-2.13(m, 2H) ; ¹⁹F NMR(376 MHz)：-69.98, -104.03, -115.00.

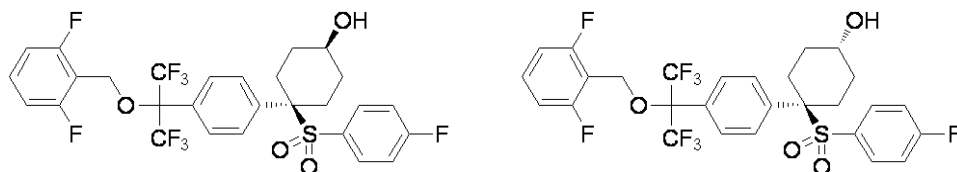
20

【0134】

実施例4および5

(1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノール、および(1r,4r)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノール

【化32】



30

1,2-ジクロロエタン(0.5 mL)中の4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(20 mg, 0.032 mmol, 実施例3から)、酢酸(2.8 μl, 0.048 mmol)およびジメチルアミン(0.048 mL, 0.096 mmol, 2M テトラヒドロフラン溶液)の混合物を、室温で10分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(6.0 mg, 0.096 mmol)を加えた。室温で終夜攪拌した後に、LCMS分析により、予測された還元的アミノ化生成物が観察されたことが示された。代わりに、アルコール生成物が形成した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて35～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 2つのアイソマーは、実施例4および5に対応して単離される。各アイソマーの立体化学は決定されていない。実施例4についての分析データ：14.4 mg(72%収率)；LC/MS(M+18)：644.3；LC保持時間：2.18分(HPLC分析の方法B)；¹H NMR(400 MHz, 1：1-CDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.61(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.37(m, 3H), 7.30 - 7.20(m, 2H), 7.07 - 6.95(m, 4H), 4.70(s, 2H), 3.75 - 3.63(m, 1H), 2.67(d, J=12.0 Hz, 2H), 2.32(td, J=13.7, 3.0 Hz, 2H), 2.01(dd, J=13.1, 3.5 Hz, 2H), 1.27 - 1.12(m, 2H). 実施例5についての分析データ：2.6 mg(13%収率

40

50

) ; LC/MS(M+18) : 644.4 ; LC保持時間 : 2.25分 (HPLC分析の方法B) ; ^1H NMR(400 MHz, 1 : 1の CDCl_3 - CD_3OD 混合物) ppm 7.60(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.46 - 7.39(m, 3H), 7.31 - 7.22(m, 2H), 7.06 - 6.95(m, 4H), 4.71(br. s., 2H), 3.86(br. s., 1H), 2.72(td, $J=13.7$, 3.3 Hz, 2H), 2.39(d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.85(d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.42(t, $J=13.8$ Hz, 2H).

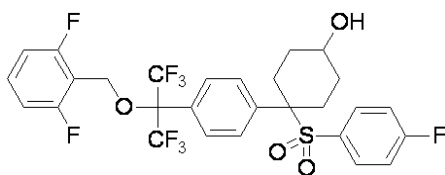
【 0 1 3 5 】

実施例6

1,3-ジフルオロ-2-(((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メトキシシクロヘキシル)フェニル)プロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン
工程A : 4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノール

10

【化33】



不活性雰囲気下にて、エタノール(2.5 mL)およびテトラヒドロフラン(1.3 mL)中の4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノール(100 mg, 0.160 mmol, 実施例3から)の溶液に、0 で、水素化ホウ素ナトリウム(6.06 mg, 0.160 mmol)を加えた。室温で1.5時間攪拌した後に、反応混合物を、水(30 mL)でクエンチして、ジクロロメタン(2x30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(20 mL)、飽和塩水(25 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノール(90 mg, 90%収率)の2つのジアステレオマー混合物を白色固体として得た。LC/MS(M+18) : 644.2.

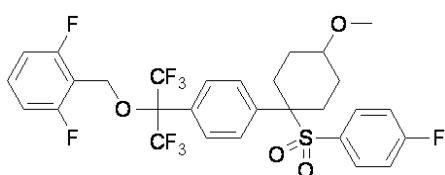
20

【 0 1 3 6 】

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

30

【化34】



水素化ナトリウム(1.6 mg, 0.040 mmol, 鉱油中の60%懸濁液)を、0 で、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノール(25 mg, 0.040 mmol)/N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)の溶液に加えた。0 で、30分間攪拌した後に、ヨウ化メチル(5.7 mg, 0.040 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で6時間攪拌して、水(0.2 mL)でクエンチした。粗生成物を、逆相 Agilent prep HPLC 系 : Column X-bridge prep OBD-C18(19X150)mm, 5 μm ; 溶媒A : 10mm 酢酸アンモニウム/水 ; 溶媒B : メタノールにより精製した。目的とする生成物を含有する画分を濃縮して、実施例6を2つのジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+18) : 658.0 ; LC保持時間 : 2.523分 (HPLC分析の方法G)。

40

【 0 1 3 7 】

実施例7

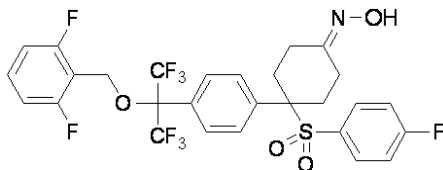
N-((1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)イソニ

50

コチンアミド

工程A: 4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノンオキシム

【化 3 5】

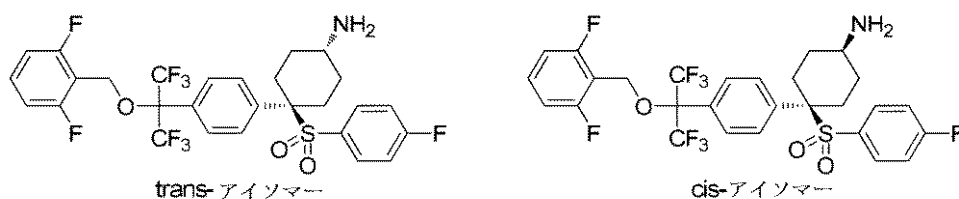


4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(1.20 g, 1.92 mmol, 実施例3から)/エタノール(40 mL)の溶液に、ピリジン(0.36 mL, 4.420 mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(200 mg, 2.88 mmol)を、25 で加えた。80 で1.5時間撹拌した後に、反応混合物を、室温に冷却して、減圧下にて濃縮して、エタノールを除去した。残留物を、クロロホルム(40 mL)、水(30 mL)、1.5N 塩酸(3 mL)で希釈した。有機層を分離した。水層を、クロロホルム(2x30 mL)で抽出した。有機層を合わせて、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧下で濃縮して、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノンオキシム(1.0 g, 81%収率)を、オフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+1): 640.2.

【 0 1 3 8】

工程B: (1r,4r)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサジアミンおよび(1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサジアミン

【化 3 6】



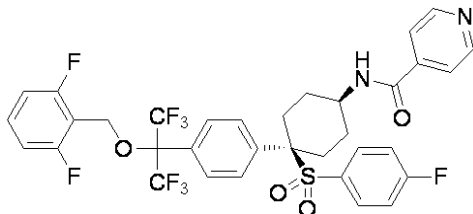
4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノンオキシム(1.0 g, 1.564 mmol)/メタノール(30 mL)の溶液に、室温で、アンモニア(30 mL, メタノール中で2M 溶液)およびラネーニッケル(1.005 g, 11.73 mmol)を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下にて(プラダー)、24時間撹拌した。反応混合物を、セライトの1インチのベッドを通して濾過して、メタノール(2x50 mL)で洗った。濾液を濃縮して、減圧下にて、粗生成物の混合物を得た。2つのジアステレオマー混合物を、SFC精製により分離して、オフホワイトの固体として(1r,4r)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサジアミン(トランスアイソマー, ピーク1, 675 mg)および白色固体として(1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサジアミン(シス-アイソマー, ピーク2, 295 mg)を得た。トランス-アイソマーについての分析データ: LC/MS(M+1): 626.2; LC保持時間: 14.04分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 7.60-7.49(m, 5H), 7.27-7.20(m, 6H), 4.66(s, 2H), 2.68-2.60(m, 3H), 2.14(t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.78(d, J = 10.4 Hz, 2H), 0.85(q, J = 12 Hz, 2H); ¹⁹F NMR(376 MHz): -70.0, -104.56, -115.01. シス-アイソマーについての分析データ: LC/MS(M+1): 626.

2 ; LC保持時間 : 14.24分 (HPLC分析の方法D) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : ppm 7.59-7.49(m, 5H), 7.26-7.20(m, 6H), 4.65(s, 2H), 3.04(s, 1H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.33-2.27(m, 2H), 1.65(d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.34-1.30(m, 2H) ; ^{19}F NMR (376 MHz) : -70.03, -104.67, -115.02.

【 0 1 3 9 】

工程C : N-((1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)イソニコチンアミド

【 化 3 7 】



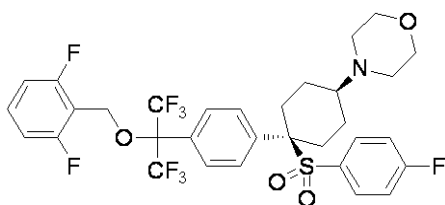
(1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミン (10 mg, 0.016 mmol)、イソニコチン酸 (1.97 mg, 0.016 mmol)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 (7.07 mg, 0.016 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (8.38 μl , 0.048 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。LCMS分析により、反応が完了したことが示された。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した : カラム : Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; グラジエント : 20分かけて35 ~ 100% B、次いで100%Bにて5分間保持 ; 流速 : 20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例7 (7.1 mg, 60%収率) を得た。LC/MS(M+1) : 731.3 ; LC保持時間 : 2.17分 (HPLC分析の方法B) ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.73(d, $J=5.0$ Hz, 2H), 8.66(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.71(d, $J=5.4$ Hz, 2H), 7.62 - 7.50(m, 5H), 7.29 - 7.18(m, 6H), 4.66(s, 2H), 3.89(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.65 - 2.54(m, 2H), 2.43(d, $J=13.8$ Hz, 2H), 2.07(d, $J=11.1$ Hz, 2H), 1.49 - 1.38(m, 2H).

【 0 1 4 0 】

実施例8

4-((1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)モルホリン

【 化 3 8 】



(1s,4s)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミン (10 mg, 0.016 mmol)、1-ヨード-2-(2-ヨードエトキシ)エタン (15.63 mg, 0.048 mmol) および炭酸カリウム (26 mg, 0.188 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液を、室温で3日間攪拌した。LCMS分析により、反応がほぼ完了したことが示された。混合物を、エタノール (1 mL) で希釈して、濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した : カラム : Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル

：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて40～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例8(4.5 mg, 36%収率)を得た。LC/MS(M+1)：696.3；LC保持時間：2.46分(HPLC分析の方法B)；¹H NMR(400 MHz, 1:1の-CDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.34(m, 3H), 7.24(dd, J=8.9, 5.1 Hz, 2H), 7.02 - 6.90(m, 4H), 4.73(s, 2H), 3.79(br. s., 3H), 2.81(d, J=8.1 Hz, 2H), 2.51(br. s., 3H), 2.28 - 2.06(m, 5H), 1.46 - 1.20(m, 4H)。

【0141】

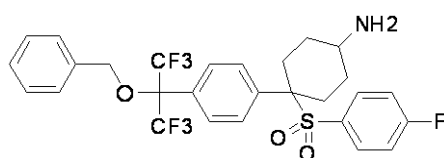
実施例9

N-((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

10

工程A：4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサニン

【化39】



エタノール(50 mL)中の4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(1.2 g, 2.039 mmol, 実施例3の合成と類似した条件を用いて製造した)の溶液に、室温で、ピリジン(0.379 mL, 4.69 mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(0.213 g, 3.06 mmol)を加えた。得られる混合物を、80℃に加熱して、1.5時間攪拌して、減圧下にて濃縮した。残留物を、クロロホルム(25 mL)、水(20 mL)および1.5N 塩酸(2 mL)に取り込んだ。有機層を分離して、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノンオキシム(1.0 g)を得た。

20

【0142】

粗製オキシム(1 g, 1.657 mmol)/乾燥メタノール(75 mL)に、室温で、アンモニアの2Mメタノール溶液(0.828 mL, 1.657 mmol)およびラネーニッケル(1.065 g, 12.43 mmol)を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下にて(バルーン)、48時間攪拌して、1.5インチのセライトパッドを通して濾過した。このパッドを、メタノール(3x100 mL)で濯いだ。メタノール溶液を合わせて、減圧下でエバポレートして、粗製4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサニン(1.1 g)を得た。LCMS分析により、物質がおおよそ70%純粋であることが判った。粗生成物は、精製せずに次工程に直接用いた。LC/MS(M+1)：590.2。

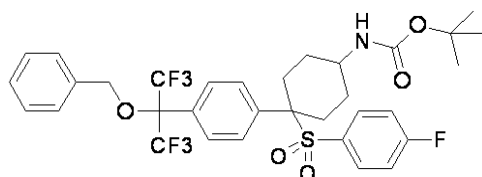
30

【0143】

工程B：tert-ブチル(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)カルバメート

40

【化40】



工程A(1 g)からの粗製4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサニン/ジクロロメタン(50 mL)の溶液に、室温で、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.473 mL, 2.035 mmol)およびトリエチルアミン(0.355 mL, 2.54 mmol)を加えた。反応混合物を、6時間攪

50

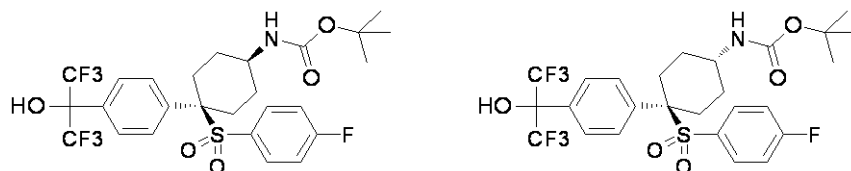
拌して、飽和塩化アンモニウム(50 mL)でクエンチして、酢酸エチル(3x50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、飽和塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製tert-ブチル(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)カルバメート(1.2 g)を得た。LC/MS(M+18) : 634.4.

【0144】

工程C: tert-ブチル((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート
およびtert-ブチル((1r,4r)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート

10

【化41】



工程B(1 g)からの粗製tert-ブチル(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)カルバメート/メタノール(50 mL)の溶液に、室温で、パラジウム炭素(0.154 g, 0.145 mmol)を加えた。得られる混合物を、水素ブラダー下にて、12時間攪拌して、セライトパッドを通して濾過した。このパッドをメタノール(3x100 mL)で洗った。メタノール溶液を合わせて、減圧下でエバポレートして、粗生成物(980 mg)を得た。tert-ブチル(4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメートの2つのジアステレオマーを、Prep-HPLCにより分離して、tert-ブチル((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート(ピーク1, 318 mg, 37%収率)を白色固体として得て、tert-ブチル((1r,4r)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート(ピーク2, 440 mg, 51%収率)をオフホワイトの固体として得た。ピーク1の分析データ: LC/MS(M+18) : 617.2; LC保持時間: 18.39分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): ppm 8.74(s, 1H), 7.57(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.00(m, 5H), 3.40(br-s, 1H), 2.43(d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.29(d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.83(d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.40(s, 9H), 1.23(t, J = 13.2 Hz, 2H); ¹⁹F NMR(DMSO, 376 MHz): -73.92, -104.71. ピーク2の分析データ: LC/MS(M+18) : 617.2; LC保持時間: 18.42分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): ppm 8.78(s, 1H), 7.60(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22(d, J = 7.2 Hz, 4H), 6.66(d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.27-3.24(m, 1H), 2.62(d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.06(t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.81(d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.31(s, 9H), 1.06 - 0.98(m, 2H); ¹⁹F NMR(DMSO, 376 MHz): -73.89, -104.46.

20

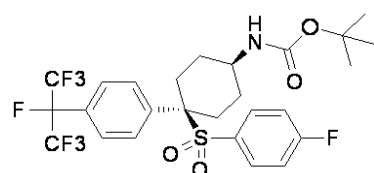
30

【0145】

40

工程D: tert-ブチル((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート

【化42】



tert-ブチル((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート(155

50

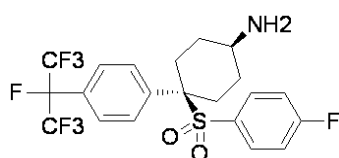
mg, 0.259 mmol)およびジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.102 mL, 0.776 mmol)のジクロロメタン(1 mL)攪拌懸濁液を、密封バイアル内において、50 で22時間加熱した。粗製混合物を、室温に冷却して、攪拌しながらエタノール(5 mL)にゆっくりと加えて、減圧濃縮した。0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(141 mg, 91%収率)を黄色固体として得た。LC/MS(M-56+1): 546.3; LC保持時間: 4.635分(HPLC分析の方法A); ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.15(dd, J=8.8, 5.0 Hz, 2H), 6.94(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.89(br. s., 1H), 3.76(br. s., 1H), 2.59 - 2.47(m, 2H), 2.44 - 2.35(m, 2H), 1.96(d, J=11.9 Hz, 2H), 1.52 - 1.45(m, 11H); ¹⁹F NMR(400MHz, -CDCl₃) ppm -75.62, -102.78, -182.89.

10

【 0 1 4 6 】

工程E: (1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン

【 化 4 3 】



4M ジオキサン溶液/塩化水素(0.5 mL, 2.000 mmol)を、室温で、tert-ブチル((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート(141 mg, 0.235 mmol)/ジクロロメタン(0.5 mL)の攪拌溶液に加えた。室温で1時間後に、混合物を、減圧濃縮して、真空下で乾燥させて、(1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(104.9 mg, 83%収率)をオフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+1): 502.3; ¹H NMR(400 MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.51(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.35(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.13(m, 2H), 6.97(t, J=8.6 Hz, 2H), 3.26(d, J=3.9 Hz, 1H), 2.85 - 2.75(m, 2H), 2.38 - 2.28(m, 2H), 2.27 - 2.14(m, 2H), 1.87(td, J=9.3, 4.5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR(400 MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) d -76.31, -103.07, -183.39.

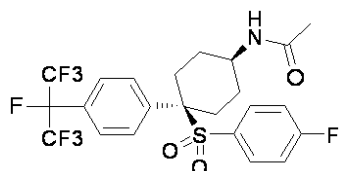
20

30

【 0 1 4 7 】

工程F: N-((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)アセトアミド

【 化 4 4 】



ヒューニッヒ塩基(0.013 mL, 0.074 mmol)を、室温で、アセトニトリル(0.5 mL)中の(1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(8 mg, 0.015 mmol)および無水酢酸(3 mg, 0.029 mmol)の攪拌溶液に加えた。室温で45分間後に、LCMS分析により、反応が完了したことが示された。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 15分かけて25~100% B、次いで100%Bで7分間保持; 流速: 20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、実施例9(7.6 mg, 90%収率)を得た。

40

LC/MS(M+1): 544.2; LC保持時間: 1.94分(HPLC分析の方法B); ¹H NMR(400 MHz, 1:1の

50

CDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.54(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22 - 7.15(m, 2H), 7.04 - 6.97(m, 2H), 3.83(t, J=3.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.54(m, 2H), 2.41(d, J=13.8 Hz, 2H), 2.01(s, 3H), 1.95(dd, J=14.3, 3.3 Hz, 2H), 1.50(t, J=13.6 Hz, 2H).

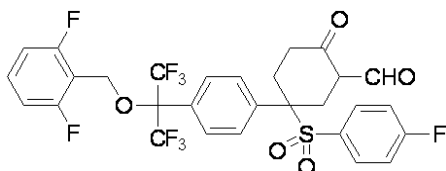
【 0 1 4 8 】

実施例10

5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール

工程A : 5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルバルデヒド

【化 4 5】

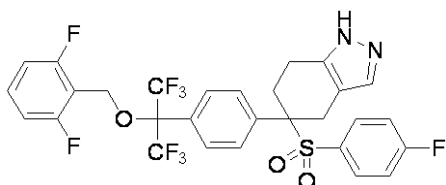


不活性雰囲気下にて、丸底フラスコ(25 mL)中で、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(100 mg, 0.160 mmol, 実施例3から)/乾燥テトラヒドロフラン(5 mL)の溶液に、カリウム tert-ブトキシド(44.9 mg, 0.40 mmol)およびギ酸エチル(35.6 mg, 0.480 mmol)を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌して、水(50 mL)でクエンチして、酢酸エチル(3x50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧濃縮して、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルバルデヒド(75 mg, 71.8%収率)を白色固体として得た。LC/MS (M-1) : 651.0 ; LC保持時間 : 2.320分(HPLC分析の方法H) ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 8.64(s, 1H), 7.59(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39-7.34(m, 3H), 7.32-7.23(m, 2H), 6.99-6.93(m, 4H), 4.71(s, 2H), 3.42(d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.14(d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.84-2.80(m, 1H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.30-2.25(m, 1H), 1.27-1.22(m, 1H) ; ¹⁹F NMR(376 MHz) : -70.20, -102.27, -114.42.

【 0 1 4 9 】

工程B : 5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール

【化 4 6】



5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルバルデヒド(75 mg, 0.115 mmol)/氷酢酸(3 mL)の溶液に、ヒドラジン(0.115 mL, 0.115 mmol)を加えた。混合物を、115 °Cで1時間攪拌して、濃縮した。黄色油状物を、飽和炭酸水素ナトリウム(50 mL)をゆっくりと添加して中和した。水性部分を、酢酸エチル(3x50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(50 mL)、飽和塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧下に濃縮して、粗生成物をオフホワイトのガム状固体として得た。粗生成物を、分取HPLCにより精製して、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキ

シ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール(30 mg, 40%収率)の白色固体を得た。LC/MS(M+1): 649.2; LC保持時間: 2.38分(HPLC分析の方法H); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 12.35(br-s, 1H), 7.62-7.45(m, 10H), 7.36-7.18(m, 2H), 4.61(s, 2H), 3.59 - 3.55(m, 1H), 3.29(d, J = 18.8 Hz, 1H), 3.01(d, J = 8.8 Hz 1H), 2.85(dd, J = 16.7, 4.8 Hz, 1H), 2.51-2.49(m, 1H), 2.48 - 2.38(m, 1H); ¹⁹F NMR(376 MHz): -69.77, -104.20, -115.03.

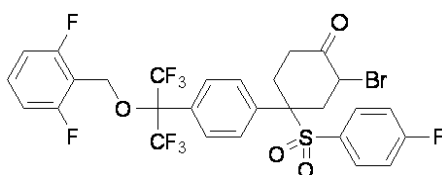
【0150】

実施例11

6-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-6-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

工程A: 2-ブromo-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン

【化47】

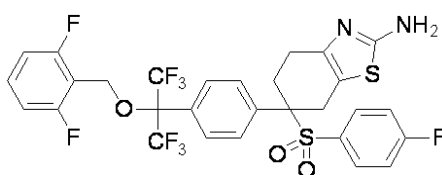


乾燥させた丸底フラスコ(25 mL)内において、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(200 mg, 0.320 mmol)/乾燥テトラヒドロフラン(3.0 mL)の溶液を、不活性雰囲気下にて0 °Cに冷却した。そこに、フェニルトリメチルアンモニウムトリブミド(144 mg, 0.384 mmol)を加えた。反応混合物を、さらに30分間、常に攪拌しながら室温まで昇温させた。反応混合物を、水(10 mL)でクエンチして、酢酸エチル(3x15 mL)で抽出した。有機相を合わせて、次に水(2x10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製2-ブromo-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(200 mg)を、黄色味を帯びた固体として得た。LC/MS(M+18): 720.0.

【0151】

工程B: 6-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-6-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化48】



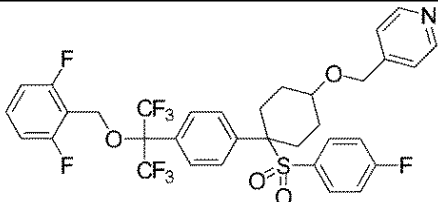
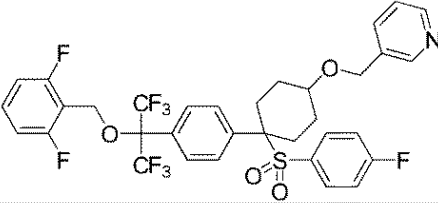
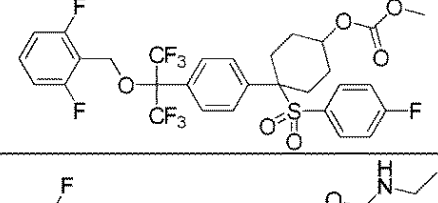
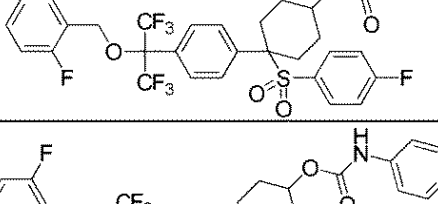
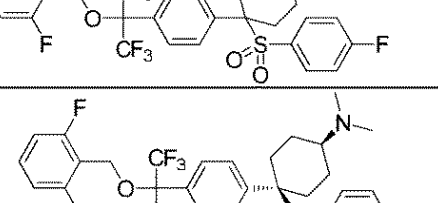
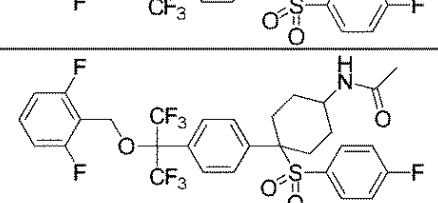
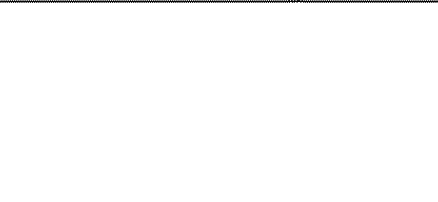
工程A(29 mg)からの粗製2-ブromo-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン/エタノール(4.0 mL)の溶液に、室温で、不活性雰囲気下にて、トリエチルアミン(8.62 μL, 0.062 mmol)、続いてチオウレア(6.28 mg, 0.082 mmol)を加えた。反応混合物を、50 °Cに加熱して、12時間その温度で攪拌した。反応混合物を、水(10 mL)でクエンチして、ジクロロメタン(3x10 mL)で抽出した。有機相を合わせて、次に水(10 mL)および塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。粗製物質を、Prep-HPLCを通して精製して、6-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-6-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを得た。

イル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(8.0 mg, 28%収率)を、クリーム色の固体として得た。LC/MS(M+1) : 681.0 ; LC保持時間 : 11.05分(HPLC分析の方法D) ; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : ppm 7.56-7.54(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.34(m, 3H), 7.27-7.26(m, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 6.97-6.92(m, 4H), 4.70-4.66(m, 4H), 3.67(dt, J = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 3.32(d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.97-2.92(m, 1H), 2.82-2.76(m, 1H), 2.70-2.63(m, 1H), 2.36-2.28(m, 1H) .

【 0 1 5 2 】

以下の表1の実施例を、適切なアミン、アルコールおよびケトン中間体を置き換えて、上記実施例に概説した方法と同じ方法により製造した。

【表 1 - 1】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
12		718.2	2.449	G
13		718.2	2.439	G
14		702.0 (M+18)	2.549	G
15		715.2 (M+18)	2.464	G
16		747.2	2.341	G
17		654.2	2.13	B
18		668.0	2.194	G

10

20

30

40

【表 1 - 2】

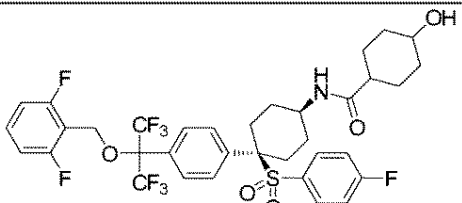
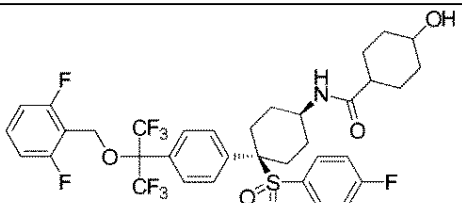
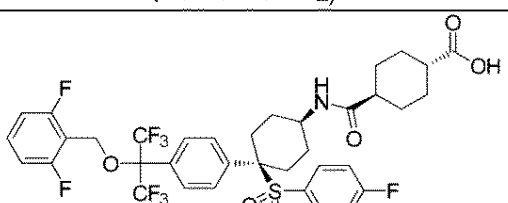
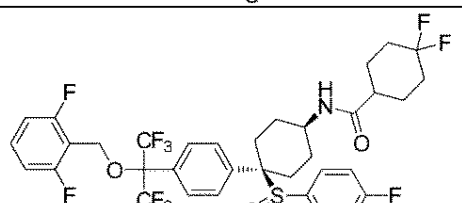
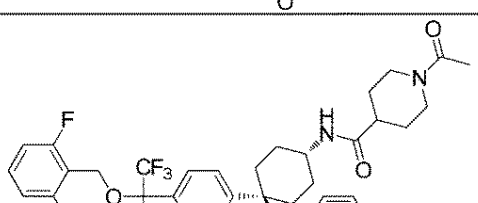
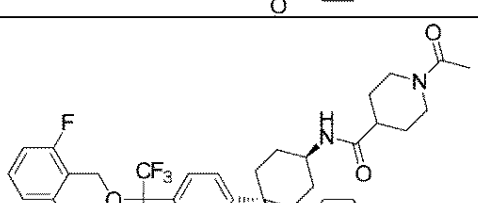
実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
19		668.3	2.20	B
20		668.3	2.23	B
21		710.0 (M+18)	2.130	G
22		710.0 (M+18)	2.191	G
23		738.3 (M+18)	2.34	B
24		710.4	2.27	B
25		750.8	11.32	D
26		751.4	2.18	B

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
27	 (ジアステレオマー 1)	752.3	2.19	B
28	 (ジアステレオマー 2)	752.3	2.17	B
29		780.3	1.90	B
30		772.5	2.48	B
31		779.5	2.14	B
32		779.4	2.20	B

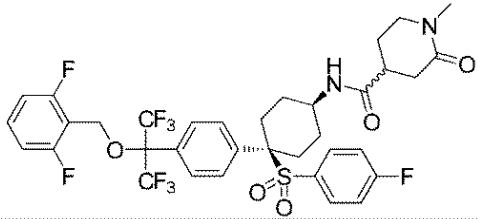
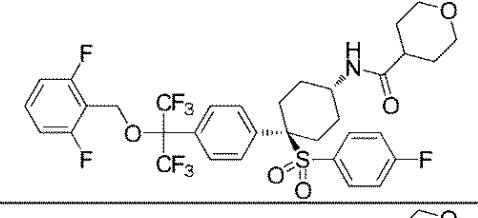
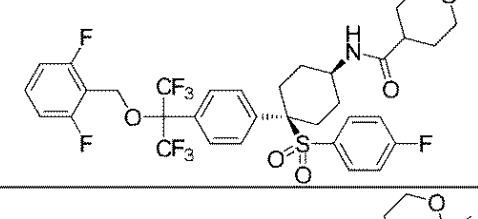
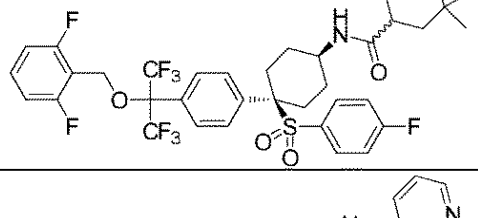
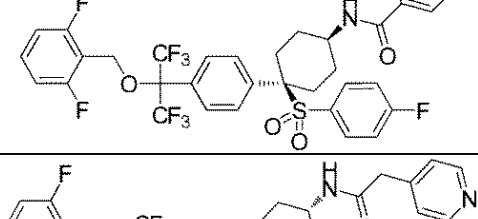
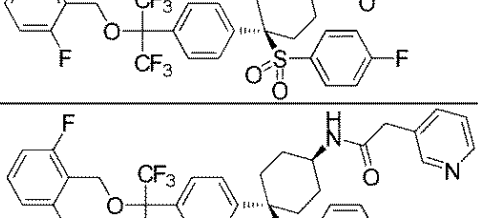
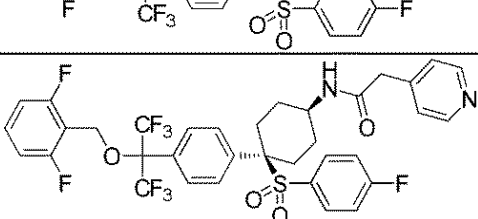
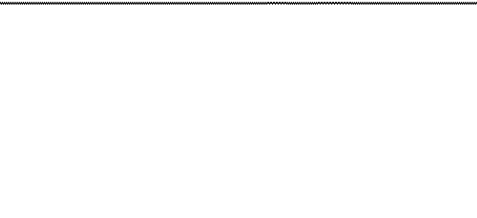
10

20

30

40

【表 1 - 4】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
33		765.5	2.18	B
34		738.1	2.209	G
35		738.2	2.252	G
36		766.5	2.39	B
37		731.0	2.256	G
38		745.2	2.134	G
39		745.2	2.203	G
40		745.2	2.190	G

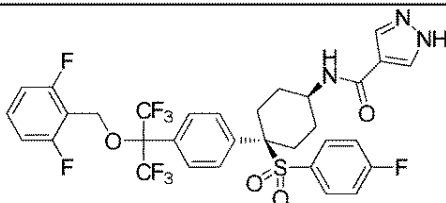
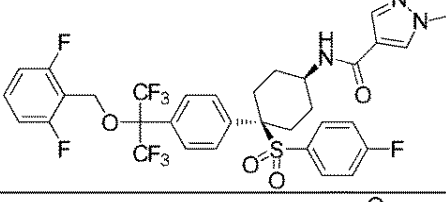
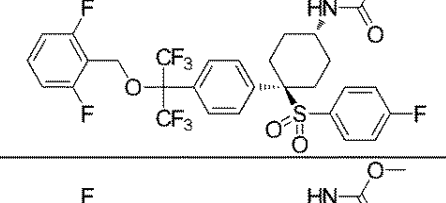
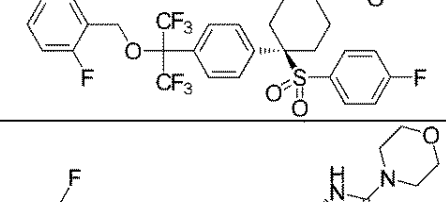
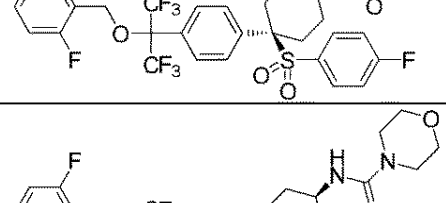
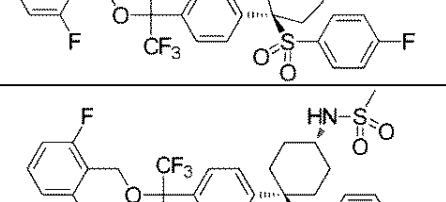
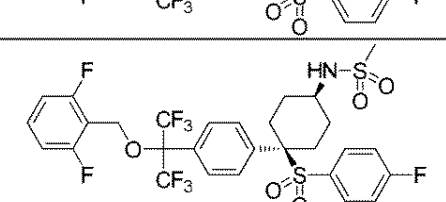

10

20

30

40

【表 1 - 5】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
41		720.2	2.13	C
42		734.4	2.25	C
43		701.0 (M+18)	2.261	G
44		701.0 (M+18)	2.295	G
45		739.0	2.115	G
46		739.1	2.147	G
47		721.0 (M+18)	2.168	G
48		721.0 (M+18)	2.208	G

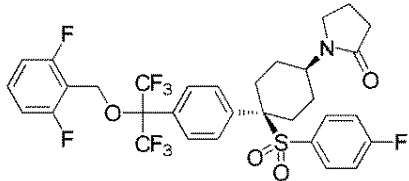
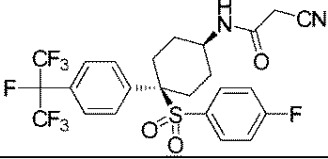
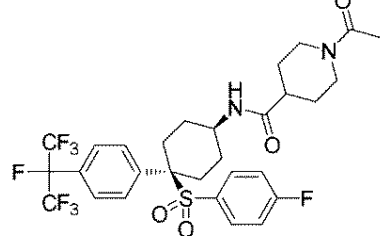
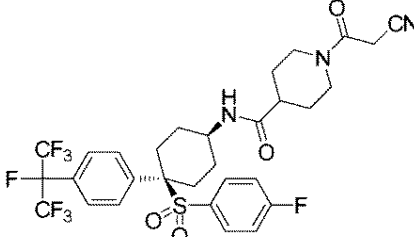
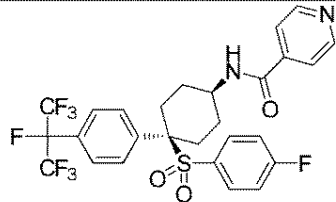
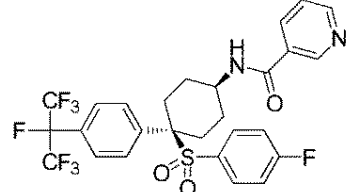
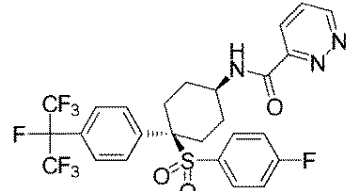
10

20

30

40

【表 1 - 6】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
49		694.2	2.24	B
50		586.2 (M+18)	2.01	B
51		655.3	1.94	B
52		697.3 (M+18)	1.96	B
53		607.2	2.04	B
54		607.2	2.01	B
55		608.1	2.05	B

10

20

30

40

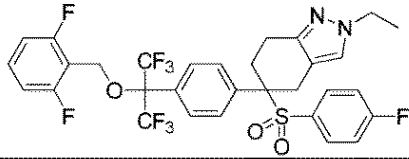
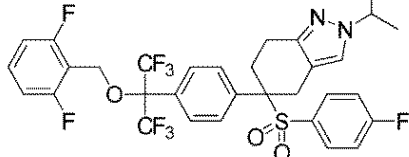
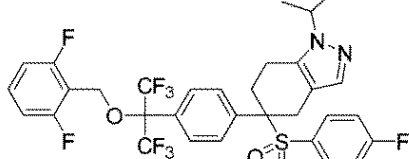
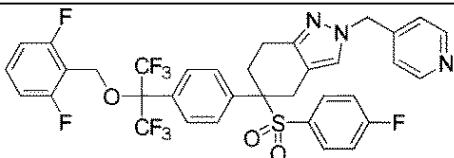
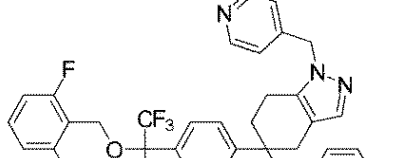
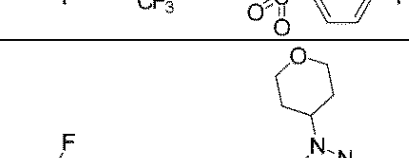
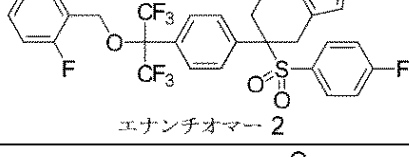
10

20

30

40

【表 1 - 8】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
64		677.2	14.25	D
65		691.0	15.53	D
66		691.2	15.17	D
67		740.0	18.56	D
68		740.0	18.73	D
69	 エナンチオマー 2	733.0	13.91	D
70	 エナンチオマー 1	733.0	13.92	D

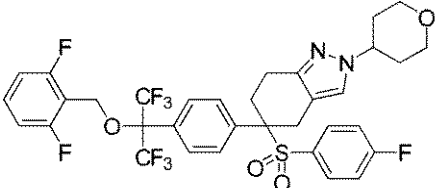
10

20

30

40

【表 1 - 9】

実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
71		733.0	13.88	D

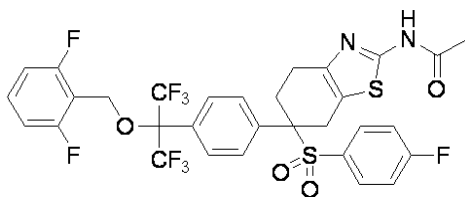
10

【 0 1 5 3 】

実施例72

N-(6-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-6-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化 4 9】



20

6-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-6-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(3)(40 mg, 0.059 mmol, 実施例11)/DCM(6.0 mL)の溶液に、ピリジン(4.75 μ l, 0.059 mmol)、続いて無水酢酸(5.55 μ l, 0.059 mmol)を加えた。それを室温で2時間攪拌した。反応の完了後に、それを、減圧乾燥させて、DCMを除去した。得られるガム状物の残留物を、分取HPLCにより直接精製して、N-(6-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-6-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド(4.0 mg, 0.009 mmol, 10%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1) : 723.0 ; LC保持時間 : 22.07分(HPLC分析の方法D) ; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : ppm 7.56-7.54(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.34(m, 3H), 7.29-7.26(m, 2H), 6.99-6.93(m, 4H), 4.68(s, 2H), 3.74(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.47(d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.06-2.88(m, 2H), 2.75-2.67(m, 1H), 2.46-2.39(m, 1H), 2.21(s, 3H).

30

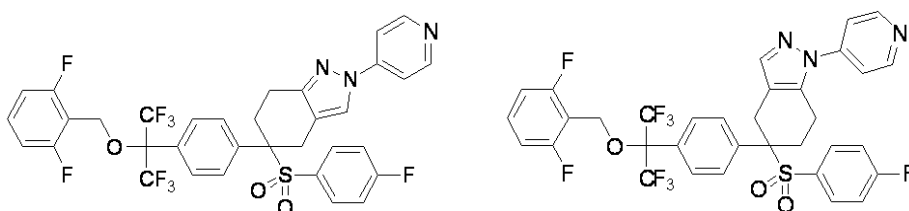
【 0 1 5 4 】

実施例73および74

5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾールおよび5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール

40

【化 5 0】



丸底フラスコ(25 ml)内で、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-

50

ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルバルデヒド(1)(85 mg, 0.130 mmol)およびAcOH(4 mL)を用いた。4-ヒドラジニルピリジン-塩酸塩(18.9 mg, 0.130 mmol)を、室温で混合物に加えて、次いで、それを115 に加熱して、1時間攪拌した。反応物質を、それ自体を濃縮して、粗製黄色油状物を得て、これを10 mL 重炭酸塩溶液で希釈した。この水溶液部分を、DCM(3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物(82 mg)をガム状の油状物として得た。位置異性体を、分取HPLCにより分離して、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール(実施例73, 28 mg, 0.039 mmol, 29%収率)および5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール(実施例74, 16 mg, 0.022 mmol, 17%収率)を得た。

実施例73の分析データ：LC/MS(M+1)：726.0；LC保持時間：18.24分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃)：ppm 8.58(d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.84(s, 1H), 7.56 - 7.38(m, 4H), 7.47 - 7.20(m, 5H), 7.00-6.90(m, 4H), 4.66(s, 2H), 3.64(d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.53(d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.10 - 3.05(m, 2H), 2.75-2.65(m, 1H), 2.60-2.53(m, 1H)。

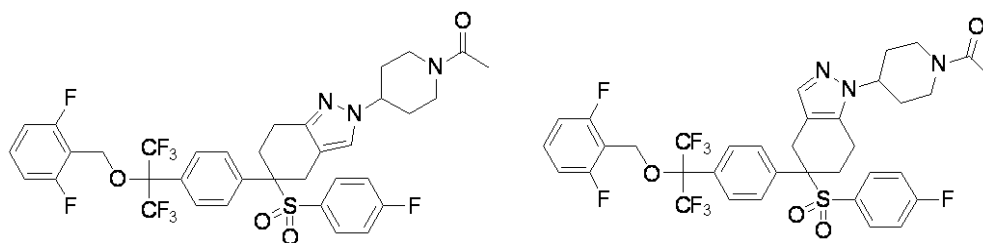
実施例74の分析データ：LC/MS(M+1)：726.0；LC保持時間：18.36分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃)：ppm 8.58(s, 2H), 7.64-7.51(m, 3H), 7.49-7.22(m, 7H), 7.05-6.87(m, 4H), 4.70(s, 2H), 3.64(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.38(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.10(d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69(d, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0155】

実施例75および76

1-(4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン、および1-(4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン

【化51】



25 mL 丸底フラスコ内において、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルバルデヒド(1)(170 mg, 0.261 mmol)を、AcOH(4 mL)中に取り込んだ。この混合物に、1-(4-ヒドラジニルピペリジン-1-イル)エタノン塩酸塩(76 mg, 0.391 mmol)を加えて、常に攪拌しながら、115 で1時間加熱した。この黄色油状物-粗製残留物を、反応混合物から揮発性物質を蒸発させて得た。粗製残留物を、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で希釈した。水層をDCM(3 x 15 mL)で抽出して、有機層を合わせて、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を位置異性体混合物(180 mg 粗製)として得た。位置異性体を、分取HPLC精製により分離して、1-(4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン(実施例75, 8.0 mg, 10.34 μmol, 3.97 %

収率)および1-(4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン(実施例76, 56 mg, 0.072 mmol, 27.8 %収率)を得た。

実施例75の分析データ: LC/MS(M+1): 774.2 ; LC保持時間: 11.88分(HPLC分析の方法D) ; 1H NMR(400 MHz, -CDCl₃): ppm 7.55-7.48(m, 2H), 7.44-7.32(m, 3H), 7.30-7.21(m, 2H), 7.19(s, 1H), 6.99-6.91(m, 4H), 4.71(m, 1H), 4.67(s, 2H), 4.24-4.10(m, 1H), 3.92-3.82(m, 1H), 3.55(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.38(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.20-3.10(m, 1H), 3.08-2.88(m, 2H), 2.72-2.55(m, 2H), 2.50-2.35(m, 1H), 2.20-2.00(m, 5H), 1.90-1.73(m, 2H).

10

実施例76の分析データ: LC/MS(M+1): 774.2 ; LC保持時間: 12.09分(HPLC分析の方法D) ; 1H NMR(400 MHz, -CDCl₃): ppm 7.52(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.34(m, 3H), 7.33-7.24(m, 3H), 7.03-6.90(m, 4H), 4.68(d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.59(d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.99-3.78(m, 2H), 3.53(d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.27(d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.12-3.02(m, 2H), 2.86(dd, J = 16.0, 4.8 Hz, 1H), 2.70-2.52(m, 2H), 2.37-2.23(m, 1H), 2.13-1.72(m, 6H), 1.70-1.50(m, 1H).

【0156】

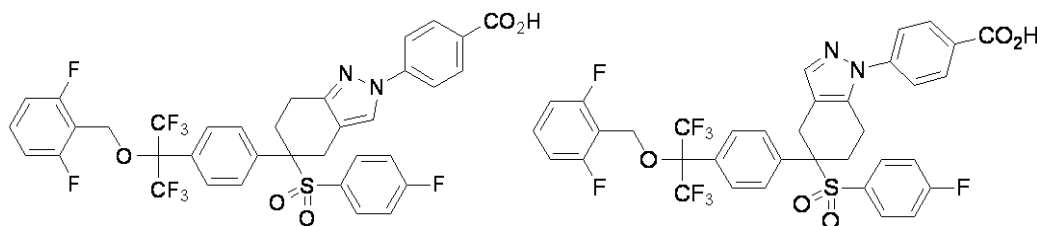
実施例77

4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)安息香酸

20

工程A: 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)安息香酸および4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)安息香酸の混合物

【化52】



30

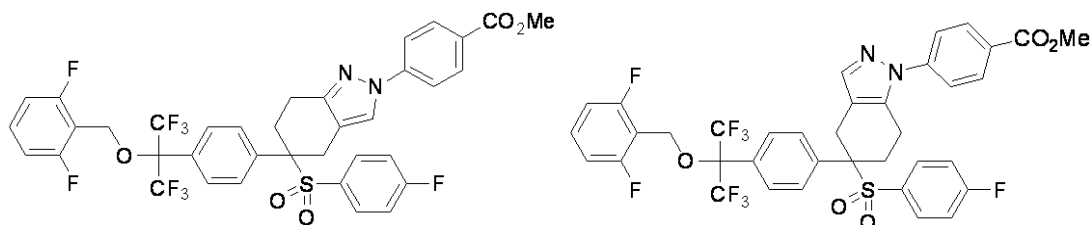
10 ml 丸底フラスコ内において、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルバルデヒド(65 mg, 0.100 mmol)/AcOH(4 mL)を入れた。これに、4-ヒドラジニル安息香酸(22.73 mg, 0.149 mmol)を加えて、さらに115 °Cで1時間攪拌した。反応が完了してから、それを濃縮して、黄色油状物を得た。このようにして得られた粗生成物を、飽和重炭酸塩水溶液(50 ml)で希釈して、DCM(3 x 50 mL)で溶出した。有機層を合わせて、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物(85 mg, 位置異性体混合物として)を得て、粗製物質をそのまま次工程に用いた。

40

【0157】

工程B: メチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンゾエートおよびメチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)ベンゾエート

【化53】



先の工程から、粗製4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)安息香酸(85 mg, 0.111 mmol)およびp-TsOH(31.6 mg, 0.166 mmol)を、メタノール(20 mL)に溶解した。この混合物を、65 で1時間加熱した。反応の完了後に、揮発性物質を、真空除去して、褐色油状物を得た。それを、重炭酸塩溶液(50 mL)で希釈して、DCM(3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせて、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を得た。分取精製により、2つの位置異性体を、分離して、メチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンゾエート(21 mg, 0.027 mmol, 24%収率)およびメチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)ベンゾエート(57 mg, 0.073 mmol, 65%収率)を得た。

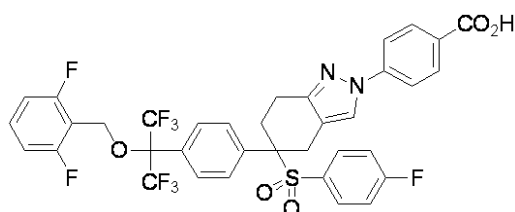
メチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンゾエートの分析データ：LC/MS(M+1)：783.2；LC保持時間：21.86分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃)：ppm 8.06(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.64(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.20(m, 3H), 7.02 - 6.83(m, 4H), 4.66(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.65(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.53(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.12 - 3.00(m, 2H), 2.75-2.45(m, 2H)。

メチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)ベンゾエートの分析データ：LC/MS(M+1)：783.2；LC保持時間：17.07分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃)：ppm 8.05(d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.61-7.52(m, 3H), 7.47(d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.39 - 7.22(m, 3H), 7.00 - 6.89(m, 4H), 4.71(dd, J = 13.2, 10.0 Hz 2H), 3.90(s, 3H), 3.63(d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.39(d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.10 - 2.95(m, 2H), 2.75 - 2.61(m, 2H)。

【0158】

工程C：4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)安息香酸

【化54】



25 mL 丸底フラスコ内において、メチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)ベンゾエート(15 mg, 0.01

9 mmol)を、テトラヒドロフラン(3 mL)に溶解させて、反応中に水酸化リチウム(3.06 mg, 0.128 mmol)を加えて、室温で12時間攪拌した。SMの消費が完了した後に、反応混合物をロタバップで濃縮して、大部分のTHFを除去して、油状粗生成物を得た。粗製油状物を、次いで、水(5 mL)で希釈して、DCM(3 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、濃縮して、ガム状粗生成物を得て、これを後に分取HPLCにより精製して、目的とする生成物の4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ))-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)安息香酸(4.5 mg, 5.85 μ mol, 30.5%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1): 769.2; LC保持時間: 19.70分(HPLC分析の方法D); ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO): ppm 12.92(br-s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.96(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79(d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.61-7.47(m, 5H), 7.39-7.29(m, 4H), 7.19(t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 3.69(d, J = 16 Hz, 1H), 3.41(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.16-2.89(m, 2H), 2.39-2.28(m, 2H).

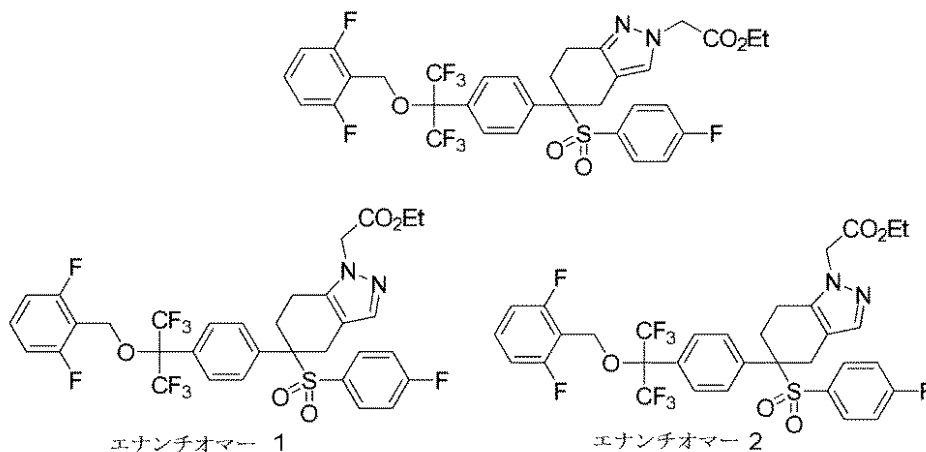
【0159】

実施例78

2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ))-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)酢酸

工程A: エチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ))-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)アセテート、およびエチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ))-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセテートのエナンチオマー1および2

【化55】



25 mL 丸底フラスコ内において、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ))-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルバルデヒド(80 mg, 0.123 mmol)を、AcOH(4 mL)に溶解した。エチル 2-ヒドラジニルアセテート塩酸塩(28.4 mg, 0.184 mmol)を加えて、115 $^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応物質を、そのまま濃縮して、粗製黄色油状物を得た。粗製油状物を、重炭酸塩溶液(50 mL)で希釈した。水層を、DCM(3 x 50 mL)で溶出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗製混合物(85 mg)を得た。粗製化合物を、SFC方法により精製して、エチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ))-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)アセテート(30 mg, 0.041 mmol, 33%収率)、エチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ))-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5

,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(16 mg, 0.022 mmol, 17%収率)のエナンチオマー1およびエチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(20 mg, 0.027 mmol, 22%収率)のエナンチオマー2を得た。

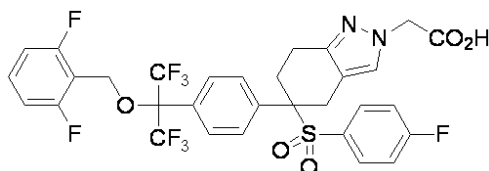
エチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)アセテートの分析データ: ^1H NMR(400 MHz, $-\text{CDCl}_3$): ppm 7.52(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.20(m, 6H), 7.00-6.89(m, 4H), 4.86-4.63(m, 4H), 4.17(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.43(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.71-2.59(m, 1H), 2.49-2.40(m, 1H), 1.22(t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

エチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセテートのエナンチオマー1の分析データ: ^1H NMR(400 MHz, $-\text{CDCl}_3$): ppm 7.53(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.22(m, 6H), 7.00-6.87(m, 4H), 4.75-4.50(m, 4H), 4.03(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.31(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.13-2.98(m, 2H), 2.85-2.61(m, 1H), 2.35-2.20(m, 1H), 1.07(t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0160】

工程B: 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)酢酸

【化56】



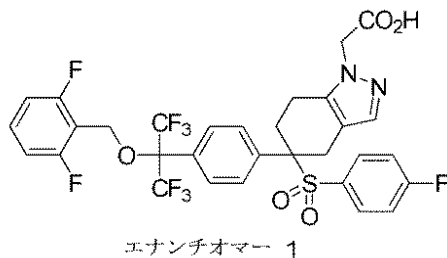
25 ml 丸底フラスコ内において、エチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)アセテート(30 mg, 0.041 mmol)を、THF(2 mL)および水(0.5 mL)に溶解した。LiOH(2.445 mg, 0.102 mmol)を、混合物に加えて、室温で12時間攪拌した。反応混合物からTHFを蒸発させて、残留する水溶液部分を、1.5N HCl 溶液(10 mL)で希釈した。全水溶液部分を、酢酸エチル(3 x 15 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、蒸発により、粗生成物(28 mg)を得た。粗生成物を、Prep HPLCにより精製して、純粋な2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)酢酸(7.32 mg, 10.36 μmol , 25%収率)を白色固体として得た。LC/MS($M+1$): 707.0; LC保持時間: 18.07分(HPLC分析の方法D); ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): ppm 12.60(br-s, 1H), 7.60-7.45(m, 6H), 7.39-7.15(m, 6H), 4.80-4.62(m, 4H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.02(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.82(dd, $J = 16.4, 9.2$ Hz, 1H), 2.40-2.18(m, 2H).

【0161】

実施例79

2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸, エナンチオマー1

【化 5 7】



25 ml 丸底フラスコ内において、エチル 2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(14 mg, 0.019 mmol)のエナンチオマー1を、THF(2 mL)および水(0.5 mL)に溶解した。LiOH(1.141 mg, 0.048 mmol)を、混合物に加えて、室温で12時間攪拌した。THFを、反応混合物から蒸発させて、残留水溶液部分を、1.5N HCl溶液(10 mL)で希釈した。全水溶液部分を、EtOAc(3 x 15 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、蒸発させて、粗生成物(13 mg)を得た。粗生成物を、分取HPLCにより精製して、純粋な2-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(4.89 mg, 6.92 μmol, 36%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1): 707.2; LC保持時間: 18.07分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 12.80(br-s, 1H), 7.60-7.53(m, 5H), 7.48-7.16(m, 7H), 4.65-4.60(m, 4H), 3.56-3.51(m, 1H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.07-3.03(m, 1H), 2.84-2.77(m, 1H), 2.47-2.12(m, 2H).

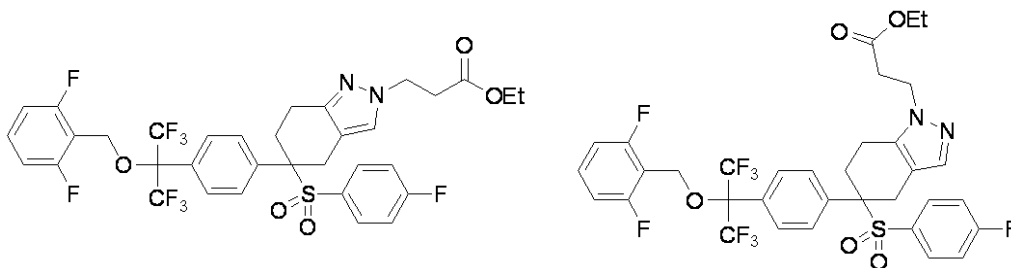
【0162】

実施例80

3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)プロパン酸

工程A: エチル 3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)プロパノエートおよびエチル 3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)プロパノエート

【化 5 8】



25 mL フラスコ内において、窒素雰囲気下にて、5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラ-ヒドロ-2H-インダゾール(250 mg, 0.385 mmol)/DMF(2 mL)の溶液に、エチル 3-プロモプロパノエート(84 mg, 0.463 mmol)を加えて、115 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を、水(15 mL)で希釈して、次いでEtOAc(3 x 15 mL)で抽出した。有機層を合わせて、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を得た。それを、分取HPLCにより精製して、目的とする生成物(120 mg)を、2つのアイ

ソマー混合物として得た。キラルSFCによる更なる分離により、エチル 3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)プロパノエート(ピーク1, 21 mg, 0.028 mmol, 7%収率)およびエチル 3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)プロパノエート(ピーク2, 20 mg, 0.027 mmol, 7%収率)を得た。

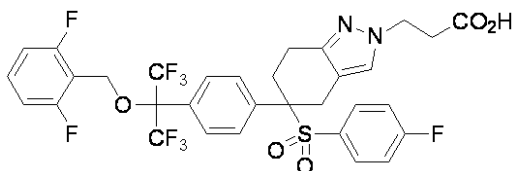
3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)プロパノエートの分析データ: ^1H NMR(400 MHz, $-\text{CDCl}_3$): ppm 7.5 10
1(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45-7.20(m, 6H), 7.00-6.88(m, 4H), 4.67(s, 2H), 4.33-4.20(m, 2H), 4.08(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.53(d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.37(d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.05-2.85(m, 2H), 2.82-2.71(m, 2H), 2.67-2.51(m, 1H), 2.50-2.32(m, 1H), 1.17(t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

エチル 3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)プロパノエートの分析データ: ^1H NMR(400 MHz, $-\text{CDCl}_3$): ppm 7.51(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41-7.22(m, 6H), 7.00-6.90(m, 4H), 4.68(s, 2H), 4.15-4.00(m, 2H), 3.95(q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.52(d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.29(d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.10-2.90(m, 3H), 2.85-2.60(m, 3H), 2.40-2.25(m, 1H), 1.11(t, $J = 7.0$ Hz, 2H). 20

【0163】

工程B: 3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)プロパン酸

【化59】



エチル-3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)プロパノエート(20 mg, 0.027 mmol)を、テトラヒドロフラン(3 mL)に溶解して、LiOH(1.280 mg, 0.053 mmol)を加えた。混合物を、室温で12時間攪拌した。揮発性物質を、真空除去して、残留物を水溶液(10 mL)で処理した。水性部分を、1.5N HCl溶液によりpH=6.0に酸性化して、EtOAc(3 x 20 mL)で処理した。有機層を合わせて、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物(22 mg)を得た。それを、次いで分取HPLCにより精製して、純粋な3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)プロパン酸(7.0 mg, 9.71 μmol , 36%収率)を生成した。LC/MS(M+1): 721.0; LC保持時間: 17.78分(HPLC分析の方法D); ^1H NMR(400 MHz, $-\text{CD}_3\text{OD}$): ppm 7.55-7.46(m, 6H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.17-7.05(m, 4H), 4.70(s, 2H), 4.26(br-s, 2H), 3.59(d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.48(d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.18-3.09(m, 1H), 2.98-2.70(m, 3H), 2.67-2.50(m, 1H), 2.48-2.25(m, 1H). 40

【0164】

実施例81

3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イン

10

20

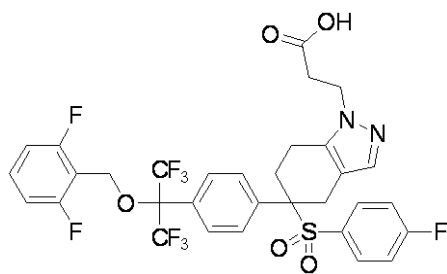
30

40

50

ダゾール-1-イル)プロパン酸

【化 6 0】



10

実施例80に類似した条件に従って、3-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)プロパン酸を合成した。LC/MS(M+1) : 721.0 ; LC保持時間 : 17.87分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz, -CD₃OD) : ppm 7.63-7.37(m, 8H), 7.20-7.00(m, 4H), 4.70(s, 2H), 4.20-4.00(m, 2H), 3.57(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.45(d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.22-3.01(m, 2H), 2.80-2.51(m, 3H), 2.49-2.30(m, 1H) .

【 0 1 6 5】

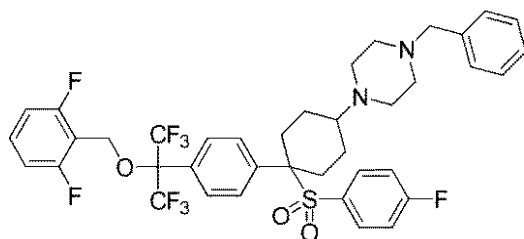
実施例82

1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノンのジアステレオマー1

20

工程A : 1-ベンジル-4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジンのジアステレオマー1

【化 6 1】



ジアステレオマー 1

30

4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンアミン(200 mg, 0.320 mmol)のジアステレオマー1/アセトニトリル(10 mL)の攪拌溶液に、N-ベンジル-2-クロロ-N-(2-クロロエチル)エタンアミン(74.2 mg, 0.320 mmol)、次いでDIPEA(0.168 mL, 0.959 mmol)を加えて、50 で終夜、得られる淡黄色溶液を攪拌した。完了後に、揮発性物質を減圧下でエバポレートして、残留物をジクロロメタン(25 mL)に溶解して、水(20 mL)、飽和塩水溶液(20 mL)で洗った。層を分離して、有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、ISCO comb-flash chromatogram(5% メタノール/クロロホルムで溶出した)により精製して、1-ベンジル-4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジンのジアステレオマー1(10 mg, 0.012 mmol, 4%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1) : 785.2 ; LC保持時間 : 10.16分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 7.65-7.45(m, 5H), 7.32-7.12(m, 11H), 4.66(s, 2H), 3.35(s, 2H), 2.74-2.58(m, 3H), 2.39-2.17(m, 8H), 2.17-2.01(m, 2H), 1.92(d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.05-0.77(m, 2H) .

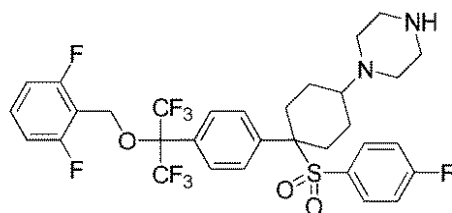
40

【 0 1 6 6】

50

工程B: 1-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン、ジアステレオマー1

【0167】



ジアステレオマー 1

10

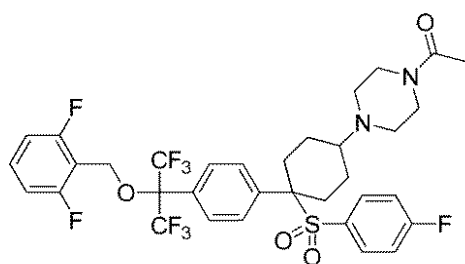
酢酸(4 mL)中の1-ベンジル-4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジンのジアステレオマー1(20 mg, 0.025 mmol)の溶液に、Pd/C(0.027 mg, 0.255 μ mol)を加えた。溶液を、真空にて脱気して、窒素で2回、再度充填した。混合物を、次いで水素ガス下(バルーンを用いて)にて、2時間攪拌した。完了後に、混合物を濾過して、酢酸(2 x 10 mL)で洗った。透明な濾液を、真空下にて濃縮して、透明なガム状固体を得た。ガム状物質を、アセトニトリル(1 mL)に溶解して、1N HClを加えて、5分間攪拌した。この混合物を、直接凍結乾燥して、1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン・HCl(18 mg, 0.025 mmol, 97%収率)のジアステレオマー1の白色固体を得る。LC/MS(M+1): 695.2.

20

【0168】

工程C: 1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノン、ジアステレオマー1

【化62】



ジアステレオマー 1

30

1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン・HClのジアステレオマー1(20 mg, 0.029 mmol)/DCM(5 mL)の懸濁液に、Et3N(4.01 μ l, 0.029 mmol)、次いでAc2O(2.72 μ l, 0.029 mmol)を加えて、得られる淡黄色溶液を、室温で2時間攪拌した。得られる反応混合物を、精製のためにprep-HPLCに供して、1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノンのジアステレオマー1(10 mg, 0.014 mmol, 47.1 %収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1): 737.2; LC保持時間: 9.47分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 7.58-7.49(m, 5H), 7.25-7.20(m, 6H), 4.66(s, 2H), 3.32-3.28(br-s, 4H), 2.71-2.67(m, 2H), 2.38-2.27(m, 5H), 2.17-2.11(m, 2H), 1.92(d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.89(s, 3H), 1.05-0.77(m, 2H).

40

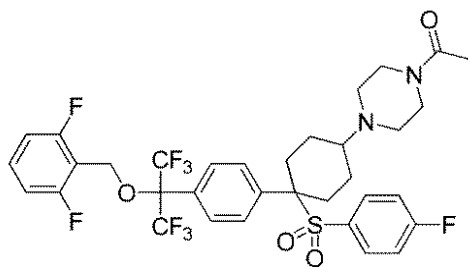
【0169】

50

実施例83

1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノン, ジアステレオマー2

【化 6 3】



ジアステレオマー 2

10

実施例82と類似した条件に従って、1-(4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル)エタノンのジアステレオマー2を合成した。LC/MS(M+1) : 737.0 ; LC保持時間 : 9.60分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) : ppm 7.65-7.55(m, 5H), 7.30-7.20(m, 6H), 4.65(s, 2H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.45-3.41(m, 2H), 3.20-3.03(br-s, 3H), 2.60-2.56(m, 1H), 2.50-2.41(m, 4H), 2.34-2.32(m, 1H), 2.28-2.25(m, 2H), 2.17-1.99(m, 4H), 1.14(s, 2H).

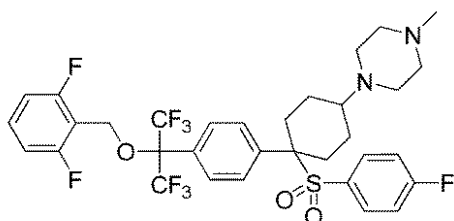
20

【 0 1 7 0 】

実施例84

1-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)-4-メチルピペラジン, ジアステレオマー2

【化 6 4】



ジアステレオマー 2

30

1-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジンのジアステレオマー2を、パラホルムアルデヒドおよび水素化ホウ素ナトリウム/トリフルオロエタノールと反応させて、1-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)-4-メチルピペラジンのジアステレオマー2を得た。LC/MS(M+1) : 709.2 ; LC保持時間 : 9.15分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz、-CD₃OD) : ppm 7.71-7.60(m, 2H), 7.60-7.47(m, 3H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.20-7.05(m, 4H), 4.78-4.73(m, 2H), 2.84-2.73(m, 3H), 2.37-2.26(m, 5H), 2.23-2.11(m, 4H), 1.93-1.90(m, 3H), 1.52-1.40(m, 3H), 1.39-1.23(m, 2H).

40

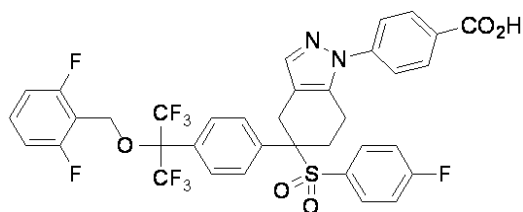
【 0 1 7 1 】

実施例85

4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)安息香酸

50

【化 6 5】



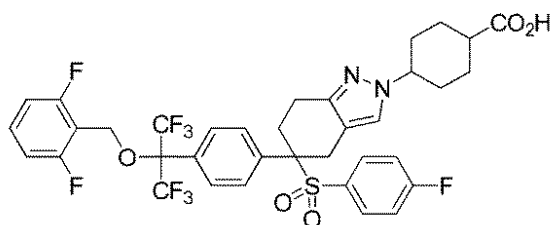
実施例77の工程Cと類似した条件に従って、メチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)ベンゾエートを、4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)安息香酸(31 mg, 0.04 mmol, 63%収率)に変換した。LC/MS(M+1) : 769.2 ; LC保持時間 : 19.56分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) : ppm 8.12-8.10(m, 2H), 7.50-7.43(t, 3H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.31-7.28(m, 3H), 7.00-6.86(m, 4H), 4.70(dd, J = 12.4, 10.0 Hz, 2H), 3.63(d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.39(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.14-2.99(m, 2H), 2.71-2.62(m, 2H).

【 0 1 7 2 】

実施例86

4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸, ジアステレオマー1

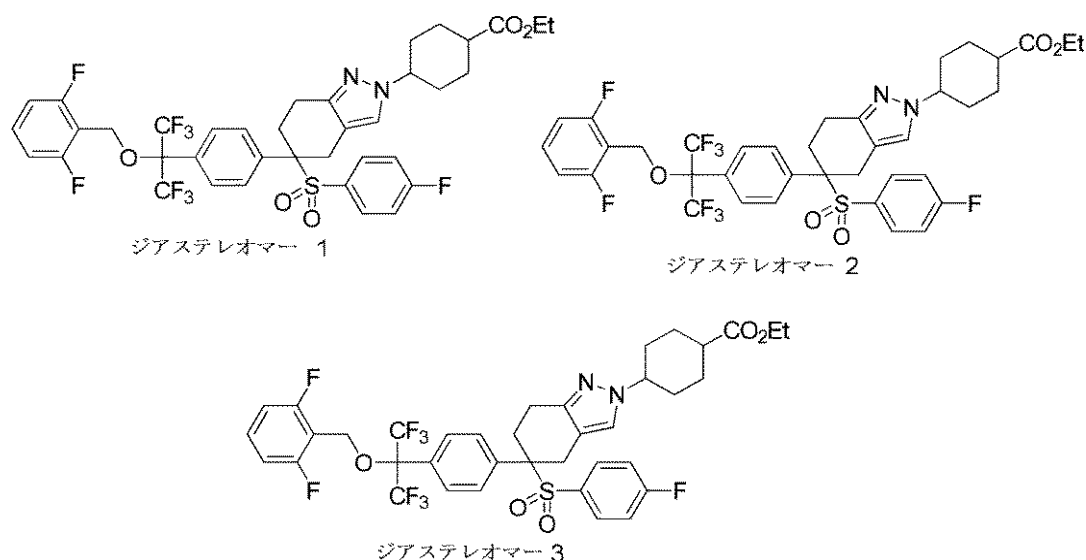
【化 6 6】



ジアステレオマー 1

工程A : エチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレート, ジアステレオマー1、2および3

10



20

30

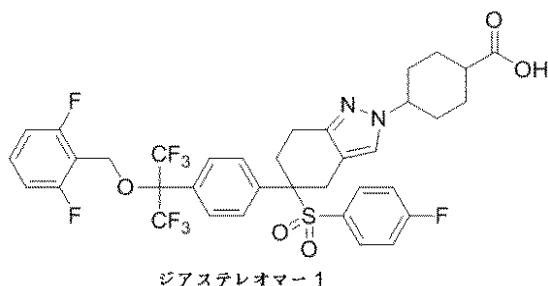
40

ジアステレオマー3の分析: LC/MS(M+1): 803.3; ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃): ppm 7.51(d, J = 8.41 Hz, 2H), 7.43-7.34(m, 3H), 7.34(d, J = 1.95 Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 7.19(s, 1H), 7.02-6.82(m, 4H), 4.67(s, 2H), 4.12(q, J = 7.40 Hz, 2H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.53(d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.40(d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.09-2.87(m, 2H), 2.65-2.61(m, 1H), 2.50-2.35(m, 1H), 2.32-2.26(m, 1H), 2.21-2.00(m, 4H), 1.78-1.44(m, 4H), 1.24(t, J = 7.20 Hz, 3H).

50

工程B：4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸，ジアステレオマー1

【化68】



10

室温で、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (24.31 mg, 0.579 mmol) / H_2O (3 mL) の溶液を、エチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレート のジアステレオマー1 (155 mg, 0.193 mmol) のエタノール溶液 (3 mL) に加えて、6時間攪拌した。反応の完了の後に、過剰エタノールを、高真空下にて除去して、粗製残留物を得た。こうして得た残留物を、水 (20 mL) に溶解して、ジエチルエーテル (2 x 10 mL) で洗った。残存する水層を、クエン酸 (pH ~ 6-7、pH紙によりモニターした) で中和して、DCM (3 x 30 mL) で抽出した。DCM層を合わせて、塩水溶液で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、目的とする粗製の酸 (200 mg) を得た。粗生成物を、分取HPLCにより精製して、4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー1 (85 mg, 0.109 mmol, 56.3 %収率) の白色固体を得た。LC/MS(M+1) : 775.2 ; LC保持時間 : 18.79分 (HPLC分析の方法D) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : ppm 12.12 (br-s, 1H), 7.64-7.44 (m, 6H), 7.40-7.13 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.43-2.25 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H).

20

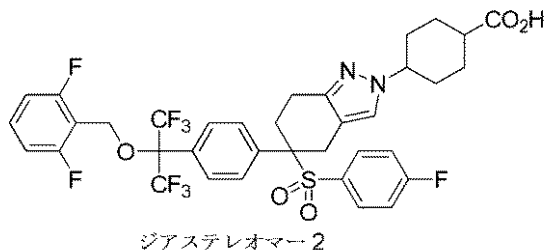
30

【0174】

実施例87

4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー2

【化69】



40

実施例86の工程Bに記述された条件に従って、エチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレート のジアステレオマー2 (25 mg, 0.031 mmol) を、4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-

50

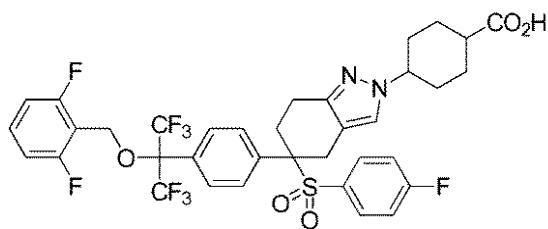
(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー2(12 mg, 15.3 μ mol, 49%収率)に変換した。LC/MS(M+1) : 775.0 ; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : ppm 12.00(br-s, 1H), 7.64-7.44(m, 6H), 7.39-7.14(m, 6H), 4.62(s, 2H), 3.97-3.83(m, 1H), 3.58(d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.35-3.21(m, 1H), 3.10-2.97(m, 1H), 2.81(dd, J = 16.0, 4.5 Hz, 1H), 2.48-2.20(m, 3H), 2.08-1.90(m, 2H), 1.89-1.70(m, 4H), 1.57-1.40(m, 2H).

【 0 1 7 5 】

実施例88

4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー3

【化 7 0】



ジアステレオマー 3

実施例86の工程Bに記述した条件に従って、エチル 4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキシレートジアステレオマー3(40 mg, 0.050 mmol)を、4-(5-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー3(25 mg, 0.032 mmol, 64%収率)に変換した。LC/MS(M+1) : 775.2 ; LC保持時間 : 18.79分(HPLC分析の方法D) ; ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : ppm 12.12(brs, 1H), 7.65-7.44(m, 6H), 7.41-7.30(m, 4H), 7.29-7.17(m, 2H), 4.61(s, 2H), 4.00-3.86(m, 1H), 3.58(d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.31-3.25(m, 1H), 3.00(d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.83-2.80(m, 1H), 2.70-2.61(m, 1H), 2.43-2.25(m, 2H), 1.97-1.83(m, 4H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.50-1.35(m, 2H).

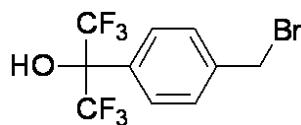
【 0 1 7 6 】

実施例89および90

4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンカルボニトリル、ジアステレオマー1および2

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

【化 7 1】



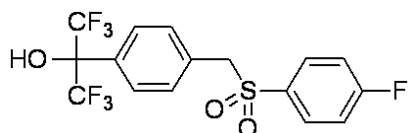
N-ブロモスクシンイミド(13.79 g, 77 mmol)および2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(0.025 g, 0.155 mmol)を、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オール(20.00 g, 77 mmol)/四塩化炭素(80 mL)の溶液に加えた。得られる懸濁液を、窒素下で4時間還流加熱して、室温に冷却して、セライトパッドを通して、濾過した。フィルターケーキを、エーテルで濯ぎ、濾液を、減圧下にて濃縮した。残留物を、エーテル(100 mL)およびヘキサン(50 mL)で処理して、15分間攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、真空下で乾燥させて、粗生成物(27.07 g)を黄褐色液体として得た。 ^1H NMR分析

により、目的とする2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、未反応1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(p-トリル)プロパン-2-オールおよび2-(4-(ジブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールが69 : 15 : 16のモル比であることが示された。混合物を、さらなる精製をせずに使用した(目的とする2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールが~70%の純度であると推定された)。

【0177】

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

【化72】

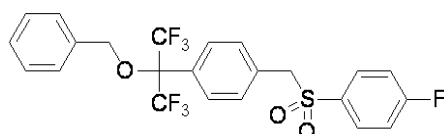


ナトリウム 4-フルオロベンゼンスルフィネート(12.62 g, 69.3 mmol)を、少量つづ2-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(20.00 g, 工程Aから~70%純粋)/N,N-ジメチルホルムアミド(80 mL)の攪拌溶液に加えた。混合物は、添加中にわずかに昇温した。周囲温度で6時間後に、混合物を、酢酸エチル(1 L)で希釈して、水(3x200 mL)、塩水(100 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧濃縮した。残留物を、ジクロロメタン(40 mL)に溶解して、ヘキサン(400 mL)を用いて磨砕して、30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

【0178】

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

【化73】



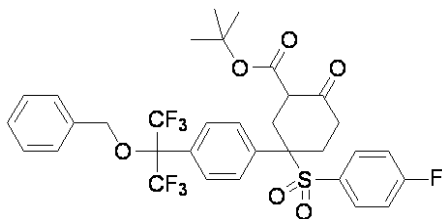
N,N-ジメチルホルムアミド(150 mL)中の、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル)プロパン-2-オール(14.84 g, 35.6 mmol)、臭化ベンジル(6.71 g, 39.2 mmol)および炭酸カリウム(14.78 g, 107 mmol)の混合物を、窒素下にて、室温で16時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム(100 mL)でクエンチして、酢酸エチル(800 mL)で希釈して、水(2x200 mL)、塩水(50 mL)で洗い、乾燥させて(硫酸マグネシウム)、濾過して、減圧下にて濃縮した。残留物を、トル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

【0179】

工程D : tert-ブチル 5-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2

-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルボキシレート

【化 7 4】

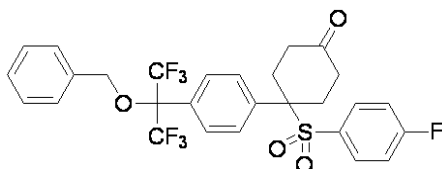


乾燥させた丸底フラスコ(500 mL)内において、1-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-4-(((4-フルオロフェニル)スルホニル)メチル)ベンゼン(5 g, 9.87 mmol)/THF(125 mL)の溶液を、窒素雰囲気下にて、カリウム tert-ブトキシド(3.32 g, 29.6 mmol)、次いでtert-ブチルアクリレート(3.15 mL, 21.72 mmol)に加えた。反応混合物を、室温(25℃)で3時間撹拌した。反応の完了後に、それを、飽和NH₄Cl溶液(150 mL)でクエンチして、酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出して、有機層を合わせて、塩水溶液(100 mL)で洗い、無色硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、褐色油状物(粗製重量6.8 g)を得た。粗生成物を、combi flash chromatogram(40 g red-sep silica column, 10~15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出した)により精製した。画分を集めて、減圧濃縮して、tert-ブチル 5-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(5 g, 4.50 mmol, 45%収率)を淡黄色固体として得た。LC/MS(M+18): 706.2.

【0180】

工程E: 4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン

【化 7 5】

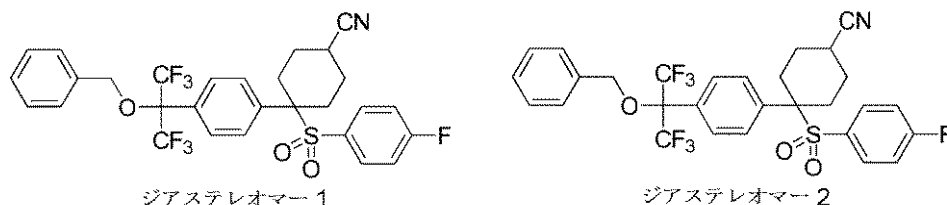


tert-ブチル 5-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-5-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(5 g, 5.08 mmol)/1,2-ジクロロエタン(100 mL)の溶液に、TFA(4.70 mL, 61.0 mmol)を加えた。反応混合物を、70℃で終夜撹拌した。反応の完了後に、反応混合物を、減圧濃縮した。こうして得られた残留物を、combi-flash chromatogram(24 gm Red-Sep column, 20~24% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出)により精製して、4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(2.5 g, 4.25 mmol, 84%収率)を、オフホワイトの固体として得た。LC/MS(M+18): 606.3; LC保持時間: 20.15分(HPLC分析の方法D); ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃): ppm 7.63(d, J = 8.47 Hz, 2H), 7.46-7.32(m, 7H), 7.30-7.18(m, 2H), 7.03-6.90(m, 2H), 4.68(s, 2H), 2.93-2.81(m, 2H), 2.74(td, J = 13.7, 4.39 Hz, 2H), 2.61-2.49(m, 2H), 2.31-2.15(m, 2H).

【0181】

工程F: 4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンカルボニトリル, ジアステレオマー1および2

【化 7 6】



-60 で、TOSMIC(66.3 mg, 0.340 mmol)/DME(2.5 ml)の溶液に、カリウム t-ブトキシド(95 mg, 0.850 mmol)を加えて、10分間攪拌した。4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(100 mg, 0.170 mmol)を、上記反応混合物に加えて、さらに30分間、同じ温度で攪拌し続けた。次いで、それを室温まで昇温させた。メタノール(2 mL)を、混合物に加えて、それを60 で20分間攪拌しながら加熱した。全混合物を、飽和クエン酸溶液(15 mL)に注ぎ入れて、反応混合物をクエンチした。得られる溶液を、酢酸エチル(2x15 mL)で抽出して、有機層を合わせて、塩水溶液で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、乾燥させて、粗生成物(167 mg)を得た。粗生成物を、逆相分取HPLCにより精製して、後者のジアステレオマーを、SFCにより分離して、ジアステレオマー1(ピーク1、5 mg, 7.36 μmol, 4%収率)を白色固体として得て、またジアステレオマー2(ピーク2、7 mg, 10.30 μmol, 6%収率)を白色固体として得た。

ジアステレオマー1の分析データ：LC/MS(M+18)：629.2；LC保持時間：21.06分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：ppm 7.61(d, J = 8.03 Hz, 2H), 7.53-7.35(m, 7H), 7.25-7.17(m, 2H), 6.94-6.83(m, 2H), 4.66(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.02(br-s, 1H), 2.73(d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.55(td, J = 13.8, 3.5 Hz, 2H), 2.05(d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.67-1.48(m, 2H)。

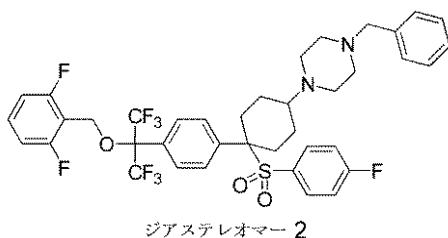
ジアステレオマー2の分析データ：LC/MS(M+18)：629.2；LC保持時間：20.76分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：ppm 7.63(d, J = 8.53 Hz, 2H), 7.50-7.33(m, 7H), 7.20-7.11(m, 2H), 6.90-6.78(m, 2H), 4.67(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.96-2.69(m, 3H), 2.39-2.08(m, 4H), 1.59-1.37(m, 2H)。

【 0 1 8 2】

実施例91

1-ベンジル-4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジン、ジアステレオマー2

【化 7 7】



実施例82の工程Aに記述した条件に従って、4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノンのジアステレオマー2を、1-ベンジル-4-(4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)ピペラジンのジアステレオマー2に変換した。LC/MS(M+1)：785.2；LC保持時間：17.10分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃)：ppm 7.58-7.50(m, 2H), 7.48-7.40(m, 6H), 7.40-7.32(m, 1H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.15(dd, J=8.7, 5.0 Hz, 2H), 7.01-6.82(m, 4H), 4.68(s, 2H), 4.11(s, 2H)

), 3.47-3.34(m, 7H), 3.08(d, J=13.5 Hz, 3H), 2.52(d, J=10.7 Hz, 2H), 2.14-1.92(m, 5H).

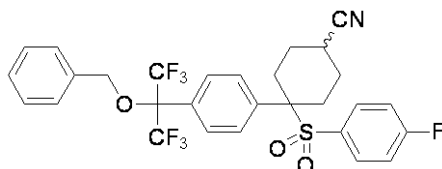
【 0 1 8 3 】

実施例92

4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー1

工程A: 4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンカルボニトリル

【化78】



10

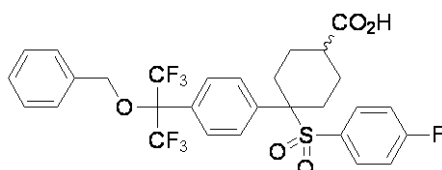
TOSMIC(83 mg, 0.425 mmol)/DME(5.0 ml)の溶液に、-60 で、不活性雰囲気下にて、カリウム t-ブトキシド(95 mg, 0.850 mmol)を加えて、得られる反応混合物を、10分間攪拌した。4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(125 mg, 0.212 mmol)を、次いで、上記反応混合物に加えて、-60 で、さらに30分間攪拌した。室温まで昇温した。完了後に、全混合物を、飽和クエン酸溶液(15 mL)に注ぎ入れて、反応混合物をクエンチした。得られる溶液を、酢酸エチル(2 x 15 mL)で抽出して、有機層を合わせて、塩水溶液で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、乾燥させて、粗生成物(215 mg)を得た。粗生成物を、逆相分取HPLCにより精製して、目的とする生成物を2つのジアステレオマー混合物として単離した。

20

【 0 1 8 4 】

工程B: 4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンカルボン酸

【化79】



30

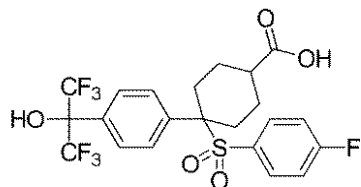
濃HCl(1.0 mL)を、4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンカルボニトリル(400 mg, 0.667 mmol)/ジオキサン(10 mL)の溶液にゆっくりと加えた。得られる懸濁液を、密封管の状態で、100 で12時間加熱した。反応の完了後に、全ての揮発性物質を、減圧除去して、真空中で乾燥させて、4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンカルボン酸(450 mg, 0.291 mmol, 43%収率)をガム状液体として得た。LC/MS(M+18): 636.1.

40

【 0 1 8 5 】

工程C: 4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー1

【化 8 0】



ジアステレオマー 2

4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサンカルボン酸(400 mg, 0.647 mmol)/酢酸(10 mL)の溶液に、Pd/C(68.8 mg, 64.7 μ mol)を加えて、水素ブラダーを用いて、2時間大気圧下に攪拌した。完了後に、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過して、酢酸(2 x 10 mL)で洗った。透明な濾液を合わせて、濃縮して、乾燥させて、粗製ガム状生成物をジアステレオマーの混合物として得た。ジアステレオマーを、逆相分取HPLCにより分離して、4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー1(ピーク1, 200 mg, 0.378 mmol, 25%収率)および4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー2(ピーク2, 202 mg, 0.382 mmol, 25%収率)を得た。

4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー1の分析データ：LC/MS(M+18)：546.2；LC保持時間：9.67分(HPLC分析の方法D)； ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6)：ppm 8.82(s, 1H), 7.63-7.60(m, 2H), 7.44-7.41(m, 2H), 7.25-7.21(m, 4H), 2.49-2.44(m, 3H), 2.20-2.14(m, 2H), 2.08-2.05(m, 2H), 1.13-1.23(m, 2H)。

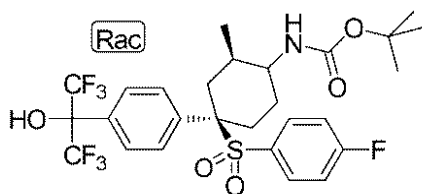
4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸のジアステレオマー2の分析データ：LC/MS(M+18)：546.2；LC保持時間：9.54分(HPLC分析の方法D)； ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6)：ppm 9.18(s, 1H), 7.68-7.66(m, 2H), 7.48-7.46(m, 2H), 7.29-7.27(m, 4H), 2.73-2.72(m, 2H), 2.39-2.36(m, 1H), 2.17-2.10(m, 2H), 1.97 - 1.94(m, 2H), 1.18-1.15(m, 2H)。

【 0 1 8 6】

実施例93

rac-tert-ブチル((2R,4R)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルシクロヘキシル)カルバメート, ジアステレオマー2

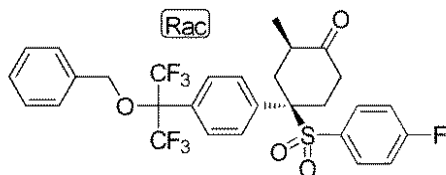
【化 8 1】



ジアステレオマー 2

工程A：rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノン

【 0 1 8 7】

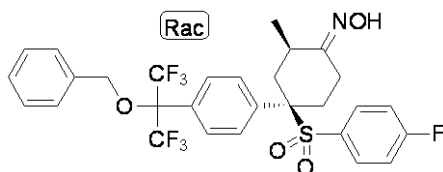


4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(2.5 g, 4.25 mmol)/THF(75 mL)の溶液を、不活性雰囲気下にて、-78 に冷却した。その溶液に、LHMDS[トルエン中で1M](6.37 mL, 6.37 mmol)を滴加して、同じ温度で30分間、得られる淡黄色溶液を攪拌した。次いで、温度を-33 に徐々に上げた。ヨウ化メチル(0.531 mL, 8.50 mmol)を、上記反応混合物に加えて、-33 で更に1時間攪拌した。反応混合物を、室温まで昇温させた；攪拌を、さらに18時間続けた。反応を、飽和NH₄Cl溶液(50 mL)でクエンチして、酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出して、有機層を合わせて、塩水溶液で洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、乾燥させて、粗生成物を得た。粗生成物を、ISCO comb-flash chromatogram(120 gm red-sep シリカカラムを使用して、30% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出する)により精製して、rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノン(800 mg, 1.328 mmol, 31%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+18) : 620.2 ; ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) : ppm 7.65(d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.54-7.34(m, 8H), 7.31-7.20(m, 2H), 7.07-6.90(m, 1H), 4.71(s, 2H), 2.98-2.81(m, 2H), 2.73(td, J = 13.9, 4.5 Hz, 1H) 2.60-2.38(m, 2H), 2.36- 2.20(m, 2H) 1.18-1.06(m, 3H).

【 0 1 8 8 】

工程B : rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノンオキシム

【 化 8 2 】

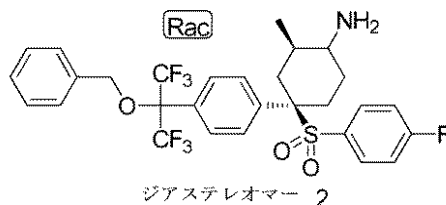
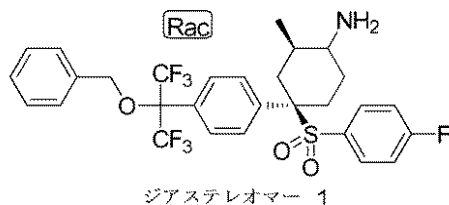


rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノン(800 mg, 1.328 mmol)/エタノール(20 mL)の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(185 mg, 2.66 mmol)を加えた；得られる無色溶液を、室温で16時間攪拌した。揮発性物質を、減圧下に除去して、次いで高真空下において乾燥状態となるまで乾燥させて、rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノンオキシム(800 mg, 1.295 mmol, 98%収率)を淡黄色固体として得た。LC/MS(M+1) : 618.2.

【 0 1 8 9 】

工程C : rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノアミン、ジアステレオマー1および2

【化 8 3】



アンモニア(50 mL)の4M メタノール溶液中の、rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノンオキシム(1.0 g, 1.619 mmol)の溶液に、ラネーニッケル[1 g]を加えて、水素雰囲気下(ブラダー)において4時間攪拌した。出発物質が完全に消費した後に、セライトパッドを通して濾過して、メタノールで洗い、透明な濾液を合わせて、減圧濃縮して、ジアステレオマーの混合物(1.0 g)を白色固体として得た。ジアステレオマー混合物を、SFCにより分離して、rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノンオキシムのジアステレオマー1(ピーク1, 400 mg, 0.663 mmol, 41%収率)およびrac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサ

10

20

ジアステレオマー1の分析データ：LC/MS(M+1)：604.2；LC保持時間：9.54分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：ppm 7.57-7.46(m, 4H), 7.46-7.35(m, 5H), 7.26-7.18(m, 4H), 4.63(s, 2H), 2.67-2.65(m, 1H), 2.32-2.24(m, 1H), 2.15-2.13(m, 1H), 1.88(s, 2H), 1.85-1.74(m, 2H), 0.98(s, 4H), 0.91(d, J = 13.5 Hz, 1H)。

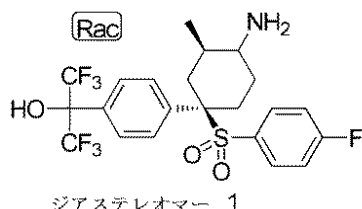
ジアステレオマー2の分析データ：LC/MS(M+1)：604.2；LC保持時間：9.54分(HPLC分析の方法D)；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：ppm 7.57-7.47(m, 4H), 7.46-7.36(m, 5H), 7.27-7.19(m, 4H), 4.62(s, 2H), 2.78(br-s, 1H), 2.62-2.52(m, 2H), 2.37-2.29(m, 1H), 1.88(s, 3H), 1.65(d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.33-1.18(m, 2H), 0.88(d, J = 7.03 Hz, 3H)。

30

【 0 1 9 0 】

工程D：rac-2-(4-((1R,3R)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、ジアステレオマー1

【化 8 4】



40

酢酸(25 mL)中のrac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサノンオキシムのジアステレオマー1(350 mg, 0.580 mmol)の溶液に、Pd/C(61.7 mg, 0.580 mmol)を加えた。反応混合物を、水素圧下(ブラダー圧)に室温で2時間攪拌した。完了後に、セライトパッドを通して濾過して、酢酸(2 x 20 mL)で洗った。濾液を合わせて、濃縮乾燥させて、白色ガム状固体を得た。こうして得られたガム状物質を、アセトニトリル[10 mL]に溶解して、1N HCl溶液[10 mL]を加えて、凍結乾燥させて、rac-2-(4-((1R,3R)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1

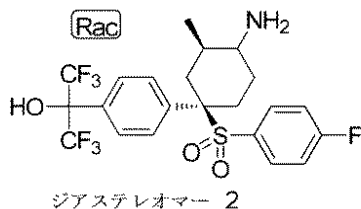
50

,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩のジアステレオマー1(350 mg, 0.636 mmol, 97%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M+1) : 514.2.

【0191】

工程E: rac-2-(4-((1R,3R)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール, ジアステレオマー2

【化85】



10

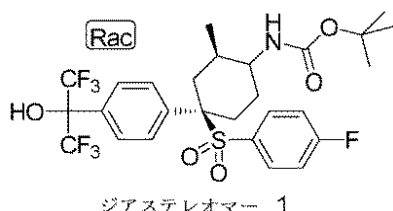
工程Dに記述された条件に従い、rac-(2R,4R)-4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-2-メチルシクロヘキサミンのジアステレオマー2を、rac-2-(4-((1R,3R)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩のジアステレオマー2とした。LC/MS(M+1) : 514.2.

【0192】

20

工程F: rac-tert-ブチル((2R,4R)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルシクロヘキシル)カルバメート, ジアステレオマー1

【化86】



30

rac-2-(4-((1R,3R)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩のジアステレオマー1(315 mg, 0.573 mmol)/ジクロロメタン(5 mL)に、Et₃N(0.240 mL, 1.718 mmol)、次いでBoc₂O(0.160 mL, 0.687 mmol)を加えて、得られる無色溶液を、室温で12時間で攪拌した。反応の完了後に、それを減圧下に乾燥させて、ジクロロメタンおよび未反応のトリエチルアミンを除去して、淡褐色のガム状粗生成物(430 mg)を得た。それを、ISCO comb-flash chromatogram(40 gm Red-sep silica columnを用いて、20% 酢酸エチル/石油エーテルで溶出した)により精製して、rac-tert-ブチル((2R,4R)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルシクロヘキシル)カルバメートのジアステレオマー1(300 mg, 0.489 mmol, 85%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M-1) : 612.2 ; LC保持時間 : 18.95分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 8.77(s, 1H), 7.66-7.56(m, 2H), 7.49-7.36(m, 2H), 7.21(d, J = 7.03 Hz, 4H), 6.64-6.53(m, 1H), 3.06-2.91(m, 1H), 2.67-2.55(m, 2H), 2.07(s, 2H), 1.89-1.71(m, 2H), 1.31(s, 9H), 1.11-0.97(m, 1H), 0.95-0.81(m, 3H).

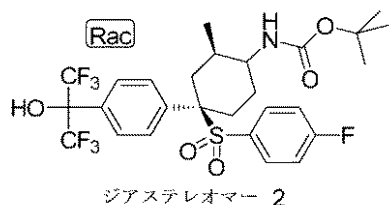
40

【0193】

工程G: rac-tert-ブチル((2R,4R)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルシクロヘキシル)カルバメート, ジアステレオマー2

50

【化 8 7】



工程Fに記述された条件に従い、rac-2-(4-((1R,3R)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-3-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩のジアステレオマー2を、rac-tert-ブチル((2R,4R)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルシクロヘキシル)カルバメートのジアステレオマー2とした。LC/MS(M-1) : 612.2 ; LC保持時間 : 18.90分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 8.74(s, 1H), 7.56(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.30(m, 2H), 7.25-7.00(m, 5H), 3.51-3.40(m, 1H), 2.40-2.25(m, 4H), 2.17(d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.17(d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.43-1.37(m, 1H), 1.40(s, 9H), 0.90(m, 3H).

10

【 0 1 9 4 】

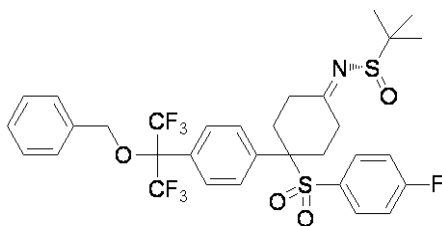
実施例94

N-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

20

工程A : (S)-N-(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化 8 8】



30

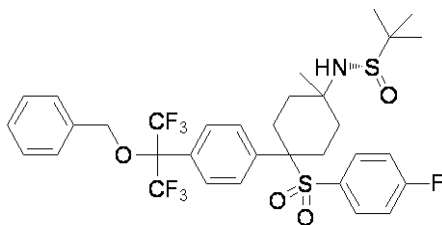
THF(50 mL)中の4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキサノン(1.4 g, 2.379 mmol)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下にて、Ti(OEt)₄(1.507 mL, 7.14 mmol)を加えた。5分後に、(S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(0.346 g, 2.85 mmol)を、上記反応混合物に加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物を、素早く攪拌しながら、等量(50 mL)の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ入れて、濾紙を通して直ぐに濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル(2x50 mL)で洗った。濾液中の層を分離して、水層を酢酸エチル(2x100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過して、濃縮して、(S)-N-(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.5 g)を得た。この物質を、この段階では精製せずに、次工程にすすめた。LC/MS(M+1) : 692.2.

40

【 0 1 9 5 】

工程B : (S)-N-(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチルシクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化 8 9】



(S)-N-(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1.3 g, 1.88 mmol)/ジエチルエーテル(25 mL)の溶液を、不活性雰囲気下にて、-78 に冷却した。それに、臭化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中で3モル溶液)(1.879 mL, 5.64 mmol)を加えて、徐々に室温まで到達させて、6時間、常に攪拌し続けた。反応混合物を、予め冷却しながら(氷浴内で)、飽和NH₄Cl溶液を用いてクエンチして、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、塩水溶液で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、粗製(S)-N-(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチルシクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1.123 g)を得た。この物質を、この段階では精製せずに、次工程に進めた。LC/MS(M+1) : 708.2.

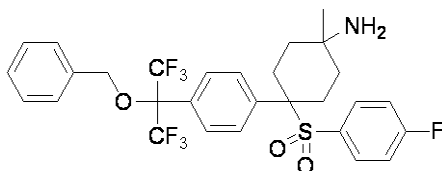
10

【0196】

工程C : 4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチルシクロヘキサンアミン

20

【化 9 0】



前記で得られた粗製(S)-N-(4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチルシクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1.123 g, 1.587 mmol, ~78% 純粋)/1,4-ジオキサン(15 mL)の攪拌溶液に、10 で、HCl溶液/1,4-ジオキサン(0.793 mL, 3.17 mmol)を加えて、室温に到達させて、室温で終夜攪拌した。反応の完了の後に、反応混合物を、10% Na₂CO₃溶液でクエンチして、EtOAc(2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、塩水溶液で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空中に濃縮して、粗生成物(1.0 g)を、淡黄色味を帯びたガム状物液体として得た。粗製物質を分取HPLCにより精製して、4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチルシクロヘキサンアミン塩酸塩(0.85 g, 1.301 mmol, 82%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 604.2 ; ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) : ppm 7.56(d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.45-7.31(m, 7H), 7.20(dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 6.94(t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.70(s, 2H), 2.77-2.57(m, 2H), 2.46-2.24(m, 2H), 1.58(d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.37-1.17(m, 2H), 1.04(s, 3H).

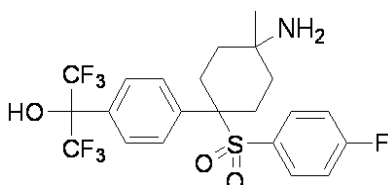
30

40

【0197】

工程D : 2-(4-(4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化 9 1】



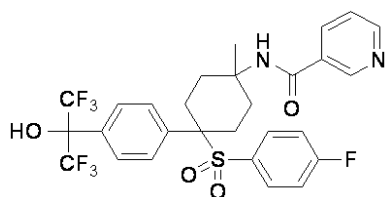
50

4-(4-(2-(ベンジルオキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチルシクロヘキサンアミン(320 mg, 0.530 mmol)/酢酸(15 mL)の攪拌した溶液に、Pd/C(65 mg, 0.061 mmol)を室温で加えて、H₂バルーン圧下で4時間攪拌した。反応の完了の後に、セライトパッドを通して濾過して、Pd/Cを除去して、セライトパッドをAcOH(15 mL)で2回洗った。透明な濾液を、次いで高真空下で濃縮して、生成残留物を得た。残留物を、アセトニトリル(4 mL)に溶解して、1N HCl(5 mL)を加えて、RTで15分攪拌して、高真空下で濃縮して、2-(4-(4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール塩酸塩(250 mg, 0.436 mmol, 82%収率)の白色固体を得た。LC/MS(M+1) : 514.2 ; LC保持時間 : 7.73分(HPLC分析の方法D) ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 8.80(s, 1H), 8.15(br-s, 2H), 7.57(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26-7.05(m, 4H), 2.50-2.36(m, 4H), 1.96(d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.30(t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.07(s, 3H).

【0198】

工程E : N-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチルシクロヘキシル)ニコチンアミド

【化92】



BOP(14.48 mg, 0.033 mmol)およびDIEA(0.019 mL, 0.109 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の2-(4-((1s,4s)-4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール・HCl(12 mg, 0.022 mmol)およびニコチン酸(4.03 mg, 0.033 mmol)の混合物に加えた。室温で1時間攪拌した後に、反応が完了した。混合物を、DMF(1 mL)で希釈して、精製を行なった。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した : カラム : Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; グラジエント : 12分かけて20 ~ 90% B、次いで100%Bで3分間保持 ; 流速 : 20 mL/min. 目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、目的とする生成物(9.9 mg, 72%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 514.2 ; LC保持時間 : 1.81分(HPLC分析の方法B) ; ¹H NMR(500MHz, 1 : 1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 8.96(d, J=1.7 Hz, 1H), 8.69(dd, J=4.9, 1.5 Hz, 1H), 8.18(dt, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.72(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54(dd, J=7.9, 5.0 Hz, 1H), 7.42(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.20(m, 2H), 7.02(t, J=8.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.46(m, 6H), 1.32(s, 3H), 1.29 - 1.16(m, 2H).

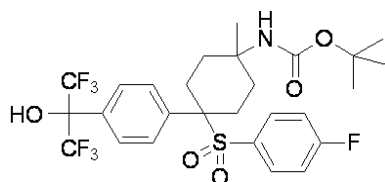
【0199】

実施例95

N-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド

工程A : tert-ブチル(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチルシクロヘキシル)カルバメート

【化93】



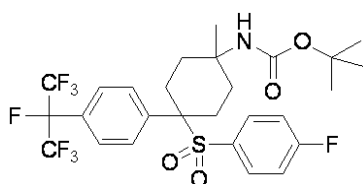
DIEA(0.286 mL, 1.637 mmol)を、CH₂Cl₂(4 mL)およびTHF(4 mL)中の2-(4-(4-アミノ-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-メチルシクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、HCl(225 mg, 0.409 mmol)およびBOC₂O(179 mg, 0.818 mmol)の混合物に加えた。得られる溶液を、室温で22時間攪拌して、EtOAc(80 mL)で希釈して、水(2x10 mL)、塩水(10 mL)で洗い、乾燥させて(MgSO₄)、濃縮した。10~30% EtOAc/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(240.6 mg, 96%収率)を白色固体として得た。LC/MS(M-56+1): 558.0; LC保持時間: 4.333分(HPLC分析の方法A); ¹H NMR(400MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.68(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.33(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20(dd, J=8.7, 5.2 Hz, 2H), 6.99(t, J=8.6 Hz, 2H), 5.63(br. s., 1H), 2.58 - 2.36(m, 4H), 2.30 - 2.16(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.21 - 1.07(m, 5H).

10

【0200】

工程B: tert-ブチル(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート

【化94】



20

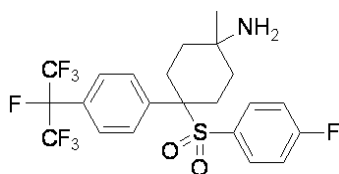
1,2-ジクロロエタン(4 mL)中のtert-ブチル(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-メチルシクロヘキシル)カルバメート(240 mg, 0.391 mmol)およびDAST(0.310 mL, 2.347 mmol)の混合物を、密封バイアル内において、55℃で15時間攪拌した。混合物を、0℃に冷却して、MeOH(1 mL)でクエンチして、EtOAc(40 mL)で希釈して、水(2x8 mL)、塩水(8 mL)で洗い、乾燥させて(MgSO₄)、濃縮した。10~40% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、目的とする生成物(195 mg, 81%収率)を得た。LC/MS(M-56+1): 560.1; LC保持時間: 4.615分(HPLC分析の方法A); ¹H NMR(400MHz, -CDCl₃) ppm 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.14(m, 2H), 6.99 - 6.89(m, 2H), 4.38(s, 1H), 2.59 - 2.47(m, 2H), 2.44 - 2.33(m, 2H), 2.21(d, J=13.7 Hz, 2H), 1.47(s, 9H), 1.22 - 1.07(m, 5H).

30

【0201】

工程C: 4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン

【化95】



40

tert-ブチル(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)カルバメート(195 mg)/CH₂Cl₂(3 mL)および4N HCl/ジオキサン(3 mL)の混合物を、室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮して、真空下で乾燥させて、4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(173 mg, 99%収率)を得た。LC/MS(M+1): 516.1; LC保持時間: 3.798分(HPLC分析の方法A); ¹H NMR(400MHz, -CD₃OD) ppm 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.20(m, 2H), 7.14 - 7.03(m, 2H), 2.73 - 2.53(m, 4H), 2.07(d, J=15.2 Hz, 2H), 1.63 - 1.47(m, 2H), 1.22(s, 3H).

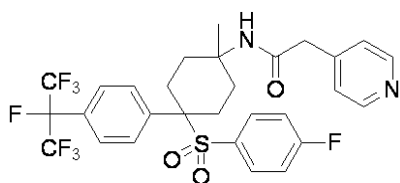
【0202】

工程D: N-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン

50

-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド

【化 9 6】



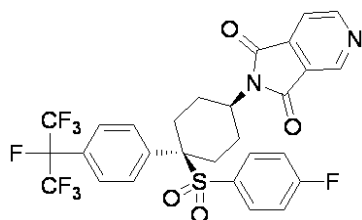
HATU(10.33 mg, 0.027 mmol)およびDIEA(0.016 mL, 0.091 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサミン塩酸塩(10 mg, 0.018 mmol)および4-ピリジル酢酸 塩酸塩(6.29 mg, 0.036 mmol)の攪拌した混合物に加えた。室温で1時間攪拌した後に、粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm、5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：10分かけて30～90% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、表題化合物(8.5 mg, 72%収率)を得た。LC/MS(M+1)：635.2；LC保持時間：2.27分(HPLC分析の方法B)；¹H NMR(500MHz, 1：1の混合物-CDCl₃-CD₃OD) ppm 8.60 - 8.46(m, 2H), 7.57(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.39(m, 4H), 7.21 - 7.12(m, 2H), 7.01(t, J=8.5 Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 2.55 - 2.33(m, 6H), 1.21(s, 3H), 1.17 - 1.05(m, 2H).

【 0 2 0 3】

実施例96

2-((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-ピロロ[3,4-C]ピリジン-1,3(2H)-ジオン

【化 9 7】



HOAc(0.5 mL)中の(1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサミン塩酸塩(15 mg, 0.028 mmol, 実施例9の工程Eから)およびフロ[3,4-c]ピリジン-1,3-ジオン(6.24 mg, 0.042 mmol)の混合物を、密封バイアル内で、90 °Cで30時間攪拌した。LCMS分析から、反応がほぼ完了したことが示された。混合物を濃縮して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて35～100% B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、表題化合物(9.7 mg, 55%収率)を得た。LC/MS(M+1)：633.1；LC保持時間：2.39分(HPLC分析の方法B)。

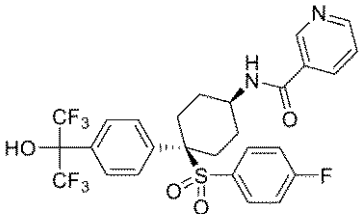
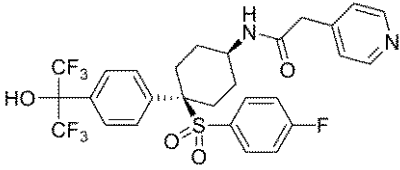
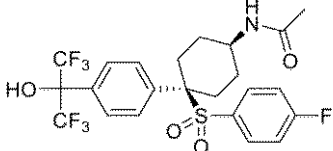
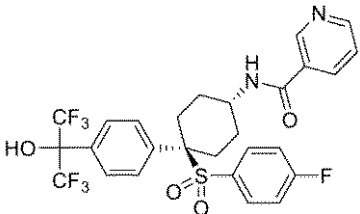
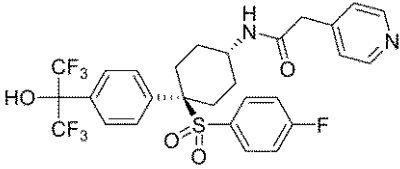
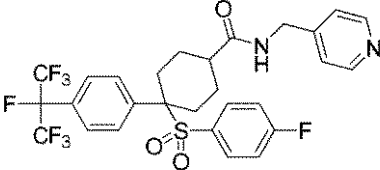
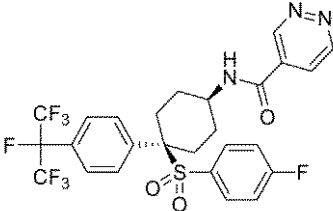
【 0 2 0 4】

上記実施例7の工程Cにおいて概説された方法と同じ方法で、適切な酸および塩化スルホニルを置き換えて、以下の表2における実施例を、2-(4-((1s,4s)-4-アミノ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)シクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(中間体2)または2-(4-((1r,4r)-4-アミノ-1-(4-フルオロフェニルスルホニル)シクロヘキシル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(中間体1)または(1r,4r)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサミンまたは(1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-

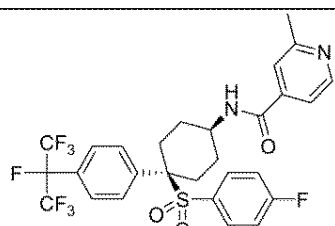
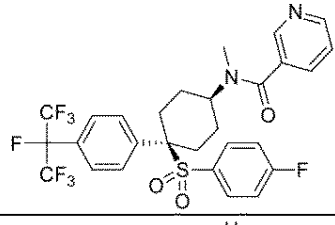
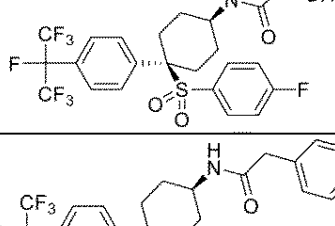
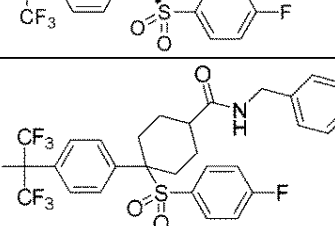
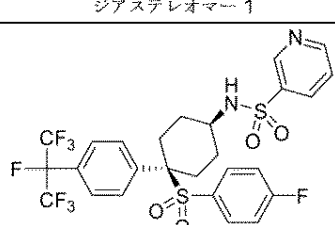
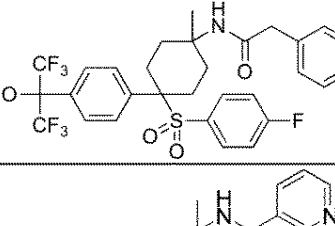
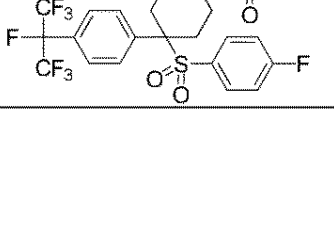
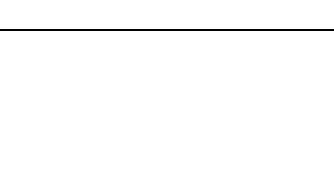
-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン(実施例9の工程DおよびEから)から製造した。

【表 2 - 1】

表 2

実施例 番号	構造	MS 実測 値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
97		605.3	1.81	B
98		619.2	1.77	B
99		542.2	1.74	B
100		605.3	1.77	B
101		619.2	1.74	B
102	 ジアステレオマー 2	621.2	2.03	B
103		608.3	2.05	B

【表 2 - 2】

実施例 番号	構造	MS 実測 値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
104		621.3	2.20	B
105		621.3	2.22	B
106		560.3	2.03	B
107		621.2	1.97	B
108	 ジアステレオマー 1	621.2	2.09	B
109		643.0	2.25	B
110		633.2	1.69	B
111		635.1	2.27	B

【 0 2 0 5 】

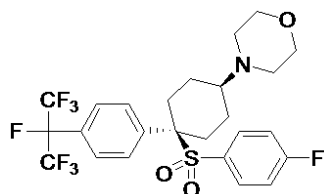
実施例112

4-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フ

50

エニル)シクロヘキシル)モルホリン

【化 9 8】



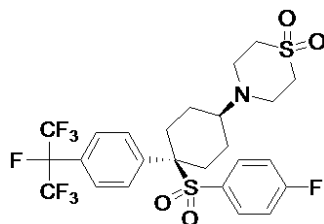
(1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン・HCl塩(17 mg, 0.032 mmol, 中間体Dから)、1-ヨード-2-(2-ヨードエトキシ)エタン(30.9 mg, 0.095 mmol)および炭酸カリウム(53 mg, 0.383 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液を、室温で23時間攪拌した。粗製物質を、MeOH(1.5 mL)で希釈して、濾過して、濾液を4M HCl/ジオキサン(50 μ L)を用いて酸性化して、再度濾過した。溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて35～75 % B、次いで100%Bにて5分間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、4-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)モルホリン(9 mg, 48%)を得た。LC/MS(M+1)：572.2；LC保持時間：2.429分(HPLC分析の方法B)；¹H NMR(500 MHz, 1：1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.57 - 7.52(m, 2H), 7.51 - 7.45(m, 2H), 7.30 - 7.24(m, 2H), 7.03(t, J=8.6 Hz, 2H), 3.76 - 3.69(m, 4H), 2.79 - 2.71(m, 2H), 2.51(br. s., 4H), 2.28 - 2.19(m, 2H), 2.18 - 2.08(m, 3H), 1.40(t, J=12.6 Hz, 2H).

【 0 2 0 6】

実施例113

4-((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド

【化 9 9】



炭酸セシウム(31.8 mg, 0.098 mmol)を、(1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン・HCl塩(10.5 mg, 0.020 mmol, 中間体Dから)および1-クロロ-2-((2-クロロエチル)スルホニル)エタン(6 mg, 0.031 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液に加えた。混合物を、60 °Cで3.5時間加熱した。追加の1-クロロ-2-((2-クロロエチル)スルホニル)エタン(6 mg)を加えた。混合物を、60 °Cで1.5時間、次いで周囲温度で16時間攪拌した。粗製物質を、MeOH(1.5 mL)で希釈して、濾過した。溶液を、以下の条件を用いて分取HPLCにより精製した：カラム：Phenomenex Luna-C18, 21x100 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05%TFAを含む)；グラジエント：8分かけて0～100 %B、次いで100%Bで7分間保持；流速：20 mL/min. 生成物を、以下の条件を用いて分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて35～100%B、次いで100%Bにて5分

間保持；流速：20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、4-((1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)チオモルホリン 1,1-ジオキシド(3.6 mg, 30%収率)を得た。LC/MS(M+1)：620.0；LC保持時間：2.242分(HPLC分析の方法B)；¹H NMR(400 MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.51(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.15(m, 2H), 6.97(t, J=8.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.21(m, 4H), 3.20 - 3.13(m, 4H), 2.94 - 2.83(m, 2H), 2.78 - 2.68(m, 1H), 2.32 - 2.11(m, 4H), 1.71 - 1.60(m, 2H).

【0207】

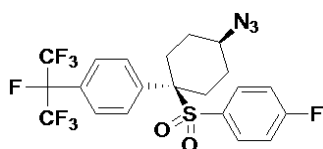
実施例114

10

4-(1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン

工程A：1-((1s,4s)-4-アジド-1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)スルホニル)-4-フルオロベンゼン

【化100】



(1s,4s)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミン・HCl塩(50 mg, 0.10 mmol, 中間体Dから)、炭酸カリウム(20.67 mg, 0.15 mmol)および硫酸銅(II)(1.592 mg, 9.97 μmol)のMeOH(1 mL)/水(0.5 mL)溶液を、室温で攪拌した。別のバイアルにおいて、無色トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.034 mL, 0.2 mmol)を、0 で、攪拌したアジ化ナトリウム(64.8 mg, 1 mmol)のCH₂Cl₂(2 mL)-水(1 mL)の2相溶液に加えた。1時間後に、製造したトリフルオロメタンスルホン酸アジド溶液を、アミン溶液に加えた。混合物を、室温で68時間攪拌した。0~50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1-((1s,4s)-4-アジド-1-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)スルホニル)-4-フルオロベンゼン(39.8 mg, 76%)を白色固体として得た。LC/MS(M+18)：545.4；¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 7.55(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.18(m, 2H), 7.01 - 6.92(m, 2H), 3.78(t, J=3.0 Hz, 1H), 2.64(td, J=13.7, 3.4 Hz, 2H), 2.41(d, J=12.7 Hz, 2H), 1.95(d, J=14.1 Hz, 2H), 1.54 - 1.41(m, 2H).

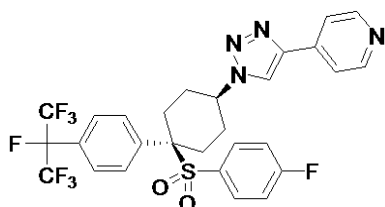
20

30

【0208】

工程B：4-(1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン

【化101】



40

1-((1s,4s)-4-アジド-1-(4-フルオロフェニル)スルホニル)シクロヘキシル)-4-(パーフルオロプロパン-2-イル)ベンゼン(18 mg, 0.034 mmol)、4-エチルピリジンHCl塩(10 mg, 0.072 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(3.72 mg, 0.019 mmol)、1M NaOH(0.072 mL, 0.072 mmol)および硫酸銅(II)(1.5 mg, 9.40 μmol)のTHF(0.5 mL)溶液を、安全な密封バイアル内において90 で19時間加熱した。追加の4-エチルピリジンHCl塩(12.5 mg)、硫酸銅(II)(5.8 mg)、アルコールビン酸ナトリウム(31.6 mg)、1M NaOH(121 μL)およびTHF(0.5 mL)を加えた。混合物を、90 で更に3.5時間加熱した。0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、4-(1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェ

50

ニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン(15.2 mg, 67%)を黄色固体として得た。LC/MS(M+1): 631.4; LC保持時間: 0.92分(HPLC分析の方法I); ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 8.73 - 8.68(m, 2H), 8.07(s, 1H), 7.80 - 7.75(m, 2H), 7.58(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.17(m, 2H), 7.00 - 6.92(m, 2H), 4.72 - 4.64(m, 1H), 2.91(ddd, J=14.1, 10.1, 3.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.70(m, 2H), 2.49 - 2.37(m, 2H), 2.19 - 2.06(m, 2H).

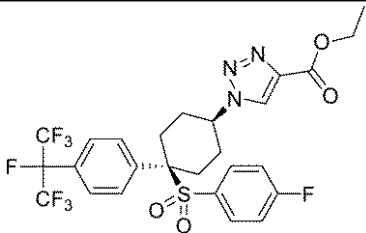
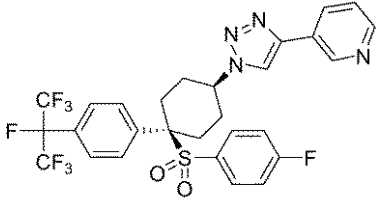
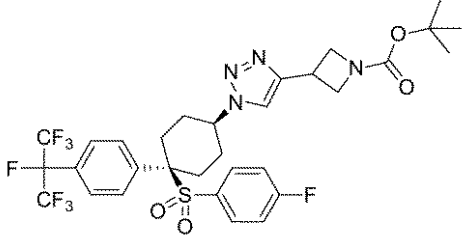
【0209】

以下の表3における実施例を、適切なアセチレンを置き換えて、上記実施例114に概説された手法と同じ手法にて製造した。

表3

【表3】

表3

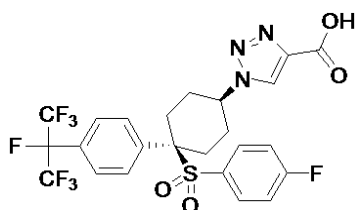
実施例番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
115		626.1	1.08	I
116		631.1	0.93	I
117		709.6	1.12	I

【0210】

実施例118

1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

【化102】



エチル 1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(10 mg, 0.016 mmol, 実施例115から)および1M NaOH(0.184 mL, 0.184 mmol)のTHF(0.184 mL)

溶液を、室温で2時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させた。残留物を、1M HCl(1 mL)を用いて磨砕して、濾過して、1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8.4 mg, 84%)を白色固体として得た。LC/MS(M+1): 598.0; LC保持時間: 1.01分(HPLC分析の方法I); ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 8.34(s, 1H), 7.58(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.41(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21(dd, J=8.9, 5.0 Hz, 2H), 6.97(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.67(br. s., 1H), 2.90 - 2.69(m, 4H), 2.49 - 2.36(m, 2H), 2.18 - 2.07(m, 2H).

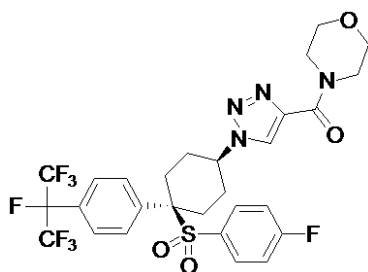
【0211】

実施例119

1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(モルホリノ)メタノン

10

【化103】



20

ヒューニツヒ塩基(10.08 μL, 0.058 mmol)を、1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(6.9 mg, 0.012 mmol, 実施例118から)、モルホリン(5 mg, 0.057 mmol)およびBOP(8 mg, 0.018 mmol)のアセトニトリル(0.5 mL)溶液に加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。溶液を、MeOH(1.5 mL)で希釈して、以下の条件を用いて分取LC/MSにより濾過した: カラム: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子; ガードカラム: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 15分かけて25~90%B、次いで100%Bにて5分間保持; 流速: 20 mL/min. 目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)(モルホリノ)メタノン(5.4 mg, 69%)を得た。LC/MS(M+1): 667.0; LC保持時間: 2.114分(HPLC分析の方法B); ¹H NMR(500 MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 8.36(s, 1H), 7.59 - 7.57(m, 2H), 7.48(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.22(dd, J=8.8, 5.1 Hz, 2H), 7.01(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.64 - 4.61(m, 1H), 4.28(br. s., 3H), 3.79(br. s., 5H), 2.78 - 2.60(m, 4H), 2.51(d, J=14.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.94(m, 2H).

30

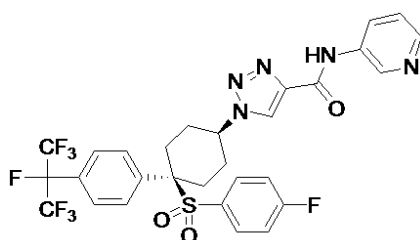
【0212】

実施例120

1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-N-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

40

【化104】



50

実施例119の合成と同様にして、表題化合物を実施例118から製造した。LC/MS(M+1) : 674.0 ; LC保持時間 : 2.140分 (HPLC分析の方法B) ; ¹H NMR(500 MHz、1 : 1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 9.04(br. s., 1H), 8.55(s, 1H), 8.39 - 8.32(m, 2H), 7.61 - 7.59(m, 2H), 7.56 - 7.46(m, 3H), 7.27 - 7.18(m, 2H), 7.01(t, J=8.5 Hz, 2H), 2.78 - 2.65(m, 4H), 2.52(d, J=14.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.95(m, 2H).

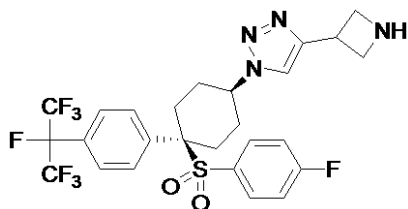
【 0 2 1 3 】

実施例121

1-(3-(1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン

工程A : 4-(アゼチジン-3-イル)-1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール

【 化 1 0 5 】

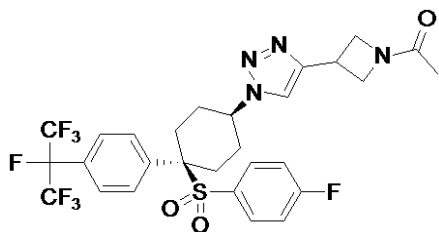


4M HCl/ジオキサン(150 μL, 0.60 mmol)を、tert-ブチル 3-(1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(15.4 mg, 0.022 mmol, 実施例117から)のCH₂Cl₂(150 μL)溶液に加えた。混合物を、室温で1時間攪拌した。溶媒を、蒸発させて、粗製4-(アゼチジン-3-イル)-1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾールHCl塩(14.4 mg)を白色固体として得た。LC/MS(M+1) : 609.1.

【 0 2 1 4 】

工程B : 1-(3-(1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン

【 化 1 0 6 】



無水酢酸(1.2 μL, 0.013 mmol)を、4-(アゼチジン-3-イル)-1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール・HCl塩(7 mg, 10.85 μmol)およびヒューニッヒ塩基(9.48 μL, 0.054 mmol)のCH₂Cl₂(0.3 mL)溶液に加えた。混合物を、室温で30分攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物を、MeOH(2 mL)に溶解して、溶液を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した : カラム : Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子 ; ガードカラム : Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; グラジエント : 15分かけて30 ~ 85%B、次いで100%Bにて5分間保持 ; 流速 : 20 mL/min. 目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させて、1-(3-(1-((1s,4s)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アゼ

チジン-1-イル)エタノン(3.7 mg, 51%)を得た。LC/MS(M+1) : 651.1 ; LC保持時間 : 2.013 分(HPLC分析の方法B) ; ¹H NMR(500 MHz, 1 : 1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 7.91(s, 1H), 7.58 - 7.56(m, 2H), 7.47(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.19(m, 2H), 7.00(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.62 - 4.53(m, 2H), 4.44 - 4.35(m, 2H), 4.12(dd, J=9.7, 6.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.97(m, 1H), 2.77 - 2.57(m, 4H), 2.48(d, J=14.2 Hz, 2H), 1.98(td, J=10.9, 4.0 Hz, 2H), 1.92(s, 3H) .

【 0 2 1 5 】

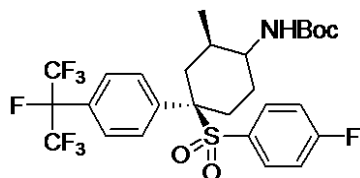
実施例122

rac-N-((2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)ニコチンアミド

10

工程A : rac-tert-ブチル(2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシルカルバメート

【 化 1 0 7 】



tert-ブチル((2R,4R)-4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-2-メチルシクロヘキシル)カルバメート(86 mg, 0.14 mmol)のアイソマー2のClCH₂CH₂Cl(2 mL)懸濁液に、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.056 mL, 0.42 mmol)を加えた。混合物を、安全な密封されたバイアル内において、60 で18時間加熱した。粗製生成物を、0 で、冷却したMeOH(2 mL)溶液にゆっくりと加えた。得られる溶液を濃縮した。0 ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、rac-tert-ブチル(2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシルカルバメート(44.7 mg, 52%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.17 - 7.11(m, 2H), 6.98 - 6.89(m, 2H), 4.86(d, J=8.8 Hz, 1H), 3.75(d, J=6.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.27(m, 3H), 2.11(t, J=13.7 Hz, 1H), 1.95(dd, J=14.2, 2.8 Hz, 1H), 1.48(s, 10H), 0.99(d, J=6.8 Hz, 3H) .

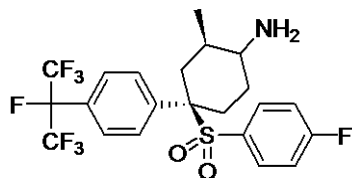
20

30

【 0 2 1 6 】

工程B : rac-(2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサミン

【 化 1 0 8 】



40

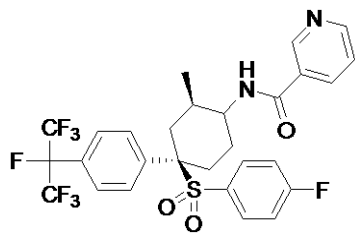
4M HCl/ジオキサン(0.5 mL, 2.0 mmol)を、rac-tert-ブチル(2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシルカルバメート(44.7 mg)のCH₂Cl₂(0.5 mL)溶液に加えた。混合物を、室温で2.5時間攪拌した。溶媒を、蒸発させて、rac-(2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサミンHCl塩(42 mg)を白色固体として得た。LC/MS(M+1) : 516.3 ; ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 7.56 - 7.54(m, 2H), 7.37(d, J=7.7 Hz, 2H), 7.21 - 7.13(m, 2H), 7.05 - 6.95(m, 2H), 3.25(br. s., 1H), 2.63 - 2.53(m, 1H), 2.49 - 2.24(m, 3H), 2.07(dd, J=15.3, 2.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.72(m, 1H), 1.71 - 1.58(m, 1H), 1.10(d, J=7.0 Hz, 3H) .

【 0 2 1 7 】

50

工程C: rac-N-((2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 1 0 9】



10

実施例119の合成と同様にして、表題化合物を、rac-(2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミンHCl塩とニコチン酸とをカップリングさせることにより製造した。LC/MS(M+1): 621.2; LC保持時間: 2.13分(HPLC分析の方法B); ¹H NMR(400 MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 8.98(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.68(dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.21(dt, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.49(m, 3H), 7.40(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.20 - 7.13(m, 2H), 7.02 - 6.95(m, 2H), 4.24(d, J=3.0 Hz, 1H), 2.51 - 2.44(m, 2H), 2.40(d, J=9.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.98(m, 1H), 1.75(br. s., 1H), 1.62 - 1.48(m, 1H), 1.04(d, J=6.8 Hz, 3H).

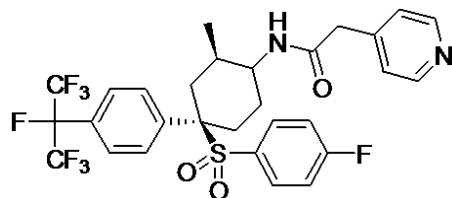
【 0 2 1 8 】

実施例123

20

N-((2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキシル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド

【化 1 1 0】



実施例119と同様にして、表題化合物を、rac-(2R,4R)-4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-メチル-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンアミンHCl塩(実施例122の工程Bから)を、2-(ピリジン-4-イル)酢酸とカップリングすることにより製造した。LC/MS(M+1): 635.2; LC保持時間: 2.08分(HPLC分析の方法B); ¹H NMR(400 MHz, 1:1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 8.50 - 8.41(m, 2H), 7.53(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.33(m, 4H), 7.18 - 7.11(m, 2H), 7.02 - 6.93(m, 2H), 3.96(d, J=2.8 Hz, 1H), 3.68(s, 2H), 2.46 - 2.23(m, 4H), 1.87(dd, J=14.3, 2.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.57(m, 1H), 1.49 - 1.36(m, 1H), 0.92(d, J=6.8 Hz, 3H).

【 0 2 1 9 】

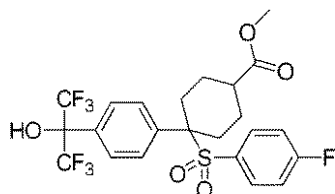
実施例124

40

4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-N-(ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド, ジアステレオマー1

工程A: メチル 4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキシレート, ジアステレオマー1

【化 1 1 1】



ジアステレオマー 1

塩化チオニル(0.079 mL, 1.079 mmol)を、4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸(190 mg, 0.360 mmol, 実施例92の工程Cから)のアイソマー1の攪拌したMeOH(2 mL)溶液に滴加した。混合物を、密封した安全なバイアル内において、65 °Cにて1時間加熱した。溶媒を、蒸発させて、メチル 4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキシレートを得て、これをさらなる精製をせずに(推定0.360 mmol)、次工程で使用した。LC/MS(M+18) : 560.3.

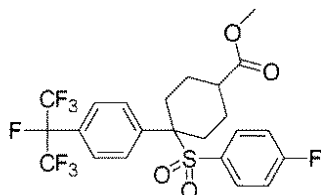
10

【 0 2 2 0】

工程B : メチル 4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキシレート, ジアステレオマー1

【化 1 1 2】

20



ジアステレオマー 1

メチル 4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキシレート(推定0.360 mmol)のCH₂Cl₂(2 mL)懸濁液に、(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.143 mL, 1.079 mmol)を加えた。混合物を、安全に密封されたバイアル内において、60 °Cで3.5時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、粗生成物を、0 °Cで、MeOH(2 mL)溶液にゆっくりと添加した。得られる溶液を濃縮した。0~100% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、メチル 4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキシレートのジアステレオマー1(164.5 mg, 84%)を白色固体として得た。LC/MS(M+18) : 562.3 ; ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.16(m, 2H), 6.98 - 6.91(m, 2H), 3.76(s, 3H), 2.59 - 2.39(m, 5H), 2.29(dd, J=14.3, 2.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.41(m, 2H).

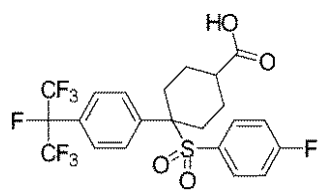
30

【 0 2 2 1】

40

工程C : 4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸, ジアステレオマー1

【化 1 1 3】



ジアステレオマー 1

メチル 4-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェ

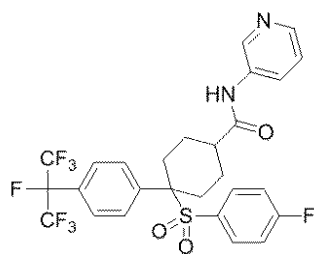
50

ニル)シクロヘキサンカルボキシレートジステレオマー1(164.5 mg, 0.302 mmol)/THF (1 mL)溶液に、1M NaOH(0.5 mL, 0.500 mmol)を加えた。混合物を、室温で17時間攪拌した。有機溶媒を蒸発させた。1M HCl(0.5 mL)を加えた。得られる懸濁液を濾過した。固体を、水(2 mL)で洗い、真空で乾燥させて、4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸ジステレオマー1(132 mg, 82%)を白色固体として得た。LC/MS(M+18) : 548.2 ; ¹H NMR(400 MHz, -CDCl₃) ppm 7.55(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.19(m, 2H), 6.96(t, J=8.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.42(m, 6H), 2.32(d, J=14.4 Hz, 1H), 1.59 - 1.47(m, 2H)。

【0222】

工程D : 4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-N-(ピリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボキサミド, ジステレオマー1

【化114】



ジステレオマー 1

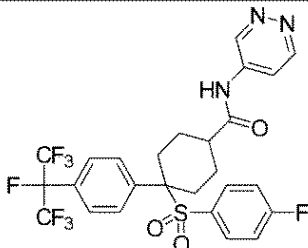
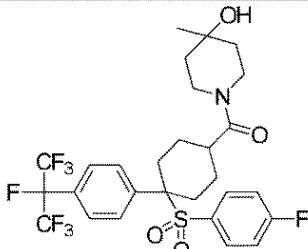
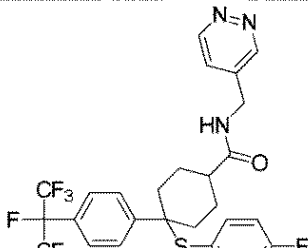
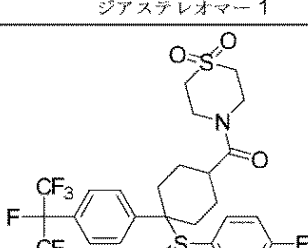
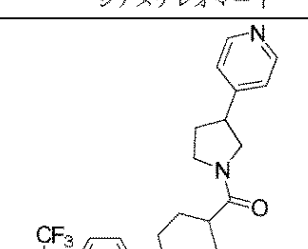
実施例119の合成と同様にして、表題化合物を、4-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-(4-(パーフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボン酸をピリジン-3-アミンとカップリングすることにより製造した。LC/MS(M+1) : 607.1 ; LC保持時間 : 2.10分 (HPLC分析の方法B) ; ¹H NMR(400 MHz, 1 : 1のCDCl₃-CD₃OD混合物) ppm 8.63(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22(dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.12(m, 1H), 7.58 - 7.53(m, 2H), 7.44(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.33(dd, J=8.7, 5.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.21(m, 2H), 7.00(t, J=8.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.76(m, 2H), 2.57(d, J=3.5 Hz, 1H), 2.43(d, J=13.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.18(m, 2H), 1.69 - 1.56(m, 2H)。

【0223】

以下の表4における実施例の化合物を、適切なアミンを置き代えて、上記実施例124において概説した方法と同じ方法で製造した。

【表 4 - 1】

表 4

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
125	 <p>ジアステレオマー 1</p>	608.0	2.112	B
126	 <p>ジアステレオマー 1</p>	628.1	2.196	B
127	 <p>ジアステレオマー 1</p>	622.3	1.93	B
128	 <p>ジアステレオマー 1</p>	648.3	2.13	B
129	 <p>ジアステレオマー 1</p>	661.0	2.20	B

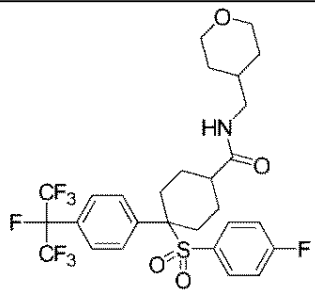
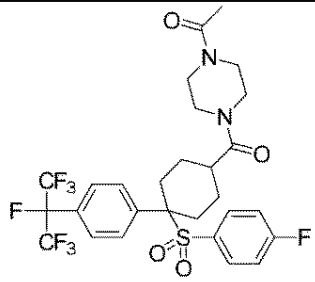
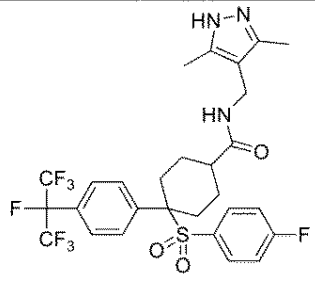
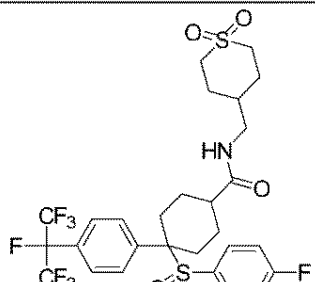
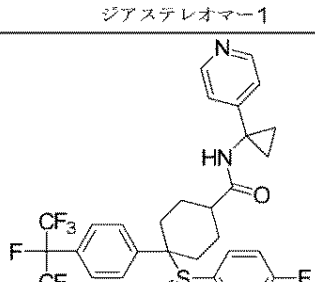
10

20

30

40

【表 4 - 2】

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
130	 <p>ジアステレオマー 1</p>	628.0	2.15	B
131	 <p>ジアステレオマー 1</p>	641.0	2.05	B
132	 <p>ジアステレオマー 1</p>	638.0	2.03	B
133	 <p>ジアステレオマー 1</p>	676.1	2.03	B
134	 <p>ジアステレオマー 1</p>	647.1	2.10	B

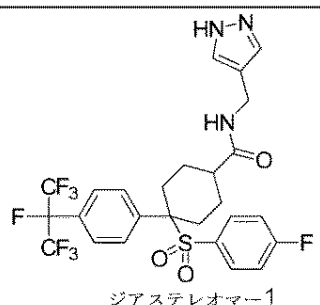
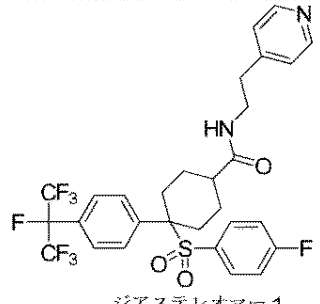
10

20

30

40

【表 4 - 3】

実施例 番号	構造	MS 実測値 (M+1)	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法
135	 ジアステレオマー1	610.2	1.98	B
136	 ジアステレオマー1	635.2	2.05	B

【 0 2 2 4 】

一般的なROR SPA結合アッセイ

リガンド候補とROR との結合は、シンチレーションプロキシミティアッセイ(SPA)の結合アッセイを用いて、 $[^3\text{H}]$ 25-ヒドロキシコレステロール(Perkin Elmer NET674250UC)との競合により計測した。N末端Hisタグを付けたヒトROR のリガンド結合ドメイン(A262-S507)は、E. coliで発現され、ニッケルアフィニティークロマトグラフィーを用いて精製された。15 μg /ウェルのROR (A262-S507)は、室温で10分間、PBS緩衝溶液(0.5% 脂肪酸不含BSA(Gemini Bio-Products, Cat. #700-107P)および0.1% グリセロール(Sigma Cat# G5516)を含有)(Invitrogen # 14190-144)中で、3倍の連続希釈物中で種々の濃度の試験化合物と共に、16.6 μM ~ 0.28 nMの範囲の最終濃度にてインキュベーションされた。その後、10nMの $[^3\text{H}]$ 25-ヒドロキシコレステロールを添加して、この反応を10分間インキュベートした。銅-His Tag-PVT Beads(Perkin Elmer cat # RPNQ0095)(10mg/mL)を加えて、混合物を60分間インキュベートした。この反応を、TopCount Microplate scintillation plate reader(Perkin Elmer)にて読み取った。濃度範囲にわたる試験化合物の競合データは、試験化合物の非存在にて特異的に結合した放射性リガンドの%阻害として(全シグナルの%)プロットした。非特異的結合について校正した後に、 IC_{50} 値を決定した。 IC_{50} 値を、 $[^3\text{H}]$ 25-ヒドロキシコレステロールの特異的結合を50%まで低下させるために必要な試験化合物の濃度として定義して、4パラメーターロジスティック方程式を用いて計算して、正規化データを適合させた。ROR 結合アッセイにおける本発明の幾つかの化合物の IC_{50} 値は、以下に示される。

【 0 2 2 5 】

【表 5 - 1】

実施例#	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
1	0.08
2	0.61
3	0.18
4	0.129
5	0.066
6	0.405
7	0.112
8	0.089
9	0.121
10	0.237
11	3.394
12	0.040
13	1.201
14	0.280
15	3.680
16	0.398
17	0.130
18	0.024
19	1.015
20	0.089
21	2.596
22	0.020
23	0.053
24	0.075
25	0.091

10

20

30

40

【表 5 - 2】

実施例#	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
26	0.085
27	0.121
28	0.106
29	0.110
30	0.073
31	1.702
32	0.111
33	0.039
34	2.458
35	0.033
36	0.029
37	0.037
38	0.762
39	0.024
40	0.048
41	0.434
42	0.131
43	1.061
44	0.055
45	1.966
46	0.045
47	0.375
48	0.034
49	0.113
50	0.080

10

20

30

40

【表 5 - 3】

実施例#	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
51	0.102
52	0.120
53	0.062
54	0.081
55	0.177
56	0.176
57	0.119
58	0.079
59	0.046
60	0.028
61	0.297
62	0.291
63	0.058
64	1.493
65	1.814
66	1.318
67	0.093
68	0.134
69	0.233
70	1.230
72	1.526
73	0.140
74	1.538
75	1.678
76	2.052

10

20

30

40

【表 5 - 4】

実施例#	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
77	0.429
78	0.811
79	2.420
80	0.163
81	0.243
82	3.919
83	0.094
84	0.172
85	1.364
86	0.158
87	3.854
88	0.241
89	1.782
90	2.877
91	0.192
92	0.124
93	0.989
94	0.397
95	0.193
96	0.549
97	0.065
98	0.051
99	0.158
100	1.908
101	1.731

10

20

30

40

【表 5 - 5】

実施例#	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
102	1.443
103	0.057
104	0.103
105	0.305
106	0.039
107	0.078
108	0.062
109	0.171
110	0.100
111	0.813
112	0.064
113	0.075
114	0.079
115	0.082
116	0.299
117	1.445
118	0.289
119	0.141
120	0.917
121	0.224
122	1.028
123	0.145
124	0.070
125	0.099
126	0.128

10

20

30

40

【表 5 - 6】

実施例#	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
127	0.076
128	0.286
129	0.083
130	0.064
131	0.309
132	0.099
133	0.047
134	0.050
135	0.128
136	0.113

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 207/27	(2006.01)	C 0 7 D 207/27	Z
C 0 7 D 207/277	(2006.01)	C 0 7 D 207/277	
C 0 7 D 211/48	(2006.01)	C 0 7 D 211/48	
C 0 7 D 211/62	(2006.01)	C 0 7 D 211/62	
C 0 7 D 211/78	(2006.01)	C 0 7 D 211/78	
C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/30	
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 213/56	(2006.01)	C 0 7 D 213/56	
C 0 7 D 213/71	(2006.01)	C 0 7 D 213/71	
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	C 0 7 D 213/75	
C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	A
C 0 7 D 231/14	(2006.01)	C 0 7 D 231/14	
C 0 7 D 231/56	(2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
C 0 7 D 237/20	(2006.01)	C 0 7 D 237/20	
C 0 7 D 237/24	(2006.01)	C 0 7 D 237/24	
C 0 7 D 239/28	(2006.01)	C 0 7 D 239/28	
C 0 7 D 241/24	(2006.01)	C 0 7 D 241/24	
C 0 7 D 249/04	(2006.01)	C 0 7 D 249/04	5 0 6
C 0 7 D 277/60	(2006.01)	C 0 7 D 277/60	
C 0 7 D 295/096	(2006.01)	C 0 7 D 295/096	
C 0 7 D 295/112	(2006.01)	C 0 7 D 295/112	
C 0 7 D 295/185	(2006.01)	C 0 7 D 295/185	
C 0 7 D 295/215	(2006.01)	C 0 7 D 295/215	
C 0 7 D 309/08	(2006.01)	C 0 7 D 309/08	
C 0 7 D 335/02	(2006.01)	C 0 7 D 335/02	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/10	
A 6 1 K 31/122	(2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 31/145	(2006.01)	A 6 1 K 31/145	
A 6 1 K 31/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/16	
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165	
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/215	(2006.01)	A 6 1 K 31/215	
A 6 1 K 31/265	(2006.01)	A 6 1 K 31/265	
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 31/277	(2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/382	(2006.01)	A 6 1 K 31/382	
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397	

A 6 1 K	31/4015	(2006.01)	A 6 1 K	31/4015	
A 6 1 K	31/415	(2006.01)	A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/416	(2006.01)	A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)	A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)	A 6 1 K	31/4409	
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/445	(2006.01)	A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/45	(2006.01)	A 6 1 K	31/45	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/455	(2006.01)	A 6 1 K	31/455	
A 6 1 K	31/48	(2006.01)	A 6 1 K	31/48	
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K	31/50	(2006.01)	A 6 1 K	31/50	
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/54	(2006.01)	A 6 1 K	31/54	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	

(72)発明者 ジンウー・ドワン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンスストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンズ・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンスストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンズ・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ビン・ジアン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンスストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンズ・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アナンタ・カルマカル

インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォー
ス・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナシ
ョナル・リミテッド内

(72)発明者 アルン・クマール・ゲブタ

インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォー
ス・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナシ
ョナル・リミテッド内

(72)発明者 ジョンホイ・ルー

- アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 キャロリン・エイ・ワイゲルト
アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 吉海 周

- (56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 0 8 7 8 2 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 0 1 2 3 6 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 0 1 2 3 7 (J P , A)
特表 2 0 0 8 - 5 4 4 9 7 8 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 0 1 1 2 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 2 8 6 6 9 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 3 / 1 6 9 5 8 8 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 3 / 0 9 2 9 3 9 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 2 / 1 5 8 7 8 4 (W O , A 2)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)